

ザビセフタ配合点滴静注用 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES..... 1

1. 起原又は発見の経緯..... 2

2. 開発の経緯図..... 2

LIST OF TABLES

Table 1. 開発の経緯図..... 3

1. 起原又は発見の経緯

当該内容については、[M2.5.1](#) を参照。

2. 開発の経緯図

開発の経緯図を [Table 1](#) に示す。

Table 1. 開発の経緯図

試験項目		試験内容
品質に関する試験	外国	原薬
		製剤
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験
		副次的薬理試験
		安全性薬理試験
		薬力学的薬物相互作用試験
薬物動態試験	外国	分析法
		吸収
		分布
		代謝
		排泄
		薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
毒性試験	外国	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
		局所刺激性試験
		その他の毒性試験

試験項目	試験内容	1999	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2021	2022	2023
臨床試験	外国 第1相	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験										10 11	(D4280C00008) ※							
		内因性要因を検討したPK試験										2 4	(D4280C00010)		10 11	(D4280C00020) ※				
		外因性要因を検討したPK試験										10	10	(D4280C00011)						
												2	7	(D4280C00012)						
		健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験										2 5	(D4280C00007)		8	3	(D4280C00023) ※			
	外国 第2相									3 12	(NXL104/2002: cIAI) ※									
									11	6	(NXL104/2001: cUTI) ※									
	外国 第3相	申請する適応症に関する比較対照試験										3		4	(D4280C00001/5: cIAI)					
												1		3	(D4280C00018: cIAI)					
												1		9	(D4280C00006: CAZ-resistant)					
国内及び外国	第3相											10		8	(D4280C00002/4: cUTI)					
												4		1	(D4280C00001: NP)					
国内	非対照試験																	10 9	(C3591036: cIAI)	

#：製造所変更に伴う変更後の製剤の安定性試験継続中

※：参考資料，cIAI：複雑性腹腔内感染症，cUTI：複雑性尿路感染症，NP：院内肺炎（人工呼吸器関連肺炎を含む），CAZ-resistant：セフトジジム耐性菌による感染症

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1. 外国における使用状況等

セフトジジム／アビバクタム（CAZ-AVI）はアストラゼネカ社および Forest Research Institute 社（現 AbbVie 社）により共同開発され、2015 年 2 月に米国で、2016 年 6 月に欧州連合（EU）で承認された。その後 2016 年 8 月に、アストラゼネカ社が有するアメリカおよびカナダ以外の開発・商業化の権利をファイザー社が取得した。

2024 年 3 月現在、CAZ-AVI は米国および EU を含む 90 以上の国または地域で承認されている。ファイザー社が承認を有している主要な地域である EU での承認内容を [Table 1](#) に示す。

Table 1. 海外での主な開発状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量																														
EU	Zavicefta	2016年6月	1 バイアル中に、セフトアジジム2 gに相当するセフトアジジム水和物と、アビバクタム0.5 gに相当するアビバクタムナトリウムを含有する。溶解後の溶液1 mLには167.3 mgのセフトアジジムと41.8 mgのアビバクタムを含有する。既知の効果を有する。賦形剤：1 バイアルあたり約146 mgのナトリウムを含有する。賦形剤の完全なリストについては原文 6.1 項を参照。	<p>本剤は、成人患者および3ヵ月齢以上の小児患者における以下の感染症の治療を目的とする。</p> <ul style="list-style-type: none">・複雑性腹腔内感染症（cIAI）・腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症（cUTI）・人工呼吸器関連肺炎（VAP）を含む院内肺炎（HAP） <p>上記の感染症のいずれかと関連しているか、その疑いのある菌血症を発症した成人患者の治療</p> <p>また、本剤は、治療選択肢の限られる成人患者および3ヵ月齢以上の小児患者における好気性グラム陰性菌による感染症の治療を目的とする。(原文4.2 項, 4.4 項および5.1 項参照)</p>	<p>治療選択肢の限られる成人患者および3ヵ月齢以上の小児患者における好気性グラム陰性菌による感染症の治療では、感染症の管理における適切な経験を有する医師と相談した場合に限り、本剤を使用することが推奨される（原文4.4項参照）。</p> <p><u>用量</u></p> <p>クレアチニンクリアランス（CrCL）が50 mL/minを超える成人患者における用量</p> <p>推算CrCLが50 mL/minを超える成人患者における静脈内投与の推奨用量をTable 1 に示す（原文4.4項および5.1項）。</p> <p>Table 1. 推算 CrCL¹ が 50 mL/min を超える成人患者における推奨用量</p> <table><tr><th>感染症の種類</th><th>セフトアジジム／アビバクタムの用量</th><th>投与間隔</th><th>注入時間</th><th>投与期間</th></tr><tr><td>cIAI^{2,3}</td><td>2 g/0.5 g</td><td>8 時間ごと</td><td>2 時間</td><td>5～14 日</td></tr><tr><td>腎盂腎炎を含む cUTI³</td><td>2 g/0.5 g</td><td>8 時間ごと</td><td>2 時間</td><td>5～10 日⁴</td></tr><tr><td>HAP/VAP³</td><td>2 g/0.5 g</td><td>8 時間ごと</td><td>2 時間</td><td>7～14 日</td></tr><tr><td>上記の感染症のいずれかと関連しているか、その疑いのある菌血症</td><td>2 g/0.5 g</td><td>8 時間ごと</td><td>2 時間</td><td>投与期間は感染部位による</td></tr><tr><td>治療選択肢の限られる患者での好気性グラム陰性菌による感染症^{2,3}</td><td>2 g/0.5 g</td><td>8 時間ごと</td><td>2 時間</td><td>感染症の重症度、病原菌ならびに患者の臨床的および細菌学的経過による⁵</td></tr></table> <p>¹ Cockcroft-Gault 式による推算 CrCL</p>	感染症の種類	セフトアジジム／アビバクタムの用量	投与間隔	注入時間	投与期間	cIAI ^{2,3}	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	5～14 日	腎盂腎炎を含む cUTI ³	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	5～10 日 ⁴	HAP/VAP ³	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	7～14 日	上記の感染症のいずれかと関連しているか、その疑いのある菌血症	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	投与期間は感染部位による	治療選択肢の限られる患者での好気性グラム陰性菌による感染症 ^{2,3}	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	感染症の重症度、病原菌ならびに患者の臨床的および細菌学的経過による ⁵
感染症の種類	セフトアジジム／アビバクタムの用量	投与間隔	注入時間	投与期間																															
cIAI ^{2,3}	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	5～14 日																															
腎盂腎炎を含む cUTI ³	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	5～10 日 ⁴																															
HAP/VAP ³	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	7～14 日																															
上記の感染症のいずれかと関連しているか、その疑いのある菌血症	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	投与期間は感染部位による																															
治療選択肢の限られる患者での好気性グラム陰性菌による感染症 ^{2,3}	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	感染症の重症度、病原菌ならびに患者の臨床的および細菌学的経過による ⁵																															

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量																										
			本剤は点滴静注用の注射剤（粉末注射剤）。白色から黄色の粉末。	治療にあたっては抗菌薬の適正使用に関する公式ガイダンスを考慮すること。	<p>² 嫌気性菌が感染症発現に関与していることが判明しているまたは疑われる場合、メトロニダゾールと併用して用いる。</p> <p>³ グラム陽性菌が感染症発現に関与していることが判明しているまたは疑われる場合、グラム陽性菌に対して有効な抗菌薬と併用して用いる。</p> <p>⁴ 表中に示した投与期間には、本剤の静脈内投与とそれに続く適切な経口薬の投与期間を含む場合がある。</p> <p>⁵ 14日間を超える本剤の使用経験は非常に限られる。</p> <p><i>CrCLが50 mL/min/1.73 m²を超える小児患者における用量</i></p> <p>推算CrCLが50 mL/min/1.73 m²を超える小児患者における静脈内投与の推奨用量をTable 2に示す（原文4.4項および5.1項）。</p> <p>Table 2. 推算 CrCL¹ が 50 mL/min/1.73 m² を超える小児患者における推奨用量</p> <table> <tr> <th>感染症の種類</th><th>年齢群</th><th>セフトジジム／アビバクタムの用量⁷</th><th>投与間隔</th><th>注入時間</th><th>投与期間</th></tr> <tr> <td>cIAI^{2,3}</td><td rowspan="3">6ヵ月齢～18歳未満</td><td rowspan="3">50 mg/kg /12.5 mg/kg 最大 2 g/0.5 g</td><td>8時間ごと</td><td>2時間</td><td>cIAI：5～14日</td></tr> <tr> <td>または 腎盂腎炎を含む cUTI³</td><td>8時間ごと</td><td>2時間</td><td>cUTI⁴：5～14日</td></tr> <tr> <td>または HAP/VAP³</td><td>8時間ごと</td><td>2時間</td><td>HAP/VAP：7～14日</td></tr> <tr> <td>または 治療選択肢の限られる患者</td><td>3～6ヵ月齢未満⁶</td><td>40 mg/kg /10 mg/kg</td><td>8時間ごと</td><td>2時間</td><td>LTO：感染症の重症度，病原菌</td></tr> </table>	感染症の種類	年齢群	セフトジジム／アビバクタムの用量 ⁷	投与間隔	注入時間	投与期間	cIAI ^{2,3}	6ヵ月齢～18歳未満	50 mg/kg /12.5 mg/kg 最大 2 g/0.5 g	8時間ごと	2時間	cIAI：5～14日	または 腎盂腎炎を含む cUTI ³	8時間ごと	2時間	cUTI ⁴ ：5～14日	または HAP/VAP ³	8時間ごと	2時間	HAP/VAP：7～14日	または 治療選択肢の限られる患者	3～6ヵ月齢未満 ⁶	40 mg/kg /10 mg/kg	8時間ごと	2時間	LTO：感染症の重症度，病原菌
感染症の種類	年齢群	セフトジジム／アビバクタムの用量 ⁷	投与間隔	注入時間	投与期間																										
cIAI ^{2,3}	6ヵ月齢～18歳未満	50 mg/kg /12.5 mg/kg 最大 2 g/0.5 g	8時間ごと	2時間	cIAI：5～14日																										
または 腎盂腎炎を含む cUTI ³			8時間ごと	2時間	cUTI ⁴ ：5～14日																										
または HAP/VAP ³			8時間ごと	2時間	HAP/VAP：7～14日																										
または 治療選択肢の限られる患者	3～6ヵ月齢未満 ⁶	40 mg/kg /10 mg/kg	8時間ごと	2時間	LTO：感染症の重症度，病原菌																										

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量					
					(LTO) での好気性グラム陰性菌による感染症 ^{2,3}					ならびに患者の臨床的および細菌学的経過による ⁵
					¹ Schwartz bedside 式による推算 CrCL ² 嫌気性菌が感染症発現に関与していることが判明しているまたは疑われる場合、メトロニダゾールと併用して用いる。 ³ グラム陽性菌が感染症発現に関与していることが判明しているまたは疑われる場合、グラム陽性菌に対して有効な抗菌薬と併用して用いる。 ⁴ 表中に示した投与期間には、本剤の静脈内投与とそれに続く適切な経口薬の投与を含む場合がある。 ⁵ 14 日間を超える本剤の使用経験は非常に限られる。 ⁶ 3～6 ヶ月齢未満の小児患者における本剤の使用経験は限られる（原文 5.2 項参照）。 ⁷ セフトジジム／アビバクタムは 4 : 1 の固定比率配合剤であり、推奨用量はセフトジジム成分のみに基づいている（原文 6.6 項参照）。 <u>特別な集団</u> 高齢者 高齢者における用量調節は不要である（原文 5.2 項参照）。 腎機能障害 軽度の腎機能障害（推算 CrCL が 50 mL/min 超 80 mL/min 以下）を有する患者における用量調節は不要である（原文 5.2 項参照）。 推算 CrCL が 50 mL/min 以下の成人患者で推奨される用量調節を Table 3 に示す（原文 4.4 項および 5.2 項参照）。					

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量																											
					<p><i>CrCLが50 mL/min以下の成人患者における用量</i></p> <p>Table 3. 推算 CrCL¹ が 50 mL/min 以下の成人患者における推奨用量</p> <table><tr><th>年齢群</th><th>推算 CrCL (mL/min)</th><th>セフトアジジム／アビバクタムの用量^{2,4}</th><th>投与間隔</th><th>注入時間</th></tr><tr><td rowspan="4">成人</td><td>31～50</td><td>1 g/0.25 g</td><td>8 時間ごと</td><td rowspan="4">2 時間</td></tr><tr><td>16～30</td><td rowspan="3">0.75 g/0.1875 g</td><td>12 時間ごと</td></tr><tr><td>6～15</td><td>24 時間ごと</td></tr><tr><td>血液透析中を含む末期腎不全³</td><td>48 時間ごと</td></tr></table> <p>¹ Cockcroft-Gault 式による推算 CrCL</p> <p>² 推奨用量は、薬物動態モデル解析に基づく（原文 5.2 項参照）。</p> <p>³ セフトアジジムおよびアビバクタムは、血液透析により除去される（原文 4.9 項および 5.2 項参照）。血液透析日に本剤を投与する場合は、血液透析終了後に実施すること。</p> <p>⁴ セフトアジジム／アビバクタムは 4：1 の固定比率配合剤であり、推奨用量はセフトアジジム成分のみに基づいている（原文 6.6 項参照）。</p> <p>推算CrCLが50 mL/min/1.73 m²以下の各年齢群の小児患者で推奨される用量調節を Table 4およびTable 5に示す（原文4.4項および5.2項参照）。</p> <p><i>CrCLが50 mL/min/1.73 m²以下の2歳以上の小児患者における用量</i></p> <p>Table 4. 推算 CrCL¹ が 50 mL/min/1.73 m² 以下の小児患者における推奨用量</p> <table><tr><th>年齢群</th><th>推算 CrCL (mL/min /1.73 m²)</th><th>セフトアジジム／アビバクタムの用量^{2,4}</th><th>投与間隔</th><th>注入時間</th></tr><tr><td>2 歳以上 18 歳未満</td><td>31～50</td><td>25 mg/kg/ 6.25 mg/kg 最大</td><td>8 時間ごと</td><td>2 時間</td></tr></table>	年齢群	推算 CrCL (mL/min)	セフトアジジム／アビバクタムの用量 ^{2,4}	投与間隔	注入時間	成人	31～50	1 g/0.25 g	8 時間ごと	2 時間	16～30	0.75 g/0.1875 g	12 時間ごと	6～15	24 時間ごと	血液透析中を含む末期腎不全 ³	48 時間ごと	年齢群	推算 CrCL (mL/min /1.73 m ²)	セフトアジジム／アビバクタムの用量 ^{2,4}	投与間隔	注入時間	2 歳以上 18 歳未満	31～50	25 mg/kg/ 6.25 mg/kg 最大	8 時間ごと	2 時間
年齢群	推算 CrCL (mL/min)	セフトアジジム／アビバクタムの用量 ^{2,4}	投与間隔	注入時間																												
成人	31～50	1 g/0.25 g	8 時間ごと	2 時間																												
	16～30	0.75 g/0.1875 g	12 時間ごと																													
	6～15		24 時間ごと																													
	血液透析中を含む末期腎不全 ³		48 時間ごと																													
年齢群	推算 CrCL (mL/min /1.73 m ²)	セフトアジジム／アビバクタムの用量 ^{2,4}	投与間隔	注入時間																												
2 歳以上 18 歳未満	31～50	25 mg/kg/ 6.25 mg/kg 最大	8 時間ごと	2 時間																												

