

審議結果報告書

平成 30 年 11 月 30 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ザバクサ配合点滴静注用
[一 般 名] セフトロザン硫酸塩／タゾバクタムナトリウム
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 2 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 11 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 30 年 11 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ザバクサ配合点滴静注用

[一 般 名] セフトロザン硫酸塩／タゾバクタムナトリウム

[申 請 者] MSD 株式会社

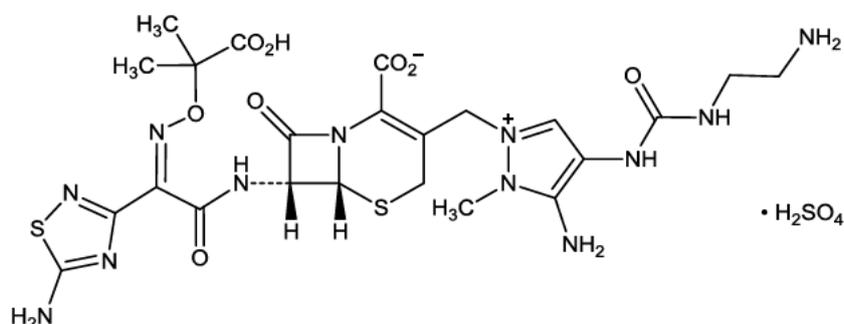
[申請年月日] 平成 30 年 2 月 28 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にセフトロザン硫酸塩 1,147 mg (セフトロザンとして 1,000 mg) 及びタゾバクタムナトリウム 537 mg (タゾバクタムとして 500 mg) を含有する用時溶解注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品及び (2) 新医療用配合剤

[化学構造]

<セフトロザン硫酸塩>



分子式：C₂₃H₃₀N₁₂O₈S₂•H₂SO₄

分子量：764.77

化学名：

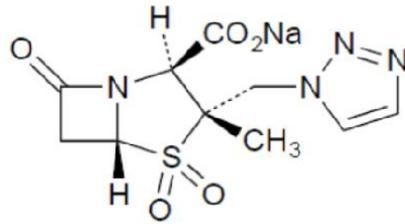
(日本名)

(6*R*,7*R*)-3-[(5-アミノ-4-[[2-アミノエチル]カルバモイル]アミノ}-1-メチル-1*H*-ピラゾール-2-イウム-2-イル)メチル]-7-[(2*Z*)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-[[2-カルボキシプロパン-2-イル]オキシ]イミノ}アセトアミド]-8-オキシノ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタ-2-エン-2-カルボン酸 一硫酸塩

(英名)

(6*R*,7*R*)-3-[(5-Amino-4-[[2-aminoethyl]carbamoyl]amino}-1-methyl-1*H*-pyrazol-2-ium-2-yl)methyl]-7-[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[[2-carboxypropan-2-yl]oxy]imino}acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate monosulfate

<タゾバクタムナトリウム>



分子式：C₁₀H₁₁N₄NaO₅S

分子量：322.27

化学名：

(日本名)

(2*S*,3*S*,5*R*)-3-メチル-7-オキソ-3-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-4-チア-1-アザビスクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸 4,4-ジオキシドナトリウム

(英名)

Monosodium(2*S*,3*S*,5*R*)-3-methyl-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

<適応菌種>

本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌

<適応症>

膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

[用法及び用量]

通常、成人には1回 1.5 g (タゾバクタムとして 0.5 g/セフトロザンとして 1 g) を1日3回 60分かけて点滴静注する。

なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成30年9月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ザバクサ配合点滴静注用 1.5 g (申請時)
- [一般名] セフトロザン硫酸塩/タゾバクタムナトリウム
- [申請者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成30年2月28日
- [剤形・含量] 1バイアル中にセフトロザン硫酸塩 1,147 mg (セフトロザンとして 1,000 mg) 及びタゾバクタムナトリウム 537 mg (タゾバクタムとして 500 mg) を含有する用時溶解注射剤
- [申請時の効能・効果] <適応菌種>
本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌、バクテロイデス属
<適応症>
敗血症、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍
- [申請時の用法・用量] 通常、成人には1回 1.5 g (タゾバクタムとして 0.5 g/セフトロザンとして 1 g) を1日3回 60分かけて点滴静注する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 20
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 27
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 35
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 44
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 67
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 68

[略語等一覧]

別記のとおり。

2.3 製剤

2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアル中にセフトロザン硫酸塩 1,147 mg（セフトロザンとして 1,000 mg）及び TAZ ナトリウム 537 mg（TAZ として 500 mg）を含有する用時溶解凍結乾燥注射剤である。製剤には、無水クエン酸、塩化ナトリウム及び L-アルギニンが添加剤として含まれる。

2.3.2 製造方法

製剤は、薬液調製、無菌ろ過、凍結乾燥、XXXXXXXXXX、充填、打栓、巻き締め、表示、包装、試験及び保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、また、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程にそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- 重要品質特性の特定
- セフトロザン中間製品の管理項目及び管理値の設定
- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定及び工程管理の設定

表 3 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験
XXXXXXXXXX	製造方法、規格試験

2.3.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー及び紫外可視吸収スペクトル）、pH、純度試験〔溶状及び類縁物質（液体クロマトグラフィー）〕、水分、エンドトキシン、製剤均一性〔含量均一性試験（液体クロマトグラフィー）〕、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再調製時間及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.3.4 製剤の安定性

実施された主な安定性試験は表 4 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	5 ± 3°C	—	ガラスバイアル+ XXXXXXXXXX	36 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	25 ± 2°C	60 ± 5%RH	ゴム栓+アルミニウムキャップ	36 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充填し、これをXXXXXXXXXXゴム栓及びアルミニウムキャップで密栓し、遮光下、2～8°Cで保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬セフトロザン硫酸塩及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、原薬 TAZ ナトリウムについては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する資料に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

セフトロザンの薬理作用は、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験において検討された。TAZ ナトリウムについては、効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験が提出された。なお、以降の項で用いる菌種の略語一覧は表 5 のとおりである。

表 5 菌種略語一覧

略語	学名	略語	学名
<i>B. caccae</i>	<i>Bacteroides caccae</i>	<i>M. morgani</i>	<i>Morganella morgani</i>
<i>B. distasonis</i>	<i>Bacteroides distasonis</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>B. fragilis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>B. thetaiotaomicron</i>	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>C. amalonaticus</i>	<i>Citrobacter amalonaticus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>C. braakii</i>	<i>Citrobacter braakii</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>C. freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>C. koseri</i>	<i>Citrobacter koseri</i>	<i>S. anginosus</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>E. aerogenes</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>S. constellatus</i>	<i>Streptococcus constellatus</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>S. intermedius</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>E. avium</i>	<i>Enterococcus avium</i>	<i>S. mitis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>S. oralis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>S. parasanguis</i>	<i>Streptococcus parasanguis</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>		

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗菌活性

3.1.1.1 国内臨床分離株に対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1.35、4.2.1.1.36)

国内の感染症患者由来²⁾の臨床分離株(分離年:2011~2013年及び2016年)に対する各種抗菌薬の抗菌活性が CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法又は寒天平板希釈法により検討され、結果は表 6 (分離年:2011~2013年)及び表 7 (分離年:2016年)のとおりであった。

表 6 国内臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌活性 (2011~2013年)

検討株	株数	MIC _{50/90} (又は MIC 範囲 ^{c)}) µg/mL						
		セフトロザン (TAZ 存在下 ^{d)})	PIPC (TAZ 存在下 ^{d)})	CAZ	CFPM	IPM	MEPM	LVFX
<i>E. coli</i> ^{a)}	100	0.12/0.5	2/4	0.25/8	≤0.06/8	0.12/0.25	≤0.06/≤0.06	0.12/32
<i>E. coli</i> (ESBL 産生)	19	0.5/1	4/32	16/128	16/>128	0.12/0.5	≤0.06/≤0.06	16/64
<i>K. pneumoniae</i> ^{a,b)}	100	0.12/0.25	2/4	0.12/0.5	≤0.06/0.12	0.25/0.5	≤0.06/≤0.06	≤0.06/0.25
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL 産生)	2	(0.25, 0.25)	(4, 4)	(0.5, 2)	(2, 4)	(0.12, 0.12)	(≤0.06, ≤0.06)	(≤0.06, 2)
<i>K. pneumoniae</i> (MBL 産生)	1	(32)	(8)	(32)	(128)	(1)	(32)	(1)
<i>K. oxytoca</i>	30	0.12/0.25	2/2	0.12/0.25	≤0.06/≤0.06	0.25/0.5	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06
<i>P. mirabilis</i> ^{a)}	80	0.25/0.5	0.25/0.5	≤0.06/0.25	≤0.06/16	1/2	≤0.06/≤0.06	≤0.06/8

²⁾ 2011~2013年分離株については、歯肉膿瘍、蜂窩織炎、頬部膿瘍、骨膜炎、上顎骨炎、咽頭炎、気管支炎、肺炎、尿路感染、膀胱炎、膣炎、腎盂腎炎等の患者由来。2016年分離株については、副鼻腔炎、肺炎、膀胱炎、膣・尿道炎等の患者由来。

検討株	株数	MIC _{50/90} (又は MIC 範囲 ^{o)}) µg/mL						
		セフトロザン (TAZ 存在下 ^{d)})	PIPC (TAZ 存在下 ^{d)})	CAZ	CFPM	IPM	MEPM	LVFX
<i>P. mirabilis</i> (ESBL 産生)	31	0.25/0.5	0.25/0.5	0.25/0.25	8/32	1/2	≤0.06/0.12	2/32
<i>E. cloacae</i>	50	0.25/2	2/64	0.25/64	≤0.06/0.25	0.5/1	≤0.06/≤0.06	≤0.06/0.12
<i>P. aeruginosa</i> ^{b)}	100	0.5/2	8/64	2/32	2/32	1/16	0.5/8	0.5/32
<i>P. aeruginosa</i> (MBL 産生)	4	(>64)	(2 - 32)	(>128)	(>128)	(>128)	(>128)	(64 - >128)
<i>S. anginosus</i>	50	4/4	0.25/0.25	4/4	0.5/0.5	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	1/1
<i>S. constellatus</i>	100	4/4	0.25/0.5	4/8	0.5/1	≤0.06/≤0.06	0.12/0.25	0.5/1
<i>S. salivarius</i>	23	0.5/1	0.5/2	1/2	≤0.06/0.5	≤0.06/0.12	≤0.06/0.12	1/2

a) ESBL 産生株を含む、b) MBL 産生株を含む、c) 2 株以下は個別値、d) TAZ 濃度は 4 µg/mL

表 7 国内臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌活性 (2016 年)

検討株	株数	MIC _{50/90} (又は MIC 範囲 ^{p)}) µg/mL						
		セフトロザン (TAZ 存在下 ^{q)})	PIPC (TAZ 存在下 ^{q)})	CAZ	CFPM	IPM	MEPM	LVFX
<i>S. aureus</i> (メチシリン感 性 ^{a)} : MSSA)	50	16/32	0.5/1	8/8	2/2	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	0.25/1
<i>S. aureus</i> (メチシリン耐 性 ^{b)} : MRSA)	50	64/>64	16/64	32/>128	8/>128	≤0.06/32	0.5/16	16/>128
<i>S. epidermidis</i> (メチシリ ン感 ^{c)} : MSSE)	20	8/8	0.12/0.25	4/8	0.5/1	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	0.25/4
<i>S. epidermidis</i> (メチシリ ン感 ^{d)} : MRSE)	50	32/64	1/4	16/64	4/16	0.12/4	1/8	4/128
CNS(メチシリン感 ^{e)})	20 ^{p)}	8/16	0.25/0.5	8/8	1/1	≤0.06/≤0.06	≤0.06/0.12	0.12/4
CNS(メチシリン耐 ^{f)})	50 ^{p)}	32/>64	2/>128	32/>128	4/>128	0.12/64	1/32	4/128
<i>E. faecalis</i>	50	32/64	2/4	>128/>128	32/64	1/1	2/4	1/2
<i>E. faecium</i>	50	>64/>64	>128/>128	>128/>128	>128/>128	>128/>128	>128/>128	64/128
<i>E. avium</i>	25	>64/>64	32/128	>128/>128	64/>128	2/8	8/32	2/2
<i>S. pneumoniae</i> (ペニシリン感 ^{g)})	25	1/2	≤0.06/≤0.06	2/4	0.25/1	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	1/1
<i>S. pneumoniae</i> (ペニシリン耐 ^{h)})	25	4/64	4/8	16/128	1/4	0.25/0.5	0.5/0.5	1/2
<i>S. pyogenes</i>	50	0.12/0.12	≤0.06/≤0.06	0.12/0.12	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	0.5/2
<i>S. agalactiae</i>	50	0.5/0.5	0.25/0.25	0.5/1	≤0.06/0.12	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	1/32
<i>S. mitis</i> group	20	0.5/1	≤0.06/0.25	1/4	0.12/0.25	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	1/16
<i>S. anginosus</i>	20	2/4	0.12/0.12	2/2	0.25/0.25	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	0.5/1
<i>S. constellatus</i>	20	4/4	0.12/0.25	4/4	0.5/1	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	0.5/0.5
<i>S. salivarius</i>	10	0.25/1	0.25/0.5	0.25/1	≤0.06/0.12	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	1/1
<i>S. intermedius</i>	10	4/4	0.12/0.12	2/4	0.25/0.5	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	1/1
<i>E. coli</i>	100 ^{k)}	0.25/0.5	2/4	0.25/8	≤0.06/8	0.12/0.25	≤0.06/≤0.06	0.12/32
<i>E. coli</i> (ESBL 産生)	15	0.5/0.5	4/8	8/64	64/>128	0.12/0.5	≤0.06/≤0.06	32/32
<i>K. pneumoniae</i>	100 ^{k)}	0.25/0.5	2/4	0.25/2	≤0.06/2	0.12/0.5	≤0.06/≤0.06	≤0.06/1
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL 産生)	13	0.5/1	4/32	4/128	8/>128	0.12/0.5	≤0.06/≤0.06	0.5/2
<i>K. oxytoca</i>	100 ^{k)}	0.12/0.5	1/8	0.12/5	≤0.06/≤0.06	0.12/0.5	≤0.06/≤0.06	≤0.06/0.5
<i>K. oxytoca</i> (ESBL 産生)	6	(0.5 - 4)	(>128)	(0.5 - 4)	(4 - 8)	(0.12 - 0.25)	(≤0.06)	(≤0.06 - 16)
<i>P. mirabilis</i>	100 ^{k,l)}	0.25/0.5	0.25/1	≤0.06/0.5	≤0.06/16	0.5/2	≤0.06/≤0.06	0.12/16
<i>P. mirabilis</i> (IPM 低感受性 ^{g)})	15	0.25/0.5	0.25/1	≤0.06/0.5	≤0.06/32	2/4	≤0.06/≤0.06	0.12/4
<i>P. mirabilis</i> (ESBL 産生)	35	0.25/0.5	0.5/1	0.25/1	8/32	1/1	≤0.06/≤0.06	4/64
<i>P. vulgaris</i>	100 ^{l)}	0.5/0.5	0.25/0.5	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	1/2	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06
<i>P. vulgaris</i> (IPM 低感受性 ^{g)})	31	0.5/0.5	0.25/0.5	≤0.06/≤0.06	≤0.06/0.12	2/2	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06
<i>Citrobacter</i> spp.	100 ^{l)}	0.12/0.25	2/4	0.25/1	≤0.06/0.12	0.25/1	≤0.06/≤0.06	≤0.06/0.25
<i>Citrobacter</i> spp. (AmpC 産生)	1	(1)	(16)	(64)	(0.25)	(0.5)	≤0.06	(1)
<i>E. cloacae</i>	100 ^{l,m)}	0.25/1	2/16	0.25/32	≤0.06/0.5	0.5/1	≤0.06/≤0.06	≤0.06/0.25
<i>E. cloacae</i> (IPM 低感受性 ^{g)})	2	(0.06, 0.25)	(0.5, 4)	(0.25, 0.5)	(≤0.06, 0.12)	(2)	(≤0.06)	(≤0.06)
<i>E. cloacae</i> (AmpC 産生)	15	1/8	32/128	64/>128	0.5/2	0.25/0.25	≤0.06/0.12	≤0.06/1
<i>E. aerogenes</i>	100 ^{l,m)}	0.25/2	2/32	0.5/32	≤0.06/0.25	1/2	≤0.06/≤0.06	≤0.06/0.12

検討株	株数	MIC _{50/90} (又は MIC 範囲 ^{p)}) µg/mL						
		セフトロザン (TAZ 存在下 ^{q)})	PIPC (TAZ 存在下 ^{q)})	CAZ	CFPM	IPM	MEPM	LVFX
<i>E. aerogenes</i> (IPM 低感受性 ^{g)})	33	0.25/0.5	2/16	0.5/2	≤0.06/0.12	2/2	≤0.06/≤0.06	≤0.06/0.12
<i>E. aerogenes</i> (AmpC 産生)	20	2/4	32/64	32/64	0.25/0.5	1/2	≤0.06/≤0.06	≤0.06/0.5
<i>Serratia marcescens</i>	100 ^{l,m)}	0.5/1	4/16	0.25/1	0.12/0.5	0.5/1	≤0.06/≤0.06	1/2
<i>Serratia marcescens</i> (IPM 低感受性 ^{g)})	2	(0.5, 0.5)	(8, 16)	(0.5, 8)	(0.12, 8)	(2, 16)	(≤0.06, 2)	(≤0.06, 16)
<i>Serratia marcescens</i> (AmpC 産生)	22	0.5/1	16/64	0.5/1	0.25/1	0.5/1	≤0.06/0.12	1/8
<i>M. morgani</i>	100 ^{l,m)}	0.25/0.25	0.25/0.5	0.12/1	≤0.06/≤0.06	2/2	≤0.06/≤0.06	≤0.06/0.25
<i>M. morgani</i> (IPM 低感受性 ^{g)})	65	0.25/0.25	0.25/0.5	0.12/1	≤0.06/≤0.06	2/2	≤0.06/0.12	≤0.06/1
<i>M. morgani</i> (AmpC 産生)	6	(0.12 - 0.5)	(0.12 - 1)	(4 - 64)	(≤0.06)	(1 - 2)	(≤0.06)	(≤0.06 - 1)
<i>Providencia</i> spp.	100 ^{l,m)}	0.25/4	2/16	1/8	≤0.06/8	1/2	≤0.06/0.12	4/32
<i>Providencia</i> spp. (IPM 低感受性 ^{g)})	19	1/64	8/64	4/64	4/32	2/4	0.12/0.25	8/32
<i>Providencia</i> spp. (AmpC 産生)	23	4/16	8/64	8/32	2/16	1/2	≤0.06/0.25	4/32
<i>Pantoea agglomerans</i>	5	(0.06 - 0.25)	(0.5 - 4)	(0.12 - 1)	(≤0.06)	(0.12 - 0.5)	(≤0.06)	(≤0.06)
<i>P. aeruginosa</i>	100 ^{l,m,n)}	1/2	8/64	4/32	2/16	2/32	0.25/32	0.5/32
<i>P. aeruginosa</i> (IPM 低感受性 ^{h)})	24	1/>64	32/128	8/>128	8/>128	16/128	32/>128	16/>128
<i>P. aeruginosa</i> (MBL 産生)	6	(64 - >64)	(16 - 128)	(128 - >128)	(128 - >128)	(16 - >128)	(64 - >128)	(32 - >128)
<i>P. aeruginosa</i> (AmpC 産生)	15	1/2	64/>128	16/64	8/32	2/16	1/32	1/16
<i>Acinetobacter</i> spp.	50	≤0.03/0.5	≤0.06/4	2/8	1/4	0.12/0.25	0.12/0.5	0.12/2
<i>Burkholderia cepacia</i>	25	1/2	16/32	4/8	16/64	4/8	2/4	2/16
<i>M. catarrhalis</i>	25	0.12/0.25	≤0.06/≤0.06	0.12/0.25	1/2	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06
<i>Haemophilus influenzae</i>	25 ^{o)}	0.25/4	≤0.06/0.25	0.12/1	0.12/4	0.5/1	≤0.06/0.25	≤0.06/≤0.06
<i>Haemophilus influenzae</i> (β-ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性 ⁱ⁾)	25	2/4	≤0.06/0.12	0.5/1	2/2	1/2	0.12/0.25	≤0.06/≤0.06
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	25	≤0.03/≤0.03	≤0.06/≤0.06	0.5/0.5	0.12/0.25	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	0.5/0.5
<i>B. fragilis</i>	14	0.06/0.25	0.25/1	32/>128	32/>128	0.12/2	0.12/2	4/128
<i>B. thetaiotaomicron</i>	6	(0.12 - 64)	(8 - 16)	>128	>128	(0.25 - 1)	(0.25 - 2)	(4 - 32)
<i>B. distasonis</i>	3	(32 - 64)	(4 - >128)	>128	>128	(1 - 16)	(0.25 - 1)	(2 - 4)
<i>B. caccae</i>	2	(0.06, 0.06)	(4, 4)	(64, >128)	(128, >128)	(0.12, 0.12)	(0.25, 0.25)	(32, 32)
<i>Prevotella</i> spp.	25	≤0.03/≤0.03	≤0.06/≤0.06	1/16	2/64	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	1/2
<i>Fusobacterium</i> spp.	25	2/8	≤0.06/≤0.06	1/4	0.5/2	≤0.06/0.12	≤0.06/≤0.06	1/16

a) オキサシリンの MIC が 2 µg/mL 以下、b) オキサシリンの MIC が 4 µg/mL 以上、c) オキサシリンの MIC が 0.25 µg/mL 以下、d) オキサシリンの MIC が 0.5 µg/mL 以上、e) ペニシリンの MIC が 0.06 µg/mL 以下、f) ペニシリンの MIC が 2 µg/mL 以上、g) IPM の MIC が 2 µg/mL 以上、h) IPM の MIC が 4 µg/mL 以上、i) ABPC の MIC が 2 µg/mL 以上、j) *S. epidermidis* を含まない、k) ESBL 産生株を含む、l) IPM 耐性株を含む、m) AmpC 産生株を含む、n) MBL 産生株を含む、o) β-ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性株を含まない、p) 2 株以下は個別値、q) TAZ 濃度は 4 µg/mL

3.1.1.2 国内外の臨床試験における臨床分離株に対する抗菌活性 (CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2)

国内外第Ⅲ相試験 (014 試験、013 試験、10-04/05 試験及び 10-08/09 試験) の臨床分離株に対する TAZ 存在下のセフトロザンの抗菌活性が検討された。結果は表 8 のとおりであった。

表 8 国内外第Ⅲ相試験の臨床分離株（申請適応菌種）に対するセフトロザンの抗菌活性

試験の対象疾患	菌株	国内第Ⅲ相試験			海外第Ⅲ相試験		
		例数	MIC ^{a)} (μg/mL)		例数	MIC ^{a)} (μg/mL)	
			範囲	MIC ₉₀		範囲	MIC ₉₀
UTI（国内：014 試験、海外：10-04/05 試験）	<i>E. coli</i>	76	0.06 - 0.5	0.25	261	0.0625 - 128	0.5
	<i>C. koseri</i>	1	0.12	—	—	—	—
	<i>C. amalonaticus</i>	—	—	—	1	0.25	—
	<i>C. freundii</i>	—	—	—	1	0.25	—
	<i>K. pneumoniae</i>	7	0.06 - 0.5	—	25	0.25 - 64	8
	<i>K. oxytoca</i>	—	—	—	2	(0.25, 0.25)	—
	<i>E. aerogenes</i>	1	0.12	—	3	0.125 - 16	—
	<i>E. cloacae</i>	—	—	—	6	1 - 128	—
	<i>P. mirabilis</i>	3	0.25 - 0.25	—	10	0.25 - 0.5	0.5
	<i>P. vulgaris</i>	2	(0.25, 0.5)	—	—	—	—
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0.5	—	7	0.5 - 128	—
IAI（国内：013 試験、海外：10-08/09 試験）	<i>Streptococcus</i> spp.	—	—	—	12	0.125 - 64	8
	<i>Streptococcus</i> α-hemolytic	2	(0.5, 0.5)	—	—	—	—
	<i>S. anginosus</i>	11	1 - 4	4	30	0.125 - 16	8
	<i>S. constellatus</i>	10	≤0.03 - 8	—	18	0.0625 - 8	8
	<i>S. intermedius</i>	1	2	—	3	4 - 8	—
	<i>S. salivarius</i>	1	0.5	—	10	0.25 - 2	1
	<i>S. sanguinis</i>	1	0.25	—	2	(4, 4)	—
	<i>Streptococcus</i> β-hemolytic	—	—	—	1	4	—
	<i>S. agalactiae</i>	—	—	—	4	0.5 - 1	—
	<i>Streptococcus</i> spp., group c	—	—	—	2	(8, 8)	—
	<i>Streptococcus</i> spp. Viridans	—	—	—	64	0.0625 - 64	8
	<i>S. mitis</i>	—	—	—	4	0.25 - 2	—
	<i>S. oralis</i>	—	—	—	2	(1, 64)	—
	<i>S. parasanguis</i>	—	—	—	7	0.0625 - 8	—
	<i>E. coli</i>	41	0.06 - 0.5	0.25	201	0.0625 - 128	0.5
	<i>C. amalonaticus</i>	1	0.12	—	—	—	—
	<i>C. braakii</i>	1	0.12	—	1	0.25	—
	<i>Citrobacter farmeri</i>	1	0.12	—	1	0.25	—
	<i>C. freundii</i>	2	(0.12, 0.25)	—	7	0.25 - 2	—
	<i>C. koseri</i>	1	0.12	—	2	(0.25, 0.25)	—
	<i>Klebsiella</i>	1	0.25	—	—	—	—
	<i>K. oxytoca</i>	5	0.12 - 0.12	—	12	0.125 - 1	0.5
	<i>K. pneumoniae</i>	12	0.12 - 0.25	0.25	28	0.25 - 16	2
	<i>E. aerogenes</i>	1	0.12	—	3	0.25 - 0.5	—
	<i>E. cloacae</i>	2	(0.25, 16)	—	21	0.25 - 64	8
	<i>P. vulgaris</i>	1	0.5	—	5	1 - 8	—
	<i>P. mirabilis</i>	—	—	—	11	0.5 - 16	1
	<i>P. aeruginosa</i>	9	0.5 - 1	—	25	0.03125 - 4	1
	<i>Bacteroides</i> spp.	7	4 - >64	—	1	32	—
	<i>B. caccae</i>	3	1 - 64	—	2	(0.5, 0.5)	—
	<i>B. capillosus</i>	1	≤0.03	—	—	—	—
	<i>B. fragilis</i>	21	≤0.03 - 8	4	41	0.125 - 32	1
	<i>B. ovatus</i>	3	8 - 8	—	37	0.0625 - 256	64
<i>B. stercoris</i>	1	≤0.03	—	7	0.0625 - 2	—	
<i>B. thetaiotaomicron</i>	8	16 - >64	—	20	0.5 - 64	64	
<i>B. vulgatus</i>	1	64	—	13	1 - 16	16	
<i>Bacteroides uniformis</i>	—	—	—	7	8 - 32	—	

—：該当なし

a) 2 株以下は個別値

3.1.1.3 β-ラクタマーゼ産生株に対する抗菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1.16、4.2.1.1.43、4.3:101³⁾、4.3:120⁴⁾、5.4:56⁵⁾)

ESBL 産生菌に対するセフトロザン (TAZ 存在下又は非存在下) の抗菌活性が CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討された。結果は表 9 のとおりであり、TAZ 非存在下と比較して TAZ 存在下で、ESBL 産生菌に対するセフトロザンの抗菌活性が高く、セフトロザンと TAZ の濃度比が 2:1 の場合においてセフトロザンの抗菌活性が最も高いことが示された。

表 9 ESBL 産生菌に対するセフトロザンの抗菌活性

検討株	ESBL 型	セフトロザンの MIC (µg/mL)					
		セフトロザン 単独	TAZ 存在下 (セフトロザン : TAZ の濃度比)			TAZ 存在下 TAZ 濃度	
			2:1	4:1	8:1	4 µg/mL	8 µg/mL
<i>E. coli</i> ATCC25922	ESBL 非産生	0.5					
<i>E. coli</i> NIH-J	ESBL 非産生	0.06					
<i>K. pneumoniae</i> ATCC43816	ESBL 非産生	1.4					
<i>K. pneumoniae</i> 216	ESBL 非産生	1					
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	ESBL 非産生	0.5					
<i>P. aeruginosa</i> 4304A	ESBL 非産生	0.7					
<i>P. aeruginosa</i> PO2	ESBL 非産生	0.5					
<i>P. aeruginosa</i> 313	ESBL 非産生	1					
<i>E. coli</i> 6042	TEM-10	22.4	2	4	8	2	1
<i>K. pneumoniae</i> 4105	TEM-26、SHV-1	>64	11.2	16	22.4	16	11.2
<i>K. pneumoniae</i> 4110	TEM-10、SHV-1	>64	5.6	11.2	32	8	4
<i>K. pneumoniae</i> 81-1260A	CTX-M-3、AmpC	44.8	2	4	8	2	1
<i>E. cloacae</i> 81-1291A	SHV-5	11.2	2	1.4	4	1	0.7

β-ラクタマーゼ産生株に対する各被験薬の抗菌活性が CLSI の標準法に準拠した寒天平板希釈法又は International Organization for Standardization に準拠した微量液体希釈法により検討された結果は表 10 及び表 11 のとおりであった。

表 10 β-ラクタマーゼ産生株に対する各被験薬の抗菌活性 (寒天平板希釈法)

検討株	MIC (µg/mL)							
	セフトロザン (TAZ 存在下)	PIPC (TAZ 存在下)	CAZ	CFPM	ドリペネム	ゲンタマイ シン	CPFX	ポリミキ シン B
<i>K. pneumoniae</i> (SHV-1 産生)	0.12	4	0.25	0.06	0.03	0.5	0.03	2
<i>K. pneumoniae</i> (DHA-1 産生)	0.12	8	8	0.12	0.03	8	1	2
<i>E. cloacae</i> (AmpC 低産生)	0.25	4	0.5	0.06	0.06	0.5	0.015	2
<i>E. cloacae</i> (AmpC 高産生)	2	128	64	2	0.06	0.5	0.008	1
<i>E. coli</i> (TEM-1 高産性)	0.06	>256	0.5	0.5	0.015	0.5	0.015	1
<i>E. coli</i> (CTX-M-15 産生)	0.12	8	32	32	0.03	1	128	2

表 11 β-ラクタマーゼ産生株に対する各被験薬の抗菌活性 (微量液体希釈法)

検討株	MIC 範囲 (µg/mL)						
	セフトロザン	セフトロザン (TAZ 存在下)	CAZ (クラブラン酸 存在下)	CAZ (TAZ 存在 下)	PIPC (TAZ 存在 下)	AMPC (クラブラン酸 存在下)	ABPC (スルバクタ ム存在下)
<i>E. coli</i>							
CTX-M-14 産生	<0.25 - >64	<0.25 - 4	<0.25 - 2	<0.5 - 1	<1 - >128	4 - 32	8 - >64
CTX-M-15 産生	2 - >64	<0.25 - 64	<0.25 - >0.64	<0.5 - 64	<1 - >128	8 - >64	8 - >64
CTX-M-2 産生	8 - 32	<0.25 - 4	<0.25 - 1	<0.5 - 4	2 - 128	8 - 16	8 - 16

³⁾ Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:2390-4

⁴⁾ Diagn Microbiol Infect Dis 2011; 70: 137-41

⁵⁾ Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 1577-82

検討株	MIC 範囲 (µg/mL)						
	セフトロザン	セフトロザン (TAZ 存在下)	CAZ (クラブラン酸 存在下)	CAZ (TAZ 存在下)	PIPC (TAZ 存在下)	AMPC (クラブラン酸 存在下)	ABPC (スルバクタム存在下)
SHV-5 産生	2 - 8	<0.25 - 2	<0.5 - 1	8 - 16	32 - 128	16 - 32	>64
SHV-12 産生	2 - 16	<0.25 - 4	<0.25 - >32	<0.5 - 32	4 - 128	4 - 64	4 - >64
<i>K. pneumoniae</i>							
CTX-M-14 産生	2 - 32	<0.25 - 1	<0.25 - 0.5	<0.5 - 1	8 - 32	16	32 - >64
CTX-M-15 産生	16 - >64	<0.25 - >64	<0.25 - 32	<0.5 - >64	4 - >128	4 - 64	16 - >64
CTX-M-2 産生	8	<0.25	<0.25	<0.5	2	16	32
SHV-5 産生	8 - >64	<0.25 - 64	<0.25 - >32	1 - >64	4 - >128	8 - 64	32 - >64

K. pneumoniae (KPC-2 産生株) に対する各被験薬の MIC (範囲) は、セフトロザン (TAZ 存在下) で 16→16 µg/mL、CAZ で 64→64 µg/mL、IPM で 4→8 µg/mL、PIPC (TAZ 存在下) で >64 µg/mL であった。

3.1.2 作用機序

3.1.2.1 セフトロザンの作用機序 (CTD 4.2.1.1.5、参考 CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)

P. aeruginosa (PAO1 株) 及び *E. coli* (MG1655 株) の各 PBP に対する各被験薬の結合親和性が、被験薬と結合していない PBP を検出する蛍光標識試薬を用いて検討された。蛍光強度を 50% 抑制するために必要な被験薬の濃度が IC₅₀ とされ、その結果は表 12 のとおりであった。

