

審議結果報告書

令和6年5月29日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ザビセフタ配合点滴静注用
[一般名] アビバクタムナトリウム／セフタジジム水和物
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和5年4月26日

[審議結果]

令和6年5月24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、薬事審議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、原体及び製剤はいずれも劇薬に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

令和6年5月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

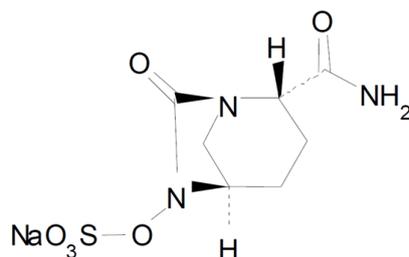
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ザビセフタ配合点滴静注用
[一 般 名] アビバクタムナトリウム／セフトジジム水和物
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和5年4月26日
[剤形・含量] 1バイアル中にアビバクタムナトリウム 543.5 mg (アビバクタムとして 500 mg) 及びセフトジジム水和物 2,329.7 mg (セフトジジムとして 2,000 mg) を含有する粉末注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品、(2) 新医療用配合剤

[化学構造]

<アビバクタムナトリウム>



分子式： $C_7H_{10}N_3NaO_6S$

分子量： 287.23

化学名：

(日 本 名) (1*R*,2*S*,5*R*)-2-カルバモイル-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル硫酸一ナトリウム

(英 名) Monosodium (1*R*,2*S*,5*R*)-2-carbamoyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate

[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、本品目の敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び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、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌

〈適応症〉

敗血症、肺炎、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2.5 g (アピバクタムとして0.5 g/セフトジジムとして2 g) を1日3回2時間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)

令和6年4月22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] ザビセフタ配合点滴静注用

[一般名] アビバクタムナトリウム／セフトジジム水和物

[申請者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 令和5年4月26日

[剤形・含量] 1バイアル中にアビバクタムナトリウム 543.5 mg (アビバクタムとして 500 mg) 及びセフトジジム水和物 2,329.7 mg (セフトジジムとして 2,000 mg) を含有する粉末注射剤

[申請時の効能・効果]

〈適応菌種〉

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌

〈適応症〉

敗血症、肺炎、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 2.5 g (アビバクタムとして 0.5 g/セフトジジムとして 2 g) を1日3回2時間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。

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	6
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	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
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..	26
7. 臨床の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	34
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	60
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	60
10. その他	61

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

グラム陰性菌を起因菌とする複雑性腹腔内感染症 (cIAI)、複雑性尿路感染症 (cUTI)、院内肺炎 (NP) 等の感染症に対し、長年にわたり β -ラクタム系抗菌薬が広く使用されているものの、耐性菌の出現と分離頻度の増加により、近年では β -ラクタム系抗菌薬の有用性の低下が臨床上問題となっている。特に大腸菌、肺炎桿菌及び緑膿菌では β -ラクタマーゼを介した耐性を有する 경우가多く、 β -ラクタマーゼ阻害薬と β -ラクタム系抗菌薬を併用することで、耐性の一部が克服される。 β -ラクタム系抗菌薬と β -ラクタマーゼ阻害薬の配合剤として、本邦ではピペラシリンナトリウム/タゾバクタムナトリウム、セフトロザン硫酸塩/タゾバクタムナトリウム等がグラム陰性菌による肺炎等の感染症に対して承認され、耐性菌感染が疑われる場合等には第一選択として使用されている。

本剤は、既承認の β -ラクタム系抗菌薬であるセファロスポリン系抗菌薬のセフトラジウム水和物に、新有効成分となる β -ラクタマーゼ阻害薬であるアピバクタムナトリウムを配合した注射剤であり、アストラゼネカ社及び Forest Research Institute 社 (現 AbbVie 社) により創製された。本邦での開発はアストラゼネカ社により開始されたが、2016 年 8 月にアストラゼネカ社より北米以外の販売権を申請者であるファイザー社が取得したことに伴い、申請者により開発が継続され、今般、cUTI 患者、cIAI 患者、NP 患者等を対象とした国内外の臨床試験成績等に基づき、本剤の製造販売承認申請が行われた。

本剤は、米国及び欧州でそれぞれ 2015 年 2 月及び 2016 年 6 月に承認され、2024 年 3 月時点で 90 以上の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬 (アピバクタムナトリウム)

2.1.1 特性

原薬は白色～微黄色の粉末であり、性状、溶解性、熱分析、蒸気収着重量分析、pH、解離定数 (pKa)、分配係数及び比旋光度について検討されている。原薬には、少なくとも 4 種類の結晶形 (Form A、B、D 及び E) が認められているが、実生産における製造方法では Form B (無水物) のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、UV-VIS、IR、MS、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR) 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 3 つの不斉中心を有するが、目的とする光学異性体が選択的に得られるよう管理されている。

2.1.2 製造方法

原薬は ***出発物質A** ²⁾を出発物質として合成される。

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 1)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

¹⁾ Pharmaceuticals (Basel) 2013; 6: 1335-46

²⁾ ██████████

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
同一性	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
残留酸性物質/残留塩基性物質	製造方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、██████████³⁾ ██████████工程、██████████⁴⁾ ██████████工程及び██████████・██████████・██████████工程が設定されている。また、重要中間体として、██████████、██████████、██████████⁵⁾及び██████████が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR 及び HPLC)、純度試験 [類縁物質 (HPLC)、██████████ (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、水分、エンドトキシン、無菌、██████████ (誘導結合プラズマ発光分光分析法) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

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	実生産 3ロット	25℃	60%RH	██████████ポリエチレン袋 + ██████████ポリエチレン	24カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH	袋+アルミニウム袋	6カ月

以上より、██████████ポリエチレン袋に入れた後、██████████ポリエチレン袋に入れ、これをアルミニウム袋に入れて密封し、室温保存するとき、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は██████████カ月まで継続予定である。

2.2 原薬 (セフトジジム水和物)

原薬のセフトジジム水和物は日局収載品であり、MF に登録されている原薬 (MF 登録番号 : 305MF10039) が用いられる。原薬の規格及び試験方法として、日局「セフトジジム水和物」の規格及び試験方法に加えて純度試験 (残留溶媒)、エンドトキシン及び無菌が設定され、純度試験 (2) 類縁物質

3) ██████████

4) ██████████

5) ██████████

については別法が設定されている。

2.3 製剤

2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1バイアル中にアピバクタムナトリウム 543.5 mg (AVI として 500 mg) 及びセフトジジム水和物 2,329.7 mg (CAZ として 2,000 mg) 含有する粉末注射剤である。製剤には、乾燥炭酸ナトリウムが添加剤として含まれる。

2.3.2 製造方法

製剤は、炭酸ナトリウム溶液の無菌ろ過、炭酸ナトリウム溶液の[]又は[]、セフトジジム水和物と乾燥炭酸ナトリウムの混合・保管、セフトジジム水和物・乾燥炭酸ナトリウム混合末及びアピバクタムナトリウムの充てん、巻締め・表示・包装・試験・保管、並びに試験及び保管からなる工程により製造される。

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)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
一次包装	製造方法
性状(外観)	製造方法、規格及び試験方法
再調製性/再調製時間	規格及び試験方法
pH	規格及び試験方法
同一性	規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
不溶性異物/不溶性微粒子	製造方法、規格及び試験方法
無菌/エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、[]工程、並びに[]工程が設定されている。また、工程管理項目及び工程管理値が、[]工程、[]工程、[]工程、並びに[]工程に設定されている。

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(HPLC、UV/VIS)、pH、純度試験[溶状、分解生成物(HPLC)、[](HPLC)]、[]、エンドトキシン、製剤均一性[含量均一性試験(HPLC)]、不溶性異物、不溶性微粒子、再調製時間、無菌及び定量法(HPLC)が設定されている。

2.3.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。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	25℃	60%RH	透明ガラスバイアル+ 製ゴム栓+ アルミニウム製キャップ	36 カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、透明ガラスバイアルに充てんし、これを製ゴム栓及びアルミニウム製キャップで密栓したものを紙箱で遮光し室温保存するとき 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。

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

セファロsporin系抗菌薬である CAZ の薬効薬理、副次的薬理及び安全性薬理については、既承認製剤の承認審査時に評価済みであり、本申請に際しては、臨床分離株に対する AVI/CAZ の抗菌活性に係る検討結果、AVI の安全性薬理試験成績等が提出された。なお、本項では特に記載のない限り、AVI 及び CAZ の用量及び濃度はフリー体として示し、AVI/CAZ を用いて検討された IC₅₀ 値、ED₅₀ 値及び MIC 値については CAZ 濃度で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 臨床分離株を用いた検討

3.1.1.1 国際的サーベイランス (CTD 5.3.5.4)

国内外で 2012 年から 2021 年に分離された臨床分離株に対する AVI/CAZ の抗菌活性が CLSI の標準法 (微量液体希釈法又は寒天平板希釈法) により検討された。結果は表 5 のとおりであり、本邦の臨床分離株における本剤に対する薬剤感受性は、海外臨床分離株の感受性と同程度であった。

表5 臨床分離株に対する AVI/CAZ の抗菌活性

菌種	全体			日本		
	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (µg/mL)	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>Enterobacteriaceae</i>	171,971	≤0.015 - >128	0.12/0.5	2,216	≤0.015 - 64	0.12/0.25
<i>Citrobacter</i> spp.	10,056	≤0.015 - >128	0.12/0.5	147	≤0.015 - 32	0.12/0.5
<i>C. freundii</i>	5,136	≤0.015 - >128	0.12/0.5	78	0.03 - 32	0.12/0.5
<i>Enterobacter</i> spp.	16,424	≤0.015 - >128	0.25/1	219	≤0.015 - 4	0.25/0.5
<i>E. cloacae</i>	11,252	≤0.015 - >128	0.25/1	125	≤0.015 - 4	0.25/0.5
<i>E. coli</i>	54,023	≤0.015 - >128	0.12/0.25	686	≤0.015 - 8	0.12/0.25
<i>Klebsiella</i> spp.	64,027	≤0.015 - >128	0.12/1	810	≤0.015 - 64	0.12/0.25
<i>K. pneumoniae</i>	47,697	≤0.015 - >128	0.25/1	503	≤0.015 - 64	0.12/0.25
<i>M. organii</i>	4,983	≤0.015 - >128	0.06/0.12	73	≤0.015 - 0.25	0.06/0.12
<i>Proteus</i> spp.	12,393	≤0.015 - >128	0.06/0.06	168	≤0.015 - 0.25	0.03/0.06
<i>P. mirabilis</i>	8,434	≤0.015 - >128	0.06/0.06	102	≤0.015 - 0.25	0.03/0.06
<i>Providencia</i> spp.	3,252	≤0.015 - >128	0.12/2	27	≤0.015 - 0.25	0.06/0.25
<i>P. stuartii</i>	1,673	≤0.015 - >128	0.25/1	2	0.12 - 0.25	-
<i>Serratia</i> spp.	6,509	≤0.015 - >128	0.25/0.5	76	0.03 - 16	0.12/0.5
<i>S. marcescens</i>	6,173	≤0.015 - >128	0.25/0.5	71	0.03 - 16	0.12/0.5
<i>H. influenzae</i>	8,132	≤0.03 - >4	≤0.03/0.06	146	≤0.03 - 0.5	≤0.03/0.12
<i>P. aeruginosa</i>	53,585	≤0.015 - 128	2/8	730	≤0.03 - >128	2/8

-: 検討した株が 10 株未満であるため未算出

また、本剤に対する薬剤感受性推移について、2012 年と 2021 年のデータを比較した結果 (表 6)、一部の菌種で MIC₉₀ 値の上昇が認められているものの、MIC が 8 µg/mL 以上の株⁹⁾の割合に大きな変化は認められないことから、AVI/CAZ に対する耐性化は認められていないと申請者は考察している。

⁹⁾ CLSI が定めている *Enterobacteriaceae* の AVI/CAZ のブレイクポイント

表 6 アジア・太平洋地域における臨床分離株に対する AVI/CAZ の抗菌活性の推移

菌種	2012 年				2021 年			
	株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	感受性率 ^{b)} (%)	株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	感受性率 ^{b)} (%)
<i>C. freundii</i>	44	0.06 – 2	0.25/1	100	117	0.06 – >64	0.25/32	88.9
<i>E. cloacae</i>	92	<0.015 – 2	0.25/1	100	167	0.06 – >64	0.25/>64	89.2
<i>E. coli</i>	563	<0.015 – >64	0.12/0.25	99.8	2,151	0.03 – >64	0.12/0.5	95.0
<i>K. pneumoniae</i>	407	<0.015 – >64	0.12/0.5	98.3	2,031	0.03 – >64	0.25/>64	88.7
<i>M. morgani</i>	49	<0.015 – 1	0.06/0.12	100	173	0.03 – 2	0.06/0.25	100
<i>P. mirabilis</i>	109	<0.015 – 4	0.03/0.06	100	225	0.03 – >64	0.06/0.12	97.8
<i>S. marcescens</i>	33	0.03 – >64	0.12/0.5	97.0	265	0.06 – >64	0.25/0.5	96.6
<i>H. influenzae</i>	30	0.03 – 0.25	<0.03/0.12	100	198 ^{a)}	0.03 – 0.5	<0.03/0.12	100
<i>P. aeruginosa</i>	230	0.12 – >64	2/4	96.1	2,594	0.06 – >64	2/8	90.7

a) 2019 年のデータ

b) MIC 8 $\mu\text{g/mL}$ 以下である株の割合

3.1.1.2 臨床試験における臨床分離株に対する抗菌活性 (CTD 5.3.5.1.2~4, 6, 7 及び 5.3.5.2.1、参考 CTD 5.3.5.1.1)

国内外第Ⅲ相試験 (RECLAIM 試験、RECLAIM3 試験、C3591036 試験、RECAPTURE 試験、REPROVE 試験及び REPRISSE 試験) で分離された臨床分離株に対して、AVI/CAZ の抗菌活性を CLSI の標準法 (微量液体希釈法又は寒天平板希釈法) により検討した結果、本剤は概ね良好な感受性を示した (表 7)。CAZ 耐性グラム陰性菌⁷⁾による感染症患者を対象とした REPRISSE 試験では、*P. aeruginosa* 以外の菌種で AVI による MIC 低下が認められた。REPRISSE 試験及び RECAPTURE 試験では特に東欧からの治験参加者が多く (それぞれ 80.5 及び 75.4%)、同地域の臨床分離株の影響 (MIC₉₀ は *P. aeruginosa* 全体で 8 $\mu\text{g/mL}$ 、CAZ 耐性株で 64 $\mu\text{g/mL}$) により MIC₉₀ が高値 (16 $\mu\text{g/mL}$ 以上) を示したと申請者は考察している。

表 7 各臨床試験で分離された臨床分離株に対する AVI/CAZ の抗菌活性

菌種	RECLAIM	RECLAIM3	C3591036	RECAPTURE		REPROVE		REPRISSE ^{a)}	
	cIAI			cUTI		NP		cIAI	cUTI
	海外	国内	国内	全患者	国内	全患者	国内	全患者	
<i>Enterobacteriaceae</i>	0.06/0.25 (794)	0.12/0.25 (283)	0.12/0.25 (43)	0.06/0.5 (772)	0.06/0.12 (43)	0.12/0.5 (317)	0.12/0.25 (12)	0.25/1 (22)	0.5/1 (266)
<i>C. freundii</i> ^{b)}	0.12/0.25 (30)	0.06 – 1 (8)	–	0.06 – 1 (6)	0.12 (1)	0.06 – 0.5 (6)	–	0.12 – 0.25 (2)	0.12 – 0.5 (5)
<i>C. koseri</i>	–	–	–	–	–	0.06 – 0.25 (5)	–	–	–
<i>E. cloacae</i>	0.25/2 (28)	0.06 – 4 (8)	–	0.25/2 (24)	0.25 (1)	0.25/0.5 (47)	–	0.25 – 1 (4)	0.5/4 (13)
<i>E. coli</i>	0.06/0.12 (543)	0.12/0.25 (170)	0.12/0.12 (30)	0.06/0.25 (590)	0.06/0.12 (36)	0.12/0.25 (35)	0.12 (1)	0.06 – 0.5 (8)	0.25/1 (113)
<i>K. aerogenes</i>	–	–	0.12 (2)	0.12 (2)	–	0.12/0.25 (16)	–	–	0.25 (1)
<i>K. oxytoca</i>	0.06/0.12 (32)	0.06/0.12 (10)	0.06 (1)	0.06 – 1 (7)	0.06 (2)	0.03 – 0.25 (5)	–	–	–
<i>K. pneumoniae</i>	0.12/1 (99)	0.12/0.25 (62)	0.12 – 0.25 (5)	0.25/1 (100)	0.015 – 0.5 (2)	0.12/1 (126)	0.06 – 0.25 (2)	0.12 – 2 (8)	0.5/1 (120)
<i>M. morgani</i>	–	–	–	–	–	0.03 – 0.12 (5)	–	–	–
<i>S. marcescens</i>	–	–	–	–	–	0.12/0.5 (28)	0.12 – 0.25 (5)	–	–
<i>P. mirabilis</i>	–	–	0.03 (1)	0.03/0.06 (30)	0.015 (1)	0.03/0.12 (25)	0.03 – 0.06 (3)	–	0.06 – 1 (6)
<i>P. vulgaris</i> group	–	–	0.06 (1)	–	–	0.015 – 0.03 (3)	–	–	–
<i>P. penneri</i>	–	–	0.03 (1)	–	–	–	–	–	–
<i>H. influenzae</i>	–	–	–	–	–	<0.008/0.03 (35)	0.03 (2)	–	–
<i>P. aeruginosa</i>	2/4 (69)	2/4 (36)	2 – 4 (6)	4/16 (38)	2 (2)	2/8 (101)	2/4 (10)	2 – 16 (2)	32/>64 (19)

MIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) (株数)。10 株未満の場合は MIC 範囲を記載。 – : 該当なしa) CAZ 耐性グラム陰性菌⁷⁾による感染症患者対象試験b) *C. freundii* complex 含む

⁷⁾ CLSI の基準 (腸内細菌目細菌 : $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ 、*P. aeruginosa* : $\geq 16 \mu\text{g/mL}$) に従い「intermediate」若しくは「resistant」と判定された場合、又は EUCAST の基準 (腸内細菌目細菌 : $> 4 \mu\text{g/mL}$ 、*P. aeruginosa* : $> 8 \mu\text{g/mL}$) に従い「resistant」と判定された場合に、CAZ 耐性菌と判定した。

上記の臨床分離株のうち、β-ラクタマーゼ産生菌に対する AVI/CAZ の抗菌活性は表 8 のとおりであった。*P. aeruginosa* では、一部の β-ラクタマーゼ (PER 又は VEB⁸⁾) を発現した菌株で MIC が高くなる傾向が認められた。なお、国内第Ⅲ相試験 (C3591036 試験) においては、カルバペネマーゼ遺伝子解析を実施する基準に該当する分離株が 1 例で認められたが、遺伝子解析において当該遺伝子は検出されなかった。

表 8 臨床試験で分離された β-ラクタマーゼ産生菌に対する AVI/CAZ の抗菌活性

菌種	β-ラクタマーゼの Ambler 分類	試験名	検出された β-ラクタマーゼ	菌株数 ^{a)}	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ ^{b)} (μg/mL)	
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{c)}	Class A (ESBL)	RECLAIM	CTX-M-1-like, CTX-M-14, CTX-M-142, CTX-M-15-like, CTX-M-27, CTX-M-3-like, CTX-M-55/79, SHV-12, SHV-27	96	0.25/2	
		RECLAIM3	CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-15-like, CTX-M-24, CTX-M-27, CTX-M-3, CTX-M-55/57, CTX-M-55/79 CTX-M-65, CTX-M-9, SHV-12, SHV-18	73	0.12/0.5	
		RECAPTURE	CTX-M-14, CTX-M-15-like, CTX-M-27, CTX-M-3, CTX-M-3-like, CTX-M-55/79, PER-1, SHV-115, SHV-12	150	0.25/1	
		REPROVE	CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-15-like, CTX-M-24, CTX-M-27, CTX-M-3, CTX-M-3-like, CTX-M-44, CTX-M-55/57, CTX-M-65, CTX-M-9, SHV-110, SHV-12, SHV-2, SHV-26, SHV-28, SHV-31, SHV-38, SHV-5, SHV-71, SHV-75	82	0.25/1	
		REPRISE	CTX-M-1-like, CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-15-like, CTX-M-2, CTX-M-27, CTX-M-3, CTX-M-3-like, CTX-M-32, CTX-M-55/79, SHV-12, SHV-18, SHV-2, SHV-2/-106, SHV-38, SHV-5, SHV-5/-55/-131, TEM-15, VEB-6	461	0.25/1	
	Class A (カルバペネマーゼ)	RECLAIM3	KPC-2	1	1	
		REPROVE	KPC-2	3	0.12-4	
		REPRISE	KPC-2, KPC-3	10	1/4	
	Class C	RECLAIM	ACC-4, CMY-16, CMY-2, CMY-2-like, CMY-42, CMY-42-like, CMY-59, DHA-1, AmpC (脱抑制)	32	0.5/4	
		RECLAIM3	CMY-2, CMY-2-like, DHA-1	8	0.03-0.25	
		RECAPTURE	ACC-4, CMY-12, CMY-16, CMY-16-like, CMY-2, CMY-2-like, CMY-4, DHA-1, AmpC (脱抑制)	23	0.5/1	
		REPROVE	CMY-2, CMY-42-like, DHA-1, AmpC (脱抑制)	29	0.25/1	
		REPRISE	ACC-4, ACT-24, CMY-16, CMY-16-like, CMY-2, CMY-2-like, CMY-4, CMY-4-like, CMY-42, CMY-86-like, DHA-1, DHA-4, AmpC (脱抑制)	72	0.5/2	
	Class D	RECLAIM	OXA-48	1	1	
		RECAPTURE	OXA-48	2	1-2	
		REPRISE	OXA-48	5	0.5-1	
	<i>P. aeruginosa</i>	Class A (ESBL)	RECLAIM	PER-1	5	16-32
			REPROVE	CTX-M-15-like, CTX-M-3	1	8
REPRISE			PER-1, PER-1-like, VEB-1-like, VEB-9	18	64/128	
Class C		RECLAIM	AmpC (脱抑制)	7	8-32	
		RECAPTURE	AmpC (脱抑制)	5	4-16	
		REPROVE	AmpC (脱抑制)	15	8/32	
		REPRISE	AmpC (脱抑制)	14	4/32	

a) 他のクラス/種類の β-ラクタマーゼを重複して発現した菌株を含む

b) 10 株未満は MIC 範囲

c) *C. freundii* (complex)、*C. koseri*、*E. cloacae*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*K. aerogens*、*M. morgani*、*P. mirabilis*、*P. rettgeri*、*S. marcescens*

以上の結果から、申請者は、国内外で実施されたサーベイランスにおいて、本邦で分離された *P. aeruginosa* に対する AVI/CAZ の MIC₉₀ は 8 μg/mL であり、近年 MIC が大幅に上昇する傾向は示唆されていないこと (3.1.1.1 参照)、PER や VEB を産生する *P. aeruginosa* の報告は本邦では少ないこと⁹⁾を踏まえると、現時点では AVI/CAZ 低感受性 *P. aeruginosa* の流行は本邦では生じていないと説明している。

⁸⁾ J Antimicrob Chemother 2019; 74: 1934-9、Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 3183-6

⁹⁾ J Antibiot 2006; 59: 791-6

3.1.2 その他の検討結果

3.1.2.1 各種β-ラクタマーゼに対する AVI の阻害作用 (参考 CTD 4.2.1.1.10, 13)

AVI は、セリン β-ラクタマーゼの活性部位であるセリン残基に可逆的に結合することで、セリン β-ラクタマーゼの酵素活性を阻害する¹⁰⁾。各種 β-ラクタマーゼに対する AVI の阻害活性 (IC₅₀) は以下のとおりであった。

- Ambler クラス A (CTX-M-15, KPC-2, KPC-3, SHV-4, TEM-1) : 3~170 nmol/L
- Ambler クラス B (FEZ-1, IMP-1, NDM-1, VIM-4) : 阻害活性を示さず。
- Ambler クラス C (*P. aeruginosa* 由来 AmpC, P99) : 100~128 nmol/L
- Ambler クラス D (OXA-40) : 5,100 nmol/L

3.1.2.2 *in vivo* 感染症モデルを用いた検討

3.1.2.2.1 敗血症モデルマウスに対する抗菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1.32)

免疫正常の雄 CD-1 マウス (10 匹/群) に、β-ラクタマーゼ (SHV-4、SHV-11 又は AmpC) 産生グラム陰性菌 (*K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*E. coli* 又は *C. freundii*) をそれぞれ腹腔内に接種して作製した敗血症モデルに、菌接種 0 及び 4 時間後に AVI/CAZ 又は CAZ を投与したときの 7 日後の生存率を指標に ED₅₀ が評価された。CAZ 群 (ED₅₀ : >50~>90 mg/kg) と比較して AVI/CAZ 群 (ED₅₀ : <5~58 mg/kg) で ED₅₀ の低下が認められた。

3.1.2.2.2 肺炎モデルマウスに対する抗菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1.33, 37)

好中球を減少させた¹¹⁾雌 Swiss マウス (20~30 匹/群) に、DHA-2 産生又は LAT-4 及び SHV-11 産生 *K. pneumoniae* を 10⁸~10⁹ CFU 経口接種して作製した肺炎モデルに、菌接種 16~18 時間後から 1 日 3 回 2 日間、CAZ 150 mg/kg 又は AVI 37.5 mg/kg/CAZ 150 mg/kg を皮下投与したとき、投与後 24 時間の肺内生存菌量の変化量 (Δlog₁₀ CFU) は CAZ 群で-1.01~0.23、AVI/CAZ 群で-5.79~-2.66 であり、AVI の併用により肺内菌量の低下が認められた。

好中球を減少させた¹²⁾雌 ICR マウス (6 匹/群) に *P. aeruginosa* 28 株 (AVI/CAZ の MIC : 4~64 μg/mL) をそれぞれ 10⁷ CFU 経口接種して作製した肺炎モデルに、菌接種 2 時間後に AVI/CAZ をヒト血漿中フリー体濃度曲線¹⁵⁾に対応するように濃度調整し、投与したとき、感染 24 時間後の肺内生存菌量は、AVI/CAZ の MIC が 64 μg/mL の 1 株及び 16 μg/mL の 1 株を除き、減少 (0.7~4.04 log₁₀ CFU) した。

3.1.2.2.3 腎盂腎炎モデルマウスに対する抗菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1.34)

好中球を減少させた¹³⁾雄 CD-1 マウス (4 匹/群) に、*E. coli* 2 株 (SHV-4 又は AmpC 産生)、*K. pneumoniae* 1 株 (SHV-11/AmpC 産生)、*E. cloacae* 1 株 (AmpC 産生)、*M. organii* 1 株 (AmpC 産生) 又は *C. freundii* 1 株 (AmpC 産生) をそれぞれ左腎臓に 10⁴ CFU 接種し腎盂腎炎モデルを作製した。菌接種の 4、8、24 及び 32 時間後に CAZ 10 mg/kg 又は AVI 2.5 mg/kg/CAZ 10 mg/kg を皮下投与したとき、AVI/CAZ 群における腎臓内生存菌量は CAZ 群と比較して 2.6~4.5 log₁₀ CFU 低かった。

¹⁰⁾ Curr Op Microbiol 2011; 14: 550-6、Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109: 11663-8、J Biol Chem 2013; 288: 27960-71

¹¹⁾ 感染 3 日前及び 6 時間前に 150 mg/kg のシクロホスファミドを腹腔内投与。

¹²⁾ 感染 4 日前及び 1 日前に 250 及び 100 mg/kg のシクロホスファミドを腹腔内投与。

¹³⁾ 感染前日及び当日に 150 mg/kg のシクロホスファミドを腹腔内投与

3.1.2.2.4 大腿部感染モデルマウスに対する抗菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1.36)

好中球を減少させた¹⁴⁾雌 ICR マウス (3 匹/群) に、*P. aeruginosa* の臨床分離株 (AVI/CAZ の MIC : 4 ~ 32 µg/mL) をそれぞれ接種し大腿部感染モデルを作製し、菌接種の 2 時間後に AVI/CAZ をヒト血漿中フリー体濃度曲線¹⁵⁾に対応するように濃度調整し、投与したとき、MIC が 8 µg/mL 以下の 16/17 株、MIC が 16 µg/mL の 5/8 株、MIC が 32 µg/mL の 1/2 株で大腿部生存菌量の減少が認められ、その変化量は -3.36 ~ -1.15 log₁₀ CFU/mL であった。

3.1.2.3 耐性プロファイル

3.1.2.3.1 AVI/CAZ による耐性誘導作用 (参考 CTD 4.2.1.1.16~19)

SHV、CTX-M、TEM、AmpC (脱抑制) 又は KPC を産生する *Enterobacteriaceae* 及び AmpC (脱抑制) を産生する *P. aeruginosa* における AVI/CAZ の耐性誘導作用を検討するため、各菌種の MIC の 2~16 倍濃度の AVI/CAZ を培地に添加した結果、主に MIC の 2~4 倍濃度でコロニーが得られ、その選択頻度¹⁶⁾は 2 倍濃度で 7.2×10^{-10} ~ 2.1×10^{-6} 、4 倍濃度で 8.7×10^{-10} ~ 2.2×10^{-8} であった。

P. aeruginosa 4 株に、MIC の 4~8 倍濃度の AVI/CAZ を添加した結果、親株と比較して AVI/CAZ の MIC が 8~32 倍上昇した分離株が得られた。当該分離株の遺伝子解析の結果、脱抑制された AmpC の Ω ループ内に 7 アミノ酸残基の欠損が高頻度で認められた。当該欠損について、公表文献の情報も踏まえると、AmpC に対する AVI の結合能に影響を与える可能性があるものの、CAZ の加水分解には影響しない部位であると申請者は説明している。この他、AmpC の発現調整に関与する *ampD* を含む領域の欠損が低頻度で認められた。

Hollow fiber model を用いた検討において、*P. aeruginosa* に AVI/CAZ を、ヒト血漿中フリー体濃度曲線¹⁵⁾に対応するように濃度調整し、曝露させたとき、親株と比較して MIC が 32 倍 (256 µg/mL) 上昇した株が認められた。当該分離菌株の遺伝子解析の結果、AmpC の Ω ループに 5 アミノ酸残基の欠損が認められた。当該欠損について、公表文献の情報も踏まえると、CAZ に対する触媒効率が向上するとともに、AVI による阻害能は減弱すると申請者は説明している。

耐性誘導作用における AVI の影響を検討するため、CAZ、AVI 1 µg/mL/CAZ 又は AVI 4 µg/mL/CAZ の存在下で AmpC を産生する CAZ 感受性の *P. aeruginosa* を培養したところ、CAZ 単剤の場合と比較して AVI 併用により得られるコロニー数は減少しており、変異が抑制されることが示唆された。

3.1.2.3.2 AmpC の発現誘導作用 (参考 CTD 4.2.1.1.12)

E. cloacae、*C. freundii* 及び *P. aeruginosa* を用いて、AVI (1、4 及び 32 µg/mL) の AmpC 発現誘導作用を RT-PCR 法を用いて検討した結果、AVI 濃度 1 及び 4 µg/mL では AmpC の発現誘導は認められず、AVI 濃度 32 µg/mL では *E. cloacae* 及び *P. aeruginosa* でいずれも 3/5 株で AmpC の発現誘導が認められ、*C. freundii* では発現誘導は認められなかった。臨床用量投与時の AVI の血漿中フリー体の C_{max} は約 14~15 µg/mL と推定されていること¹⁷⁾から、実臨床において AmpC の発現誘導が起こる可能性は低いと申請者は考察している。

¹⁴⁾ 感染 4 日前及び 1 日前に 150 及び 100 mg/kg のシクロホスファミドを腹腔内又は皮下に投与

¹⁵⁾ AVI 500 mg/CAZ 2,000 mg 又は CAZ 2,000 mg 単剤を 8 時間毎に 2 時間かけて点滴静注したときの推移を再現

¹⁶⁾ 培養で得られたコロニー数/接種した菌数

¹⁷⁾ 臨床用量 (AVI 0.5 g/CAZ 2 g を 1 日 3 回、2 時間かけて点滴静注) 投与時の定常状態での曝露量 (6.2.1.1 及び 6.2.1.3 参照)

3.1.3 PK/PD 指標の検討

CAZ を含むセファロsporin系抗菌薬の PK/PD 指標は $\%fT > MIC$ 、そのターゲット値は 50%以上とされている¹⁸⁾ことから、本申請では、CAZ 併用時に β -ラクタマーゼ産生菌の増殖を抑制できる AVI の最小濃度 (Ct) 及び PK/PD 指標に関する検討結果が提出された。

3.1.3.1 Hollow fiber model を用いた Ct 値の検討 (参考 CTD 4.2.1.1.39)

Hollow fiber model を用いた検討において、*E. cloacae* 1 株 (AmpC (脱抑制) 産生)、*K. pneumoniae* 6 株 (SHV-11/AmpC (脱抑制)、SHV-5、CTX-M-5/TEM-1/OXA-1、SHV-5/TEM-10 又は KPC-3 産生)、*E. coli* 1 株 (AmpC (脱抑制) 産生) 又は *C. freundii* 2 株 (AmpC (脱抑制) 又は TEM-1/AmpC (脱抑制) 産生) に、様々な濃度条件及び用法・用量で AVI/CAZ を曝露させ、生菌数の増減を指標に Ct を検討した結果、Ct は 0.3~0.5 mg/L であったことから、菌種及び β -ラクタマーゼの種類によらず AVI の最小 Ct 値は 0.5 mg/L と判断された。

3.1.3.2 *in vivo* 感染モデルを用いた PK/PD 指標の検討 (参考 CTD 4.2.1.1.41)

好中球を減少させた¹⁴⁾雌 CD-1 マウス (各群 2 例) に *P. aeruginosa* 7 株 (AmpC (脱抑制)、AmpC (脱抑制)/TEM-24 産生株又は OprD 欠損株) を接種して作製した大腿感染モデル及び肺炎モデルに、AVI/CAZ を様々な濃度及び用法・用量で投与し、生菌数及び各種パラメータ (投与量、 C_{max} 、AUC、Ct) に基づき、AVI の PK/PD 指標について検討した結果、両モデルともに $\%fT > Ct$ が抗菌作用と十分な相関を示した。Ct の値として、0.25、1 及び 4 mg/L について検討した結果、1 mg/L の場合に抗菌作用との最も良い相関が得られた。

以上より、AVI/CAZ 併用時の AVI の PK/PD 指標及びターゲット値として、より保守的な結果である $\%fT > 1$ mg/L を用いることとされ、CAZ の PK/PD 指標と対応するようターゲット値は 50%以上と設定された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に及ぼす影響 (参考 CTD 4.2.1.2.1~3)

50 種の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素、並びに 15 種のセリンプロテアーゼに対する AVI (0.1~10 mmol/L、臨床用量投与時の AVI フリー体の C_{max} [約 14 μ g/mL (52 μ mol/L)]¹⁷⁾ の約 1.92~192 倍) の影響が評価された。キモトリプシンで AVI による阻害が認められたが、 IC_{50} は 1.49 mmol/L (臨床用量投与時の AVI フリー体の C_{max} の 28.7 倍) であったこと、他の受容体等への作用は認められなかったことから、実臨床において、AVI がオフターゲット活性を示す可能性は低いと申請者は考察している。

3.3 安全性薬理試験 (CTD4.2.1.3.2, 4, 6~9、参考 CTD 4.2.1.3.5)

AVI について、中枢神経系、心血管系、呼吸系、胃腸管系及び腎/泌尿器系への影響が検討された (表 9)。

¹⁸⁾ Clin Infect Dis 2013; 56:1301-9、Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 58: 337-44、Ceftazidime. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0. 26th September 2010.