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量																								
					の小児患者		1 g/0.25 g																						
						16～30	18.75 mg/kg /4.7 mg/kg 最大 0.75 g/0.1875 g	12 時間ごと																					
						6～15		24 時間ごと																					
						血液透析中を含む末期腎不全 ³		48 時間ごと																					
<p>¹ Schwartz bedside 式による推算 CrCL</p> <p>² 推奨用量は、薬物動態モデル解析に基づく（原文 5.2 項参照）。</p> <p>³ セフトジジムおよびアビバクタムは、血液透析により除去される（原文 4.9 項および 5.2 項参照）。血液透析日に本剤を投与する場合は、血液透析終了後に実施すること。</p> <p>⁴ セフトジジム／アビバクタムは 4：1 の固定比率配合剤であり、推奨用量はセフトジジム成分のみに基づいている（原文 6.6 項参照）。</p> <p>CrCLが50 mL/min/1.73 m²以下の2歳未満の小児患者における用量</p> <p>Table 5. 推算 CrCL¹ が 50 mL/min/1.73 m² 以下の小児患者における推奨用量</p> <table><tr><th>年齢群</th><th>推算 CrCL (mL/min /1.73 m²)</th><th>セフトジジム／アビバクタムの用量^{2,3}</th><th>投与間隔</th><th>注入時間</th></tr><tr><td>3～6 カ月齢未満</td><td rowspan="2">31～50</td><td>20 mg/kg /5 mg/kg</td><td>8 時間ごと</td><td rowspan="5">2 時間</td></tr><tr><td>6 カ月齢～2 歳未満</td><td>25 mg/kg /6.25 mg/kg</td><td>8 時間ごと</td></tr><tr><td>3～6 カ月齢未満</td><td rowspan="2">16～30</td><td>15 mg/kg /3.75 mg/kg</td><td>12 時間ごと</td></tr><tr><td>6 カ月齢～2 歳未満</td><td>18.75 mg/kg /4.7 mg/kg</td><td>12 時間ごと</td></tr></table> <p>¹ Schwartz bedside 式による推算 CrCL</p>										年齢群	推算 CrCL (mL/min /1.73 m ²)	セフトジジム／アビバクタムの用量 ^{2,3}	投与間隔	注入時間	3～6 カ月齢未満	31～50	20 mg/kg /5 mg/kg	8 時間ごと	2 時間	6 カ月齢～2 歳未満	25 mg/kg /6.25 mg/kg	8 時間ごと	3～6 カ月齢未満	16～30	15 mg/kg /3.75 mg/kg	12 時間ごと	6 カ月齢～2 歳未満	18.75 mg/kg /4.7 mg/kg	12 時間ごと
年齢群	推算 CrCL (mL/min /1.73 m ²)	セフトジジム／アビバクタムの用量 ^{2,3}	投与間隔	注入時間																									
3～6 カ月齢未満	31～50	20 mg/kg /5 mg/kg	8 時間ごと	2 時間																									
6 カ月齢～2 歳未満		25 mg/kg /6.25 mg/kg	8 時間ごと																										
3～6 カ月齢未満	16～30	15 mg/kg /3.75 mg/kg	12 時間ごと																										
6 カ月齢～2 歳未満		18.75 mg/kg /4.7 mg/kg	12 時間ごと																										

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
					<p>² 推奨用量は、薬物動態モデル解析に基づく（原文 5.2 項参照）。</p> <p>³ セフトジジム／アビバクタムは 4 : 1 の固定比率配合剤であり、推奨用量はセフトジジム成分のみに基づいている（原文 6.6 項参照）。</p> <p>CrCLが16 mL/min/1.73 m²未満の2歳未満の小児患者で推奨される用法・用量については、十分な情報はない。</p> <p><u>肝機能障害</u></p> <p>肝機能障害を有する患者における用量調節は不要である（原文5.2項参照）。</p> <p><u>小児</u></p> <p>3ヵ月齢未満の小児患者における本剤の安全性および有効性は確立しておらず、データは得られていない。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>静脈内投与</p> <p>本剤は、120分かけて点滴静注により適切な注入量を投与する（原文6.6項参照）。</p> <p>投与前の本剤の溶解および希釈方法は、原文6.6項参照のこと。</p>

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zavicefta 2 g/0.5 g powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains ceftazidime pentahydrate equivalent to 2 g ceftazidime and avibactam sodium equivalent to 0.5 g avibactam.

After reconstitution, 1 mL of solution contains 167.3 mg of ceftazidime and 41.8 mg of avibactam (see section 6.6).

Excipient with known effect:

Zavicefta contains approximately 146 mg sodium per vial.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion (powder for concentrate).

A white to yellow powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Zavicefta is indicated in adults and paediatric patients aged 3 months and older for the treatment of the following infections (see sections 4.4 and 5.1):

- Complicated intra-abdominal infection (cIAI)
- Complicated urinary tract infection (cUTI), including pyelonephritis
- Hospital-acquired pneumonia (HAP), including ventilator associated pneumonia (VAP)

Treatment of adult patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above.

Zavicefta is also indicated for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults and paediatric patients aged 3 months and older with limited treatment options (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

It is recommended that Zavicefta should be used to treat infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults and paediatric patients aged 3 months and older with limited treatment options only after consultation with a physician with appropriate experience in the management of infectious diseases (see section 4.4).

Posology

Dosage in adults with creatinine clearance (CrCL) > 50 mL/min

Table 1 shows the recommended intravenous dose for adults with estimated creatinine clearance (CrCL) > 50 mL/min (see sections 4.4 and 5.1).

Table 1: Recommended dose for adults with estimated CrCL > 50 mL/min¹

Type of infection	Dose of ceftazidime/avibactam	Frequency	Infusion time	Duration of treatment
cIAI ^{2,3}	2 g/0.5 g	Every 8 hours	2 hours	5-14 days
cUTI, including pyelonephritis ³	2 g/0.5 g	Every 8 hours	2 hours	5-10 days ⁴
HAP/VAP ³	2 g/0.5 g	Every 8 hours	2 hours	7-14 days
Bacteraemia associated with, or suspected to be associated with any of the above infections	2 g/0.5 g	Every 8 hours	2 hours	Duration of treatment should be in accordance with the site of infection.
Infections due to aerobic Gram-negative organisms in patients with limited treatment options ^{2,3}	2 g/0.5 g	Every 8 hours	2 hours	Guided by the severity of the infection, the pathogen(s) and the patient's clinical and bacteriological progress ⁵

¹ CrCL estimated using the Cockcroft-Gault formula.

² To be used in combination with metronidazole when anaerobic pathogens are known or suspected to be contributing to the infectious process.

³ To be used in combination with an antibacterial agent active against Gram-positive pathogens when these are known or suspected to be contributing to the infectious process.

⁴ The total duration shown may include intravenous Zavicefta followed by appropriate oral therapy.

⁵ There is very limited experience with the use of Zavicefta for more than 14 days.

Dosage in paediatric patients with creatinine clearance (CrCL) > 50 mL/min/1.73 m²

Table 2 shows the recommended intravenous doses for paediatric patients with estimated creatinine clearance (CrCL) > 50 mL/min/1.73 m² (see sections 4.4 and 5.1).

Table 2: Recommended dose for paediatric patients with estimated CrCL¹ > 50 mL/min/1.73 m²

Type of infection	Age group	Dose of ceftazidime/avibactam ⁷	Frequency	Infusion time	Duration of treatment
cIAI ^{2,3} OR cUTI including pyelonephritis ³ OR HAP/VAP ³ OR Infections due to aerobic Gram-negative organisms in patients with limited treatment options (LTO) ^{2,3}	6 months to <18 years	50 mg/kg/12.5 mg/kg to a maximum of 2 g/0.5 g	Every 8 hours	2 hours	cIAI: 5 – 14 days cUTI ⁴ : 5 – 14 days HAP/VAP: 7 – 14 days
			Every 8 hours	2 hours	
	3 months to <6 months ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Every 8 hours	2 hours	LTO: Guided by the severity of the infection, the pathogen(s) and the patient's clinical and bacteriological progress ⁵

¹ CrCL estimated using the Schwartz bedside formula.

² To be used in combination with metronidazole when anaerobic pathogens are known or suspected to be contributing to the infectious process.

³ To be used in combination with an antibacterial agent active against Gram-positive pathogens when these are known or suspected to be contributing to the infectious process.

⁴ The total treatment duration shown may include intravenous Zavicefta followed by appropriate oral therapy.

⁵ There is very limited experience with the use of Zavicefta for more than 14 days.

⁶ There is limited experience with the use of Zavicefta in paediatric patients 3 months to < 6 months (see section 5.2).

⁷ Ceftazidime/avibactam is a combination product in a fixed 4:1 ratio and dosage recommendations are based on the ceftazidime component only (see section 6.6).

Special populations

Elderly

No dosage adjustment is required in elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild renal impairment (estimated CrCL > 50 - ≤ 80 mL/min) (see section 5.2).

Table 3 shows the recommended dose adjustments for adults with estimated CrCL ≤ 50 mL/min (see sections 4.4 and 5.2).

Dosage in adults with CrCL ≤ 50 mL/min

Table 3: Recommended dose for adults with estimated CrCL¹ ≤ 50 mL/min

Age Group	Estimated CrCL (mL/min)	Dose of ceftazidime/avibactam ^{2,4}	Frequency	Infusion time
Adults	31-50	1 g/0.25 g	Every 8 hours	2 hours
	16-30	0.75 g/0.1875 g	Every 12 hours	
	6-15		Every 24 hours	
	End Stage Renal Disease including on haemodialysis ³		Every 48 hours	

¹ CrCL estimated using the Cockcroft-Gault formula.

² Dose recommendations are based on pharmacokinetic modelling (see section 5.2).

³ Ceftazidime and avibactam are removed by haemodialysis (see sections 4.9 and 5.2). Dosing of Zavicefta on haemodialysis days should occur after completion of haemodialysis.

⁴ Ceftazidime/avibactam is a combination product in a fixed 4:1 ratio and dosage recommendations are based on the ceftazidime component only (see section 6.6).

Table 4 and Table 5 show the recommended dose adjustments for paediatric patients with estimated CrCL ≤ 50 mL/min/1.73 m² according to different age groups (see sections 4.4 and 5.2).

Dosage in paediatric patients ≥ 2 years of age with CrCl ≤ 50 mL/min/1.73 m²

Table 4: Recommended dose for paediatric patients with estimated CrCL¹ ≤ 50 mL/min/1.73 m²

Age Group	Estimated CrCL (mL/min/1.73 m ²)	Dose of ceftazidime/avibactam ^{2,4}	Frequency	Infusion time
Paediatric patients aged 2 years to <18 years	31-50	25 mg/kg/6.25 mg/kg to a maximum of 1 g/0.25 g	Every 8 hours	2 hours
	16-30	18.75 mg/kg/4.7 mg/kg to a maximum of 0.75 g/0.1875 g	Every 12 hours	
	6-15		Every 24 hours	
	End Stage Renal Disease including on haemodialysis ³		Every 48 hours	

¹ CrCL estimated using the Schwartz bedside formula.

² Dose recommendations are based on pharmacokinetic modelling (see section 5.2).

³ Ceftazidime and avibactam are removed by haemodialysis (see sections 4.9 and 5.2). Dosing of Zavicefta on haemodialysis days should occur after completion of haemodialysis.

⁴ Ceftazidime/avibactam is a combination product in a fixed 4:1 ratio and dosage recommendations are based on the ceftazidime component only (see section 6.6).

Dosage in paediatric patients <2 years of age with CrCl ≤ 50 mL/min/1.73 m²

Table 5: Recommended dose for paediatric patients with estimated CrCL¹ ≤ 50 mL/min/1.73 m²

Age Group	Estimated CrCL (mL/min/1.73 m ²)	Dose of ceftazidime/avibactam ^{2,3}	Frequency	Infusion time
3 to < 6 months	31 to 50	20 mg/kg/5 mg/kg	Every 8 hours	2 hours
6 months to < 2 years		25 mg/kg/6.25 mg/kg	Every 8 hours	
3 to < 6 months	16 to 30	15 mg/kg/3.75 mg/kg	Every 12 hours	
6 months to < 2 years		18.75 mg/kg/4.7 mg/kg	Every 12 hours	

¹ Calculated using the Schwartz bedside formula

² Dose recommendations are based on pharmacokinetic modelling (see section 5.2).