表 12 各 PBP に対する各被験薬の結合親和性

	IC ₅₀ (µg/mL)					
	<i>P. aeruginosa</i> (PAO1 株)			<i>E. coli</i> (MG1655 株)		
	セフトロザン	CAZ	IPM	セフトロザン	CAZ	IPM
PBP1a/b	—	—	—	0.91	0.21	0.070
PBP1a	0.15	0.037	0.11	—	—	—
PBP1b	1.36	0.92	0.054	2.22	0.30	0.12
PBP1c	—	—	—	>50	1.72	0.025
PBP2	>50	>50	0.047	>50	23.8	<0.005
PBP3	0.0066	0.0027	0.17	0.026	0.0057	4.1
PBP4	0.49	0.58	<0.0015	>50	>50	<0.0015
PBP5/6	—	—	—	>50	>50	0.073
MIC (µg/mL) ^{a)}	0.5	4	1	0.25	0.5	0.25

— : 検出されず

a) CLSI の標準法を一部変更した微量液体希釈法により検討

P. aeruginosa (PAO1 株) を、1/2×MIC のセフトロザン (0.25 µg/mL) 存在下で培養後、細胞染色され、細菌形態が観察された結果、長いフィラメントの形成を伴う隔壁形成の阻害が観察された。この結果から、セフトロザンは、細菌の隔壁形成に関連する PBP3 活性⁶⁾ を阻害することが示唆された。

3.1.2.2 TAZ の β-ラクタマーゼ阻害作用 (CTD 4.2.1.1.53)

クラス A の β-ラクタマーゼ (TEM-1、CTX-M-15 及び CTX-M-14) に対する TAZ の阻害活性が検討された。結果は表 13 のとおりであった。

表 13 β-ラクタマーゼに対する各被験薬の阻害作用

	IC ₅₀ (µmol/L)		
	TAZ	クラブラン酸	スルバクタム
TEM-1	0.002 ± 0.0001	0.143 ± 0.015	0.223 ± 0.017
CTX-M-15	0.003 ± 0.0002	0.037 ± 0.002	0.335 ± 0.063
CTX-M-14	0.004 ± 0.0001	0.120 ± 0.010	0.438 ± 0.077

⁶⁾ Mol Microbiol 2006; 62: 84-99

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 耐性選択試験 (CTD 4.2.1.1.8、4.2.1.1.10、4.2.1.1.12、参考 CTD 4.2.1.1.13~4.2.1.1.16)

P. aeruginosa (PAO1 株) を 4~16 × MIC の各被験薬存在下で 48 時間培養後の菌量を指標として、低感受性株出現頻度が検討された。結果は表 14 のとおりであった。

表 14 各被験薬存在下での低感受性株出現頻度^{a)}

被験薬濃度 ^{b)}	セフトロザン	CAZ	CFPM	IPM ^{c)}
4 × MIC 検討 1	<6.1 × 10 ⁻⁹	4.3 × 10 ⁻⁷	—	>6.1 × 10 ⁻⁶
4 × MIC 検討 2	1.10 × 10 ⁻⁸	7.9 × 10 ⁻⁷	<4.5 × 10 ⁻⁸	—
8 × MIC 検討 1	<6.1 × 10 ⁻⁹	3.7 × 10 ⁻⁷	—	<6.1 × 10 ⁻⁹
8 × MIC 検討 2	<4.5 × 10 ⁻⁹	6.2 × 10 ⁻⁷	<4.5 × 10 ⁻⁸	—
16 × MIC 検討 1	<6.1 × 10 ⁻⁹	1.2 × 10 ⁻⁸	—	<6.1 × 10 ⁻⁹
16 × MIC 検討 2	<4.5 × 10 ⁻⁹	1.6 × 10 ⁻⁷	—	—

— : 検討されず^{a)}

a) 被験薬存在下で 48 時間培養後の菌量/被験薬非存在下で 48 時間培養後の菌量、b) 各被験薬の MIC は、検討 1 では CLSI の標準法に準拠した寒天平板希釈培地法により検討され、検討 2 では CLSI の標準法を一部改変した微量液体希釈法により検討された、c) シラスタチン存在下

上述の検討 2 における各被験薬存在下での培養後に選択された *P. aeruginosa* (PAO1 株) について、AmpC の発現量及び MIC が検討された。結果は表 15 のとおりであった。

表 15 各被験薬存在下で培養後に選択された菌株における AmpC 活性の変化及び MIC

検討株	選択培地	AmpC 活性	AmpC 活性の変化 ^{a)}	MIC ^{b)} (µg/mL)		
				セフトロザン	CAZ	CFPM
PAO1 (親株)		24		0.5	2	2
Aa2	セフトロザン	8	0.33	4	8	8
Ab1	セフトロザン	11	0.46	4	4	8
Ab2	セフトロザン	6	0.25	4	8	4
Ab3	セフトロザン	8.5	0.35	8	4	4
Ab4	セフトロザン	7.5	0.31	4	4	4
A3	CFPM	3,619	151	4	128	32
B1	CFPM	4,028	168	2	64	32
B3	CFPM	2,932	122	2	64	32
B4	CFPM	2,591	108	2	64	32
Fa2	CAZ	1,233	51.38	2	64	32
Fb1	CAZ	1,111.5	46.31	2	64	32
Fa1	CAZ	972	40.50	2	64	32
Fb2	CAZ	907.5	37.81	2	64	32
Fc1	CAZ	1,039	43.29	16	64	32

a) 選択株における活性/親株における活性

b) CLSI の標準法を一部改変した微量液体希釈法により検討

P. aeruginosa (PAO1 株) を 1/4 × MIC の各被験薬存在下で 5 日間連続継代培養後の MIC の変化が寒天平板希釈法により検討された。その結果、培養後の各被験薬の MIC は培養前と比較して、セフトロザンで 4 倍 (2 µg/mL)、CAZ で 32 倍 (64 µg/mL)、IPM で 16 倍 (16 µg/mL)、CPFX で 16 倍 (2 µg/mL) に上昇した。

また、3 種類の *P. aeruginosa* (低 MIC 株、中程度 MIC 株及び高 MIC 株⁷⁾) を、各被験薬存在下で段階的に各被験薬の濃度を上げながら、16 日間連続継代培養後の MIC の変化が検討された。結果は表 16 のとおりであった。

⁷⁾ 培養前の低 MIC 株、中程度 MIC 株及び高 MIC 株に対する各被験薬の MIC は、セフトロザンで 0.5 µg/mL、2 µg/mL 及び 16 µg/mL、CAZ で 1 µg/mL、4 µg/mL 及び 32 µg/mL、MEPM で 0.25 µg/mL、16 µg/mL 及び 32 µg/mL

表 16 16日間連続継代培養後の各 *P. aeruginosa* に対する各被験薬の MIC^{a)} (µg/mL)

検討株	セフトロザン	CAZ	MEPM
低 MIC 株	32 - 256	2,048 - >2,048	128 - 256
中程度 MIC 株	8	512 - 1,024	32
高 MIC 株	512	2,048 - >2,048	256

a) 微量液体希釈法により検討

Hollow fiber infection model⁸⁾ において、*P. aeruginosa* (PAO1 株及び臨床分離株) 及び *E. coli* (CTX-M-15 産生株) が培養され、種々の濃度のセフトロザン及び TAZ が 8 時間ごとに添加された。10 日間培養後に選択された菌株が、各菌株の MIC の 3 倍濃度のセフトロザン及び TAZ を含む培地に播種され、播種 10 日後の菌量が検討された。その結果、*E. coli* では、セフトロザン/TAZ の高用量 (750/375、1,000/500 及び 1,500/750 mg) において、低感受性株は選択されず、低中用量 (125/62.5、250/125 及び 500/250 mg) において、低感受性株が選択された。*P. aeruginosa* (PAO1 株) では、セフトロザン/TAZ のいずれの用量 (500/250~2,000/1,000 mg) でも低感受性株は選択されなかった。*P. aeruginosa* (臨床分離株) では、セフトロザン/TAZ の低用量 (62.5/31.25 mg) 及び高用量 (1,000/500、2,000/100 mg) では低感受性株は選択されず、中用量 (125/62.5、250/125 及び 500/250 mg) において低感受性株が選択された。

3.1.3.2 変異等を導入した株に対する抗菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1.3、4.2.1.1.17)

ampD、*dacB* 又は *oprD* に変異等を導入した⁹⁾ *P. aeruginosa* を用いて、AmpC の発現及びポーリンの欠損又は変異が各被験薬の抗菌活性に及ぼす影響が検討された。結果は表 17 のとおりであった。

表 17 *P. aeruginosa* (PAO1 株) 及びその変異株に対する各被験薬の抗菌活性

検討株 (<i>P. aeruginosa</i>)	MIC (µg/mL) ^{a)}							<i>ampC</i> 発現量変化 ^{b)}	
	セフトロザン	CAZ	CFPM	PIPC (TAZ 存在下)	AZT	IPM	MEPM	Cefoxitin 処理前	Cefoxitin 処理後
PAO1 (親株)	0.5	2	2	2	4	2	0.5	—	50 ± 14
PAΔD (<i>ampD</i> 欠損株)	0.5	8	4	16	8	2	2	48 ± 4	134 ± 11
PAΔDDh3 (<i>ampD</i> 及び <i>ampDh3</i> 欠損株)	1	32	8	128	32	2	2	191 ± 52	1,014 ± 297
PAΔDDh3Dh2 (<i>ampD</i> 、 <i>ampDh2</i> 及び <i>ampDh3</i> 欠損株)	1	32	8	128	32	1	1	1,020 ± 87	1,105 ± 88
PAΔdB (<i>dacB</i> 欠損株)	1	32	16	64	32	2	0.5	21 ± 11	232 ± 67
PAΔDdB (<i>ampD</i> 及び <i>dacB</i> 欠損株)	2	64	32	256	128	2	2	1,770 ± 414	1,950 ± 480
PAOD1 (<i>oprD</i> 変異株)	0.5	2	2	2	4	16	1	—	—
PAOD2 (<i>oprD</i> 変異株)	0.5	2	2	4	4	8	2	—	—
PAOD3 (<i>oprD</i> 変異株)	0.5	2	2	4	4	16	2	—	—

— : 検討されず

a) CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討

b) Cefoxitin (50 µg/mL) 処理後の各株における *ampC* 発現量/cefoxitin (50 µg/mL) 処理前の親株における *ampC* 発現量。Cefoxitin は β-ラクタマーゼの発現を誘導することが報告されている (Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:1780-7)。

ampC が部分的又は完全に活性化された 12 種類の臨床分離株に対する各被験薬の抗菌活性が検討された。これらの菌株に対する各被験薬の MIC_{50/90} は、セフトロザン (TAZ 存在下) で 2/8 µg/mL、CAZ で >32/>32 µg/mL、PIPC (TAZ 存在下) で >64/>64 µg/mL、*oprD* 発現が減少している臨床分離株に対する MIC_{50/90} は、それぞれ 1/2 µg/mL、8/>32 µg/mL、16/>64 µg/mL であった。

薬剤排出ポンプを過剰発現させた¹⁰⁾ *P. aeruginosa* を用いて、各被験薬の抗菌活性が検討された。結果は表 18 のとおりであった。

⁸⁾ Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 2661-7

⁹⁾ 外膜タンパクであるポーリン (OprD) の不活化や抑制、AmpD や DacB (PBP4) の不活化による AmpC の過剰発現、薬剤排出ポンプの過剰発現等が、細菌の β-ラクタム系抗菌薬に対する主な耐性獲得機構と報告されている (Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:1213-7)。

¹⁰⁾ 3 つのサブユニットからの薬剤排出ポンプ (MexA-MexB-OprM、MexC-MexD-OprJ、MexE-MexF-OprN 及び MexX-MexY-OprM) が、*P. aeruginosa* の β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性獲得に関与すると報告されている (J Med Microbiol 2009; 58: 1133-48)。

表 18 *P. aeruginosa* 及びその薬剤排出ポンプ過剰発現株に対する各被験薬の抗菌活性

検討株 (<i>P. aeruginosa</i>)	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^{a)}					
	セフトロザン ^{b)}	CAZ	CFPM	IPM	AZT	PIPC (TAZ 存在下)
PAO1 (親株)	0.5	2	1	1	4	4
PAO1-1455 (<i>mexA-mexB-oprM</i> 過剰発現株)	0.5	8	8	1	>16	32
PAO1-921OF (<i>mexC-mexD-oprJ</i> 過剰発現株)	0.25	1	4	0.25	1	4
PAO1-Tokai#1 (<i>mexE-mexF-oprN</i> 過剰発現株)	0.25	1	0.5	4	2	2
GB2 (親株、臨床分離株)	8	>32	16	0.5	>16	>64
GB2-542Lev (<i>mexX-mexY</i> 過剰発現株)	8	>32	16	1	>16	>64

a) CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討

b) TAZ (4 $\mu\text{g/mL}$) 存在下での検討でも、セフトロザンの MIC は同程度であった。

3.1.4 *in vivo* 抗菌活性

3.1.4.1 敗血症モデルマウスに対する抗菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1.48、4.2.1.1.49)

各菌株 (臨床分離株) を腹腔内に接種し、敗血症を発症させたマウス (各群 8 例) に、菌接種 2、4 及び 6 時間後に被験薬が皮下投与され、菌接種 5 日後まで観察された。菌接種 5 日後に 50% のマウスを生存させる濃度が ED₅₀ とされ、結果は表 19 のとおりであった。

表 19 敗血症モデルマウスに対する各被験薬の ED₅₀

検討菌株	接種菌量 (CFU)	ED ₅₀ (mg/kg)			
		セフトロザン	セフトロザン (TAZ 存在下 ^{a)})	CAZ	PIPC (TAZ 存在下 ^{b)})
<i>E. coli</i> C14 (ESBL 非産生株)	2.0×10 ⁶	0.9	0.3	0.4	14.7
<i>E. coli</i> C11 (ESBL 産生株)	5.0×10 ⁷	192.3	25.9	25.6	>300
<i>E. coli</i> C12 (ESBL 産生株)	4.0×10 ⁶	123.3	25.5	263.3	>300
<i>K. pneumoniae</i> C4 (ESBL 非産生株)	3.0×10 ⁷	32.8	30.0	17.7	195.7
<i>K. pneumoniae</i> C1 (ESBL 産生株)	4.0×10 ⁷	>300	47.5	20.8	>300
<i>K. pneumoniae</i> C2 (ESBL 産生株)	7.0×10 ⁸	183.3	44.9	>300	>300

a) 用量比 2:1、b) 用量比 8:1

3.1.4.2 尿路感染モデルマウスに対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1.47)

各菌株を尿路感染させた¹¹⁾ マウス (各群雌 6 例) に、菌接種 5 時間後に 1 回、並びに菌接種 2 及び 3 日後に 1 日 2 回、被験薬が皮下投与され、菌接種 4 日後の腎臓中の菌量が測定された。結果は表 20 のとおりであった。

表 20 尿路感染モデルマウスにおける各被験薬投与後の腎臓中の菌量

検討菌株	接種菌量 (CFU)	被験薬	腎臓中の菌量 (log ₁₀ CFU)	
			被験薬濃度 : 0.5 mg/kg	被験薬濃度 : 2 mg/kg
<i>P. aeruginosa</i> 93 (CAZ 感性)	2.1 × 10 ⁴	溶媒	8.01±0.05	
		セフトロザン	4.52 ± 0.41	3.29 ± 0.14
		CAZ	5.57 ± 0.16	4.57 ± 0.41
		IPM/シラスタチン	6.08 ± 0.41	4.73 ± 0.24
		CPFEX	5.02 ± 0.24	2.95 ± 0.35
検討菌株	接種菌量 (CFU)	被験薬	被験薬濃度 : 2 mg/kg	被験薬濃度 : 10 mg/kg
<i>P. aeruginosa</i> 18064 (CAZ 及び CPFEX 耐性)	2.2 × 10 ⁴	溶媒	7.54±0.26	
		セフトロザン	3.97 ± 0.63	2.33 ± 0.33
		CAZ	6.61 ± 0.37	5.66 ± 0.34
		IPM/シラスタチン	6.69 ± 0.22	4.58 ± 0.39
		CPFEX	7.33 ± 0.34	6.35 ± 0.27

平均値 ± 標準偏差

¹¹⁾ 卵管子宮口に菌株を接種した後、尿への流出を防ぐために卵管子宮口を塞ぐことにより作製

3.1.4.3 肺感染モデルマウスに対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1.47)

各菌株を鼻腔内接種された好中球減少症モデルマウス¹²⁾ (各群 6 例) に、菌接種 3 及び 6 時間後、並びに菌接種 2 及び 3 日後に 1 日 2 回、被験薬が皮下投与され、菌接種 4 日後の肺中の菌量が測定された。結果は表 21 のとおりであった。

表 21 好中球減少症発症肺感染モデルマウスにおける各被験薬投与後の肺中の菌量

検討菌株	接種菌量 (CFU)	被験薬	菌量 (log ₁₀ CFU)	
			2 mg/kg	10 mg/kg
<i>P. aeruginosa</i> 93 (CAZ 感性)	2.0 × 10 ³	被験薬濃度	2 mg/kg	10 mg/kg
		溶媒	6.93 ± 0.22	
		セフトロザン	3.40 ± 0.28	2.54 ± 0.05
		CAZ	4.93 ± 0.09	3.59 ± 0.10
		IPM/シラスタチン	3.09 ± 0.18	2.41 ± 0.15
		CPFX	3.04 ± 0.14	2.38 ± 0.21
<i>P. aeruginosa</i> 18064 (CAZ 及び CPFX 耐性)	2.2 × 10 ⁴	被験薬濃度	10 mg/kg	50 mg/kg
		溶媒	7.27 ± 0.07	
		セフトロザン	3.06 ± 0.20	1.82 ± 0.07
		CAZ	6.12 ± 0.24	4.63 ± 0.25
		IPM/シラスタチン	3.74 ± 0.19	2.21 ± 0.04
		CPFX	6.84 ± 0.08	5.65 ± 0.26
<i>K. pneumoniae</i> 19014	1.6 × 10 ⁶	被験薬濃度	0.5 mg/kg	2 mg/kg
		溶媒	7.84 ± 0.12	
		セフトロザン	2.72 ± 0.08	1.72 ± 0.19
		CAZ	4.51 ± 0.49	1.81 ± 0.17
		IPM/シラスタチン	5.34 ± 0.52	2.73 ± 0.18
		CPFX	2.22 ± 0.29	< 1.18

平均値 ± 標準偏差

3.1.4.4 熱傷感染モデルマウスに対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1.47)

背中にエタノールを塗布することにより作製された熱傷モデルマウス (各群 6 例) の熱傷部位に菌株が接種された。菌接種 3 及び 6 時間後、並びに菌接種 2 及び 3 日後に 1 日 2 回、被験薬が皮下投与され、菌接種 4 日後の熱傷部位の菌量が測定された。結果は表 22 のとおりであった。

表 22 熱傷感染マウスにおける各被験薬投与後の熱傷部位の菌量

検討菌株	接種菌量 (CFU)	被験薬	菌量 (log ₁₀ CFU)	
			10 mg/kg	50 mg/kg
<i>P. aeruginosa</i> 93 (CAZ 感性)	4.0 × 10 ⁴	被験薬濃度	10 mg/kg	50 mg/kg
		溶媒	8.12 ± 0.05	
		セフトロザン	4.27 ± 0.26	2.21 ± 0.33
		CAZ	7.59 ± 0.16	5.58 ± 0.42
		IPM/シラスタチン	6.80 ± 0.42	5.31 ± 0.23
		CPFX	2.15 ± 0.07	<1.00
<i>P. aeruginosa</i> 18063 (CAZ 及び CPFX 耐性)	3.2 × 10 ⁵	被験薬濃度	10 mg/kg	50 mg/kg
		溶媒	7.80 ± 0.18	
		セフトロザン	5.35 ± 0.35	3.46 ± 0.14
		CAZ	7.58 ± 0.13	6.49 ± 0.14
		IPM/シラスタチン	6.90 ± 0.13	6.16 ± 0.32
		CPFX	7.96 ± 0.08	7.44 ± 0.13

平均値 ± 標準偏差

3.1.4.5 大腿部感染好中球減少症モデルマウスに対する抗菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1.43、5.4:56^{s)})

セフトロザン

P. aeruginosa (27853 株又は PO2 株) を大腿部に接種した好中球減少症モデルマウス¹³⁾ に、菌接種から 3 時間ごとにセフトロザン、CAZ (それぞれ 200 mg/kg) 又は生理食塩液が皮下投与され、大腿部の菌

¹²⁾ 菌株接種の 4~5 日前にシクロフォスファミドを腹腔内投与することにより作製。

¹³⁾ 菌株接種の 4 及び 1 日前にシクロフォスファミドを投与することにより作製。

量が経時的に測定された¹⁴⁾。菌接種 12 時間後の大腿部菌量の減少速度 (27853 株及び PO2 株) は、セフトロザン投与群で -0.21 及び $-0.26 \log_{10}$ CFU/h、CAZ 投与群で -0.16 及び $-0.13 \log_{10}$ CFU/h であった。

セフトロザン/TAZ

ESBL 産生菌¹⁵⁾ を大腿部に接種した好中球減少症モデルマウス¹³⁾ に、菌接種 3 時間後からセフトロザン (6 時間ごとに 400 mg/kg 又は 800 mg/kg) 及び TAZ (セフトロザン用量に対する比: 0、1/2、1/4、1/8) が投与され、投与開始から 24 時間後の大腿部の菌量が検討された。結果は表 23 のとおりであった。

表 23 大腿部感染好中球減少症マウスにおける被験薬投与後の大腿部の菌量の変化 (\log_{10} CFU)

検討株	セフトロザン投与量 (mg/kg)	セフトロザン単独	セフトロザンと TAZ の比			被験薬非投与
			2:1	4:1	8:1	
<i>E. coli</i> 6042	400	-0.32 ± 0.56	-1.91 ± 0.63	-1.31 ± 0.21	-1.15 ± 0.37	2.22 ± 0.17
<i>K. pneumoniae</i> 4105	400	1.76 ± 0.30	-0.21 ± 0.03	0.58 ± 0.35	1.28 ± 0.10	3.07 ± 0.10
	800	0.87 ± 0.77	-1.44 ± 0.40	-1.01 ± 0.25	0.53 ± 0.82	2.63 ± 0.37
<i>K. pneumoniae</i> 4110	400	1.05 ± 0.07	1.03 ± 0.04	0.91 ± 0.08	1.01 ± 0.05	1.82 ± 0.10
	800	0.29 ± 0.12	-0.53 ± 0.10	-0.41 ± 0.23	0.33 ± 0.92	1.57 ± 0.24
<i>K. pneumoniae</i> 81-1260A	400	-0.87 ± 0.41	-2.33 ± 0.50	-1.59 ± 0.86	-1.08 ± 0.57	3.15 ± 0.07
<i>E. cloacae</i> 81-1291A	400	-1.06 ± 0.30	-3.05 ± 0.37	-3.29 ± 0.57	-2.78 ± 0.30	2.04 ± 0.09

3.1.5 その他の作用

3.1.5.1 殺菌作用 (参考 CTD 4.2.1.1.19、4.2.1.1.37、4.2.1.1.44)

セフトロザン

各菌株を 1、4 及び 8 × MIC のセフトロザンに 24 時間曝露させた際の、菌の減少量を指標に、セフトロザンの殺菌作用¹⁶⁾ が検討された。検討された菌株は、いずれかの検討濃度で 24 時間曝露後に殺菌作用が認められ、*M. catarrhalis* は 1 × MIC で、*P. aeruginosa* (CAZ 感性株及び CAZ 低感受性株)、*E. coli* (CAZ 感性株) 及び *S. pneumoniae* は 4 × MIC で、*K. pneumoniae* (CAZ 感性株) は 8 × MIC でそれぞれ殺菌作用が認められた。

セフトロザン/TAZ

各臨床分離株に対する各被験薬 (TAZ 濃度: 4 µg/mL) の MIC 及び MBC が CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により測定された。結果は表 24 のとおりであった。

表 24 各菌株に対する各種抗菌薬の抗菌活性及び殺菌作用

検討株	株数	セフトロザン/TAZ		CAZ/TAZ	
		MIC (µg/mL)	MBC (µg/mL)	MIC (µg/mL)	MBC (µg/mL)
<i>E. coli</i> (ESBL 産生株)	20	0.25 - 1	0.25 - 4	0.12 - 1	0.25 - 2
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL 産生株)	20	0.12 - >32	0.12 - >32	0.12 - >32	0.12 - >32
<i>P. aeruginosa</i>	10 ^{a)}	0.5 - 8	0.5 - 32	2 - >32	2 - >32

a) CAZ 感性株及び CAZ 耐性株各 5 株

また、別の検討において、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* (いずれも ATCC 株各 1 株) に対するセフトロザン (0、1、4、16、64、256 µg/mL) /TAZ (4 µg/mL) の曝露 24 時間以内の殺菌作用が検討された。そ

¹⁴⁾ セフトロザン及び CAZ 投与群は、感染 2、4、6、9、12 時間後、生理食塩水投与群は感染 0、3、6、12 時間後に 3 例ずつ大腿部の菌量が測定された。

¹⁵⁾ 各検討株が産生する ESBL については表 9 参照

¹⁶⁾ 曝露開始時からの菌の減少量が、 $3 \log_{10}$ CFU/mL 以上の場合に「殺菌作用有」、 $3 \log_{10}$ CFU/mL 未満の場合に「殺菌作用無」と判定された。

の結果、セフトロザン濃度が 1~256 µg/mL の場合、*E. coli* に対しては曝露 4 時間以内に、*P. aeruginosa* に対しては曝露 24 時間以内に、薬剤非曝露対照と比べて 3 log₁₀ CFU/mL 以上の生菌数を減少させた。

3.1.5.2 抗菌作用持続効果（参考 CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.45）

E. coli (CTX-M-15 産生株、並びに CTX-M-15 及び TEM-1 産生株) をセフトロザン [4×MIC (4 µg/mL)] /TAZ (4 µg/mL) に 2 時間曝露させ、被験薬除去後の菌が 1 log₁₀ CFU/mL 以上増殖するまでの時間を指標に、セフトロザン/TAZ の PAE 及び TAZ の β-ラクタマーゼ阻害作用持続効果が検討された¹⁷⁾。その結果、セフトロザンの PAE 時間は 0.8 及び 0.9 時間、TAZ の β-ラクタマーゼ阻害作用持続時間は 2.1 及び 1.3 時間であった。

また、別の検討において、同様の方法¹⁷⁾により、*P. aeruginosa*、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* をセフトロザン [4×MIC (0.25~2 µg/mL)] /TAZ (4 µg/mL) に 2 時間曝露させ、被験薬除去後の PAE が検討されたが、PAE は認められなかった (PAE : -1.7~-0.3 時間)。

3.1.5.3 バイオフィームにおける抗菌活性（CTD 4.2.1.1.9）

P. aeruginosa [野生株及び変異株¹⁸⁾ (バイオフィーム形成株)] のバイオフィームにおけるセフトロザンの抗菌活性が検討された。その結果、セフトロザンは、野生株及び単変異株に対して、1×MIC (0.5 µg/mL) で、二重変異株に対しては 16×MIC (8 µg/mL) で薬剤非曝露対照と比べて 3 log₁₀ CFU/mL 以上の生菌数を減少させた。

3.1.5.4 *in vivo* PK/PD 指標の検討（参考 CTD 4.2.1.1.43、4.2.1.1.58）

E. coli 又は *K. pneumoniae* (いずれも β-ラクタマーゼ非産生株) を大腿部に接種した好中球減少症モデルマウス¹³⁾ (各群 3 例) に、菌接種 2 時間後にセフトロザンが投与され、投与 24 時間後の C_{max}/MIC、AUC/MIC 及び %T>MIC と大腿部の細菌数との関係が検討された。結果は表 25 のとおりであり、いずれの菌株についても、%T>MIC がセフトロザンの抗菌活性と最も関連する指標であった。

表 25 PK/PD 指標と各菌株に対するセフトロザンの抗菌活性との関係 [相関係数 (%)]

検討菌株	C _{max} /MIC	AUC/MIC	%T>MIC
<i>K. pneumoniae</i>	45.8	64.6	71.9
<i>E. coli</i>	56.5	73.2	74.1

また、β-ラクタマーゼ非産生の *E. coli* (2 株)、*K. pneumoniae* (2 株) 又は *P. aeruginosa* (3 株) を大腿部に接種した好中球減少症モデルマウス¹³⁾ (各群 3 例) に、菌接種 2 時間後にセフトロザンが投与され、セフトロザンの %T>MIC と大腿部の細菌数から、%T>MIC の目標値が検討された。静菌作用及び 1 log 殺菌作用に必要な %T>MIC (全菌株の平均値及び範囲) はそれぞれ 25.2 (21.4~28.5) % 及び 31.5 (26.7~35.3) % であった。

¹⁷⁾ PAE 時間： [セフトロザン/TAZ 曝露後の菌が、薬剤非含有の新鮮培地で 1 log₁₀ CFU/mL 以上増殖するまでの時間] - [被験薬非曝露後の菌が、薬剤非含有の新鮮培地で 1 log₁₀ CFU/mL 以上増殖するまでの時間]

β-ラクタマーゼ阻害作用持続時間： [セフトロザン/TAZ 曝露後の菌が、セフトロザン含有の新鮮培地で 1 log₁₀ CFU/mL 以上増殖するまでの時間] - [セフトロザン曝露後の菌が、セフトロザン含有の新鮮培地で 1 log₁₀ CFU/mL 以上増殖するまでの時間]

¹⁸⁾ 高頻度で DNA ミスマッチ変異が起こる *mutS* ノックアウト株、アルギン酸を過剰産生する *mucA* 株、及び *mutS-mucA* 二重変異株

3.2 副次的薬理試験（参考 CTD 4.2.1.2.1～4.2.1.2.3）

128～130 種類の標的外の受容体又は酵素に及ぼすセフトロザン（766 µg/mL）、TAZ（448 µg/mL）及び M1（TAZ の主要代謝物）¹⁹⁾（30 µg/mL）の影響が検討された。セフトロザン、TAZ 及び M1 は、それぞれ合計 16 種類²⁰⁾、1 種類²¹⁾ 及び 2 種類²²⁾ の分子に対する結合を 50% 超阻害した。

申請者は、50% 超阻害された標的外の受容体又は酵素に対するセフトロザン、TAZ 及び M1 の影響について、以下のように説明している。

検討に用いたセフトロザン、TAZ 及び M1 の濃度は、日本人における本剤投与時の曝露量（C_{max}）²³⁾ のそれぞれ 11 倍、24 倍及び 49 倍であった。また、ラット又はイヌを用いて実施したセフトロザン（TAZ 併用又は非併用）の *in vivo* 安全性薬理試験及び一般毒性試験において、これらの分子に関連する可能性のある明らかな影響は認められなかった。これらのことから臨床使用時にセフトロザン、TAZ 又は M1 が標的外の受容体又は酵素に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

3.3 安全性薬理試験（CTD 4.2.1.3.1、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4、4.2.1.3.6、参考 CTD 4.2.1.3.2、4.2.1.3.5、4.2.1.3.7）

心血管系、呼吸系、中枢神経系及び免疫系に対するセフトロザンの影響が検討された（表 26）。TAZ は、国内外において長期間臨床使用されており、ヒトにおけるデータが蓄積されていることから、申請者は TAZ に関する新たな安全性試験の実施は不要と判断したと説明している。

表 26 安全性薬理試験の概要

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	特記所見
心血管系	ヒト胎児由来腎臓細胞（3 標本）	hERG 電流	0、66.7、200、667 µg/mL	<i>in vitro</i>	なし
	ラット（各群雄 3 例） ^{a)}	血圧、心拍数	100、320、1,000 mg/kg	静注	320 mg/kg 投与群： 心拍数（3 例の平均値）が減少 1,000 mg/kg 投与群： 血圧及び心拍数（3 例の平均値）が減少
	覚醒イヌ（各群雄 4 例）	血圧、心拍数、心電図	0、30、100、300 mg/kg	静注	1 例（300 mg/kg 群）で心拍数が増加
呼吸系	ラット（各群雄 4 例）	1 回換気量、分時換気量、呼吸数	0、68.9、207、689 mg/kg	静注	なし
中枢神経系	マウス（各群雄 10 例）及びラット（各群雄 8 又は 9 例） ^{a)}	振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、死亡	マウス：100、200、400、600 µg ラット：400、566、800、1,131、1,600 µg	脳室内	セフォセリス（陽性対照）投与時と比較して、セフトロザン投与時の ED ₅₀ はマウスで 24 倍、ラットで 7.4 倍高かった。
	ラット（各群雄 10 例）	神経学的又は毒性学的症状 ^{b)} 、体温	0、68.9、207、689 mg/kg	静注	なし
免疫系	ヒト末梢血白血球 ^{a)}	ヒスタミン遊離	0、0.3、1、3 mg/mL	<i>in vitro</i>	なし

a) 非 GLP 試験

b) 痙攣、驚愕反応、易刺激性、流涎、握力低下、自発運動、異常姿勢、排泄、立毛、瞳孔径、角膜反射、覚醒反応、異常発声、腹部緊張低下、振戦、不動、運動失調、常同行動、呼吸低下、正向消失、疼痛反応及び耳介反射

¹⁹⁾ TAZ の β-ラクタム環の加水分解により生成され、薬理活性は示さない。

²⁰⁾ 受容体：ヒスタミン H3（56.19%）、オピオイド δ2（50.80%）、オピオイド κ1（56.57%）、オピオイド μ（88.76%）、プリン受容体 2Y（58.99%）、シグマ 1（51.52%）、コレシストキニン CCK1（96.14%）、ニューロキニン NPY1（61.81%）

酵素：ホスホジエステラーゼ PDE10A2（50.24%）、ホスホジエステラーゼ PDE2A（66.00%）、ホスホジエステラーゼ PDE3B（61.00%）、ホスホジエステラーゼ PDE4A1A（55.00%）、ホスホジエステラーゼ PDE5A1（56.60%）、プロテインキナーゼ Akt1（84.29%）、プロテインキナーゼ MEK1（100.15%）、ヒストン脱アセチル化酵素 SIRTUIN1（105.52%）