表 9 AVI の安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	Wister ラット (雄 4 例/群)	自律神経、運動機能、行動	0 ^{a)} 、100、300、1,000 mg/kg	静脈内	1,000 mg/kg 投与群の 3 例において、脱糞又は下痢	4.2.1.3.2
心血管系	HEK293 細胞 (6 標本/濃度)	hERG 電流	30~1,000 μ mol/L	<i>in vitro</i>	1,000 μ mol/L まで hERG 電流の抑制なし	4.2.1.3.4
	SD ラット (雄 7~8 例/群)	血圧、心拍数	0 ^{a)} 、1,000 mg/kg	静脈内	1,000 mg/kg で投与約 2 分後に血圧の上昇 (10~14%)	参考 4.2.1.3.5
	ビーグルイヌ (雄 4 例/群)	血圧、心拍数、心電図	0 ^{a)} 、100、300、1,000 mg/kg	静脈内	特になし	4.2.1.3.6
呼吸系	Wister ラット (雄 8 例/群)	呼吸数、吸気/呼気時間、最大吸気/呼気量、1 回換気量	0 ^{a)} 、100、300、1,000 mg/kg	静脈内	特になし	4.2.1.3.7
胃腸管系	SD ラット (雄 10 例/群)	腸管炭末輸送能	0 ^{a)} 、125、500、2,000 mg/kg	経口	2,000 mg/kg 投与で輸送能の低下 (54.5%)	4.2.1.3.8
腎/泌尿器系	Wister ラット (雄 12 例/群)	尿量、尿 pH、尿中カリウム/ナトリウム/クレアチニン	0 ^{a)} 、100、300、1,000 mg/kg	静脈内	用量依存的な尿中ナトリウムの増加	4.2.1.3.9

a) 5%ブドウ糖水溶液

中枢神経系及び胃腸管系への影響を評価した試験では脱糞、下痢、腸輸送能の低下が認められた。臨床試験においても AVI 単独投与又は AVI/CAZ 投与時に下痢、便秘、消化管運動低下等の有害事象が認められているが、多くは軽度又は中等度の事象であること、CAZ で既知の事象であることから、ヒトでの忍容性に大きな懸念はないと申請者は考察している。

心血管系への影響について、ラットで一過性かつ軽微な血圧上昇が認められたものの、イヌでは 1,000 mg/kg まで影響は認められなかった。イヌに 1,000 mg/kg 投与時の C_{max} (3,474 μ g/mL) は、臨床用量投与時の AVI フリー体の C_{max} (約 14 μ g/mL)¹⁷⁾ の約 248 倍であった。

腎/泌尿器系への影響について、用量依存的な尿中ナトリウム量の増加が認められたが、腎臓でのナトリウム再吸収阻害を示唆する所見 (尿量増加、尿中カリウム量増加等) は認められなかったことから、AVI をナトリウム塩として投与したことによるナトリウム摂取量増加の影響と申請者は考察している。

呼吸系への影響について、ラットでは 1,000 mg/kg まで影響は認められず、このときの C_{max} (1,234 μ g/mL) は臨床用量投与時の AVI フリー体の C_{max} の約 88 倍であった。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験 (参考 CTD 4.2.1.1.21, 22, 24)

E. coli (KPC 又は CTX-M-9 産生株)、*K. pneumoniae* (KPC-2 又は CTX-M-14 産生株) を用いて、AVI/CAZ と MNZ を併用した場合の抗菌活性 (MIC) への影響をチェッカーボード法により検討した結果、MIC の変化は認められなかったことから、AVI/CAZ と MNZ は相互作用を示さないと判断された。

E. cloacae 3 株 (AmpC (脱抑制) 産生株)、*E. coli* 5 株 (CTX-M-15、SHV-2、SHV-12 又は TEM-4 産生株)、*K. pneumoniae* 7 株 (SHV-12、TEM-4、KPC-2、KPC-3 又は CTX-M-15 産生株)、*P. aeruginosa* 6 株 (AmpC (脱抑制)、KPC-2 又は PER 産生株)、*S. aureus* 3 株 (ペニシリナーゼ産生株)、*E. faecalis* 3 株に対して、AVI/CAZ と他の抗菌薬 (トブラマイシン、レボフロキサシン、バンコマイシン、リネゾリド、チゲサイクリン又はコリスチン) をそれぞれ併用したとき、FIC 値¹⁹⁾はいずれも不関であり、拮抗作用は認められなかった。

¹⁹⁾ FIC (fractional inhibitory concentration) 値は下記の計算式から算出され、0.5 以下の場合には相乗作用、0.5 超 4 未満の場合には不関、4 以上の場合には拮抗作用と判定された。

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)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 AVI 及び CAZ 併用時の抗菌活性について

申請者は、3.1 に補足して以下のように説明している。

AVI は、セリン β-ラクタマーゼである Ambler クラス A 及び C の β-ラクタマーゼに対する阻害作用を有し、当該クラスの β-ラクタマーゼを産生する *Citrobacter* 属、*Enterobacter* 属、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*M. morgani*i、*P. aeruginosa*、*P. mirabilis* 及び *S. marcescens* の実験室株 (CAZ 感受性も含む) においても、一部を除き CAZ の MIC を低下させた。また、各種 β-ラクタマーゼを複数種産生する株を含む CAZ 耐性臨床分離株を対象に薬剤感受性を検討した結果、PER 又は VEB 産生 *P. aeruginosa* を除き、AVI/CAZ が抗菌活性を示すことを確認した。

Ambler クラス D の OXA 型 β-ラクタマーゼに対する AVI の阻害作用は酵素種によって異なり、OXA-48 に対しては十分な阻害作用が認められた。一方で、OXA-10 に対しては AVI の結合速度は非常に遅く、OXA-10 やそのサブファミリー (OXA-11、14、16 等) を有する *P. aeruginosa* では AVI による CAZ の抗菌活性の回復は認められなかった。なお、OXA-1、24/40、48 等は CAZ を加水分解しないため、AVI 併用による CAZ の抗菌活性への影響はないと考えられる。

機構は、提出された資料から、Ambler クラス A 及び C の β-ラクタマーゼを産生する菌株 (CAZ 非感受性株) の多くに対し、AVI/CAZ が抗菌活性を示すことを確認した。一方で、PER 又は VEB 型 β-ラクタマーゼ (Ambler クラス A) を産生する *P. aeruginosa*、一部の OXA 型 β-ラクタマーゼ (Ambler クラス D) を産生する菌株等に対し、AVI/CAZ では十分な抗菌活性は期待できないと考えることから、本剤使用に際しては可能な限り AVI/CAZ に対する感受性を確認することが重要と考える。また、AVI/CAZ に対する感受性の情報は本剤の有効性に影響しうる重要な情報であり、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

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、ウサギ及びイヌにおいて、AVI (非標識体又は ¹⁴C 標識体) を単独投与、又は CAZ と併用投与した時の AVI 及び CAZ の PK が検討された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いて、血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター等について検討された。血漿中 AVI 及び CAZ の測定には LC-MS/MS [定量下限 AVI : 10 ng/mL、CAZ : 50 ng/mL]、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カウンターが用いられた。なお、本項では特に記載のない限り、AVI 及び CAZ の用量及び濃度はフリー体として示す。

本剤は AVI 及び CAZ を有効成分とする配合剤であるが、CAZ を有効成分とする静脈内投与製剤は既承認であることから、本申請では、CAZ の非臨床薬物動態については一部の PK 試験成績 (吸収及び薬物動態学的相互作用) のみが提出され、AVI との併用による影響等について検討されている。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 AVI (CTD 4.2.1.3.6, 7)

雄性のラット及びイヌに AVI を 30 分かけて単回静脈内投与したときの血漿中の AVI の PK パラメータは表 10 のとおりであった。AVI の PK について、検討された用量範囲で、ラットの C_{max} が用量比をわずかに上回ったことを除き、概ね用量に比例した C_{max} 及び AUC_{inf} の増加が認められた。

表 10 単回静脈内投与時の AVI の PK パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
ラット	100	3 例 ^{a)}	73.57	4.96	55.72	1.795	1.344
	300	3 例 ^{a)}	290.9	3.75	188.5	1.592	1.021
	1,000	3 例 ^{a)}	1,234	3.56	787.8	1.269	0.6816
イヌ	100	4 例	362.5 ± 30.43	4.51 ± 0.73	363.7 ± 25.62	0.28 ± 0.019	0.30 ± 0.015
	300	4 例	1,026 ± 107.7	4.26 ± 0.62	1,064 ± 110.4	0.28 ± 0.029	0.32 ± 0.041
	1,000	4 例	3,474 ± 673.4	3.88 ± 0.75	3,649 ± 858.8	0.29 ± 0.066	0.32 ± 0.027

平均値又は平均値±標準偏差

a) 測定時点当たりの例数。各パラメータは各時点の平均薬物濃度より算出した。

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 AVI (CTD 4.2.3.2.3, 8)

雌雄ラット及びイヌに AVI を 30 分かけて 1 日 1 回反復静脈内投与したときの血漿中 AVI の PK パラメータは表 11 のとおりであった。いずれの動物種においても明らかな性差及び蓄積性は認められず、検討された用量範囲で、概ね用量に比例した C_{max} 及び AUC_{0-t} の増加が認められた。

表 11 反復静脈内投与時の AVI の PK パラメータ

動物種	用量 (mg/kg/日)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)		t _{1/2} (h)		AUC _{0-t} (µg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	167	雌雄各 2 例 ^{a)}	1	101.0	149.0	—	—	86.09	117.8
			29	205.5	132.9	—	4.63	121.0	96.49
	500	雌雄各 2 例 ^{a)}	1	660.4	500.8	3.43	4.60	428.9	323.4
			29	762.3	750.5	3.73	5.08	483.7	550.6
	1,000	雌雄各 2 例 ^{a)}	1	1,700	1,217	4.81	4.30	1,025	783.8
			29	1,659	882.8	4.70	5.03	1,051	657.2
イヌ	250	雌雄各 3 例	1	955.5 ± 21.72	741.7 ± 282.4	6.67 ± 0.87	7.33 ± 1.53	1,045 ± 60.82	786.1 ± 227.5
			28	933.0 ± 58.04	953.0 ± 119.1	6.78 ± 1.10	8.80 ± 2.17	1,134 ± 74.25	1,018 ± 118.1
	500	雌雄各 3 例	1	1,832 ± 494.5	1,521 ± 98.23	8.18 ± 3.87	5.77 ± 0.60	2,103 ± 152.8	1,890 ± 259.7
			28	2,222 ± 534.4	1,856 ± 352.6	7.50 ± 1.85	7.84 ± 1.21	2,489 ± 415.8	2,377 ± 550.8
	1,000	雌雄各 5 例	1	3,411 ± 1,222	2,931 ± 757.7	6.87 ± 0.68	6.35 ± 0.67	3,454 ± 1,013	3,206 ± 710.2
			28	3,335 ± 441.5	2,696 ± 696.6	7.13 ± 0.28	7.19 ± 0.40	3,696 ± 491.1	3,131 ± 650.9

平均値又は平均値±標準偏差、—：未算出

a) 測定時点当たりの例数。各パラメータは各時点の平均薬物濃度より算出した。

4.1.2.2 AVI 及び CAZ 併用 (CTD 4.2.3.2.1, 6)

雌雄ラット及びイヌに AVI、CAZ 及び AVI/CAZ を 30 分かけて 1 日 1 回反復静脈内投与したときの血漿中の AVI 又は CAZ の PK パラメータは表 12 のとおりであった。いずれの動物種においても明らかな性差及び蓄積性は認められず、AVI 又は CAZ の単独投与時と比較して、AVI/CAZ 併用による PK への影響は認められなかった。

表 12 反復静脈内投与時の AVI 又は CAZ の PK パラメータ

動物種	用量 (AVI/CAZ) (mg/kg/日)	例数	測定日	AVI			CAZ								
				C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)						
ラット	500/2,000	雄	1	362.6	—	316.2	2,402	—	1,868						
		2例 ^{a)}	13	323.9	—	328.8	1,033	—	1,411						
		雌	1	327.4	—	278.1	1,180	—	1,123						
		2例 ^{a)}	13	555.0	—	341.4	2,209	—	1,348						
	500/0	雄	1	856.4	—	516.3	/								
		2例 ^{a)}	13	552.4	—	413									
		雌	1	462.2	—	352.5									
		2例 ^{a)}	13	465.6	—	366.9									
	0/2,000	雄	1	/						1,855	—	1,282			
		2例 ^{a)}	13							2,366	—	1,715			
		雌	1							1,757	—	1,840			
		2例 ^{a)}	13							2,496	—	1,586			
イヌ	250/1,000	雄 3例	1							621.3 ± 19.16	6.61 ± 1.33	718.6 ± 76.97	2,690 ± 307.2	4.71 ± 0.94	3,160 ± 403.1
			27							752.7 ± 194.4	9.22 ± 1.55	721.7 ± 78.31	3,652 ± 662.0	4.51 ± 0.47	3,756 ± 565.2
		雌 3例	1							773.0 ± 205.7	6.28 ± 0.72	754.5 ± 159.8	3,465 ± 1,101	5.17 ± 0.82	3,268 ± 788.1
			28							561.5 ± 187.0	7.43 ± 1.29	603.1 ± 161.6	2,383 ± 802.1	7.97 ± 4.21	2,576 ± 565.4
	0/1,000	雄 3例	1				/			3,624 ± 575.0	4.48 ± 0.42	4,118 ± 324.3			
			27							3,258 ± 303.1	6.41 ± 1.61	3,155 ± 102.8			
		雌 3例	1							3,096 ± 89.18	5.68 ± 1.37	3,148 ± 350.9			
			28							2,898 ± 208.4	7.37 ± 0.12	2,898 ± 375.4			

平均値又は平均値±標準偏差、—：未算出

a) 測定時点当たりの例数、各パラメータは各時点の平均薬物濃度より算出した値。

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (参考 CTD 4.2.2.3.2)

有色ラットに AVI (¹⁴C 標識体) 45 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与したとき、検討された全ての組織²⁰⁾において、組織中放射能濃度は投与開始後 30 分に最高濃度に達した後、徐々に減少し、筋肉、骨及び骨髄では投与開始後 24 時間まで、その他の組織では投与開始後 168 時間 (最終測定時点) まで放射能が検出された。放射能濃度は腎臓、膀胱、全血で高く、血漿に対する放射能濃度比 (AUC 比) はそれぞれ 1.65、1.65 及び 1.32 であった。その他の組織では、血漿に対する放射能濃度比 (AUC 比) は 1 を下回っており、肺では 0.18 であった。有色皮膚において、白色皮膚より放射能濃度が高い傾向は認められず、メラニンへの親和性は低いと考えられた。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (参考 CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.3.1 及び 4.2.2.5.2)

マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びヒトの血漿に AVI (¹⁴C 標識体) 0.25~2,500 µg/mL を添加したときの血漿タンパク結合率 (限外ろ過法) は、それぞれ 7.7~12.4%、1.4~21.6%、2.1~22.1%、4.8~19.0% 及び 5.7~8.2% であった。

ラット及びイヌにそれぞれ AVI (¹⁴C 標識体) 45 及び 15 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与したとき、投与開始後 1 時間の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.69 及び 0.67 であり、AVI は血漿への分布が高く、血球への移行性は低かった。

4.2.3 胎盤通過性 (参考 CTD 4.2.2.3.7, 8)

妊娠 17 日目の雌性ラット及び妊娠 20 日目の雌性ウサギに AVI (¹⁴C 標識体) 1,000 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与したとき、いずれの動物種においても、投与開始後 6 時間まで胎児から放射能が検出

²⁰⁾ 検討された組織は、以下のとおり。

全血、血漿、肝臓、腎臓、肺、筋肉、脾臓、心臓、大脳/小脳、膀胱、甲状腺、胸腺、胃、腸、有色皮膚、白色皮膚、骨髄、骨、脂肪、眼球、副腎、精巣

されたことから、AVIは胎盤を介して胎児に移行することが示唆された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝 (参考 CTD 4.2.2.4.2, 6)

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞に AVI (^{14}C 標識体) 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、3 時間インキュベートして AVI の代謝物を検討した結果、ラットでは 1 種類の代謝物 (M1) が 14.6% 認められたが、イヌ及びヒトでは代謝物は認められなかった。

ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと AVI (^{14}C 標識体) 10 $\mu\text{mol/L}$ を 90 分間インキュベートして AVI の代謝安定性を検討した結果、未変化体の残存率はそれぞれ 83.9、83.8、87.8、84.9 及び 86.3% であり、いずれの動物種においても高い代謝安定性が認められた。

4.3.2 *in vivo* 代謝 (参考 CTD 4.2.2.4.3, 4)

雄性ラットに AVI (^{14}C 標識体) 45 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与したとき、血漿中の主な AVI 関連物質として、投与開始後 30 分に未変化体、M2、M6 及び M10 (それぞれ血漿中総放射能の 34.7、31.9、13.6 及び 10.5%)、投与開始後 1 時間に M2、未変化体及び M7 (それぞれ血漿中総放射能の 32.4、22.6 及び 20.4%) が検出された。また、主な AVI 関連物質として未変化体が、尿中 (投与放射能の 58.7%、投与開始後 24 時間) 及び糞中 (投与放射能の 15.1%、投与開始後 48 時間) から検出された。

雄性イヌに AVI (^{14}C 標識体) 15 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与したとき、血漿中の主な AVI 関連物質として、投与開始後 30 分に未変化体及び M2 (それぞれ血漿中総放射能の 67.1 及び 25.7%)、投与開始後 1 時間に M3、未変化体、M7 及び M10 (それぞれ血漿中総放射能の 44.2、34.2、11.5 及び 10.1%) が検出された。投与開始後 24 時間までに尿中からは未変化体 (投与放射能の 72.1%) が主な AVI 関連物質として検出されたが、糞中からは投与放射能に対して 10% を超える AVI 関連物質は検出されなかった。

以上の検討結果及び 6.2.1.4 を踏まえ、AVI の代謝経路は図 1 のとおりと推定された

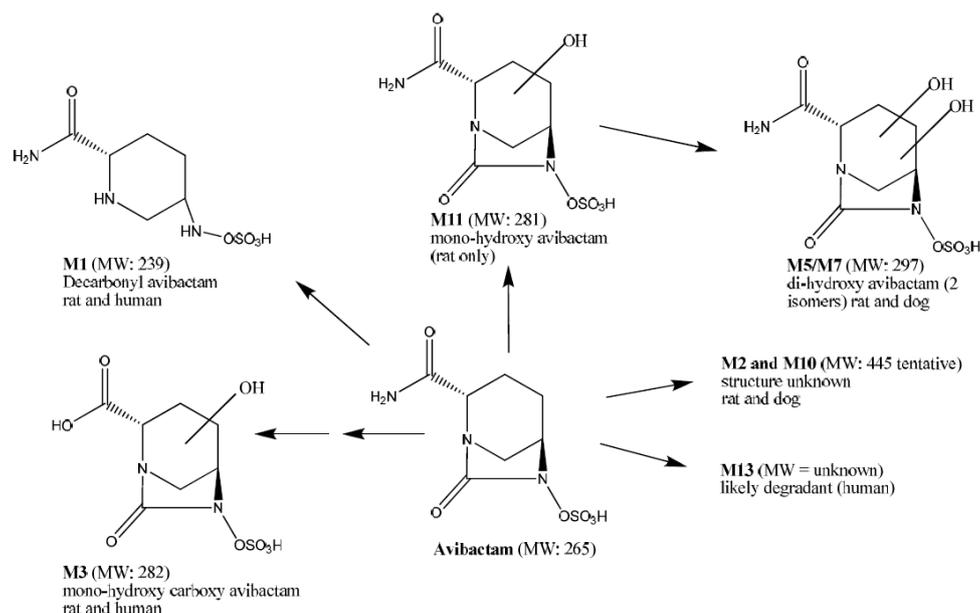


図 1 AVI の推定代謝経路

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中排泄 (参考 CTD 4.2.2.5.1~3)

ラット、イヌ及びウサギに AVI (^{14}C 標識体) をそれぞれ 45、15 及び 1,000 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与したときの投与放射能に対する放射標識体の尿及び糞中への排泄率が検討され、結果は以下のとおりであった。なお、AVI の主な排泄経路は尿中であるため、胆汁中排泄率に係る検討は行われていない。

- 雄性ラットにおいて、投与放射能の 69.5% は投与 6 時間までに尿中から排泄され、投与 168 時間までの累積で、投与放射能の 72.6% が尿中、17.0% が糞中に排泄され、12.0% がケージ洗浄液中から検出された。
- 雄性イヌにおいて、投与放射能の 52.4% は投与 6 時間までに尿中から排泄され、投与 168 時間後までの累積で、投与放射能の 81.6% が尿中、4.6% が糞中に排泄され、10.9% がケージ洗浄液中から検出された。
- 雌性ウサギにおいて、投与放射能の 62.5% は投与 6 時間までに尿中から排泄され、投与 168 時間後までの累積で、投与放射能の 78.0% が尿中、0.6% が糞中に排泄され、6.0% がケージ洗浄液中から検出された。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3.2)

雌性ラットに AVI 120、450 又は 825 mg/kg を妊娠 6 日目から授乳 7 日目まで 1 日 1 回、30 分かけて反復静脈内投与したとき、授乳 7 日目の乳汁中 AVI 濃度は 7.94~89.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、AVI の乳汁中への移行が認められた。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (参考 CTD 4.2.2.6.1, 4, 5, 7)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6²¹⁾、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) の基質²²⁾の代謝活性に対する AVI の直接的阻害作用及び時間依存的阻害作用について検討²³⁾した結果、検討されたすべての基質の代謝に対して、AVI は明確な直接的阻害作用及び時間依存的阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT1A1 の基質 (ビリルビン) の代謝活性に対する AVI (10~1,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 及び CAZ (10~2,500 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の直接的阻害作用について検討した結果、AVI 及び CAZ は UGT1A1 に対して明確な直接的阻害作用は示さなかった。

²¹⁾ CYP2B6 では直接的阻害作用のみ検討された。申請者は、本剤の臨床試験及び海外市販後に報告された安全性情報より、AVI の CYP2B6 に対する時間依存的阻害作用による臨床問題となる懸念はないと判断している。

²²⁾ 検討に用いられた基質 (濃度) は以下のとおり。

CYP1A2: フェナセチン (40 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP2A6: クマリン (20 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP2B6: プロピオン (40 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP2C8: パクリタキセル (20 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP2C9: トルブタミド (200 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP2C19: S-メフェトイン (60 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP2D6: デキストロメトルファン (20 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP2E1: クロゾキサゾン (200 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP3A4/5: ミダゾラム (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、テストステロン (50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 及びニフェジピン (20 $\mu\text{mol}/\text{L}$)。

²³⁾ 検討された濃度は、以下のとおり。

直接的阻害作用: CYP1A2、2A6、2C8、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 は 3.125~200 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、CYP2B6 は 1~1,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、CYP2C9 は 1~5,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

時間依存的阻害作用: CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 は 3.125~200 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

4.5.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (参考 CTD 4.2.2.6.3, 6)

ヒト肝細胞に AVI (200~5,000 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、酵素活性を指標として各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C9、2E1 及び 3A4/5) に対する誘導作用を検討した結果、CYP2E1 について、AVI 5,000 $\mu\text{mol/L}$ (1326 $\mu\text{g/mL}$) 添加時に溶媒対照の 1.5 倍程度の酵素活性の上昇が認められたが、臨床用量投与時の AVI の最高血漿中濃度 (C_{max} : 14 $\mu\text{g/mL}$)¹⁷⁾ を踏まえると、臨床用量投与時に AVI の CYP2E1 誘導作用による薬物相互作用の可能性は低いと申請者は考察している。

ヒト肝細胞に CAZ (12~3,740 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、mRNA 発現量及び酵素活性を指標として各 CYP 分子種 (CYP1A1/2、2B6 及び 3A4/5) に対する誘導作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種でも CAZ による誘導作用は認められなかった。

4.5.3 薬物トランスポーターの基質性 (参考 CTD 4.2.2.6.2)

P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK-II 細胞を用いて AVI (¹⁴C 標識体、0.58~11.5 $\mu\text{mol/L}$) の輸送を検討²⁴⁾した結果、AVI は P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆された。

MRP4、OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いて AVI (¹⁴C 標識体、1.23 又は 1.38 $\mu\text{mol/L}$) の輸送を検討²⁵⁾した結果、OAT1 及び OAT3 阻害剤 (プロベネシド) 存在下で AVI の取込みが 56.1%~70.4%阻害されたことから、AVI は OAT1 及び OAT3 の基質である可能性が示唆された。

4.5.4 薬物トランスポーター阻害作用 (参考 CTD 4.2.2.6.2)

P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK-II 細胞、ヒト MRP4、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞、並びに BSEP を発現させた膜小胞を用いて、AVI 及び CAZ による各トランスポーターに対する基質²⁶⁾輸送に対する阻害作用を検討した結果は、表 13 のとおりであった。AVI は 1000 $\mu\text{mol/L}$ (265 $\mu\text{g/mL}$) で OAT3 基質の輸送を 50%以上阻害したものの、臨床用量投与時の AVI の最高血漿中濃度 (C_{max} : 14 $\mu\text{g/mL}$)¹⁷⁾ を踏まえると、臨床用量投与時に AVI の OAT3 阻害作用による薬物相互作用の可能性は低いと申請者は考察している。

表 13 AVI 及び CAZ の薬物トランスポーター阻害作用

トランスポーター	検討対象	検討濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	阻害率 ^{a)} (%)	トランスポーター	検討対象	検討濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	阻害率 ^{a)} (%)
P-gp	AVI	100	<10	OAT1	AVI	100~1,000	<10~32.5
	CAZ	100	<10		CAZ	100~1,000	8.16~41.4
BCRP	AVI	100	14.4	OAT3	AVI	100~1,000	46.7~53.2
	CAZ	100	<10		CAZ	100~1,000	19.3~35.8
MRP4	AVI	100	<10	OCT1	AVI	100	<10
	CAZ	100	<10		CAZ	100	<10
OATP1B1	AVI	100	<10	OCT2	AVI	100	<10
	CAZ	100	<10		CAZ	100	<10
OATP1B3	AVI	100	<10	BSEP	AVI	1~1,000	<10~12.3
	CAZ	100	<10		CAZ	1~1,000	<10

a) AVI 又は CAZ 非存在下に対する AVI 又は CAZ 存在下での基質取込み量の比

²⁴⁾ 検討に用いられた阻害剤 (濃度) : P-gp : ケトコナゾール (25 $\mu\text{mol/L}$)、BCRP : Ko143 (1 $\mu\text{mol/L}$)

²⁵⁾ 検討に用いられた阻害剤 (濃度) : MRP4 : ジピリダモール (100 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1 及び OAT3 : プロベネシド (100 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2 : キニジン (100 $\mu\text{mol/L}$)

²⁶⁾ 各薬物トランスポーターの基質は以下のとおり。

P-gp : ジゴキシシン、BCRP : PhIP、MRP4 : bis-POM-PMEA、OATP1B1 及び OATP1B3 : エストラジオール-17 β -D-グルクロニド、OAT1 : パラアミノ馬尿酸、OAT3 : エストロン-3-硫酸、OCT1 : テトラエチルアンモニウム、OCT2 : メトホルミン、BSEP : タウロコール酸