³ Ceftazidime/avibactam is a combination product in a fixed 4:1 ratio and dosage recommendations are based on the ceftazidime component only (see section 6.6).

There is insufficient information to recommend a dosage regimen for paediatric patients < 2 years of age that have a CrCL < 16 mL/min/1.73 m².

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Zavicefta in paediatric patients < 3 months old have not been established. No data are available.

Method of administration

Intravenous use.

Zavicefta is administered by intravenous infusion over 120 minutes in an appropriate infusion volume (see section 6.6).

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Hypersensitivity to any cephalosporin antibacterial agent.

Severe hypersensitivity (e.g. anaphylactic reaction, severe skin reaction) to any other type of β-lactam antibacterial agent (e.g. penicillins, monobactams or carbapenems).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity reactions

Serious and occasionally fatal hypersensitivity reactions are possible (see sections 4.3 and 4.8). In case of hypersensitivity reactions, treatment with Zavicefta must be discontinued immediately and adequate emergency measures must be initiated.

There have been reports of hypersensitivity reactions which progressed to Kounis syndrome (acute allergic coronary arteriospasm that can result in myocardial infarction, see section 4.8).

Before beginning treatment, it should be established whether the patient has a history of hypersensitivity reactions to ceftazidime, to other cephalosporins or to any other type of β -lactam antibacterial agent. Caution should be used if ceftazidime/avibactam is given to patients with a history of non-severe hypersensitivity to penicillins, monobactams or carbapenems.

Clostridioides difficile - associated diarrhoea

Clostridioides difficile - associated diarrhoea has been reported with ceftazidime/avibactam, and can range in severity from mild to life-threatening. This diagnosis should be considered in patients who present with diarrhoea during or subsequent to the administration of Zavicefta (see section 4.8). Discontinuation of therapy with Zavicefta and the administration of specific treatment for *Clostridioides difficile* should be considered. Medicinal products that inhibit peristalsis should not be given.

Renal impairment

Ceftazidime and avibactam are eliminated via the kidneys, therefore, the dose should be reduced according to the degree of renal impairment (see section 4.2). Neurological sequelae, including tremor, myoclonus, non-convulsive status epilepticus, convulsion, encephalopathy and coma, have occasionally been reported with ceftazidime when the dose has not been reduced in patients with renal impairment.

In patients with renal impairment, close monitoring of estimated creatinine clearance is advised. In some patients, the creatinine clearance estimated from serum creatinine can change quickly, especially early in the course of treatment for the infection.

Nephrotoxicity

Concurrent treatment with high doses of cephalosporins and nephrotoxic medicinal products such as aminoglycosides or potent diuretics (e.g. furosemide) may adversely affect renal function.

Direct antiglobulin test (DAGT or Coombs test) seroconversion and potential risk of haemolytic anaemia

Ceftazidime/avibactam use may cause development of a positive direct antiglobulin test (DAGT, or Coombs test), which may interfere with the cross-matching of blood and/or may cause drug induced immune haemolytic anaemia (see section 4.8). While DAGT seroconversion in patients receiving Zavicefta was very common in clinical studies (the estimated range of seroconversion across Phase 3 studies was 3.2% to 20.8% in patients with a negative Coombs test at baseline and at least one follow-up test), there was no evidence of haemolysis in patients who developed a positive DAGT on treatment. However, the possibility that haemolytic anaemia could occur in association with Zavicefta treatment cannot be ruled out. Patients experiencing anaemia during or after treatment with Zavicefta should be investigated for this possibility.

Limitations of the clinical data

Clinical efficacy and safety studies of Zavicefta have been conducted in cIAI, cUTI and HAP (including VAP).

Complicated intra-abdominal infections in adults

In two studies in patients with cIAI, the most common diagnosis (approximately 42%) was appendiceal perforation or peri-appendiceal abscess. Approximately 87% of patients had APACHE II scores of ≤ 10 and 4% had bacteraemia at baseline. Death occurred in 2.1% (18/857) of patients who received Zavicefta and metronidazole and in 1.4% (12/863) of patients who received meropenem.

Among a subgroup with baseline CrCL 30 to 50 mL/min death occurred in 16.7% (9/54) of patients who received Zavicefta and metronidazole and 6.8% (4/59) of patients who received meropenem. Patients with CrCL 30 to 50 mL/min received a lower dose of Zavicefta than is currently recommended for patients in this sub-group.

Complicated urinary tract infections in adults

In two studies in patients with cUTI, 381/1091 (34.9%) patients were enrolled with cUTI without pyelonephritis while 710 (65.1%) were enrolled with acute pyelonephritis (mMITT population). A total of 81 cUTI patients (7.4%) had bacteraemia at baseline.

Hospital-acquired pneumonia (including ventilator-associated pneumonia) in adults

In a single study in patients with nosocomial pneumonia 280/808 (34.7%) had VAP and 40/808 (5%) were bacteraemic at baseline.

Patients with limited treatment options

The use of ceftazidime/avibactam to treat patients with infections due to Gram-negative aerobic pathogens who have limited treatment options is based on experience with ceftazidime alone and on analyses of the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for ceftazidime/avibactam (see section 5.1).

Spectrum of activity of ceftazidime/avibactam

Ceftazidime has little or no activity against the majority of Gram-positive organisms and anaerobes (see sections 4.2 and 5.1). Additional antibacterial agents should be used when these pathogens are known or suspected to be contributing to the infectious process.

The inhibitory spectrum of avibactam includes many of the enzymes that inactivate ceftazidime, including Ambler class A β -lactamases and class C β -lactamases. Avibactam does not inhibit class B enzymes (metallo- β -lactamases) and is not able to inhibit many of the class D enzymes (see section 5.1).

Non-susceptible organisms

Prolonged use may result in the overgrowth of non-susceptible organisms (e.g. enterococci, fungi), which may require interruption of treatment or other appropriate measures.

Interference with laboratory tests

Ceftazidime may interfere with copper reduction methods (Benedict's, Fehling's, Clinitest) for detection of glycosuria leading to false positive results. Ceftazidime does not interfere with enzyme-based tests for glycosuria.

Controlled sodium diet

This medicinal product contains approximately 146 mg sodium per vial, equivalent to 7.3% of the WHO recommended maximum daily intake (RDI) of 2 g sodium for an adult.

The maximum daily dose of this product is equivalent to 22% of the WHO recommended maximum daily intake for sodium. Zavicefta is considered high in sodium. This should be considered when administering Zavicefta to patients who are on a controlled sodium diet.

Zavicefta may be diluted with sodium-containing solutions (see section 6.6) and this should be considered in relation to the total sodium from all sources that will be administered to the patient.

Paediatric population

There is a potential risk of overdosing, particularly for paediatric patients aged from 3 to less than 12 months of age. Care should be taken when calculating the volume of administration of the dose (see sections 4.9 and 6.6).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In vitro, avibactam is a substrate of OAT1 and OAT3 transporters which might contribute to the active uptake of avibactam from the blood compartment and, therefore, affect its excretion. Probenecid (a potent OAT inhibitor) inhibits this uptake by 56% to 70% *in vitro* and, therefore, has the potential to alter the elimination of avibactam. Since a clinical interaction study of avibactam and probenecid has not been conducted, co-administration of avibactam with probenecid is not recommended.

Avibactam showed no significant inhibition of cytochrome P450 enzymes *in vitro*. Avibactam and ceftazidime showed no *in vitro* cytochrome P450 induction at clinically relevant concentrations. Avibactam and ceftazidime do not inhibit the major renal or hepatic transporters in the clinically relevant exposure range, therefore the interaction potential via these mechanisms is considered to be low.

Clinical data have demonstrated that there is no interaction between ceftazidime and avibactam, and between ceftazidime/avibactam and metronidazole.

Other types of interaction

Concurrent treatment with high doses of cephalosporins and nephrotoxic medicinal products such as aminoglycosides or potent diuretics (e.g. furosemide) may adversely affect renal function (see section 4.4).

Chloramphenicol is antagonistic *in vitro* with ceftazidime and other cephalosporins. The clinical relevance of this finding is unknown, but due to the possibility of antagonism *in vivo* this drug combination should be avoided.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Animal studies with ceftazidime do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. Animal studies with avibactam have shown reproductive toxicity without evidence of teratogenic effects (see section 5.3).

Ceftazidime/avibactam should only be used during pregnancy if the potential benefit outweighs the possible risk.

Breast-feeding

Ceftazidime is excreted in human milk in small quantities. It is unknown whether avibactam is excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast feeding or to discontinue/abstain from ceftazidime/avibactam therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effects of ceftazidime/avibactam on fertility in humans have not been studied. No data are available on animal studies with ceftazidime. Animal studies with avibactam do not indicate harmful effects with respect to fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Undesirable effects may occur (e.g. dizziness), which may influence the ability to drive and use machines following administration of Zavicefta (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In seven Phase 2 and Phase 3 clinical trials, 2024 adults were treated with Zavicefta. The most common adverse reactions occurring in $\geq 5\%$ of patients treated with Zavicefta were Coombs direct test positive, nausea, and diarrhoea. Nausea and diarrhoea were usually mild or moderate in intensity.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been reported with ceftazidime alone and/or identified during the Phase 2 and Phase 3 trials with Zavicefta. Adverse reactions are classified according to frequency and System Organ Class. Frequency categories are derived from adverse reactions and/or potentially clinically significant laboratory abnormalities, and are defined according to the following conventions:

Very common ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$ and $< 1/10$)

Uncommon ($\geq 1/1,000$ and $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10,000$ and $< 1/1000$)

Very rare ($< 1/10,000$)

Unknown (cannot be estimated from the available data)

Table 6: Frequency of adverse reactions by system organ class

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Very rare	Not known
Infections and infestations		Candidiasis (including Vulvovaginal candidiasis and Oral candidiasis)	Clostridioides difficile colitis Pseudomembranous colitis		
Blood and lymphatic system disorders	Coombs direct test positive	Eosinophilia Thrombocytosis Thrombocytopenia	Neutropenia Leukopenia Lymphocytosis		Agranulocytosis Haemolytic anaemia
Immune system disorders					Anaphylactic reaction

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Very rare	Not known
Nervous system disorders		Headache Dizziness	Paraesthesia		
Cardiac disorders					Kounis syndrome ^{a,*}
Gastrointestinal disorders		Diarrhoea Abdominal pain Nausea Vomiting	Dysgeusia		
Hepatobiliary disorders		Alanine aminotransferase increased Aspartate aminotransferase increased Blood alkaline phosphatase increased Gamma-glutamyltransferase increased Blood lactate dehydrogenase Increased			Jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash maculo-papular Urticaria Pruritus			Toxic epidermal necrolysis Stevens-Johnson syndrome Erythema multiforme Angioedema Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Very rare	Not known
Renal and urinary disorders			Blood creatinine increased Blood urea increased Acute kidney injury	Tubulointerstitial nephritis	
General disorders and administration site conditions		Infusion site thrombosis Infusion site phlebitis Pyrexia			

* ADR identified post-marketing.

^a Acute coronary syndrome associated with an allergic reaction.

Paediatric population

The safety assessment in paediatric patients is based on the safety data from two trials in which 61 patients (aged from 3 years to less than 18 years) with cIAI and 67 patients with cUTI (aged from 3 months to less than 18 years) received Zavicefta. Overall, the safety profile in these 128 paediatric patients was similar to that observed in the adult population with cIAI and cUTI.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Overdose with ceftazidime/avibactam can lead to neurological sequelae including encephalopathy, convulsions and coma, due to the ceftazidime component.

Serum levels of ceftazidime can be reduced by haemodialysis or peritoneal dialysis. During a 4-hour haemodialysis period, 55% of the avibactam dose was removed.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antibacterials for systemic use, other beta-lactam antibacterials, third-generation cephalosporins, ATC code: J01DD52

Mechanism of action

Ceftazidime inhibits bacterial peptidoglycan cell wall synthesis following binding to penicillin binding proteins (PBPs), which leads to bacterial cell lysis and death. Avibactam is a non β -lactam, β -lactamase inhibitor that acts by forming a covalent adduct with the enzyme that is stable to hydrolysis. It inhibits both Ambler class A and class C β -lactamases and some class D enzymes, including extended-spectrum β -lactamases (ESBLs), KPC and OXA-48 carbapenemases, and AmpC enzymes. Avibactam does not inhibit class B enzymes (metallo- β -lactamases) and is not able to inhibit many class D enzymes.

Resistance

Bacterial resistance mechanisms that could potentially affect ceftazidime/avibactam include mutant or acquired PBPs, decreased outer membrane permeability to either compound, active efflux of either compound, and β -lactamase enzymes refractory to inhibition by avibactam and able to hydrolyse ceftazidime.

Antibacterial activity in combination with other antibacterial agents

No synergy or antagonism was demonstrated in *in vitro* drug combination studies with ceftazidime/avibactam and metronidazole, tobramycin, levofloxacin, vancomycin, linezolid, colistin and tigecycline.

Susceptibility testing breakpoints

Minimum Inhibitory Concentration (MIC) breakpoints established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for ceftazidime/avibactam can be viewed on the following website:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The antimicrobial activity of ceftazidime against specific pathogens has been shown to best correlate with the percent time of free-drug concentration above the ceftazidime/avibactam minimum inhibitory concentration over the dose interval (% *f*T > MIC of ceftazidime/avibactam). For avibactam the PK-PD index is the percent time of the free drug concentration above a threshold concentration over the dose interval (% *f*T > C_T).

Clinical efficacy against specific pathogens

Efficacy has been demonstrated in clinical studies against the following pathogens that were susceptible to ceftazidime/avibactam *in vitro*.