²¹⁾ プロテインキナーゼ MEK1（56.25%）

²²⁾ カンナビノイド CB1 受容体（57.10%）、ホスホジエステラーゼ PDE3A（51.00%）

²³⁾ セフトロザン及び TAZ：日本人の IAI 患者（013 試験）及び UTI 患者（014 試験）に本剤 1.5 g を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与したときの C_{max} の 2 試験の平均値（セフトロザン 69.7 µg/mL 及び TAZ 18.7 µg/mL）（6.2.5 参照）。

M1：日本人健康被験者に本剤 1.5 g を単回静脈内投与したときの M1 の C_{max}（0.607 µg/mL）（6.2.1.1 参照）

申請者は、心血管系、呼吸系、中枢神経系及び免疫系に対するセフトロザンの影響について、以下のように説明している。

心血管系について、ラット及びイヌにおいて、影響が認められたときの曝露量（ラット：推定 C_{max} 728 ~ 2,028 $\mu\text{g/mL}$ 、イヌ：推定 C_{max} 793 $\mu\text{g/mL}$ ）²⁴⁾ は、日本人患者における本剤投与時のセフトロザンの曝露量（ C_{max} ）²³⁾ の 10~29 倍であった。hERG 電流に対しては、日本人患者における本剤投与時のセフトロザンの曝露量（ C_{max} ）²³⁾ の約 10 倍の濃度においても影響は認められなかった。

呼吸系及び中枢神経系に対して、ラットで検討した最高用量 689 mg/kg 投与時において影響は認められず、このときの推定 C_{max} （1,397 $\mu\text{g/mL}$ ）²⁴⁾ は、日本人患者における本剤投与時のセフトロザンの曝露量（ C_{max} ）²³⁾ の 20 倍であった。

免疫系に対して、日本人患者における本剤投与時のセフトロザンの曝露量（ C_{max} ）²³⁾ の 43 倍の濃度において影響は認められなかった。

以上より、本剤臨床使用時にセフトロザンが心血管系、呼吸系、中枢神経系及び免疫系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験（CTD 4.2.1.1.46、参考 CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.44）

E. coli 4 株（うち ESBL 産生株 2 株）、*K. pneumoniae* 4 株（うち ESBL 産生株 2 株）及び *P. aeruginosa* 6 株（CAZ/IPM 感受性株、CAZ 耐性株及び IPM 耐性株各 2 株）を用いて、セフトロザン/TAZ と他の抗菌薬（MEPM、アミカシン、AZT、LVFX 又はチゲサイクリン）との併用効果が検討された²⁵⁾。検討された 70 通りの組み合わせのうち、セフトロザン/TAZ といずれの被験薬との併用時においても、拮抗作用は認められず、ほとんどが相乗作用又は相加作用であった。

E. coli 2 株（うち ESBL 産生株 1 株）、*P. aeruginosa* 2 株（うち多剤耐性株 1 株）及び *S. aureus* 1 株を用いて、セフトロザン/TAZ と他の抗菌薬（リファンピン、リネゾリド、ダプトマイシン、バンコマイシン、ゲンタマイシン及びコリスチン）の併用効果が検討された²⁶⁾。検討された 30 通りの組み合わせのうち、セフトロザン/TAZ といずれの被験薬との併用時においても、拮抗作用は認められず、ほとんどが不関であった。

E. coli 3 株及び *K. pneumoniae* 2 株を用いて、セフトロザン/TAZ と MNZ の併用効果が検討され²⁶⁾、結果は全て不関であった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 セフトロザン/TAZ の抗菌活性について

機構は、TAZ 存在下におけるセフトロザンの抗菌活性について、以下のように考える。

国内臨床分離株を用いた感受性の検討結果（3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照）から、申請適応菌種のうち、レンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿

²⁴⁾ 雌雄ラット（SD）又は雌雄イヌ（ビーグル）にセフトロザンを 100、300 又は 1,000 mg/kg/日で単回静脈内投与したときのデータから算出（4.1.2.1 参照）

²⁵⁾ FIC（fractional inhibitory concentration）値が下記の計算式から算出され、FIC 値が 0.5 以下の場合に「相乗作用」、0.5 超 1.0 以下の場合に「相加作用」、1.0 超 2.0 未満の場合に「不関」、2.0 以上の場合に「拮抗作用」と判断された（グッドマン・ギルマン薬理書（下）、第 10 版、廣川書店）。

FIC 値 = (併用時薬物 A の MIC / 単独時薬物 A の MIC) + (併用時薬物 B の MIC / 単独時薬物 B の MIC)

²⁶⁾ FIC 値が下記の計算式から算出され、FIC 値が 0.5 未満（又は以下）の場合に「相乗作用」、0.5 以上（又は超）4 以下の場合に「不関」、4 超の場合に「拮抗作用」と判断された（Antibiotics in Laboratory Medicine. 5th Edition, Clinical Microbiology Procedures Handbook Volume 1）。

FIC 値 = (併用時薬物 A の MIC / 単独時薬物 A の MIC) + (併用時薬物 B の MIC / 単独時薬物 B の MIC)

菌に対する TAZ 存在下におけるセフトロザンの抗菌活性について、一部の臨床分離株で MIC が高値を示した株が認められるものの、おおむね抗菌活性は認められており、現時点で明らかな経年変化が認められていないことを確認した。

申請適応菌種のうち、バクテロイデス属について、*B. fragilis* に対するセフトロザンの MIC_{50/90} は 0.06/0.25 µg/mL であったが、*B. thetaiotaomicron* 及び *B. distasonis* に対しては、それぞれ 5/6 株及び 3/3 株で MIC が 32 µg/mL 以上と高値であり、*B. fragilis* の抗菌活性は確認されたが、それ以外の菌種に対しては得られているデータからは抗菌活性は確認されていないと考える。

なお、IAI 患者及び UTI 患者における本剤の有効性及び本剤の効能・効果における適応菌種については、7.R.2 及び 7.R.5 項に記載する。

3.R.2 海外臨床分離株におけるセフトロザン/TAZ に対する感受性について

海外臨床分離株におけるセフトロザン/TAZ に対する感受性について、申請者は以下のように説明している。

本剤は、米国及び欧州でそれぞれ 2014 年 12 月及び 2015 年 9 月に承認されている。本剤の *in vitro* 抗菌活性の国際調査 [the Program to Assess Ceftolozane/Tazobactam Susceptibility (PACTS)]²⁷⁾ のデータを基に、2015～2017 年の海外臨床分離株に対する本剤の感受性を確認した。米国では、本剤に感受性を示す株の割合（感性率）²⁸⁾ は、2017 年の臨床分離株で、*E. coli* 99%、*Klebsiella* 属 97%、*Enterobacter* 属 83%、*Citrobacter* 属 88%、*P. mirabilis* 100%、*Serratia* 属 98%、*P. aeruginosa* 98% であり、2015 年の感性率（それぞれ、99%、92%、83%、91%、100%、95%、98%）と比べ変化は認められなかった。欧州では、2017 年の感性率は、*E. coli* 98%、*Klebsiella* 属 72%、*Enterobacter* 属 77%、*Citrobacter* 属 88%、*P. mirabilis* 96%、*Serratia* 属 92%、*P. aeruginosa* 88% であり、2015 年の感性率（それぞれ、98%、73%、68%、89%、97%、96%、88%）と比べて変化は認められなかった。また、オーストラリア/ニュージーランド、アジア太平洋、ラテンアメリカにおいても、明かな感性率の低下は認められなかった。

レンサ球菌については、ブレイクポイントが示されておらず、感性率が検討されていないが、2017 年に分離された *S. pneumoniae* 及び *Streptococcus* β-haemolytic に対する MIC_{50/90} は、米国で 0.12/4 µg/mL 及び 0.25/0.5 µg/mL、欧州で 0.12/8 µg/mL 及び 0.25/0.25 µg/mL であった。

2017 年に分離された *Klebsiella* 属及び *Enterobacter* 属に対しては、一部の地域で感受性の低下が認められている（各地域の MIC_{50/90} は、米国で 0.25/1 µg/mL 及び 0.25/8 µg/mL、欧州で 0.25/>32 µg/mL 及び 0.25/8 µg/mL、オーストラリア/ニュージーランドで 0.25/1 µg/mL 及び 0.25/8 µg/mL、アジア太平洋で 0.55/>32 µg/mL 及び 0.25/16 µg/mL、ラテンアメリカで 0.5/>32 µg/mL 及び 0.25/32 µg/mL）。

機構は、以下のように考える。

海外臨床分離株について、一部の地域で *Klebsiella* 属及び *Enterobacter* 属の感受性が低い傾向が認められているが、その他の菌種については、感受性は示され、感受性に大きな経時的変化が認められていないことを確認した。ただし、感受性に関する情報は本剤の有効性に関わる重要な情報であることから、

²⁷⁾ JMI Laboratories によりオーストラリア/ニュージーランド、アジア太平洋、欧州、ラテンアメリカ及び米国で実施されている。2017 年には、32 カ国 93 病院が参加した。分離株は継続して収集され、患者当たり 1 分離株のみを使用し、腹腔内、尿路、呼吸器、皮膚及び皮膚構造部位又は血液から採取されている。

²⁸⁾ 感性率は、欧州では EUCAST ブレイクポイントを用い、それ以外の地域では CLSI ブレイクポイントを用いて決定された。レンサ球菌に対して、本剤のブレイクポイントは設定されていないため、感性率は示されなかった。

本邦での製造販売後には、国内臨床分離株の本剤に対する感受性の推移について引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット及びイヌにセフトロザン単独 (^{14}C 標識体又は非標識体)、TAZ 単独又はセフトロザンと TAZ 併用で投与したときのセフトロザン及び TAZ の PK が検討された。血漿中セフトロザン又は TAZ の濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 [定量下限 セフトロザン：0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (マウス血漿、ラット血漿及びイヌ血漿)、及び TAZ：0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (ラット血漿及びイヌ血漿)] 又は高速液体クロマトグラフィー／紫外分光法 [定量下限 セフトロザン：0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (マウス血漿、ラット血漿及びイヌ血漿)、及び TAZ：0.4～1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (ラット血漿)、0.1～1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (イヌ血漿)] が用いられた。生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法が用いられた。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示している。

なお、本剤は TAZ ナトリウムを含有しているが、本剤の投与経路は静脈内投与であり、TAZ は本邦で既に承認されていることから、本申請では、TAZ 等を用いて評価された一部の非臨床 PK 試験 (吸収及び薬物動態学的相互作用) の成績のみが提出されている。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 セフトロザン (CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.4、4.2.2.2.6、4.2.2.2.8～4.2.2.2.10、4.2.3.2.6)

マウス、ラット及びイヌにセフトロザンを単回静脈内投与したときの血漿中のセフトロザンの PK パラメータは、表 27 のとおりであった。いずれの動物においても C_{max} 及び AUC はおおむね用量比例性を示した。

表 27 セフトロザン単回静脈内投与時のセフトロザンの PK パラメータ

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	例数	C_0 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)
マウス	急速静注	20	雄 3	67.4	17.1 ^{d)}	0.18	—	—
	急速静注	20	雄 3	39.19 ^{a)}	30.4 ^{d)}	0.32	—	—
	急速静注	20	雄 3/時点	67.78 ^{b)}	32.48	0.29	518.4	194
ラット	急速静注	100	雄 9	442	187	0.37	534	287
			雌 9	433	155	0.30	644	279
		300	雄 9	1,380	523	0.37	574	306
			雌 9	993	448	0.37	670	360
		1,000	雄 9	11,200	3,560	0.74	281	301
			雌 9	3,970	1,640 ^{d)}	—	—	—
	急速静注	100	雌 4	594	198	1.16	510	254
		300	雌 4	1,680	552	1.35	548	217
		1,000	雌 4	4,970	1,540	1.16	654	266
	イヌ	急速静注	20	雄 3	54.0	80.7	1.19	249
急速静注		10	雄 3	38.77 ^{b)}	44.4	1.0	192	234.6
		20	雄 3	88.04 ^{b)}	90.1	1.0	186	231.3
		40	雄 3	163.1 ^{b)}	174.6	1.0	192	236.5
15 分間持続静注		10	雌雄各 2	40.10 ^{c)}	48.37	0.78	210	236
		50	雌雄各 2	211.8 ^{c)}	236.4	0.79	219	245
		100	雌雄各 2	462.3 ^{c)}	475.4	0.93	220	287

—：算出されず又は未検討

a) $C_{0.25}$ 、b) $C_{0.083}$ 、c) C_{max} 、d) AUC_{last}

4.1.1.2 TAZ (CTD 4.2.2.2.10)

イヌに TAZ を単回静脈内投与（15 分間持続静注）したときの血漿中の TAZ の PK パラメータは、表 28 のとおりであり、 C_{max} 及び AUC はおおむね用量比例性を示した。

表 28 TAZ 単回静脈内投与時の TAZ の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	C_0 又は C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)
イヌ	5	雌雄各 2	17.48	10.80	0.58	487	400
	25	雌雄各 2	78.60	60.91	0.64	419	393
	50	雌雄各 2	180.3	137.6	0.87	369	463

4.1.1.3 セフトロザンと TAZ 併用 (CTD 4.2.2.2.10)

イヌにセフトロザン及び TAZ を併用で単回静脈内投与（15 分間持続静注）したときの血漿中のセフトロザン及び TAZ の PK パラメータは、表 29 のとおりであり、セフトロザン及び TAZ の C_{max} 及び AUC はおおむね用量比例性を示した。セフトロザン及び TAZ 併用投与時の各成分の PK パラメータは、セフトロザンと TAZ をそれぞれ単独で投与したときの PK パラメータ（4.1.1.1 及び 4.1.1.2 参照）と比較して、おおむね類似していた。

表 29 セフトロザン/TAZ 単回静脈内投与時のセフトロザン及び TAZ の PK パラメータ

動物種	セフトロザン / TAZ 投与量 (mg/kg)	例数	セフトロザン			TAZ		
			C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
イヌ	10/5	雌雄各 2	38.90	41.69	0.84	18.7	11.77	0.56
	50/25	雌雄各 2	169.3	214.6	0.84	73.10	60.75	0.77
	100/50	雌雄各 2	410.3	411.3	0.85	171.0	136.0	0.52

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 セフトロザン (CTD 4.2.2.2.11、4.2.2.2.12、4.2.3.2.5、4.2.3.2.7、4.2.3.2.8)

マウス、ラット及びイヌにセフトロザンを 1 日 1 回反復静脈内投与したときの血漿中のセフトロザンの PK パラメータは、表 30 のとおりであった。いずれの動物においてもセフトロザンの C_{max} 及び AUC はおおむね用量比例性を示した。

表 30 セフトロザンを反復静脈内投与時のセフトロザンの PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	測定日	C ₀ 又は C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ 又は AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} 又は V _z (mL/kg)
妊娠マウス	300	雌 3/時点	1 日目	1,240	307	0.41	976	581
			10 日目	1,672	519	0.46	577	387
	1,000	雌 3/時点	1 日目	4,704	1,019	0.41	981	580
			10 日目	5,191	1,647	0.41	607	362
	2,000	雌 3/時点	1 日目	8,494	1,899	0.35	1,053	532
			10 日目	9,506	3,536	0.36	565	296
ラット	100	雄 9	1 日目	220.1	129.7	—	—	—
			28 日目	221.9	155.0	—	—	—
		雌 9	1 日目	226.2	144.7	—	—	—
			28 日目	194.8	124.5	—	—	—
	300	雄 9	1 日目	682.3	420.8	—	—	—
			28 日目	683.1	471.1	—	—	—
		雌 9	1 日目	568.8	340.4	—	—	—
			28 日目	628.9	403.2	—	—	—
	1,000	雄 9	1 日目	2,028	1,441	—	—	—
			28 日目	2,239	1,605	—	—	—
		雌 9	1 日目	1,663	1,123	—	—	—
			28 日目	2,174	1,360	—	—	—
妊娠ラット	100	雌 4/時点	1 日目	332	169	0.41	590	348
			12 日目	612	229	0.40	436	250
	300	雌 4/時点	1 日目	1,062	521	0.45	575	372
			12 日目	1,759	677	0.40	443	257
	1,000	雌 4/時点	1 日目	3,977	1,767	0.44	565	362
			12 日目	5,015	2,010	0.46	497	330
イヌ	100	雄雌各 2	1 日目	185.3	263	0.95	—	—
			14 日目	235.4	343	0.84	—	—
	300	雄雌各 2	1 日目	717.9	1,238	0.91	—	—
			14 日目	674.4	1,053	0.99	—	—
	1,000	雄雌各 2	1 日目	2,272	3,460	0.85	—	—
			14 日目	2,148	3,133	0.88	—	—
	100	雄 3	1 日目	243.9	379.4	—	—	—
			28 日目	242.6	383.3	—	—	—
		雌 3	1 日目	252.1	401.6	—	—	—
			28 日目	273.6	432.9	—	—	—
	300	雄 3	1 日目	793.1	1,143	—	—	—
			28 日目	739.9	1,106	—	—	—
		雌 3	1 日目	745.4	1,275	—	—	—
			28 日目	798.0	1,316	—	—	—
	1,000	雄 6	1 日目	2,870	5,070	—	—	—
			28 日目	2,530	3,886	—	—	—
		雌 6	1 日目	2,804	4,427	—	—	—
			28 日目	2,652	3,932	—	—	—

— : 算出されず

4.1.2.2 TAZ (CTD 4.2.3.2.10、4.2.3.2.11)

ラット及びイヌに TAZ を単回静脈内投与したときの血漿中の TAZ の PK パラメータは、表 31 のとおりであった。

表 31 TAZ を反復静脈内投与時の TAZ の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	測定日	C ₀ 又は C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₈ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
ラット	500	雄 3/時点	1 日目	493.3	186.4	0.41	2,683	440
			28 日目	257.0	96.37	0.19	5,192	810
		雌 3/時点	1 日目	631.0	229.3	0.52	2,182	288
			28 日目	298.7	114.0	0.18	4,390	682
イヌ	75 ^{a)}	雄 3	1 日目	316.3	260.2	0.74	289.7	203.2
			14 日目	293.3	204.4	0.79	380.5	291.8
		雌 3	1 日目	261.0	242.1	0.76	339.9	263.4
			14 日目	274.0	233.3	0.82	325.0	282.9

a) 1 日 2 回、1 日当たり 150 mg/kg 投与

4.1.2.3 セフトロザン/TAZ (CTD 4.2.3.2.10、4.2.3.2.11)

ラット及びイヌにセフトロザン及び TAZ を併用で反復静脈内投与したときの血漿中のセフトロザン及び TAZ の PK パラメータは、表 32 のとおりであった。セフトロザン及び TAZ 併用投与時の各成分の PK パラメータは、セフトロザンと TAZ をそれぞれ単独で投与したときの PK パラメータ (4.1.2.1 及び 4.1.2.2 参照) と比較して、おおむね類似していた。

表 32 セフトロザン/TAZ を反復静脈内投与時のセフトロザン及び TAZ の PK パラメータ

動物種	セフトロザン/TAZ 投与量 (mg/kg)	例数	測定日	セフトロザン			TAZ		
				C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₈ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₈ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
ラット	100/50	雄 3/時点	1 日目	232.3	125.5	0.44	32.60	11.53	0.21
			28 日目	312.3	171.0	0.43	32.87	12.48	0.25
		雌 3/時点	1 日目	259.3	123.9	0.47	42.07	14.83	0.70
			28 日目	311.7	152.8	0.41	44.73	16.56	0.54
	250/125	雄 3/時点	1 日目	537.3	304.9	0.40	86.17	31.75	0.22
			28 日目	765.7	419.1	0.88	127.7	48.35	—
		雌 3/時点	1 日目	621.3	318.3	0.40	123.3	43.79	0.23
			28 日目	730.0	359.5	0.37	117.9	43.52	0.20
	1,000/500	雄 3/時点	1 日目	2,417	1,310	0.98	523.3	193.2	0.63
			28 日目	2,480	1,367	0.88	231.7	89.30	0.19
		雌 3/時点	1 日目	2,213	1,147	1.04	543.3	191.5	0.55
			28 日目	2,133	1,094	0.99	226.0	87.05	0.18
イヌ	50/25	雄 3/時点	1 日目	277.3	261.9	0.88	92.77	67.52	0.62
			14 日目	294.3	253.4	0.92	96.87	67.01	0.73
		雌 3/時点	1 日目	407.3	324.5	0.84	141.2	83.88	0.62
			14 日目	305.0	288.6	1.01	102.9	74.84	0.87
	150/75	雄 3/時点	1 日目	741.0	783.2	0.85	266.3	229.5	0.73
			14 日目	980.3	1,027	0.87	349.0	285.6	0.77
		雌 3/時点	1 日目	824.7	727.5	0.85	299.3	228.6	0.74
			14 日目	881.3	839.8	0.94	328.3	263.7	0.81

—: 算出されず

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.2、4.2.2.2.5)

アルビノラット (雄 3 例/時点) にセフトロザンの ¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回静脈内投与したとき、検討された全ての組織²⁹⁾において、組織中放射能濃度は投与 5 分後に最高濃度に達した後、徐々に減少し、投与後 96 時間には検討された組織の約半数で放射能は検出されなかったが、腎臓では投与後 336 時間でも放射能が検出された。放射能濃度は腎臓及び膀胱で高く、投与後 5 分の腎臓及び膀胱の血漿に対する放射能濃度比は 3.05 及び 2.36 であった。検討されたその他の組織では、いずれも投与後 5 分の組織中濃度は血漿中濃度より低く、組織の血漿に対する放射能濃度比は 0.01~0.41 であった。

²⁹⁾ 血漿、血液、脳、下垂体、眼球、ハーダー腺、耳下腺、舌下腺、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、筋、精巣、前立腺、膀胱、胃、空腸、大腸、大腿骨

アルビノラット（雄 6 例/時点）にセフトロザンを 100 及び 300 mg/kg/日の用量で 1、3 及び 5 日間反復静脈内投与したとき、腎臓中セフトロザン濃度は経時的に増加し、100 及び 300 mg/kg/日での腎臓中のセフトロザン濃度は、初回投与後は 40.40 及び 134.1 µg/g、5 日間反復投与後は 156.6 及び 247.8 µg/g であった。

4.2.2 タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.2.5、4.2.2.3.7、4.2.2.3.8、4.2.2.3.9)

マウス、ラット及びイヌ血清、並びに 4% ヒト血清アルブミンにおけるセフトロザン (10 µg/mL) のタンパク結合率は、それぞれ 7.6%、14.7%、37.1% 及び 3.5% であった。マウス、ラット、イヌ及びヒト血清、並びにヒト血漿におけるセフトロザンの ¹⁴C 標識体 (0.5、5 又は 50 µg/mL) のタンパク結合率は、それぞれ 7.35~9.64%、8.10~11.10%、15.96~17.48%、14.57~16.76% 及び 16.27~20.84% であった。

マウス、ラット、イヌ及びヒト血液に、セフトロザンの ¹⁴C 標識体 (0.5、5 又は 50 µg/mL) を添加したときの血液/血漿濃度比は、0.61~0.63、0.62~0.69、0.55~0.58 及び 0.60~0.61 であった。ラットにセフトロザンの ¹⁴C 標識体 (20 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与後 5 分~96 時間の血液/血漿濃度比は 0.60~0.81 であった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.2)

ラット (雄 3 例/時点) にセフトロザンの ¹⁴C 標識体 (20 mg/kg) を単回静脈内投与したときの、血漿、尿、糞又は胆汁中の代謝物が検討された。血漿中では、未変化体の他、投与 5 及び 15 分後に 1 種類の構造未同定代謝物 (MH-3) が血漿中に検出されたが、血漿中総放射能の 0.7% 以下であった。投与 8 時間までに投与放射能の 94.1% が尿中に、0.3% が胆汁中に排泄され、また、投与 48 時間までに、投与放射能の 2.0% が糞中に排泄された。尿中では、大部分 (投与した放射能の 81.4%) が未変化体として検出され、その他、8 種類の構造未同定代謝物 (MH-3、MH-4、MH-6、MH-7、MH-8、MH-9、MH-10 及び MH-13) が検出されたが、いずれも投与した放射能の 5.1% 以下であった。糞中から未変化体 (投与放射能の 1.0%) が検出された。胆汁中では、未変化体 (投与放射能の 0.2%) の他、4 種類の構造未同定代謝物 (MH-5、MH-10、MH-11 及び MH-12) がわずかに検出された (投与放射能の 0.05% 未満)。

ラット (雄 3 例/時点) にセフトロザンの ¹⁴C 標識体 (20 mg/kg) を単回静脈内投与したときの、腎臓中の代謝物が検討された。腎臓中には未変化体及び 4 種類の構造未同定代謝物 (MH-1、MH-2、MH-7 及び MH-11) が検出された。セフトロザン投与 5 分後の腎臓中の未変化体、MH-1、MH-2 及び MH-11 の割合はホモジネート中総放射能の 80.9、4.3、0.7 及び 2.0% であった。投与 15 分後では、未変化体、MH-1、MH-7 及び MH-11 が検出され、MH-2 は検出されなかった。その後の試料採取時点 (投与 2~96 時間) では、代謝物は検出されなかった。

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5.1、4.2.2.5.2)

ラット (雄 3 例) にセフトロザン (20 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに投与量の 76.2% が尿中に排泄され、その大部分 (投与量の 75.8%) は投与 3 時間後までに排泄された。

ラット (雄 3 例) にセフトロザンの ¹⁴C 標識体 (20 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与放射能の 92.5% は投与 4 時間後までに尿中から排泄され、投与 96 時間後までの累積で、投与放射能の 96.5% が尿中に、2.2% が糞中に排泄された。

イヌ（雄 3 例）にセフトロザン（20 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに投与量の 76.84% の未変化体が尿中に排泄され、その大部分（投与量の 66.97%）は投与 3 時間後までに排泄された。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用

4.5.1.1 セフトロザン（CTD 4.2.2.4.3～4.2.2.4.9）

CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の基質³⁰⁾の代謝に対するセフトロザン（0.7～6,000 µg/mL）の可逆的又は時間依存的な阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。セフトロザンは 6,000 µg/mL（日本人における本剤投与時の曝露量（C_{max}）³¹⁾の約 86 倍）の濃度で CYP3A4 以外の CYP 分子種を 5～32% 阻害したが、IC₅₀ はいずれも 6,000 µg/mL 超であった。また、いずれの CYP 分子種でもセフトロザンによる時間依存的な阻害作用は認められなかった。

CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A4）に対するセフトロザン（100～1,000 µg/mL）による誘導作用がヒト初代肝細胞を用いて検討された結果、いずれの CYP 分子種でもセフトロザンによる誘導作用は認められなかった。

4.5.1.2 TAZ（CTD 4.2.2.4.10～4.2.2.4.13）

CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の基質³⁰⁾の代謝に対する TAZ [10～2,000 µg/mL（CYP3A4 は 10～1,000 µg/mL）] の可逆的な阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。TAZ は 1,000 µg/mL [日本人における本剤投与時の曝露量（C_{max}）³¹⁾の約 53 倍] の濃度で、テストステロン及びミダゾラムを基質に用いたとき、CYP3A4 を 25 及び 59% 阻害し、ミダゾラムを基質に用いたときの IC₅₀ 及び K_i 値は 500 µg/mL 超及び 250 µg/mL 超であった。その他の CYP 分子種について、TAZ は 2,000 µg/mL の濃度で CYP1A2、2B6、2C8 及び 2C9 を 18～38% 阻害したが、CYP3A4 以外の CYP 分子種に対する IC₅₀ はいずれも 2,000 µg/mL 超であった。

CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A4）に対する TAZ（15～1,250 µg/mL）による誘導作用がヒト初代肝細胞を用いて検討された結果、いずれの CYP 分子種でも TAZ による誘導作用は認められなかった。

4.5.1.3 TAZ の代謝物 M1（CTD 4.2.2.4.14、4.2.2.4.15）

CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の基質³⁰⁾の代謝に対する M1（TAZ の主要代謝物）³²⁾（2～150 µg/mL）の可逆的な阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。M1 は 150 µg/mL [日本人における本剤投与時の曝露量（C_{max}）³³⁾の約 247 倍] の濃度で CYP2B6 及び 2D6 をそれぞれ 22 及び 24% 阻害したが、いずれの CYP 分子種に対しても IC₅₀ は 150 µg/mL 超であった。

CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A4）に対する M1（5～75 µg/mL）の誘導作用がヒト初代肝細胞（各 3 標本）を用いて検討された結果、いずれの CYP 分子種でも M1 による誘導作用は認められなかった。

³⁰⁾ CYP1A2：フェナセチン、2B6：ブプロピオン、2C8：アモジアキン、2C9：ジクロフェナク、2C19：S-メフェニトイン、2D6：デキストロトルファン、3A4：ミダゾラム、テストステロン

³¹⁾ 日本人の IAI 患者（013 試験）及び UTI 患者（014 試験）に本剤 1.5 g を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与したときのセフトロザン及び TAZ の C_{max} の 2 試験の平均値（セフトロザン 69.7 µg/mL 及び TAZ 18.7 µg/mL）（6.2.5 参照）。

³²⁾ TAZ の β-ラクタム環の加水分解により生成され、薬理活性は示さない。

³³⁾ 日本人健康被験者に本剤 1.5 g を単回静脈内投与したときの M1 の C_{max}（0.607 µg/mL）（6.2.1.1 参照）

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性

4.5.2.1 セフトロザン (CTD 4.2.2.7.4)

Caco-2 細胞株において、セフトロザン (3~1,000 µg/mL) の見かけの透過係数の比 (頂端膜側から基底膜側/基底膜側から頂端膜側) は 0.46~1.8 であり、明かな排出傾向は示さなかったことから、セフトロザンは P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆された。

4.5.2.2 TAZ (CTD 4.2.2.7.6~4.2.2.7.8)

Caco-2 細胞において、TAZ (5~500 µmol/L) の見かけの透過係数の比 (頂端膜側から基底膜側/基底膜側から頂端膜側) は 1.2~1.5 であり、明かな排出傾向は示さなかったことから、TAZ は P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆された。

OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞又は HEK293 細胞において、TAZ (OAT1 及び OAT3: 5~50 µmol/L、OCT2: 5~100 µmol/L) の細胞への蓄積量の比 (発現細胞における蓄積量/野生型細胞における蓄積量) は、OAT1 で 0.87~3.54、OAT3 で 2.80~3.07、OCT2 で 0.41~1.21 であり、TAZ は OAT1 及び OAT3 の基質であることが示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーター阻害作用

4.5.3.1 セフトロザン (CTD 4.2.2.7.2~4.2.2.7.5)

P-gp を発現させた MDR1-LLC-PK1 細胞において、セフトロザンは 2,500 µg/mL [日本人患者における本剤投与時の曝露量 (C_{max})³¹⁾ の約 36 倍] までの濃度で P-gp を介する基質の輸送に対して顕著な阻害作用を示さなかった。P-gp 及び BCRP を発現させた Caco-2 細胞において、セフトロザンは 2,500 µg/mL までの濃度で P-gp 及び BCRP を介する基質の輸送に対して顕著な阻害作用を示さなかった。OAT1、OAT3、OCT2、OCT1、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞又は HEK293 細胞において、セフトロザンは 2,500 µg/mL までの濃度で、各トランスポーターを介する基質の輸送に対して顕著な阻害作用を示さなかった。バキュロウイルスにより BSEP 又は MRP2 を発現させた昆虫細胞の反転膜小胞において、セフトロザンは 1,000 µg/mL (MRP2) 又は 2,500 µg/mL (BSEP) までの濃度で、各トランスポーターを介する基質の輸送に対して顕著な阻害作用を示さなかった。MATE1 及び MATE2-K を発現させた CHO 細胞又はイヌ腎尿細管上皮 II 細胞において、セフトロザン (3~2,500 µg/mL) は MATE1 及び MATE2-K を用量依存的に阻害し (セフトロザン 2,500 µg/mL で 32.5% 及び 39.8% 阻害)、 IC_{50} はいずれに対しても 2,500 µg/mL 超であった。

4.5.3.2 TAZ (CTD 4.2.2.7.6、4.2.2.7.7)

P-gp を発現させた MDR1-LLC-PK1 細胞において、TAZ は 900 µg/mL [日本人患者における本剤投与時の曝露量 (C_{max})³¹⁾ の約 48 倍] までの濃度で P-gp を介する基質の輸送に対して顕著な阻害作用を示さなかった。P-gp 及び BCRP を発現させた Caco-2 細胞において、TAZ は 900 µg/mL までの濃度で P-gp 及び BCRP を介する基質の輸送に対して顕著な阻害作用を示さなかった。OAT1、OAT3、OCT2、OCT1、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞又は HEK293 細胞において、TAZ は 900 µg/mL までの濃度で、OAT1 及び OAT3 以外の各トランスポーターを介する基質の輸送に対して顕著な阻害作用を示さなかった。TAZ は OAT1 及び OAT3 を阻害し、 IC_{50} はそれぞれ 118 及び 147 µg/mL であった。バキュロウイルスにより BSEP を発現させた昆虫細胞の反転膜小胞において、TAZ は 900 µg/mL までの濃度で、BSEP を介する基質の輸送に対して顕著な阻害作用を示さなかった。

4.5.3.3 TAZの代謝物 M1 (CTD 4.2.2.4.16)

P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎尿管上皮Ⅱ細胞において、M1 は 75 µg/mL [日本人における本剤投与時の曝露量 (C_{max})³³⁾ の約 124 倍] までの濃度で P-gp 又は BCRP を介する基質の輸送に対して顕著な阻害作用を示さなかった。P-gp を発現させた Caco-2 細胞において、M1 は 75 µg/mL までの濃度で、P-gp を介する基質の輸送に対して顕著な阻害作用を示さなかった。OAT1、OAT3、OCT2、OCT1、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞又は HEK293 細胞において、M1 は 75 µg/mL の濃度で OAT1 を介する基質の輸送を 44% 阻害し、それ以外のトランスポーターを介する基質の輸送に対しては、75 µg/mL までの濃度で顕著な阻害作用を示さなかった。バキュロウイルスにより BSEP を発現させた昆虫細胞の反転膜小胞において、M1 は 75 µg/mL までの濃度で、BSEP を介する基質の輸送に対して顕著な阻害作用を示さなかった。