4.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料等から、AVI を単独又は CAZ と併用投与したときの非臨床薬物動態特性は確認されたと考える。

また、機構は、薬物動態学的相互作用について以下のように考える。

- CAZ と一部の薬物代謝酵素又はトランスポーターとの薬物動態学的相互作用については検討されていないものの、CAZ 製剤²⁷⁾は本邦を含む 160 カ国以上で使用されており、他剤との併用に関して薬物動態学的相互作用の注意喚起を要する安全性上の懸念は報告されていない。加えて、本剤臨床用量投与時の CAZ の C_{max} (98~113 $\mu\text{g/mL}$)¹⁷⁾は、既承認 CAZ 製剤 2 g を 1 時間かけて静脈内投与したときの CAZ の C_{max} (151 $\mu\text{g/mL}$)²⁸⁾を下回ることから、本剤投与時に CAZ による薬物動態学的相互作用が临床上問題となる可能性は低い。
- 本剤の臨床試験 7 試験²⁹⁾の併合データにおける以下の結果を踏まえると、本剤投与時に MATE 又は MATE2-K に関連する临床上問題となる薬物動態学的相互作用の懸念は認められていない。しかしながら、AVI の MATE1 及び MATE2-K に関連した薬物動態学的相互作用は検討されていないことから、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。
 - MATE1 及び MATE2-K の基質 (メトホルミン) を併用有無別で有害事象の発現割合に明らかな差は認められておらず [併用集団 : 52.8% (57/108 例)、非併用集団 : 49.0% (939/1916 例)]、また、メトホルミン併用集団においてメトホルミンに特徴的な有害事象 (低血糖、乳酸アシドーシス等) の明らかな増加は認められていない。
 - MATE1 及び MATE2-K 阻害薬³⁰⁾の併用集団において、有害事象の発現割合 [併用集団 : 73.3% (22/30 例)、非併用集団 : 48.8% (974/1994 例)] 及び副作用の発現割合 [併用集団 : 26.7% (8/30 例)、非併用集団 : 10.5% (209/1994 例)] が高い傾向が認められたものの、併用集団で 2 例以上に認められた副作用は浮動性めまい及び悪心 (各 2 例、非重篤) のみであり、MATE1 及び MATE2-K 阻害薬との併用で重大な安全性上の懸念は認められていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

AVI 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、免疫毒性試験、光毒性試験、溶血性試験、不純物に関する試験及び腎臓に関する影響試験) の成績が提出された。AVI 及び CAZ 併用投与の試験として、反復投与毒性試験、幼若動物を用いた試験及び局所刺激性試験が実施された。なお、特に記載のない限り、AVI 及び CAZ の用量及び濃度はフリー体として示し、溶媒は 5% グルコース溶液が用いられた。

本剤は AVI 及び CAZ を有効成分とする配合剤であり、CAZ を有効成分とする静脈内投与製剤は既承認であるが、本剤の用法・用量における CAZ の 1 日当たりの投与量 (6,000 mg) は、CAZ を含有する既承認医薬品の 1 日最高用量 (4,000 mg) を超える。ヒトに CAZ 6,000 mg/日を投与した場合の安全性につ

²⁷⁾ 本邦での承認用法・用量のうち、関連する内容は以下のとおり。

通常、成人には 1 日 1~2 g (力価) を 2 回に分割し静脈内に投与する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて 1 日量を 4 g (力価) まで増量し、2~4 回に分割投与する。(中略)

静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。

なお、本剤は糖液、電解質液又はアミノ酸製剤などの補液に加えて 30 分~2 時間かけて点滴静注することもできる。

²⁸⁾ Chemotherapy 1983; 31: 146-55

²⁹⁾ 第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.5: NXL104/2001 試験及び参考 CTD 5.3.5.1.1: NXL104/2002 試験)、第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2: RECLAIM 試験、CTD 5.3.5.1.3: RECLAIM3 試験、CTD 5.3.5.1.4: REPRISE 試験、CTD 5.3.5.1.6: RECAPTURE 試験及び CTD 5.3.5.1.7: REPROVE 試験)

³⁰⁾ シメチジン、ドルテグラビル、ピリメタミン、トリメトプリム、バンデタニブ、イサブコナゾール又はラノラジン

いて、ラット（日本化学療法学会雑誌 1983; 31 S-3: 842-63）及びイヌ（日本化学療法学会雑誌 1983; 31 S-3: 895-914）を用いた 35 日間反復静脈内投与毒性試験の成績から全身への影響が評価され、ラット及びイヌへ反復投与した場合の無毒性量又は無作用量（ラット：1,000 mg/kg/日、イヌ：300 mg/kg/日）時のヒト等価用量（ラット：161.3 mg/kg/日、イヌ：167 mg/kg/日）と臨床用量（120 mg/kg/日）を比較した場合に安全域はラット及びイヌとも約 1 倍であった。生殖発生への影響について、ラット受胎能及び初期胚発生（日本化学療法学会雑誌 1983; 31 S-3: 928-39）に対する無作用量（1,000 mg/kg/日）時のヒト等価用量（161.3 mg/kg/日）と臨床用量を比較した場合の安全域は約 1.3 倍であった。また、ラット及びウサギ胚・胎児（日本化学療法学会雑誌 1983; 31 S-3: 940-60 及び 961-7）に対する無影響量（ラット：500 mg/kg/日、ウサギ：50 mg/kg/日）時のヒト等価用量（ラット：80.65 mg/kg/日、ウサギ：16.13 mg/kg/日）、並びに出生前後の母動物の生殖能及び出生児発育（日本化学療法学会雑誌 1983; 31 S-3: 968-86）に対する無作用量（250 mg/kg/日）時のヒト等価用量（40.32 mg/kg/日）と、臨床用量（120 mg/kg/日）を比較した場合の安全域はいずれも 1 倍未満であった。

申請者は、ヒトへの CAZ 6,000 mg/日の投与は、無毒性量を超えるものの、本剤の臨床試験成績及び海外製造販売後安全性情報において、CAZ に関する新たな安全性上のリスクは示唆されておらず、当該用量における安全性上の懸念は低いと考察している。

5.1 単回投与毒性試験

AVI についてラットを用いた単回投与毒性試験が実施され、概略の致死量は 2,000 mg/kg 超と判断された。急性症状は認められなかった（表 14）。イヌでは 28 日間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.3）において急性症状が評価され、白色物の嘔吐が認められた（表 15）。

表 14 AVI 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	概略致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	0, 2,000	2,000: 尾部血腫・痲癩形成 (雌雄)、体重増加量低値 (雄)	>2,000	4.2.3.1.2

5.2 反復投与毒性試験

AVI についてラットを用いた 4 及び 13 週間、イヌを用いた 28 日間及び 13 週間反復投与毒性試験が実施された（表 15）。AVI を反復投与した場合の全身又は異常所見として、ラットで血中無機リン高値及び抑制行動、イヌで嘔吐及び体重増加量低値が認められたが、いずれも関連する異常値及び所見が認められないことから毒性学的意義は低いと判断された。また、ラット及びイヌに共通して投与部位に刺激性に関連する異常所見と、関連する臨床検査パラメータの異常が認められた。ラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験における無毒性量はラット及びイヌでいずれも 250 mg/kg/日と判断された。このときの AVI のラット及びイヌ血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}) はラットで 358 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、イヌで 701 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、ヒトにおける本剤投与時の AVI の 1 日当たり血漿中曝露量（[以下、臨床曝露量]、 AUC_{0-24h} : 127 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ³¹⁾）と比較した場合、ラットで約 3 倍、イヌで約 6 倍であった。

³¹⁾ AVI 1 日あたりの AUC 推定値の幾何平均値（日本人対象の第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.3 : D4280C00010 試験）から算出）

表 15 AVI 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/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 (1回/日) + 回復2週間	0、167、500、1,000 (雌雄) 1,200 (雄)	【死亡例】 1,200：16/16例、投与部位尾部 ^{a)} 血腫・黒色化・短縮・痲疲・赤色分泌物・欠損・創傷、体重増加量低値、投与部位尾部 ^{b)} 褐/黒色部位・褐/黒色部位痲疲・赤/紫色部位・赤/紫色部位血腫・赤/紫色部位痲疲・黒色化・褐/黒色巣・赤/紫色巣、赤色化・痲疲、投与部位尾部刺激性関連組織変化 ^{c)} 、フィブリノーゲン・血中無機リン高値 【生存例】 ≥167：投与部位尾部 ^{a)} 血腫 (雄) ≥500：投与部位尾部 ^{b)} 痲疲 (雄)、血中無機リン低値 (雌) 1,000：投与部位尾部 ^{a)} 黒色化・短縮・痲疲・乾燥、投与部位尾部刺激性関連病理組織変化 ^{d)} (雌雄)、投与部位尾部 ^{b)} 赤/紫色部位、血中無機リン低値 (雄)、投与部位尾部 ^{a)} 創傷、体重増加量低値、投与部位尾部 ^{b)} びまん性血腫・痲疲 (雌) 500：投与部位尾部 ^{a)} 創傷 (雌)	1,000 (雄) 500 (雌)	4.2.3.2.8
雌雄ラット (SD)	静脈内	13週間 (1回/日) + 回復4週間	0、65、125、250	250：抑制行動 (雌雄)、ヘモグロビン ^{e)} ・ヘマトクリット ^{e)} ・血中アルブミン低値 ^{e)} 、血小板数低値 ^{e)} 、白血球数 ^{e)} ・リンパ球数 ^{e)} ・単球数 ^{e)} ・フィブリノーゲン ^{e)} 高値、脾臓重量高値、胃黒色領域・潰瘍形成 ^{e)} 、胸腺萎縮 ^{e)} 、顎下リンパ節、脾臓リンパ濾胞萎縮 ^{e)} 、肝臓マクロファージ集簇程度・頻度上昇 ^{e)} (雄)	250	4.2.3.2.7
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	28日間 (1回/日) + 回復14日間	0、250、500、1,000	≥250：投与部位痲疲性細胞残屑 ^{f)} (雌雄) ≥500：嘔吐、投与部位皮下線維化 ^{d)} ・嚢胞性拡張 ^{d)} ・皮下肉芽腫 ^{d)} ・有色素マクロファージ ^{d)} ・血栓性静脈炎 ^{d)} (雌) 1,000：嘔吐、投与部位表皮肉芽腫 ^{d)} (雄)、投与部位表皮過形成 ^{d)} ・出血 ^{d)} (雌) 250・500：投与部位表皮過形成 ^{d)} (雄)、投与部位表皮肉芽腫 ^{d)} (雌)	1,000	4.2.3.2.3
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	13週間 (1回/日) + 回復4週間	0、65、125、250	≥125：体重増加量低値 (雄) 250：体重増加量低値 (雌)	250	4.2.3.2.2

a) 一般状態観察所見、b) 剖検時肉眼観察所見

c) 皮膚付属器萎縮、皮下・静脈壁コラーゲン変性、静脈虚脱/内腔消失・拡張・うっ血、細胞残屑/痲疲、表皮過形成、表皮炎症、静脈壁/周囲線維化、皮下線維化、肉芽腫形成、出血、角化亢進、梗塞、炎症、静脈内膜増生、筋変性、血管新生、浮腫、静脈再疎通、血栓性静脈炎、血栓、血管壊死、静脈拡張症

d) 皮下・静脈壁コラーゲン変性、静脈虚脱/内腔消失 (雌のみ)、角化異常、細胞残屑/痲疲、表皮過形成、表皮炎症 (雌のみ)、静脈壁/周囲線維化 (雌のみ)、皮下線維化、肉芽腫形成 (雌のみ)、出血、角化亢進、梗塞 (雌のみ)、炎症 (雄のみ)、投与道 (雌のみ)、静脈内膜増生 (雄のみ)、浮腫 (雌のみ)、静脈/静脈周囲炎 (雌のみ)、静脈再疎通、血栓性静脈炎 (雌のみ)、血栓、血管壊死

e) 全ての投与群で認められた感染に伴う膿瘍形成に関連した変化であり、毒性学的意義は低いと判断

f) 病理組織学的所見

g) 500 mg/kg 群の雄を除く

AVI/CAZ 併用時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 16)。ラットへの併用反復投与における主な異常所見として、赤血球系パラメータ及びリンパ球数低値、フィブリノーゲン、血小板数及び好中球数高値が認められ、投与部位の炎症反応に関連した二次的な変化と考えられた。さらに、血中 AST・ALT 高値及び尿色調異常が認められたが、関連する変化が認められていないことから毒性学的意義は低いと考えられた。AVI/CAZ のラットへの併用投与において投与部位に刺激性に関連した変化がみられ、AVI 及び CAZ 単独投与時と同様の所見及び程度であった。AVI/CAZ のイヌへの併用反復投与における主な異常所見として、流涎、嘔吐、血圧低下、血中脂質パラメータ高値、小葉中心性肝細胞肥大及び尿量増加が認められ、CAZ 単独投与においても同様な異常が認められた。以上より、ラット及びイヌへの AVI/CAZ 併用投与において、CAZ 単独投与時の毒性所見に対する増強作用は認められなかった。

表 16 AVI/CAZ 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 (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 (1回/日)	0、 AVI/CAZ : 167/666、 500/2,000 AVI : 500 CAZ : 2,000	<p>【AVI/CAZ】 ≥167/666 : 投与部位尾部痲疲^{a)}・乾燥^{a)}・血腫^{a)}・創傷^{a)}、赤血球分布幅・網状赤血球数・フィブリノーゲン高値、投与部位尾部痲疲性細胞残屑／痲疲^{b)}・表皮壊死／間隙形成^{c)}・嚢胞性拡張^{c)}・静脈拡張^{c)} (雌雄)、投与部位尾部変色／黒色化^{a)}・落屑^{a)}、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、投与部位尾部痲疲^{b)} (雄)、血小板数高値、血中 AST・ALT 高値、投与部位尾部皮下コラーゲン変性^{c)}・静脈虚脱／内腔消失^{c)}、投与部位尾部表皮過形成^{c)}・皮下線維化^{c)}・角化亢進^{c)}・筋変性^{c)}・静脈再疎通^{c)} (雌)</p> <p>500/2,000 : 投与部位尾部ひび割れ^{a)}、好中球数高値、リンパ球数低値、尿色調異常、投与部位尾部赤色化^{b)}・びまん性赤色化^{b)}、投与部位尾部うっ血^{c)}・表皮炎^{c)}・血管新生^{c)}・浮腫^{c)}・血栓^{c)}・血管壊死^{c)} (雌雄)、立毛、投与部位尾部短縮^{a)}、体重・体重増加量・摂餌量低値、血小板数高値、投与部位尾部黒色化^{b)}・ただれ^{b)}、投与部位尾部筋変性^{c)} (雄)、投与部位尾部変色／黒色化^{a)}、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、投与部位尾部梗塞／壊死^{c)}・投与部位尾部静脈／静脈周囲線維化^{c)} (雌)</p> <p>167/666 : 投与部位尾部赤／紫色化^{b)} (雌雄)、投与部位尾部・静脈虚脱／内腔消失^{c)}・表皮過形成^{c)}・角化亢進^{c)} (雄)、投与部位尾部痲疲^{b)}・ただれ^{b)} (雌)</p> <p>【AVI】 500 : 投与部位尾部乾燥^{a)}・血腫^{a)}、投与部位尾部嚢胞性拡張^{c)}・筋変性^{c)}・静脈拡張^{c)} (雌雄)、投与部位尾部痲疲^{a)}、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、網状赤血球数高値、好中球数高値、投与部位尾部表皮壊死／間隙形成^{c)} (雄)、リンパ球数低値、血中 AST・ALT 高値、投与部位尾部皮下コラーゲン変性^{c)}・静脈虚脱／内腔消失^{c)}、投与部位尾部表皮炎^{c)}・皮下線維化^{c)}・角化亢進^{c)}・静脈再疎通^{c)}・血管壊死^{c)} (雌)</p> <p>【CAZ】 2,000 : 投与部位尾部変色／黒色化^{a)}・痲疲^{a)}・血腫^{a)}・創傷^{a)}、赤血球数低値、網状赤血球数・好中球数・フィブリノーゲン高値、リンパ球数低値、投与部位尾部赤色化^{b)}・びまん性赤色化^{b)}、投与部位尾部表皮壊死／間隙形成^{c)}・嚢胞性拡張^{c)}・筋変性^{c)}・浮腫^{c)}・血栓^{c)}・静脈拡張^{c)} (雌雄)、投与部位尾部落屑^{a)}、体重・体重増加量・摂餌量低値、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、投与部位尾部色むら^{b)}・痲疲^{b)}・ただれ^{b)}、投与部位尾部血管新生^{c)} (雄)、投与部位尾部ひび割れ^{a)}・乾燥^{a)}、赤血球分布幅高値、血小板数高値、血中 AST・ALT 高値、投与部位尾部皮下コラーゲン変性^{c)}・うっ血^{c)}、投与部位尾部痲疲性細胞残屑／痲疲^{b)}・表皮過形成^{c)}・皮下線維化^{c)}・静脈／静脈周囲線維化^{c)}・角化亢進^{c)}・静脈再疎通^{c)}・血管壊死^{c)} (雌)</p>	500/2,000 (AVI/CAZ)	4.2.3.2.6
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	28日間 (1回/日)	0、 AVI/CAZ : 125/500、250/1,000 CAZ : 1,000	<p>【AVI/CAZ】 ≥125/500 : 嘔吐、血中コレステロール高値、胸腺リンパ濾胞リンパ球枯渇^{d)} (雌雄)、胸腺重量低値^{d)} (雄)、流涎、血中トリグリセリド高値 (雌)</p> <p>250/1,000 : 肝臓重量高値・小葉中心性肝細胞肥大 (雌雄)、収縮期・拡張期血圧低値、血中トリグリセリド高値 (雄)、尿量高値 (雌)</p> <p>【CAZ】 1,000 : 嘔吐・流涎、血中コレステロール・トリグリセリド高値、肝臓重量高値・小葉中心性肝細胞肥大、胸腺リンパ濾胞リンパ球枯渇^{d)} (雌雄)、収縮期・拡張期血圧低値、胸腺重量低値^{d)} (雄)、尿量高値 (雌)</p>	— ^{e)}	4.2.3.2.1

a) 一般状態観察、b) 剖検時肉眼観察、c) 病理組織学的所見、d) ストレスに関連した二次的变化と判断、e) 無毒性量は未算出

5.3 遺伝毒性試験

AVI について、細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた小核試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された (表 17)。染色体異常試験で陽性が認められたが、細胞毒性に関連した染色体異常誘発性に起因した結果であり、ラットを用いた小核試験で陰性であったことから、AVI に遺伝毒性の懸念は無いと判断された。

表 17 AVI 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 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD	
in vitro	Ames	ネズミチフス菌 : TA98、 TA100、TA102、TA1535、 TA1537	S9-	0 ^{a)} 、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.6
			S9+	0 ^{a)} 、1.56 ^{b)} 、3.13、6.25、12.5、25、50、100 ^{c)} µg/plate	陰性	
	不定期 DNA	ラット初代培養肝細胞	—	0 ^{d)} 、250、500、1,000、2,000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.4
	小核	マウスリンフォー マ L5178Y 細胞	S9+ (3 時間)	0 ^{d)} 、700、850、1,000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.3
			S9- (24 時間)	0 ^{d)} 、700、850、1,000 µg/mL	陰性	
	染色体 異常	ヒト末梢血リンパ球	S9-/+(3 時間)	0 ^{d)} 、1,250、2,500、5,000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9-/+(20 時間)	0 ^{d)} 、1,250、2,500、5,000 µg/mL	陰性	
			S9-/+(44 時間)	0 ^{d)} 、2,500 µg/mL (S9-)、5,000 µg/mL (S9+)	陽性 (S9-)	
			S9- (44 時間)	0 ^{d)} 、1,500、3,000 µg/mL	陽性	
		ヒト末梢血リンパ球	S9-/+(3 時間)	0 ^{d)} 、1,250、2,500、5,000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.1
S9-/+(20 時間)			0 ^{d)} 、625 ^{e)} 、1,250、2,500、5,000 ^{e)} µg/mL	陰性		
S9-/+(44 時間)	0 ^{d)} 、2,500 µg/mL (S9-)、5,000 µg/mL (S9+)	陰性				
in vivo	ラット 小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髓細胞	0、500、1,000、2,000 mg/kg/日 (静脈内、24 時間間隔で 2 回)	陰性	4.2.3.3.2.1	

a) 溶媒：蒸留水、b) TA102 未実施、c) TA102 のみ実施、d) 溶媒：培養液、e) 溶媒：DMSO、f) 代謝活性化非存在下のみ、g) 代謝活性化のみ

5.4 がん原性試験

本剤の臨床投与期間は 6 カ月を超えないこと及び遺伝毒性の懸念がないこと (5.3 参照) から、がん原性試験は実施されなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

AVI について、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 (FEED 試験)、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (EFD 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 (PPND 試験) が実施された (表 18)。AVI 投与による主な生殖発生毒性として、ラット及びウサギで着床前及び/又は後胚損失率上昇、ラットで生存胚数減少及び F₁ 出生児の腎臓の腎盂・尿管拡張の発生頻度上昇、ウサギで骨化遅延が認められた。F₁ 出生児の腎臓の腎盂・尿管拡張について、妊娠後期の胎盤を介した AVI の曝露に起因する可能性が考えられたが、発達及び生存率に影響せず、13 週齢の最終剖検において変性等の異常所見は認められないことから、毒性学的意義は低いと判断されたが、ヒトへの外挿性は不明であること踏まえ、添付文書にて情報提供を行う旨を申請者は説明している。雄ラットの授胎能に対する無毒性量は 1,000 mg/kg、雌の受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 250 mg/kg/日と判断され、このときの AVI の血中曝露量 (AUC_{0-24h} 雄: 1,051 µg·h/mL、雌: 350 µg·h/mL) は、臨床曝露量と比較して、授胎能に対して約 8 倍、受胎能及び初期胚発生に対して約 3 倍であった。ラット及びウサギ胚・胎児に対する無毒性量は、ラットで 500 mg/kg/日、ウサギで 100 mg/kg/日と判断され、このときの AVI の血中曝露量 (AUC_{0-24h} ラット: 1,004 µg·h/mL、ウサギ: 272 µg·h/mL) は、臨床曝露量と比較して、ラットで約 8 倍及びウサギで約 2 倍であった。ラット F₁ 出生児に対する無影響量は 120 mg/kg と判断され、この時の血中曝露量 (AUC_{0-24h}: 154 µg·h/mL) は、臨床曝露量と比較して 1.2 倍であった。

表 18 AVI の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/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
FEED	雄ラット (SD)	静脈内	交配 4 週前～剖検前日 (1 回/日)	0、250、500、1,000	【親動物】 なし 【授胎能】 なし 【初期胚発生】 なし	親動物 (一般毒性・生殖能) : 1,000	4.2.3.5.1.2
	雌ラット (SD)	静脈内	交配 2 週前～妊娠 7 日目 (1 回/日)	0、250、500、1,000	【親動物】 なし 【受胎能】 なし 【初期胚発生】 ≥500 : 着床前・後胚損失率高値、生存胚数低値	親動物 (一般毒性) : 1,000 受胎能・初期胚発生 : 250	4.2.3.5.1.1
EFD	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 6～17 日目 (1 回/日) 帝王切開 : 妊娠 20 日目	0、250、500、1,000	【母動物】 ≥500 : 体重増加量・摂餌量低値 【胚・胎児発生】 なし	母動物 (一般毒性) : 250 胚・胎児発生 : 500 ^{b)}	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 6～19 日目 (1 回/日) 帝王切開 : 妊娠 29 日目	0、100、300、1,000	【母動物】 ≥100 : 着色尿・糞便量減少、摂餌量低値 ≥300 : 体重増加量低値 1000 : 投与部位耳介壊死・痲疲形成、流産 【胚・胎児発生】 ≥300 : 第 1 指中手骨・足根骨・第 6 胸骨分節骨化遅延* 1000 : 着床後胚損失率高値	母動物 (一般毒性) : 100 胚・胎児発生 : 100	4.2.3.5.2.5
PPND	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 6 日～授乳 20 日目 (1 回/日)	0、120、450、825	【母動物】 ≥450 : 摂餌量低値 【F ₁ 出生児】 ≥450 : 腎臓腎盂・尿管拡張発生頻度上昇 (雌)	母動物 (一般毒性) : 825 F ₁ 出生児発育 : 825 (雄) 120 ^{b)} (雌)	4.2.3.5.3.1

*変異所見

a) 500 mg/kg/日投与群の妊娠 19 日目の血中曝露量は 1000 mg/kg/日投与群より高値を示したことから、当該投与量を無毒性量と判断

b) 無影響量

5.6 幼若動物を用いた試験

AVI/CAZ 併用時の幼若ラットを用いた静脈内経路による反復投与毒性試験が実施された (表 19)。AVI/CAZ を生後 7 日から 2 週間反復投与した場合の主な異常所見として、腎臓皮質に囊胞形成の発生頻度上昇、血中トリグリセリド低値、肝臓及び脾臓の髓外造血亢進が認められたが、関連した検査値異常又は所見が認められなかったことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。

表 19 AVI/CAZ 併用投与における幼若動物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/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	生後 7～20 日 (1 回/日)	AVI/CAZ : 0/0、13/50、38/150、115/455	≥13/50 : 腎臓皮質囊胞形成発生頻度上昇 (雌) ≥38/150 : 血中トリグリセリド低値 (雌) 115/455 : 脾臓・肝臓髓外造血亢進 (雌雄)、血中トリグリセリド低値 (雄) 回復期間終了後 115/455 : 腎臓陥凹形成 (雌雄)、腎臓皮質囊胞形成・尿管周囲線維化巣発生頻度上昇 (雌)	115/455 (AVI/CAZ)	4.2.3.5.4.1

5.7 局所刺激性試験

ウサギを用いて、AVI を単独、又は AVI/CAZ 併用投与時の静脈内又は静脈周囲への局所刺激性が評

価され、併用時の静脈内及び静脈周囲における主な刺激性に関する所見として血腫及び紅斑が認められた(表 20)。ラット及びイヌへ AVI を単独、又はラットへ AVI/CAZ 併用反復静脈内投与した投与局所において、刺激性を示唆する肉眼及び病理組織学的な異常所見が認められた(表 15 及び表 16)。その上で、臨床試験では本剤を静脈内投与した場合の局所刺激性について忍容性を有すると申請者は説明している。

表 20 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (NZW)	静脈内又は静脈周囲に AVI 0、5、20 mg/mL を単独、又は AVI 5 mg/mL/CAZ 20 mg/mL を併用単回投与して局所刺激性を肉眼観察	【静脈内投与】 AVI ≥ 5 : 血腫 ^{a)} 、紅斑 ^{a)} 、 AVI/CAZ 5/20 : 血腫 ^{a)} 、紅斑 ^{a)} 【静脈周囲投与】 AVI ≥ 5 : 紅斑 ^{a)} 、20 : 血腫 ^{a)} AVI/CAZ 5/20 : 血腫 ^{a)} 、紅斑 ^{a)} 、痲疲	4.2.3.6.1

a) 溶媒対照においても所見有り

5.8 その他の試験

5.8.1 免疫毒性試験

ラットを用いて、AVI の免疫毒性が評価された。AVI 投与群の雄で CD45RA B 細胞が減少したが、その他の検査において B 細胞機能の抑制に関連した異常は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された(表 21)。

表 21 AVI の免疫毒性試験成績の概略

試験系	試験方法 ^{a)}	試験成績	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	雌雄ラットに AVI 0、250、500 又は 1,000 mg/kg を 1 日 1 回、4 週間静脈内投与し、血液学的検査、リンパ球サブセット解析、細胞毒性アッセイ、PFC アッセイ及び病理組織学的検査を実施	≥ 500 : 血中 CD45RA B 細胞減少 (雄)	4.2.3.7.2.1

a) 免疫毒性評価に関連した項目のみ表記

5.8.2 光毒性試験

AVI のマウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され、光毒性は陰性であった(表 22)。

表 22 AVI の光毒性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0 ^{a)} 、0.316、1.00、3.16、10.0、31.6、100、316、1,000 $\mu\text{g/mL}$ UVA (5 J/cm ²) を照射	IC ₅₀ : 算出出来ず、Photo irritation factor (PIF) : 算出出来ず 光毒性なし	4.2.3.7.7.7

a) PBS / 3% DMSO

5.8.3 溶血性試験

AVI を単独、又は AVI/CAZ 併用時のヒトの血液に対する *in vitro* 溶血性試験が実施され、AVI 単独及び AVI/CAZ 併用時とも溶血性は認められなかった(表 23)。

表 23 溶血性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト血液	AVI 0 ^{a)} 、5 又は 20 mg/mL、AVI 5 mg/mL/CAZ 20 mg/mL をヒト全血と混合し、1 時間後に評価	AVI : なし AVI/CAZ : なし	4.2.3.7.7.6

a) 5% グルコース液

5.8.4 不純物の安全性評価

最終原薬中に毒性試験に使用した原薬には含まれなかった不純物

*不純物A

を新たに認めたことから、最終原薬（CTD 4.2.3.7.6.2）及び当該不純物（CTD 4.2.3.7.6.1）について Ames 試験が実施され、変異原性は陰性と判断された。

5.8.5 新生児／幼若ラットにおける腎臓に関する検討

生後 7、22 及び 50 日の無処置の幼若 SD ラットの腎臓における腎臓嚢胞の発生頻度が検討された。生後 7 日目では腎嚢胞の発生は認められなかったが、生後 22 及び 50 日目では約 30%の個体に腎嚢胞が認められた（CTD 4.2.3.7.7.5）。

幼若ラットにおける腎嚢胞形成に対する溶媒の影響を検討する目的で、幼若ラットに、L-アルギニン 35.5 mg/mL（溶媒：0.9%塩化ナトリウム）並びに 0.9%及び 5% 塩化ナトリウムを生後 7～21 日に静脈内投与した。その結果、いずれの溶媒も腎嚢胞形成に影響を与えなかった（CTD 4.2.3.7.7.4）。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 局所刺激性について

機構は、AVI のラット及びイヌの静脈内への反復投与において、臨床使用濃度以下で投与部位の血管及び血管周囲組織に炎症反応と関連する変性／壊死病変が認められ、非臨床では、AVI は血管及び血管周囲に忍容性の乏しい刺激性誘発能を有すると考える。非臨床での AVI/CAZ 併用投与において、AVI 単独投与と比較して刺激性に関連した所見の増強は認められておらず、さらに、臨床試験において、本剤の申請用法・用量で静脈内投与した場合に、忍容困難な局所刺激性は認められていないことから（7.R.3 参照）、ヒトにおける安全性上の懸念は低いと考える。

5.R.2 腎臓への影響について

機構は、AVI を母動物に投与したとき、新生児において自然発生性の腎臓腎盂・尿管拡張の発生頻度上昇が認められたことについて、腎臓の発育及び腎機能への悪影響を示唆する異常所見又は検査値は認められないことから、妊婦への AVI 投与による安全性上の懸念は低いと考える。しかし、当該所見は胎盤を介した AVI の曝露が関与した可能性を否定できず、ヒトへの外挿性も不明であることを踏まえ、妊婦への本剤投与に関して「治療上の有益性が当該リスクを上回ると判断される場合のみ投与する」よう注意喚起を行うとの申請者の対応は適切と考える。また、幼若動物に AVI/CAZ を併用投与した場合に、成熟動物への投与では認められない腎皮質の嚢胞形成の発生頻度上昇が認められたことについて、本剤はラットの自然発生性の当該所見を悪化させる可能性があるが、腎機能への影響は認められず、安全性上の懸念は低いと考える。一方、現時点では臨床試験に基づく安全性情報が不足していることから、腎機能が未発達な新生児又は乳幼児に本剤を投与した場合の腎臓への影響は、慎重な評価を行っていくべきと考える。