Complicated intra-abdominal infections

Gram-negative micro-organisms

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Complicated urinary-tract infections

Gram-negative micro-organisms

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Hospital-acquired pneumonia including ventilator-associated pneumonia

Gram-negative micro-organisms

- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Clinical efficacy has not been established against the following pathogens that are relevant to the approved indications although *in vitro* studies suggest that they would be susceptible to ceftazidime/avibactam in the absence of acquired mechanisms of resistance.

Gram-negative micro-organisms

- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*

In-vitro data indicate that the following species are not susceptible to ceftazidime/avibactam.

- *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible and methicillin-resistant)
- Anaerobes
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Paediatric population

Zavicefta has been evaluated in paediatric patients aged 3 months to < 18 years in two Phase 2 single-blind, randomised, comparative clinical studies, one in patients with cIAI and one in patients with cUTI. The primary objective in each study was to assess safety and tolerability of ceftazidime-avibactam (+/- metronidazole). Secondary objectives included assessment of pharmacokinetics and efficacy; efficacy was a descriptive endpoint in both studies. Clinical cure rate at TOC (ITT) was 91.8% (56/61) for Zavicefta compared to 95.5% (21/22) for meropenem in paediatric patients with cIAI. Microbiological eradication rate at TOC (micro-ITT) was 79.6% (43/54) for Zavicefta compared to 60.9% (14/23) for cefepime in paediatric patients with cUTI.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Zavicefta in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of cIAI, cUTI, pneumonia and Gram-negative bacterial infections (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution

The human protein binding of both ceftazidime and avibactam is approximately 10% and 8%, respectively. The steady-state volumes of distribution of ceftazidime and avibactam were about 17 L and 22 L, respectively in healthy adults following multiple doses of 2 g/0.5 g ceftazidime/avibactam infused over 2 hours every 8 hours. Both ceftazidime and avibactam penetrate into human bronchial epithelial lining fluid (ELF) to the same extent with concentrations around 30% of those in plasma. The concentration time profiles are similar for ELF and plasma.

Penetration of ceftazidime into the intact blood-brain barrier is poor. Ceftazidime concentrations of 4 to 20 mg/L or more are achieved in the CSF when the meninges are inflamed. Avibactam penetration of the blood brain barrier has not been studied clinically; however, in rabbits with inflamed meninges, CSF exposures of ceftazidime and avibactam were 43% and 38% of plasma AUC, respectively. Ceftazidime crosses the placenta readily, and is excreted in the breast milk.

Biotransformation

Ceftazidime is not metabolised. No metabolism of avibactam was observed in human liver preparations (microsomes and hepatocytes). Unchanged avibactam was the major drug-related component in human plasma and urine following dosing with [¹⁴C]-avibactam.

Elimination

The terminal half-life ($t_{1/2}$) of both ceftazidime and avibactam is about 2 h after intravenous administration. Ceftazidime is excreted unchanged into the urine by glomerular filtration; approximately 80-90% of the dose is recovered in the urine within 24 h. Avibactam is excreted unchanged into the urine with a renal clearance of approximately 158 mL/min, suggesting active tubular secretion in addition to glomerular filtration. Approximately 97% of the avibactam dose is recovered in the urine, 95% within 12 h. Less than 1% of ceftazidime is excreted via the bile and less than 0.25% of avibactam is excreted into faeces.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of both ceftazidime and avibactam are approximately linear across the dose range studied (0.05 g to 2 g) for a single intravenous administration. No appreciable accumulation of ceftazidime or avibactam was observed following multiple intravenous infusions of 2 g/0.5 g of ceftazidime/avibactam administered every 8 hours for up to 11 days in healthy adults with normal renal function.

Special populations

Renal impairment

Elimination of ceftazidime and avibactam is decreased in patients with moderate or severe renal impairment. The average increases in avibactam AUC are 3.8-fold and 7-fold in subjects with moderate and severe renal impairment, see section 4.2.

Hepatic impairment

Mild to moderate hepatic impairment had no effect on the pharmacokinetics of ceftazidime in individuals administered 2 g intravenously every 8 hours for 5 days, provided renal function was not impaired. The pharmacokinetics of ceftazidime in patients with severe hepatic impairment has not been established. The pharmacokinetics of avibactam in patients with any degree of hepatic impairment has not been studied.

As ceftazidime and avibactam do not appear to undergo significant hepatic metabolism, the systemic clearance of either active substance is not expected to be significantly altered by hepatic impairment.

Elderly patients (≥65 years)

Reduced clearance of ceftazidime was observed in elderly patients, which was primarily due to age-related decrease in renal clearance of ceftazidime. The mean elimination half-life of ceftazidime ranged from 3.5 to 4 hours following intravenous bolus dosing with 2 g every 12 hours in elderly patients aged 80 years or older.

Following a single intravenous administration of 500 mg avibactam as a 30-minute IV infusion, the elderly had a slower terminal half-life of avibactam, which may be attributed to age related decrease in renal clearance.

Paediatric population

The pharmacokinetics of ceftazidime and avibactam were evaluated in paediatric patients from 3 months to < 18 years of age with suspected or confirmed infections following a single dose of ceftazidime 50 mg/kg and avibactam 12.5 mg/kg for patients weighing < 40 kg or Zavicefta 2 g/0.5 g (ceftazidime 2 grams and avibactam 0.5 grams) for patients weighing ≥ 40 kg. Plasma concentrations of ceftazidime and avibactam were similar across all four age cohorts in the study (3 months to < 2 years, 2 to < 6 years, 6 to < 12 years, and 12 to < 18 years). Ceftazidime and avibactam AUC₀₋₁ and C_{max} values in the two older cohorts (paediatric patients from 6 to < 18 years), which had more extensive pharmacokinetic sampling, were similar to those observed in healthy adult subjects with normal renal function that received Zavicefta 2 g/0.5 g. Data from this study and the two Phase 2 paediatric studies in patients with cIAI and cUTI were pooled with PK data from adults (Phase 1 to Phase 3) to update the population PK model, which was used to conduct simulations to assess PK/PD target attainment. Results from these simulations demonstrated that the recommended dose regimens for paediatric patients with cIAI, cUTI and HAP/VAP, including dose adjustments for patients with renal impairment, result in systemic exposure and PK/PD target attainment values that are similar to those in adults at the approved Zavicefta dose of 2 g/0.5 g administered over 2 hours, every 8 hours.

There is limited experience with the use of ceftazidime plus avibactam in the paediatric groups of 3 months to < 6 months. The recommended dosing regimens are based on simulations conducted using the final population PK models. Simulations demonstrated that the recommended dose regimens result in comparable exposures to other age groups with PK/PD target attainment > 90%. Based on data from the completed paediatric clinical trials, at the recommended dose regimens, there was no evidence of over or under exposure in the subjects aged 3 months to < 6 months.

In addition, there is very limited data in paediatric patients aged 3 months to < 2 years with impaired renal function (CrCL ≤ 50 mL/min/1.73 m²), with no data in severe renal impairment from the completed paediatric clinical trials. Population PK models for ceftazidime and avibactam were used to conduct simulations for patients with impaired renal function.

Gender and race

The pharmacokinetics of ceftazidime/avibactam is not significantly affected by gender or race.

5.3 Preclinical safety data

Ceftazidime

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, reproduction toxicity or genotoxicity. Carcinogenicity studies have not been conducted with ceftazidime.

Avibactam

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity or genotoxicity. Carcinogenicity studies have not been conducted with avibactam.

Reproduction toxicity

In pregnant rabbits administered avibactam at 300 and 1000 mg/kg/day, there was a dose-related lower mean foetal weight and delayed ossification, potentially related to maternal toxicity. Plasma exposure levels at maternal and foetal NOAEL (100 mg/kg/day) indicate moderate to low margins of safety.

In the rat, no adverse effects were observed on embryofetal development or fertility. Following administration of avibactam throughout pregnancy and lactation in the rat, there was no effect on pup survival, growth or development, however there was an increase in incidence of dilation of the renal pelvis and ureters in less than 10% of the rat pups at maternal exposures greater than or equal to approximately 1.5 times human therapeutic exposures.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium carbonate (anhydrous)

6.2 Incompatibilities

The compatibility of Zavicefta with other medicines has not been established. Zavicefta should not be mixed with or physically added to solutions containing other medicinal products.

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Dry powder

3 years.

After reconstitution

The reconstituted vial should be used immediately.

After dilution

Infusion bags

If the intravenous solution is prepared with diluents listed in section 6.6 (ceftazidime concentration 8 mg/mL), the chemical and physical in-use stability has been demonstrated (from initial vial puncture) for up to 12 hours at 2 - 8°C, followed by up to 4 hours at not more than 25°C.

If the intravenous solution is prepared with diluents listed in section 6.6 (ceftazidime concentration > 8 mg/mL to 40 mg/mL), the chemical and physical in-use stability has been demonstrated (from initial vial puncture) for up to 4 hours at not more than 25°C.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately, unless reconstitution and dilution have taken place in controlled and validated aseptic conditions. If not used

immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and must not exceed those stated above.

Infusion syringes

The chemical and physical in-use stability has been demonstrated (from initial vial puncture) for up to 6 hours at not more than 25°C.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately unless reconstitution and dilution have taken place in controlled and validated aseptic conditions. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and must not exceed 6 hours at not more than 25°C.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions of the reconstituted and diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

20 mL glass vial (Type 1) closed with a rubber (halobutyl) stopper and aluminium seal with flip-off cap.

The medicinal product is supplied in packs of 10 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The powder must be reconstituted with water for injections and the resulting concentrate must then be immediately diluted prior to use. The reconstituted solution is a pale yellow solution and is free of particles.

Zavicefta (ceftazidime/avibactam) is a combination product; each vial contains 2 g of ceftazidime and 0.5 g of avibactam in a fixed 4:1 ratio. Dosage recommendations are based on the ceftazidime component only.

Standard aseptic techniques should be used for solution preparation and administration. Doses may be prepared in an appropriately sized infusion bag or infusion syringe.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter prior to administration.

Each vial is for single use only.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

The total time interval between starting reconstitution and completing preparation of the intravenous infusion should not exceed 30 minutes.

Instructions for preparing adult and paediatric doses in INFUSION BAG or in INFUSION SYRINGE:

NOTE: The following procedure describes the steps to prepare an infusion solution with a final concentration of 8-40 mg/mL of ceftazidime. All calculations should be completed prior to initiating these steps. **For paediatric patients aged 3 to 12 months**, detailed steps to prepare a 20 mg/mL concentration (sufficient for most scenarios) are also provided.

1. Prepare the **reconstituted solution (167.3 mg/mL of ceftazidime)**:
 - a) Insert the syringe needle through the vial closure and inject 10 mL of sterile water for injections.
 - b) Withdraw the needle and shake the vial to give a clear solution.
 - c) Insert a gas relief needle through the vial closure **after** the product has dissolved to relieve the internal pressure (this is important to preserve product sterility).
2. Prepare the **final solution** for infusion (final concentration must be **8-40 mg/mL** of ceftazidime):
 - a) Infusion bag: Further dilute the reconstituted solution by transferring an appropriately calculated volume of the reconstituted solution to an infusion bag containing any of the following: sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, dextrose 50 mg/mL (5%) solution for injection, or Lactated Ringer's solution.
 - b) Infusion syringe: Further dilute the reconstituted solution by transferring an appropriately calculated volume of the reconstituted solution combined with a sufficient volume of diluent (sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or dextrose 50 mg/mL (5%) solution for injection) to an infusion syringe.

Refer to Table 7 below.

Table 7: Preparation of Zavicefta for adult and paediatric doses in INFUSION BAG or in INFUSION SYRINGE.

Zavicefta Dose (ceftazidime) ¹	Volume to withdraw from reconstituted vial	Final volume after dilution in infusion bag ²	Final volume in infusion syringe
2 g	Entire contents (approximately 12 mL)	50 mL to 250 mL	50 mL
1 g	6 mL	25 mL to 125 mL	25 mL to 50 mL
0.75 g	4.5 mL	19 mL to 93 mL	19 mL to 50 mL
All other doses	Volume (mL) calculated based on dose required: Dose (mg ceftazidime) ÷ 167.3 mg/mL ceftazidime	Volume (mL) will vary based on infusion bag size availability and preferred final concentration (must be 8-40 mg/mL of ceftazidime)	Volume (mL) will vary based on infusion syringe size availability and preferred final concentration (must be 8-40 mg/mL of ceftazidime)

¹ Based on ceftazidime component only.

² Dilute to final ceftazidime concentration of 8 mg/mL for in-use stability up to 12 hours at 2 - 8°C, followed by up to 4 hours at not more than 25°C (i.e. dilute 2 g dose of ceftazidime in 250 mL, 1 g dose of ceftazidime in 125 mL, 0.75 g dose of ceftazidime in 93 mL, etc.). All other ceftazidime concentrations (> 8 mg/mL to 40 mg/mL) have in-use stability up to 4 hours at not more than 25°C.

Preparation of Zavicefta for use in paediatric patients aged 3 to 12 months of age in INFUSION SYRINGE:

NOTE: The following procedure describes the steps to prepare an infusion solution with a final concentration of 20 mg/mL of ceftazidime (sufficient for most scenarios). Alternative concentrations may be prepared, but must have a final concentration range of 8-40 mg/mL of ceftazidime.

1. Prepare the **reconstituted solution (167.3 mg/mL of ceftazidime)**:
 - a) Insert the syringe needle through the vial closure and inject 10 mL of sterile water for injections.
 - b) Withdraw the needle and shake the vial to give a clear solution.
 - c) Insert a gas relief needle through the vial closure **after** the product has dissolved to relieve the internal pressure (this is important to preserve product sterility).
2. Prepare the **final solution** for infusion to a final concentration of **20 mg/mL** of ceftazidime:
 - a) Further dilute the reconstituted solution by transferring an appropriately calculated volume of the reconstituted solution combined with a sufficient volume of diluent (sodium chloride

9 mg/mL (0.9%) solution for injection or dextrose 50 mg/mL (5%) solution for injection) to an infusion syringe.