4.5.4 セフトロザンと TAZ 併用時の相互作用 (CTD 4.2.2.2.10、4.2.2.2.13、4.2.3.2.10、4.2.3.2.11)

ラット及びイヌにセフトロザン/TAZ を 10/5~1,000/500 mg/kg の用量で単回又は反復静脈内併用投与したとき、セフトロザン及び TAZ のいずれの PK も、各化合物を単独投与したときの PK と比較しておおむね類似しており (4.1 参照)、両化合物の間に薬物動態学的な相互作用は認められなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出されたセフトロザン及び TAZ に関する非臨床試験成績に基づく PK に関して、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

セフトロザンについて、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の毒性試験 (局所刺激性試験、抗原性試験、免疫毒性試験、皮膚感作性試験、光毒性試験、依存性試験、溶血性試験、不純物に関する試験) の成績が提出された。

セフトロザン及び TAZ 併用投与の試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び幼若動物を用いた試験が実施された。

TAZ ナトリウムについて、本剤の投与経路は静脈内投与であり、TAZ は本邦で既に承認されていること、本剤の用法・用量における TAZ の投与量 (0.5 g TID) は、TAZ を含有する既承認医薬品の範囲内であることから、新たな試験成績は提出されていない。

なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

セフトロザンについて、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施された (表 33)。死亡例は認められなかった。イヌにおける急性症状として、セフトロザンのヒスタミン放出に関連する変化が認められた。

申請者は、イヌではセファロsporin系抗菌薬投与後の肥満細胞の脱顆粒によるヒスタミン放出に高い感受性を示すことが知られており (Chemotherapy 1979; 27 S-3: 163-71)、イヌで認められたヒスタミン放出に関連する変化は、ヒトへの外挿性に乏しい変化であり臨床的な意義は低いと考える旨説明している。

セフトロザン及び TAZ 併用のラット又はイヌを用いた反復投与毒性試験において、最高用量の初回投与時（セフトロザン/TAZ ラット：1,000/500 mg/kg、イヌ：300/150 mg/kg）に、死亡例及び急性毒性は認められなかった。

表 33 セフトロザンの単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	1,000、2,000	≥1,000：一過性体重減少 (雄)	>2,000	4.2.3.1.1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	500、2,000	≥500：嘔吐 (雄)、耳介/口腔粘膜の潮紅 (雌) 2,000：腹臥位、自発運動低下、頭部腫脹、皮膚暗紫化、血中 ALT 高値、血中 Ca 低値 (雌雄)	>2,000	4.2.3.1.3
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	100、300、1,000	≥300：嘔吐 (雌雄)、血漿中ヒスタミン濃度高値 (雄) 1,000：耳介/口腔粘膜潮紅 (雌)、血漿中ヒスタミン濃度高値 (雌)	>1,000	4.2.3.1.2

5.2 反復投与毒性試験

セフトロザンについて、ラット及びイヌを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験が実施され、表 34 に示す検査値異常又は所見が認められたが、いずれも病理組織学的検査等から毒性学的意義が低い、又はヒトへの外挿性に乏しい変化と判断された。無毒性量におけるセフトロザンの曝露量 (AUC) は、ラット (雌) 1,640 µg·h/mL 及びイヌ 1,211 µg·h/mL であり、日本人患者における本剤投与時のセフトロザンの 1 日曝露量 (AUC) ³⁴⁾ と比較して、ラットで 2.8 倍及びイヌで 2.0 倍であった。

表 34 セフトロザンの反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	4 週間 (回復 4 週間)	0、100、300、1,000	≥300：盲腸重量増加 ^{a)} 、腎重量高値 (雌雄)、腎臓尿細管硝子滴 ^{b)} 発生頻度上昇 (雄) 1,000：盲腸腫大 (雌雄)、腎臓尿細管硝子滴 ^{b)} 発生頻度上昇 (雌)、投与部位血管周囲線維化悪化回復性あり	1,000	4.2.3.2.4
雌雄ラット (SD)	静脈内	4 週間 (回復 4 週間)	0、100、300、1,000	≥100：赤血球数軽度減少、網状赤血球数・比率高値 (雌雄)、腎臓尿細管硝子滴 ^{b)} 発生頻度上昇 (雄) ≥300：腎臓淡色化、腎臓重量高値 (雄) 1,000：腎臓重量高値 (雌)、腎臓尿細管空胞化 (雌) 回復性あり	1,000	4.2.3.2.6 ^{c)}
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	4 週間 (回復 1 週間)	0、100、300、1,000	≥300：嘔吐、腎皮質近位尿細管硝子滴 ^{b)} (雌雄) 1,000：耳介及び口腔粘膜潮紅、頭部腫脹、流涎、腎臓二次的リソソーム蓄積 (雌雄)、腹臥位、BUN 高値 (雄) 回復性あり	300	4.2.3.2.8

a) 抗菌薬投与による腸内フローラの変化に起因すると判断された

b) 電子顕微鏡検査の所見から二次リソソームと判断された

c) 製造工程の変更により、新たな不純物が検出されたため、その不純物の安全性評価のために実施された

セフトロザン及び TAZ 併用の、ラット又はイヌを用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 35)。ラットの反復静脈内投与毒性試験において、検査値異常又は所見が認められたが、いずれも各成分の単独投与時の所見等から、セフトロザン及び TAZ の併用した場合に新たな毒性の発現や既知の毒性所見が増悪する可能性は低くいずれも病理組織学的検査等から毒性学的意義が低い、又はヒトへの外挿性に乏しい変化と考えられた。無毒性量におけるラットの曝露量 (AUC) は、セフトロザン 1,230 µg·h/mL、TAZ 88 µg·h/mL であり、日本人患者における本剤投与時の 1 日曝露量 (AUC) ³⁴⁾ と比較して、セフトロザン 2.1 倍及び TAZ 0.9 倍であった。

³⁴⁾ 日本人 IAI 患者 (013 試験) 及び UTI 患者 (014 試験) に本剤 1.5 g を 1 時間かけて 8 時ごとに反復静脈内投与したときの AUC_{tau,ss} の 2 試験の幾何平均の 3 倍値 (セフトロザン：594 µg·h/mL、TAZ：96.3 µg·h/mL) (6.2.5 参照)

表 35 セフトロザン/TAZ 併用投与における反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a, b)} (mg/kg)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	4週間	0/0、1,000/0、0/500、 100/50、250/125、 1,000/500	1,000/0：腎重量軽度高値（雌雄）、腎臓尿管硝子滴 ^{c)} 発生頻度上昇（雄）、ヘモグロビン低値、ヘマトクリット低値（雌） 0/500：ヘモグロビン濃度低値、ヘマトクリット低値、血小板数高値、血中アルブミン低値、血中グロブリン高値、血中 A/G 比低値、肝臓重量高値、肝臓 PAS 陽性肝細胞（雌雄）、網状赤血球高値、血中トリグリセリド低値、血中カリウム高値（雄）、血中グルコース低値（雌） ≥100/50：盲腸拡張 ^{d)} （雌雄、250/125 は雌のみ） ≥250/125：肝臓 PAS 陽性肝細胞（雌雄）、網状赤血球高値、腎臓重量高値（雄）、トリグリセリド低値（雌） 1,000/500：ヘモグロビン低値、ヘマトクリット低値、血小板数高値、血中アルブミン低値、血中グロブリン高値、血中 A/G 比低値、肝重量高値（雌雄）、赤血球数低値、血中トリグリセリド低値、血中カリウム高値、腎臓尿管硝子滴 ^{c)} 発生頻度上昇（雄）、血中グルコース低値、腎重量高値（雌）	1,000/500	4.2.3.2.10
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	14日間	0/0、 300/0、0/150、 100/50、300/150	なし	300/150	4.2.3.2.11

a) セフトロザン/TAZ

b) イヌを用いた試験では、記載の用量を分2で1日2回投与

c) 電子顕微鏡検査の所見から二次リンソームと判断された

d) 抗菌薬投与による腸内フローラの変化に起因すると判断された

5.3 遺伝毒性試験

セフトロザンについて、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、CHO 細胞を用いた *Hprt* 遺伝子座前進突然変異試験（HPRT 試験）、CHL 細胞を用いた染色体異常試験（染色体異常試験）、L5178YTk^{+/+}マウスリンフォーマ細胞（L5178YTk^{+/+}細胞）を用いた遺伝子突然変異試験（MLA）、*in vivo* 試験としてマウスを用いた骨髄小核試験、及びラットを用いた不定期 DNA 合成試験が実施された（表 36）。MLA の一部の高濃度条件下で陽性であったが、その他の試験では陰性であったことから、セフトロザンの遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 36 セフトロザンの遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝 活性化	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100	S9-/+	0、0.313、0.625、1.25、2.5、5、 10、20 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.2
		ネズミチフス菌： TA1535	S9-/+	0、0.0781、0.156、0.313、0.625、 1.25、2.5、5 ^{a)} µg/plate		
		ネズミチフス菌： TA1537 大腸菌：WP2 _{uvrA}	S9-/+	0、0.0781、0.156、0.313、0.625、 1.25、2.5 µg/plate		
		ネズミチフス菌： TA98、TA100	S9-/+	0、0.313、0.625、1.25、2.5、5、 10 µg/plate	陰性	
		ネズミチフス菌： TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 _{uvrA}	S9-/+	0、0.0391、0.0781、0.156、0.313、 0.625、1.25 µg/plate		
	HPRT 試験	CHO-K ₁ -BH ₄ 細胞	S9-/+	0、31.3、62.5、125、250、500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.9
	MLA	L5178YTk ^{+/+} 細胞	S9- (3時間)	0、1,000、1,500、2,000、2,500、 3,000、3,500、4,000、4,500、5,000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.4
	S9- (24時間)		0、328、410、512、640、800、1,000、 1,250 µg/mL	陽性		
	S9+ (3時間)		0、1,000、2,000、3,000、4,000、 5,000 µg/mL	陽性		
MLA	L5178YTk ^{+/+} 細胞	S9- (3時間)	0、100、200、300、400、500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.5	

試験の種類		試験系	代謝活性化	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
			S9- (24時間)	0、10、20、40、60、80、100、125、150 µg/mL		
			S9+ (3時間)	0、100、200、300、400、500 µg/mL		
	ほ乳類細胞染色体異常試験	CHL 細胞	S9- (6時間)	0、1,250、2,500、5,000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.7
			S9- (24時間)	0、1,000 µg/mL		
			S9- (48時間)	0、250、500 µg/mL		
			S9+ (6時間)	0、1,250、2,500、5,000 µg/mL		
			S9- (24時間)	0、250、500、1,000 µg/mL		
S9- (48時間)	0、125、250、500 µg/mL					
<i>in vivo</i>	げっ歯類小核試験	マウス (ICR) 骨髄	/	0 ^{b)} 、500、1,000、2,000 mg/kg (単回/静脈内)	陰性	4.2.3.3.2.2
	不定期 DNA 合成試験	雄ラット (SD) 肝臓	/	0 ^{b)} 、1,000、2,000 mg/kg (単回/静脈内)	陰性	4.2.3.3.2.4

a) S9-のみ実施、b) 溶媒：NaOH 含む生理食塩液

セフトロザン及び TAZ 存在下で遺伝毒性試験が実施された (表 37)。染色体異常試験の高濃度条件下で陽性であったが、その他の試験で陰性であったことから、セフトロザン及び TAZ 併用投与時の遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

表 37 セフトロザン/TAZ の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化	濃度又は用量 ^{a)}	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	MLA	L5178Y7k ⁺ 細胞	S9- (4時間)	0/0、1,000/500、2,000/1,000、3,000/1,500、4,000/2,000、5,000/2,500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.10
			S9+ (4時間)	0/0、1,000/500、1,500/750、2,000/1,000、3,000/1,500、4,000/2,000、5,000/2,500 µg/mL	陰性	
			S9- (24時間)	0/0、5/2.5、10/5.0、25/12.5、50/25、75/37.5 µg/mL	陰性	
	ほ乳類細胞染色体異常試験	CHO-K ₁ 細胞	S9- (4時間)	0/0、1,250/625、2,500/1,250、5,000/2,500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.11
			S9- (20時間)	0/0、1,000/500、2,000/1,000、3,000/1,500 µg/mL	陽性	
S9+ (4時間)	0/0、250/125、500/250、1,000/500 µg/mL	陽性				
<i>in vivo</i>	げっ歯類小核試験	雄ラット (SD) 骨髄	/	0/0、500/250、1,000/500、2,000/1,000 mg/kg (単回/静脈内)	陰性	4.2.3.3.2.5

a) セフトロザン/TAZ

5.4 がん原性試験

セフトロザン単独投与、又はセフトロザン及び TAZ を併用投与されたがん原性試験は実施されていない。臨床使用時に想定される本剤の投与期間は 14 日以内であること、及びセフトロザン及び TAZ の遺伝毒性を有する可能性は低いことから、本剤ががん原性を有する可能性は低いと判断された。

5.5 生殖発生毒性試験

セフトロザンについて、雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、F₁ 出生児の聴覚性驚愕反応に影響が認められた (表 38)。なお、胚・胎児発生評価について、ウサギは抗菌薬に対する感受性が高いことから、2 種目の評価動物としてマウスが選択された。受胎能及び着床までの初期胚発生に対する無毒性量におけるセフトロザン曝露量 (AUC)

は、ラットの雌及び雄でそれぞれ 1,360 及び 1,605 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (4.1.2.1 参照) であり、日本人患者における本剤投与時のセフトロザンの 1 日曝露量 (AUC)³⁴⁾ と比較して、それぞれ 2.3 倍及び 2.7 倍であった。胚・胎児発生に対する無毒性量におけるセフトロザン曝露量 (AUC) は、ラット 2,010 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (妊娠 17 日目) 及びマウス 3,536 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (妊娠 15 日目) であり (4.1.2.1 参照)、日本人患者における本剤投与時のセフトロザンの 1 日曝露量 (AUC)³⁴⁾ と比較して、3.4 倍 (ラット) 及び 6 倍 (マウス) であった。ラット F₁ 出生児の発生に対する無毒性量におけるラットでのセフトロザン曝露量 (AUC) は 229 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (妊娠 17 日目) であり (4.1.2.1 参照)、日本人における本剤投与時のセフトロザンの 1 日曝露量 (AUC)³⁴⁾ と比較して、0.4 倍であった。申請者は、F₁ 出生児の聴覚性驚愕反応の低下について臨床的意義は不明であるが、日本人における本剤投与時の曝露量未満で認められており、毒性試験で当該所見が認められたことについて、添付文書で注意喚起する旨を説明している。

セフトロザン及び TAZ 併用投与時の生殖発生への影響について、セフトロザンと TAZ の間に、薬物動態学的な相互作用はないことから (4.5.4 参照)、新たな毒性所見等の懸念は低いと判断された。

表 38 セフトロザン生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生	雌雄ラット (SD)	静脈内	雄：交配 28 日前～交配期間 雌：交配 14 日前～妊娠 7 日目	0、100、300、1,000	なし	親動物 (一般毒性) : 1,000 親動物 (生殖能) : 1,000 初期胚発生 : 1,000	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 6～17 日目 (妊娠 20 日目に帝王切開)	0、100、300、1,000	母動物 1,000 : 体重増加抑制	母動物 (一般毒性) : 300 胚・胎児発生 : 1,000	4.2.3.5.2.3
	雌マウス (ICR)	静脈内	妊娠 6～15 日目 (妊娠 18 日目に帝王切開)	0、300、1,000、2,000	なし	母動物 (一般毒性) : 2,000 胚・胎児発生 : 2,000	4.2.3.5.2.2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 6 日～分娩後 20 日	0、100、300、1,000	母動物 1,000 : 投与部位局所紅斑、浮腫、落屑、白化、皮下出血、壊死 F ₁ 出生児 ≥ 300 : 聴覚性驚愕反応低下	母動物 (一般毒性) : 300 F ₁ 出生児の発生 : 100 F ₂ 出生児の発生 : 1,000	4.2.3.5.3.1

5.7 幼若動物試験

セフトロザン及び TAZ を併用投与した幼若ラットを用いた反復皮下投与毒性試験が実施され、表 39 に示す検査値異常又は所見が認められたが、背景値との比較又は発生頻度から、セフトロザン及び TAZ 併用投与時の毒性所見は、1,000/500 mg/kg/日投与群の C_{max} 付近で観察される自発運動低下及び立直り反射の障害と判断された。無毒性量におけるラット (生後 31 日目) のセフトロザン及び TAZ の曝露量 (C_{max}) は、それぞれ 294 及び 59.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、日本人における本剤投与時の曝露量 (C_{max})³⁵⁾ と比較して、それぞれ約 4.2 倍及び約 3.2 倍であった。

表 39 幼若ラットを用いたセフトロザン/TAZ 併用投与における反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	生後 4～31 日間 (+回復 4 週間)	0/0、50/25、300/150、1,000/500	$\geq 50/25$: 投与部位刺激性変化 (皮下出血、細胞浸潤等) $\geq 300/150$: 自発運動低下、立直り反射の障害、腎臓重量高値 (雌雄) 1,000/500 : 赤血球数低値、ヘモグロビン低値、ヘマトクリット低値、小葉中心性肝細胞肥大 (雌雄)	300/150	4.2.3.5.4.2

a) セフトロザン/TAZ

³⁵⁾ 日本人の IAI 患者 (013 試験) 及び UTI 患者 (014 試験) に本剤 1.5 g を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与したときの C_{max} の 2 試験の平均値 (セフトロザン 69.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び TAZ 18.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (6.2.5 参照)。

5.8 その他の試験

5.8.1 局所刺激性試験

セフトロザンについてウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施され、刺激性は認められなかった（表 40）。

セフトロザン及び TAZ 併用投与時の局所刺激性試験は実施されていない。セフトロザン及び TAZ を併用投与したラット 4 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.10）、又はイヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.11）において、最高用量（ラット 200/100 mg/mL、イヌ 30/15 mg/mL）投与時に投与部位に異常は認められなかった。

表 40 セフトロザンの局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
皮膚刺激性試験	雄ウサギ (NZW)	0.5 g を背部皮膚に閉塞塗布 (4 時間)	陰性	4.2.3.7.7.8

5.8.2 抗原性試験

セフトロザンについて、マウス抗原性試験及びモルモット抗原性試験が実施された（表 41）。モルモット抗原性試験において、フロイント完全アジュバント存在下で抗原性が示されたが、臨床試験において抗原性を示唆する重篤な有害事象は認められていないことから、ヒトで抗原性を示す可能性は低いと判断された。

セフトロザンと TAZ を併用投与した抗原性試験は実施されていない。

表 41 セフトロザンの抗原性試験成績の概略

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
雌マウス (BDF1)	セフトロザン (10、1,000 µg) 及び水酸化アルミニウムの混合物を腹腔内経路で 2 回感作させ、IgE 量がラットの PCA 反応により検討された	抗原性：陰性	参考 4.2.3.7.1.1
雄モルモット (Hartley)	セフトロザン (10 mg/kg) 及び FCA 又は FIA を 2 週間間隔で 3 回皮膚感作させ、皮膚反応 (50µg/site 皮内投与) を最終感作 7 日目、ASA 反応を最終感作 14 日目、PCA 反応を受身感作 24 時間目に惹起 (20 mg/kg 静脈内投与) させた。	皮膚反応：陰性 ASA 反応：陽性 PCA 反応：陽性	参考 4.2.3.7.1.10

FCA：フロイント完全アジュバント、FIA：フロイント不完全アジュバント、PCA：受身皮膚アナフィラキシー、ASA：能動的全身性アナフィラキシー

5.8.3 免疫毒性試験

セフトロザンについて、マウスを用いた膝窩リンパ節試験が実施された（表 42）。セフトロザン及び TAZ とも免疫原性の懸念は低く、セフトロザン及び TAZ を併用投与したラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、免疫原性を示唆する毒性所見は認められないことから（表 35）、併用投与した場合の免疫原性の懸念は低いと判断された。

表 42 セフトロザンの免疫毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
膝窩リンパ節試験	雄マウス (BALB/c)	足蹠部に単回皮下投与 (1、3 又は 10 mg/site) 後、膝窩リンパ節中の T 細胞及び B 細胞比率が測定された。	陰性	参考 4.2.3.7.2.1

5.8.4 皮膚感作性試験

セフトロザンについて、モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された（表 43）。

表 43 セフトロザンの皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
Buehler 法	モルモット (Hartley)	0.4g を 3 回 (週 1 回) 皮膚感作させ、初回感作 29 日後に惹起させた (0.4 g)。	陰性	参考 4.2.3.7.7.7

5.8.5 光毒性試験

セフトロザンについて、波長 290～700 nm の光を吸収することから、有色ラットを用いた反復静脈内投与光毒性試験が実施された。(表 44)。セフトロザンについて光毒性の懸念は低く、TAZ と併用投与した場合でも、光毒性は認められないと判断された。

表 44 セフトロザンの光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vivo</i>	雌有色ラット (Long-Evans)	0、100、300、1,000 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間静脈内投与後に紫外線照射し、眼及び皮膚に対する影響を評価	陰性	4.2.3.7.7.1

5.8.6 依存性評価

セフトロザン、TAZ 及び M1 (TAZ の主要代謝物) について、*in vitro* 受容体/酵素スクリーニング試験が実施された (3.2 参照)。セフトロザン及び TAZ を投与した反復投与毒性試験では、薬物依存に関連した所見は認められなかった (表 35)。

5.8.7 溶血性試験

セフトロザンについて、ヒト赤血球を用いて溶血性試験が実施された (表 45)。

表 45 セフトロザンの溶血性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	健康男子由来赤血球	0.3、1、3 mg/mL を 37℃、30 分間処理	陰性	参考 4.2.1.3.7

5.8.8 不純物の毒性評価

不純物の安全性確認を目的として、強制劣化 (70℃、3 日間) させることで不純物の含有量を増加させたセフトロザン製剤 (セフトロザン強制劣化品) を用いて、Ames 試験、細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髄小核試験が実施された (表 46)。また、セフトロザン中の不純物及び分解生成物について、*in silico* において変異原性が評価され、変異原性の警告構造を有する物質が認められたが、許容摂取量 (120 µg/日又は 40 ppm) を下回るレベルで管理されている。

表 46 セフトロザン強制劣化品の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化	濃度	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100	S9-/+	0、0.313、0.625、1.25、2.5、5、10、20 µg/plate	陰性	4.2.3.7.6.5
		ネズミチフス菌 : TA1535	S9-/+	0、0.0781、0.156、0.313、0.625、1.25、2.5、5 µg/plate		
		ネズミチフス菌 : TA1537 大腸菌 : WP2uvrA	S9-/+	0、0.0781、0.156、0.313、0.625、1.25、2.5 µg/plate		
	ほ乳類細胞染色体異常試験	CHL 細胞	S9- (6 時間)	0、1250、2,500、5,000 µg/mL	陰性	4.2.3.7.6.7
			S9- (24 時間)	0、500、1,000 µg/mL		
			S9- (48 時間)	0、125、250、500 µg/mL		
			S9+ (6 時間)	0、1,250、2,500、5,000 µg/mL		
<i>in vivo</i>	げっ歯類小核試験	雌雄マウス (ICR) 骨髄	/	0、375、750、1,500 mg/kg (単回/静脈内)	陰性	4.2.3.7.6.9

セフトロザン強制劣化品を用いたラット反復投与毒性試験が実施され、新たな異常所見は認められなかった (表 47)。

表 47 セフトロザン強制劣化品の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	4週間	0、100、300	≥100：盲腸の重量高値（雌雄） 300：腎臓の尿細管硝子滴 ^{b)} 発生頻度上昇（雄）	300	4.2.3.7.6.2
雌雄ラット (SD)	静脈内	4週間 (+回復4週間)	0、100、 300、1,000	≥100：赤血球数低値、網状赤血球数高値（雌雄）、腎臓尿細管硝子滴 ^{b)} 発生頻度上昇（雄） ≥300：腎臓白色化（雄） 1,000：腎重量高値（雌雄）、腎臓尿細管細胞空胞化（雌）	1,000	4.2.3.2.6

a) セフトロザン強制劣化品

b) 電子顕微鏡検査の所見から二次リソソームと判断された。

セフトロザンの製造工程の変更により、新たな不純物が検出されたため、当該製造工程により製造されたセフトロザンを用いたラット4週間反復投与毒性試験が実施され、不純物に起因すると考えられる新たな毒性所見は認められなかった（表 34）。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 腎臓への影響について

機構は、ラット及びイヌにおけるセフトロザン反復静脈内投与毒性試験で（5.2 参照）、腎臓尿細管の病変が認められたことに関連して、ヒトへの外挿性、及び臨床試験における腎機能に関連する有害事象の発現状況を踏まえたヒトへの安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で認められた腎臓尿細管の病変は、セファロsporin系抗菌薬で認められるクラスエフェクトであり、セファロsporin系抗菌薬をリソソームが処理するための適応性変化と考えられた。これらの反復投与毒性試験において、臨床検査等に腎毒性に関連した検査値異常は認められず、尿細管壊死等の病理組織学的変化も認められていない。また、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（101-03 試験、10-01 試験、10-04/05 試験及び 10-08/09 試験）及び国内第Ⅲ相試験（013 試験及び 014 試験）において、急性腎不全等の重篤な有害事象は少なく、認められた腎臓に関連する有害事象は、いずれも本剤との関連は低いと判断されたことから、本剤が腎臓に対して有害性を示す可能性は低いと考えられた。

機構は臨床試験において、腎機能に関連する重篤な有害事象や腎機能の低下が認められていることから、本剤の腎臓への影響については、7.R.3.2 項で詳細に記載する。

5.R.2 ヒスタミン放出作用について

機構は、イヌのセフトロザン単回静脈内投与毒性試験で（5.1 参照）、ヒスタミン放出に関連した一般状態の異常所見が認められたことに関連して、臨床試験におけるヒスタミン放出に関連した有害事象の発現状況を踏まえたヒトへの安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

イヌではセファロsporin系抗菌薬投与後の肥満細胞の脱顆粒によるヒスタミン放出に高い感受性を示すことが知られており（Chemotherapy 1979; 27 S-3: 163-71）、イヌで認められたヒスタミン放出に関連した変化は、ヒトへの外挿性に乏しい変化であり臨床的な意義は低いと考える。しかしながら、海外第

Ⅲ相試験（10-04/05 試験及び 10-08/09 試験）及び国内第Ⅲ相試験（014 試験及び 013 試験）の本剤群において、ヒスタミン放出作用に関連する有害事象³⁶⁾ が 2.1～8.8%³⁷⁾ で認められ、本剤との関連が否定されない事象も認められていること、他のセフェム系抗菌薬においてショック・アナフィラキシー等が報告されており、本剤により重篤な過敏症反応が誘発される可能性は否定できないことから、これらの事象について、添付文書において注意喚起する。

機構は申請者の説明を了承した。

5.R.3 小児への影響について

機構は、幼若動物のセフトロザン及び TAZ 併用反復投与毒性試験で（5.7 参照）、中枢神経系への影響（自発運動の低下及び立直り反射の障害）が認められたことから、本剤を小児へ投与した際の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

中枢神経系に対する影響については、高用量群（1,000/500 mg/kg/日投与群）のみに認められ、一過性で神経組織に病理組織学的変化を伴わない回復性のある所見であり、これらの所見は C_{max} 付近（生後 4 日で 1,430 µg/mL 及び生後 31 日で 811 µg/mL）で認められた（日本人における本剤投与時の C_{max}³⁵⁾ と比較してそれぞれ約 21 倍及び約 12 倍）。また、小児を対象とした臨床試験（2018 年 5 月時点で実施中を含む）において、本剤投与に関連する中枢神経系の有害事象は報告されていない。以上のことから、現時点までに得られている情報からは小児に対する安全性の懸念は低いと考える。これらの毒性所見はヒトにおいてモニタリング可能であることから、実施中の小児を対象とした臨床試験等において、小児の安全性情報を収集する予定である。

機構は申請者の説明を了承した。

5.R.4 遺伝毒性について

機構はセフトロザンの遺伝毒性について、以下のように考える。

強い菌株生育阻害が認められる条件である Ames 試験において、セフトロザンの遺伝子突然変異の評価を行うことは困難であるため、細胞を用いた遺伝子突然変異試験において変異原性を評価する必要がある。細胞を用いた遺伝子突然変異試験成績において、MLA の高濃度のセフトロザン添加条件において陽性であったが、その他の条件下では陰性であること、HPRT 試験において陰性であることから、セフトロザンは遺伝子突然変異能を有しないと判断することは可能である。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床開発において、国内第Ⅲ相試験（014 試験及び 013 試験）では、本邦の製造販売予定製剤が用いられた。

³⁶⁾ MedDRA 標準検索式（広域）の「アナフィラキシー反応」及び「過敏症」に該当する事象

³⁷⁾ 10-04/05 試験（本剤群）：アナフィラキシー反応 2.6%（14/530 例）、過敏症 2.1%（11/530 例）、10-08/09 試験（本剤+MNZ 群）：アナフィラキシー反応 4.2%（20/472 例）、過敏症 4.0%（19/472 例）、014 試験（本剤群）：アナフィラキシー反応 4.4%（5/114 例）、過敏症 8.8%（10/114 例）、013 試験（本剤+MNZ 群）：アナフィラキシー反応 5.0%（5/100 例）、過敏症 7.0%（7/100 例）

ヒト血漿、尿、透析液及びELF中のセフトロザン、TAZ及びM1（TAZの主要代謝物）の濃度測定には高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（定量下限 セフトロザン：血漿 0.100 又は 0.250 µg/mL、尿 5.00 µg/mL、透析液 1.00 ng/mL、ELF 1.00 ng/mL、TAZ：血漿 0.100 µg/mL、尿 10.0 µg/mL、透析液 1.00 ng/mL、ELF 1.00 ng/mL、TAZ の M1：血漿 0.050 µg/mL、尿 5.00 µg/mL、透析液 1.00 ng/mL）が用いられた。

なお、本剤は点滴静注用製剤であるため、*in vitro* 溶出性、バイオアベイラビリティ及び製剤間の生物学的同等性に関する試験は実施されていない。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、日本人を対象とした臨床薬理試験（健康被験者を対象としたPK試験）、非日本人を対象とした臨床薬理試験（健康被験者を対象としたPK試験、腎機能障害被験者を対象としたPK試験、肺への移行性試験、薬物動態学的相互作用試験及びQT/QTc評価試験）、母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果が提出された。

なお、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は4.2.2、4.5.1、4.5.2 及び 4.5.3 項に記載する。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 単回投与試験（CTD 5.3.3.1.5：CXA-EB-13-05 試験<2014年6月～2014年7月>）

日本人、中国人及び白人健康被験者（PK評価例数：日本人10例、中国人9例、白人10例）を対象に、本剤1.5g（セフトロザン1g／TAZ0.5g）又は3.0g（セフトロザン2g／TAZ1g）を60分かけて単回静脈内投与したときのセフトロザン、TAZ及びM1（TAZの主要代謝物）のPKが検討された。結果は表48のとおりであった。

表 48 日本人、中国人及び白人健康被験者に本剤を単回静脈内投与したときのPKパラメータ

	本剤 1.5 g			本剤 3 g		
	白人 (10 例)	中国人 (9 例)	日本人 (10 例)	白人 (10 例)	中国人 (8 例)	日本人 (9 例)
セフトロザン						
C _{max} (µg/mL)	67.7 (13.9)	67.0 (7.9)	71.1 (14.3)	134 (11.6)	133 (5.6)	132 (8.1)
AUC _{inf} (µg·h/mL)	173 (17.3)	155 (11.1)	154 (12.6)	337 (15.2)	295 (10.7)	292 (11.9)
t _{1/2} (h)	2.13 (14.5)	1.96 (11.3)	1.83 (8.3)	2.16 (16.0)	1.90 (7.7)	1.81 (8.4)
V _{SS} (L)	14.4 (16.2)	14.3 (7.3)	13.3 (13.0)	14.7 (13.0)	14.2 (6.1)	14.2 (7.9)
CL (L/h)	5.80 (17.3)	6.47 (11.1)	6.50 (12.6)	5.94 (15.2)	6.79 (10.7)	6.84 (11.9)
f _e (%)	74.1 (10.0)	78.4 (8.4)	80.4 (7.3)	61.5 (21.2)	71.4 (21.0)	56.5 (65.7)
TAZ						
C _{max} (µg/mL)	16.1 (20.7)	14.7 (14.3)	16.9 (14.7)	32.2 (16.3)	29.4 (11.1)	32.7 (12.2)
AUC _{inf} (µg·h/mL)	22.1 (21.6)	18.9 (16.6) ^{a)}	22.0 (22.2)	43.9 (19.0)	38.2 (14.4)	41.5 (14.1)
t _{1/2} (h)	0.640 (11.3)	0.593 (8.8) ^{a)}	0.584 (13.8)	0.638 (10.5)	0.589 (8.6)	0.581 (6.0)
V _{SS} (L)	18.3 (20.0)	19.3 (13.5) ^{a)}	20.1 (49.2)	19.3 (15.1)	19.5 (13.8)	18.1 (13.0)
CL (L/h)	22.7 (21.6)	26.4 (16.6) ^{a)}	22.7 (22.2)	22.8 (19.0)	26.2 (14.4)	24.1 (14.1)
f _e (%)	71.7 (7.5)	72.9 (14.0)	79.9 (5.1)	55.7 (48.3)	64.9 (51.7)	49.8 (160.2)
M1						
C _{max} (µg/mL)	0.818 (27.6)	0.700 (20.0)	0.607 (26.7)	1.79 (25.2)	1.41 (21.7)	1.37 (23.3)
AUC _{0-t} (µg·h/mL)	6.53 (35.4)	5.12 (18.8)	4.41 (25.7)	14.6 (30.6)	10.1 (16.7)	9.76 (28.6)