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、開発初期に実施された第 I 相及び第 II 相試験では注射用セフトジジム（米国市場流通品）とアビバクタムナトリウム凍結乾燥製剤の混注により両有効成分の投与が行われ、第 III

相試験³²⁾以降において市販予定製剤が使用された。

ヒト生体試料中の AVI 及び CAZ 濃度は LC-MS/MS 法 (定量下限 AVI : 血漿 10.0~500 ng/mL、尿 100~500 ng/mL、気管支肺胞洗浄液 1.00~500 ng/mL、CAZ : 血漿 : 43.7~437 ng/mL、尿 : 89.8~437 ng/mL、気管支肺胞洗浄液 : 0.874~437 ng/mL)、放射能濃度は液体シンチレーションカウンターで測定された。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康成人を対象とした PK 試験、薬物動態学的相互作用試験及び QT/QTc 評価試験、腎機能障害被験者を対象とした PK 試験、PPK 解析の結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については 4.2.2、4.3.2 及び 4.5 項に記載する。

なお、AVI 及び CAZ の投与量及び濃度はフリー体として示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 日本人対象の第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.3 : D4280C00010 試験<2011 年 2 月~4 月>)

日本人健康成人 (PK 評価例数 : 13 例) を対象に、AVI 500 mg 単独又は AVI 500 mg/CAZ 2,000 mg 併用により 7 日間反復静脈内投与³³⁾したとき、血漿中 AVI 及び CAZ の PK パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 AVI 又は AVI/CAZ を静脈内投与したときの血漿中 AVI 及び CAZ の PK パラメータ

投与量 (AVI/CAZ)	例数	測定物質	測定日	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
500/0 mg	6	AVI	1 日目	15.1 (9.19)	42.9 (12.5)	1.36 (8.22)	11.6 (12.3)	19.7 (16.2)
			7 日目	14.8 (11.8)	43.5 (9.60)	1.36 (12.5)	12.1 (9.56)	21.3 (13.4)
500/2,000 mg	7	AVI	1 日目	15.9 (13.6)	45.3 (12.2)	1.35 (8.68)	11.0 (12.2)	18.3 (15.3)
			7 日目 ^{a)}	15.0 (20.6)	43.8 (15.1)	1.37 (8.58)	11.9 (14.4)	19.9 (13.1)
		CAZ	1 日目	110 (13.9)	354 (13.0)	1.68 (9.43)	5.60 (13.0)	12.4 (14.0)
			7 日目 ^{a)}	113 (15.3)	377 (17.0)	1.68 (4.93)	5.74 (17.2)	13.3 (20.1)

幾何平均値 (%幾何変動係数)

a) 6 例

6.2.1.2 海外単回投与試験 (参考 CTD 5.3.3.1.1 : NXL104-1001 試験<20■年■月~20■年■月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 56 例) を対象に、AVI (50~2,000 mg) 単独又は AVI/CAZ 併用 (AVI 250 mg/CAZ 1,000 mg 若しくは AVI 500 mg/CAZ 2,000 mg) により、30 分かけて単回静脈内投与したとき、血漿中 AVI 及び CAZ の PK パラメータは表 25 のとおりであった。AVI の C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量に比例した増加が認められ、t_{1/2} は用量の増加に伴って増大した。AVI の PK に CAZ 併用の影響は認められなかった。

表 25 AVI 又は AVI/CAZ を単回静脈内投与したときの血漿中 AVI 及び CAZ の PK パラメータ

投与量 (AVI/CAZ)	例数	測定物質	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
50/0 mg	8	AVI	2.65 (14)	3.70 (11)	1.45 (24)	13.5 (13)	21.0 (16)
100/0 mg	8		4.89 (33)	8.21 (20)	1.77 (20)	12.2 (20)	23.6 (26)
250/0 mg	8		11.9 (20)	19.5 (11)	1.69 (11)	12.8 (11)	22.8 (12)
500/0 mg	8		26.2 (58)	37.3 (27)	1.82 (13)	13.4 (25)	22.7 (37)
1,000/0 mg	8		48.5 (22)	86.0 (16)	2.10 (28)	11.6 (17)	22.0 (12)
1,500/0 mg	8		99.1 (21)	145 (10)	2.65 (6)	10.3 (10)	19.4 (14)
2,000/0 mg	8		120 (23)	184 (15)	2.70 (5)	10.9 (14)	20.8 (20)
250/1,000 mg	8	AVI	12.9 (29)	20.8 (15)	1.79 (10)	12.0 (18)	21.1 (32)
		CAZ	57.4 (24)	129 (15)	1.78 (26)	7.74 (18)	18.9 (23)
500/2,000 mg	8	AVI	23.3 (26)	37.4 (22)	1.99 (53)	13.4 (19)	25.4 (26)
		CAZ	93.2 (31)	199 (26)	2.71 (66)	10.1 (23)	28.2 (33)

幾何平均値 (%幾何変動係数)

³²⁾ RECLAIM 試験、RECLAIM3 試験、RECAPTURE 試験、REPROVE 試験、REPRISE 試験、C3591036 試験

³³⁾ 1 日目は 1 回、3 から 6 日目までは 8 時間間隔で 3 回/日、7 日目は 1 回、いずれも 2 時間かけて静脈内投与された。

6.2.1.3 海外反復投与試験 (参考 CTD 5.3.3.4.1 : D4280C00011 試験<2011年10月~2012年10月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 27 例) を対象に、AVI 500 mg、CAZ 2,000 mg 及び AVI 500 mg/CAZ 2,000 mg を 4 日間反復静脈内投与³⁴⁾したときの AVI 及び CAZ の PK を検討する交叉比較試験が実施された結果、血漿中 AVI 及び CAZ の PK パラメータは表 26 のとおりであり、AVI 及び CAZ の PK に併用による影響は認められず、また、反復投与による蓄積は認められなかった。

表 26 AVI 及び CAZ 併用で反復静脈内投与したときの血漿中 AVI 及び CAZ の PK パラメータ

投与量 (AVI/CAZ)	例数	測定物質	測定日	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
500/0 mg	27	AVI	1 日目	13.9 (15.7)	38.6 (17.1)	2.41 (39.6) ^{a)}	12.8 (17.4) ^{a)}	23.7 (19.8) ^{a)}
			4 日目	14.0 (16.8)	40.4 (18.9)	2.83 (22.8)	13.0 (17.9)	23.7 (15.9)
0/2,000 mg	27	CAZ	1 日目	94.4 (19.4)	307 (18.2)	2.68 (19.0)	6.49 (18.0)	17.0 (24.9)
			4 日目	99.4 (16.1)	334 (19.4)	2.79 (4.8)	6.52 (18.4)	16.1 (16.7)
500/2,000 mg	27	AVI	1 日目	14.2 (16.7)	39.5(17.0)	2.47 (42.0)	12.6 (16.8)	23.5 (23.5)
			4 日目	13.9 (16.3)	39.6 (18.7)	2.68 (22.9)	13.2 (18.0)	23.6 (19.9)
		CAZ	1 日目	93.6 (16.4)	306 (19.0)	2.77 (17.0)	6.52 (18.9)	16.6 (19.0)
			4 日目	98.3 (20.9) ^{b)}	340 (22.1) ^{b)}	2.90 (15.9) ^{b)}	6.45 (20.9) ^{b)}	16.6 (21.6) ^{b)}

幾何平均値 (%幾何変動係数)

a) 25 例、b) 26 例

6.2.1.4 マスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1.3 : D4280C00008 試験<2011年10月~11月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 6 例) を対象に、AVI (¹⁴C 標識体) 500 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与したとき、投与 12 時間後までに投与放射能の 95%超が尿中から排泄された。また、投与 96 時間後までに投与放射能の 97.0%が尿中、0.20%が糞中へ排泄され、投与した放射能は主に未変化体として尿中に排泄された (投与放射能の 84.89%)。

6.2.1.5 肺内 PK 試験 (参考 CTD 5.3.3.1.4 : D4280C00009 試験<2011年10月~2012年7月>)

外国人健康成人 [PK 評価例数 : 42 例 (AVI 500 mg/CAZ 2,000 mg 群 22 例、AVI 1,000 mg/CAZ 3,000 mg 群 20 例)] を対象に AVI 500 mg/CAZ 2,000 mg 又は AVI 1,000 mg/CAZ 3,000 mg を、2 時間かけて 8 時間ごとに 1 日 3 回、3 日間反復静脈内投与したときの AVI 及び CAZ の ELF への移行が検討された。AVI 500 mg/CAZ 2,000 mg 及び AVI 1,000 mg/CAZ 3,000 mg 投与時の ELF 中 C_{max}/血漿中 C_{max} の割合 (幾何平均値) は AVI で 0.351 及び 0.278、CAZ で 0.258 及び 0.233、ELF 中 AUC_{tau}/血漿中 AUC_{tau} の割合 (幾何平均値) は AVI で 0.349 及び 0.320、CAZ で 0.313 及び 0.324 であり、AVI 及び CAZ の肺への移行が認められた。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 腎機能の影響 (CTD 5.3.3.3.1 : NXL104/1003 試験<2011年10月~2012年10月>)

外国人の腎機能障害 (軽度 : CL_{Cr}³⁵⁾ 50 以上 79 以下、中等度 : 同 30 以上 49 以下、重度 : 同 30 未満) を有する被験者、血液透析を必要とする末期腎不全被験者及び腎機能正常³⁶⁾ (CL_{Cr} : 80 超) 被験者 (PK 評価例数 : 30 例) を対象に、AVI 100 mg を 30 分かけて単回静脈内投与³⁷⁾したとき、血漿中 AVI の PK パラメータは表 27 のとおりであり、腎機能低下に伴って AUC の上昇傾向が認められた。なお、4 時間

³⁴⁾ 1 日目は 1 回、2 及び 3 日目は 8 時間間隔で 3 回/日、4 日目は 1 回、いずれも 2 時間かけて静脈内投与された。投与薬剤変更時の休業期は 2 日間とされた。

³⁵⁾ Cockcroft-Gault 式を用いて算出。単位は mL/min。

³⁶⁾ 各腎機能障害を有する被験者集団と、年齢 (±5 歳) 及び体重 (±5 kg) がマッチング因子とされた。

³⁷⁾ 血液透析を必要とする末期腎不全患者には、透析間期及び透析期のそれぞれで AVI が投与され、それぞれ薬物動態が検討された。透析間期は血液透析終了直後から AVI 100 mg を 30 分かけて静脈内投与され、透析期は血液透析開始 1 時間前から AVI 100 mg を 30 分かけて静脈内投与された。各期の投与は、7~14 日の間隔をおいた。

の血液透析による AVI の除去率は 55% であった。

表 27 AVI 単回点滴静脈内投与時の腎機能別血漿中 AVI の PK パラメータ

腎機能障害の分類	例数	C _{max} (µg/mL)		AUC _{inf} (µg·h/mL)	
		幾何平均値	腎機能正常被験者との比 [90%信頼区間]	幾何平均値	腎機能正常被験者との比 [90%信頼区間]
正常	6	4.65		6.68	
軽度	6	5.61	1.21 [0.87, 1.68]	17.5	2.63 [1.59, 4.33]
中等度	6	5.67	1.22 [0.88, 1.69]	25.6	3.84 [2.33, 6.32]
重度	6	6.65	1.43 [1.03, 1.99]	47.1	7.04 [4.27, 11.6]
末期腎不全 (透析間期)	6	6.53	1.40 [1.01, 1.95]	131	19.5 [11.9, 32.2]

6.2.3 外因性要因の検討

6.2.3.1 薬物動態学的相互作用の検討 (CTD 5.3.3.4.2 : D4280C00012 試験<2012年2月~7月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 28 例) を対象に、MNZ 500 mg (1 時間かけて静脈内投与) 又は本剤 (AVI 500 mg/ CAZ 2,000 mg、2 時間かけて静脈内投与) の単独投与時に対する併用投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、AVI で 1.05 [1.03, 1.07] 及び 1.05 [1.03, 1.06]、CAZ で 1.01 [0.99, 1.03] 及び 1.00 [0.98, 1.02]、MNZ で 0.95 [0.92, 0.99] 及び 0.97 [0.95, 1.00] であり、本剤と MNZ を併用したときの PK に影響は認められなかった。

6.2.4 QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1.1 : D4280C00007 試験<2011年2月~5月>)

外国人健康成人 (QT/QTc 評価例数 47 例) を対象に、プラセボ若しくは AVI 2,000 mg/CAZ 3,000 mg を 30 分かけて静脈内投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を経口投与し、QT/QTc 間隔に対する影響が検討された。AVI 2,000 mg/CAZ 3,000 mg 投与時の QTcF 間隔は、投与開始 0.5~24 時間の各評価時点のいずれにおいても 450 ms を超えなかった。また、QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) のプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta$ QTcF) [90%信頼区間] は投与開始 1 時間後に最大値 4.1 [2.3, 5.9] ms) を示したが、90%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg 投与後の $\Delta\Delta$ QTcF [90%信頼区間] の最大値は、投与開始 3 時間後の 9.8 [8.0, 11.6] ms であった。なお、AVI 2,000 mg/CAZ 3,000 mg を投与時の C_{max} (幾何平均値 (%幾何変動係数)) は AVI で 92.3 (18.1) µg/mL、CAZ で 212 (22.9) µg/mL であった。

6.2.5 薬物動態解析

6.2.5.1 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.4.2.2, 4)

AVI 又は本剤が投与された臨床試験 18 試験³⁸⁾ から得られた PK データ (AVI : 2,249 例、13,735 測定点、CAZ : 1,975 例、9,155 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.2) が実施された。AVI 及び CAZ の血漿中濃度推移は、一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。AVI の全身クリアランス (CL) に対して CL_{cr}、腎クリアランス亢進の有無、末期腎不全の有無、透析の有無、適応症と相 [cIAI 患者対象第 II 相試験 / それ以外]、APACHE II スコア 及び 人種 [アジア人 (中国人及び日本人は除く) / それ以外] が、中心コンパートメントの分布容積 (V_c) に対して 適応症と相 [健康被験者 / cUTI 患者 / cIAI 患者 (第 II 相) / cIAI 患者 (第 III 相) と NP 患者]、PK 用検体採取日の人工呼吸器装着有無及び体

³⁸⁾ 第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.1: NXL104-1001 試験、CTD 5.3.3.1.2: NXL104-1002 試験、CTD 5.3.3.3.1: NXL104/1003 試験、参考 CTD 5.3.3.3.2: NXL104/1004 試験、CTD 5.3.3.3.3: D4280C00010 試験、CTD 5.3.3.4.1: D4280C00011 試験、参考 CTD 5.3.3.3.4: D4280C00020 試験、CXL-PK-01 試験、CXL-PK-03 試験、CXL-PK-04 試験及び CXL-PK-06 試験)、第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.5: NXL104/2001 試験及び参考 CTD 5.3.5.1.1: NXL104/2002 試験)、第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2: RECLAIM 試験、CTD 5.3.5.1.3: RECLAIM3 試験、CTD 5.3.5.1.4: REPRISE 試験、CTD 5.3.5.1.6: RECAPTURE 試験及び CTD 5.3.5.1.7: REPROVE 試験)

重がそれぞれ共変量として選択された³⁹⁾。また、CAZのCLに対して適応症〔健康被験者・cUTI患者／cIAI患者／NP患者〕及び人種〔アジア人（日本人及び中国人を除く）／中国人／非アジア人・日本人〕が、Vcに対して適応症〔健康被験者／cUTI患者／cIAI患者・NP患者〕、腎盂腎炎の有無、PK用検体採取日の人工呼吸器装着有無、体重及び人種〔非アジア人／アジア人〕がそれぞれ共変量として選択された³⁹⁾。なお、選択された各共変量のうち、CLcrがAVI及びCAZのPKに影響を与える重要な共変量であると申請者は考察している。

6.2.5.2 患者におけるPKパラメータのベイジアン推定及び目標達成割合（参考CTD 5.3.4.2.2, 4）

最終PPKモデル（6.2.5.1参照）を用いて、国内外第Ⅲ相試験³²⁾のcIAI、cUTI及びNP患者に対して申請用法・用量を投与したときのAVI及びCAZのPKパラメータ（ベイズ推定値）は表28のとおりであり、各疾患（cIAI、cUTI及びNP）並びに日本人患者及び外国人患者でAVI及びCAZのPKに明らかな差異は認められなかった。

表28 第Ⅲ相試験のcIAI、cUTI及びNP患者におけるAVI及びCAZのPKパラメータ（ベイズ推定値）

適応症	被験者	例数	AVI		CAZ	
			C _{ss,max} (µg/mL)	AUC _{ss,0-24h} (µg·h/mL)	C _{ss,max} (µg/mL)	AUC _{ss,0-24h} (µg·h/mL)
cIAI ^{a)}	日本人	58	13.3 (27)	123 (34)	76.9 (22)	797 (29)
	外国人	703	12.8 (68)	132 (66)	66.9 (39)	749 (44)
cUTI ^{b)}	日本人	32	16.9 (59)	166 (51)	96.5 (19)	1,060 (22)
	外国人	616	11.9 (72)	136 (74)	77.1 (44)	975 (48)
NP ^{c)}	日本人	13	14.4 (46)	160 (60)	76.9 (35)	935 (53)
	外国人	400	14.2 (75)	170 (76)	72.7 (50)	950 (53)

幾何平均値（%幾何変動係数）

- a) REPRISSE 試験（12例）、RECLAIM 試験（496例）、RECLAIM3 試験（195例）及びC3591036 試験（58例）
 b) REPRISSE 試験（150例）及びRECAPTURE 試験（498例）
 c) REPROVE 試験（413例）

また、本剤投与時のcIAI、cUTI及びNP患者に対して申請用法・用量を投与したときの定常状態におけるAVI及びCAZの血漿中濃度推移を、最終PPKモデル（6.2.5.1参照）を用いて腎機能（CLcr）別にモンテカルロシミュレーション（各腎機能につき5,000回）により予測⁴⁰⁾したとき、PKパラメータ及びMIC別のPK/PD指標（AVI： $\%fT > C_T 1 \text{ mg/L}$ が50%以上、CAZ： $\%fT > \text{MIC}$ が50%以上）達成患者の割合は、表29のとおりであった。cIAI、cUTI及びNP患者のいずれにおいても、目標とするPK/PD指標（AVI： $\%fT > C_T 1 \text{ mg/L}$ が50%以上、CAZ： $\%fT > \text{MIC} 8 \text{ mg/L}$ が50%以上。以下、同様）⁴¹⁾を達成する患者の割合は94.9%以上と推定された。

³⁹⁾ 性別、年齢、体重、CLcr、白血球数、C反応性タンパク、人種（白人／黒人／アジア人／アメリカ・アラスカ先住民／ハワイ先住民又は太平洋諸国民／日本人／中国人・台湾人／それ以外）、適応症（健康被験者／cUTI／cIAI／NP）、相（第Ⅰ相／第Ⅱ相／第Ⅲ相）APACHEⅡスコア、菌血症の有無、敗血症の有無、発熱の有無、腎盂腎炎の有無、Hospital associated pneumonia (HAP)の有無、VAPの有無、PK用検体採取日の人工呼吸器装着の有無及びOAT1/OAT3阻害薬の併用の有無が、共変量候補として検討された。

⁴⁰⁾ AVI及びCAZのPKのシミュレーション条件は、以下のとおり。

CLcr以外の共変量は、第Ⅲ相試験に組み入れられ、PK測定日の腎機能が正常（CLcr：81以上）な、対応する疾患（cIAI、cUTI、NP）の患者から得られた背景値を用い、CLcrは、CLcr：80以下の腎機能区分では各腎機能で一様分布、CLcr：81以上では対応する疾患（cIAI、cUTI、NP）の患者から得られたCLcrに従った分布の条件で、各腎機能区分で5,000例分の情報を抽出して作成したシミュレーションデータを用いて予測された。

⁴¹⁾ セファロsporin系抗菌薬であるCAZは、確立されたPK/PD指標である $\%fT > \text{MIC}$ が選択され、AVIのPK/PD指標は、Hollow-fiberモデルを用いた*in vitro*試験及び感染動物モデルを用いた*in vivo*試験に基づき、 $\%fT > 1 \text{ mg/L}$ が選択された（3.1.3参照）。また、国内外のサーベイランスにおける臨床分離株での検討結果では、本剤の主な適応菌種（Enterobacteriaceae及び*P. aeruginosa*）の90%以上でMICが8 mg/L以下であったこと（表5参照）を踏まえ、AVI併用下におけるCAZの達成すべきPK/PD指標は $\%fT > \text{MIC} 8 \text{ mg/L}$ とされた。

表 29 PK パラメータ (推定値) 及び PK/PD 指標を達成する患者の割合

適応症	腎機能障害 の分類	CLcr (mL/min) ^{a)}	AVI		CAZ		PK/PD 指標 ⁹⁾ 達成患者 の割合 (%)		
			C _{ssmax} (µg/mL)	AUC _{ss0-24h} (µg·h/mL)	C _{ssmax} (µg/mL)	AUC _{ss0-24h} (µg·h/mL)	MIC (mg/L)		
							8	16	32
cIAI	正常	81 以上	11.5 (83)	121 (72)	61.1 (44)	683 (45)	94.9	67	13.6
	軽度	51 以上 80 以下	14.3 (84)	172 (71)	79.6 (44)	1,080 (45)	99	96	57.3
	中等度	31 以上 50 以下	9.82 (86)	143 (72)	54.2 (45)	871 (45)	99.3	93.6	40.5
	重度	16 以上 30 以下	8.88 (92)	130 (73)	47.6 (46)	768 (47)	99	88	30
		6 以上 15 以下 ^{b)}	10.4 (100)	151 (76)	53.7 (49)	860 (50)	99.3	90.4	41.2
末期腎不全	5 以下 ^{b)}	9.65 (105)	127 (70)	85 (59)	1,570 (65)	99.6	98.6	81.2	
cUTI	正常	81 以上	11.2 (87)	126 (82)	73 (47)	880 (49)	95.2	84	31.6
	軽度	51 以上 80 以下	13.6 (88)	172 (82)	94.5 (48)	1,330 (49)	98.7	95.8	74.4
	中等度	31 以上 50 以下	9.49 (90)	142 (83)	65.5 (49)	1,070 (49)	99.1	94.9	61.3
	重度	16 以上 30 以下	8.61 (96)	129 (84)	57.8 (52)	947 (51)	98.6	91.9	48.8
		6 以上 15 以下 ^{b)}	10.1 (104)	150 (89)	65.5 (56)	1,060 (55)	98.8	93.7	57.5
末期腎不全	5 以下 ^{b)}	9.31 (107)	127 (80)	105 (66)	1,940 (70)	99.5	98.8	88.8	
NP	正常	81 以上	12.8 (94)	147 (89)	65.4 (53)	805 (55)	98.3	83	26.7
	軽度	51 以上 80 以下	16 (95)	211 (87)	86 (53)	1,260 (55)	98.9	97.5	72.7
	中等度	31 以上 50 以下	11.1 (97)	175 (88)	59.7 (54)	1,020 (55)	98.8	95.1	57.7
	重度	16 以上 30 以下	10 (101)	159 (88)	52.3 (56)	903 (56)	98.8	92.4	45.3
		6 以上 15 以下 ^{b)}	11.7 (109)	186 (92)	59.1 (59)	1,010 (60)	99.2	93.6	53.6
末期腎不全	5 以下 ^{b)}	10.7 (113)	157 (85)	96.1 (70)	1,860 (74)	99.5	98.9	87.2	

PK パラメータ：幾何平均値 (%幾何変動係数)

a) Cockcroft-Gault 式を用いて算出

b) 血液透析は実施していない

c) AVI : %fT > C_T 1 mg/L が 50%以上、CAZ : %fT > MIC が 50%以上

また、肺内 PK 試験 (D4280C00009 試験) では AVI 及び CAZ の肺への移行性が低かった (6.2.1.5 参照) ことから、当該試験から得られた血漿中及び ELF 中の AVI 及び CAZ の PK データを用いて PPK モデル⁴²⁾を作成し、本剤を腎機能正常患者に申請用法・用量にて投与した場合の AVI 及び CAZ の定常状態における ELF 中濃度推移をモンテカルロシミュレーション (1,000 回) により予測した。その結果、投与開始 4 時間後の AVI 及び CAZ の ELF 中濃度の推定値 (中央値 [5 及び 95 パーセンタイル値]) は、それぞれ 1.4 [0.75, 2.85] 及び 14.7 [7.1, 23.4] mg/L であり、ELF 中 AVI/CAZ 濃度についても一定の患者において目標とする PK/PD 指標を達成すると予測された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 AVI 及び CAZ の PK の民族差について

機構は、日本人及び外国人健康成人に本剤 (AVI 500 mg/CAZ 2000 mg) を 2 時間かけて静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC は概ね類似していたこと (表 24、表 25 及び表 26 参照)、日本人及び外国人患者に申請用法・用量で本剤を投与したときの PK パラメータのベイズ推定値に大きな違いは認められなかったこと (6.2.5.2 参照) から、AVI 及び CAZ の PK に明らかな民族差は認められないと判断した。

6.R.2 本剤の申請用法・用量の設定根拠

6.R.2.1 腎機能正常患者について

機構は、腎機能正常患者に対する本剤の用法・用量の設定について、臨床薬理の観点からは受入れ可能と考えるが、本剤の申請用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性 (7.R.2) 及び安全性 (7.R.3) を踏まえて、引き続き 7.R.6 で議論する。

⁴²⁾ AVI 及び CAZ の血漿中濃度推移は、一次消失過程を伴う 3 コンパートメントモデルで記述され、AVI 及び CAZ の ELF 中濃度推移は、血漿から ELF への移行が瞬時に平衡に達すると仮定した血漿-ELF 直接反応モデル (AVI : パワーモデル、CAZ : E_{max} モデル) により記述された。

6.R.2.2 腎機能に応じた本剤の用量調節について

申請者は、腎機能障害患者での用量調節について、以下のように説明している。

AVI の PK に対する腎機能の影響を検討した臨床薬理試験 (NXL104/1003 試験) 成績及び CAZ 製剤に関する公表情報⁴³⁾より、腎機能に応じた本剤の投与量及び投与間隔の調節が必要と考えていたものの、海外第Ⅲ相試験 (RECLAIM 試験) において、中等度の腎機能障害患者 (CLCr : 31 以上 50 以下) の一部で治療開始後に腎機能の急速な改善⁴⁴⁾が認められた結果、一時的な曝露量不足及び本剤の有効性の減弱傾向が示唆された⁴⁵⁾。そのため、第Ⅲ相試験 (RECLAIM 試験、RECLAIM3 試験、REPRISE 試験及び RECAPTURE 試験) の実施後に、治療開始後に腎機能が 1 段階改善した場合でも必要な曝露量を維持できるように、腎機能に応じた本剤の用法・用量の変更を検討することとした。

表 30 に示した変更後の用法・用量に従って cIAI 患者に本剤を投与した場合の AVI 及び CAZ の血漿中濃度推移を、最終 PPK モデルを用いたモンテカルロシミュレーション (各腎機能 5,000 回) により予測⁴⁰⁾した結果は表 31 のとおりであった。中等度以上の腎機能障害患者 (CLCr : 50 以下) における曝露量は、末期腎不全 (CLCr : 5 以下) で血液透析なしの患者集団を除き、軽度腎機能障害患者 (CLCr : 51 以上 80 以下) の曝露量を超えないと予測された。また、変更後の用法・用量では、本剤投与開始後に腎機能が 1 段階改善した場合においても、変更前 (目標とする PK/PD 指標達成患者の割合 : 約 43~63%) と比較して多くの患者で目標とする PK/PD 指標を達成可能と推定された。

表 30 変更前後の、腎機能に応じた本剤の用法・用量

腎機能障害 の分類	CLCr (mL/min) ^{a)}	用法・用量 (AVI/CAZ/投与間隔) ^{b)}	
		変更前 ^{c)}	変更後 ^{d)}
正常	81 以上	500 mg/2000 mg/8h	
軽度	51 以上 80 以下		
中等度	31 以上 50 以下	250 mg/1000 mg/12h	250 mg/1000 mg/8h
	16 以上 30 以下	250 mg/1000 mg/24h	187.5 mg/750 mg/12h
重度	6 以上 15 以下	125 mg/500 mg/24h	187.5 mg/750 mg/24h
	5 以下	125 mg/500 mg/48h	187.5 mg/750 mg/48h

a) Cockcroft-Gault 式を用いて算出

b) いずれの用量も 2 時間かけて投与する

c) 変更前の用法・用量で投与された第Ⅲ相試験 : RECLAIM 試験、RECLAIM3 試験、REPRISE 試験及び RECAPTURE 試験。なお、REPROVE 試験では、一部の患者で変更前の用法・用量にて投与が行われ、PK データのみが利用されている。

d) 変更後の用法・用量で投与された第Ⅲ相試験 : REPROVE 試験及び C3591036 試験

⁴³⁾ Fortum (ceftazidime) summary of product characteristics (<https://www.pharmaline.co.il/wp-content/uploads/2022/02/Fortum-12gram-9.2D.pdf>、最終確認日 : 2024 年 4 月 22 日)

⁴⁴⁾ 重症感染症患者では、脱水等による循環血液量減少のために相対的に CLCr が低下している場合があり、本剤の点滴静注による循環血液量の増加が急速な腎機能改善に寄与した可能性がある。ベースラインの CLCr (mL/min) が 31 以上 50 以下の本剤投与患者 41 例のうち、本剤投与開始後に CLCr (mL/min) が 51 以上 80 以下及び 81 以上まで改善した患者は、投与開始 24 時間後までに 12/41 例及び 3/41 例、投与開始 72 時間までに 19/41 例及び 8/41 例であった。

⁴⁵⁾ mMITT 集団では、治療効果ありと判定されたのは本剤群で 81.6% (337/413 例) 及びメロペネム対照群で 85.1% (349/410 例) である一方、ベースラインで中等度の腎機能障害 (CLCr (mL/min) : 31 以上 50 以下) を有する患者集団では、治療効果ありと判定されたのは本剤群で 48.8% (20/41 例) 及びメロペネム対照群で 74.4% (32/43 例) であった。

表 31 腎機能障害患者に申請用法・用量にて本剤を投与したときの AVI 及び CAZ の PK パラメータ (推定値) 及び PK/PD 指標を達成する患者の割合

腎機能障害 の分類	CLcr (mL/min) ^{a)}	用法・用量 ^{b)} (AVI/CAZ/投与間隔)	AVI		CAZ		目標とする PK/PD 指標 ^{c)} 達成患者の割合 (%)		
			C _{ss,max} (µg/mL)	AUC _{ss,0-24h} (µg·h/mL)	C _{ss,max} (µg/mL)	AUC _{ss,0-24h} (µg·h/mL)	腎機能一定	腎機能 1 段階改善	
正常	81 以上	500 mg/2000 mg/8h	11.5 (83)	121 (72)	61.1 (44)	683 (45)	94.9	—	
軽度	51 以上 80 以下	500 mg/2000 mg/8h	14.3 (84)	172 (71)	79.6 (44)	1,080 (45)	99	—	
中等度	31 以上 50 以下	250 mg/1000 mg/8h	9.82 (86)	143 (72)	54.2 (45)	871 (45)	99.3	94.5	
重度	16 以上 30 以下	187.5 mg/750 mg/12h	8.88 (92)	130 (73)	47.6 (46)	768 (47)	99	89.9	
	6 以上 15 以下	透析なし 透析あり ^{d)}	187.5 mg/750 mg/24h	10.4 (100) 9.60 (82)	151 (76) 126 (69)	53.7 (49) 53.6 (52)	860 (50) 804 (48)	99.3 99.4	80.8 —
末期腎不全	5 以下	透析なし	187.5 mg/750 mg/48h	9.65 (105)	127 (70)	85 (59)	1,570 (65)	99.6	84.5
		透析あり ^{d)}		7.44 (93)	93.8 (69)	51.6 (54)	904 (47)	97.7	—