- b) Refer to Table 8, 9, or 10 below to confirm the calculations. Values shown are approximate as it may be necessary to round to the nearest graduation mark of an appropriately sized syringe. Note that the tables are NOT inclusive of all possible calculated doses but may be utilized to estimate the approximate volume to verify the calculation.

Table 8: Preparation of Zavicefta (final concentration of 20 mg/mL of ceftazidime) in paediatric patients 3 to 12 months of age with creatinine clearance (CrCL) > 50 mL/min/1.73 m²

Age and Zavicefta Dose (mg/kg) ¹	Weight (kg)	Dose (mg ceftazidime)	Volume of reconstituted solution to be withdrawn from vial (mL)	Volume of diluent to add for mixing (mL)
6 months to 12 months 50 mg/kg of ceftazidime	5	250	1.5	11
	6	300	1.8	13
	7	350	2.1	15
	8	400	2.4	18
	9	450	2.7	20
	10	500	3	22
	11	550	3.3	24
	12	600	3.6	27
3 months to < 6 months 40 mg/kg of ceftazidime	4	160	1	7.4
	5	200	1.2	8.8
	6	240	1.4	10
	7	280	1.7	13
	8	320	1.9	14
	9	360	2.2	16
	10	400	2.4	18

¹ Based on ceftazidime component only.

Table 9: Preparation of Zavicefta (final concentration of 20 mg/mL of ceftazidime) in paediatric patients 3 to 12 months of age with CrCL 31 to 50 mL/min/1.73 m²

Age and Zavicefta Dose (mg/kg) ¹	Weight (kg)	Dose (mg ceftazidime)	Volume of reconstituted solution to be withdrawn from vial (mL)	Volume of diluent to add for mixing (mL)
6 months to 12 months 25 mg/kg of ceftazidime	5	125	0.75	5.5
	6	150	0.9	6.6
	7	175	1	7.4
	8	200	1.2	8.8
	9	225	1.3	9.6
	10	250	1.5	11
	11	275	1.6	12
	12	300	1.8	13
3 months to < 6 months 20 mg/kg of ceftazidime	4	80	0.48	3.5
	5	100	0.6	4.4
	6	120	0.72	5.3
	7	140	0.84	6.2
	8	160	1	7.4
	9	180	1.1	8.1
	10	200	1.2	8.8

¹ Based on ceftazidime component only.

Table 10: Preparation of Zavicefta (final concentration of 20 mg/mL of ceftazidime) in paediatric patients 3 to 12 months of age with CrCL 16 to 30 mL/min/1.73 m²

Age and Zavicefta Dose (mg/kg) ¹	Weight (kg)	Dose (mg ceftazidime)	Volume of reconstituted solution to be withdrawn from vial (mL)	Volume of diluent to add for mixing (mL)
6 months to 12 months 18.75 mg/kg of ceftazidime	5	93.75	0.56	4.1
	6	112.5	0.67	4.9
	7	131.25	0.78	5.7
	8	150	0.9	6.6
	9	168.75	1	7.4
	10	187.5	1.1	8.1
	11	206.25	1.2	8.8
	12	225	1.3	9.6
3 months to < 6 months 15 mg/kg of ceftazidime	4	60	0.36	2.7
	5	75	0.45	3.3
	6	90	0.54	4
	7	105	0.63	4.6
	8	120	0.72	5.3
	9	135	0.81	6
	10	150	0.9	6.6

¹ Based on ceftazidime component only.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1109/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 24 June 2016

Date of latest renewal: 11 February 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

ACS Dobfar S.p.A
VIA A. FLEMING, 2
VERONA 37135
ITALY

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of European Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

ZAVICEFTA 2 g/0.5g powder for concentrate for solution for infusion
ceftazidime/avibactam

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains ceftazidime pentahydrate equivalent to 2 g ceftazidime and avibactam sodium equivalent to 0.5 g avibactam.

3. LIST OF EXCIPIENTS

This product has high sodium content (see package leaflet for further details).

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

powder for concentrate for solution for infusion
10 vials

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravenous use
Dilute before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/16/1109/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS VIAL LABEL
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

ZAVICEFTA 2 g/0.5 g powder for concentrate
ceftazidime/avibactam
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

ceftazidime 2 g/avibactam 0.5 g

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Zavicefta 2 g/0.5 g powder for concentrate for solution for infusion ceftazidime/avibactam

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Zavicefta is and what it is used for
2. What you need to know before you use Zavicefta
3. How to use Zavicefta
4. Possible side effects
5. How to store Zavicefta
6. Contents of the pack and other information

1. What Zavicefta is and what it is used for

What Zavicefta is

Zavicefta is an antibiotic medicine that contains two active substances ceftazidime and avibactam.

- Ceftazidime belongs to the group of antibiotics called “cephalosporins”. It can kill many types of bacteria.
- Avibactam is a “beta-lactamase inhibitor” that helps ceftazidime kill some bacteria that it cannot kill on its own.

What Zavicefta is used for

Zavicefta is used in adults and paediatric patients aged 3 months and over to treat:

- infections of the stomach and gut (abdomen)
- infections of the bladder or kidneys called “urinary tract infections”
- an infection of the lungs called “pneumonia”
- infections caused by bacteria that other antibiotics may not be able to kill

Zavicefta is used in adults to treat infection of the blood associated with infections of the abdomen, urinary tract, or pneumonia.

How Zavicefta works

Zavicefta works by killing certain types of bacteria, which can cause serious infections.

2. What you need to know before you use Zavicefta

Do not use Zavicefta if:

- you are allergic to ceftazidime, avibactam or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- you are allergic to other cephalosporin antibiotics
- you have ever had a severe allergic reaction to other antibiotics belonging to the penicillin or carbapenem groups

Do not use Zavicefta if any of the above apply to you. If you are not sure, talk to your doctor or nurse before using Zavicefta.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before using Zavicefta if:

- you have ever had any allergic reaction (even if only a skin rash) to other antibiotics belonging to the penicillin or carbapenem groups
- you have kidney problems - your doctor may give you a lower dose to make sure you don't get too much medicine. This could cause symptoms such as fits (see section **If you use more Zavicefta than you should**)

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor or nurse before using Zavicefta.

Talk to your doctor or nurse if you suffer from diarrhoea during your treatment.

Other infections

There is a small possibility that you may get a different infection caused by another bacteria during or after treatment with Zavicefta. These include thrush (fungal infections of the mouth or genital area).

Lab tests

Tell your doctor that you are taking Zavicefta if you are going to have any tests. This is because you may get an abnormal result with a test called "DAGT" or "Coombs". This test looks for antibodies that fight against your red blood cells.

Zavicefta can also affect the results of some urine tests for sugar. Tell the person taking the sample that you have been given Zavicefta.

Paediatric patients

Zavicefta should not be used in paediatric patients aged under 3 months. This is because it is not known if the medicine is safe to use in this age group.

Other medicines and Zavicefta

Tell your doctor or nurse if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Talk to your doctor before using Zavicefta if you are taking any of the following medicines:

- an antibiotic called chloramphenicol
- a type of antibiotic called an aminoglycoside – such as gentamicin, tobramycin
- a water tablet called furosemide
- a medicine for gout called probenecid

Tell your doctor before using Zavicefta if any of the above apply to you.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine.

Driving and using machines

Zavicefta may make you feel dizzy. This may affect you being able to drive, use tools or machines.

Zavicefta contains sodium

This medicine contains approximately 146 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each vial. This is equivalent to 7.3% of the recommended maximum daily dietary intake for sodium for an adult.

Talk to your doctor or pharmacist if you need 3 or more vials daily for a prolonged period, especially if you have been advised to have a low salt (sodium) diet.

3. How to use Zavicefta

Zavicefta will be given to you by a doctor or a nurse.

How much to use

The recommended dose for adults is one vial (2 g of ceftazidime and 0.5 g of avibactam), every 8 hours. The dose for paediatric patients aged 3 months and over will be calculated by the doctor based on the weight and age of the child.

It is given as a drip into a vein – this will normally take about 2 hours.

A course of treatment usually lasts from 5 to up to 14 days, depending on the type of infection you have and how you respond to treatment.

People with kidney problems

If you have kidney problems your doctor may lower your dose. This is because Zavicefta is removed from your body by the kidneys.

If you use more Zavicefta than you should

Zavicefta will be given to you by a doctor or a nurse, so it is unlikely you will be given the wrong dose. However, if you have side effects or think you have been given too much Zavicefta, tell your doctor or nurse straight away. If you have too much Zavicefta it could have an effect on the brain and cause fits or coma.

If you miss a dose of Zavicefta

If you think you have missed a dose, tell your doctor or nurse straight away.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The following side effects may happen with this medicine:

Serious side effects

Tell your doctor straight away if you notice any of the following serious side effects - you may need urgent medical treatment:

- severe allergic reactions – signs include sudden swelling of your lips, face, throat or tongue, a severe rash or other severe skin reactions, difficulty swallowing or breathing, or sudden chest pain (which may be a sign of Kounis syndrome). These reactions may be life-threatening.
- diarrhoea that keeps getting worse or does not go away, or stools that contains blood or mucus – this may happen during or after treatment is stopped with Zavicefta. If this happens do not take medicines that stop or slow bowel movement.

Tell your doctor straight away if you notice any of the serious side effects above.

Other side effects

Tell your doctor or nurse if you notice any of the following side effects:

Very common: (may affect more than 1 in 10 people)

- abnormal result with a test called “DAGT” or “Coombs”. This test looks for antibodies that fight against your red blood cells. It is possible that this could cause anaemia (which may make you feel tired) and jaundice (yellowing of the skin and eyes)

Common: (may affect up to 1 in 10 people)

- fungal infections, including those of the mouth and vagina
- change in the number of some types of blood cells (called “eosinophils” and “thrombocytes”) – shown in blood tests
- headache
- feeling dizzy
- feeling sick (nausea) or being sick (vomiting)
- stomach pain
- diarrhoea
- increase in the amount of some enzymes produced by your liver - shown in blood tests
- raised itchy skin rash (“hives”)
- itchiness
- redness, pain or swelling where Zavicefta was given into a vein
- fever

Uncommon: (may affect up to 1 in 100 people)

- increase in the number of a type of blood cell (called “lymphocytes”) – shown in blood tests
- decrease in the number of some types of blood cells (called “leucocytes”) - shown in blood tests
- tingling or numbness
- bad taste in your mouth
- an increase in the level of some types of substances in your blood (called “creatinine” and “urea”). These show how well your kidneys are working.

Very rare: (may affect up to 1 in 10,000 people)

- swelling in a part of the kidney that causes a reduction in its normal working function

Not known: (frequency cannot be estimated from the available data)

- significant decrease in the type of white blood cells used to fight infection - shown in blood tests
- decrease in the number of red blood cells (haemolytic anaemia) – shown in blood tests
- severe allergic reaction (see **Serious side effects**, above)
- yellowing of the whites of the eyes or skin
sudden onset of a severe rash or blistering or peeling skin, possibly accompanied by a high fever or joint pain (these may be signs of more serious medical conditions such as toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme or a condition known as DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
- swelling under the skin, particularly lips and around the eyes

Tell your doctor or nurse if you notice any of the side effects listed above.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Zavicefta

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the container. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in the original package in order to protect from light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer require. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Zavicefta contains

- The active substances are ceftazidime and avibactam. Each vial contains ceftazidime pentahydrate equivalent to 2 g ceftazidime and avibactam sodium equivalent to 0.5 g avibactam.
- The other ingredient is sodium carbonate (anhydrous) (see section 2 “Zavicefta contains sodium”).

What Zavicefta looks like and contents of the pack

Zavicefta is a white to yellow powder for concentrate for solution for infusion in a vial. It is available in packs containing 10 vials.

Marketing Authorisation Holder

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ireland

Manufacturer

ACS Dobfar S.p.A.
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel.: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

This leaflet was last revised in MM/YYYY

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <http://www.ema.europa.eu>.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Important: Please refer to the Summary of Product Characteristics before prescribing.

The compatibility of Zavicefta with other medicines has not been established. Zavicefta should not be mixed with or physically added to solutions containing other medicinal products.

The powder must be reconstituted with water for injections and the resulting concentrate must then be immediately diluted prior to use. The reconstituted solution is a pale yellow solution and is free of particles.

Mix gently to reconstitute and check to see that the contents have dissolved completely. Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter prior to administration.

Infusion bags

If the intravenous solution is prepared with diluents listed in section 6.6 (ceftazidime concentration 8 mg/mL), the chemical and physical in-use stability has been demonstrated (from initial vial puncture) for up to 12 hours at 2 - 8°C, followed by up to 4 hours at not more than 25°C.

If the intravenous solution is prepared with diluents listed in section 6.6 (ceftazidime concentration > 8 mg/mL to 40 mg/mL), the chemical and physical in-use stability has been demonstrated (from initial vial puncture) for up to 4 hours at not more than 25°C.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately, unless reconstitution and dilution have taken place in controlled and validated aseptic conditions. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and must not exceed those stated above.

Infusion syringes

The chemical and physical in-use stability has been demonstrated (from initial vial puncture) for up to 6 hours at not more than 25°C.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately unless reconstitution and dilution have taken place in controlled and validated aseptic conditions. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and must not exceed 6 hours at not more than 25°C.

Zavicefta (ceftazidime/avibactam) is a combination product; each vial contains 2 g of ceftazidime and 0.5 g of avibactam in a fixed 4:1 ratio. Dosage recommendations are based on the ceftazidime component only.

Standard aseptic techniques should be used for solution preparation and administration. Doses may be prepared in an appropriately sized infusion bag or infusion syringe.

The resulting solution should be administered over 120 minutes.

Each vial is for single use only.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

The total time interval between starting reconstitution and completing preparation of the intravenous infusion should not exceed 30 minutes.