幾何平均（幾何CV%）

a) 8例

6.2.1.2 単回及び反復投与試験（参考 CTD 5.3.3.1.2：CXA-201-01 試験<2009年8月～2009年10月>、参考 CTD 5.3.3.1.4：CXA-MD-11-07 試験<2011年11月～2011年12月>）

非日本人健康被験者を対象に、セフトロザン、TAZ 又は本剤を単回静脈内投与したときのセフトロザン及びTAZのPKが3処置3期クロスオーバーデザインで検討された。また、非日本人健康被験者を対

象に、セフトロザン、TAZ 又は本剤を 60 分かけて 10 日間反復静脈内投与したときのセフトロザン及び TAZ の PK が検討された。結果は表 49～表 52 のとおりであり、セフトロザン及び TAZ の PK に、併用による影響は認められなかった。

表 49 非日本人健康被験者に本剤又はセフトロザンを単回静脈内投与したときのセフトロザンの PK パラメータ

	用量 (セフトロザン/TAZ)					
	500/0 mg (6 例)	500/250 mg (6 例)	1,000/0 mg (6 例)	1,000/500 mg (6 例)	2,000/0 mg (6 例)	2,000/1,000 mg (6 例)
C _{max} (µg/mL)	42.3 (13.4)	40.0 (12.8)	91.7 (12.8)	89.8 (10.2)	153 (10.8)	139 (14.7)
AUC _{inf} (µg·h/mL)	97.6 (15.8)	96.4 (14.1)	230 (5.9)	208 (9.7)	371 (15.1)	348 (16.8)
t _{1/2} (h)	2.47 (8.6)	2.39 (21.7)	2.59 (20.8)	2.54 (18.5)	2.59 (17.5)	2.58 (18.6)
V _{SS} (L)	11.7 (13.7)	11.7 (13.4)	10.9 (19.5)	11.6 (16.1)	13.1 (15.2)	13.8 (18.6)
CL (L/h)	5.13 (15.8)	5.19 (14.1)	4.35 (5.9)	4.80 (9.7)	5.38 (15.1)	5.74 (16.8)
f _e (%)	107 (7.3)	104 (7.1)	106 (2.2)	106 (4.8)	101 (10.8)	98.5 (20.0) ^{a)}

幾何平均 (幾何 CV%)

a) 5 例

表 50 非日本人健康被験者に本剤又は TAZ を単回静脈内投与したときの TAZ の PK パラメータ

	用量 (セフトロザン/TAZ)					
	0/250 mg (6 例)	500/250 mg (6 例)	0/500 mg (6 例)	1,000/500 mg (6 例)	0/1,000 mg (6 例)	2,000/1,000 mg (6 例)
C _{max} (µg/mL)	8.89 (12.6)	9.16 (16.3)	20.8 (11.1)	20.4 (12.9)	31.7 (54.2)	36.8 (13.8)
AUC _{inf} (µg·h/mL)	11.4 (17.5)	11.5 (21.8)	29.0 (8.1)	28.7 (11.2)	50.4 (14.5)	49.8 (13.1)
t _{1/2} (h)	0.744 (18.1)	0.693 (25.6)	1.02 (27.3)	1.02 (17.5)	1.20 (42.5)	1.08 (21.1)
V _{SS} (L)	16.2 (10.8)	15.6 (17.5)	15.9 (15.9)	15.9 (19.1)	22.1 (65.8)	18.4 (16.8)
CL (L/h)	21.9 (17.5)	21.7 (21.8)	17.3 (8.1)	17.4 (11.2)	19.8 (14.5)	20.1 (13.1)
f _e (%)	75.2 (16.6) ^{a)}	84.0 (14.5)	78.6 (11.8)	79.8 (8.3)	78.3 (12.3)	79.5 (14.3) ^{a)}

幾何平均 (幾何 CV%)

a) 5 例

表 51 非日本人健康被験者に本剤又はセフトロザンを反復静脈内投与したときのセフトロザンの PK パラメータ

	用量 (セフトロザン/TAZ)							
	1,000/0 mg q8h		1,000/500 mg q8h		1,500/0 mg q12h		1,500/750 mg q12h	
	1 日目	10 日目	1 日目	10 日目	1 日目	10 日目	1 日目	10 日目
	5 例		10 例		5 例		10 例	
C _{max} (µg/mL)	68.1 (15.8)	72.8 (14.0)	68.7 (11.7) ^{a)}	73.8 (13.8)	109 (11.5)	110 (12.9)	121 (11.1)	123 (12.2)
AUC (µg·h/mL) ^{b)}	167 (15.7)	182 (14.7)	171 (13.6) ^{a)}	181 (13.6)	257 (12.2)	259 (18.6)	306 (10.1)	303 (9.9)
t _{1/2} (h)	2.27 (17.4)	2.67 (23.9)	2.67 (30.5) ^{a)}	3.04 (26.4)	2.51 (9.6)	2.41 (25.7)	2.87 (13.9)	3.16 (14.9)
V _{SS} (L)	13.9 (20.4)	13.2 (20.5)	14.5 (14.7) ^{a)}	14.0 (16.5)	12.9 (11.6)	12.9 (9.5)	11.9 (10.2)	12.1 (10.2)
CL (L/h) ^{c)}	5.96 (15.5)	5.50 (14.7)	5.81 (13.7) ^{a)}	5.54 (13.6)	5.81 (12.0)	5.80 (18.6)	4.88 (10.0)	4.94 (9.9)
f _e (%)	101 (4.5) ^{d)}	102 (16.5) ^{d)}	95.3 (16.9) ^{a)}	120 (39.5) ^{a)}	101 (7.0) ^{d)}	75.1 (23.6)	97.2 (14.4)	97.1 (15.5)

幾何平均 (幾何 CV%)、q8h : 8 時間ごと、q12h : 12 時間ごと

a) 9 例、b) 投与 1 日目は AUC_{last}、投与 10 日目は AUC_{tau}、c) 投与 10 日目は CL_{SS}、d) 4 例

表 52 非日本人健康被験者に本剤又は TAZ を反復静脈内投与したときの TAZ の PK パラメータ

	用量 (セフトロザン/TAZ)							
	0/500 mg q8h		1,000/500 mg q8h		0/750 mg q12h		1,500/750 mg q12h	
	1 日目	10 日目	1 日目	10 日目	1 日目	10 日目	1 日目	10 日目
	5 例		10 例		5 例 ^{e)}		10 例	
C _{max} (µg/mL)	17.7 (9.7)	18.0 (8.8)	18.2 (15.5) ^{a)}	17.9 (7.8)	29.4 (21.2)	29.5 (15.0)	29.9 (12.9)	27.3 (14.8)
AUC (µg·h/mL) ^{c)}	23.7 (19.9)	25.6 (12.0)	24.1 (17.4) ^{a)}	24.7 (14.3)	38.0 (24.2)	41.2 (17.4)	39.6 (10.5)	36.0 (12.8)
t _{1/2} (h)	0.915 (41.0)	1.06 (34.1)	0.883 (28.2) ^{b)}	1.01 (21.5)	0.968 (18.7)	0.932 (18.7)	0.986 (11.3)	1.02 (19.9)
V _{SS} (L)	18.6 (16.9)	18.6 (18.5)	18.0 (11.9) ^{b)}	17.8 (9.9)	17.6 (23.0)	16.5 (18.3)	16.5 (14.3)	17.6 (12.2)
CL (L/h) ^{d)}	20.8 (19.9)	19.5 (12.0)	20.3 (18.2) ^{b)}	20.2 (14.3)	19.6 (24.1)	18.2 (17.4)	18.8 (10.4)	20.8 (12.8)

	用量 (セフトロザン/TAZ)							
	0/500 mg q8h		1,000/500 mg q8h		0/750 mg q12h		1,500/750 mg q12h	
	1日目	10日目	1日目	10日目	1日目	10日目	1日目	10日目
	5例		10例		5例 ^{e)}		10例	
f _e (%)	69.7 (21.0)	73.7 (1.9) ^{f)}	58.7 (29.4) ^{b)}	77.4 (7.5) ^{b)}	61.9 (14.5)	68.8 (6.8)	63.2 (25.4)	71.4 (10.4)

幾何平均 (幾何 CV%)、q8h : 8 時間ごと、q12h : 12 時間ごと

a) 9 例、b) 8 例、c) 投与 1 日目は AUC_{last}、投与 10 日目は AUC_{tau}、d) 投与 10 日目は CL_{SS}、e) 投与 10 日目は 4 例、f) 3 例

非日本人健康被験者を対象に、本剤 1.5 g (セフトロザン 1 g/TAZ 0.5 g) 又は 3 g (セフトロザン 2 g/TAZ 1 g) を 8 時間ごとに 60 分かけて 10 日間反復静脈内投与したときの PK が検討された。結果は表 53 のとおりであった。

表 53 非日本人健康被験者に本剤を反復静脈内投与したときのセフトロザンの PK パラメータ

	本剤 1.5 g		本剤 3 g	
	1日目	10日目	1日目	10日目
	(4例)	(4例)	(8例)	(7例)
C _{max} (µg/mL)	46.5 (19.1)	59.0 (7.6)	104 (11.9)	112 (13.0)
AUC _{tau} (µg·h/mL)	129 (16.3)	145 (8.9)	272 (8.6)	300 (9.8)
t _{1/2} (h)	1.95 (6.5)	2.27 (13.1)	2.0 (7.3)	2.8 (14.2)
V _{SS} (L)	19.7 (14.5)	17.1 (9.3)	19.8 (6.2)	17.9 (11.0)
CL (L/h)	7.9 (14.6)	6.9 (8.8)	7.4 (8.7)	6.7 (10.6)

算術平均 (CV%)

6.2.1.3 肺への移行性試験 (参考 CTD 5.3.3.1.6 : CXA-ELF-10-03 試験<2010 年 11 月~2011 年 2 月>)

非日本人健康被験者 (PK 評価例数 : 各 25 例) を対象に、セフトロザン/TAZ 及び PIPC/TAZ の ELF への移行を検討することを目的として、本剤 1.5 g (セフトロザン 1 g/TAZ 0.5 g) が 8 時間ごとに計 3 回投与、又は PIPC/TAZ 4.5 g (PIPC 4 g/TAZ 0.5 g) が 6 時間ごとに計 3 回投与され、ELF 中 AUC_{tau}/血漿中 AUC_{tau} の比は、本剤群でセフトロザン 0.48 及び TAZ 0.44 であり、PIPC/TAZ 群で PIPC 0.26 及び TAZ 0.54 であった。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 軽度腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理 (参考 CTD 5.3.3.3.1 : CXA-101-02 試験<2008 年 10 月~2009 年 2 月>)

非日本人の軽度腎機能障害を有する被験者 (CL_{CR} 50~80 mL/min) 及び腎機能正常被験者³⁸⁾ (CL_{CR} 80 mL/min 超) 各 6 例を対象に、セフトロザン 1,000 mg を 60 分かけて単回静脈内投与したときのセフトロザンの PK が検討された。結果は表 54 のとおりであった。

表 54 軽度腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常被験者に単回静脈内投与したときのセフトロザンの PK パラメータ

CL _{CR}	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	CL (mL/min)	CL _r (mL/min)	V _{SS} (L)	t _{1/2} (h)	f _e (%)
80 mL/min 超	6	68.2 (21.5)	219 (14.6)	76.2 (14.6)	69.4 (13.6)	14.6 (19.9)	2.74 (7.1)	91.2 (5)
50~80 mL/min	6	72.1 (23.6)	243 (17.2)	68.6 (17.2)	68.7 (27.1)	14.6 (19.6)	2.97 (14.1)	100 (13.2)

幾何平均 (CV%)

6.2.2.2 軽度及び中等度腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理 (参考 CTD 5.3.3.3.2 : CXA-201-02 試験<2009 年 10 月~2010 年 6 月>)

非日本人の軽度 (CL_{CR} 60~89 mL/min) 又は中等度 (CL_{CR} 30~59 mL/min) 腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常被験者³⁸⁾ (CL_{CR} 90 mL/min 以上) を対象に、本剤 1.5 g (セフトロザン 1 g/TAZ 0.5 g) を 60 分かけて単回静脈内投与したときのセフトロザン及び TAZ の PK が検討された。結果は表 55

³⁸⁾ 各腎機能障害を有する被験者集団と、性別、年齢 (±10 歳) 及び BMI (±20%) がマッチング因子とされた。

及び表 56 のとおりであった。

表 55 軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常被験者に単回静脈内投与したときのセフトロザンの PK パラメータ

CL _{CR}	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	V _{SS} (L)	CL (L/h)	幾何平均の比 [90%信頼区間]	
							C _{max}	AUC _{inf}
90 mL/min 以上	5	76.0 (13.3)	244 (20.5)	3.21 (4.5)	13.6 (17.1)	4.10 (20.5)	1.30	1.26
60~89 mL/min	6	98.7 (24.7)	307 (10.9)	3.24 (10.5)	11.8 (12.7)	3.26 (10.9)	[1.04, 1.62]	[1.06, 1.50]
90 mL/min 以上	6	76.1 (51.5)	224 (25.7)	2.92 (16.7)	14.6 (41.4)	4.46 (25.7)	1.12	2.48
30~59 mL/min	7	85.0 (25.2)	556 (37.8)	5.85 (44.8)	13.9 (21.5)	1.80 (37.8)	[0.77, 1.62]	[1.80, 3.41]

幾何平均 (幾何 CV%)

表 56 軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常被験者に単回静脈内投与したときの TAZ の PK パラメータ

CL _{CR}	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	V _{SS} (L)	CL (L/h)	幾何平均の比 [90%信頼区間]	
							C _{max}	AUC _{inf}
90 mL/min 以上	5	16.4 (9.3)	27.0 (17.3)	1.04 (24.7)	21.4 (10.6)	18.5 (17.3)	1.35	1.29
60~89 mL/min	6	22.1 (15.9)	34.8 (13.5)	1.16 (21.5)	16.3 (22.4)	14.4 (13.5)	[1.17, 1.57]	[1.09, 1.52]
90 mL/min 以上	6	20.0 (27.9)	32.8 (15.8)	1.12 (24.4)	18.8 (25.1)	15.3 (15.8)	1.32	1.99
30~59 mL/min	7	26.4 (6.9)	65.1 (20.9)	1.78 (20.2)	16.6 (13.0)	7.69 (20.9)	[1.09, 1.59]	[1.65, 2.39]

幾何平均 (幾何 CV%)

6.2.2.3 重度腎機能障害被験者又は血液透析を必要とする腎不全被験者を対象とした臨床薬理 (参考 CTD 5.3.3.3.4 : CXA-REN-11-01 試験<2011 年 5 月~2011 年 9 月>)

非日本人の重度腎機能障害被験者 (CL_{CR} 30 mL/min 未満) 又は血液透析を必要とする腎不全被験者に本剤 750 mg (セフトロザン 500 mg / TAZ 250 mg) を静脈内投与したときの、セフトロザン及び TAZ の PK プロファイル、並びにセフトロザン及び TAZ のクリアランスに対する血液透析の影響が評価された。

重度腎機能障害被験者には、本剤 750 mg を 60 分かけて単回静脈内投与された。血液透析を必要とする腎不全被験者には、1 回目 (1 日目) の血液透析終了直後から本剤 750 mg が 60 分かけて静脈内投与された。その後、2 回目 (4 日目) の血液透析開始約 2 時間前から本剤 750 mg が 60 分かけて静脈内投与され、血液透析が約 4 時間実施された。結果は表 57 及び表 58 のとおりであった。セフトロザン及び TAZ の、血液透析による除去率は 66% 及び 56% であった。

表 57 重度腎機能障害を有する被験者に本剤を単回静脈内投与したときのセフトロザン及び TAZ の PK パラメータ

	セフトロザン (6 例)	TAZ (6 例)
C _{max} (µg/mL)	48.6 (27.8)	14.9 (22.2)
AUC _{inf} (µg·h/mL)	526 (23.1)	50.8 (26.5)
t _{1/2} (h)	10.9 (24.4)	2.5 (21.6)
V _{SS} (L)	13.5 (25.1)	16.0 (27.3)
CL (L/h)	1.0 (19.8)	4.9 (29.2)

幾何平均 (CV%)

表 58 血液透析を必要とする腎不全被験者におけるセフトロザン及び TAZ の PK プロファイル並びにセフトロザン及び TAZ のクリアランスに対する血液透析の影響

	血液透析未施行時：1 回目の投与開始から 48 時間後まで		血液透析施行時：2 回目の投与開始から 44 時間後まで ^{a)}		血液透析施行時：2 回目の投与開始から血液透析終了時まで ^{b)}	
	セフトロザン (6 例)	TAZ (6 例)	セフトロザン (6 例)	TAZ (6 例)	セフトロザン (6 例)	TAZ (6 例)
t _{1/2} (h)	40.5 [20.8, 58.1]	4.21 [3.38, 9.10]	43.2 [32.8, 56.9]	5.0 [1.9, 8.5]	1.13 [0.89, 1.79]	0.91 [0.66, 1.35]
C _{max} (µg/mL)	44.2 [30.2, 60.6]	20.2 [15.9, 30.3]	41.1 [17.5, 56.4]	14.9 [7.2, 22.9]	41.1 [17.5, 56.4]	14.9 [7.19, 22.9]
AUC _{0-t} (µg·h/mL)	903 [372, 1,233]	107 [45.3, 169]	298 [179, 437]	37.1 [19.9, 57.8]	97.1 [39.2, 115]	28.9 [14.0, 44.0]
CL (L/h)	0.3 [0.2, 1.1]	2.4 [1.5, 5.4]	0.9 [0.5, 1.7]	6.2 [4.3, 10.7]	5.01 [4.11, 10.7]	8.53 [5.53, 15.9]
V _{SS} (L)	17.9 [11.9, 31.7]	15.2 [11.5, 27.1]	54.6 [38.8, 77.9]	27.4 [15.4, 56.7]	7.26 [5.71, 20.5]	10.4 [6.61, 25.1]

中央値 [範囲]

a) タゾバクタムは 48 時間後まで、b) 投与開始 6 時間後まで

6.2.3 薬物動態学的又は薬力学的相互作用の検討

6.2.3.1 薬物動態学的相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4.1：CXA-DDI-12-10 試験<2013年2月～2013年3月>）

CYP1A2、CYP3A4 及び OAT1/OAT3 の基質であるカフェイン、ミダゾラム及びフロセミドと、本剤との薬物相互作用を検討することを目的として、非日本人の健康被験者（16例）を対象とした5期クロスオーバー試験が実施された。非併用時に対する併用時の、併用薬の PK パラメータの幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 59 のとおりであった。

表 59 併用薬の PK パラメータに及ぼす本剤の影響

併用薬	投与量		例数	幾何平均の比（併用／非併用） [90%信頼区間]	
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC _{0-t}
フロセミド	20 mg 単回経口	1.5 g 単回静注	16	0.833 [0.628, 1.10]	0.877 [0.756, 1.02]
カフェイン	200 mg 単回経口	1.5 g 4 日間反復静注	16	0.970 [0.908, 1.04]	1.15 [1.09, 1.22]
		1.5 g 7 日間反復静注	16	0.995 [0.931, 1.06]	1.11 [1.05, 1.17]
ミダゾラム	2 mg 単回経口	1.5 g 4 日間反復静注	16	0.991 [0.920, 1.07]	1.08 [1.02, 1.13]
		1.5 g 7 日間反復静注	16	1.15 [1.06, 1.23]	1.23 [1.17, 1.29]

6.2.4 QT/QTc 評価試験（CTD 5.3.4.1.1：CXA-QT-10-02 試験<2010年6月～2010年7月>）

非日本人健康被験者（52例）を対象に、本剤 1.5 g（セフトロザン 1 g、TAZ 0.5 g）又は 4.5 g（セフトロザン 3 g、TAZ 1.5 g）を単回静脈内投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的として、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした4処置4期クロスオーバー試験が実施された。本剤 4.5 g 投与時における、被験者ごとの補正法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値（95%信頼区間の上限）は、投与1時間後に最大値 4.16（6.25）ms を示し、95%信頼区間の上限は 10 ms を上回らなかった。この結果から、本剤 4.5 g までの用量で、QTc 間隔を含む心電図パラメータに影響を及ぼさないと申請者は説明している。なお、本剤 4.5 g 投与時の各成分の C_{max}（幾何平均）はセフトロザン 195 µg/mL、TAZ 50.1 µg/mL であった。

6.2.5 PPK 解析（CTD 5.3.3.5、5.3.4.2）

セフトロザン単剤又は本剤が投与された 13 試験³⁹⁾ から得られたセフトロザンの PK データ（452 例、5,699 測定点）及び TAZ の PK データ（318 例、3,148 測定点）を用いて、PPK 解析（NONMEM version 7.3.0）が実施された。セフトロザン及び TAZ の血漿中濃度推移は、1次消失過程を伴う2コンパートメントモデルで記述された。共変量はステップワイズ法（変数増加時：p<0.01 及び変数減少時：p<0.001）に基づき選択された⁴⁰⁾。セフトロザンの最終モデルでは、CL に対して eGFR が共変量として選択され、CL、中心コンパートメントの分布容積（V_c）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_p）に対して体重が共変量として選択され、TAZ の最終モデルでは、CL に対して eGFR 及び感染の有無が共変量として選択され、CL、V_c、コンパートメント間のクリアランス（Q）及び V_p に対して体重が共変量として選択された⁴¹⁾。セフトロザン及び TAZ での CL の共変量について、eGFR の影響及び体重はいずれのモデル

³⁹⁾ 日本人を含む健康成人被験者を対象とした第 I 相試験 1 試験（CXA-EB-13-05）、非日本人健康成人被験者を対象とした第 I 相試験 6 試験（CXA-101-01、CXA-201-01、CXA-MD-11-07、CXA-QT-10-02、CXA-ELF-10-03、CXA-DDI-12-10）、非日本人の腎機能障害者を対象とした第 I 相試験 3 試験（CXA-101-02、CXA-201-02、CXA-REN-11-01）、成人 UTI 及び IAI 患者を対象とした海外第 II 相試験 2 試験（CXA-101-03、CXA-IAI-10-01）並びに小児患者を対象とした試験 1 試験（CXA-PEDS-13-08）。

⁴⁰⁾ 被験者の背景因子（年齢、体重、BMI、性別及び人種）、腎機能（eGFR 及び CL_{CR}）及び感染の有無が検討された。

⁴¹⁾ 共変量候補とされた変数の被験者背景：セフトロザン 年齢：36 歳 [0, 86]、体重：71.3 kg [2.6, 173.0]、BMI：25.22 kg/m² [13.2, 56.3]、人種：白人（378 例）、有色人種（74 例）、性別：男性 251 例、女性 201 例、eGFR：90.05 mL/min/1.73m² [14.7, 366.3]、CL_{CR}：110.8 mL/min [19.1, 366.3]、感染の有無：健康被験者 271 例、感染症患者 181 例、TAZ 年齢：33.5 歳 [0, 86]、体重：70.65

でも Power モデルで含まれ、eGFR 及び体重べき乗の係数はセフトロザンで 0.704 及び 0.764、TAZ で 0.733 及び 0.652 であり、TAZ のモデルでの感染の有無の影響は比例モデルで含まれ、係数は 0.677 であった。

構築された PPK モデルを用い、国内第Ⅲ相試験（014 試験及び 013 試験）⁴²⁾ の日本人患者及び海外第Ⅱ相試験（CXA-101-03 及び CXA-IAI-10-01 試験）の非日本人患者のセフトロザン及び TAZ の PK パラメータが推定された。結果は表 60 のとおりであった。

表 60 日本人患者及び非日本人患者における PK パラメータ（推定値⁴³⁾）

	日本人患者		非日本人患者	
	セフトロザン (184 例)	TAZ (184 例)	セフトロザン (150 例)	TAZ (77 例)
C _{max} (µg/mL)	69.7 (40.6) ^{a)}	18.7 (45.7) ^{a)}	59.8 (46.6)	21.5 (79.0)
AUC _{tau,ss} (µg·h/mL)	198 (43.7) ^{a)}	32.1 (57.8) ^{a)}	177 (53.1)	40.7 (121)
t _{1/2} (h)	2.46 (27.3)	1.32 (27.2)	2.74 (42.1)	1.69 (55.1)
V _{ss} (L) ^{b)}	15.3 (37.7)	19.9 (39.8)	19.0 (44.9)	20.7 (45.8)
CL (L/h)	5.04 (43.5)	15.5 (57.9)	5.64 (53.1)	12.3 (121)

幾何平均（幾何 CV%）

a) 183 例、b) V_c 及び V_p の和

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、セフトロザン及び TAZ の PK の国内外差について、以下のように説明している。

日本人、中国人及び白人健康被験者に本剤 1.5 g 及び 3 g を単回静脈内投与した結果、セフトロザン及び TAZ の C_{max} 及び AUC は人種間で類似しており（6.2.1.1 参照）、本剤 1.5 g 投与時の白人に対する日本人の AUC_{inf} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、セフトロザンが 0.89 [0.80, 0.99]、TAZ が 0.98 [0.84, 1.13] であった。また、国内第Ⅲ相試験（014 試験及び 013 試験）及び海外第Ⅱ相試験（CXA-101-03 試験及び CXA-IAI-10-01 試験）の患者について、PPK モデルを用いて推定した定常状態時の PK パラメータを比較した結果、日本人患者と非日本人患者との間でセフトロザン及び TAZ の PK パラメータに明らかな違いは認められなかった（6.2.5 参照）。

以上より、日本人と非日本人でセフトロザン及び TAZ の PK に明らかな差異は認められなかった。

機構は、日本人と非日本人で本剤投与時のセフトロザン及び TAZ の PK に明らかな差異は認められなかった、との申請者の説明を了承した。

6.R.2 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

申請者は、国内外の第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

セフトロザンの有効性と最も強い相関がみられた PK/PD パラメータは、他の β-ラクタム系抗菌薬と同様に、%T>MIC であった（3.1.5.4 参照）。好中球減少症マウス大腿部感染モデル⁴⁴⁾において、セフトロザンの静菌作用及び 1 log 殺菌作用に必要な %T>MIC（平均値）はそれぞれ 25.2% 及び 31.5% であったことから（3.1.5.4 参照）、%T>MIC のターゲット値を 30% 以上として、臨床用量を検討した。また、TAZ の臨床用量については、セフトロザンと TAZ の配合比（2 : 1）の検討結果（3.1.1.3 及び 3.1.4.5 参照）に

kg [2.6, 145.0]、BMI : 24.85 kg/m² [13.6, 50.8]、人種 : 白人 (257 例)、有色人種 (61 例)、性別 : 男性 178 例、女性 140 例、eGFR : 94.75 mL/min/1.73m² [14.7, 366.3]、CL_{CR} : 116.0 mL/min [19.1, 366.3]、感染の有無 : 健康被験者 211 例、感染症患者 107 例

⁴²⁾ CL_{CR} 50 mL/min 超の患者では本剤 1.5 g を TID 投与、CL_{CR} 30~50 mL/min の患者では本剤 750 mg を TID 投与と設定された。

⁴³⁾ CL_{CR} 50 mL/min 超の患者に本剤 1.5 g を 60 分かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際の定常状態時の PK パラメータ

⁴⁴⁾ *E. coli*、*K. pneumoniae* 又は *P. aeruginosa* の感染モデルマウスが用いられた。

基づき選択された。

非日本人を対象とした第 I 相試験において、本剤は、単回投与で 4.5 g (6.2.4 参照)、反復投与で 3 g TID (6.2.1.2 参照) の用量までの忍容性が確認された。また、非日本人を対象とした第 I 相試験のデータを用いてモンテカルロシミュレーションを実施し、血漿中遊離型薬物濃度が MIC を超える時間の投与間隔に対する割合 (%fT>MIC) を検討した結果、本剤 1.5 g を 8 時間ごとに 60 分かけて静脈内投与した際に、MIC 8 µg/mL 以下の菌に対してセフトロザンの %fT>MIC 値が 30% を上回る患者の割合は 90% 以上と予測され、有効性を示すために必要な曝露量が十分に得られると考えられた。

これらの結果から、海外第 II 相試験 (10-01 試験) で、本剤 1.5 g TID 投与 (MNZ 併用) と設定し、試験を実施した結果、IAI 患者に対する良好な有効性及び安全性が示唆され、当該試験の血漿中薬物濃度データを含む PPK モデルによるモンテカルロシミュレーションの結果からも、本剤 1.5 g TID 投与の適切性が支持された。

また、同様のシミュレーションにより投与時間を 60 分又は 3 時間と設定した場合の、%fT>MIC 値が 30% を上回る患者の割合について検討した結果、いずれの投与時間でも同様の結果が得られた。

これらの検討から、海外第 III 相試験 (10-04/05 試験及び 10-08/09 試験) での本剤の用法・用量は、本剤 1.5 g TID を 60 分かけて静脈内投与と設定し、これらの試験において、本剤の有効性が示され、安全性についても良好な結果が得られた (7.2.3 及び 7.2.4 参照)。

健康被験者及び感染症患者のいずれにおいても、日本人と非日本人の間で TAZ 及びセフトロザンの薬物動態に明らかな違いは認められなかったことから (6.R.1 参照)、国内第 III 相試験 (014 試験及び 013 試験) でも、海外第 III 相試験 (10-04/05 試験及び 10-08/09 試験) と同一の用法・用量を設定し、試験を計画・実施した。

機構は、第 III 相試験における用法・用量の設定根拠について、臨床薬理の観点から申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、臨床試験における有効性及び安全性、並びに本剤の用法・用量については、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.6 に記載する。

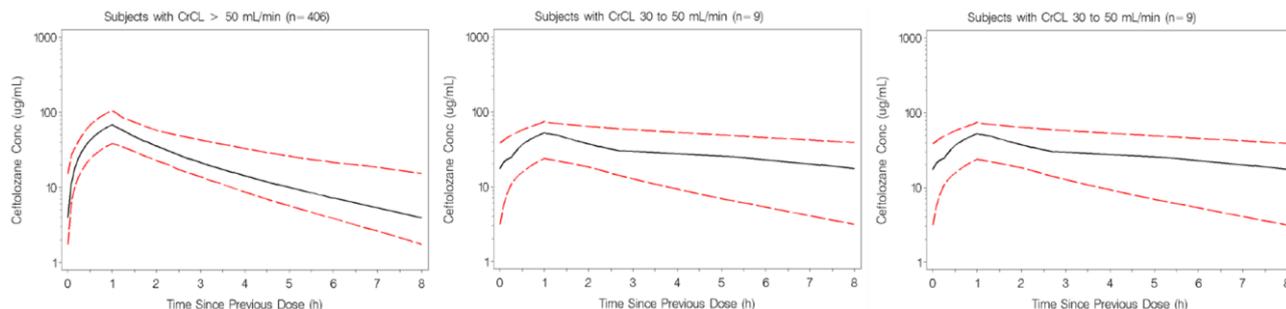
6.R.3 腎機能障害を有する患者における用量調節について

申請者は、腎機能障害を有する患者における用量調節について、以下のように説明している。

腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験の結果から、軽度腎機能障害 (CL_{CR} 50~80 又は 60~89 mL/min) を有する被験者では腎機能正常被験者と比べて TAZ 及びセフトロザンのいずれも AUC の増加の程度はわずかであり (6.2.2.1 及び 6.2.2.2 参照)、 CL_{CR} 50 mL/min 超の患者では本剤の用量調節は必要ないと考えられた。一方で、中等度 (CL_{CR} 30~59 mL/min) 及び重度 (CL_{CR} 30 mL/min 未満) の腎機能障害を有する被験者では (6.2.2.2 及び 6.2.2.3 参照)、セフトロザン及び TAZ の AUC は、腎機能正常被験者と比較して、中等度でいずれも約 2 倍、重度でいずれも約 4 倍高かった。これらの患者に対しては本剤の用量調節が必要と判断し、本剤の 1 回量として、 CL_{CR} 30~50 mL/min の患者は 750 mg TID 投与及び CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者は 375 mg TID 投与と設定し、血漿中のセフトロザン及び TAZ の濃度推移を推定⁴⁵⁾ した。その結果は、図 1 のとおりであった。

⁴⁵⁾ PPK モデルにより、各被験者の PK パラメータのベイズ推定値に基づき各被験者のセフトロザン及び TAZ の血漿中濃度推移を推定。

セフトロザン



TAZ

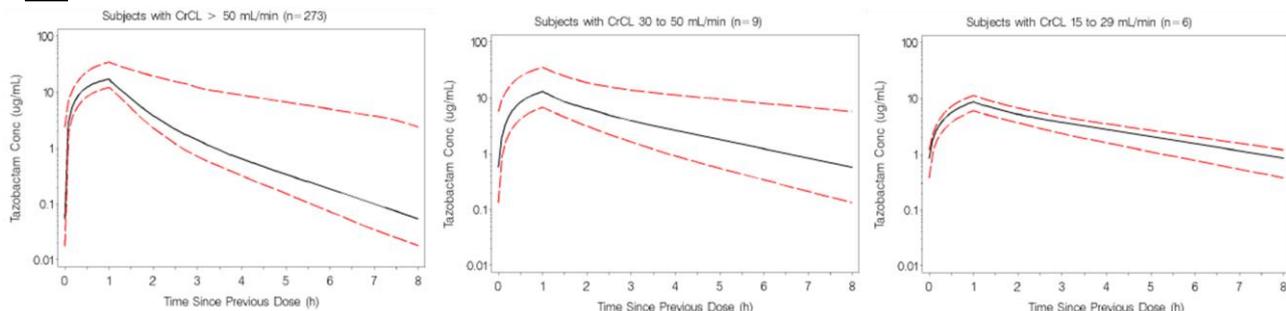


図1 腎機能別に用量調節を行った場合の定常状態時におけるセフトロザン及びTAZの血漿中濃度推移
実線：中央値、破線：5パーセンタイル及び95パーセンタイル値

また、腎機能別に定常状態時の薬物濃度推移をモンテカルロシミュレーションにより予測し、目標値を $\%fT > MIC$ が24.8%又は32.2%以上(6.R.2参照)とした場合のPTAは表61のとおりであり、いずれの腎機能においても、MIC 8 $\mu\text{g/mL}$ 以下の菌に対して高いPTAが予測された。