PK パラメータ：幾何平均値 (%幾何変動係数)

a) Cockcroft-Gault 式を用いて算出

b) いずれの用量も 2 時間かけて点滴静脈内投与する

c) AVI : %fT > C_T 1 mg/L が 50% 以上、CAZ : %fT > MIC 8 mg/L が 50% 以上

d) 血液透析実施日は、透析終了後に投与する

以上の検討を踏まえ、本剤の開発後期に実施された第Ⅲ相試験 (REPROVE 試験及び C3591036 試験) では変更後の用量調整法にて治験薬投与が行われ、変更後の用量調整法にて本剤が投与された中等度以上の腎機能障害患者 (CLcr : 50 以下)⁴⁶⁾ の有効性及び安全性について特段の懸念は認められなかったことから (7.R.6.2 参照)、変更後の用量調整法は適切に設定されたと考える。

次に、申請者は、腎機能亢進患者 (CLcr : 151 以上) での用量調節について、以下のように説明している。

腎排泄型の化合物である AVI 及び CAZ は、腎機能亢進者では曝露量低下が想定され、第Ⅲ相試験⁴⁷⁾ に組み入れられた腎機能亢進患者 (CLcr : 151 以上) に、腎機能正常患者 (CLcr : 81 以上 150 以下) の申請用法・用量を投与したときの AVI 及び CAZ の PK パラメータ (ベイズ推定値) を最終 PPK モデル (6.2.5.1 参照) から推定したところ、腎機能の亢進に伴う曝露量低下が考えられた (表 32)。しかしながら、PK/PD 指標達成患者の割合は腎機能亢進者でも 90% 以上と推定されたことから、腎機能亢進者での用量調節は不要と判断した。

表 32 腎機能亢進患者に申請用法・用量にて本剤を投与したときの AVI 及び CAZ の PK パラメータ 及び PK/PD 指標を達成する患者の割合

CLcr (mL/min) ^{a)}	用法・用量 ^{b)} (AVI/CAZ/投与間隔)	例数	AVI		CAZ		PK/PD 指標 達成患者の割合 (%) ^{c)}
			C _{ss,max} (µg/mL)	AUC _{ss,0-24h} (µg·h/mL)	C _{ss,max} (µg/mL)	AUC _{ss,0-24h} (µg·h/mL)	
81 以上 150 以下	500 mg/2000 mg/8h	955	13.2 (73.8)	138 (72.5)	72.9 (39.0)	828 (42.6)	99.0
151 以上 180 以下		123	9.86 (49.5)	103 (57.0)	58.5 (31.9)	652 (42.8)	98.4
181 以上 610 以下		116	9.93 (77.5)	96.4 (68.0)	51.2 (41.0)	542 (40.2)	95.7

PK パラメータ：幾何平均値 (%幾何変動係数)

a) Cockcroft-Gault 式を用いて算出

b) 2 時間点滴静注

c) PK/PD 指標 (AVI : %fT > C_T 1 mg/L が 50% 以上、CAZ : %fT > MIC 8 mg/L が 50% 以上) 達成患者の割合

機構は、腎機能に応じた本剤の用量調節について、臨床薬理の観点からは受入れ可能と考えるが、CLcr が 50 mL/min 以下の腎機能障害患者に対する用量調節は一部の第Ⅲ相試験実施後に変更されていることから、臨床試験における投与実績並びに有効性及び安全性を確認した上で、その適切性について判断する (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。また、腎機能障害患者における用量調節法について、本剤投与中に腎機能

⁴⁶⁾ CLcr (mL/min) 31 以上 50 以下 : 20 例、CLcr (mL/min) 16 以上 30 以下 : 4 例

⁴⁷⁾ RECLAIM 試験、RECLAIM3 試験、REPRISE 試験、RECAPTURE 試験及び REPROVE 試験

が変動する可能性を加味して設定された点は理解するが、臨床試験では腎機能が2段階改善又は1段階悪化した患者も認められたことから、腎機能に応じて適切な用法・用量を選択することが重要であり、本剤投与中は定期的に腎機能を確認するよう注意喚起することが適切と考える。

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

本申請では有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 33 に示す臨床試験成績が提出された。

表 33 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
海外	RECLAIM 試験	Ⅲ	cIAI 患者	①532 ②534	①本剤*/MNZ 500 mg 又は②MEPM 1 g を1日3回、5～14日間静脈内投与	有効性・安全性・PK 【治癒判定時の臨床効果】
海外	RECLAIM3 試験	Ⅲ		①219 ②222		
国内	C3591036 試験	Ⅲ	cIAI 患者 (敗血症併発例を含む)	60	本剤*/MNZ 500 mg を1日3回、5～14 日間静脈内投与	有効性・安全性・PK 【治癒判定時の臨床効果】
国際 共同	RECAPTURE 試験	Ⅲ	cUTI 患者	①516 ②517	①本剤*又は②DRPM 500 mg を1日3 回、5～14日間静脈内投与	有効性・安全性・PK 【治癒判定時の微生物学的効果】
国際 共同	REPROVE 試験	Ⅲ	NP 患者 (VAP を含む)	①409 ②408	①本剤*又は②MEPM 1 g を1日3回、 7～14日間静脈内投与	有効性・安全性・PK 【治癒判定時の臨床効果】
海外	REPRISE 試験	Ⅲ	CAZ 耐性菌による cIAI 又は cUTI 患者	①165 ②168	①本剤* (cIAI 患者は MNZ 500 mg を 併用) を1日3回静脈内投与 ②BAT (各地域の標準治療) いずれも 5～21 日間	有効性・安全性・PK 【治癒判定時の臨床効果】

* CAZ 2,000 mg 及び AVI 500 mg を含有する配合剤

7.1 第Ⅲ相試験 (cIAI)

7.1.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : RECLAIM 試験<2012年3月～2014年4月>)

18歳以上90歳以下のcIAI患者(目標症例数1,106例⁴⁸⁾[本剤/MNZ群553例、MEPM群553例])を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がチェコ、ルーマニア、インド等30の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表34のとおりであった。

⁴⁸⁾ 主要評価項目である治癒判定時の臨床効果の有効率について、本剤/MNZ及びMEPMの期待有効率を70%と仮定し、非劣性マージン-12.5%、有意水準片側2.5%の下、少なくとも95%の検出力で非劣性を検証するために必要な例数として、有効性解析対象集団における解析除外例等を考慮して、目標症例数を553例/群とした。

表 34 主な選択・除外基準

選択基準	<p>以下の 1.又は 2.のいずれかを満たす患者。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 以下のうち少なくとも 1 つの診断に対して行われた開腹手術、経皮的膿瘍ドレナージ又は腹腔鏡下手術の術中・術後において、腹膜炎に伴う腹腔内感染である（腹腔内に膿がある）ことが目視で確認された患者 <ol style="list-style-type: none"> a. 破裂若しくは穿孔を伴う壊疽性胆嚢炎、又は胆嚢壁を越えた感染の進行を伴う胆嚢炎 b. 穿孔又は膿瘍を伴う憩室疾患 c. 虫垂穿孔又は虫垂周囲膿瘍 d. 急性の胃又は十二指腸穿孔（穿孔後 24 時間を超えてから手術を受けた場合のみ） e. 外傷性腸穿孔（穿孔後 12 時間を超えてから手術を受けた場合のみ） f. 二次性腹膜炎（肝硬変及び慢性腹水に伴う特発性細菌性腹膜炎は除く） g. 腹腔内膿瘍（肝臓又は脾臓において、その臓器を越える腹腔内病変が認められる場合を含む） 2. 術前に以下の全ての臨床基準を満たし、組入れ後 24 時間以内に外科的介入による感染の確認を行った患者 <ol style="list-style-type: none"> a. 開腹手術、経皮的膿瘍ドレナージ又は腹腔鏡下手術を要する b. 次のうち少なくとも 1 つの全身性炎症所見を伴う；体温 38℃超又は 35℃未満／白血球数増加（12,000/mm³超）／血圧低下（ただし、収縮期血圧は昇圧なしで 90 mmHg 超）／心拍数増加（90 bpm 超）及び呼吸数増加（20 回/分超）／低酸素症／意識変容 c. 腹腔内感染症と一致する身体所見（例：腹痛及び／又は腹部の圧痛（反跳の有無を問わない）、限局性又はびまん性の腹壁硬直、腹部腫瘍）を伴う d. CT、MRI 又は超音波検査により穿孔性腹腔内膿瘍が認められる等、腹腔内感染が画像所見により裏付けられる e. 外科的介入時に得られた検体について培養検査が可能
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 腹部が開放されたまま、あるいは再手術が予定されている患者 2. 組入れ時において、治験薬に耐性をもつ原因菌による cIAI であることが判明している患者 3. 腎周囲感染を有する患者 4. 真菌、寄生虫（アメーバ性肝膿瘍等）、ウイルス、又は結核による腹腔内感染が疑われる患者 5. 以下のいずれかにより慢性的に免疫不全であることが明らかである患者 <ol style="list-style-type: none"> a. ヒト免疫不全ウイルス感染症に罹患しており、後天性免疫不全症候群の症状（カポジ肉腫、ニューモシスチス・カリニ肺炎等）を有する、又は組入れ時の CD4⁺T リンパ球数が 200/mm³未満 b. 無作為化の 6 週間以内に化学療法が必要な転移性悪性腫瘍又は血液悪性腫瘍を有する c. 免疫抑制療法を受けている（プレドニゾロン換算量 40 mg/日超のコルチコステロイドを含む）

用法・用量は、腎機能（CLcr）に基づき調整された投与量及び投与間隔（表 35）にて、本剤/MNZ 又は MEPM を 5～14 日間、静脈内投与することとされた。

表 35 腎機能別の用法・用量

CLcr (mL/min)	本剤/MNZ 群	MEPM 群
51 以上	①プラセボ [30 分間]、②本剤 (CAZ 2,000 mg/AVI 500 mg) [120 分間]、③MNZ 500 mg [60 分間] / 8 時間間隔	①MEPM 1000 mg [30 分間]、②プラセボ [120 分間]、③プラセボ [60 分間] / 8 時間間隔
31 以上 50 以下	①プラセボ [30 分間]、②本剤の 1/2 量 (CAZ 1,000 mg/AVI 250 mg) [120 分間]、③MNZ 500 mg [60 分間] / ①、②12 時間間隔、③8 時間間隔	①MEPM 1000 mg [30 分間]、②プラセボ [120 分間]、③プラセボ [60 分間] / ①、②12 時間間隔、③8 時間間隔

[] 内に投与時間を記載

無作為化⁴⁹⁾された 1,066 例（本剤/MNZ 群 532 例、MEPM 群 534 例）のうち、治験薬が投与された 1,058 例（本剤/MNZ 群 529 例、MEPM 群 529 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、cIAI の疾患定義に係る選択基準（表 34）を満たした 1,043 例（本剤/MNZ 群 520 例、MEPM 群 523 例）が MITT 集団であり、MITT 集団から治験薬に通常反応しないと考えられる細菌種⁵⁰⁾に感染した患者を除外し、プロトコル遵守に係る基準⁵¹⁾を満たした 826 例（本剤/MNZ 群 410 例、MEPM 群 416 例）が CE 集団とされ、MITT 集団及び CE 集団が有効性解析対象集団⁵²⁾とされた。中止例は、本剤/MNZ 群 10.3% (55/532 例)、MEPM 群 6.6% (35/534 例) に認められ、主な中止理由は患者の意思（本剤/MNZ 群 22 例、MEPM 群 15 例）、有害事象（本剤/MNZ 群 14 例、MEPM 群 7 例）等であった。

⁴⁹⁾ ベースライン時の疾患重症度（APACHE II スコア：10 以下/10 超 30 以下）及び地域（北米及び西欧/東欧/その他）が層別因子とされた。

⁵⁰⁾ *Acinetobacter* 属、*Stenotrophomonas* 属等

⁵¹⁾ 1. (a)又は(b)に該当；(a) 48 時間以上治療を受け、予定された投与量の 80%以上が投与済、(b) 有害事象による中止前の投与期間が 48 時間未満

2. 臨床効果が判定されている

3. 有効性評価に影響を与えうる逸脱（前治療薬及び併用薬に係る規定の逸脱を含む）がない

⁵²⁾ MITT 集団及び CE 集団の両集団で非劣性が確認された場合に非劣性が検証されたと判定することとされた。

有効性の主要評価項目である、MITT 集団及び CE 集団における治癒判定時（無作為化後 28 日目）の臨床効果の有効率⁵³⁾は表 36 のとおりであり、MITT 集団及び CE 集団ともに群間差の 95%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%) を上回ったことから、MEPM に対する本剤/MNZ の非劣性が検証された。

表 36 治癒判定時の臨床効果の有効率

解析対象集団	有効率		群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
	本剤/MNZ 群	MEPM 群	
MITT 集団	82.5 (429/520 例)	84.9 (444/523 例)	-2.4 [-6.90, 2.10]
CE 集団	91.7 (376/410 例)	92.5 (385/416 例)	-0.8 [-4.61, 2.89]

有効率 (%) (有効例数/評価例数)

a) Miettinen-Nurminen 法により算出

有害事象及び副作用は、本剤/MNZ 群で 45.9% (243/529 例) 及び 6.6% (35/529 例)、MEPM 群で 42.9% (227/529 例) 及び 4.9% (26/529 例) に認められ、主な事象は表 37 のとおりであった。

表 37 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 (529 例)	MEPM 群 (529 例)	本剤/MNZ 群 (529 例)	MEPM 群 (529 例)
全有害事象/副作用	243 (45.9)	227 (42.9)	35 (6.6)	26 (4.9)
下痢	40 (7.6)	17 (3.2)	9 (1.7)	3 (0.6)
悪心	36 (6.8)	24 (4.5)	6 (1.1)	2 (0.4)
発熱	24 (4.5)	24 (4.5)	1 (0.2)	0
嘔吐	24 (4.5)	10 (1.9)	2 (0.4)	1 (0.2)
高血圧	15 (2.8)	24 (4.5)	0	0
頭痛	15 (2.8)	9 (1.7)	3 (0.6)	0
創傷感染	13 (2.5)	11 (2.1)	0	1 (0.2)
低血圧	12 (2.3)	12 (2.3)	0	0
咳嗽	11 (2.1)	13 (2.5)	0	0
貧血	11 (2.1)	9 (1.7)	0	0
無力症	10 (1.9)	12 (2.3)	0	0
静脈炎	10 (1.9)	11 (2.1)	4 (0.8)	4 (0.8)
腹部膨満	10 (1.9)	11 (2.1)	0	0
便秘	8 (1.5)	20 (3.8)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は、本剤/MNZ 群 2.5% (13/529 例)、MEPM 群 1.5% (8/529 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った事象を含め、重篤な有害事象の発現状況は表 38 のとおりであった。

治験薬との因果関係が否定されなかった事象の転帰は、いずれも回復であった。

⁵³⁾ 症状・徴候が消失あるいは有意に改善して以降、抗菌薬、ドレナージュ又は外科的処置による治療が必要ないと治験医師により判断された場合に「治癒」と判定された。なお、RECLAIM 及び RECLAIM3 試験では、外科医 3 名と IVR 医 1 名以上からなる独立した外科審査委員会 (SRP) が設置され、治験責任医師が「治癒せず」と評価した症例及び「治癒」と評価されたものの追加的な処置を受けた症例すべての判断の妥当性及び感染源管理の妥当性を評価することとされ、感染源管理が不十分であると判断された症例は「判定不能」とした。また、治癒判定時の臨床効果の評価結果が欠測の症例は「判定不能」とされ、評価例数に含まれた。C3591036 試験では 2 名の感染症専門医 (特に腹腔内感染症の専門家) からなる判定委員会が設置され、収集されたデータに基づいて、治験担当医師の臨床評価をレビューした。

表 38 重篤な有害事象（死亡例含む）の発現状況（安全性解析対象集団）

本剤/ MNZ 群	42 例（急性腎不全 5 例、肺塞栓症、呼吸不全各 3 例、腹痛、気管支肺炎、カンジダ性敗血症、心不全、消化管ストーマ壊死各 2 例、腹部創離開、急性心筋梗塞、吻合部漏出、胆管閉塞、胆汁性嚢胞、うっ血性心不全、脱水、振戦譫妄、播種性血管内凝固、憩室炎、出血性十二指腸潰瘍、蓄膿、腸球菌性菌血症、胃腸出血、消化管運動低下、消化管ストーマ合併症、過敏症*、回腸穿孔、イレウス、大腸穿孔、左室不全、限局性腹腔内液貯留、多臓器不全、心筋梗塞、胸水、肺炎、外傷性気胸、術後創合併症、処置による疼痛、腎不全、呼吸窮迫、右室不全、敗血症性脳症、ショック、小腸閉塞、小腸穿孔、突然死、縫合関連合併症各 1 例）
MEPM 群	40 例（呼吸不全 3 例、腹部膿瘍、気管支肺炎、低血糖、心筋梗塞、トランスアミナーゼ上昇#各 2 例、腹部創離開、急性心筋梗塞、胃腺癌、無気肺、心房細動、胆管閉塞、骨髄機能不全、心不全、うっ血性心不全、心肺停止、慢性閉塞性肺疾患、結腸膿瘍、結腸瘻、重症疾患ミオパチー、薬疹*、腸球菌性菌血症、消化管ストーマ合併症、腸閉塞、虚血性脳卒中、裂傷、胸水、肺炎、気胸、多発ニューロパチー、処置後胆汁漏出、肺うっ血、肺塞栓症、直腸出血、呼吸窮迫、敗血症、敗血症性ショック、小腸閉塞、亜イレウス、突然死、全身性カンジダ、上部消化管出血、腸の軸捻転、創離開、創部内臓脱出各 1 例）

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象、# 1 例は治験薬との因果関係が否定されていない

投与中止に至った有害事象は、本剤/MNZ 群 2.6% (14/529 例 [薬疹、カンジダ性敗血症、回腸穿孔、心不全、頭痛、気管支肺炎、ショック、腎不全、下痢、気道感染/尿路感染、治癒不良、右室不全、振戦譫妄、過敏症 各 1 例])、MEPM 群 1.3% (7/529 例 [トランスアミナーゼ上昇、貧血及び発熱、血小板減少症、発疹、肺うっ血、薬疹、そう痒性皮疹 各 1 例]) に認められ、本剤/MNZ 群 4 例 [薬疹、頭痛、下痢、過敏症 各 1 例]、MEPM 群 3 例 [発疹、薬疹、そう痒性皮疹 各 1 例] では治験薬との因果関係が否定されていない。転帰について、本剤/MNZ 群 4 例 [カンジダ性敗血症、心不全、気管支肺炎、ショック 各 1 例] は死亡、3 例 [腎不全、気道感染及び尿路感染、治癒不良 各 1 例] は未回復、その他の症例は回復又は回復傾向であった。

7.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3 : RECLAIM3 試験<2013 年 1 月～2015 年 3 月>）

18 歳以上 90 歳以下の cIAI 患者（目標症例数 404 例⁵⁴⁾ [本剤/MNZ 群 202 例、MEPM 群 202 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が中国、韓国及びベトナムの 3 カ国で実施された。本試験の選択・除外基準、用法・用量等は RECLAIM 試験と同一である (7.1.1 参照)。

無作為化⁵⁵⁾された 441 例（本剤/MNZ 群 219 例、MEPM 群 222 例）のうち、治験薬が投与された 432 例（本剤/MNZ 群 215 例、MEPM 群 217 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬に通常反応しないと考えられる細菌種⁵⁶⁾に感染した患者を除外し、cIAI の疾患定義に係る選択基準 (表 34) 及びプロトコル遵守に係る基準⁵¹⁾を満たした 361 例（本剤/MNZ 群 177 例、MEPM 群 184 例）が CE 集団であり、CE 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤/MNZ 群 8.7% (19/219 例)、MEPM 群 6.8% (15/222 例) に認められ、主な中止理由は患者の意思（本剤/MNZ 群 9 例、MEPM 群 5 例）、有害事象（本剤/MNZ 群 7 例、MEPM 群 3 例）等であった。

有効性の主要評価項目である、CE 集団における治癒判定時（無作為化後 28 日目）の臨床効果の有効率⁵³⁾は、本剤/MNZ 群で 93.8% (166/177 例)、MEPM 群で 94.0% (173/184 例)、群間差 [95%信頼区間]⁵⁶⁾は -0.2 [-5.53, 4.97] であり、95%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%) を上回ったことから、MEPM に対する本剤/MNZ の非劣性が検証された。

有害事象及び副作用は、本剤/MNZ 群で 38.1% (82/215 例) 及び 7.0% (15/215 例)、MEPM 群で 38.2% (83/217 例) 及び 4.6% (10/217 例) に認められ、主な事象は表 39 のとおりであった。

⁵⁴⁾ 主要評価項目である治癒判定時の臨床効果の有効率について、本剤/MNZ 及び MEPM の期待有効率を 80%と仮定し、非劣性マージン -12.5%、有意水準片側 2.5%の下、80%の検出力で非劣性を検証するために必要な例数は 161 例/群であり、主たる有効性解析対象集団における解析除外例等を考慮して、目標症例数を 202 例/群とした。

⁵⁵⁾ ベースライン時の疾患重症度 (APACHE II スコア : 10 以下/10 超 30 以下) 及び国 (中国/中国以外) が層別因子とされた。

⁵⁶⁾ Miettinen-Nurminen 法により算出

表 39 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 (215 例)	MEPM 群 (217 例)	本剤/MNZ 群 (215 例)	MEPM 群 (217 例)
全有害事象/副作用	82 (38.1)	83 (38.2)	15 (7.0)	10 (4.6)
悪心	18 (8.4)	4 (1.8)	5 (2.3)	0
下痢	13 (6.0)	16 (7.4)	3 (1.4)	1 (0.5)
発熱	9 (4.2)	13 (6.0)	0	0
湿性咳嗽	5 (2.3)	6 (2.8)	0	0
嘔吐	5 (2.3)	4 (1.8)	1 (0.5)	0
便秘	5 (2.3)	3 (1.4)	0	1 (0.5)
咳嗽	3 (1.4)	8 (3.7)	0	1 (0.5)
頭痛	3 (1.4)	5 (2.3)	1 (0.5)	0
肝機能異常	1 (0.5)	6 (2.8)	1 (0.5)	1 (0.5)

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は、本剤/MNZ 群 0.9% (2/215 例)、MEPM 群 0.5% (1/217 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った事象を含め、重篤な有害事象の発現状況は表 40 のとおりであった。

治験薬との因果関係が否定されなかった事象のうち、錯乱状態は転帰が未回復であり、治験薬投与が中止されている。

表 40 重篤な有害事象 (死亡例含む) の発現状況 (安全性解析対象集団)

本剤/MNZ 群	9 例 (急性呼吸窮迫症候群、肝機能異常*、転移、喉頭障害、冠動脈硬化症/術後創感染、急性胆管炎、貧血/胃炎、下腹部痛、急性腎障害/腹部感染 各 1 例)
MEPM 群	11 例 (肺炎、治癒不良、発熱、切開部位合併症、錯乱状態*、胃潰瘍、非ホジキンリンパ腫、術後創感染、誤嚥性肺炎、イレウス、急性腎障害 各 1 例)

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

投与中止に至った有害事象は、本剤/MNZ 群 3.3% (7/215 例 [頭痛、睡眠の質低下、急性呼吸窮迫症候群、悪心、浮動性めまい/筋骨格系胸痛/悪心、そう痒症/蕁麻疹、浮動性めまい/疲労 各 1 例])、MEPM 群 1.4% (3/217 例 [錯乱状態、アレルギー性皮膚炎、浮動性めまい/頭痛/多汗症/呼吸困難 各 1 例]) に認められた。本剤/MNZ 群 5 例 (頭痛、悪心、浮動性めまい/筋骨格系胸痛/悪心、そう痒症/蕁麻疹、浮動性めまい/疲労 各 1 例)、MEPM 群 2 例 (錯乱状態、アレルギー性皮膚炎 各 1 例) では治験薬との因果関係が否定されなかった。転帰について、本剤/MNZ 群 1 例 (急性呼吸窮迫症候群) 及び MEPM 群 2 例 (錯乱状態、浮動性めまい/頭痛/多汗症/呼吸困難 各 1 例) は未回復、本剤/MNZ 群 1 例 (頭痛) は回復 (後遺症あり)、その他の症例は回復又は回復傾向であった。

7.1.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : C3591036 試験<2021 年 10 月~2022 年 9 月>)

20 歳以上の cIAI 患者 (目標症例数 60 例⁵⁷⁾ (敗血症の基準を満たす患者⁵⁸⁾3~5 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、国内で非盲検非対照試験が実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 34 のとおりであった。

本剤の用法・用量は、腎機能 (CLcr) に基づき投与量及び投与間隔 (表 41) を調整することとされ、MNZ は腎機能によらず 500 mg を 60 分間かけて、8 時間間隔で静脈内投与することとされた。投与期間は 5~14 日間とされた。

⁵⁷⁾ 主要評価項目である治癒判定時の臨床効果の有効率について、本剤/MNZ の期待有効率を 90%と仮定した場合、閾値 (78%; 期待有効率から他の第Ⅲ相試験で採用された非劣性マージン (-12.5%) を差し引いた値) に対して有効率の点推定値が上回る確率が約 99%となる被験者数は 50 例であり、有効性解析対象集団における解析除外例等を考慮して、目標症例数を 60 例とした。

⁵⁸⁾ 以下の臨床基準及び微生物学的基準をいずれも満たす。

臨床基準: ICU 患者では SOFA の合計スコアが 2 以上。非 ICU 患者では qSOFA の 2 項目以上に該当。

微生物学的基準: ベースライン時に腸内細菌目細菌又はそれ以外の好気性グラム陰性菌が血液から分離される。

表 41 腎機能別の用法・用量

CLcr (mL/min)	本剤の用法・用量〔投与時間〕／投与間隔
51 以上	本剤 (CAZ 2,000 mg/AVI 500 mg)〔120 分間〕／8 時間
31 以上 50 以下	本剤の 1/2 量 (CAZ 1,000 mg/AVI 250 mg)〔120 分間〕／8 時間間隔
16 以上 30 以下	本剤の 3/8 量 (CAZ 750 mg/AVI 187.5 mg)〔120 分間〕／12 時間間隔
6 以上 15 以下	本剤の 3/8 量 (CAZ 750 mg/AVI 187.5 mg)〔120 分間〕／24 時間間隔
5 以下	本剤の 3/8 量 (CAZ 750 mg/AVI 187.5 mg)〔120 分間〕／48 時間間隔

治験薬が投与された 60 例全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬に通常反応しないと考えられる細菌種⁵⁰⁾に感染した患者を除外し、cIAI の疾患定義に係る選択基準 (表 34) 及びプロトコル遵守に係る基準⁵¹⁾を満たした 40 例が CE 集団であり、CE 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、6.7% (4/60 例) に認められ、中止理由は有害事象、死亡、同意の撤回、その他 各 1 例であった。なお、敗血症の基準を満たす患者は 2 例であった。

有効性の主要評価項目である、CE 集団における治癒判定時 (初回投与後 28 日目) の臨床効果の有効率⁵³⁾は 90.0% (36/40 例) であり、有効率の点推定値は事前に設定された閾値 (78.0%) を上回った。また、敗血症の基準を満たす患者における治癒判定時の臨床効果は、2 例とも「治癒」であった。

有害事象及び副作用は、70.0% (42/60 例) 及び 11.7% (7/60 例) に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。

表 42 3 例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
全有害事象/副作用	42 (70.0)	7 (11.7)
下痢	7 (11.7)	5 (8.3)
便秘	7 (11.7)	0
不眠症	6 (10.0)	0
悪心	4 (6.7)	1 (1.7)
創合併症	4 (6.7)	0
腹痛	3 (5.0)	0
そう痒症	3 (5.0)	0
高血圧	3 (5.0)	0

発現例数 (発現割合 (%))、評価例数 : 60 例

死亡は 1 例 (誤嚥性肺炎/挫傷/イレウス/大腿骨骨折)、その他の重篤な有害事象は 2 例 (腎盂腎炎、痛風 各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象の転帰は、いずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は 2 例 (誤嚥性肺炎、腎盂腎炎 各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 第Ⅲ相試験 (cUTI)

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.6 : RECAPTURE 試験<2012 年 10 月~2014 年 8 月>)

18 歳以上 90 歳以下の、急性腎盂腎炎を含むグラム陰性菌による cUTI 患者 (目標症例数 964 例⁵⁹⁾ [本剤群 482 例、DRPM 群 482 例] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ウクライナ、ロシア、ルーマニア等 25 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 43 のとおりであった。

⁵⁹⁾ 主要評価項目である治癒判定時の微生物学的効果の有効率について、本剤及び DRPM の期待有効率を 73.5% と仮定し、非劣性マージン-12.5%、有意水準片側 2.5% の下、少なくとも 95% の検出力で非劣性を検証するために必要な例数として、有効性解析対象集団における解析除外例等を考慮して、目標症例数を 482 例/群とした。

表 43 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 膿尿（標準的尿沈渣検査の強拡大で白血球数が1視野当たり10個以上、又は非遠心尿中の白血球数が10個/mm³以上）を有する 2. 尿培養検査陽性（スクリーニング前48時間以内に採取した尿検体中に、治験薬に感受性を示す原因菌を10⁵ CFU/mL以上含む）である 3. （急性腎盂腎炎の場合）側腹痛又は肋骨脊柱角圧痛を有し、次の1つ以上の臨床症状を有する；38℃超の発熱／悪心又は嘔吐 4. （複雑性下部尿路感染症（腎盂腎炎を伴わない）の場合）A群又はB群の臨床症状のうち2つ以上（少なくとも1つはA群）を有し、a.～e.のうち1つ以上の複雑性要素を有する [臨床症状] A群：排尿困難／尿意切迫／頻尿／恥骨上痛、B群：38℃超の発熱／悪心又は嘔吐 [複雑性要素] a. 慢性尿閉の既往が確認されている男性 b. 治験薬投与期間中に、内科的又は外科的な処置により消失すると考えられる閉塞性尿路疾患がある c. 解剖学的奇形、神経因性膀胱等の尿生殖器の機能的又は解剖学的異常がある、あるいは排尿後残尿量が100 mL以上 d. 間欠的尿道カテーテル法を使用、又は診断の48時間より前から尿道カテーテルを留置している e. スクリーニング前7日以内に泌尿生殖器治療（膀胱鏡検査、尿生殖器手術等）を受けた
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. グラム染色又は尿培養検査においてグラム陽性菌が10⁵ CFU/mL以上認められた患者 2. （尿培養検査結果が入手可能な場合）原因菌であるグラム陰性菌の1種以上が治験薬に耐性を示す患者。登録時の尿培養検査において3種以上の細菌が分離された患者。コロニー数10³/mL超の真菌性尿路感染症であると確認された患者。 3. 尿路のいずれかの部分の完全閉塞、腎周囲膿瘍／腎膿瘍、前立腺炎を合併している患者。試験結果に交絡を生じさせる、又は治験薬投与により追加のリスクの可能性のある疾患の既往歴がある患者。 4. 永久的な尿路変向術（回腸導管、尿管皮膚瘻造設等）を受けた、又は膀胱尿管逆流症がある患者 5. 試験治療期間中に抜去する予定のないカテーテル又は器具が挿入留置されている患者 6. 以下のいずれかにより免疫不全状態にある患者 a. ヒト免疫不全ウイルス感染症に罹患しており、後天性免疫不全症候群の症状（カポジ肉腫、ニューモシスチス・カリニ肺炎等）を有する、又は組入れ時のCD4⁺Tリンパ球数が200/mm³未満 b. 無作為化の6週間以内に化学療法が必要な転移性悪性腫瘍又は血液悪性腫瘍を有する c. 免疫抑制療法を受けている（プレドニゾロン換算量40 mg/日超のコルチコステロイドを含む）