Instructions for preparing adult and paediatric doses in INFUSION BAG or in INFUSION SYRINGE:

NOTE: The following procedure describes the steps to prepare an infusion solution with a final concentration of 8-40 mg/mL of ceftazidime. All calculations should be completed prior to initiating these steps. **For paediatric patients aged 3 to 12 months**, detailed steps to prepare a 20 mg/mL concentration (sufficient for most scenarios) are also provided.

1. Prepare the **reconstituted solution (167.3 mg/mL of ceftazidime)**:
 - a) Insert the syringe needle through the vial closure and inject 10 mL of sterile water for injections.
 - b) Withdraw the needle and shake the vial to give a clear solution.
 - c) Insert a gas relief needle through the vial closure **after** the product has dissolved to relieve the internal pressure (this is important to preserve product sterility).
2. Prepare the **final solution** for infusion (final concentration must be **8-40 mg/mL** of ceftazidime):
 - a) Infusion bag: Further dilute the reconstituted solution by transferring an appropriately calculated volume of the reconstituted solution to an infusion bag containing any of the following: sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, dextrose 50 mg/mL (5%) solution for injection, or Lactated Ringer's solution.
 - b) Infusion syringe: Further dilute the reconstituted solution by transferring an appropriately calculated volume of the reconstituted solution combined with a sufficient volume of diluent (sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or dextrose 50 mg/mL (5%) solution for injection) to an infusion syringe.

Refer to the Table below.

Preparation of Zavicefta for adult and paediatric doses in INFUSION BAG or in INFUSION SYRINGE.

Zavicefta Dose (ceftazidime)¹	Volume to withdraw from reconstituted vial	Final volume after dilution in infusion bag²	Final volume in infusion syringe
2 g	Entire contents (approximately 12 mL)	50 mL to 250 mL	50 mL
1 g	6 mL	25 mL to 125 mL	25 mL to 50 mL
0.75 g	4.5 mL	19 mL to 93 mL	19 mL to 50 mL
All other doses	Volume (mL) calculated based on dose required: Dose (mg ceftazidime) ÷ 167.3 mg/mL ceftazidime	Volume (mL) will vary based on infusion bag size availability and preferred final concentration (must be 8-40 mg/mL of ceftazidime)	Volume (mL) will vary based on infusion syringe size availability and preferred final concentration (must be 8-40 mg/mL of ceftazidime)

¹ Based on ceftazidime component only.

² Dilute to final ceftazidime concentration of 8 mg/mL for in-use stability up to 12 hours at 2 - 8°C, followed by up to 4 hours at not more than 25°C (i.e. dilute 2 g dose of ceftazidime in 250 mL, 1 g dose of ceftazidime in 125 mL, 0.75 g dose of ceftazidime in 93 mL, etc.). All other ceftazidime concentrations (> 8 mg/mL to 40 mg/mL) have in-use stability up to 4 hours at not more than 25°C.

Preparation of Zavicefta for use in paediatric patients aged 3 to 12 months of age in INFUSION SYRINGE:

NOTE: The following procedure describes the steps to prepare an infusion solution with a final concentration of 20 mg/mL of ceftazidime (sufficient for most scenarios). Alternative concentrations may be prepared, but must have a final concentration range of 8-40 mg/mL of ceftazidime.

1. Prepare the **reconstituted solution (167.3 mg/mL of ceftazidime)**:
 - a) Insert the syringe needle through the vial closure and inject 10 mL of sterile water for injections.
 - b) Withdraw the needle and shake the vial to give a clear solution.
 - c) Insert a gas relief needle through the vial closure **after** the product has dissolved to relieve the internal pressure (this is important to preserve product sterility).
2. Prepare the **final solution** for infusion to a final concentration of **20 mg/mL** of ceftazidime:
 - a) Further dilute the reconstituted solution by transferring an appropriately calculated volume of the reconstituted solution combined with a sufficient volume of diluent (sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or dextrose 50 mg/mL (5%) solution for injection) to an infusion syringe.
 - b) Refer to the Tables below to confirm the calculations. Values shown are approximate as it may be necessary to round to the nearest graduation mark of an appropriately sized syringe.
Note that the tables are NOT inclusive of all possible calculated doses but may be utilized to estimate the approximate volume to verify the calculation.

Preparation of Zavicefta (final concentration of 20 mg/mL of ceftazidime) in paediatric patients 3 to 12 months of age with creatinine clearance (CrCL) > 50 mL/min/1.73 m²

Age and Zavicefta Dose (mg/kg) ¹	Weight (kg)	Dose (mg ceftazidime)	Volume of reconstituted solution to be withdrawn from vial (mL)	Volume of diluent to add for mixing (mL)
6 months to 12 months 50 mg/kg of ceftazidime	5	250	1.5	11
	6	300	1.8	13
	7	350	2.1	15
	8	400	2.4	18
	9	450	2.7	20
	10	500	3	22
	11	550	3.3	24
	12	600	3.6	27
3 months to < 6 months 40 mg/kg of ceftazidime	4	160	1	7.4
	5	200	1.2	8.8
	6	240	1.4	10
	7	280	1.7	13
	8	320	1.9	14
	9	360	2.2	16
	10	400	2.4	18

¹Based on ceftazidime component only.

Preparation of Zavicefta (final concentration of 20 mg/mL of ceftazidime) in paediatric patients 3 to 12 months of age with CrCL 31 to 50 mL/min/1.73 m²

Age and Zavicefta dose (mg/kg) ¹	Weight (kg)	Dose (mg ceftazidime)	Volume of reconstituted solution to be withdrawn from vial (mL)	Volume of diluent to add for mixing (mL)
6 months to 12 months 25 mg/kg of ceftazidime	5	125	0.75	5.5
	6	150	0.9	6.6
	7	175	1	7.4
	8	200	1.2	8.8
	9	225	1.3	9.6
	10	250	1.5	11
	11	275	1.6	12
	12	300	1.8	13

3 months to < 6 months 20 mg/kg of ceftazidime	4	80	0.48	3.5
	5	100	0.6	4.4
	6	120	0.72	5.3
	7	140	0.84	6.2
	8	160	1	7.4
	9	180	1.1	8.1
	10	200	1.2	8.8

¹ Based on ceftazidime component only.

Preparation of Zavicefta (final concentration of 20 mg/mL of ceftazidime) in paediatric patients 3 to 12 months of age with CrCL 16 to 30 mL/min/1.73 m²

Age and Zavicefta dose (mg/kg) ¹	Weight (kg)	Dose (mg ceftazidime)	Volume of reconstituted solution to be withdrawn from vial (mL)	Volume of diluent to add for mixing (mL)
6 months to 12 months 18.75 mg/kg of ceftazidime	5	93.75	0.56	4.1
	6	112.5	0.67	4.9
	7	131.25	0.78	5.7
	8	150	0.9	6.6
	9	168.75	1	7.4
	10	187.5	1.1	8.1
	11	206.25	1.2	8.8
	12	225	1.3	9.6
3 months to < 6 months 15 mg/kg of ceftazidime	4	60	0.36	2.7
	5	75	0.45	3.3
	6	90	0.54	4
	7	105	0.63	4.6
	8	120	0.72	5.3
	9	135	0.81	6
	10	150	0.9	6.6

¹ Based on ceftazidime component only.

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

本剤は、成人患者および3ヵ月齢以上の小児患者における以下の感染症の治療を目的とする（4.4 項および 5.1 項参照）。

- 複雑性腹腔内感染症（cIAI）
- 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症（cUTI）
- 人工呼吸器関連肺炎（VAP）を含む院内肺炎（HAP）

上記の感染症のいずれかと関連しているか、その疑いのある菌血症を発症した成人患者の治療

また、本剤は、治療選択肢の限られる成人患者および3ヵ月齢以上の小児患者における好気性グラム陰性菌による感染症の治療を目的とする（4.2 項、4.4 項および 5.1 項参照）。

治療にあたっては抗菌薬の適正使用に関する公式ガイダンスを考慮すること。

4.2. 用法・用量

治療選択肢の限られる成人患者および3ヵ月齢以上の小児患者における好気性グラム陰性菌による感染症の治療では、感染症の管理における適切な経験を有する医師と相談した場合に限り、本剤を使用することが推奨される（4.4 項参照）。

用量

クレアチニンクリアランス（CrCL）が 50 mL/min を超える成人患者における用量

推算 CrCL が 50 mL/min を超える成人患者における静脈内投与の推奨用量を Table 1 に示す（4.4 項および 5.1 項）。

Table 1. 推算 CrCL¹ が 50 mL/min を超える成人患者における推奨用量

感染症の種類	セフトジジム／アビバクタムの用量	投与間隔	注入時間	投与期間
cIAI ^{2,3}	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	5～14 日
腎盂腎炎を含む cUTI ³	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	5～10 日 ⁴
HAP/VAP ³	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	7～14 日
上記の感染症のいずれかと関連しているか、その疑いのある菌血症	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	投与期間は感染部位による
治療選択肢の限られる患者での好気性グラム陰性菌による感染症 ^{2,3}	2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	感染症の重症度、病原菌ならびに患者の臨床的および細菌学的経過による ⁵

¹ Cockcroft-Gault 式による推算 CrCL

² 嫌気性菌が感染症発現に関与していることが判明しているまたは疑われる場合、メトロニダゾールと併用して用いる。

Table 1. 推算 CrCL¹ が 50 mL/min を超える成人患者における推奨用量

感染症の種類	セフトラジジム／アビバクタムの用量	投与間隔	注入時間	投与期間
--------	-------------------	------	------	------

³ グラム陽性菌が感染症発現に関与していることが判明しているまたは疑われる場合、グラム陽性菌に対して有効な抗菌薬と併用して用いる。

⁴ 表中に示した投与期間には、本剤の静脈内投与とそれに続く適切な経口薬の投与期間を含む場合がある。

⁵ 14 日間を超える本剤の使用経験は非常に限られる。

CrCL が 50 mL/min/1.73 m² を超える小児患者における用量

推算 CrCL が 50 mL/min/1.73 m² を超える小児患者における静脈内投与の推奨用量を [Table 2](#) に示す（4.4 項および 5.1 項）。

Table 2. 推算 CrCL¹ が 50 mL/min/1.73 m² を超える小児患者における推奨用量

感染症の種類	年齢群	セフトラジジム／アビバクタムの用量 ⁷	投与間隔	注入時間	投与期間
cIAI ^{2,3} または 腎盂腎炎を含む cUTI ³ または HAP/VAP ³ または 治療選択肢の限られる患者 (LTO) での好気性グラム陰性菌による感染症 ^{2,3}	6 ヶ月齢～18 歳未満	50 mg/kg/12.5 mg/kg 最大 2 g/0.5 g	8 時間ごと	2 時間	cIAI : 5～14 日 cUTI ⁴ : 5～14 日
			8 時間ごと	2 時間	HAP/VAP : 7～14 日
	3～6 ヶ月齢未満 ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	8 時間ごと	2 時間	LTO : 感染症の重症度、病原菌ならびに患者の臨床的および細菌学的経過による ⁵

¹ Schwartz bedside 式による推算 CrCL

² 嫌気性菌が感染症発現に関与していることが判明しているまたは疑われる場合、メトロニダゾールと併用して用いる。

³ グラム陽性菌が感染症発現に関与していることが判明しているまたは疑われる場合、グラム陽性菌に対して有効な抗菌薬と併用して用いる。

⁴ 表中に示した投与期間には、本剤の静脈内投与とそれに続く適切な経口薬の投与を含む場合がある。

⁵ 14 日間を超える本剤の使用経験は非常に限られる。

⁶ 3～6 ヶ月齢未満の小児患者における本剤の使用経験は限られる（5.2 項参照）。

⁷ セフトラジジム／アビバクタムは 4 : 1 の固定比率配合剤であり、推奨用量はセフトラジジム成分のみに基づいている（6.6 項参照）。

特別な集団高齢者

高齢者における用量調節は不要である（5.2 項参照）。

腎機能障害

軽度の腎機能障害（推算 CrCL が 50 mL/min 超 80 mL/min 以下）を有する患者における用量調節は不要である（5.2 項参照）。

推算 CrCL が 50 mL/min 以下の成人患者で推奨される用量調節を [Table 3](#) に示す（4.4 項および 5.2 項参照）。

CrCL が 50 mL/min 以下の成人患者における用量

Table 3. 推算 CrCL¹ が 50 mL/min 以下の成人患者における推奨用量

年齢群	推算 CrCL (mL/min)	セフトジジム／アビバクタムの用量 ^{2,4}	投与間隔	注入時間
成人	31～50	1 g/0.25 g	8 時間ごと	2 時間
	16～30	0.75 g/0.1875 g	12 時間ごと	
	6～15		24 時間ごと	
	血液透析中を含む末期腎不全 ³		48 時間ごと	

¹ Cockcroft-Gault 式による推算 CrCL

² 推奨用量は、薬物動態モデル解析に基づく（5.2 項参照）。

³ セフトジジムおよびアビバクタムは、血液透析により除去される（4.9 項および 5.2 項参照）。血液透析日に本剤を投与する場合は、血液透析終了後に実施すること。

⁴ セフトジジム／アビバクタムは 4 : 1 の固定比率配合剤であり、推奨用量はセフトジジム成分のみに基づいている（6.6 項参照）。

推算 CrCL が 50 mL/min/1.73 m² 以下の各年齢群の小児患者で推奨される用量調節を [Table 4](#) および [Table 5](#) に示す（4.4 項および 5.2 項参照）。

CrCL が 50 mL/min/1.73 m² 以下の 2 歳以上の小児患者における用量

Table 4. 推算 CrCL¹ が 50 mL/min/1.73 m² 以下の小児患者における推奨用量

年齢群	推算 CrCL (mL/min/1.73 m ²)	セフトジジム／アビバクタムの用量 ^{2,4}	投与間隔	注入時間
2 歳以上 18 歳未満の小児患者	31～50	25 mg/kg/6.25 mg/kg 最大 1 g/0.25 g	8 時間ごと	2 時間
	16～30	18.75 mg/kg/4.7 mg/kg 最大 0.75 g/0.1875 g	12 時間ごと	
	6～15		24 時間ごと	
	血液透析中を含む末期腎不全 ³		48 時間ごと	