表61 腎機能別に調節された用量でセフトロザンを60分かけて8時間ごとに反復静脈内投与した際の腎機能別のPTA

腎機能の分類 [CL _{CR} (mL/min)]	セフトロザンの用量 (mg)	MIC ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)	PTA	
			$\%fT > MIC \geq 24.8\%$	$\%fT > MIC \geq 32.2\%$
腎機能高 (>150~200)	1,000	4	99.5	96.1
腎機能正常 (>90~150)	1,000	8	99.1	94.7
軽度腎機能障害 (>50~90)	1,000	8	100	99.8
中等度腎機能障害 (29~50)	500	8	99.9	99.5
重度腎機能障害 (15~<29)	250	8	98.4	96.1

a) PTAが90%以上となるMIC

国内外第Ⅲ相試験(014試験、013試験、10-04/05試験及び10-08/09試験)では、CL_{CR} 50 mL/min超の被験者には本剤1.5 g TID投与、CL_{CR} 30~50 mL/minの被験者には本剤750 mg TID投与と設定し⁴⁶⁾、試験を実施した結果、有効性及び安全性に問題は認められなかった(7.R.6.1参照)。また、014試験及び013試験において日本人患者に対して、腎機能に基づき調節された用量での本剤投与時のAUC_{tau,ss}の幾何平均はTAZ及びセフトロザンのいずれについてもCL_{CR} 50 mL/min以下の患者と50 mL/min超の患者間で同程度であり、AUC_{tau,ss}の分布も両集団で大部分が重なった。

血液透析を必要とする腎不全患者については、血液透析によりセフトロザンの66%、TAZの56%が除去された(6.2.2.3参照)ことから、血液透析により除去される薬物量を考慮し、腎機能正常被験者のセフトロザン及びTAZの1日曝露量と同程度の曝露量となり、かつ血液透析により除去された曝露量を補填し、MIC 8 $\mu\text{g/mL}$ までの菌に対する目標値として $\%fT > MIC$ が24.8%又は32.2%以上となるPTAが90%

⁴⁶⁾ CL_{CR} 30 mL/min未満の患者は除外

を超える用法・用量を検討した。その結果、血液透析を必要とする腎不全患者では、初回は本剤 750 mg を投与し、その後維持用量として本剤 150 mg TID 投与と設定とした。

なお、これまでに CL_{CR} 15 mL/min 未満で血液透析を導入していない被験者に対する本剤の投与経験はないことから、当該患者に対する適切な用量調節の目安を設定することは困難と考える。

以上の検討結果から、腎機能障害を有する患者に対しては以下のように用量調節することが適切と考えた。

- CL_{CR} 30~50 mL/min の患者：本剤 750 mg TID 投与
- CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者：本剤 375 mg TID 投与
- 血液透析を必要とする腎不全患者：初回本剤 750 mg、その後維持用量として本剤 150 mg TID 投与

機構は、腎機能障害を有する患者における用量調節の設定根拠を確認した。なお、腎機能障害を有する患者に対する臨床使用における評価については、7.R.6.1 に記載する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、主な有効性及び安全性に関する資料として、表 62 に示す臨床試験成績が提出された。

表 62 主な臨床試験の概要

資料区分	試験名 (実施地域・相)	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	014 試験 (国内・Ⅲ)	UTI 患者	115 例	本剤 1.5 g を TID 7 日間、60 分かけて静脈内投与	有効性 安全性
	013 試験 (国内・Ⅲ)	IAI 患者	100 例	本剤 1.5 g+MNZ 500 mg を TID 4~14 日間、60 分かけて静脈内投与	有効性 安全性
	10-04/05 試験 (海外・Ⅲ)	UTI 患者	1,083 例 ①543 例 ②540 例	①本剤 1.5 g を TID 又は②LVFX 750 mg を QD 7 日間、①60 分又は②90 分かけて静脈内投与	有効性 安全性
	10-08/09 試験 (海外・Ⅲ)	IAI 患者	993 例 ①487 例 ②506 例	①本剤 1.5 g+MNZ 500 mg 又は②MEPM 1 g を TID 4~10 日間、60 分かけて静脈内投与	有効性 安全性
参考	101-03 試験 (海外・Ⅱ)	UTI 患者	129 例 ①86 例 ②43 例	①セフトロザン 1 g 又は②CAZ 1 g を TID 7~10 日間、60 分かけて静脈内投与	有効性 安全性 PK
	10-01 試験 (海外・Ⅱ)	IAI 患者	122 例 ①83 例 ②39 例	①本剤 1.5 g+MNZ 500 mg 又は②MEPM 1 g を TID 4~7 日間、60 分かけて静脈内投与	有効性 安全性 PK

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1.3 : CXA-101-03 試験<2009年8月~2010年3月>）

18 歳以上 90 歳以下の腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎患者 [目標例数 120 例 (セフトロザン群 80 例及び CAZ 群 40 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ドイツ及びポーランドの 3 カ国 20 施設で実施された。本試験の主な組入れ基準は以下のとおりであった。

- 腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎の臨床徴候又は症状が認められ、かつ膿尿が認められる
- 治験薬の初回投与前 48 時間以内の尿検体が得られている (培養検査結果が得られる前に治験薬の投与を開始できるが、当該検査で UTI の原因菌が 10^5 CFU/mL 未満の場合は投与中止)
- CL_{CR} が 50 mL/min 以上

用法・用量は、セフトロザン群はセフトロザン硫酸塩をセフトロザンとして 1 g、CAZ 群は CAZ 1 g を、TID 7～10 日間⁴⁷⁾、60 分かけて静脈内投与することと設定された。

無作為化された 129 例（セフトロザン群 86 例及び CAZ 群 43 例）が ITT 集団であり、このうち治験薬が投与された 127 例（セフトロザン群 85 例及び CAZ 群 42 例）が MITT 集団であり、安全性解析対象集団であった。MITT 集団のうち治験薬初回投与前の尿培養検体で原因菌（10⁵ CFU/mL 以上）が検出されなかった 24 例を除く 103 例（セフトロザン群 65 例及び CAZ 群 38 例）が mMITT 集団であり、このうち 21 例⁴⁸⁾を除く 82 例（セフトロザン群 55 例及び CAZ 群 27 例）が ME 集団⁴⁹⁾であり、mMITT 集団及び ME 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目は治癒判定時（治験薬投与終了後 6～9 日目）の細菌学的効果の有効率と設定され、mMITT 集団でセフトロザン群 83.1%（54/65 例）及び CAZ 群 76.3%（29/38 例）、ME 集団でセフトロザン群 85.5%（47/55 例）及び CAZ 群 92.6%（25/27 例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用⁵⁰⁾はセフトロザン群 47.1%（40/85 例）及び 7.1%（6/85 例）、CAZ 群 38.1%（16/42 例）及び 4.8%（2/42 例）に認められた。いずれかの群で発現割合が 3%以上に認められた有害事象及び副作用は表 63 のとおりであった。

表 63 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	セフトロザン群 (85 例)	CAZ 群 (42 例)	セフトロザン群 (85 例)	CAZ 群 (42 例)
全体	40 (47.1)	16 (38.1)	6 (7.1)	2 (4.8)
便秘	8 (9.4)	2 (4.8)	1 (1.2)	0
睡眠障害	6 (7.1)	2 (4.8)	0	0
悪心	5 (5.9)	0	2 (2.4)	0
頭痛	5 (5.9)	0	1 (1.2)	0
不眠症	4 (4.7)	0	0	0
下痢	3 (3.5)	3 (7.1)	1 (1.2)	1 (2.4)
発熱	3 (3.5)	1 (2.4)	0	0
注入部位刺激感	3 (3.5)	0	0	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、セフトロザン群で 1 例（腎盂腎炎）に認められ、治験薬との関連は否定され、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、セフトロザン群 1 例（腎機能障害）及び CAZ 群 1 例（下痢及び嘔吐）に認められ、CAZ 群 1 例（下痢及び嘔吐）は治験薬との関連ありとされた。いずれも転帰は改善又は回復であった。

7.1.2 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1.4：10-01 試験＜2010 年 6 月～2011 年 3 月＞）

18 歳以上 90 歳以下の IAI 患者 [目標例数 120 例（本剤+MNZ 群 80 例及び MEPM 群 40 例）] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、

⁴⁷⁾ 治験薬初回投与前に留置カテーテルが設置された患者、膀胱器具操作を受けた患者又は尿路閉塞の治療が奏効した患者では、10 日間を超えて投与可能とされた。

⁴⁸⁾ 治癒判定時の尿培養検査結果がないセフトロザン群 4 例及び CAZ 群 7 例、細菌学的効果に影響を与える他の診断があったセフトロザン群 3 例及び CAZ 群 5 例、治験薬投与期間が 5 日未満又は 12 日超であったセフトロザン群 2 例及び CAZ 群 2 例、治験薬以外の抗菌薬を投与された本剤群 3 例及び選択基準に合致しなかったセフトロザン群 1 例（重複含む）

⁴⁹⁾ mMITT 集団のうち、腎盂腎炎を含む UTI の診断、無作為割付され治験薬を 5 日間以上投与、投与の遵守、効果判定のための治癒判定時点での利用可能な尿培養検体があること及び有効性評価に影響を及ぼす治験薬以外の抗菌薬を投与していないことなどの事前に規定した基準を満たす全ての被験者

⁵⁰⁾ 治験薬との関連ありとされた有害事象

アルゼンチン、ロシア、セルビア、ジョージアの5カ国35施設で実施された。本試験の主な組入れ基準は以下のとおりであった。

- IAIの証拠を有する以下のいずれかと診断
 - ①壊疽性胆嚢炎又は破裂／穿孔／胆嚢壁を超える進行を伴う胆嚢炎、②急性胃十二指腸穿孔、③外傷性腸穿孔、④穿孔性虫垂炎又は虫垂周囲膿瘍、⑤穿孔又は膿瘍を伴う憩室性疾患、⑥腹腔内膿瘍（肝臓又は脾臓を含む）、⑦内臓穿孔による腹膜炎又は外科的処置後の腹膜炎
- 治験薬初回投与開始前後24時間以内に外科的介入（開腹術、腹腔鏡下手術、経皮的膿瘍ドレナージ等）が実施又は計画されている（外科的介入前に本試験に組み入れる場合は、画像検査で腸穿孔又は腹腔内膿瘍が確認又は強く疑われる場合）
- CL_{CR} が50 mL/min以上

用法・用量は、本剤+MNZ群は本剤1.5g及びMNZ 500 mg⁵¹⁾、又はMEPM群はMEPM 1gをTID 4～7日間（十分な効果が得られなかった場合は14日間まで投与可能）、60分かけて静脈内投与することと設定された。

無作為化された122例がITT集団であり、このうち治験薬が投与された121例（本剤+MNZ群82例及びMEPM群39例）がMITT集団であり、安全性解析対象集団であった。MITT集団のうち35例（治験薬初回投与前の培養検査で原因菌が検出されなかった本剤+MNZ群21例及びMEPM群14例）を除く86例（本剤+MNZ群61例及びMEPM群25例）がmMITT集団であった。MITT集団のうち16例⁵²⁾を除いた105例（本剤+MNZ群70例及びMEPM群35例）がCE集団であった。CE集団のうち治験薬初回投与前に治験薬に感性を示す原因菌が腹腔内に検出された77例（本剤+MNZ群53例及びMEPM群24例）がME集団であり、mMITT集団及びME集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目は治癒判定時（治験薬投与終了後7～14日目）の臨床効果の治癒率と設定され、mMITT集団で本剤+MNZ群83.6%（51/61例）及びMEPM群96.0%（24/25例）、ME集団で本剤+MNZ群88.7%（47/53例）及びMEPM群95.8%（23/24例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用⁵⁰⁾は、本剤+MNZ群50.0%（41/82例）及び8.5%（7/82例）、MEPM群48.8%（19/39例）及び33.3%（13/39例）に認められた。いずれかの群で3%以上に認められた有害事象及び副作用は表64のとおりであった。

⁵¹⁾ 上部消化管感染症又は市中発症の胆嚢炎を有する被験者では治験担当医師の判断でMNZを併用しないことも可能とされた。

⁵²⁾ 治験薬以外の有効な抗菌薬を投与された本剤+MNZ群9例及びMEPM群1例、治癒判定時の臨床効果が判定不能であった本剤+MNZ群8例及びMEPM群1例、選択基準又は除外基準を満たしていなかった本剤+MNZ群4例及びMEPM群1例、治癒判定時の時期が不適切であった本剤+MNZ群3例及びMEPM群2例、治験薬投与期間が不適切であった本剤+MNZ群4例（重複含む）

表 64 いずれかの群で3%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副作用	
	本剤+MNZ 群 (82 例)	MEPM 群 (39 例)	本剤+MNZ 群 (82 例)	MEPM 群 (39 例)
全体	41 (50.0)	19 (48.8)	7 (8.5)	13 (33.3)
発熱	12 (14.7)	4 (10.3)	0	1 (2.6)
悪心	5 (6.1)	4 (10.3)	1 (1.2)	0
貧血	5 (6.1)	1 (2.6)	0	0
嘔吐	4 (4.9)	3 (7.7)	1 (1.2)	0
下痢	4 (4.9)	3 (7.7)	1 (1.2)	2 (5.1)
高血圧	4 (4.9)	2 (5.1)	0	0
低カリウム血症	3 (3.6)	1 (2.6)	0	0
術後貧血	3 (3.6)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
イレウス	3 (3.6)	0	0	0
無気肺	3 (3.6)	0	0	0
静脈炎	2 (2.4)	2 (5.1)	1 (1.2)	1 (2.6)
低マグネシウム血症	2 (2.4)	2 (5.1)	0	1 (2.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	2 (5.1)	1 (1.2)	2 (5.1)
ALT 増加	0	3 (7.7)	0	3 (7.7)
AST 増加	0	2 (5.1)	0	2 (5.1)
創し開	0	2 (5.1)	0	0

例数 (%)

死亡は本剤+MNZ 群 3 例 [尿路性敗血症、肺塞栓症、腎不全及び心肺停止各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は本剤+MNZ 群 14 例 [尿路性敗血症、腸管穿孔、虚血性大腸炎、肺塞栓症、腎不全、心肺停止、肺炎、急性膵炎、憩室周膿瘍、術後創感染、漿液腫、心房粗動、ショック、心房細動、血腫、胆石症、低ナトリウム血症及び女性生殖器瘻各 1 例 (重複含む)]、MEPM 群 2 例 [腸閉塞、創し開、出血性十二指腸潰瘍及びびらん性胃炎各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との関連は否定された。転帰について、本剤+MNZ 群 3 例 [尿路性敗血症、肺塞栓症、腎不全及び心肺停止各 1 例 (重複含む)] は死亡であり、その他は軽快又は回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤+MNZ 群 2 例 (漿液腫及び腸管穿孔各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との関連は否定され、転帰は回復であった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 014 試験<2016 年 5 月~2017 年 9 月>)

18 歳以上の腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎患者 (目標例数 115 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 46 施設で実施された。本試験の主な組入れ基準は以下のとおりであった。

- ・ 腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎の臨床症状又は徴候が認められ、かつ膿尿が認められる。
- ・ 治験薬の初回投与前 24 時間以内の尿検体が得られている (培養検査結果が得られる前に治験薬の投与を開始できるが、当該検査で UTI の原因菌が 10^5 CFU/mL 未満の場合は投与中止)。
- ・ UTI に対して静脈内投与による抗菌薬投与を必要とする。
- ・ CL_{CR} が 30 mL/min 以上。

用法・用量は本剤 1.5 g (CL_{CR} が 30~50 mL/min の被験者には、本剤 0.75 g) を TID 7 日間、60 分かけて静脈内投与することと設定された。

組み入れられた 115 例のうち、治験薬が投与された 114 例が安全性解析対象集団であった。治験薬が投与された 114 例のうち 19 例 (治験薬初回投与前の尿検体の原因菌量が 10^5 CFU/mL 未満) を除く 95

例が mMITT 集団であり、このうち 5 例（治験薬投与の不遵守）を除く 90 例が CE 集団及び ME 集団⁵³⁾ であり、ME 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である、ME 集団における治癒判定時（治験薬投与終了後 5～9 日目）の細菌学的効果の有効率⁵⁴⁾ は、80.7%（71/88 例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用⁵⁰⁾ の発現割合は 58.8%（67/114 例）及び 17.5%（20/114 例）であった。2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 65 のとおりであった。

表 65 2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象（114 例）	副作用（114 例）
全体	67 (58.8)	20 (17.5)
便秘	9 (7.9)	1 (0.9)
下痢	9 (7.9)	6 (5.3)
ALT 増加	9 (7.9)	6 (5.3)
AST 増加	7 (6.1)	4 (3.5)
不眠症	5 (4.4)	0
腎盂腎炎	4 (3.5)	0
急性腎盂腎炎	4 (3.5)	0
挫傷	4 (3.5)	0
頭痛	4 (3.5)	1 (0.9)
ウイルス性上気道感染	3 (2.6)	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 13 例 [急性腎盂腎炎 3 例、胆石症、細菌性肺炎、慢性腎盂腎炎、腎盂腎炎、胃炎、直腸脱、筋力低下、心不全、高カリウム血症、結腸癌、イレウス及び膝蓋骨折各 1 例（重複含む）] に認められ、いずれも治験薬との関連は否定され、転帰は軽快又は回復であった。

中止に至った有害事象は 2 例（頭痛及び肝機能異常各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との関連ありと判断され、転帰は回復であった。

7.2.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2 : 013 試験<2016 年 4 月～2017 年 7 月>）

18 歳以上の IAI 患者（目標例数 100 例）を対象に、MNZ 併用時の本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 37 施設で実施された。本試験の主な組入れ基準は以下のとおりであった。

- ・ IAI の証拠を有する以下のいずれかと診断
 - ①壊疽性胆嚢炎又は破裂／穿孔／胆嚢壁を超える進行を伴う胆嚢炎、②急性胃十二指腸穿孔、③外傷性腸穿孔、④穿孔性虫垂炎又は虫垂周囲膿瘍、⑤穿孔又は膿瘍を伴う憩室性疾患、⑥腹腔内膿瘍（肝臓又は脾臓を含む）、⑦内臓穿孔による腹膜炎又は外科的処置後の腹膜炎
- ・ 以下の全身性感染症の徴候が認められる
 - ①腋窩体温 37.5℃超又は口腔体温 38.0℃超、②白血球数 10,500/mm³超、③腹痛、側腹部痛又は複雑性 IAI に関連した部位（背部、腰部等）の疼痛、④悪心又は嘔吐
- ・ 治験薬初回投与開始前後 24 時間以内に外科的介入（開腹術、腹腔鏡下手術、経皮的膿瘍ドレナージ等）が実施又は計画されている

⁵³⁾ CE 集団のうち、適切に尿検体が採取され、該当する来院時に判定できる尿培養結果を有する集団

⁵⁴⁾ 細菌学的効果は消失、存続又は判定不能で評価され、「消失」及び「存続」とされた集団における「消失」の被験者の割合が有効率とされた（ME 集団のうち 2 例は、治癒判定時より前に治験薬以外の全身性抗菌薬が投与されていたため、細菌学的効果判定の定義に従って「判定不能」とされた）。

消失：治験薬初回投与前に、10⁵ CFU/mL 以上確認された全ての UTI の原因菌が、評価時点で 10⁴ CFU/mL 未満に減少

存続：治験薬初回投与前に確認された UTI の原因菌が、評価時点で 10⁴ CFU/mL 以上

- ・ 外科的介入前に本試験に組み入れる場合は、画像検査で腸穿孔又は腹腔内膿瘍が確認又は強く疑われる
- ・ 治験薬初回投与開始前（外科的介入前に本試験に組み入れる場合は、外科的介入時）に腹腔内培養検体が採取可能
- ・ CL_{CR}が 30 mL/min 以上

用法・用量は、本剤 1.5 g（CL_{CR}が 30～50 mL/min の被験者には、本剤 0.75 g）及び MNZ 0.5 g を TID 4～14 日間、各 60 分かけて静脈内投与することと設定された。

組み入れられた 100 例全てに治験薬が投与され、100 例が安全性解析対象集団であった。治験薬が投与された 100 例のうち、8 例（除外基準に抵触 7 例及び併用薬違反 1 例）を除く 92 例が CE 集団であり、CE 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である、CE 集団における治癒判定時（治験薬投与開始 26～30 日目）の臨床効果の有効率⁵⁵⁾は、92.0%（81/88 例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用⁵⁰⁾の発現割合は 62.0%（62/100 例）及び 19.0%（19/100 例）であった。2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 66 のとおりであった。

表 66 2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象（100 例）	副作用（100 例）
全体	62 (62.0)	19 (19.0)
AST 増加	13 (13.0)	11 (11.0)
ALT 増加	11 (11.0)	9 (9.0)
不眠症	11 (11.0)	0
下痢	7 (7.0)	3 (3.0)
便秘	6 (6.0)	0
悪心	5 (5.0)	2 (2.0)
イレウス	4 (4.0)	0
嘔吐	4 (4.0)	1 (1.0)
腹痛	3 (3.0)	0
術後創感染	3 (3.0)	0
ウイルス性上気道感染	3 (3.0)	0
処置による疼痛	3 (3.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	2 (2.0)	0
注入部位浮腫	2 (2.0)	1 (1.0)
発熱	2 (2.0)	0
肺炎	2 (2.0)	0
術後譫妄	2 (2.0)	0
酸素飽和度低下	2 (2.0)	0
高カリウム血症	2 (2.0)	0
呼吸不全	2 (2.0)	0
上気道の炎症	2 (2.0)	0
そう痒症	2 (2.0)	0
例数 (%)		

死亡は 1 例（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）に認められたが、治験薬との関連は否定された。

⁵⁵⁾ 臨床効果は、治癒、治癒せず又は判定不能で評価され、「治癒」及び「治癒せず」とされた集団における「治癒」の被験者の割合が有効率とされた（CE 集団のうち 4 例は、投与終了から治癒判定時までの間に、有害事象の治療（複雑性腹腔内感染症以外の理由）又は膀胱鏡検査実施後の感染症予防のために全身性抗菌薬を使用したため「判定不能」とされた）。

治癒：感染の徴候及び症状の完全な消失又は顕著な改善を認め、当該感染に対する抗菌薬療法の追加、外科的処置又はドレナージを必要としない。

治癒せず：以下の①～④のいずれかに該当する場合：①評価時点の前に IAI に関連した死亡、②感染の治療のために追加の介入処置を要する腹腔内感染の持続又は再発、③評価時点の前に IAI の症状継続のため追加の抗菌薬投与を要する、又は④抗菌薬療法の追加又は通常以外の創傷ケア（創部の切開及び排膿又は再開放）を要する、局所感染の徴候（化膿性滲出液、紅斑又は熱感）を伴う開放創と定義される術後創感染が認められた。

重篤な有害事象は10例（イレウス2例、胆嚢炎、結腸腺癌、敗血症、胃食道逆流性疾患、乳癌、肺炎、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫及び摂食障害各1例）に認められ、いずれも治験薬との関連は否定された。転帰について、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫は死亡、乳癌は未回復、その他は回復であった。

中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：10-04/05 試験⁵⁶⁾ <CXA-cUTI-10-04 試験（10-04 試験）2011年7月～2013年9月、CXA-cUTI-10-05 試験（10-05 試験）2011年9月～2013年5月>）

18歳以上の腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎患者〔目標例数954例（各群477例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、LVFXを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験がロシア、ウクライナ、ルーマニア等の27カ国、209施設で実施された。本試験の主な組入れ基準は以下のとおりであった。

- ・ 腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎の臨床症状又は徴候が認められ、かつ膿尿が認められる
- ・ 治験薬の初回投与前48時間以内の尿検体が得られている（培養検査結果が得られる前に治験薬の投与を開始できるが、当該検査でUTIの原因菌が 10^5 CFU/mL未満の場合は投与中止）
- ・ UTIに対して静脈内投与による抗菌薬投与を必要とする
- ・ CL_{CR} が30 mL/min以上

用法・用量は、本剤群は本剤1.5 g（ CL_{CR} が30～50 mL/minの被験者には、本剤0.75 g）をTID 60分かけて、LVFX群はLVFX 750 mgをQD 90分かけて、7日間⁵⁷⁾ 静脈内投与することと設定された。

無作為化された1,083例のうち、1,068例（本剤群534例及びLVFX群534例）に治験薬が投与された。このうちGCP逸脱（重篤な有害事象の報告遅延、緊急報告の安全性情報の非報告等）が認められた1施設で登録された6例（本剤群3例及びLVFX群3例）を除く1,062例が安全性解析対象集団（本剤群530例及びLVFX群532例）⁵⁸⁾であった。この1,062例のうち治験薬初回投与前の尿検体から原因菌が検出されなかった265例（本剤群135例及びLVFX群130例）を除く797例（本剤群396例及びLVFX群401例）がmMITT集団であり、このうち73例⁵⁹⁾を除く724例（本剤群355例及びLVFX群369例）が治癒判定時のCE集団であった。CE集団のうち31例（治癒判定時点で尿培養検体又は評価可能な尿培養結果がなかった本剤群15例及びLVFX群16例）を除く693例（本剤群340例及びLVFX群353例）がME集団であり、ME集団が有効性解析対象集団⁶⁰⁾であった。

⁵⁶⁾ CXA-cUTI-10-04 試験及びCXA-cUTI-10-05 試験は実施国が異なる、同じ試験デザイン試験として計画され、試験が開始された。試験実施中に申請者とFDA及びCHMPとの相談において、2つの試験計画を併合して単一の試験として取り扱うことに合意された。当該計画変更に伴い、両側有意水準が0.05から0.01に変更され、目標例数は各試験776例から2試験合計で954例に変更された。データベース固定後かつ盲検解除前に両試験のデータが併合され、1つの治験総括報告書として作成された（7.R.1参照）。

⁵⁷⁾ 治験薬投与中に排尿処置（留置カテーテルの使用、閉塞の軽減処置を含む）を受けている被験者は、9日間まで投与可能とされた。

⁵⁸⁾ 本剤群に割付けられた1例に誤ってLVFXが投与されたため、安全性解析対象集団は本剤群530例、LVFX群532例とされた。

⁵⁹⁾ 治癒判定時の受診をしなかった本剤群30例及びLVFX群21例、診断基準を満たさなかった本剤群3例及びLVFX群3例、誤った治験薬を投与された本剤群1例、治験薬投与の遵守ができなかった本剤群4例及びLVFX群9例、治験薬以外の抗菌薬を投与され判定時の効果が無効ではなかった本剤群7例及びLVFX群5例、治験薬投与終了時に留置カテーテルを抜去していなかった本剤群3例及びLVFX群1例（重複含む）

⁶⁰⁾ 欧州での主要な有効性解析対象集団

有効性について、主要評価項目である治癒判定時（治験薬投与終了後 5～9 日目）の細菌学的効果の有効率⁶¹⁾は表 67 のとおりであった。本剤群と LVFX 群の有効率の群間差の両側 99%信頼区間の下限値は、事前に設定された非劣性マージン（-10%）を上回った。

表 67 治癒判定時（治験薬投与終了後 5～9 日目）の細菌学的効果（ME 集団）

	本剤群 (340 例)	LVFX 群 (353 例)
消失	288 (84.7)	266 (75.4)
群間差 [両側 99%信頼区間] % ^{a)}	9.4 [1.54, 17.12] %	
存続	52 (15.3)	87 (24.6)

例数 (%)

a) 地域を層別因子とした Minimum Risk weight による層別 Newcombe 法 (Stat Biopharm Res 2010; 2: 329-335)

安全性について、有害事象及び副作用⁵⁰⁾の発現割合は、本剤群 34.3% (182/530 例) 及び 10.4% (55/530 例)、及び LVFX 群 34.4% (183/532 例) 及び 11.8% (63/532 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 68 のとおりであった。

表 68 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群 (530 例)	LVFX 群 (532 例)	本剤群 (530 例)	LVFX 群 (532 例)
全例	182 (34.3)	183 (34.4)	55 (10.4)	63 (11.8)
頭痛	31 (5.8)	25 (4.7)	10 (1.9)	4 (0.8)
便秘	19 (3.6)	17 (3.2)	3 (0.6)	2 (0.4)
高血圧	16 (3.0)	7 (1.3)	0	0
悪心	15 (2.8)	9 (1.7)	7 (1.3)	3 (0.6)
下痢	10 (1.9)	23 (4.3)	4 (0.8)	19 (3.6)
不眠症	7 (1.3)	14 (2.6)	0	3 (0.6)

例数 (%)

死亡は本剤群 1 例（膀胱癌）に認められたが、治験薬との関連なしと判断された。

重篤な有害事象は、本剤群 13 例 [尿路感染 3 例、肺炎、膀胱癌 2 例、尿路性敗血症、尿閉、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、偽膜性大腸炎、腹部膿瘍、憩室炎、尿路結石、腎仙痛及び糖尿病性網膜症各 1 例（重複含む）]、LVFX 群 18 例 [腎盂腎炎 6 例、尿路感染 2 例、大腸菌性敗血症、気腫性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、敗血症、閉塞性ヘルニア、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、不安定狭心症、一過性脳虚血発作、腎尿細管性アシドーシス、胃潰瘍、造影剤アレルギー及び外傷性気胸各 1 例（重複含む）] に認められ、本剤群 2 例（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び偽膜性大腸炎各 1 例）は治験薬との関連ありと判断された。転帰について、本剤群 1 例（膀胱癌）は死亡、本剤群 3 例（尿閉、膀胱癌及び糖尿病網膜症各 1 例）は未回復、LVFX 群 1 例（うっ血性心不全及び不安定狭心症）は回復だが後遺症あり、その他は回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 7 例（腎炎、腎不全、腎機能障害、嘔吐、注入部位血栓、偽膜性大腸炎及び膀胱癌各 1 例）及び LVFX 群 9 例（下痢及び薬物過敏症各 2 例、尿管結石、腎尿細管性アシドーシス、注入部位紅斑、敗血症、アレルギー性皮膚炎各 1 例）に認められ、本剤群 3 例（嘔吐、注入部位血栓及び偽膜性大腸炎各 1 例）及び LVFX 群 6 例（薬物過敏及び下痢各 2 例、注入部位紅斑及びアレルギー性皮膚炎各 1 例）は治験薬との関連ありと判断された。転帰について、本剤群 1 例（膀胱癌）は死亡、本剤群 1 例（腎不全）は回復だが後遺症あり、LVFX 群 1 例（尿管結石）は未回復、その他は回復であった。

⁶¹⁾ 細菌学的効果は消失、存続又は判定不能で評価され、ME 集団における「消失」と評価された被験者の割合が有効率とされた。
消失：治験薬初回投与前に、 10^5 CFU/mL 以上確認された全ての UTI の原因菌が、評価時点で 10^3 CFU/mL 未満に減少
存続：治験薬初回投与時点で確認された UTI の原因菌が、評価時点で 10^3 CFU/mL 以上

なお、GCP 逸脱のため除外された 6 例（本剤群 3 例及び LVFX 群 3 例）は、いずれも治験薬が投与されており、有害事象は本剤群 3 例及び LVFX 群 1 例に認められ、重篤な有害事象は本剤群 2 例（肝膿瘍及び尿路性敗血症各 1 例）に認められたが、いずれも転帰は回復であり、治験薬との関連は否定された。死亡例は認められなかった。

7.2.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2 : 10-08/09 試験⁶²⁾ <CXA-cIAI-10-08 試験（10-08 試験）2011 年 12 月～2013 年 9 月、CXA-cIAI-10-09 試験（10-09 試験）2012 年 4 月～2013 年 10 月>）

18 歳以上の IAI 患者〔目標例数 988 例（各群 494 例）〕を対象に、本剤とメトロニダゾール併用の有効性及び安全性を検討することを目的として、MEPM を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、ルーマニア、エストニア、ラトビア等の 28 カ国 196 施設で実施された。本試験の主な組入れ基準は以下のとおりであった。

- ・ IAI の証拠を有する以下のいずれかと診断
 - ①壊疽性胆嚢炎又は破裂／穿孔／胆嚢壁を超える進行を伴う胆嚢炎、②急性胃十二指腸穿孔、③外傷性腸穿孔、④穿孔性虫垂炎又は虫垂周囲膿瘍、⑤穿孔又は膿瘍を伴う憩室性疾患、⑥腹腔内膿瘍（肝臓又は脾臓を含む）、⑦内臓穿孔による腹膜炎又は外科的処置後の腹膜炎
- ・ 以下の全身性感染症の徴候が認められる
 - ①口腔体温 38℃超又は 35℃未満、②白血球数 10,500 /mm³ 超、③腹痛、側腹部痛又は複雑性 IAI に関連した部位（背部、腰部等）の疼痛、④悪心又は嘔吐
- ・ 治験薬初回投与開始前後 24 時間以内に外科的介入（開腹術、腹腔鏡下手術、経皮的膿瘍ドレナージ等）が実施又は計画されている（外科的介入前に本試験に組み入れる場合は、画像検査で腸穿孔又は腹腔内膿瘍が確認又は強く疑われる場合）
- ・ 治験薬初回投与開始前（外科的介入前に本試験に組み入れる場合は、外科的介入時）に腹腔内培養検体が採取可能
- ・ CL_{CR} が 30 mL/min 以上