用法・用量は、腎機能（CLcr）に基づき調整された投与量及び投与間隔（表44）にて、本剤又はDRPMを5～10日間（菌血症併発例では最大14日間）、静脈内投与することとされた⁶⁰⁾。

表 44 腎機能別の用法・用量

CLcr (mL/min)	本剤群	DRPM群
51以上	①プラセボ〔60分間〕、②本剤（CAZ 2,000 mg/AVI 500 mg）〔120分間〕 ／8時間間隔	①DRPM 500 mg〔60分間〕、②プラセボ〔120分間〕 ／8時間間隔
31以上50以下	・プラセボ〔60分間〕／8時間間隔 ・本剤の1/2量（CAZ 1,000 mg/AVI 250 mg）〔120分間〕／12時間間隔	・DRPM 250 mg〔60分間〕／8時間間隔 ・プラセボ〔120分間〕／12時間間隔
16以上30以下	・プラセボ〔60分間〕／12時間間隔 ・本剤の1/2量（CAZ 1,000 mg/AVI 250 mg）〔120分間〕／24時間間隔	・DRPM 250 mg〔60分間〕／12時間間隔 ・プラセボ〔120分間〕／24時間間隔
10以上15以下	・プラセボ〔60分間〕／12時間間隔 ・本剤の1/4量（CAZ 500 mg/AVI 125 mg）〔120分間〕／24時間間隔	・DRPM 250 mg〔60分間〕／12時間間隔 ・プラセボ〔120分間〕／24時間間隔

[] 内に投与時間を記載

本剤とDRPMが同時点で投与される場合、DRPM又はそのプラセボの投与後、本剤又はそのプラセボが投与された。

無作為化⁶¹⁾された1,033例（本剤群516例、DRPM群517例）のうち、治験薬が投与された1,020例（本剤群511例、DRPM群509例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、スクリーニング時の尿培養でグラム陰性菌（ $\geq 10^5$ CFU/mL）が分離された患者（ただし、グラム陽性菌、3種類以上の微生物、又は治験薬に通常反応しないと考えられる細菌種⁵⁰⁾に感染した患者は除外）810例（本剤群393例、DRPM群417例）がmMITT集団であり、mMITT集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群7.9%（41/516例）、DRPM群6.8%（35/517例）に認められ、主な中止理由は患者の改善（本剤群9例、DRPM群11例）、患者の意思（本剤群8例、DRPM群9例）等であった。

有効性の主要評価項目である、mMITT集団における治癒判定時（無作為化後21～25日目）の微生物

⁶⁰⁾ 治験薬の静脈内投与を5日間以上受け、24時間以上継続して体温が37.8℃未満となった場合、シプロフロキサシン500 mg（第一選択薬）又はスルファメトキサゾール800 mg／トリメトプリム160 mgを1日2回経口投与する非盲検投与期に移行可能とされた。

⁶¹⁾ ベースライン時の対象疾患（急性腎盂腎炎／cUTI）及び地域（北米及び西欧／東欧／その他）が層別因子とされた。

学的効果⁶²⁾の有効率は表 45 のとおりであり、全体集団では群間差の 95%信頼区間の下限值が事前に設定された非劣性マージン (-12.5%) を上回ったことから、DRPM に対する本剤の非劣性が検証された。

表 45 治療判定時の微生物学的効果の有効率 (mMITT 集団)

解析対象集団	有効率		群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
	本剤群	DRPM 群	
全体集団	77.4 (304/393 例)	71.0 (296/417 例)	6.4 [0.33, 12.36]
日本人集団	88.0 (22/25 例)	80.0 (16/20 例)	8.0 [-14.21, 32.05]

有効率 (%) (有効例数/評価例数)

a) Miettinen-Nurminen 法により算出

有害事象及び副作用は、本剤群で 36.2% (185/511 例) 及び 7.8% (40/511 例)、DRPM 群で 31.0% (158/509 例) 及び 7.7% (39/509 例) に認められ、主な事象は表 46 のとおりであった。

表 46 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 (511 例)	DRPM 群 (509 例)	本剤群 (511 例)	DRPM 群 (509 例)
全有害事象/副作用	185 (36.2)	158 (31.0)	40 (7.8)	39 (7.7)
頭痛	38 (7.4)	40 (7.9)	8 (1.6)	16 (3.1)
悪心	15 (2.9)	10 (2.0)	4 (0.8)	3 (0.6)
下痢	14 (2.7)	6 (1.2)	6 (1.2)	1 (0.2)
便秘	11 (2.2)	7 (1.4)	1 (0.2)	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は認められず、重篤な有害事象の発現状況は表 47 のとおりであった。

治療薬との因果関係が否定されなかった事象の転帰は、回復であった。

表 47 重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

本剤群	21 例 (腎結石症、狭心症 各 2 例、腎結石症/尿管結石、過換気、結腸癌、腎機能障害、脊椎痛、腹部膿瘍、慢性 C 型肝炎 [*] 、不安定狭心症/冠動脈瘤、蜂巣炎、胃腸炎、憩室炎/腸膀胱瘻、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、下痢、水腎症、後腹膜血腫、処置による出血、表在性血栓性静脈炎 各 1 例)
DRPM 群	12 例 (急性肺水腫/慢性腎不全、腹痛、緊張性頭痛、精巣炎、前立腺癌、不安定狭心症/肺炎、低血糖性痙攣、虫垂炎、橈骨骨折、心房細動、尿路感染、処置後出血 各 1 例)

* 治療薬との因果関係が否定されていない事象

投与中止に至った有害事象は、本剤群 1.4% (7/511 例 [下痢 2 例、低蛋白血症/胸水、肝膿瘍、腎機能障害、嘔吐、蜂巣炎 各 1 例))、DRPM 群 1.2% (6/509 例 [腹部不快感、錯感覚、頭痛、橈骨骨折、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、嘔吐 各 1 例]) に認められ、本剤群 3 例 (下痢 2 例、低蛋白血症/胸水 1 例) 及び DRPM 群 4 例 (腹部不快感、頭痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、嘔吐各 1 例) では治療薬との因果関係が否定されていない。本剤群 1 例 (肝膿瘍) を除き、転帰は回復であった。

日本人部分集団における有害事象及び副作用は、本剤群で 65.6% (21/32 例) 及び 9.4% (3/32 例)、DRPM 群 65.2% (15/23 例) 及び 21.7% (5/23 例) に認められ、主な事象は表 48 のとおりであった。

表 48 日本人部分集団においていずれかの群で 3 例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 (32 例)	DRPM 群 (23 例)	本剤群 (32 例)	DRPM 群 (23 例)
全有害事象/副作用	21 (65.6)	15 (65.2)	3 (9.4)	5 (21.7)
頭痛	3 (9.4)	7 (30.4)	1 (3.1)	3 (13.0)
脱水	3 (9.4)	0	0	0
湿疹	3 (9.4)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

⁶²⁾ ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上確認されたすべての原因菌が 10^4 CFU/mL 未満に減少し、かつ、菌血症を伴う患者では、原因菌が血液から分離されない場合に「消失」、 10^4 CFU/mL 以上の場合は「存続」、2 日以上治療薬投与後に 10^4 CFU/mL 以上かつ MIC が 4 倍以上に上昇した場合「MIC 上昇を伴う存続」と判定された。なお、治療判定時の微生物学的効果が欠測の被験者は「判定不能」とされ、評価例数に含まれた。

日本人部分集団において、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 2 例（結腸癌、過換気各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 2 例（肝膿瘍、胸水/低蛋白血症 各 1 例）及び DRPM 群 1 例（腹部不快感）に認められ、本剤群の胸水/低蛋白血症及び DRPM 群の腹部不快感は治験薬との因果関係が否定されなかった。本剤群の肝膿瘍を除き、転帰は回復であった。

7.3 第Ⅲ相試験 (NP)

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.7: REPROVE 試験<2013 年 4 月~2016 年 1 月>)

18 歳以上 90 歳以下の VAP を含む NP 患者（目標症例数 850 例⁶³⁾ [本剤群 425 例、MEPM 群 425 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、中国、チェコ、ブラジル等 23 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 49 のとおりであった。

表 49 主な選択・除外基準

選択基準	除外基準
<ol style="list-style-type: none"> 急性期治療施設又は長期療養施設に入院後 48 時間以降又は退院後 6 日目までに症状が発現した患者 無作為割付け前 48 時間以内の胸部 X 線検査で浸潤の発現又は悪化がみられた患者 次の全身性徴候のうち 1 つ以上有する患者；38℃超の発熱／直腸/中核体温 35℃未満の低体温／白血球数が 10,000/mm³ 超／白血球数が 4,500/mm³ 未満／15%を超える桿状核白血球 次の呼吸器関連症状を 2 つ以上有する；咳嗽の発現又は悪化／膿性痰又は気管内分泌物の産生／肺炎・肺硬化と合致する聴診所見（ラ音、低音性連続性ラ音、気管支呼吸音、打診濁音、ヤギ声等）／呼吸困難、頻呼吸又は低酸素血症（室内空気下で酸素飽和度 90%未満又は pO₂ 60 mmHg 未満）／人工呼吸器を要する、又はすでに人工呼吸器を使用しており、酸素化を改善するために人工呼吸器の緊急設定変更を実施 	<ol style="list-style-type: none"> 無作為割付け前 48 時間以内の培養結果が得られており、次のいずれかに該当；肺炎球菌及び又は黄色ブドウ球菌の感染による院内肺炎であり、グラム陰性菌の同時感染がない患者／治験薬に通常反応しないと考えられる細菌種 (<i>Acinetobacter</i> 属、<i>Stenotrophomonas</i> 属等) による院内肺炎の患者／カルバペネム耐性グラム陰性菌による院内肺炎の患者 気管支肺胞洗浄 (BAL) 検体、mini-BAL 検体又は Protected Brush 検体にグラム陰性菌が認められず、グラム陽性菌が確認された患者 無作為割付け前 48 時間以内に院内肺炎に対する抗菌薬治療を開始し、その期間が 24 時間を超える患者。ただし、その抗菌薬治療に対して原因菌が耐性を示すことが確認されており、かつ次の他覚症状の悪化が確認されている場合を除く；酸素需要量の増加、及び又は“呼吸困難の悪化、膿喀痰の増加、頻呼吸の悪化又は白血球数増加”のうち 2 症状 有効性評価に影響する肺疾患（肺癌、活動性結核、嚢胞性線維症、肉芽腫性疾患、真菌性肺感染、最近発症した肺塞栓症等）を有する患者 肺膿瘍又は膿胸を有する患者。閉塞性肺炎後の患者。 免疫不全状態にあり、日和見感染のリスクがある患者（例：ヒト免疫不全ウイルス感染症に罹患しており、後天性免疫不全症候群又は組入れ時の CD4⁺T リンパ球数が 200/mm³ 未満の患者、無作為割付け前 6 週間以内に化学療法を受けた患者、免疫抑制療法を受けている患者（ブレドニゾロン換算量 40 mg/日超のコルチコステロイドを含む）、好中球数が 500/mm³ 未満） APACHE II スコアが 30 超又は 10 未満の患者

用法・用量は、腎機能 (CL_{cr}) に基づき調整された投与量及び投与間隔 (表 50) にて、本剤又は MEPM を 7~14 日間、静脈内投与することと設定された。

⁶³⁾ 主要評価項目である治癒判定時の臨床効果の有効率について、本剤及び MEPM の期待有効率を CE 集団では 78%、cMITT 集団では 70%と仮定し、非劣性マージン-12.5%、有意水準片側 2.5%の下、両集団において少なくとも 85%の検出力で非劣性を検証するために必要な例数として、有効性解析対象集団における解析除外例等を考慮して、目標症例数を 425 例/群とした。

表 50 腎機能別の用法・用量

CLcr (mL/min)	本剤群	MEPM 群
51 以上	①プラセボ [30 分間]、②本剤 (CAZ 2,000 mg/AVI 500 mg) [120 分間] / 8 時間間隔	①MEPM 1,000 mg [30 分間]、②プラセボ [120 分間] / 8 時間間隔
31 以上 50 以下	・プラセボ [30 分間] / 12 時間間隔 ・本剤 1/2 量 (CAZ 1,000 mg/AVI 250 mg) [120 分間] / 8 時間間隔	・MEPM 1,000 mg [30 分間] / 12 時間間隔 ・プラセボ [120 分間] / 8 時間間隔
26 以上 30 以下	①プラセボ [30 分間]、②本剤 3/8 量 (CAZ 750 mg/AVI 187.5 mg) [120 分間] / 12 時間間隔	①MEPM 1,000 mg [30 分間]、②プラセボ [120 分間] / 12 時間間隔
16 以上 25 以下	①プラセボ [30 分間]、②本剤 3/8 量 (CAZ 750 mg/AVI 187.5 mg) [120 分間] / 12 時間間隔	①MEPM 500 mg [30 分間]、②プラセボ [120 分間] / 12 時間間隔
10 以上 15 以下	・プラセボ [30 分間] / 12 時間間隔 ・本剤 3/8 量 (CAZ 750 mg/AVI 187.5 mg) [120 分間] / 24 時間間隔	・MEPM 500 mg [30 分間] / 12 時間間隔 ・プラセボ [120 分間] / 24 時間間隔
6 以上 9 以下	①プラセボ [30 分間]、②本剤 3/8 量 (CAZ 750 mg/AVI 187.5 mg) [120 分間] / 24 時間間隔	①MEPM 500 mg [30 分間]、②プラセボ [120 分間] / 24 時間間隔

〔 〕内に投与時間を記載

本剤と DRPM が同時点で投与される場合、MEPM 又はそのプラセボの投与後、本剤又はそのプラセボが投与された。

無作為化⁶⁴⁾された 817 例 (本剤群 409 例、MEPM 群 408 例) のうち、治験薬が投与された 808 例 (本剤群 405 例、MEPM 群 403 例) が安全性解析対象集団とされた。そのうち、グラム陽性菌の有無を問わず、ベースライン時の呼吸器由来の検体からグラム陰性菌が適切に分離された患者 (原因菌が同定されなかった患者も含む) から、治験薬に通常反応しないと考えられる細菌種⁵⁰⁾に感染した患者を除外し、NP の疾患定義に係る選択基準 (表 49) を満たした 726 例 (本剤群 356 例、MEPM 群 370 例) が cMITT 集団であり、cMITT 集団のうちプロトコル遵守に係る基準⁵¹⁾を満たした 527 例 (本剤群 257 例、MEPM 群 270 例) が CE 集団とされ、cMITT 集団及び CE 集団が有効性解析対象集団⁵²⁾とされた。中止例は、本剤群 19.3% (79/409 例)、MEPM 群 17.9% (73/408 例) に認められ、主な中止理由は薬効欠如 (本剤群 31 例、MEPM 群 38 例)、有害事象 (本剤群 16 例、MEPM 群 11 例)、患者の意思 (本剤群 13 例、MEPM 群 6 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である、cMITT 集団及び CE 集団における治癒判定時 (無作為化後 21~25 日目) の臨床効果の有効率⁶⁵⁾は表 51 のとおりであり、cMITT 集団及び CE 集団でともに群間差の 95%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%) を上回ったことから、MEPM に対する本剤の非劣性が検証された。

表 51 治癒判定時の臨床効果の有効率

解析対象集団	有効率		群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
	本剤群	MEPM 群	
全体集団/cMITT 集団	68.8 (245/356 例)	73.0 (270/370 例)	-4.2 [-10.76, 2.46]
全体集団/CE 集団	77.4 (199/257 例)	78.1 (211/270 例)	-0.7 [-7.86, 6.39]
日本人集団/cMITT 集団	70.0 (7/10 例)	100 (8/8 例)	-30.0 [-61.09, 8.47]
日本人集団/CE 集団	83.3 (5/6 例)	100 (5/5 例)	-16.7 [-58.08, 33.46]

有効率 (%) (有効例数/評価例数)

a) Miettinen-Nurminen 法により算出

有害事象及び副作用は、本剤群で 74.6% (302/405 例) 及び 16.3% (66/405 例)、MEPM 群で 74.2% (299/403 例) 及び 13.4% (54/403 例) に認められ、主な事象は表 52 のとおりであった。

⁶⁴⁾ ベースライン時の対象疾患 (VAP/非 VAP) 及び地域 (西欧/東欧/中国/その他) が層別因子とされた。なお、無作為化後に旧用法・用量にて治験薬投与を受けたことが盲検下で判明した 62 例は含まない。

⁶⁵⁾ 被験者が生存しており、肺炎のすべての徴候及び症状が消失又は改善し、NP に対するすべての抗菌薬治療を中止した場合「治癒」と判定された。治癒判定時の臨床効果の評価結果が欠測の症例は「判定不能」とされ、評価例数に含まれた。

表 52 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 (405 例)	MEPM 群 (403 例)	本剤群 (405 例)	MEPM 群 (403 例)
全有害事象/副作用	302 (74.6)	299 (74.2)	66 (16.3)	54 (13.4)
下痢	61 (15.1)	62 (15.4)	17 (4.2)	20 (5.0)
低カリウム血症	43 (10.6)	33 (8.2)	3 (0.7)	2 (0.5)
便秘	25 (6.2)	31 (7.7)	1 (0.2)	2 (0.5)
貧血	25 (6.2)	18 (4.5)	0	2 (0.5)
嘔吐	23 (5.7)	22 (5.5)	4 (1.0)	1 (0.2)
末梢性浮腫	17 (4.2)	15 (3.7)	0	1 (0.2)
ALT 増加	16 (4.0)	19 (4.7)	7 (1.7)	8 (2.0)
AST 増加	16 (4.0)	17 (4.2)	8 (2.0)	6 (1.5)
高血圧	14 (3.5)	15 (3.7)	1 (0.2)	0
悪心	13 (3.2)	7 (1.7)	4 (1.0)	1 (0.2)
尿路感染	11 (2.7)	15 (3.7)	0	0
発熱	10 (2.5)	13 (3.2)	0	1 (0.2)
肺炎	10 (2.5)	12 (3.0)	0	0
低血圧	10 (2.5)	8 (2.0)	0	0
腹痛	10 (2.5)	8 (2.0)	0	0
低ナトリウム血症	10 (2.5)	6 (1.5)	2 (0.5)	0
呼吸不全	10 (2.5)	5 (1.2)	0	0
胸水	9 (2.2)	9 (2.2)	0	0
褥瘡性潰瘍	9 (2.2)	6 (1.5)	0	0
発疹	8 (2.0)	13 (3.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
心不全	8 (2.0)	6 (1.5)	0	0
頻脈	8 (2.0)	5 (1.2)	1 (0.2)	0
心房細動	5 (1.2)	9 (2.2)	0	2 (0.5)
不眠症	4 (1.0)	11 (2.7)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は、本剤群 9.4% (38/405 例)、MEPM 群 7.4% (30/403 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った事象を含め、重篤な有害事象の発現状況は表 53 のとおりであった。

治験薬との因果関係が否定されなかった事象の転帰は、いずれも回復又は回復傾向であった。

表 53 重篤な有害事象 (死亡例含む) の発現状況 (安全性解析対象集団)

本剤群	75 例 (肺炎 7 例、呼吸不全、敗血症各 5 例、心不全 4 例、死亡、多臓器不全、誤嚥性肺炎、敗血症性ショック各 3 例、急性腎障害、急性呼吸窮迫症候群、心停止、うっ血性心不全、閉塞性気道障害各 2 例、急性冠動脈症候群*、急性左室不全、貧血、誤嚥、無気肺、自律神経失調、胆管結石、腕神経叢障害、気管支分泌物貯留、細気管支肺胞上皮癌、気管支麻痺、中枢神経系脳室炎、急性心不全、心肺不全、急性胆嚢炎、チアノーゼ、深部静脈血栓症、糖尿病性足感染、下痢*、出血性十二指腸潰瘍、エンテロバクター性肺炎、胃腸出血、出血性卒中、低アルブミン血症、インフルエンザ、虚血性脳卒中、左室不全、肝機能検査異常*、肺感染、肺の悪性新生物、髄膜炎、腹膜転移、ミオパチー、末梢動脈閉塞性疾患、血小板数減少、真菌性肺炎、気胸、術後創感染、処置による出血、肺塞栓症、肺結核、遠隔転移を伴う直腸癌、腎不全、亜急性肝不全*、突然死、気管炎、気管切開後の機能障害、結核、尿路性敗血症各 1 例)
MEPM 群	54 例 (肺炎 6 例、呼吸不全、敗血症各 4 例、心停止、心不全、胸水、気胸、敗血症性ショック各 3 例、急性心不全、心肺不全、脳梗塞、医療機器関連敗血症各 2 例、急性冠動脈症候群、急性腎障害、心房細動、心臓性喘息、心血管不全、脳脊髄液漏、中枢神経系脳室炎、死亡、深部静脈血栓症、尿崩症、水分過負荷、HIV 感染、高血圧緊急症、感染性胸水、患者による企図的医療機器除去、間質性肺疾患、腸管穿孔、虚血性脳卒中、肺新生物、メレナ、多臓器不全、骨髄炎、誤嚥性肺炎、肺敗血症、肺結核、腎機能障害、上部消化管出血、尿路感染、尿路性敗血症、心室細動各 1 例)

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

投与中止に至った有害事象の発現状況は表 54 のとおりであった。転帰について、本剤群 3 例 (中枢神経系脳室炎、出血性卒中、急性呼吸窮迫症候群 各 1 例) 及び MEPM 群 1 例 (敗血症性ショック) は死亡、本剤群 3 例 (急性腎障害、急性左室不全、腎不全 各 1 例) 及び MEPM 群 4 例 (肺結核、腎不全、ALT 増加、急性腎障害各 1 例) は未回復、その他の症例は回復又は回復傾向であった。

表 54 投与中止に至った有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

本剤群	16 例 (肝機能検査異常 ^{a)} 2 例、急性腎障害、中枢神経系脳室炎、急性冠症候群*、急性左室不全、胆汁うっ滞*、皮膚損傷、悪心*/吐き戻し*、出血性卒中、腎不全、胸水、痙攣発作*、慢性閉塞性肺疾患、髄膜炎、急性呼吸窮迫症候群 各 1 例)
MEPM 群	11 例 (敗血症性ショック、中枢神経系脳室炎、腸管穿孔、肺結核、皮膚障害、上部消化管出血、腎不全、ALT 増加*、発疹*、アレルギー性皮膚炎*、急性腎障害各 1 例)

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 1 例では治験薬との因果関係が否定されていない

日本人部分集団における有害事象及び副作用は、本剤群で 85.7% (12/14 例) 及び 42.9% (6/14 例)、MEPM 群で 78.6% (11/14 例) 及び 35.7% (5/14 例) に認められ、主な事象は表 55 のとおりであった。

表 55 日本人部分集団においていずれかの群で 3 例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 (14 例)	MEPM 群 (14 例)	本剤群 (14 例)	MEPM 群 (14 例)
全有害事象/副作用	12 (85.7)	11 (78.6)	6 (42.9)	5 (35.7)
下痢	3 (21.4)	3 (21.4)	2 (14.3)	1 (7.1)
肺炎	3 (21.4)	1 (7.1)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

日本人部分集団において、死亡は本剤群 1 例 (誤嚥性肺炎) 及び MEPM 群 1 例 (脳梗塞) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

その他の重篤な有害事象は、本剤群 3 例 (誤嚥性肺炎、肺炎、肝機能検査異常 各 1 例) 及び MEPM 群 2 例 (高カリウム血症/低ナトリウム血症、急性呼吸不全 各 1 例) に認められ、本剤群 1 例 (肝機能検査異常) 及び MEPM 群 1 例 (高カリウム血症) については治験薬との因果関係が否定されなかった。本剤群の誤嚥性肺炎及び MEPM 群の低ナトリウム血症を除き、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 1 例 (肝機能検査異常) 及び MEPM 群 2 例 (急性呼吸不全、薬疹 各 1 例) に認められ、本剤群の肝機能検査異常及び MEPM 群の薬疹は治験薬との因果関係が否定されていない。投与中止に至った事象の転帰はいずれも回復であった。

7.4 第Ⅲ相試験 (CAZ 耐性グラム陰性菌による感染症)

7.4.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : REPRISÉ 試験<2013 年 1 月~2014 年 9 月>)

18 歳以上 90 歳以下の CAZ 耐性グラム陰性菌⁶⁰⁾による感染症患者 (目標症例数 400 例 [本剤群 200 例、BAT 群 200 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験がブルガリア、ロシア、ウクライナ、ルーマニア等 16 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 56 のとおりであった。

⁶⁰⁾ CLSI の基準 (腸内細菌目細菌 : $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ 、*P. aeruginosa* : $\geq 16 \mu\text{g/mL}$) に従い「intermediate」若しくは「resistant」と判定された場合、又は EUCAST の基準 (腸内細菌目細菌 : $>4 \mu\text{g/mL}$ 、*P. aeruginosa* : $>8 \mu\text{g/mL}$) に従い「resistant」と判定された場合に、CAZ 耐性菌と判定した。

表 56 主な選択・除外基準

選択 基準	<p>1. スクリーニング前 5 日以内の培養で CAZ 耐性グラム陰性菌が分離され、原因菌であると判断された患者。なお、CAZ 耐性菌に対する感受性を有する経験的抗菌薬治療を受け、48 時間以上の治療を行っても他覚的症狀等が悪化した場合、又は 72 時間以上の治療を行っても他覚的症狀若しくは徴候が改善しない等の場合に組入れ可とした。</p> <p>2. 以下により、cIAI 又は cUTI と診断された患者</p> <p>[cIAI 患者]</p> <p>(1) 以下のうち少なくとも 1 つの診断に対して外科的処置が行われた患者</p> <p>a. 破裂若しくは穿孔を伴う壊疽性胆嚢炎、又は胆嚢壁を越えた感染の進行を伴う胆嚢炎</p> <p>b. 穿孔又は膿瘍を伴う憩室疾患</p> <p>c. 虫垂穿孔又は虫垂周囲膿瘍</p> <p>d. 急性の胃又は十二指腸穿孔（穿孔後 24 時間を超えてから手術を受けた場合のみ）</p> <p>e. 外傷性腸穿孔（穿孔後 12 時間を超えてから手術を受けた場合のみ）</p> <p>f. 二次性腹膜炎（肝硬変及び慢性腹水に伴う特発性細菌性腹膜炎は除く）又は三次性腹膜炎</p> <p>g. 腹腔内膿瘍（肝臓又は脾臓において、その臓器を越える腹腔内病変が認められる場合を含む）</p> <p>(2) 以下の A 群及び B 群の臨床症狀をそれぞれ 1 つ以上有する患者</p> <p>A 群：38℃超の発熱／35℃未満の低体温／白血球数増加（12,000/mm³ 超）／悪寒</p> <p>B 群：腹痛／悪心／嘔吐／触診による圧痛／反跳痛／筋性防御</p> <p>[cUTI 患者（急性腎盂腎炎を含む）]</p> <p>(1) 膿尿（標準的尿沈渣検査の強拡大で白血球数が 1 視野当たり 10 個以上、又は非遠心尿中の白血球数が 10 個/mm³ 以上）を有する</p> <p>(2) （急性腎盂腎炎の場合）側腹痛又は肋骨脊柱角圧痛を有し、次の 1 つ以上の臨床症狀を有する；38℃超の発熱／悪心又は嘔吐</p> <p>(3) （複雑性下部尿路感染症（腎盂腎炎を伴わない）の場合）A 群又は B 群の臨床症狀のうち 2 つ以上（少なくとも 1 つは A 群）を有し、a.～e.のうち 1 つ以上の複雑性要素を有する</p> <p><臨床症狀></p> <p>A 群：排尿困難／尿意切迫／頻尿／恥骨上痛、B 群：38℃超の発熱／悪心又は嘔吐</p> <p><複雑性要素></p> <p>a. 尿閉の既往が確認されている男性</p> <p>b. 治験薬投与期間中に、内科的又は外科的な処置により消失すると考えられる閉塞性尿路疾患がある</p> <p>c. 解剖学的奇形、神経因性膀胱等の尿生殖器の機能的又は解剖学的異常がある、あるいは排尿後残尿量が 100 mL 以上</p> <p>d. 間欠的尿道カテーテル法を使用、又は診断の 48 時間以上前から尿道カテーテルを留置している</p> <p>e. スクリーニング前 7 日以内に泌尿生殖器治療（膀胱鏡検査、尿生殖器手術等）を受けた</p>
除外 基準	<p>1. APACHE II スコアが 30 超の患者</p> <p>2. 腎周囲感染を有する患者</p> <p>3. 好中球数が 500/mm³ 未満の患者</p> <p>4. （cIAI 患者の場合）腹部が開放されたまま、あるいは再手術が予定されている患者</p> <p>5. （cUTI 患者の場合）登録時の尿培養検査において 3 種以上の細菌が分離された患者</p> <p>6. （cUTI 患者の場合）尿路のいずれかの部分の完全閉塞、腎周囲膿瘍／腎膿瘍、前立腺炎を合併している患者</p> <p>7. （cUTI 患者の場合）永久的な尿路変向術（回腸導管、尿管皮膚瘻造設等）を受けた、又は膀胱尿管逆流症がある患者</p>

用法・用量は、本剤群では腎機能（CLcr）に基づき調整された投与量及び投与間隔（表 57）にて本剤を静脈内投与後、cIAI 患者ではさらに MNZ 500 mg を 60 分間かけて静脈内投与、BAT 群では各地域の標準治療⁶⁷⁾を治験医師の判断、添付文書に従って投与するとされ、投与期間は 5～21 日間とされた。

表 57 腎機能別の用法・用量

CLcr (mL/min)	本剤の用法・用量〔投与時間〕／投与間隔
51 以上	本剤 (CAZ 2,000 mg/AVI 500 mg)〔120 分間〕／8 時間間隔
31 以上 50 以下	本剤の 1/2 量 (CAZ 1,000 mg/AVI 250 mg)〔120 分間〕／12 時間間隔
16 以上 30 以下	本剤の 1/2 量 (CAZ 1,000 mg/AVI 250 mg)〔120 分間〕／24 時間間隔
6 以上 15 以下	本剤の 1/4 量 (CAZ 500 mg/AVI 125 mg)〔120 分間〕／24 時間間隔
5 以下	本剤の 1/4 量 (CAZ 500 mg/AVI 125 mg)〔120 分間〕／48 時間間隔

[] 内に投与時間を記載

無作為化⁶⁸⁾された 333 例（本剤群 165 例、BAT 群 168 例）のうち、治験薬が投与された 332 例（本剤群 164 例〔cIAI 12 例、cUTI 152 例〕、BAT 群 168 例〔cIAI 15 例、cUTI 153 例〕）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、スクリーニング時の培養で CAZ 耐性グラム陰性菌が分離された 302 例（本剤群