¹ Schwartz bedside 式による推算 CrCL

² 推奨用量は、薬物動態モデル解析に基づく（5.2 項参照）。

Table 4. 推算 CrCL¹ が 50 mL/min/1.73 m² 以下の小児患者における推奨用量

年齢群	推算 CrCL (mL/min/1.73 m ²)	セフトアジジム／アビバクタムの用量 ^{2,4}	投与間隔	注入時間
-----	--	----------------------------------	------	------

³ セフトアジジムおよびアビバクタムは、血液透析により除去される（4.9 項および 5.2 項参照）。血液透析日に本剤を投与する場合は、血液透析終了後に実施すること。

⁴ セフトアジジム／アビバクタムは 4 : 1 の固定比率配合剤であり、推奨用量はセフトアジジム成分のみに基づいている（6.6 項参照）。

CrCL が 50 mL/min/1.73 m² 以下の 2 歳未満の小児患者における用量

Table 5. 推算 CrCL¹ が 50 mL/min/1.73 m² 以下の小児患者における推奨用量

年齢群	推算 CrCL (mL/min/1.73 m ²)	セフトアジジム／アビバクタムの用量 ^{2,3}	投与間隔	注入時間
3～6 カ月 齢未満	31～50	20 mg/kg/5 mg/kg	8 時間ごと	2 時間
6 カ月齢～ 2 歳未満		25 mg/kg/6.25 mg/kg	8 時間ごと	
3～6 カ月 齢未満	16～30	15 mg/kg/3.75 mg/kg	12 時間ごと	
6 カ月齢～ 2 歳未満		18.75 mg/kg/4.7 mg/kg	12 時間ごと	

¹ Schwartz bedside 式による推算 CrCL

² 推奨用量は、薬物動態モデル解析に基づく（5.2 項参照）。

³ セフトアジジム／アビバクタムは 4 : 1 の固定比率配合剤であり、推奨用量はセフトアジジム成分のみに基づいている（6.6 項参照）。

CrCL が 16 mL/min/1.73 m² 未満の 2 歳未満の小児患者で推奨される用法・用量については、十分な情報はない。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者における用量調節は不要である（5.2 項参照）。

小児

3 カ月齢未満の小児患者における本剤の安全性および有効性は確立しておらず、データは得られていない。

投与方法

静脈内投与

本剤は、120 分かけて点滴静注により適切な注入量を投与する（6.6 項参照）。

投与前の本剤の溶解および希釈方法は、6.6 項を参照のこと。

4.3. 禁忌

有効成分または 6.1 項に記載した添加剤のいずれかに対する過敏症。

セファロスポリン系抗菌薬に対する過敏症。

その他の種類の β -ラクタム系抗菌薬（ペニシリン系，モノバクタム系，カルバペネム系など）に対する重度の過敏症（アナフィラキシー反応，重度の皮膚反応など）。

4.4. 特別な警告および使用上の注意

過敏症反応

重篤で死亡に至ることもある過敏症反応が発現する可能性がある（4.3 項および 4.8 項参照）。過敏症反応が発現した場合，本剤の投与を直ちに中止し，適切な緊急措置を取らなければならない。

過敏症反応が進行し，コーニス症候群（心筋梗塞に至る可能性があるアレルギー性の急性冠動脈攣縮，4.8 項参照）に至った症例が報告されている。

本剤の投与を開始する前に，患者にセフトジジム，セファロスポリン系の他の抗菌薬または他の種類の β -ラクタム系抗菌薬に対する過敏症反応の既往歴の有無を確認すること。ペニシリン系，モノバクタム系またはカルバペネム系の抗菌薬に対する重度でない過敏症の既往歴を有する患者に本剤を投与する場合は注意する必要がある。

Clostridioides difficile に関連する下痢

セフトジジム／アビバクタムの投与で *Clostridioides difficile* に関連する下痢が報告されており，重症度は軽度から生命を脅かすものとなる可能性がある。本剤の投与中または投与後に下痢が認められた患者では，この診断を考慮すること（4.8 項参照）。本剤の投与中止および *Clostridioides difficile* に特化した治療を検討すること。蠕動運動を抑制する薬剤を投与しないこと。

腎機能障害

セフトジジムおよびアビバクタムは腎臓から排泄されるため，腎機能障害の程度に応じて減量すること（4.2 項参照）。腎機能障害を有する患者でセフトジジンを減量せずに投与したとき，神経学的後遺症（振戦，ミオクロヌス，非痙攣性てんかん重積状態，痙攣，脳症，昏睡など）が時折報告されている。

腎機能障害を有する患者では，推算 CrCL を注意深くモニタリングすることが推奨される。患者によっては，特に感染症の治療初期に，血清クレアチニンに基づく推算 CrCL が急速に変動する可能性がある。

腎毒性

高用量のセファロスポリン系抗菌薬および腎毒性を有する薬剤〔アミノグリコシド系抗菌薬または強力な利尿薬（フロセミドなど）を含む〕を併用すると、腎機能に悪影響を及ぼす可能性がある。

直接抗グロブリン試験（DAGT またはクームス試験）セロコンバージョンと溶血性貧血の潜在的リスク

セフトラジジム／アビバクタムの使用は、直接抗グロブリン試験（DAGT またはクームス試験）陽性を呈することがあり、血液の交差適合試験に干渉したり、薬剤誘発性免疫性溶血性貧血を引き起こしたりする可能性がある（4.8 項参照）。臨床試験では、本剤投与中の患者に DAGT のセロコンバージョンが高頻度で認められたが（ベースライン時にクームス試験陰性で、追跡調査の試験を少なくとも 1 回受けた患者における第 3 相試験全体でのセロコンバージョン率の推定範囲は 3.2%～20.8%）、投与中に DAGT 陽性を呈した患者で溶血の所見は認められなかった。しかしながら、溶血性貧血が本剤投与と関連して発現する可能性を除外することはできない。本剤の投与中または投与後に貧血が発現した患者については、この可能性を調査する必要がある。

臨床データの限界

本剤の臨床的有効性および安全性に関する試験は、cIAI、cUTI および HAP（VAP を含む）を対象として実施されている。

成人における複雑性腹腔内感染症

cIAI を有する患者を対象とした 2 つの試験では、主な診断名（約 42%）は虫垂穿孔または虫垂周囲膿瘍であった。約 87% の患者は APACHE II スコアが 10 以下、4% の患者はベースライン時に菌血症が認められた。本剤とメトロニダゾールの投与後に 2.1%（857 例中 18 例）の患者が死亡し、メロペネムの投与後に 1.4%（863 例中 12 例）の患者が死亡した。

ベースライン時の CrCL が 30～50 mL/min の部分集団では、本剤とメトロニダゾールの投与後に 16.7%（54 例中 9 例）の患者が死亡し、メロペネムの投与後に 6.8%（59 例中 4 例）の患者が死亡した。CrCL が 30～50 mL/min の患者は、現在この部分集団の患者で用いられている推奨用量より低い用量で投与を受けていた。

成人における複雑性尿路感染症

cUTI を有する患者を対象とした 2 つの試験では、1091 例中 381 例（34.9%）の患者で組み入れ時に腎盂腎炎を伴わない cUTI が認められ、710 例（65.1%）で組み入れ時に急性腎盂腎炎が認められた（mMITT 集団）。計 81 例の cUTI 患者（7.4%）でベースライン時に菌血症が認められた。

成人における院内肺炎（人工呼吸器関連肺炎を含む）

院内肺炎を有する患者を対象とした 1 つの試験では、808 例中 280 例（34.7%）にベースライン時に VAP が認められ、808 例中 40 例（5%）に菌血症が認められた。

治療選択肢の限られる患者

治療選択肢の限られる好気性グラム陰性菌による感染症を有する患者の治療を目的としたセフトジジム／アビバクタムの使用は、セフトジジム単独投与の使用経験およびセフトジジム／アビバクタムの薬物動態－薬力学の関係の解析に基づいている（5.1 項参照）。

セフトジジム／アビバクタムの抗菌スペクトル

セフトジジムは、大部分のグラム陽性菌および嫌気性菌に対してはほとんど活性がないか、全く活性がない（4.2 項および 5.1 項参照）。これらの病原菌が感染症発現に関与していることが判明しているまたは疑われる場合、他の抗菌薬を使用すること。

アビバクタムの阻害スペクトルには、セフトジジンを不活化する多くの酵素（Ambler 分類のクラス A に属する β -ラクタマーゼおよびクラス C に属する β -ラクタマーゼなど）が含まれる。アビバクタムは、クラス B の酵素（メタロ- β -ラクタマーゼ）を阻害しないほか、多くのクラス D の酵素を阻害することはできない（5.1 項参照）。

非感受性菌

本剤を長期間投与すると非感受性菌（腸球菌、真菌など）が異常増殖する可能性があり、本剤の投与中断やその他の適切な治療を要する場合がある。

臨床検査への干渉

セフトジジムは、尿糖検出に用いられる銅還元法（ベネディクト法、フェーリング法、クリニテスト）に干渉し、偽陽性の結果を生じる可能性がある。セフトジジムは、酵素法による尿糖検査には干渉しない。

ナトリウム摂取制限

本剤は、1 バイアル中に、WHO が推奨する成人の最大 1 日摂取量（RDI）であるナトリウム 2 g の 7.3%に相当する約 146 mg のナトリウムを含有する。

本剤の最大 1 日用量では、WHO が推奨する最大 1 日摂取量の 22%に相当するナトリウムを含有する。本剤は、ナトリウム含有量が多いと考えられる。ナトリウムの摂取制限のある患者に本剤を投与する場合は注意する必要がある。

本剤はナトリウム含有溶液による希釈が可能であるが（6.6 項参照），希釈に用いる場合は、すべての摂取源からの総ナトリウム量を踏まえて検討すること。

小児

特に 3～12 ヶ月齢未満の小児患者では、過量投与の潜在的リスクがある。投与量を算出する際は、注意する必要がある（4.9 項および 6.6 項参照）。

4.5. 他の医薬品との相互作用およびその他の形態の相互作用

アビバクタムは、*in vitro* においてトランスポーターである OAT1 および OAT3 の基質である。これらのトランスポーターは、血液側からのアビバクタムの能動的な取り込みに関与する可能性があるため、排泄に影響を及ぼす。プロベネシド（強力な OAT 阻害薬）は、*in vitro* においてこの取り込みを 56%～70%阻害するため、アビバクタムの消失に影響を及ぼす可能性がある。アビバクタムとプロベネシドの相互作用に関する臨床試験は実施していないため、アビバクタムとプロベネシドの併用は推奨されない。

アビバクタムは、*in vitro* においてシトクロム P450 に対する著しい阻害作用を示さなかった。アビバクタムとセフトアジジムは、*in vitro* において臨床で想定される濃度で、シトクロム P450 酵素を誘導しなかった。アビバクタムとセフトアジジムは、臨床で想定される曝露量の範囲で、主要な腎または肝トランスポーターを阻害しないため、これらの機構を介した相互作用の可能性は低いと考えられる。

臨床データからは、セフトアジジムとアビバクタムの間およびセフトアジジム／アビバクタムとメトロニダゾールとの間で相互作用はないことが示されている。

その他の相互作用

高用量のセファロスポリン系抗菌薬および腎毒性を有する薬剤〔アミノグリコシド系抗菌薬または強力な利尿薬（フロセミドなど）を含む〕を併用すると、腎機能に悪影響を及ぼす可能性がある（4.4 項参照）。

クロラムフェニコールは、*in vitro* においてセフトアジジムおよびその他のセファロスポリン系抗菌薬に拮抗作用を示す。この所見の臨床的意義は不明であるが、クロラムフェニコールは *in vivo* において拮抗作用を示す可能性があることから、併用しないこと。

4.6. 受胎能、妊娠および授乳

妊娠

セフトアジジムの動物試験では、妊娠、胚／胎児の発生、分娩または出生後の発達に関して間接的または直接的な悪影響は示されていない。アビバクタムの動物試験では、生殖毒性が認められたが、催奇形作用の所見は認められなかった（5.3 項参照）。

妊娠中は、潜在的なベネフィットが潜在的なリスクを上回る場合に限りセフトアジジム／アビバクタムを使用すること。

授乳

セフトジジムは、乳汁中に少量が移行する。アビバクタムがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。新生児／乳児に対するリスクは排除できない。授乳による新生児／乳児へのベネフィットと治療による授乳婦へのベネフィットを勘案したうえで、授乳を中止するか、セフトジジム／アビバクタムの投与を中止するかを判断する必要がある。

受胎能

セフトジジム／アビバクタムによる受胎能への影響はヒトにおいて検討されていない。セフトジジムの動物試験からのデータは得られていない。アビバクタムの動物試験では、受胎能に関して悪影響は示されていない（5.3 項参照）。

4.7. 運転および機械操作能への影響

本剤の投与後は、望ましくない作用が生じる可能性があり（浮動性めまいなど）、それにより運転および機械操作能に影響が及ぶ可能性がある（4.8 項参照）。

4.8. 望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

第2相および第3相の7つの臨床試験において、2024例の成人患者が本剤の投与を受けた。主な副作用（本剤の投与を受けた患者の5%以上に発現）は、直接クームス試験陽性、悪心および下痢であった。悪心および下痢は、ほとんどが軽度または中等度であった。

副作用の集計表

セフトジジムの単独投与および（または）本剤の第2相試験および第3相試験において確認された副作用は以下の通りである。発現頻度および器官別大分類別に副作用を分類した。発現頻度のカテゴリーは、副作用または臨床的に意味のある可能性のある臨床検査値異常に基づいており、以下の規則に従って定義した。