用法・用量は、本剤+MNZ 群は本剤 1.5 g（CL_{CR} が 30～50 mL/min の被験者には、本剤 0.75 g）及び MNZ 0.5 g を TID 各 60 分かけて、MEPM 群は MEPM 1 g を TID 60 分かけて、4～10 日間⁶³⁾ 静脈内投与することと設定された。

無作為化された 993 例のうち、GCP 逸脱（原資料の改ざんや同意取得不備等）が認められた 2 施設で登録された 23 例（本剤+MNZ 群 11 例及び MEPM 群 12 例）が除外され、その 970 例（本剤+MNZ 群 476 例及び MEPM 群 494 例）のうち、治験薬が投与された 957 例（本剤+MNZ 群 472 例及び MEPM 群 485 例）が安全性解析対象集団であった。970 例のうち 196 例⁶⁴⁾ を除く 774 例（本剤+MNZ 群 375 例及び MEPM 群 399 例）が CE 集団であり、CE 集団が有効性解析対象集団⁶⁰⁾ であった。

⁶²⁾ CXA-cIAI-10-08 試験及び CXA-cIAI-10-09 試験は実施国が異なる、同じ試験デザインとして計画され、試験が開始された。試験実施中に申請者と FDA 及び CHMP との相談において、2 つの試験計画を併合して単一の試験として取り扱うことに合意された。当該計画変更に伴い、両側有意水準が 0.05 から 0.01 に変更され、目標例数は各試験 906 例から 2 試験合計で 988 例に変更された。データベース固定後かつ盲検解除前に両試験のデータが併合され、1 つの治験総括報告書として作成された（7.R.1 参照）。

⁶³⁾ 治験薬投与 10 日目までに治験薬投与の中止基準に抵触せず、次のいずれかに該当する被験者は 14 日目まで投与継続された。：多発性膿瘍、虫垂以外の原発感染巣に起因するびまん性腹膜炎、虫垂以外の原発感染巣かつ前治療の抗菌薬が無効、又は院内感染による IAI

⁶⁴⁾ 診断基準を満たさない本剤+MNZ 群 6 例及び MEPM 群 6 例、選択基準又は除外基準を満たさない本剤+MNZ 群 16 例及び MEPM 群 15 例、治験薬以外の感受性のある抗菌薬を投与された本剤+MNZ 群 23 例及び MEPM 群 24 例、誤った治験薬を投与された本剤

有効性について、主要評価項目である、治癒判定時（治験薬投与開始後 26～30 日）の臨床効果の有効率⁶⁵⁾ は表 69 のとおりであった。本剤+MNZ 群と MEPM 群の有効率の群間差の両側 99%信頼区間の下限値が、事前に設定された非劣性マージン（-12.5%）を上回った。

表 69 治癒判定時（治験薬投与開始 26～30 日目）の臨床効果（CE 集団）

	本剤+MNZ 群 (375 例)	MEPM 群 (399 例)
治癒	353 (94.1)	375 (94.0)
群間差 [両側 99%信頼区間] % ^{a)}	0.0 [-4.06, 4.30]	
治癒せず	22 (5.9)	24 (6.0)

例数 (%)

a) 地域及び原発感染部位を層別因子とした Minimum Risk weight による層別 Newcombe 法 (Stat Biopharm Res 2010; 2: 329-35)

安全性について、有害事象及び副作用⁵⁰⁾ の発現割合は、本剤+MNZ 群 43.9% (207/472 例) 及び 8.1% (38/472 例)、MEPM 群 42.9% (208/485 例) 及び 9.1% (44/485 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 70 のとおりであった。

表 70 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤+MNZ 群 (472 例)	MEPM 群 (485 例)	本剤+MNZ 群 (472 例)	MEPM 群 (485 例)
全体	207 (43.9)	208 (42.9)	38 (8.1)	44 (9.1)
悪心	37 (7.8)	29 (6.0)	10 (2.1)	3 (0.6)
下痢	30 (6.4)	24 (4.9)	12 (2.5)	12 (2.5)
発熱	24 (5.1)	19 (3.9)	0	0
不眠症	17 (3.6)	11 (2.3)	0	0
嘔吐	16 (3.4)	20 (4.1)	1 (0.2)	0
低カリウム血症	14 (3.0)	8 (1.6)	0	0
頭痛	12 (2.5)	9 (1.9)	4 (0.8)	0
術後貧血	10 (2.1)	8 (1.6)	0	0
高血圧	9 (1.9)	10 (2.1)	0	2 (0.4)

例数 (%)

死亡は、本剤+MNZ 群 11 例 [多臓器不全 3 例、突然死 2 例、シェードモナス菌性肺感染、心不全、虚血性脳卒中、敗血症性ショック、心原性ショック、心肺不全、急性腎不全及び心筋梗塞各 1 例 (重複含む)] 及び MEPM 群 8 例 [敗血症性ショック 2 例、循環虚脱、心房細動、移植片感染、心筋梗塞、交通事故、心血管不全及び肺塞栓症各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は、本剤+MNZ 群 38 例及び MEPM 群 35 例に認められ、その内訳は表 71 のとおりであった。本剤群+MNZ 群及び MEPM 群各 1 例 (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎) は治験薬との関連ありとされた。転帰について、本剤+MNZ 群 11 例 [多臓器不全 3 例、突然死 2 例、シェードモナス菌性肺感染、心不全、虚血性脳卒中、敗血症性ショック、心原性ショック、心肺不全、急性腎不全及び心筋梗塞各 1 例 (重複含む)] 及び MEPM 群 8 例 [敗血症性ショック 2 例、循環虚脱、心房細動、

+MNZ 群 1 例及び MEPM 群 1 例、治験薬投与期間不足の本剤+MNZ 群 15 例及び MEPM 群 14 例、治験薬投与が遵守されなかった本剤+MNZ 群 4 例及び MEPM 群 3 例、治癒判定時に判定不能であった本剤+MNZ 群 55 例及び MEPM 群 46 例、治癒判定時の期間が対象期間から外れていた本剤+MNZ 群 19 例及び MEPM 群 24 例、盲検化が担保されていなかった本剤+MNZ 群 2 例及び MEPM 群 2 例、並びに不適切な感染源管理の本剤+MNZ 群 13 例及び MEPM 群 12 例 (重複含む)

⁶⁵⁾ 臨床効果は、治癒、治癒せず又は判定不能で評価され、CE 集団における「治癒」の被験者の割合が有効率とされた。

治癒：感染の徴候及び症状の完全な消失又は顕著な改善を認め、当該感染に対する抗菌薬療法の追加、外科的処置又はドレナージを必要としない。

治癒せず：以下の①～④のいずれかに該当する場合：①評価時点の前に IAI に関連した死亡、②感染の治療のために追加の介入処置を要する腹腔内感染の持続又は再発、③評価時点の前に IAI の症状継続のため追加の抗菌薬投与を要する、又は④抗菌薬療法の追加又は通常以外の創傷ケア (創部の切開及び排膿又は再開放) を要する、局所感染の徴候 (化膿性滲出液、紅斑又は熱感) を伴う開放創と定義される術後創感染が認められた

移植片感染、心筋梗塞、交通事故、心血管不全及び肺塞栓症各 1 例（重複含む）は死亡、本剤+MNZ 群 4 例 [ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、創部内臓脱出、虚血性脳卒中及び結腸癌各 1 例（重複含む）] 及び MEPM 群 1 例（敗血症及び呼吸窮迫）は未回復、その他は回復であった。

表 71 重篤な有害事象の内訳

<p>本剤+MNZ 群 (472 例)</p>	<p>38 例 [多臓器不全及び敗血症性ショック各 3 例、腹部膿瘍、創部内臓脱出、突然死及び虚血性脳卒中各 2 例、ブドウ球菌性菌血症、シュードモナス菌性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、骨盤膿瘍、感染性腹膜炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、憩室周膿瘍、尿路感染、萎縮性外陰炎、胸膜炎、創し開、呼吸不全、腸管皮膚瘻、出血性ショック、出血性十二指腸潰瘍、上部消化管出血、骨盤静脈血栓症、腸管虚血、門脈血栓症、腸管穿孔、大腸穿孔、直腸穿孔、小腸穿孔、急性腎不全、麻痺性イレウス、縫合断裂、胸水、心不全、心原性ショック、心筋梗塞、小腸閉塞、吻合部漏出、イレウス、心肺不全、血小板増加症、深部静脈血栓症、悪心、食欲減退、呼吸窮迫、術後貧血、肝酵素上昇及び結腸癌各 1 例（重複含む）]</p>
<p>MEPM 群 (485 例)</p>	<p>35 例 [肝膿瘍 3 例、腹部膿瘍、骨盤膿瘍、肺炎、小腸閉塞、呼吸不全、敗血症性ショック及び胆管結石各 2 例、横隔膜下膿瘍、敗血症、呼吸窮迫、脳症、胆嚢膿瘍、虫垂膿瘍、吻合部漏出、悪心、嘔吐、非心臓性胸痛、脱水、大葉性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、創し開、誤嚥性肺炎、医療機器関連感染、心不全、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、偽膜性大腸炎、心房細動、移植片感染、胆管穿孔、胆管瘻、循環虚脱、心血管不全、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、腹腔内出血、腹部創離開、筋力低下、イレウス、肺塞栓症、甲状腺腫、じん肺症及び交通事故各 1 例（重複含む）]</p>

中止に至った有害事象は、本剤+MNZ 群 13 例（腎機能障害 2 例、心不快感、心不全、心原性ショック、心肺不全、急性腎不全、腹痛、下痢、創部内臓脱出、虚血性脳卒中、突然死及び出血性ショック各 1 例）及び MEPM 群 11 例 [クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 2 例、心血管不全、心筋梗塞、悪心、味覚異常、口腔内不快感、吻合部瘻孔、気管支肺炎、敗血症性ショック、急性肺水腫、呼吸窮迫及びアレルギー性皮膚炎各 1 例（重複含む）] に認められ、本剤+MNZ 群 3 例（腹痛、急性腎不全及び心不快感各 1 例）及び MEPM 群 4 例 [急性肺水腫、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、悪心、味覚異常、口腔内不快感及びアレルギー性皮膚炎各 1 例（重複含む）] は関連ありとされた。転帰について、本剤+MNZ 群 5 例（心不全、虚血性脳卒中、突然死、心原性ショック及び心肺不全各 1 例）及び MEPM 群 3 例（敗血症性ショック、心血管不全及び心筋梗塞各 1 例）は死亡、本剤+MNZ 群 1 例（創部内臓脱出）及び MEPM 群 1 例（呼吸窮迫）は未回復、その他は回復であった。

なお、GCP 逸脱のため除外された 23 例（本剤+MNZ 群 11 例及び MEPM 群 12 例）のうち、本剤+MNZ 群 10 例及び MEPM 群 12 例に治験薬が投与され、有害事象は本剤+MNZ 群 5 例及び MEPM 群 4 例に認められ、重篤な有害事象は本剤+MNZ 群 1 例（腹部感染）及び MEPM 群 1 例（横隔膜下膿瘍）に認められたが、いずれも転帰は回復であり、治験薬との関連は否定された。死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本申請の臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本剤の国内第Ⅲ相試験として、UTI 患者を対象とした 014 試験及び IAI 患者を対象とした 013 試験を、非盲検非対照試験として計画・実施した。本申請では、これらの国内第Ⅲ相試験に加え、無作為化二重盲検並行群間比較試験として計画・実施した UTI 患者及び IAI 患者対象の海外第Ⅲ相試験成績（10-04/05 試験及び 10-08/09 試験）を含む海外臨床試験成績を利用し、臨床データパッケージを構築した。

海外臨床試験の利用に際し、①PK の民族差、②UTI 及び IAI の医療環境及び本剤に対する感受性の国内外差、③国内外の第Ⅲ相試験における試験計画の異同について確認し、以下に記載したとおり、これらが本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいと考え、海外臨床試験成績を利用し、日本人の UTI 患者及び IAI 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

① PKの民族差

日本人と非日本人で本剤投与時のセフトロザン及びTAZのPKに明らかな差異は認められなかった(6.R.1参照)。

② 医療環境及び適応菌種の感受性の国内外の異同

UTIは、臨床症状及び尿培養検査結果に基づき診断され、国内外のガイドラインでフルオロキノロン系、セファロsporin系抗菌薬等による治療が推奨されており[JAI/JSC感染症治療ガイドライン2015—尿路感染症・男性性器感染症—(日化療会誌2016;64:1-30)、Guidelines on Urological Infections 2015, European Association of Urology⁶⁶⁾]、国内外で診断基準や使用される抗菌薬に差異はないと考えられる。原因菌は、*E. coli*、*Klebsiella*属、*Citrobacter*属、*Enterobacter*属、*Proteus*属、*P. aeruginosa*、*Enterococcus*属、*Staphylococcus*属等、グラム陽性又はグラム陰性の広範な菌が検出され(前出の国内外の診療ガイドライン)、国内外でおおむね同様であると考えられる。

IAIは、臨床症状(炎症所見、腹部所見)及び検査所見(腹部CT、腹腔内検体培養等)に基づき診断され、病態や重症度に応じて様々な抗菌薬(ペニシリン系、セファロsporin系、カルバペネム系、フルオロキノロン系抗菌薬等)が推奨され、必要に応じて手術やドレナージが選択されるが、国内外で診断基準や使用される抗菌薬はおおむね同様と考えられる(平成29年10月23日付け薬生薬審発1023第3号、JAI/JSC感染症治療ガイド2014 日本感染症学会・日本化学療法学会、*Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64)。原因菌は原因となる消化管穿孔部位等により異なるが、*E. coli*、*Klebsiella*属、*Enterobacter*属、*Bacteroides*属等、好気性又は嫌気性のグラム陽性又はグラム陰性菌の広範な菌が検出され(JAI/JSC感染症治療ガイド2014 日本感染症学会・日本化学療法学会、*Infect Dis Clin North Am* 1992; 6: 545-70)、国内外でおおむね同様であると考えられる。なお、*E. coli*、*Klebsiella*属ではESBL産生菌等の耐性菌が増加しているとの報告があるが(*Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 585-8、*Surg Infect* 2010; 11: 371-8)、ESBL産生菌も含めTAZ併用下でセフトロザンの抗菌活性は確認され(3.1.1.3参照)、本剤に対する国内外の臨床試験で分離された菌株の感受性はおおむね類似していた(3.1.1.2参照)。また、海外第Ⅲ相試験で対照薬とされたLVFX及びMEPMに対する国内外の臨床分離株の感受性は、国内第Ⅲ相試験計画時点でおおむね類似していることを確認した[*Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3782-92、日化療会誌2009; 57(S-2): 34-46、*Crit Care* 2012; 16: R113、三学会共同抗菌薬感受性サーベイランスデータベース—手術部位感染症(2014)⁶⁷⁾等]。

③ 国内外の第Ⅲ相試験における試験計画の異同

国内第Ⅲ相試験は非盲検非対照試験として、海外第Ⅲ相試験は無作為化二重盲検並行群間比較試験としてそれぞれ計画したが、主な選択/除外基準、評価項目等は同様であり、本剤及び併用薬(MNZ)の用法・用量も同じであった。組み入れられた被験者の投与期間や主な原因菌の割合等も国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験で類似していた。

⁶⁶⁾ https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf (最終確認日: 2018年9月25日)

⁶⁷⁾ http://www.3ssp.jp/database/surgical_mic-5090.html (最終確認日: 2018年9月25日)

申請者は、海外第Ⅲ相試験の解析計画について、試験実施中に、10-04 試験と 10-05 試験、及び 10-08 試験と 10-09 試験をそれぞれ併合して、単一試験として取り扱う計画に変更した経緯について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験計画当時（2011 年）、医薬品の臨床開発において一つの適応症に対して二つの比較試験の実施が欧米の規制当局から要求されていたことに基づき、UTI 及び IAI のそれぞれに対して、実施国の異なる各二試験が計画され、試験開始された。その後、2012 年 9 月に FDA が公表した「Guidance for Industry Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment DRAFT GUIDANCE」において、cIAI に対する臨床開発において一試験で十分説得力のあるデータが得られた場合には有効性の根拠となり得る旨、及び複数の疾患に対して臨床開発が行われている場合、それらの原因菌が類似していれば cIAI 患者を対象とした大規模試験と他の疾患（cUTI、肺炎等）の試験結果を、互いの適応症の有効性の根拠として利用できる旨の記載に基づき、申請者は欧米規制当局との協議を経て、実施中の UTI 患者対象の 10-04 試験と 10-05 試験、及び IAI 患者対象の 10-08 試験と 10-09 試験をそれぞれ併合する計画に変更した。UTI 患者を対象とした臨床試験の併合に際しては、欧州規制当局のガイダンス（Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study CPMP/EWP/2330/99, 2001 年 5 月）に従い、単一試験として扱うために両側有意水準を 0.05 から 0.01 に変更した。IAI 患者を対象とした臨床試験の併合に際しては、併合後に非劣性検証に十分な検出力が得られることを確認した。

併合したそれぞれの試験について、実施国以外は同じ試験デザインであり、組み入れられた被験者背景、事前に規定された主要な予後因子及び治験薬初回投与前の原因菌の分布に大きな差は認められないことを確認した。また、各疾患の個々の試験の有効性及び安全性概要は、試験間でばらつきがあったものの、臨床的に意味のある差は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

PK の民族差、対象疾患の医療環境、対象菌種の薬剤感受性及び臨床試験計画の国内外の異同が、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいとする申請者の説明は受入れ可能である。したがって、海外臨床試験を含む臨床データパッケージに基づき、日本人 UTI 患者及び IAI 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

海外第Ⅲ相試験成績の併合については、併合したそれぞれの試験の試験デザインは、実施国以外は同じ内容であり、また当該併合に関するプロトコルの変更は開鍵前に計画されていたことを踏まえると、併合解析結果を評価することの一定の合理性はあるかもしれないが、それぞれの臨床試験は、事前に検証仮説が設定された検証的試験として計画されていたことを踏まえると、各臨床試験成績において設定された仮説を検証・評価することが適切であったと考える。7.R.2 項では、併合前の各試験の主な成績も評価した上で、本剤の有効性について検討する。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討から、UTI（腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎）及び IAI（腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び肝膿瘍）に対する本剤の有効性は期待できると判断した。なお、本剤の適応菌種及び適応症については、7.R.5 に記載する。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2.1 UTI 患者に対する有効性について

申請者は、UTI 患者に対する有効性について、以下のように説明している。

腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（014 試験）及び海外第Ⅲ相試験（10-04 試験及び 10-05 試験）における有効性は、表 72 のとおりであった。10-04 試験及び 10-05 試験において、本剤群の有効性はいずれも LVFX 群と同程度であり、国内臨床試験でも同様の成績が得られた。

表 72 治癒判定時（治験薬投与終了後 5～9 日目）の有効性

	細菌学的効果 ^{a)}		臨床効果 ^{b)}	
	本剤群	LVFX 群	本剤群	LVFX 群
014 試験	75.8 (72/95) ^{c)}		78.9 (90/114)	
10-04/05 試験（併合）	79.0 (313/396)	70.1 (281/401)	81.2 (431/531)	79.1 (420/531)
10-04 試験	76.3 (151/198)	72.2 (148/205)	78.5 (215/274)	79.1 (220/278)
10-05 試験	81.8 (162/198)	67.9 (133/196)	84.0 (216/257)	79.1 (200/253)

%（例数）

- a) 以下に示す集団における細菌学的効果「消失」の被験者の割合（消失の判定基準について、014 試験は 10⁴ CFU/mL 未満、10-04 試験及び 10-05 試験は 10³ CFU/mL 未満）
 014 試験：mMITT 集団
 10-04 試験及び 10-05 試験：無作為化され、治験薬が投与された被験者のうち、GCP 逸脱が認められた施設で登録された被験者を除外し、治験薬初回投与前の尿検体から UTI の原因菌が検出された集団
- b) 以下に示す集団における臨床効果「治癒」の被験者の割合
 014 試験：試験に組み入れられ、治験薬が投与された集団
 10-04 試験及び 10-05 試験：無作為化され、治験薬が投与された被験者のうち、GCP 逸脱が認められた施設で登録された被験者を除外した集団
- c) 10³ CFU/mL 未満を消失とした場合の有効率は 73.7%（70/95 例）

疾患別の有効性は表 73 のとおりであった。いずれの疾患においても 014 試験と 10-04/05 試験の本剤群の細菌学的効果は類似していた。複雑性腎盂腎炎については、他の疾患よりも細菌学的効果が低く、複雑性腎盂腎炎患者では、尿流に影響を及ぼす基礎疾患（尿閉、留置カテーテル、閉塞性尿路疾患等）を有することが、細菌学的効果に影響を及ぼしたと考えられる。しかしながら、10-04/05 試験における複雑性腎盂腎炎患者集団での本剤群の細菌学的効果は LVFX 群と同程度であり、一定の有効性は期待できると考える。

以上の結果から、日本人 UTI（腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎）患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

表 73 治癒判定時（治験薬投与終了後 5～9 日目）における疾患別の有効性

	014 試験		10-04/05 試験			
	細菌学的効果 ^{a)}	臨床効果 ^{b)}	細菌学的効果 ^{a)}		臨床効果 ^{b)}	
			本剤群	LVFX 群	本剤群	LVFX 群
腎盂腎炎	73.9 (51/69)	81.0 (64/79)	80.7 (263/326)	74.7 (245/328)	83.4 (346/415)	81.6 (341/418)
単純性腎盂腎炎	88.1 (37/42)	93.3 (42/45)	84.8 (228/269)	77.9 (211/271)	85.3 (289/339)	82.7 (281/340)
複雑性腎盂腎炎	51.9 (14/27)	64.7 (22/34)	61.4 (35/57)	59.7 (34/57)	75.0 (57/76)	76.9 (60/78)
複雑性膀胱炎	80.8 (21/26)	74.3 (26/35)	71.4 (50/70)	49.3 (36/73)	75.2 (85/113)	70.5 (79/112)

%（例数）

- a) 表 72 の細菌学的効果解析対象集団と同じ集団における細菌学的効果「消失」の被験者の割合、b) 表 72 の臨床効果解析対象集団と同じ集団における臨床効果「治癒」の被験者の割合

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（10-04 試験及び 10-05 試験）において、本剤の有効性は LVFX と同程度であったこと、及び国内第Ⅲ相試験（014 試験）は非盲検非対照試験として計画・実施されたが、海外第Ⅲ相試験の結果と同程度の有効性が確認されたこと、疾患別の有効性について、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎のいずれに対しても一定の有効性は期待できることから、日本人 UTI（腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎）患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.2 IAI 患者に対する有効性について

申請者は、IAI 患者に対する有効性について、以下のように説明している。

下部消化管穿孔性腹膜炎、胆嚢炎、肝膿瘍等の IAI では好気性菌及び嫌気性菌の複数菌感染が多く認められることから、IAI の治療には、好気性菌及び嫌気性菌に対するレジメンが必要とされるため（JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014 日本感染症学会・日本化学療法学会）、IAI 患者を対象とした臨床試験では、嫌気性菌特異的な抗菌スペクトルを有する MNZ を本剤と併用することを計画した。

国内第Ⅲ相試験（013 試験）及び海外第Ⅲ相試験（10-08 試験及び 10-09 試験）における有効性は、表 74 のとおりであった。10-08 試験及び 10-09 試験の成績に大きな差異はなく、国内外で同様の成績が得られた。

表 74 治療判定時（治験薬投与開始 26～30 日目）の有効性

	細菌学的効果 ^{a)}		臨床効果 ^{b)}	
	本剤+MNZ 群	MEPM 群	本剤+MNZ 群	MEPM 群
013 試験	84.8 (56/66)		87.0 (87/100)	
10-08/09 試験（併合）	85.3 (332/389)	88.7 (370/417)	83.8 (399/476)	85.8 (424/494)
10-08 試験	87.4 (173/198)	89.2 (190/213)	87.0 (208/239)	87.4 (222/254)
10-09 試験	83.2 (159/191)	88.2 (180/204)	80.6 (191/237)	84.2 (202/240)

%（例数）

a) 以下に示す集団における細菌学的効果「消失」の被験者の割合

013 試験：試験に組み入れられた全被験者のうち、治験薬初回投与前に IAI の原因菌が検出された集団

10-08 試験及び 10-09 試験：無作為化され、GCP 逸脱が認められた施設で登録された被験者を除外し、治験薬初回投与前の腹腔内検体から IAI の原因菌が検出された集団

b) 以下に示す集団における臨床効果「治癒」の被験者の割合

013 試験：試験に組み入れられ、治験薬が投与された集団

10-08 試験及び 10-09 試験：無作為化され、GCP 逸脱が認められた施設で登録された被験者を除外した集団

疾患別の臨床効果は表 75 のとおりであり、10-08/09 試験の肝膿瘍患者集団では他の疾患よりも低かった。肝膿瘍患者の評価例数が少ないため、結果解釈には留意する必要があるが、肝膿瘍は死亡率が 15% との報告もある重症感染症であること（J Visc Surg 2015; 152: 231-43）、治療には抗菌薬投与に加え、外科的介入が必要であり、難治性の場合もあることが、有効性に影響した可能性がある。しかしながら、肝膿瘍患者集団での本剤+MNZ 群の臨床効果は MEPM 群よりも高値であり、一定の有効性は期待できると考えた。

以上の結果から、日本人 IAI（胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍及び腹膜炎）患者に対する本剤（MNZ 併用）の有効性は期待できると考える。

表 75 治療判定時（治験薬投与開始 26～30 日目）における疾患別の臨床効果^{a)}

	013 試験	10-08/09 試験	
		本剤+MNZ 群	MEPM 群
胆嚢炎	90.0 (27/30)	87.9 (80/91)	90.6 (87/96)
肝膿瘍 ^{b)}	100 (8/8)	63.2 (12/19)	54.5 (12/22)
腹腔内膿瘍	89.7 (61/68)	83.5 (222/266)	85.1 (235/276)
腹膜炎	86.6 (58/67)	85.2 (339/398)	88.6 (351/396)

%（例数）

a) 表 74 の臨床効果解析対象集団と同じ集団における臨床効果「治癒」の被験者の割合

b) 10-08/09 試験については、解剖学的感染部位が肝実質と報告された被験者

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（10-08 試験及び 10-09 試験）において、MEPM と同程度の有効性が示されていること、国内第Ⅲ相試験（013 試験）は非対照試験として計画・実施されているが、海外第Ⅲ相試験の本剤群と同程度の有効性が確認されたこと、疾患別（胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍、腹膜炎）の有効性について

て、いずれの疾患に対しても一定の有効性は期待できることから、日本人 IAI（胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍、腹膜炎）患者に対する本剤（MNZ 併用）の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.3 菌種別の有効性について

申請者は、臨床試験で分離された菌の菌種別の有効性について、以下のように説明している。

国内外第Ⅲ相試験における菌属／菌種別の有効性は、表 76 のとおりであった。また、これらの臨床試験から分離された菌株を用いて、本剤に対する感受性を検討した結果、主な菌種に対する本剤の MIC₉₀ は 8 µg/mL 以下であった（3.1.1.2 参照）。

表 76 臨床分離株の菌種別の有効性^{a)}

菌属／菌種	UTI (本剤)				IAI (本剤 + MNZ)			
	014 試験 (国内)		10-04/05 試験 (海外)		013 試験 (国内)		10-08/09 試験 (海外)	
	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果
<i>Streptococcus</i> 属 ^{b)}	—	—	—	—	92.3 (24/26)	92.3 (24/26)	83.3 (80/96)	79.2 (76/96)
<i>E. coli</i>	79.0 (64/81)	92.6 (75/81)	83.2 (252/303)	94.1 (285/303)	88.4 (38/43)	88.4 (38/43)	87.1 (222/255)	84.7 (216/255)
<i>Citrobacter</i> 属 ^{c)}	1/1	1/1	100 (3/3)	100 (3/3)	100 (6/6)	100 (6/6)	81.3 (13/16)	81.3 (13/16)
<i>Klebsiella</i> 属 ^{d)}	37.5 (3/8) ^{h)}	87.5 (7/8)	74.3 (26/35)	88.6 (31/35)	94.4 (17/18)	94.4 (17/18)	80.0 (44/55)	78.2 (43/55)
<i>Enterobacter</i> 属 ^{e)}	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	40.0 (4/10) ⁱ⁾	100 (10/10)	75.0 (3/4)	75.0 (3/4)	77.4 (24/31)	77.4 (24/31)
<i>Proteus</i> 属 ^{f)}	100 (5/5)	100 (5/5)	91.7 (11/12)	91.7 (11/12)	1/1	1/1	94.1 (16/17)	94.1 (16/17)
<i>P. aeruginosa</i>	1/1	1/1	75.0 (6/8)	87.5 (7/8)	88.9 (8/9)	88.9 (8/9)	84.2 (32/38)	78.9 (30/38)
<i>Bacteroides</i> 属 ^{g)}	—	—	—	—	89.6 (43/48)	89.6 (43/48)	87.6 (106/121)	84.3 (102/121)

% (例数)

a) 各試験の細菌学的効果及び臨床効果の解析対象集団は、それぞれ表 72 及び表 74 に示した解析対象集団と同じ。

b) 主な分離菌は *Streptococcus* spp. Viridans, *S. anginosus*, *S. constellatus*, c) 主な分離菌は *C. freundii*, *C. koseri*, *C. braakii*, d) 主な分離菌は *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, e) 主な分離菌は *E. cloacae*, *E. aerogenes*, f) 分離菌は *P. mirabilis* 及び *P. vulgaris*, g) 主な分離菌は *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. ovatus*, h) すべて *K. pneumoniae*, i) *E. aerogenes* 4/10 例, *E. cloacae* 6/10 例

UTI 患者対象の第Ⅲ相試験（014 試験及び 10-04/05 試験）では、*E. coli*、*Citrobacter* 属、*Proteus* 属及び *P. aeruginosa* に対して良好な細菌学的効果が確認され、これらの菌種が分離された被験者における臨床効果も良好であった。014 試験では *Klebsiella* 属、10-04/05 試験では *Enterobacter* 属について、それぞれ細菌学的効果が低い傾向が認められたが、菌消失しなかった被験者の臨床効果はいずれも「治癒」であり、他の試験では *Klebsiella* 属及び *Enterobacter* 属に対して良好な細菌学的効果が確認された。なお、ESBL 産生腸内細菌科細菌（大部分が *E. coli* 又は *K. pneumoniae*）が分離された被験者に対する本剤の細菌学的効果は、014 試験で 38.5%（5/13 例）、10-04/05 試験で 70.4%（38/54 例）であり、腸内細菌科細菌全体の細菌学的効果 [それぞれ 80.5%（70/87 例）及び 87.6%（276/315 例）] より低かった。ESBL 産生菌による被験者が少なく、結果の解釈には注意を要するが、ESBL 産生菌による被験者の大部分が感染症の治療に影響を与える複数の複雑性因子（神経因性膀胱、糖尿病、前立腺肥大等）を有していたことが、有効性に影響した可能性があると考えられる。

以上より、UTI の原因菌である *E. coli*、*Citrobacter* 属、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Proteus* 属及び *P. aeruginosa* に対する本剤の有効性が確認された。

IAI 患者対象の第Ⅲ相試験（013 試験及び 10-08/09 試験）では、*Streptococcus* 属、*E. coli*、*Citrobacter* 属、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Proteus* 属、*P. aeruginosa* 及び *Bacteroides* 属に対して良好な細菌学的

効果が確認され、これらの菌種が分離された被験者における臨床効果も良好であった。なお、ESBL 産生腸内細菌科細菌（大部分が *E. coli* 又は *K. pneumoniae*）が分離された被験者に対する本剤の臨床効果は、013 試験で 100%（5/5 例）、10-08/09 試験で 82.8%（24/29 例）であった。

以上より、IAI の原因菌である *Streptococcus* 属、*E. coli*、*Citrobacter* 属、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Proteus* 属、*P. aeruginosa* 及び *Bacteroides* 属に対する本剤とメトロニダゾールの併用における有効性が確認された。

機構は、国内外第Ⅲ相試験における菌種別の細菌学的効果及び臨床効果の結果から、UTI では、*E. coli*、*Citrobacter* 属、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Proteus* 属及び *P. aeruginosa* に対する本剤の有効性が示され、IAI では、*Streptococcus* 属、*E. coli*、*Citrobacter* 属、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Proteus* 属、*P. aeruginosa* 及び *Bacteroides* 属に対する本剤と MNZ 併用における有効性が示されていることを確認した。

ただし、ESBL 産生菌の症例について、評価例数が少なく結果解釈には留意する必要があるが、特に UTI を対象とした国内第Ⅲ相試験（014 試験）では、ESBL 産生腸内細菌科細菌が分離された被験者に対する本剤の細菌学的効果が低いことから、本剤臨床使用時における ESBL 産生菌が分離された患者に対する臨床効果及び細菌学的効果について、製造販売後には公表文献等から引き続き情報収集する必要があると判断した。

本剤の適応菌種（特に嫌気性菌である *Bacteroides* 属）については、7.R.5 で議論する。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討から、UTI 患者及び IAI 患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験における安全性の概要は表 77 のとおりであった。

表 77 国内外第Ⅲ相試験における安全性の概略（安全性解析対象集団）

	UTI			IAI		
	014 試験	10-04/05 試験		013 試験	10-08/09 試験	
	本剤群 (114 例)	本剤群 (530 例)	LVFX 群 (532 例)	本剤+MNZ 群 (100 例)	本剤+MNZ 群 (472 例)	MEPM 群 (485 例)
有害事象	67 (58.8)	182 (34.3)	183 (34.4)	62 (62.0)	207 (43.9)	208 (42.9)
副作用	20 (17.5)	55 (10.4)	63 (11.8)	19 (19.0)	38 (8.1)	44 (9.1)
重篤な有害事象	13 (11.4)	13 (2.5)	18 (3.4)	10 (10.0)	38 (8.1)	35 (7.2)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)	11 (2.3)	8 (1.6)
中止に至った有害事象 例数 (%)	2 (1.8)	7 (1.3)	9 (1.7)	0	13 (2.8)	11 (2.3)