⁶⁷⁾MEPM、イミペネム、DRPM 及びコリスチン並びにチゲサイクリン（cIAI 患者のみ）が BAT として推奨され、cIAI 患者に対しコリスチンを選択する場合は MNZ の併用を検討することとされた。推奨薬剤以外を選択する場合や 2 種類以上の抗菌薬を併用投与する場合は、治療法選択理由の記録が求められた。

⁶⁸⁾登録時の診断（cIAI/cUTI）及び地域（北米及び西欧／東欧／その他）が層別因子とされた。

154 例 [cIAI 10 例、cUTI 144 例]、BAT 群 148 例 [cIAI 11 例、cUTI 137 例]) が mMITT 集団であり、mMITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 1.8% (3/165 例; cUTI 3 例)、BAT 群 4.2% (7/168 例; cIAI 4 例、cUTI 3 例) に認められ、主な中止理由は患者の意思 (本剤群 1 例、BAT 群 3 例)、有害事象 (本剤群 1 例、BAT 群 2 例) 等であった。

有効性評価項目である、mMITT 集団における治癒判定時 (治験薬最終投与後 7~10 日目) の臨床効果及び微生物学的効果の有効率は表 58 のとおりであった。

表 58 治癒判定時の臨床効果及び微生物学的効果の有効率 (mMITT 集団)

	cIAI		cUTI	
	本剤群 (本剤/MNZ)	BAT 群	本剤群	BAT 群
臨床効果による有効率	80.0 (8/10)	54.5 (6/11)	91.7 (132/144)	94.2 (129/137)
微生物学的効果による有効率	80.0 (8/10)	54.5 (6/11)	81.9 (118/144)	64.2 (88/137)

有効率 (%) (有効例数/評価例数)

治癒判定時の臨床効果及び微生物学的効果の評価結果が欠測の症例は「判定不能」とされ、評価例数に含まれた。

有害事象及び副作用は、本剤群で 31.1% (51/164 例) 及び 8.5% (14/164 例)、BAT 群で 39.3% (66/168 例) 及び 6.5% (11/168 例) に認められ、主な事象は表 59 のとおりであった。

表 59 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 (164 例)	BAT 群 (168 例)	本剤群 (164 例)	BAT 群 (168 例)
全有害事象/副作用	51 (33.1)	66 (39.3)	14 (8.5)	11 (6.5)
悪心	8 (4.9)	10 (6.0)	2 (1.2)	4 (2.4)
嘔吐	6 (3.7)	3 (1.8)	0	1 (0.6)
下痢	5 (3.0)	8 (4.8)	1 (0.6)	4 (2.4)
不眠症	4 (2.4)	4 (2.4)	0	1 (0.6)
発熱	4 (2.4)	2 (1.2)	0	1 (0.6)
頭痛	3 (1.8)	12 (7.1)	1 (0.6)	3 (1.8)
腹痛	3 (1.8)	5 (3.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
消化不良	2 (1.2)	5 (3.0)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は、本剤群 1.8% (3/164 例)、BAT 群 2.4% (4/168 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

死亡に至った事象を含め、重篤な有害事象の発現状況は表 60 のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

表 60 重篤な有害事象 (死亡例含む) の発現状況 (安全性解析対象集団)

本剤群	9 例 (膝損傷、小腸穿孔、心肺停止、心停止、失神寸前の状態、腸球菌性尿路感染、無力症及び悪心、膀胱癌、腎不全 各 1 例)
BAT 群	10 例 (呼吸不全、大葉性肺炎、内臓ヘルニア、処置後瘻孔、肺炎、急性呼吸不全、心肺停止、誤嚥性肺炎/心肺停止/深部静脈血栓症/肺塞栓症、脱水/尿路性敗血症、腸閉塞 各 1 例)

投与中止に至った有害事象は、本剤群 0.6% (1/164 例 [心肺停止])、BAT 群 1.2% (2/168 例 [大葉性肺炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎]) に認められ、BAT 群のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

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、以下のように説明している。

本剤の臨床開発は、他の抗菌薬に非感受性の菌株を対象を限定することなく、広く cIAI、cUTI 及び VAP を含む NP に係る効能を取得するために計画されており、本申請では、cIAI 患者を対象として実施

した海外第Ⅲ相試験 (RECLAIM 試験、RECLAIM3 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (C3591036 試験)、cUTI 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (RECAPTURE 試験)、並びに NP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (REPROVE 試験) 等に基づき、臨床データパッケージを構築することとした。

また、敗血症について、腸内細菌目グラム陰性桿菌や緑膿菌等が原因菌となる場合が多く、本剤の有効性が期待できる一方、基礎疾患及び感染症が極めて重篤な患者、評価期間の生存を期待できない患者を除外した場合、臨床試験において体系的な評価を行うことは困難と考えられた。このため、cIAI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (C3591036 試験) に敗血症の基準⁵⁸⁾を満たす患者も 3~5 例程度組み入れ、有効性及び安全性を検討するとともに、国際共同/海外第Ⅲ相試験の被験者のうち敗血症の基準⁵⁸⁾を満たした被験者の事後解析結果から、有効性及び安全性に関する情報を補足することとした (詳細は 7.R.2.4 参照)。

また、以下の検討結果から、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性・外因性の民族的要因の影響は小さく、国際共同試験及び海外臨床試験成績を利用して、日本人患者におけ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。

- 日本人と外国人で本剤投与時の AVI 及び CAZ の PK に明らかな差異は認められなかったこと (6.R.1 参照)。
- 開発対象の感染症 (cIAI、cUTI、NP 及び敗血症) の原因菌及び診断体系に国内外で大きな差異はないこと。また、海外では特に NP 患者のうち死亡リスクが高い場合に 2 剤以上の薬剤での治療や抗 MRSA 薬の併用が推奨されている点で差異はあるものの、cIAI、cUTI 及び NP の通常診療では原因菌の感受性を考慮して抗菌薬が選択・使用され、敗血症では速やかに経験的治療を開始し、原発巣や原因菌、感受性結果等に基づき de-escalation されるとの治療体系は国内外で共通していること⁶⁹⁾。
- 国内外で実施されたサーベイランスにおいて、本邦の臨床分離株に対する本剤の抗菌活性は海外臨床分離株と同程度であったこと。また、欧米等で実施された臨床試験も含め、臨床試験での臨床分離株に対する本剤の抗菌活性は国内外で同程度であったこと (3.1.1 参照)。

機構は、以下のように考える。

提示された検討結果から、国際共同試験及び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 cIAI、cUTI 及び NP 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。また、敗血症患者を対象とした臨床試験の実施が困難であることから、臨床開発の過程で敗血症患者の有効性及び安全性に係る成績を可能な限り集積し、評価を行うとの方針は理解するが、C3591036 試験への敗血症の基準⁵⁸⁾を満たす患者の組入れは 2 例に留まっている点 (7.1.3 参照) には留意が必要である。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 cIAI に対する有効性

申請者は、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験 (RECLAIM 試験及び RECLAIM3 試験) 並びに国内第Ⅲ相試験 (C3591036 試験) に

⁶⁹⁾ cIAI : JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. 日本感染症学会・日本化学療法学会、Surg Infect (Larchmt) 2017; 18: 1-76

cUTI : JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. 日本感染症学会・日本化学療法学会、Clin Infect Dis 2011; 52: e103-20

NP : 成人肺炎診療ガイドライン 2017. 日本呼吸器学会、Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416、Clin Infect Dis 2016; 63: e61-e111

敗血症 : JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. 日本感染症学会・日本化学療法学会、Intensive Care Med 2021; 47: 1181-247

における治癒判定時の微生物学的効果⁷⁰⁾及び臨床効果⁵³⁾に基づく有効率は表 61 のとおりであり、本剤/MNZ 群は両指標で対照群と同程度の有効性が一貫して認められ、疾患により大きく異なる傾向はなかった。また、C3591036 試験では対照群が設定されなかったが、海外第Ⅲ相試験と同程度の有効率が得られ、CAZ 耐性グラム陰性菌による感染症を対象とした海外第Ⅲ相試験 (REPRISE 試験) でも、限られた患者数であるが、BAT 群と同等以上の臨床効果及び微生物学的効果が示唆された (表 58)。

表 61 治癒判定時 (無作為化後 28 日目) の有効性

	RECLAIM 試験				RECLAIM3 試験				C3591036 試験	
	微生物学的効果		臨床効果		微生物学的効果		臨床効果		微生物学的効果	臨床効果
	本剤/MNZ 群	MEPM 群								
全体集団 ^{a)}	81.6 (337/413)	85.1 (349/410)	91.7 (376/410)	92.5 (385/416)	83.2 (119/143)	88.8 (135/152)	93.8 (166/177)	94.0 (173/184)	90.0 (36/40)	90.0 (36/40)
胆嚢炎	87.9 (51/58)	86.7 (52/60)	94.2 (65/69)	100 (61/61)	90.5 (19/21)	100 (19/19)	96.4 (27/28)	100 (23/23)	100 (3/3)	100 (3/3)
肝膿瘍	66.7 (2/3)	80.0 (4/5)	60.0 (3/5)	66.7 (4/6)	100 (2/2)	80.0 (8/10)	100 (5/5)	87.5 (7/8)	—	—
腹腔内膿瘍	70.6 (24/34)	73.5 (25/34)	82.1 (23/28)	82.1 (23/28)	61.5 (8/13)	86.4 (19/22)	93.3 (14/15)	95.0 (19/20)	90.3 (28/31)	90.3 (28/31)
腹膜炎	57.6 (19/33)	69.2 (18/26)	78.3 (18/23)	80.0 (20/25)	88.9 (16/18)	75.0 (15/20)	92.6 (25/27)	89.7 (26/29)	90.0 (36/40)	90.0 (36/40)

有効率 (%) (有効例数/評価例数)、—: 該当被験者なし

a) 微生物学的効果: mMITT 集団 (治験薬が投与された被験者のうち、cIAI の疾患定義を満たし、組入れ時に 1 種類以上の原因菌が分離された患者から、治験薬に通常反応しないと考えられる細菌種⁵⁰⁾に感染した患者を除外した集団)、臨床効果: CE 集団

機構は、実施された国内外臨床試験において、本剤/MNZ 群の一貫した有効性が示されていること、検討されたいずれの疾患に対しても本剤/MNZ の一定の有効性は期待できることから、cIAI (胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍、腹膜炎) に対する本剤/MNZ の有効性は認められたと判断した。

7.R.2.2 cUTI に対する有効性

申請者は、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験 (RECAPTURE 試験) 及び CAZ 耐性グラム陰性菌による感染症を対象とした海外第Ⅲ相試験 (REPRISE 試験) における治癒判定時の微生物学的効果⁷⁰⁾及び臨床効果⁷¹⁾に基づく有効率は表 62 のとおりであり、本剤群では対照群と同程度の有効性が一貫して認められた。また、疾患別では、微生物学的効果については、複雑性膀胱炎では腎盂腎炎と比較して低い傾向が認められたが、臨床効果では同様の傾向は認められず、いずれの効果についても対照群と同程度であったことから、本剤の有効性は期待できると考えている。

表 62 治癒判定時^{a)}の有効性 (mMITT)

	RECAPTURE 試験				REPRISE 試験			
	微生物学的効果		臨床効果		微生物学的効果		臨床効果	
	本剤群	DRPM 群	本剤群	DRPM 群	本剤群	BAT 群	本剤群	BAT 群
全体集団	77.4 (304/393)	71.0 (296/417)	90.3 (355/393)	90.4 (377/417)	81.9 (118/144)	64.2 (88/137)	91.7 (132/144)	94.2 (129/137)
腎盂腎炎	81.9 (235/287)	75.3 (223/296)	90.6 (260/287)	89.9 (266/296)	87.7 (50/57)	70.0 (49/70)	91.2 (52/57)	90.0 (63/70)
複雑性膀胱炎	65.1 (69/106)	60.3 (73/121)	89.6 (95/106)	91.7 (111/121)	78.2 (68/87)	58.2 (39/67)	92.0 (80/87)	98.5 (66/67)

有効率 (%) (有効例数/評価例数)

a) RECAPTURE 試験: 無作為化後 21~25 日目、REPRISE 試験: 治験薬最終投与後 7~10 日目

⁷⁰⁾ cIAI: 感染部位から適切に採取した検体から原因菌が認められない場合 (消失)、臨床効果が「治癒」と判定された治験参加者で、培養検査が再実施されなかった場合又は再実施が臨床的に必要でないと判断された場合 (推定消失)、及び治療により感染症の明らかな症状・徴候は消失したが、当初の原因菌が感染部位から検出された場合 (定着、C3591036 試験のみ該当) に「有効」と判定された。
cUTI: ベースライン時に確認された尿路感染症の原因菌が各評価時点の尿培養で 10^4 CFU/mL 未満に減少し、かつ、菌血症を伴う患者では、原因菌が血液から分離されない場合 (消失) に「有効」と判定された。

⁷¹⁾ cUTI の全て又はほとんどの症状・徴候が消失又は改善し、追加の抗菌薬治療が不要である場合に「治癒」と判定された。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（RECAPTURE 試験）において、本剤群の DRPM 群との非劣性が示されたこと（7.2.1 参照）、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎に対していずれも一定の有効性が示唆されたことから、cUTI（腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎）に対する本剤の有効性は認められたと判断した。

7.R.2.3 肺炎に対する有効性

申請者は、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（REPROVE 試験）における治癒判定時（無作為化後 21 日目）の微生物学的効果⁷²⁾及び臨床効果⁶⁵⁾は表 63 のとおりであり、本剤群の有効性は対照群と大きな差異は認められなかった。また、VAP と VAP 以外の NP で有効性が異なる傾向は示されていないことから、肺炎に対する本剤の有効性は期待できると考えている。

表 63 治癒判定時（無作為化後 21 日目）の有効性

	全体集団			
	微生物学的効果		臨床効果	
	本剤群	MEPM 群	本剤群	MEPM 群
全体集団 ^{a)}	55.6 (95/171)	64.1 (118/184)	77.4 (199/257)	78.1 (211/270)
VAP 患者	52.6 (51/97)	55.4 (56/101)	77.5 (62/80)	75.9 (63/83)
VAP 以外の NP 患者	59.5 (44/74)	74.7 (62/83)	77.4 (137/177)	79.1 (148/187)

有効率 (%) (有効例数/評価例数)

a) 微生物学的効果：mMITT 集団（治験薬が投与された被験者のうち、組入れ時に 1 種類以上の原因菌が分離された患者から、治験薬に通常反応しないと考えられる細菌種⁵⁰⁾に感染した患者を除外した集団）、臨床効果：CE 集団

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（REPROVE 試験）において、本剤群の MEPM 群との非劣性が示されたこと（7.3.1 参照）、VAP 及び VAP 以外の NP に対していずれも一定の有効性が示唆されたことから、肺炎に対する本剤の有効性は認められたと判断した。

7.R.2.4 敗血症に対する有効性について

申請者は、以下のように説明している。

cIAI を対象とした国内第Ⅲ相試験（C3591036 試験）には敗血症の基準を満たす患者⁵⁸⁾が 2 例組入れられ、臨床効果⁵³⁾及び微生物学的効果⁷⁰⁾ともに有効と判定されている。

また、敗血症における本剤の有効性を補足する目的で、海外第Ⅲ相試験（RECLAIM 試験、RECLAIM3 試験及び REPRISE 試験）並びに国際共同第Ⅲ相試験（RECAPTURE 試験及び REPROVE 試験）に組み入れられた症例（eME 集団⁷³⁾）から、日本版敗血症診療ガイドライン 2020（日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会 編）を参考に、現在の診断基準に基づく患者⁵⁸⁾又は旧来の診断基準に基づく患者⁷⁴⁾を抽出し、本剤の有効性を事後的に検討することとした。結果は表 64 のとおりであり、現在の診断基準に基づく患者は限られており、検討は困難であったが、旧来の診断基準に基づく患者では対照群と同

⁷²⁾ ベースライン時に確認された原因菌が検体から検出されなかった場合（消失）、及び培養のための検体が得られず、臨床効果が「治癒」と判定された場合（推定消失）に「有効」と判定された。

⁷³⁾ 適切に診断され、各試験の規定に基づき一定期間以上の治験薬投与が行われ、治験実施計画書からの主要な逸脱がなく、有効性評価等の追加基準を満たすすべての被験者（治験薬に反応しないと考えられる細菌種⁵⁰⁾に感染した患者を除外）のうち、治験薬に対する感受性の有無を問わず、ベースライン時の培養で原因菌が 1 種類以上分離されたすべての被験者

⁷⁴⁾ 以下の臨床基準及び微生物学的基準をいずれも満たす。なお、2016 年以降、国内外において現在の診断基準が用いられている。
臨床基準：次のうち少なくとも 1 つ以上の所見を伴う；体温が 38℃以上又は 36℃未満／白血球数が 12,000 cells/mm³ 超若しくは 4000 cells/mm³ 未満、又は未熟好中球が 10% 超／心拍数が 90 bpm 超／収縮期血圧が 90 mmHg 未満／C 反応性タンパクが 20 mg/dL 以上

微生物学的基準：ベースライン時に、感受性にかかわらず最も関連性の高い病原菌（腸内細菌目細菌又は腸内細菌目細菌以外の好気性グラム陰性菌）が血液から分離されること

程度の有効率が示唆された。敗血症は、一般には原発の感染症（肺、腹部、尿路等。Ann Emerg Med 2006; 48: 28-54）が重症化し、臓器障害等が生じた病態であること（JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. 日本感染症学会・日本化学療法学会）、cIAI、cUTI 及び NP に対する本剤の有効性が確認されていることも勘案し、総合的に、敗血症に対する本剤の有効性は示唆されたと考えている。

表 64 敗血症として抽出された患者における治癒判定時^{a)}の有効性

		cIAI		cUTI		NP	
		本剤/MNZ 群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	MEPM 群
現在の診断基準に基づく患者	微生物学的効果	—	100 (1/1)	—	100 (1/1)	42.9 (3/7)	33.3 (1/3)
	臨床効果	—	100 (1/1)	—	100 (1/1)	57.1 (4/7)	66.7 (2/3)
旧来の診断基準に基づく患者	微生物学的効果	77.8 (7/9)	87.5 (7/8)	100 (21/21)	70.0 (14/20)	46.2 (6/13)	42.9 (3/7)
	臨床効果	77.8 (7/9)	87.5 (7/8)	100 (21/21)	90.0 (18/20)	69.2 (9/13)	57.1 (4/7)

有効率 (%) (有効例数/評価例数)、—: 該当被験者なし

a) RECLAIM 試験及び RECLAIM3 試験 (cIAI 患者): 無作為化後 28 日目、REPRISE 試験 (cIAI 及び cUTI 患者): 治験薬最終投与後 7~10 日目、RECAPTURE 試験 (cUTI 患者): 無作為化後 21~25 日目、REPROVE 試験 (NP 患者): 無作為化後 21 日目

機構は、以下のように考える。

新旧は問わず、敗血症の診断基準に基づく患者において、一定の有効性を示した症例も存在すること及び敗血症の病態から、敗血症に対して本剤が有効である可能性はあるものの、現在の診断基準に基づく患者は限られることから、本剤の適応症に敗血症を含めることの可否は、本剤の安全性及び臨床的位置付け等も考慮の上、7.R.5 で議論する。

7.R.2.5 菌種別の有効性について

申請者は、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験で分離された菌属/菌種別の有効性は表 65 のとおりであり、プロビデンシア属については 3 例しか組入れがなかったものの、その他の申請適応菌種については一定数の組入れがあり、微生物学的効果及び臨床効果ともに有効性が示唆された。なお、臨床試験から分離された菌種における本剤の MIC₉₀ 値はいずれも 8 µg/mL^o以下であった (3.1.1.2 参照)。

表 65 臨床分離株の菌種別の有効性 (mMITT 集団)

菌属/菌種	cIAI ^{a)}		cUTI ^{b)}		NP ^{c)}	
	微生物学的効果	臨床効果	微生物学的効果	臨床効果	微生物学効果	臨床効果
シトロバクター属 ^{d)}	70.0 (21/30)	70.0 (21/30)	75.0 (6/8)	87.5 (7/8)	85.7 (6/7)	85.7 (6/7)
エンテロバクター属 ^{e)}	82.8 (24/29)	82.8 (24/29)	61.9 (13/21)	85.7 (18/21)	76.5 (26/34)	85.3 (29/34)
大腸菌	82.0 (319/389)	81.7 (318/389)	80.1 (281/351)	90.9 (319/351)	76.5 (13/17)	64.7 (11/17)
クレブシエラ属 ^{f)}	80.5 (91/113)	80.5 (91/113)	80.0 (84/105)	93.3 (98/105)	61.7 (37/60)	71.7 (43/60)
モルガネラ・モルガニー	62.5 (5/8)	62.5 (5/8)	100 (5/5)	100 (5/5)	—	—
プロテウス属 ^{g)}	76.2 (16/21)	76.2 (16/21)	81.8 (18/22)	90.9 (20/22)	78.6 (11/14)	85.7 (12/14)
プロビデンシア属 ^{h)}	0 (0/1)	0 (0/1)	50.0 (1/2)	100 (2/2)	—	—
セラチア属 ⁱ⁾	100 (3/3)	100 (3/3)	100 (1/1)	100 (1/1)	68.8 (11/16)	75.0 (12/16)
緑膿菌	86.4 (51/59)	86.4 (51/59)	69.7 (23/33)	84.4 (27/32)	37.9 (22/58)	60.3 (35/58)
インフルエンザ菌	—	—	—	—	87.5 (14/16)	81.3 (13/16)

有効率 (%) (有効例数/評価例数)、—: 該当なし

臨床試験: a) RECLAIM 試験、RECLAIM3 試験、REPRISE 試験、C3591036 試験併合 (本剤/MNZ 群)、b) RECAPTURE 試験及び REPRISE 試験併合、c) REPROVE 試験

主な分離菌: d) *C. freundii* complex、*C. koseri*、*C. farmeri*、e) *E. cloacae*、*E. aerogenes*、f) *K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、g) *P. mirabilis*、*P. penneri*、*P. vulgaris* group、h) *P. rettgeri*、*P. stuartii*、i) *S. liquefaciens*、*S. marcescens*

cIAI 及び cUTI 対象の第Ⅲ相試験では、シトロバクター属、エンテロバクター属、大腸菌、クレブシエラ属、モルガネラ・モルガニー、プロテウス属、セラチア属及び緑膿菌に対して良好な微生物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概ね良好であった。

プロビデンシア属が分離された被験者は 3 例と少なく、結論を導くことは困難であるものの、

RECLAIM 試験 (cIAI) の 1 例は微生物学的効果及び臨床効果のいずれも無効、RECAPTURE 試験 (cUTI) の 1 例は臨床効果のみ有効、REPRISE 試験 (cUTI) の 1 例は、微生物学的効果及び臨床効果ともに有効であった。プロビデンシア属は、米国の添付文書では適応菌種に含まれず、欧州の添付文書でも臨床的な有効性は確立されていない旨情報提供されており、感染患者での本剤の臨床効果等に関する公表文献等も確認できなかつたが、国内外のサーベイランスの臨床分離株では MIC₉₀ が 0.25~2 mg/L と良好な抗菌活性を示しており、本剤の有効性は期待できると考えている。

NP 対象の第Ⅲ相試験 (REPROVE 試験) では、シトロバクター属、エンテロバクター属、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、セラチア属及びインフルエンザ菌に対して良好な微生物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概ね良好であった。緑膿菌に対する微生物学的効果は、前述の腸内細菌目細菌に対する微生物学的効果より低かつたが、対照薬である MEPM 群 (38.3% (18/47 例)) と同程度であり、臨床効果は 60% 程度であったことから、有効性は期待できると考えている。

なお、cIAI を対象とした国内第Ⅲ相試験 (C3591036 試験) に組み入れられた敗血症の基準を満たす患者 2 例の原因菌 (グラム陰性菌) は、大腸菌及び大腸菌・肺炎桿菌であった。

以上より、本剤の申請適応菌種に対する有効性は確認されたと考えている。

機構は、以下のように考える。

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から、シトロバクター属、エンテロバクター属、大腸菌、クレブシエラ属、モルガネラ・モルガニー、プロテウス属、セラチア属、緑膿菌及びインフルエンザ菌に対する本剤の有効性は期待できると考える。一方で、プロビデンシア属については、臨床試験及び海外製造販売後における本剤の投与経験は極めて限られており、本剤の有効性が期待できると判断することは困難である。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

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 (cIAI : C3591036 試験) 及び国際共同/海外第Ⅲ相試験 (cIAI : RECLAIM 試験及び RECLAIM3 試験、cUTI : RECAPTURE 試験、NP : REPROVE 試験) における安全性の概要は表 66 のとおりであった。REPROVE 試験は別疾患により入院し、院内肺炎を発症した患者が対象であり、高齢者も多く、重篤事象及び死亡に至った事象が他の疾患より多い傾向であったが、ほとんどの事象で治験薬との因果関係は否定されており、安全性プロファイルに本質的な差異はないと考えている。日本人対象の C3591036 試験の有害事象及び副作用の発現割合は、外国人対象の RECLAIM 試験及び RECLAIM3 試験より高い傾向であったが、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は同程度であり、日本人においても安全性上の大きな懸念はないと考えている。なお、国内外第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人における有害事象発現割合は本剤群及び対照薬群でそれぞれ 70.8% (75/106 例) 及び 70.3% (26/37 例)、副作用発現割合はそれぞれ 15.1% (16/106 例) 及び 27.0% (10/37 例) であり、対照薬群と大きな差異は認められなかつた。

表 66 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)

対象疾患 試験名	cIAI			cUTI		NP	
	RECLAIM/RECLAIM3 試験	C3591036 試験	RECAPTURE 試験	REPROVE 試験			
投与群 (評価例数)	本剤/MNZ 群 (744 例)	MEPM 群 (746 例)	本剤/MNZ (60 例)	本剤群 (511 例)	DRPM 群 (509 例)	本剤群 (405 例)	MEPM 群 (403 例)
有害事象	325 (43.7)	310 (41.6)	42 (70.0)	185 (36.2)	158 (31.0)	302 (74.6)	299 (74.2)
副作用	50 (6.7)	36 (4.8)	7 (11.7)	40 (7.8)	39 (7.7)	66 (16.3)	54 (13.4)
重篤な有害事象	51 (6.9)	51 (6.8)	3 (5.0)	21 (4.1)	12 (2.4)	75 (18.5)	54 (13.4)
死亡に至った有害事象	8 (1.1)	6 (0.8)	1 (1.7)	0	0	26 (6.4)	23 (5.7)
中止に至った有害事象	21 (2.8)	10 (1.3)	2 (3.3)	7 (1.4)	6 (1.2)	16 (4.0)	11 (2.7)

発現例数 (発現割合 (%))

海外第Ⅱ相及び国際共同/海外第Ⅲ相試験⁷⁵⁾において、いずれかの投与群において発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用は表 67 のとおりであった。本剤/MNZ 群で悪心及び嘔吐の発現割合が高い傾向であったが、投与中止に至った事象はそれぞれ 3 例及び 1 例であり、忍容性に大きな問題は認められなかった。

表 67 臨床試験^{a)}で認められた主な有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

投与群 (評価例数)	有害事象			副作用		
	本剤/MNZ 群 (857 例)	本剤群 (1,167 例)	対照薬群 (2,026 例)	本剤/MNZ 群 (857 例)	本剤群 (1,167 例)	対照薬群 (2,026 例)
全有害事象/副作用	398 (46.4)	598 (51.2)	965 (47.6)	69 (8.1)	148 (12.7)	194 (9.6)
悪心	67 (7.8)	35 (3.0)	64 (3.2)	13 (1.5)	8 (0.7)	14 (0.7)
下痢	60 (7.0)	90 (7.7)	126 (6.2)	14 (1.6)	30 (2.6)	31 (1.5)
嘔吐	45 (5.3)	33 (2.8)	50 (2.5)	4 (0.5)	5 (0.4)	5 (0.2)
発熱	42 (4.9)	23 (2.0)	71 (3.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
頭痛	23 (2.7)	60 (5.1)	97 (4.8)	6 (0.7)	15 (1.3)	30 (1.5)
高血圧	21 (2.5)	26 (2.2)	56 (2.8)	0	2 (0.2)	2 (0.1)
便秘	17 (2.0)	45 (3.9)	66 (3.3)	0	3 (0.3)	3 (0.1)
貧血	17 (2.0)	29 (2.5)	38 (1.9)	0	1 (0.1)	2 (0.1)
AST 増加	16 (1.9)	21 (1.8)	41 (2.0)	7 (0.8)	12 (1.0)	17 (0.8)
ALT 増加	15 (1.8)	20 (1.7)	43 (2.1)	7 (0.8)	10 (0.9)	20 (1.0)
低カリウム血症	8 (0.9)	49 (4.2)	45 (2.2)	0	4 (0.3)	2 (0.1)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 海外第Ⅱ相試験 (NXL104/2001、NXL104/2002)、海外第Ⅲ相試験 (RECLAIM、RECLAIM3、REPRISE)、国際共同第Ⅲ相試験 (RECAPTURE、REPROVE)

敗血症の診断基準を満たす患者での安全性は、日本人対象の C3591036 試験では 2/2 例で有害事象が認められたが、重篤な有害事象、死亡又は中止に至った有害事象は認められず、認められた有害事象は下痢、抹消腫脹、皮膚カンジダ、股部白癬、四肢痛及び感覚鈍麻であった。国際共同/海外第Ⅲ相試験において、敗血症の診断基準を満たす患者での事後的な解析では、本剤群 (本剤/MNZ 群含む。) の 2/7 例で重篤な有害事象 (左室不全、敗血症 各 1 例) が認められたが、治験薬との因果関係は否定されており、敗血症患者で本剤の忍容性が大きく損なわれることはないと考えている。

機構は、国内外第Ⅲ相試験の結果から、本剤の安全性は対照薬 (MEPM、DRPM) と大きく異ならず、忍容性に大きな問題はないと考える。既承認の CAZ 製剤の添付文書における注意喚起内容も踏まえて、以下に示す 2 つの事象 (重度の過敏症及びクロストリジウム・ディフィシレ関連大腸炎) について追加検討を行った (事象の詳細な定義は 10.2 参照)。

⁷⁵⁾ 海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.5: NXL104/2001 試験 (本剤群の用量は CAZ 500 mg/AVI 125 mg)、参考 CTD 5.3.5.1.1: NXL104/2002 試験)、海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.2.5.1.2: RECLAIM、CTD 5.3.5.1.3: RECLAIM3 試験、CTD 5.3.5.1.4: REPRISE 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.5: RECAPTURE 試験、CTD 5.3.5.1.7: REPROVE 試験)

7.R.3.1 重度の過敏症

申請者は、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相及び国際共同/海外第Ⅲ相試験⁷⁵⁾における過敏症関連の有害事象の発現状況は表 68 のとおりであり、対照薬を上回るリスクは示唆されなかった。PT「アナフィラキシー反応」に該当する事象は、本剤群 1 例に認められたが、併用薬による事象と判断された。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は本剤/MNZ 群の 3 例（そう痒性皮膚疹、斑状皮膚疹及びそう痒症/蕁麻疹）で認められ、いずれも治験薬投与が中止された。また、日本人を対象とした C3591036 試験において、過敏症関連の有害事象は 5.0%（3/60 例、そう痒症 3 例、紅斑 1 例）で認められた。

なお、SJS/TEN 関連の事象は、国内外臨床試験では認められなかった。しかしながら、本剤の海外製造販売後安全性情報⁷⁶⁾（2023 年 11 月 30 日データカットオフ）において、SJS/TEN 関連の事象が 12 件（皮膚血管炎 1 件、全身性剥脱性皮膚炎 2 件、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 3 件、スティーヴンス・ジョンソン症候群 2 件、中毒性表皮壊死融解症 2 件、中毒性皮膚疹 2 件）認められ、いずれも重篤な事象であり、本剤と関連ありとされ、転帰は、中毒性表皮壊死融解症 2 件（死亡）、中毒性皮膚疹の 1 件（死亡）及び好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 1 件（未回復）を除き、回復又は軽快であった。

以上を踏まえ、添付文書で重度の過敏症に関連する有害事象の発現リスクに係る注意喚起を行うこととする。

表 68 臨床試験^{a)}における過敏症関連の主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与群 (評価例数)	本剤/MNZ 群 (857 例)	本剤群 (1,167 例)	対照薬群 (2,026 例)
過敏症関連の有害事象	74 (8.6)	93 (8.0)	152 (7.5)
咳嗽	20 (2.3)	10 (0.9)	29 (1.4)
呼吸困難	14 (1.6)	6 (0.5)	18 (0.9)
高血圧	12 (1.4)	14 (1.2)	25 (1.2)
発疹	8 (0.9)	12 (1.0)	27 (1.3)

発現例数（発現割合（%））

a) 海外第Ⅱ相試験（NXL104/2001、NXL104/2002）、海外第Ⅲ相試験（RECLAIM、RECLAIM3、REPRISE）、国際共同第Ⅲ相試験（RECAPTURE、REPROVE）

7.R.3.2 クロストリジウム・ディフィシレ関連大腸炎

申請者は、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相及び国際共同/海外第Ⅲ相試験⁷⁵⁾におけるクロストリジウム・ディフィシレ関連大腸炎に関連する有害事象の発現状況は表 69 のとおりであり、対照薬を上回るリスクは示唆されなかった。本剤群では重篤な有害事象が 4 例（下痢 3 例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 1 例）で認められ、そのうち、下痢 2 例は因果関係が否定されていない。また、本剤/MNZ 群及び本剤群の 3 例（いずれも下痢）では治験薬投与が中止された。また、日本人を対象とした C3591036 試験において、クロストリジウム・ディフィシレ関連大腸炎に関連する有害事象は 11.7%（7/60 例、いずれも下痢）で認められた。

以上を踏まえ、添付文書でクロストリジウム・ディフィシレ関連大腸炎の発現リスクに係る注意喚起を行うこととする。

⁷⁶⁾ 2023 年 11 月 30 日時点の推定投与患者数：■■■■ 例（■■■■ 曝露人年）

表 69 臨床試験^{a)}におけるクロストリジウム・ディフィシレ関連大腸炎に関連する主な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

投与群 (評価例数)	本剤/MNZ 群 (857 例)	本剤群 (1,167 例)	対照薬群 (2,026 例)
クロストリジウム・ディフィシレ関連大腸炎に関連する有害事象	62 (7.2)	98 (8.4)	135 (6.7)
下痢	60 (7.0)	90 (7.7)	126 (6.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1)	4 (0.3)	3 (0.1)
小腸炎	1 (0.1)	0	0
消化管内視鏡検査異常	1 (0.1)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (0.2)	0
偽膜性大腸炎	0	1 (0.1)	2 (0.1)
腸炎	0	1 (0.1)	0
大腸炎	0	0	3 (0.1)
血性下痢	0	0	1 (<0.1)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 海外第Ⅱ相試験 (NXL104/2001、NXL104/2002)、海外第Ⅲ相試験 (RECLAIM、RECLAIM3、REPRISE)、国際共同第Ⅲ相試験 (RECAPTURE、REPROVE)

機構は、以下のように考える。

提示されたデータから、重度の過敏症及びクロストリジウム・ディフィシレ関連大腸炎について、本剤でも一定頻度で発現が認められており、添付文書で注意喚起するとその申請者の方針は適切と判断した。その他、本邦で既承認の CAZ 単剤の添付文書にて注意喚起されている事象 (血液障害、肝障害、腎障害、精神神経症状及び間質性肺炎) についても、本剤の添付文書で同様の注意喚起を行う旨申請者は説明しており、当該方針は適切と判断した。また、本剤の日本人患者への投与経験は限られることから、製造販売後にも本剤の安全性情報を引き続き収集する必要がある。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。

提出された非臨床試験成績、臨床試験成績、並びに有効性 (7.R.2) 及び安全性 (7.R.3) に係る検討結果を踏まえ、本剤はグラム陰性菌 (主に β -ラクタマーゼ産生菌) による cIAI、cUTI、肺炎及び敗血症に対する治療選択肢の一つになると判断した。感染症対策では世界的に耐性菌の増加が課題となっており、本邦においても ESBL 産生菌等の耐性菌が増加している⁷⁾ことから、治療選択肢が追加されることには意義がある。本剤についても他の抗菌薬と同様、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必要がある。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

7.R.5.1 適応症について

機構は、7.R.1～7.R.4 における検討を踏まえ、以下のように考える。

胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎及び肺炎を設定することは可能である。また、肺炎に対する適応について、国際共同第Ⅲ相試験 (REPROVE 試験) が VAP を含む NP を対象とし

⁷⁾ Clin Microbiol Infect 2008; 14 Suppl 1:159-65、J Med Microbiol 2013; 62: 1038-43 等

た試験であったこと、NP と市中肺炎では発現状況及び基本的病態が大きく異なることから、本剤は VAP を含む NP 患者を中心に使用されることが適切であり、添付文書で注意喚起する必要がある。

次に、敗血症について、大規模な臨床試験の実施が困難である点は理解でき、臨床試験成績及び敗血症の病態から本剤が有効である可能性はあること (7.R.2.4 参照)、他の適応症と比較して安全性が大きく異なる可能性は示唆されていないこと (7.R.3 参照)、及び耐性菌が増加する医療環境において治療選択肢を提供する必要性を踏まえ、敗血症を適応症に含めることは否定されるものではないと判断する。引き続き製造販売後の調査において敗血症に対する本剤の有効性及び安全性について情報収集を行い、得られた結果を医療現場に提供することが適切と考える。なお、敗血症を適応症に含める点に関して、申請者は開発初期段階でその必要性を慎重に検討し、体系的に有効性及び安全性を確認できる開発計画を立案すべきであった。

7.R.5.2 適応菌種について

機構は、国内外臨床試験において本剤の有効性が確認された、シトロバクター属、エンテロバクター属、大腸菌、クレブシエラ属、モルガネラ・モルガニー、プロテウス属、セラチア属、緑膿菌及びインフルエンザ菌を適応菌種とし、ヒトでの有効性に関する体系的な情報が得られなかったプロビデンシア属は適応菌種から削除することが適切と考える。

以上より、機構は効能・効果を以下のように整備することが適切と考えるが、機構の判断の適切性は、専門協議で議論したい。

〈適応菌種〉

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、~~プロビデンシア属~~、インフルエンザ菌、緑膿菌

〈適応症〉

敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

(取消線部：削除)

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

本剤の申請用法・用量は、6.R.2 に示したとおり、非臨床試験、第 I 相試験及び第 II 相試験成績に基づく臨床薬理の検討等を踏まえて設定され、当該用法・用量の cIAI、cUTI 及び NP の全体集団における有効性及び安全性が確認され、敗血症に対する有効性及び安全性についても示唆されたことから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、AVI 500 mg/CAZ 2,000 mg を 1 日 3 回 2 時間かけて点滴静脈内投与すると設定することは可能と判断した。また、嫌気性菌への感染を考慮し、cIAI を対象とした第 III 相試験では MNZ との併用規定がなされており、用法・用量において MNZ との併用規定を設けることに大きな問題はない。

7.R.6.2 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、以下のように説明している。

6.R.2.2 に示す検討を踏まえた腎機能障害を有する患者に対する用量調節の規定に基づいて実施された国内外第 III 相試験における腎機能別の有効性は、表 70 のとおりであった。腎機能亢進者 (CLcr : 151

以上)では腎排泄増加に伴う曝露量低下が想定されるが、本剤群及び対照群において CLcr が高値の集団で有効性が低下する傾向は認められなかった。

表 70 国内外第Ⅲ相試験における腎機能別の有効性 (解析対象集団^{a)})

投与群		本剤群又は本剤/MNZ 群				対照群			
CLcr (mL/min)		50 以下	51 以上 80 以下	81 以上 150 以下	151 以上	50 以下	51 以上 80 以下	81 以上 150 以下	151 以上
RECLAIM 試験	臨床効果	48.8 (20/41)	85.1 (114/134)	87.3 (247/283)	78.0 (46/59)	74.4 (32/43)	78.3 (90/115)	88.3 (264/299)	88.5 (54/61)
RECLAIM3 試験	臨床効果	90.9 (10/11)	96.6 (56/58)	92.8 (90/97)	90.9 (10/11)	91.7 (11/12)	94.6 (53/56)	95.1 (97/102)	84.6 (11/13)
REPRISE 試験	臨床効果	92.3 (24/26)	89.1 (57/64)	93.1 (54/58)	100 (6/6)	86.2 (25/29)	92.3 (48/52)	93.2 (55/59)	87.5 (7/8)
	微生物学的 効果	73.1 (19/26)	89.1 (57/64)	77.6 (45/58)	83.3 (5/6)	69.0 (20/29)	61.5 (32/52)	64.4 (38/59)	50.0 (4/8)
RECAPTURE 試験	微生物学的 効果	69.8 (30/43)	76.8 (109/142)	80.5 (149/185)	71.4 (15/21)	73.7 (28/38)	72.8 (123/169)	70.1 (131/187)	61.9 (13/21)
REPROVE 試験	臨床効果	72.2 (13/18)	62.2 (89/143)	68.8 (97/141)	85.7 (42/49)	66.7 (12/18)	70.0 (105/150)	73.2 (101/138)	82.8 (48/58)
C3591036 試験	臨床効果	— (0)	82.4 (14/17)	95.2 (20/21)	100 (2/2)				

有効率 (%) (有効例数/評価例数)

a) RECLAIM 試験 : MITT 集団、RECLAIM3 試験 : CE 集団、REPRISE 試験 : mMITT 集団、RECAPTURE 試験 : mMITT 集団、REPROVE 試験 : cMITT 集団、C3591036 試験 : CE 集団

また、6.R.2.2 に示す検討を踏まえた腎機能障害を有する患者に対する用量調節の規定に基づいて実施された臨床試験⁷⁵⁾における腎機能別の安全性の概要は、表 71 及び表 72 のとおりであり、一部集団では投与例数が限られるものの、腎機能別 (正常、軽度、中等度及び重度) の患者集団における安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

表 71 臨床試験^{a)}における腎機能別の主な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

投与群 腎機能障害の分類	本剤群又は本剤/MNZ 群		対照群	
	軽度	正常	軽度	正常
CLcr (mL/min)	51 以上 80 以下 (681 例)	81 以上 (1,136 例)	51 以上 80 以下 (656 例)	81 以上 (1,157 例)
有害事象	325 (47.7)	549 (48.3)	318 (48.5)	529 (45.7)
死亡	19 (2.8)	11 (1.0)	21 (3.2)	8 (0.7)
重篤な有害事象	63 (9.3)	79 (7.0)	50 (7.6)	65 (5.6)
中止に至った有害事象	13 (1.9)	27 (2.4)	12 (1.8)	17 (1.5)
副作用	61 (9.0)	137 (12.1)	62 (9.5)	121 (10.5)
下痢	50 (7.3)	83 (7.3)	46 (7.0)	57 (4.9)
悪心	35 (5.1)	59 (5.2)	17 (2.6)	41 (3.5)
嘔吐	28 (4.1)	47 (4.1)	22 (3.4)	24 (2.1)
頭痛	25 (3.7)	53 (4.7)	30 (4.6)	60 (5.2)
貧血	20 (2.9)	21 (1.8)	7 (1.1)	20 (1.7)
便秘	19 (2.8)	36 (3.2)	20 (3.0)	41 (3.5)
発熱	18 (2.6)	38 (3.3)	19 (2.9)	39 (3.4)
末梢性浮腫	17 (2.5)	13 (1.1)	13 (2.0)	10 (0.9)
低カリウム血症	14 (2.1)	33 (2.9)	18 (2.7)	22 (1.9)
高血圧	14 (2.1)	26 (2.3)	19 (2.9)	29 (2.5)
腹痛	14 (2.1)	23 (2.0)	10 (1.5)	16 (1.4)
咳嗽	13 (1.9)	15 (1.3)	13 (2.0)	14 (1.2)
胸水	12 (1.8)	6 (0.5)	9 (1.4)	8 (0.7)
AST 増加	11 (1.6)	24 (2.1)	11 (1.7)	29 (2.5)
低血圧	10 (1.5)	15 (1.3)	10 (1.5)	13 (1.1)
ALT 増加	9 (1.3)	23 (2.0)	12 (1.8)	30 (2.6)
上腹部痛	9 (1.3)	12 (1.1)	4 (0.6)	9 (0.8)
不眠症	8 (1.2)	10 (0.9)	12 (1.8)	18 (1.6)
尿路感染	8 (1.2)	8 (0.7)	8 (1.2)	12 (1.0)
頻脈	7 (1.0)	9 (0.8)	4 (0.6)	5 (0.4)
消化不良	7 (1.0)	4 (0.4)	8 (1.2)	10 (0.9)
呼吸困難	6 (0.9)	13 (1.1)	7 (1.1)	8 (0.7)
背部痛	6 (0.9)	12 (1.1)	4 (0.6)	7 (0.6)
不安	5 (0.7)	17 (1.5)	6 (0.9)	10 (0.9)
発疹	4 (0.6)	14 (1.2)	8 (1.2)	11 (1.0)
肺炎	4 (0.6)	12 (1.1)	9 (1.4)	11 (1.0)
腹部膨満	4 (0.6)	12 (1.1)	5 (0.8)	18 (1.6)
静脈炎	4 (0.6)	12 (1.1)	5 (0.8)	8 (0.7)
無力症	4 (0.6)	11 (1.0)	5 (0.8)	7 (0.6)
浮動性めまい	3 (0.4)	15 (1.3)	3 (0.5)	10 (0.9)
創傷感染	3 (0.4)	9 (0.8)	2 (0.3)	12 (1.0)
錯乱状態	2 (0.3)	6 (0.5)	7 (1.1)	3 (0.3)
創部分泌	3 (0.4)	5 (0.4)	2 (0.3)	11 (1.0)
心房細動	3 (0.4)	4 (0.4)	9 (1.4)	8 (0.7)
口腔カンジダ症	0	1 (0.1)	7 (1.1)	3 (0.3)

発現例数 (発現割合 (%))

- a) 海外第Ⅱ相試験 (NXL104/2001、NXL104/2002)、海外第Ⅲ相試験 (RECLAIM、RECLAIM3、REPRISE)、国際共同第Ⅲ相試験 (RECAPTURE、REPROVE)

表 72 REPROVE 試験及び C3591036 試験における腎機能別の主な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

腎機能障害の分類	REPROVE 試験 ^{a)}								C3591036 試験	
	本剤群				MEPM 群				本剤/MNZ 投与例	
	重度	中等度	軽度	正常	重度	中等度	軽度	正常	軽度	正常
CLcr (mL/min)	16 以上 30 以下 (4 例)	31 以上 50 以下 (20 例)	51 以上 80 以下 (166 例)	81 以上 (213 例)	16 以上 30 以下 (2 例)	31 以上 50 以下 (21 例)	51 以上 80 以下 (164 例)	81 以上 (214 例)	51 以上 80 以下 (22 例)	81 以上 (38 例)
有害事象	4 (100)	15 (75.0)	122 (73.5)	159 (74.6)	2 (100)	14 (66.7)	121 (73.8)	161 (75.2)	12 (54.5)	30 (78.9)
死亡	1 (25.0)	2 (10.0)	14 (8.4)	9 (4.2)	0	2 (9.5)	16 (9.8)	5 (2.3)	1 (4.5)	0
重篤な有害事象	2 (50.0)	4 (20.0)	34 (20.5)	35 (16.4)	0	4 (19.0)	23 (14.0)	27 (12.6)	3 (13.6)	0
中止に至った有害事象	1 (25.0)	1 (5.0)	5 (3.0)	9 (4.2)	0	1 (4.8)	2 (1.2)	8 (3.7)	0	0
副作用	0	2 (10.0)	28 (16.9)	36 (16.9)	1 (50.0)	1 (4.8)	23 (14.0)	28 (13.1)	2 (9.1)	5 (13.2)
低カリウム血症	1 (25.0)	2 (10.0)	13 (7.8)	27 (12.7)	0	1 (4.8)	13 (7.9)	19 (8.9)	0	0
下痢	0	2 (10.0)	30 (18.1)	28 (13.1)	2 (100)	4 (19.0)	28 (17.1)	27 (12.6)	3 (13.6)	4 (10.5)
末梢性浮腫	0	2 (10.0)	10 (6.0)	5 (2.3)	0	1 (4.8)	9 (5.5)	5 (2.3)	0	0
トランスアミンナーゼ上昇	0	2 (10.0)	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)	0	0	0
血小板数減少	0	2 (10.0)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.9)	0	0
貧血	0	1 (5.0)	13 (7.8)	11 (5.2)	1 (50.0)	0	5 (3.0)	11 (5.1)	0	0
ALT 増加	0	1 (5.0)	8 (4.8)	7 (3.3)	0	0	9 (5.5)	10 (4.7)	1 (4.5)	1 (2.6)
便秘	0	1 (5.0)	6 (3.6)	18 (8.5)	0	1 (4.8)	11 (6.7)	19 (8.9)	1 (4.5)	6 (15.8)
頻脈	0	1 (5.0)	4 (2.4)	3 (1.4)	0	2 (9.5)	1 (0.6)	2 (0.9)	0	0
発熱	0	1 (5.0)	2 (1.2)	7 (3.3)	1 (50.0)	2 (9.5)	3 (1.8)	7 (3.3)	1 (4.5)	1 (2.6)
腹部膨満	0	1 (5.0)	2 (1.2)	0	0	1 (4.8)	2 (1.2)	2 (0.9)	0	2 (5.3)
そう痒症	0	1 (5.0)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	1 (4.5)	2 (5.3)
嘔吐	0	0	12 (7.2)	11 (5.2)	0	1 (4.8)	13 (7.9)	8 (3.7)	0	0
AST 増加	0	0	9 (5.4)	7 (3.3)	0	0	8 (4.9)	9 (4.2)	1 (4.5)	1 (2.6)
悪心	0	0	7 (4.2)	6 (2.8)	0	0	4 (2.4)	3 (1.4)	1 (4.5)	3 (7.9)
腹痛	0	0	7 (4.2)	3 (1.4)	0	0	5 (3.0)	3 (1.4)	1 (4.5)	2 (5.3)
高血圧	0	0	3 (1.8)	11 (5.2)	0	0	5 (3.0)	10 (4.7)	2 (9.1)	1 (2.6)
頭痛	0	0	3 (1.8)	3 (1.4)	0	1 (4.8)	4 (2.4)	1 (0.5)	0	2 (5.3)
不眠症	0	0	2 (1.2)	2 (0.9)	0	0	4 (2.4)	7 (3.3)	2 (9.1)	4 (10.5)
創合併症	0	0	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	4 (10.5)
譫妄	0	0	1 (0.6)	2 (0.9)	0	0	0	3 (1.4)	2 (9.1)	0
血中マグネシウム異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)
血中リン異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)
血中カリウム異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)
SARS-COV-2 検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)
切開部位痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 申請内容と同じ用量調節方法にて投薬が行われた患者を対象とした

以上の結果を踏まえ、表 73 に示すとおり、腎機能に応じた用量調節の目安を添付文書で情報提供することが適切と考えている。

表 73 腎機能別の本剤の用法・用量

腎機能障害の分類 (CLcr ^{a)} (mL/min)	用法・用量 ^{b)} (AVI/CAZ/投与頻度)
軽度腎機能障害患者 (51 以上)	500 mg/2000 mg/1 日 3 回
中等度腎機能障害患者 (31 以上 50 以下)	250 mg/1000 mg/1 日 3 回
重度腎機能障害患者 (16 以上 30 以下)	187.5 mg/750 mg/1 日 2 回
重度腎機能障害患者 (6 以上 15 以下)	187.5 mg/750 mg/1 日 1 回
末期腎不全患者 (5 以下)	187.5 mg/750 mg/2 日に 1 回

a) Cockcroft-Gault 式より算出

b) いずれの用量も 2 時間かけて点滴静脈内投与する

機構は、以下のように考える。

臨床薬理の観点(6.R.3 参照)に加え、臨床試験における投与実績並びに有効性及び安全性の結果を踏まえると、腎機能に応じた用量調節の目安を添付文書で情報提供することは可能と判断した。ただし、中等度以上(C_{Cr}: 50 以下)の腎機能障害患者及び腎不全患者に対して表 73 のとおりの用法・用量で投与した経験は限られ、末期腎不全患者については当該用法・用量での投与経験がないことから、中等度以上の腎機能障害患者での有効性及び安全性については、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要がある。

以上の機構の判断の適切性は、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査として、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を目的とした薬剤感受性調査を計画している。

機構は、7.R.2 及び 7.R.6 の検討を踏まえると、敗血症患者に対する本剤の使用経験が極めて限られ、また、中等度以上の腎機能障害患者に対する申請用法・用量での投与経験も限られていることから、上記の薬剤感受性調査に加えて、当該患者における本剤の有効性及び安全性に関する情報を収集するための製造販売後調査を行う必要があると考える。

以上の機構の判断の適切性は、専門協議で議論したい。

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

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適合性書面調査を実施した。その結果、CTD 4.2.1.1、CTD 4.2.1.2、CTD 4.2.2 において、根拠資料が適切に保存されていなかったことが確認された。このため、提出された承認申請資料から該当する試験を除外する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

8.2 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)に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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、本剤に感性のグラム陰性菌(7.R.5 参照)による敗血症、肺炎、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、グラム陰性菌による cUTI、cIAI、NP 及び敗血症における治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義はあると考える。

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。

10. その他

10.1 菌種の略語

表 74 菌種略語一覧

略語	学名	略語	学名
<i>C. farmeri</i>	<i>Citrobacter farmeri</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>C. freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>M. morgani</i>	<i>Morganella morgani</i>
<i>C. koseri</i>	<i>Citrobacter koseri</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>E. aerogenes</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>P. penneri</i>	<i>Proteus penneri</i>
<i>E. asburiae</i>	<i>Enterobacter asburiae</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>P. rettgeri</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>S. liquefaciens</i>	<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>K. aerogenes</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>

10.2 有害事象の定義

表 75 有害事象の定義一覧

過敏症関連の有害事象
MedDRA PT : 急性呼吸不全、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー性輸血反応、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、喘息、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、気管支浮腫、気管支痙攣、心停止、心肺停止、心肺機能窮迫、心血管不全、胸部不快感、息詰まり、息詰まり感、循環虚脱、咳嗽、チアノーゼ、透析膜反応、拡張期低血圧、血液分布異常性ショック、呼吸困難、紅斑、眼そう痒症、潮紅、全身紅斑、過換気、低血圧、注射部位蕁麻疹、不規則呼吸、コーニス症候群、喉頭障害による呼吸困難、喉頭痙攣、鼻閉塞、結節性発疹、眼充血、浮腫、口腔咽頭痙攣、そう痒症、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、発疹、紅斑性皮膚炎、全身性皮膚炎、そう痒性皮膚炎、呼吸停止、呼吸窮迫、呼吸不全、可逆性気道閉塞、異物感、ショック、ショック症状、皮膚腫脹、くしゃみ、上気道性喘鳴、腫脹、頻呼吸、咽喉絞扼感、気管閉塞、1型過敏症、上気道閉塞、喘鳴、アレルギー性浮腫、血管浮腫、口周囲浮腫、結膜浮腫、角膜浮腫、喉頭蓋浮腫、眼球浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、歯肉浮腫、歯肉腫脹、グライヒ症候群、遺伝性血管浮腫、特発性血管浮腫、特発性蕁麻疹、腸管血管浮腫、喉頭浮腫、喉頭気管浮腫、輪部腫脹、口唇浮腫、口唇腫脹、口腔腫脹、眼呼吸器症候群、口腔浮腫、口腔咽頭腫脹、口蓋浮腫、口蓋腫脹、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫、強膜浮腫、顔面腫脹、舌腫脹、舌浮腫、気管浮腫、蕁麻疹、コリン性蕁麻疹、慢性蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、急性汎発性発疹性膿疱症、皮膚血管炎、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、表皮壊死、多形紅斑、剥脱性発疹、皮膚粘膜眼症候群、皮膚壊死、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮膚炎
SJS/TEN 関連の事象
MedDRA PT : 急性汎発性発疹性膿疱症、皮膚血管炎、剥脱性発疹、皮膚粘膜眼症候群、皮膚壊死、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮膚炎、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、表皮壊死、多形紅斑
クロストリジウム・ディフィシル関連大腸炎関連の有害事象
MedDRA PT : 細菌性下痢、バリウム注腸異常、結腸生検異常、腸生検異常、クロストリジウム・ディフィシル免疫、クロストリジウム・ディフィシル性敗血症、クロストリジウム検査陽性、大腸炎、びらん性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、結腸内視鏡検査異常、下痢、血性下痢、消化管内視鏡検査異常、大腸内視鏡検査異常、小腸炎、腸炎、細菌性腸炎、感染性小腸結腸炎、クロストリジウム菌性胃腸炎、感染性大腸炎、粘膜の炎症、壊死性大腸炎、直腸 S 状結腸鏡検査異常、偽膜性大腸炎、S 状結腸鏡検査異常、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、クロストリジウム・ディフィシル感染

MedDRA version 19.0

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 5 月 13 日

申請品目

[販 売 名]	ザビセフタ配合点滴静注用
[一 般 名]	アビバクタムナトリウム／セフトジジム水和物
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 4 月 26 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.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、本剤は特定の β -ラクタマーゼ産生菌に対する薬剤であり、 β -ラクタマーゼ非産生菌に対して安易に使用されないよう、申請者が周知することが重要であるとの意見が出された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) での検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）を整備し、表 76 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 77 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 76 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 ・ クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 ・ 重篤な腎障害 ・ 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血 ・ 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） ・ 間質性肺炎、PIE 症候群 ・ 重篤な肝障害 ・ 精神神経症状 	なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 敗血症患者への投与時の安全性 ・ 腎機能障害のある患者（CLcr50 mL/min 以下）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 77 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、有効性に関する調査・試験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	有効性に関する調査・試験	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（敗血症患者及び腎機能障害のある患者（CLcr 50mL/min 以下）に対する調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査（薬剤感受性調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

申請者は、表 78 及び表 79 に示す特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤の安全性及び有効性並びに耐性化状況を確認すると説明した。

表 78 特定使用成績調査（敗血症患者及び腎機能障害のある患者（CLcr 50mL/min 以下）に対する調査）計画の骨子（案）

目的	敗血症患者及び腎機能障害のある患者（CLcr 50mL/min 以下）における、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された敗血症患者及び腎機能障害のある患者（CLcr 50mL/min 以下）
観察期間	本剤の投与開始日から 28 日後まで（中止の場合、中止日から 14 日後まで）
予定症例数	敗血症患者：25 例、腎機能障害患者：28 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、調査対象疾患に対する前治療薬並びに併用薬及び併用療法、臨床検査（CLcr 値）、細菌学的検査、有効性（臨床効果、細菌学的効果）、有害事象

表 79 特定使用成績調査（薬剤感受性調査）計画の骨子（案）

目的	臨床分離株に対する本剤の有効性に関する情報（耐性化状況）を、MIC の測定により確認する。
調査期間	1 回目：2025 年 10 月～2026 年 5 月、2 回目：2027 年 10 月～2028 年 5 月
目標収集菌株数	調査単位期間あたり、大腸菌 100 株、シトロバクター属 20 株、肺炎桿菌 50 株、クレブシエラ・オキシトカ 20 株、エンテロバクター・クロアカ 20 株、セラチア・マルセスセンス 20 株、プロテウス・ミラビリス 20 株、モルガネラ・モルガニー 20 株、インフルエンザ菌 20 株、緑膿菌 50 株
主な調査項目	本剤の MIC

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切に情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
23	16	雄ラットの授胎能に対する無毒性量は 1,000 mg/kg、雌の授胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 500 mg/kg/日と判断され、	雄ラットの授胎能に対する無毒性量は 1,000 mg/kg、雌の授胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 250 mg/kg/日と判断され、

3. 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]

〈適応菌種〉

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、~~プロビデンス~~属、インフルエンザ菌、緑膿菌

〈適応症〉

敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

(申請時より取消線部削除)

[用法・用量]

通常、成人には1回2.5g(アピバクタムとして0.5g/セフトジジムとして2g)を1日3回2時間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。

(申請時より変更なし)

[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
% $f_T > C_T$	Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration remains above the threshold	遊離型薬物濃度が閾値濃度を超過している時間の投与間隔に対する割合
% $f_T > MIC$	Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration exceeds the MIC	遊離型薬物濃度が最小発育阻止濃度を超過している時間の投与間隔に対する割合
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AmpC	Class C ampicillinase	—
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II	—
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24 h}	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与開始後 0 から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from 0 to the last quantifiable concentration	投与開始後 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与開始後 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
AVI	Avibactam	アビバクタム
BAT	Best available therapy	既存薬を用いた最善の治療
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
CAZ	Ceftazidime	セフトアジジム
CE	Clinically evaluable	臨床評価可能解析対象集団
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL	Clearance	クリアランス
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	米国臨床検査標準協会
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
cMITT	clinically modified intent-to-treat	—
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
C _t	Threshold concentration	閾値濃度
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DRPM	Doripenem	ドリペネム
ED ₅₀	50% effective dose	50%効果用量
EFD	Embryo-fetal developmental	胚・胎児発生
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液

略語	英語	日本語
eME	Extended microbiologically evaluable	—
ESBL	Extended spectrum β -lactamase	基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	—
FEED	Fertility and early embryonic developmental	受胎能及び初期胚発生
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
ICU	Intensive care unit	集中治療室
IMP	Imipenemase	イミペネマーゼ
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IVR	Interventional radiology	画像下治療
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	<i>Klebsiella pneumoniae</i> カルバペネマーゼ
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MDCK	Madin-darby Canine Kidney	—
ME	Microbiologically evaluable	微生物学的評価可能解析対象集団
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
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
MIC _x	MIC at which X% of tested strains are inhibited	X%の菌株の発育を阻止する抗菌薬の濃度
MITT	Modified intent-to-treat	—
mMITT	Microbiological modified intent-to-treat	—
MNZ	Metronidazole	メトロニダゾール
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NDM	New Delhi Metallo- β -Lactamase	—
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NP	Nosocomial pneumonia	院内肺炎

略語	英語	日本語
NZW	New Zealand White	—
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
OXA	Oxacillinases	—
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝液
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPND	Pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能
PT	Preferred Term	基本語
PTA	Probability of target attainment	目標達成確率
PTP	Press through packaging	—
QTc	Corrected QT	補正した QT
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction formula	Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔
SD	Sprague Dawley	—
SJS	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	—
$t_{1/2}$	Estimate of the terminal half-life	終末相の消失半減期
TEN	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
UGT	Uridine glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VAP	Ventilator associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
V_c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state after intravenous administration	定常状態時の分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
日局	—	日本薬局方
本剤	—	ザビセフタ配合点滴静注用