国内第Ⅲ相試験（014 試験及び 013 試験）の有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合は、海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験及び 10-08/09 試験）と比較して高い傾向が認められたが、国内第Ⅲ相試験では海外第Ⅲ相試験と比較して、高齢被験者や腎機能障害を有する被験者が多く含まれたことが影響した可能性があると考えられた。海外第Ⅲ相試験では、IAI 患者対象の 10-08/09 試験で、UTI 患者対象の 10-04/05 試験よりも死亡や重篤な有害事象が多く認められているが、IAI は疾患の重症度が高いことや外科的介入等の影響が考えられた。国内第Ⅲ相試験で認められた重篤な有害事象は、すべて本剤との関

連は否定された。海外第Ⅲ相試験で認められた重篤な有害事象は、10-04/05 試験 2 例（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び偽膜性大腸炎各 1 例）及び 10-08/09 試験 1 例（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）を除き、本剤との関連は否定された。国内外第Ⅲ相試験で認められた主な有害事象は、国内外いずれでも「胃腸障害」であり、主な有害事象の種類や発現割合に大きな違いはなかった。

本剤は 2014 年 12 月に米国で承認を取得して以降、2018 年 3 月までに 65 カ国において製造販売承認を取得し、約 29,150～102,026 例の患者に投与されたと推定される。海外製造販売後において未知の重篤な有害事象に関する安全性シグナルは特定されておらず、新たな安全性上の懸念は認められていない。

国内外の臨床試験等での有害事象の発現状況等を踏まえ、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎やショック、アナフィラキシー等については、添付文書の副作用の項に必要な注意喚起を行う必要があるものの、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすような安全性上の懸念が発現する可能性は低いと考える。

機構は、国内外第Ⅲ相試験の結果等から、本剤の安全性は許容可能であると判断した。なお、腎機能障害に関する有害事象の発現、及び腎機能障害を有する患者における安全性については、7.R.3.2 及び 7.R.6.1 に記載する。

7.R.3.2 腎機能障害に関連する有害事象について

申請者は、腎機能障害に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

セフトロザン及び TAZ の主な消失経路は腎排泄であるため、腎機能障害に関連する有害事象⁶⁸⁾ の発現状況を検討した（表 78）。014 試験で認められた腎機能障害 1 例は、治験薬との関連ありと判断され、転帰は回復であった。10-04/05 試験では重篤又は重度例は認められなかったが、中止例は本剤群のうち腎機能障害、腎不全及び腎炎各 1 例であり、いずれも本剤との関連は否定され、転帰は、腎不全 1 例は回復だが後遺症あり、その他の事象は回復であった。10-08/09 試験の本剤+MNZ 群では重度の急性腎不全が 2 例認められ、1 例は重篤（死亡例）で本剤との関連は否定され、もう 1 例は非重篤で本剤との関連ありで転帰は回復とされた。また、中止例は腎機能障害 2 例、急性腎不全 1 例であり、急性腎不全 1 例は本剤との関連ありとされ、転帰はいずれも回復であった。

表 78 国内外第Ⅲ相試験における腎機能障害関連の有害事象の発現状況

	UTI			IAI		
	014 試験（国内）	10-04/05 試験（海外）		013 試験（国内）	10-08/09 試験（海外）	
投与群	本剤群 （114 例）	本剤群 （530 例）	LVFX 群 （532 例）	本剤+MNZ 群 （100 例）	本剤+MNZ 群 （472 例）	MEPM 群 （485 例）
全体（腎機能障害関連）	1 (0.9)	4 (0.8)	1 (0.2)	0	11 (2.3)	9 (1.9)
腎機能障害	1 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	4 (0.8)	2 (0.4)
乏尿	0	0	0	0	1 (0.2)	4 (0.8)
腎不全	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性腎不全	0	0	0	0	2 (0.4)	0
腎炎	0	1 (0.2)	0	0	0	0
タンパク尿	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腎 CL _{CR} 減少	0	0	0	0	1 (0.2)	0
尿量減少	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)

例数 (%)

また、海外第Ⅱ相試験（CXA-101-03 試験及び 10-01 試験）では、CXA-101-03 試験の 2 例（セフトロザン群：急性腎不全及び腎機能障害各 1 例）、10-01 試験の 1 例（腎不全）に認められ、10-01 試験の腎

⁶⁸⁾ MedDRA SMQ（広域）「急性腎不全」に該当する有害事象

不全 1 例は死亡例であったが、本剤との関連はなしと判断された。CXA-101-03 試験の腎機能障害 1 例は中止に至ったが、治験薬との関連はなしと判断され、転帰は改善であった。

機構は、腎機能障害に関連する有害事象について、本剤との関連が疑われる事象や、重篤な転帰に至った事象が認められていること等から、添付文書の重大な副作用の項に注意喚起を行うよう、申請者に対応を求めた。

申請者は、機構の意見を了承し、添付文書で注意喚起を行う旨を説明した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は ESBL 産生菌や薬剤耐性緑膿菌等を含むグラム陰性桿菌に対する抗菌活性を有し、グラム陰性菌が主な原因菌となる UTI 患者及び IAI 患者を対象とした海外臨床試験において有効性が示されており、本剤は海外の診療ガイドラインにおいて非経口抗菌薬による治療が必要な重症の UTI 及び IAI に対する経験的治療の選択肢の一つとして推奨されている（表 79）。

表 79 海外ガイドライン等における本剤の記載

出典	本剤に関連する記載の概要
UTI	
European Association of Urology (EAU) Guidelines on Urological Infections 2017 [https://uroweb.org/wp-content/uploads/Urological-Infections-2017-pocket.pdf (最終確認日：2018 年 9 月 21 日)]	<ul style="list-style-type: none"> ・単純性腎盂腎炎に対する非経口の経験的治療薬の一つとして、本剤が推奨される。 ・複雑性 UTI では ESBL 産生菌の定着がみられる患者に対する経験的治療として、ESBL 産生菌に対する活性を有する抗菌薬の使用が推奨される。
サンフォード感染症治療ガイド 2018 (日本語版) (ライフサイエンス出版 2018: p.62)	原因菌として多剤耐性グラム陰性桿菌のリスクのある (≥20%) 場合の複雑性 UTI に対する治療選択肢の一つとして、本剤が推奨される。
IAI	
The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection (Surg Infect (Larchmt) 2017; 18: 1-76)	<ul style="list-style-type: none"> ・IAI に対する経験的治療として、セファロスポリン系抗菌薬を含むレジメンが選択肢とされており、その一つとして本剤と MNZ の併用が検討される。 ・医療関連の IAI において ESBL 産生の腸内細菌科細菌感染のリスクのある患者への経験的治療として、本剤の使用が検討される。 ・医療関連の IAI において MDR (多剤耐性)、XDR (広範囲薬剤耐性) 又は PDR (ほとんどの抗菌薬に耐性) の緑膿菌感染のリスクのある患者への経験的治療として本剤の使用が検討される。
The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections (World J Emerg Surg 2017; 12: 29. doi:10.1186/s13017-017-0141-6. eCollection 2017)	<ul style="list-style-type: none"> ・医療関連の重症 IAI に対する経験的治療かつカルバペネム薬の使用を控えるためのレジメンの一つとして、本剤と MNZ の併用が推奨される。 ・多剤耐性緑膿菌 (MBL 産生菌は除く) による又はそれが強く疑われる医療関連の重症 IAI に対する経験的治療の一つとして、本剤が検討される。
サンフォード感染症治療ガイド 2018 (日本語版) (ライフサイエンス出版 2018: p.81)	重症で生命の危険がある続発性腹膜炎に対して、感染源除去のための手術に加え、抗菌薬治療の第一選択として、本剤と MNZ の併用が推奨される。

UTI 及び IAI に対する国内外の医療環境はおおむね同様であり (7.R.1 参照)、国内第Ⅲ相試験でも海外第Ⅲ相試験と同様の本剤の有効性が確認された (7.R.2 参照)。これらのことから、本邦でも海外と同様に、本剤は ESBL 産生菌や薬剤耐性緑膿菌を含むグラム陰性菌による感染が疑われる、重症の UTI 及び IAI に対する治療選択肢の一つとなると考える。

抗菌薬による感染症の治療において、薬剤耐性は国際的な大きな課題である。薬剤耐性菌を含む感染症に対しては、広域スペクトルを有し、抗菌活性が優れたカルバペネム系抗菌薬が有効であるが、その抗菌活性を維持するため、本邦の医療機関ではカルバペネム系抗菌薬の使用を許可制にする等、適正使用に努められている。本剤は ESBL 産生菌、薬剤耐性緑膿菌等に対する抗菌活性を有し、カルバペネム系抗菌薬と比較して狭域スペクトルを有することから、カルバペネム系抗菌薬を温存することに寄与で

きる薬剤であり、本剤を医療現場に届ける意義は高いと考える。なお、セフトロザン硫酸塩は、本邦においてはセファロsporin系抗菌薬として24年ぶりの新規成分である。

機構は、非臨床試験成績、国内外第Ⅲ相試験成績（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、海外診療ガイドライン等の記載から、本剤はUTI患者及びIAI患者に対する治療選択肢の一つになると考える。ただし、本剤臨床使用時におけるESBL産生菌に対する有効性について、製造販売後には公表文献等から引き続き情報収集する必要があると判断した（7.R.2.3参照）。感染症対策において耐性菌が懸念となっている状況であり、他の抗菌薬と同様、本剤についても医療現場で適正に使用されるよう、申請者は引き続き情報収集及び情報提供に努めることが重要である。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 効能・効果について

本剤の承認申請効能・効果は「＜適応菌種＞本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌、バクテロイデス属 <適応症＞敗血症、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍」である。＜適応症＞の「敗血症」については、実施中の肺炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験⁶⁹⁾の結果を踏まえて敗血症に対する用法・用量等を検討することが適切とされ、申請者により開発計画が見直され、本審査の過程において取り下げられた。

機構は、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえ、本剤の適応症として、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍を設定することは可能と判断した。また、適応菌種については、7.R.2 及び以下の検討を踏まえ、申請適応菌種のうち、「本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌」を設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5.1 適応菌種について

IAIでは好気性菌及び嫌気性菌の複数菌感染が多く認められることから、IAI患者を対象とした臨床試験では、嫌気性菌特異的な抗菌スペクトルを有するMNZを本剤と併用することとされている（7.R.2.2参照）。

申請者は、本剤の適応菌種に嫌気性菌である「バクテロイデス属」を含めることの適切性について、以下のように説明している。

国内臨床分離株に対する*in vitro*感受性試験において、本剤は*B. fragilis*に対するMICは低値を示したのに対し、*B. thetaiotaomicron* 及び *B. distasonis* に対しては、高値を示した（3.1.1.1参照）。海外第Ⅲ相

⁶⁹⁾ 人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（008試験）。用法・用量は、本剤3g TID、又はMEPM 1g TIDを8～14日間静脈内投与することと設定された。

試験(10-08/09 試験)において分離・同定された *Bacteroides* 属に対しても同様の傾向が認められた(3.1.1.2 参照)。一方、MNZ は評価した全ての *Bacteroides* 属の菌種に対して低い MIC を示し、その感性率は 98.5%以上⁷⁰⁾であった。

国内外の第Ⅲ相試験では、*Bacteroides* 属が原因菌として同定された IAI に対して、本剤と MNZ 併用の有効性が認められた(7.R.2.2 参照)。

非臨床試験の結果から本剤は *Bacteroides* 属の一部の菌種に対して抗菌活性を示すと考えられること、及び臨床試験の結果から「本剤に感性のバクテロイデス属」を適応菌種に含めた。なお、IAI に本剤を投与する際には、MNZ を併用する必要がある旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

in vitro 感受性試験において、*B. fragilis* に対する本剤の抗菌活性が示されていることを確認した(3.1.1.1 参照)。一方、本剤を用いた臨床試験において、*Bacteroides* 属に対する有効性が確認されているのは、MNZ 併用時のみであり(7.R.2.3 参照)、MNZ は *Bacteroides* 属の複数の菌種に対して抗菌活性を有することから、MNZ 併用時の有効性データに基づき、本剤の *Bacteroides* 属に対する臨床的な有効性を評価することは困難である。したがって、現時点で得られているデータからは本剤の適応菌種に *Bacteroides* 属を含めることは適切ではないと判断した。

なお、IAI に本剤を投与する際の MNZ の併用について、嫌気性菌の混合感染の可能性が低い腹腔内感染症もあること(JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014 日本感染症学会・日本化学療法学会)、MNZ は嫌気性菌特異的な抗菌スペクトルを有するため、MNZ の適正使用の観点等から、嫌気性菌の混合感染が疑われる IAI 患者に対して本剤を使用する際には、MNZ を併用する必要があると判断した。

申請適応菌種のうち、*Bacteroides* 属以外については、7.R.2.3 の検討において、本剤の有効性が示されていると判断したことから、本剤の適応菌種は「本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌」と設定することは可能と判断した。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量設定根拠について、以下のように説明している。

非臨床試験の結果、第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験データに基づく臨床薬理での検討等を踏まえ、国内外第Ⅲ相試験の用法・用量を、本剤 1.5 g TID を 60 分かけて静脈内投与することと設定した(6.R.2、6.R.3 参照)。その結果、UTI 患者及び IAI 患者の全体集団に対する本剤の有効性及び安全性が確認された(7.R.2、7.R.3 参照)。以上より、本剤の申請用法・用量は 1.5 g TID を 60 分かけて点滴静注することと設定した。

機構は、本剤の有効性(7.R.2 参照)及び安全性(7.R.3 参照)に関する検討を踏まえ、本剤の用法・用量を、「通常、成人には 1 回 1.5 g (TAZ として 0.5 g/セフトロザンとして 1 g) を 1 日 3 回 60 分かけて点滴静注する。」と設定することは可能と判断した。また、以下の検討を踏まえ、重度(C_{LCR} 30 mL/min 未満)の腎機能障害患者及び血液透析中の腎不全患者に対する本剤の安全性について、製造販売後に引き続き収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

⁷⁰⁾ CLSI の M100-S22 のブレイクポイントに準拠して評価

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6.1 腎機能障害を有する患者における用量調節について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する用量調節について、以下のように説明している。

腎機能障害を有する患者に対しては、臨床薬理の観点から、腎機能に基づく本剤の用量調節が必要と判断した（6.R.3 参照）。国内外第Ⅲ相試験では、CL_{CR} 30 mL/min 以上の患者が組み入れられ、CL_{CR} 30～50 mL/min の被験者には、本剤 0.75 g TID と設定した（6.R.3 参照）。腎機能別（CL_{CR}：50 mL/min 以下、50 mL/min 超）の有効性の結果は表 80 のとおりであり、50 mL/min 以下の被験者では有効性が低い傾向が認められたが、50 mL/min 超の被験者と比較して、50 mL/min 以下の被験者では高齢者の割合が多く、合併症を有する被験者が多く含まれていたためと考えられた。なお、国内第Ⅲ相試験（014 試験及び 013 試験）における腎機能別（CL_{CR}：50 mL/min 以下、50 mL/min 超）のセフトロザン及び TAZ の AUC_{tau,ss} は腎機能によらず同程度であった（6.R.3 参照）。

表 80 国内外第Ⅲ相試験における有効性（腎機能別）

		国内 014 試験		海外 10-04/05 試験			
		本剤群		本剤群		LVFX 群	
UTI	CL _{CR}	50 mL/min 以下	50 mL/min 超	50 mL/min 以下	50 mL/min 超	50 mL/min 以下	50 mL/min 超
	細菌学的効果 ^{a)}	50.0 (7/14)	80.2 (65/81)	72.7 (24/33)	79.8 (289/362)	64.3 (18/28)	70.5 (263/373)
		国内 013 試験		海外 10-08/09 試験			
		本剤+MNZ 群		本剤+MNZ 群		MEPM 群	
IAI	CL _{CR}	50 mL/min 以下	50 mL/min 超	50 mL/min 以下	50 mL/min 超	50 mL/min 以下	50 mL/min 超
	臨床効果 ^{b)}	80.0 (8/10)	87.8 (79/90)	51.9 (14/27)	85.7 (385/449)	58.8 (10/17)	87.2 (414/475)

%（例数）

a) 014 試験：mMITT 集団、10-04/05 試験：無作為化され、治験薬が投与された被験者のうち、GCP 逸脱が認められた施設で登録された被験者を除外し、治験薬初回投与前の尿検体から UTI の原因菌が検出された集団、b) 013 試験：試験に組み入れられ、治験薬が投与された集団、10-08/09 試験：無作為化され、GCP 逸脱が認められた施設で登録された被験者を除外した集団

安全性について、腎機能別の有害事象の発現状況は表 81 のとおりであった。いずれの試験においても、本剤群の全有害事象や重篤な事象の発現割合は、CL_{CR} が 50 mL/min 超の被験者と比べて 50 mL/min 以下の被験者で高い傾向が認められたが、本剤との関連が否定されなかった事象は同程度であった。また、認められた有害事象の種類に、腎機能の程度による明確な違いは認められなかった。

表 81 国内外第Ⅲ相試験における有害事象の概要及び本剤群で5%以上かつ2例以上に認められた有害事象
(安全性解析対象集団、腎機能別)

		国内 014 試験		海外 10-04/05 試験			
		本剤群		本剤群 ^{a)}		LVFX 群	
UTI	CL _{CR}	50 mL/min 以下 (18 例)	50 mL/min 超 (96 例)	50 mL/min 以下 (48 例)	50 mL/min 超 (480 例)	50 mL/min 以下 (39 例)	50 mL/min 超 (493 例)
	有害事象	13 (72.2)	54 (56.3)	22 (45.8)	158 (32.9)	25 (64.1)	158 (32.0)
	死亡	0	0	1 (2.1)	0	0	0
	重篤な有害事象	4 (22.2)	9 (9.4)	5 (10.4)	7 (1.5)	3 (7.7)	15 (3.0)
	中止に至った有害事象	0	2 (2.1)	3 (6.3)	4 (0.8)	1 (2.6)	8 (1.6)
	副作用	3 (16.7)	17 (17.7)	4 (8.3)	51 (10.6)	9 (23.1)	54 (11.0)
	便秘	3 (16.7)	6 (6.3)	2 (4.2)	17 (3.5)	2 (5.1)	15 (3.0)
	ALT 増加	3 (16.7)	6 (6.3)	0	9 (1.9)	0	5 (1.0)
	AST 増加	2 (11.1)	5 (5.2)	0	9 (1.9)	0	5 (1.0)
	頭痛	1 (5.6)	3 (3.1)	0	31 (6.5)	1 (2.6)	24 (4.9)
	下痢	0	9 (9.4)	3 (6.3)	7 (1.5)	6 (15.4)	17 (3.4)
	不眠症	0	5 (5.2)	2 (4.2)	5 (1.0)	1 (2.6)	13 (2.6)
高血圧	0	1 (1.0)	3 (6.3)	13 (2.7)	1 (2.6)	6 (1.2)	
		国内 013 試験		海外 10-08/09 試験			
		本剤+MNZ 群		本剤+MNZ 群		MEPM 群	
IAI	CL _{CR}	50 mL/min 以下 (10 例)	50 mL/min 超 (90 例)	50 mL/min 以下 (26 例)	50 mL/min 超 (446 例)	50 mL/min 以下 (16 例)	50 mL/min 超 (469 例)
	有害事象	6 (60.0)	56 (62.2)	19 (73.1)	188 (42.2)	11 (68.8)	197 (42.0)
	死亡	1 (10.0)	0	4 (15.4)	7 (1.6)	1 (6.3)	7 (1.5)
	重篤な有害事象	2 (20.0)	8 (8.9)	8 (30.8)	30 (6.7)	4 (25.0)	31 (6.6)
	中止に至った有害事象	0	0	5 (19.2)	8 (1.8)	3 (18.8)	8 (1.7)
	副作用	2 (20.0)	17 (18.9)	1 (3.8)	37 (8.3)	3 (18.8)	41 (8.7)
	不眠症	1 (10.0)	10 (11.1)	1 (3.8)	16 (3.6)	1 (6.3)	10 (2.1)
	便秘	1 (10.0)	5 (5.6)	1 (3.8)	7 (1.6)	0	6 (1.3)
	悪心	1 (10.0)	4 (4.4)	1 (3.8)	36 (8.1)	1 (6.3)	28 (6.0)
	嘔吐	1 (10.0)	3 (3.3)	1 (3.8)	15 (3.4)	2 (12.5)	18 (3.8)
	AST 増加	0	13 (14.4)	0	5 (1.1)	0	3 (0.6)
	ALT 増加	0	11 (12.2)	0	7 (1.6)	0	5 (1.1)
	下痢	0	7 (7.8)	0	30 (6.7)	2 (12.5)	22 (4.7)
	発熱	0	2 (2.2)	2 (7.7)	22 (4.9)	1 (6.3)	18 (3.8)
	低カリウム血症	0	0	2 (7.7)	12 (2.7)	0	8 (1.7)
	術後貧血	0	0	2 (7.7)	8 (1.8)	0	8 (1.7)
	低血圧	0	0	2 (7.7)	5 (1.1)	0	4 (0.9)
	貧血	0	0	2 (7.7)	4 (0.9)	0	4 (0.9)
	腎機能障害	0	0	2 (7.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
多臓器不全	0	0	2 (7.7)	1 (0.2)	0	0	
心不全	0	0	2 (7.7)	0	0	2 (0.4)	

例数 (%)

a) CL_{CR}が欠測であった2例を除外。

重度 (CL_{CR} 30 mL/min 未満) の腎機能障害、又は透析を必要とする腎不全被験者については、国内外第Ⅲ相試験はいずれの試験でも、除外基準及び治験薬投与中止基準に設定していたが、10-04/05 試験では CL_{CR} 30 mL/min 未満の被験者 5 例⁷¹⁾ に本剤が投与され、1 例 (軽度の腎機能障害)⁷²⁾ に有害事象が認められ、本剤との関連は否定された。また、重度の腎機能障害被験者又は血液透析を必要とする腎不全被験者に対して、本剤 750 mg を単回又は 2 回 (1 回目透析直後及び 2 回目透析 2 時間前) 投与した臨床薬理試験 (6.2.2.3 参照) において、重度腎機能障害被験者 6 例に有害事象は認められず、透析を必要とする腎不全被験者 6 例では 3 例 [動静脈瘻血栓症、鼓腸、舌痛、筋肉痛及び外陰陰痛 (重複含む)] に有害事象が認められ、鼓腸、舌痛及び筋肉痛は本剤との関連ありと判断された。認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、安全性はおおむね良好であると考えられる。なお、本剤の海外製造販売

⁷¹⁾ 2 例は治験完遂、3 例は早期中止 (1 例は腎機能の悪化、1 例は尿検体培養検査陰性、1 例はプロトコル違反) された。

⁷²⁾ 投与 4 回目で腎機能の低下が認められ、本剤投与中止された。

後に、CL_{CR}又はeGFRが30 mL/min未満の患者6例35件（うち重篤例は2例⁷³⁾）、及び既往歴、合併症又は有害事象として「血液透析」が含まれる症例14例18件（うち重篤例は3例⁷⁴⁾）に有害事象が報告されたが、新たな安全性シグナルは特定されなかった。ただし、重度（CL_{CR}30 mL/min未満）の腎機能障害患者、及び血液透析中の腎不全患者に対する本剤投与時の安全性情報は限られていることから、本剤の製造販売後にはこれらの患者集団での本剤投与時の安全性を検討する特定使用成績調査を実施する予定である。以上より、臨床薬理の観点から設定された腎機能に基づく用量調節について、臨床試験でもその適切性を支持する結果が得られていることから、腎機能障害を有する患者に対する用量調節の目安（CL_{CR}30～50 mL/minの患者は本剤750 mg TID投与、CL_{CR}15～29 mL/minの患者は本剤375 mg TID投与、血液透析中の腎不全患者は初回750 mg、その後、維持量として本剤150 mg TID投与）として添付文書で情報提供することとした。

機構は、以下のように考える。

臨床薬理の観点、及び評価例数は限られているものの臨床試験の結果から、腎機能に基づく用量調節の目安を添付文書で情報提供することは受入れ可能である。ただし、重度（CL_{CR}30 mL/min未満）の腎機能障害患者及び血液透析中の腎不全患者に対する本剤投与時のデータは限られているため、製造販売後にはこれらの情報について収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査として、以下を目的とした特定使用成績調査を計画している。

- 重度の腎機能障害（CL_{CR}30 mL/min未満）を有する患者及び血液透析中の腎不全患者に対する本剤投与時の安全性の検討
- 適応菌種（国内臨床分離株）の本剤に対する感受性の経年推移の検討

機構は、本剤の製造販売後の調査として上述の特定使用成績調査を計画・実施することは適切と考える。また、本剤臨床使用時におけるESBL産生菌に対する有効性について、公表文献等から引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

⁷³⁾ 重篤な有害事象（基本語）：上室性不整脈、心房細動、小腸痙、胃腸出血、膵管狭窄、膵瘻、膵壊死、多剤耐性、胆管狭窄、感染性胆嚢炎、結腸壊疽、肺炎、シェードモナス感染、敗血症、血圧異常、白血球数増加、電解質失調、脳血管発作、痙攣発作、腎不全、呼吸不全、日常活動における個人の自立の喪失及び血管異形成 各1例（重複含む）

⁷⁴⁾ 重篤な有害事象（基本語）：有害事象、菌血症、腎機能障害 各1例

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、新有効成分を含有する抗菌薬であり、UTI 及び IAI における治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 11 月 9 日

申請品目

[販 売 名] ザバクサ配合点滴静注用
[一 般 名] セフトロザン硫酸塩／タゾバクタムナトリウム
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 2 月 28 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付けについて」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持され、ESBL 産生菌が分離された被験者に対する本剤の臨床効果及び細菌学的効果について、追加で以下のような意見が出された。

- ESBL 産生菌が分離された被験者に対する本剤の臨床効果及び細菌学的効果に関する情報は限られているため、製造販売後に引き続き情報収集し、本剤の位置付けを検討すべきと考える。

機構は、ESBL 産生菌が分離された患者に対する本剤の臨床効果及び細菌学的効果や ESBL 産生菌の本剤に対する感受性の推移については、製造販売後にも公表文献も含めて引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に情報提供する等適切に対応するよう、申請者に指示した。

申請者は、了承した。

1.2 効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、本剤と MNZ の併用に関する機構の判断について、専門委員から以下のような意見が出された。その他の審査報告 (1) の「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」の機構の判断は支持された。

- 肝膿瘍や胆嚢炎では嫌気性菌が関与していない場合も多いため、IAI 患者全例ではなく、嫌気性菌感染が疑われる IAI 患者にのみ MNZ を併用するよう注意喚起することは重要であると考えます。
- 嫌気性菌感染が疑われる IAI 患者に対して MNZ を併用するとした場合、嫌気性菌感染が疑われない IAI 患者に対しては、MNZ を併用せずに本剤のみが投与されることを許容することとなる。IAI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験は本剤に MNZ を併用することと設定されており、本剤単独投与時の有効性に係るデータは得られていないため、本剤単独投与時の有効性は担保できないと考える。なお、嫌気性菌感染が疑われる IAI 患者に対して MNZ を併用するとした場合であっても、抗菌薬投与開始時に、嫌気性菌感染の関与を完全に否定することは、臨床的には困難であり、IAI が重篤な転帰に至る場合があることを踏まえ、IAI 患者に対して本剤を投与する際には、MNZ を併用せざるを得ないと考える。

機構は、専門協議での議論の結果、以下のように判断した。

国内外臨床試験において、IAI 患者に対しては本剤及び MNZ 併用投与時の有効性が確認されており、本剤単独投与時の有効性に係るデータは得られていないことから、IAI 患者に本剤を使用する際には、MNZ を併用する必要がある。その点について、本剤の用法・用量に設定し、製造販売後には適正使用のための情報提供を行うよう、申請者に指示した。

申請者は、了承した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、通常の安全性監視活動として情報を収集することに加えて、表 82 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定し、表 83 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、特定使用成績調査計画の骨子（案）は表 84 のとおり提出された。

表 82 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応 ・クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 ・急性腎障害 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・重度の腎機能障害のある患者（CL_{CR} 30 mL/min 未満）及び血液透析中の腎不全患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤耐性 		

表 83 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 [重度の腎機能障害のある患者（CL_{CR} 30 mL/min 未満）及び血液透析中の腎不全患者への投与時の安全性] 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

表 84 特定使用成績調査計画の骨子（案）

特定使用成績調査（各種細菌の耐性化状況の確認）	
目的	本剤の適応菌種（国内臨床分離株）の耐性化状況の確認
調査期間	1回目：調査開始から1年間、2回目：1回目の調査期間満了から1年後を調査開始日として1年間
目標収集菌株数	調査単位期間（1年間）あたり、 <i>E. coli</i> 100株、 <i>K. pneumoniae</i> 50株、その他適応菌種各20株
主な調査項目	各菌種に対する本剤及び参照薬剤のMIC、ESBLの検出、薬剤耐性緑膿菌の検出、採取菌種情報、宿主情報
特定使用成績調査（重度の腎機能障害のある患者及び血液透析中の腎不全患者における安全性の検討）	
目的	重度の腎機能障害のある患者（CL _{CR} 30 mL/min 未満）及び血液透析中の腎不全患者に対する本剤の安全性に関する情報収集
調査方法	連続登録方式
対象患者	重度の腎機能障害のある患者（CL _{CR} 30 mL/min 未満）及び血液透析中の腎不全患者
調査期間（観察期間）	3年間（本剤の投与開始日から投与終了又は中止14日後まで）
予定例数	40例
主な調査項目	患者背景、使用理由、本剤の投与状況、併用薬剤、血液透析療法の有無、臨床経過／臨床検査値、薬物血中濃度、細菌学的検査、有害事象、最終アウトカム

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
60	3	・・・、10-08/09 試験で 82.8% (24/29 例) であった。	・・・、10-08/09 試験で 86.2% (25/29 例) であった。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した⁷⁵⁾。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬に係る規定の不遵守）

⁷⁵⁾ CTD 5.3.5.1.1 の 1 実施医療機関及び CTD 5.3.5.1.2 の 2 実施医療機関において、原資料の改ざんや同意取得不備等のデータの信頼性に係る重大な GCP 逸脱が確認された（7.2.3 及び 7.2.4 参照）。機構は、申請者が当該実施医療機関の全被験者を除外して再解析したこと、さらに本承認申請に係る他の試験において同様の状況が生じていないこと等を確認した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] (申請時より、取消線部削除)

<適応菌種>

本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、緑膿菌、~~バクテロイデス属~~

<適応症>

~~敗血症~~、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

[用法・用量] (申請時より、下線部追記)

通常、成人には1回1.5g(タゾバクタムとして0.5g/セフトロザンとして1g)を1日3回60分かけて点滴静注する。

なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABPC	Ampicillin	アンピシリン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMPC	Amoxicillin	アモキシシリン
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC from time of administration up to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time 0 to the real time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification	投与後 0 時間から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to the time t	投与後 0 時間から t 時間までの AUC
AZT	Aztreonam	アズトレオナム
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
Caco-2	Colorectal adenocarcinoma	ヒト結腸がん
CAZ	Ceftazidime	セフトジジム
CE	Clinically evaluable	臨床評価可能解析対象集団
CFPM	Cefepime	セフェピム
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
CHL	Chinese hamster lung	チャイニーズハムスター肺
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品庁医薬品委員会
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL	Clearance	クリアランス
CL _{CR}	Creatinine clearance	クレアチンクリアランス
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	米国臨床検査標準協会
CL _{SS}	Clearance at steady state	定常状態のクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Coagulase negative <i>Staphylococci</i>	コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
CPFX	Ciprofloxacin	シプロフロキサシン
C _t	Plasma concentration at t hours post dose	投与 t 時間後の血漿中濃度
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
ED ₅₀	50% effective dose	50%効果用量
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
ESBL	Extended spectrum β-lactamase	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f _e	Fraction of the dose excreted in the urine	尿中排泄率
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
IAI	Intra-abdominal infection	腹腔内感染症
IC ₅₀	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
IPM	Imipenem	イミペネム

略語	英語	日本語
ITT	Intent-to-treat	
LLC-PK1	Lilly laboratories cell-porcine kidney 1	ブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞株
LVFX	Levofloxacin	レボフロキサシン
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤耐性トランスポーター
MBC	Minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
MBL	Metallo β -lactamase	メタロ β -ラクタマーゼ
ME	Microbiologically evaluable	微生物学的評価可能解析対象集団
MEPM	Meropenem	メロペネム
MF	Master file	原薬等登録原簿
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MITT	Modified intent-to-treat	
MLA	Mouse lymphoma assay	マウスリンフォーマ試験
mMITT	Microbiological modified intent-to-treat	
MNZ	Metronidazole	メトロニダゾール
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PAE	Post antibiotic effect	抗菌作用持続効果
PBP	Penicillin binding protein	ペニシリン結合タンパク
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク
PIPC	Piperacillin	ピペラシリン
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTA	Probability of target attainment	目標達成確率
QD	quaque die	1日1回
TAZ	Tazobactam	タゾバクタム
$t_{1/2}$	Estimate of the terminal half-life	終末相の消失半減期
%T>MIC	% of time above MIC	薬物濃度が MIC を超えている時間の割合
TID	ter in die	1日3回
UTI	Urinary tract infection	尿路感染症
V_{ss}	Volume of distribution at steady state after intravenous administration	定常状態時の分布容積
V_z	Volume of distribution during terminal phase	終末相の分布容積
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤		ザバクサ配合点滴静注用
10-04/05 試験		CXA-cUTI-10-04/05 試験 (UTI患者を対象とした海外第Ⅲ相試験)
10-08/09 試験		CXA-cIAI-10-08/09 試験 (IAI患者を対象とした海外第Ⅲ相試験)