Very common（10例中1例以上）

Common（100例中1例以上 10例中1例未満）

Uncommon（1000例中1例以上 100例中1例未満）

Rare（10,000例中1例以上 1000例中1例未満）

Very rare（10,000例中1例未満）

不明（利用可能なデータから推定不能）

Table 6. 器官別大分類別副作用の発現頻度

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon	Very rare	不明
感染症および寄生虫症		カンジダ症 （外陰部腔 カンジダ症、 口腔カンジダ 症を含む）	クロストリ ディオイデ ス・ディフィ シル大腸炎		

Table 6. 器官別大分類別副作用の発現頻度

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon	Very rare	不明
			偽膜性大腸炎		
血液およびリンパ系障害	直接クームス試験陽性	好酸球増加症 血小板増加症 血小板減少症	好中球減少症 白血球減少症 リンパ球増加症		無顆粒球症 溶血性貧血
免疫系障害					アナフィラキシー反応
神経系障害		頭痛 浮動性めまい	錯感覚		
心臓障害					コーニス症候群 ^{a,*}
胃腸障害		下痢 腹痛 悪心 嘔吐	味覚不全		
肝胆道系障害		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 血中アルカリホスファターゼ増加 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 血中乳酸脱水素酵素増加			黄疸
皮膚および皮下組織障害		斑状丘疹状皮疹 蕁麻疹 そう痒症			中毒性表皮壊死融解症 スティーヴンス・ジョンソン症候群

Table 6. 器官別大分類別副作用の発現頻度

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon	Very rare	不明
					多形紅斑 血管浮腫 好酸球増加と 全身症状を伴 う薬物反応 (DRESS)
腎および尿路 障害			血中クレアチ ニン増加 血中尿素増加 急性腎障害	尿細管間質性 腎炎	
一般・全身障 害および投与 部位の状態		注入部位血栓 注入部位静脈 炎 発熱			

* 市販後に特定された副作用

a アレルギー反応に伴う急性冠動脈症候群

小児

小児患者における安全性は、2つの試験で本剤の投与を受けた61例のcIAI患者（3歳～18歳未満）および67例のcUTI患者（3ヵ月齢～18歳未満）から得られた安全性データに基づき評価した。全体として、これらの128例の小児患者における安全性プロファイルは、cIAIおよびcUTIを有する成人患者で認められたものと同様であった。

副作用疑い例の報告

本剤承認後に副作用が疑われる症例を報告することは重要である。それによって本剤のベネフィット・リスクバランスのモニタリングを継続することができる。副作用が疑われる場合には付録Vに示した国の報告システムを用いて報告するよう医療従事者に依頼する。

4.9. 過量投与

セフトジジム／アビバクタムの過量投与により、セフトジジム成分に起因する神経学的後遺症（脳症、痙攣、昏睡など）に至る可能性がある。

血液透析または腹膜透析により血清中セフトジジム濃度が低下する可能性がある。4時間の血液透析でアビバクタムの55%が除去される。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [REDACTED]-[REDACTED]-20[REDACTED]

Date of Superseded CDS: [REDACTED]-[REDACTED]-20[REDACTED]

CEFTAZIDIME/AVIBACTAM

CORE DATA SHEET

VERSION [REDACTED]

Table 1 に申請製剤および同種同効品を示す。

Table 1. 同種同効品一覧表

販 売 名	ザビセフタ配合点滴 静注用	フィニバックス点滴 静注用0.25g フィニバックス点滴 静注用0.5g フィニバックスキッ ト点滴静注用0.25g	メロペン点滴用パイ アル0.25g メロペン点滴用パイ アル0.5g メロペン点滴用キッ ト0.5g	レカルブリオ配合点 滴静注用	ザバクサ配合点滴静 注用	セフトジジム静注用 0.5g「サワイ」 セフトジジム静注用 1g「サワイ」
一 般 名	アビバクタムナトリ ウム／セフトジジム 水和物	ドリペネム水和物	メロペネム水和物	レレバクタム水和物 ／イミペネム水和物 ／シラスタチンナト リウム	タゾバクタムナトリ ウム／セフトロザン 硫酸塩	セフトジジム水和物
会 社 名	ファイザー株式会社	塩野義製薬株式会社	住友ファーマ株式会 社	MSD株式会社	MSD株式会社	沢井製薬株式会社
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、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	〈適応菌種〉 ドリペネムに感性の ブドウ球菌属、レン サ球菌属、肺炎球 菌、腸球菌属（エン テロコッカス・フェ シウムを除く）、モ ラクセラ（ブランハ メラ）・カタラーリ ス、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、アシネトバク ター属、ペプトスト レプトコッカス属、 バクテロイデス属、 プレボテラ属 〈適応症〉	○一般感染症 〈適応菌種〉 メロペネムに感性の ブドウ球菌属、レン サ球菌属、肺炎球 菌、腸球菌属、髄膜 炎菌、モラクセラ （ブランハメラ）・ カタラーリス、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、 プロビデンシア属、 インフルエンザ菌、 シュードモナス属、 緑膿菌、バークホル デリア・セバシア、 バクテロイデス属、 プレボテラ属 〈適応症〉 敗血症、深在性皮膚 感染症、リンパ管・	〈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、緑膿菌、アシネ トバクター属 ただし、カルバペネ ム系抗菌薬に耐性を 示す菌株に限る 〈適応症〉 各種感染症	〈適応菌種〉 本剤に感性のレンサ 球菌属、大腸菌、シ トロバクター属、ク レブシエラ属、エン テロバクター属、セ ラチア属、プロテウ 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	〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ 球菌属、レンサ球菌 属、肺炎球菌、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、シュードモナ ス属、緑膿菌、バー クホルデリア・セパ シア、ステノトロホ モナス（ザントモナ ス）・マルトフィリ ア、アシネトバク ター属、ペプトスト レプトコッカス属、 バクテロイデス属、 プレボテラ属（プレ ボテラ・ビビアを除

1.7 同種同効品一覧表

		敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合組織炎、化膿性髄膜炎、眼窩感染、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎	リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合組織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎 ○発熱性好中球減少症			く） 〈適応症〉 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合組織炎、化膿性髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎
作成・改訂年月	20XX年XX月作成（第1版）	2020年12月改訂（第1版）	2022年4月改訂（第1版）	2021年6月作成（第1版）	2021年11月改訂（第1版）	2023年12月改訂（第1版）
備考	—	複雑性尿路感染症に対する国際共同第3相臨床試験の対照薬	院内肺炎に対する国際共同第3相臨床試験の対照薬	—	—	申請製剤の配合成分後発品の代表的なものとして記載

2020 年 12 月改訂（第 1 版）

日本標準商品分類番号

876139

貯 法：室温保存
有効期間：3 年

カルバペネム系抗生物質製剤
日本薬局方 注射用ドリペネム
処方箋医薬品^注

フィニバックス[®]点滴静注用 0.25g

フィニバックス[®]点滴静注用 0.5g

フィニバックス[®]キット点滴静注用 0.25g

FINIBAX[®] for Intravenous Drip Infusion/Kits

	点滴静注用 0.25g	点滴静注用 0.5g
承認番号	22300AMX00576000	22300AMX00625000
販売開始	2005 年 9 月	2011 年 11 月
	キット点滴静注用	
承認番号	22300AMX00577000	
販売開始	2006 年 6 月	



注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [9. 1. 1 参照]
- 2.2 パルプロ酸ナトリウムを投与中の患者 [10. 1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フィニバックス 点滴静注用 0.25g	フィニバックス 点滴静注用 0.5g	フィニバックスキット 点滴静注用 0.25g
有効成分	1 瓶中 ドリペネム水和物 0.25g（力価）	1 瓶中 ドリペネム水和物 0.5g（力価）	1 キット中 ドリペネム水和物 0.25g（力価）

3.2 製剤の性状

販売名	フィニバックス 点滴静注用 0.25g	フィニバックス 点滴静注用 0.5g	フィニバックスキット 点滴静注用 0.25g 注
性状・剤形	白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。（注射剤）	白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。（注射剤）	白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。（注射剤）
pH	4.5～6.0 10mg（力価）/mL 水溶液	4.5～6.0 10mg（力価）/mL 水溶液	4.5～6.0 2.5mg（力価）/mL 生理食塩液
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約 1 2.5mg（力価）/mL 生理食塩液	約 1 5mg（力価）/mL 生理食塩液	約 1 2.5mg（力価）/mL 生理食塩液
添付溶解液	－	－	1 キット中 日局生理食塩液 100mL

注：1 つのプラスチック容器に隔壁を設けて、上室に薬剤、下室に溶解液を充てんした注射剤

4. 効能・効果

〈適応菌種〉

ドリペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、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、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼窩感染、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

5. 効能・効果に関連する注意

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、中耳炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」^リを参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

6. 用法・用量

通常、成人にはドリペネムとして 1 回 0.25g（力価）を 1 日 2 回又は 3 回、30 分以上かけて点滴静注する。

なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 回 0.5g（力価）を 1 日 3 回投与し、増量が必要と判断される場合に限り 1 回量として 1.0g（力価）、1 日量として 3.0g（力価）まで投与できる。

通常、小児にはドリペネムとして 1 回 20mg（力価）/kg を 1 日 3 回、30 分以上かけて点滴静注する。

なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 回 40mg（力価）/kg まで増量することができる。ただし、投与量の上限は 1 回 1.0g（力価）までとする。

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 腎機能障害患者への投与に際しては、下表を目安に投与量を調節すること。[9. 2. 1、16. 6. 1 参照]

腎機能正常者の 1 日投与量に対応する C_{cr} 別の 1 日投与量を目安

C _{cr} (mL/min)	腎機能正常者 (70 ≤ C _{cr}) の 1 日投与量に対応する 1 日投与量 (力価)			
	0.25g × 2 回	0.25g × 3 回	0.5g × 3 回	1.0g × 3 回
50 ≤ C _{cr} < 70	0.25g × 2 回	0.25g × 2～3 回	0.5g × 2～3 回	1.0g × 2 回 ^{※1}
30 ≤ C _{cr} < 50	0.25g × 2 回		0.25g × 3 回 又は 0.5g × 2 回	0.5g × 3 回
C _{cr} < 30	0.25g × 2 回 ^{※2}			0.25g × 3 回 ^{※2}

C_{cr}：クレアチニンクリアランス

※1：1.0g × 3 回投与は避けることが望ましい。

※2：低体重患者では安全性に留意し、慎重に投与すること。

7.2 本剤の使用に際しては、投与開始後 3 日を目安として更に継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11. 1. 1 参照]

8.2.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

8.2.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

8.2.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察する

こと。

- 8.3 発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。
[11.1.6 参照]
- 8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.5 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.6 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、溶血性貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈製剤共通〉

- 9.1.1 カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）
[2.1 参照]

- 9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

- 9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者
観察を十分に行うこと。ビタミンK 欠乏症状があらわれることがある。

- 9.1.4 てんかんの既往歴あるいは脳血管障害等の中枢神経障害を有する患者
痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。[11.1.8 参照]
〈キット点滴静注用 0.25g〉（生理食塩液に関する注意）

9.1.5 心臓、循環器系機能障害のある患者

ナトリウムの負荷及び循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

〈製剤共通〉

9.2.1 高度の腎機能障害のある患者

- (1) 投与量を減らすか、投与間隔をあけるなど患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。腎機能低下に伴い、血中からの消失が遅延する。[7.1、16.6.1 参照]
- (2) 痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。[11.1.8 参照]

9.2.2 軽度又は中等度の腎障害のある患者

痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。[11.1.8 参照]
〈キット点滴静注用 0.25g〉（生理食塩液に関する注意）

- 9.2.3 水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.3 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2 参照]

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。
[16.6.2 参照]

9.8 高齢者

- 9.8.1 用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は腎排泄型の薬剤であり、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.3 参照]
- 9.8.2 ビタミンK 欠乏による出血傾向があらわれることがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム デパケン、バレリン等 [2.2 参照]	バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発するおそれがある。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.1%未満^注）
不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.2 偽膜性大腸炎（0.1～1%未満^注）

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 肝機能障害（0.1～1%未満^注）、黄疸（0.1%未満^注）

[8.4、9.3 参照]

11.1.4 急性腎障害（0.1～1%未満^注）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.5 汎血球減少症（0.1%未満^注）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.1%未満^注）、血小板減少（0.1～1%未満^注）、溶血性貧血（頻度不明）

[8.6 参照]

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.7 間質性肺炎（0.1%未満^注）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 痙攣（0.1～1%未満^注）、意識障害（頻度不明）

痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれることがある。
[9.1.4、9.2.1、9.2.2 参照]

11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		発疹	そう痒、発熱、発赤、蕁麻疹	
血液		顆粒球減少、血小板増多、好酸球増多	貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少）、血小板減少、好塩基球増多	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇	LDH 上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇、LAP 上昇、ビリルビン上昇		
腎臓			BUN 上昇、血清クレアチニン上昇 ^注	

種類\頻度	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
消化器		下痢	嘔気、嘔吐、胃不快感、腹痛、食欲不振 ^注	
精神神経系			しびれ感、振戦	
菌交代症			口内炎、カンジダ症 ^注	
ビタミン欠乏症			ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等） ^注	ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）
その他		血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、ほてり、注射部位血管痛、電解質異常（血清カリウム、血清ナトリウム、血清クロール） ^注	

注）製造販売後調査の結果に基づく

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1 テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがある。
- 12.2 直接クームス試験陽性を呈することがある。
- 12.3 ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

- 14.1.1 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では8時間以内に、冷蔵庫保存では24時間以内に使用すること。[20.1 参照]

〈点滴静注用 0.25g、点滴静注用 0.5g〉

- 14.1.2 通常、生理食塩液 100mL を用いて、よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また、L システイン及びL シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると、著しく力価が低下するので、配合しないこと。
- 14.1.3 0.25g 製剤 1 瓶を主な輸液製剤に溶解したときの含量を表 14.1 に示す²⁾。

表 14.1 主な輸液製剤との配合変化

輸液製剤		含量 ^注 (%)	
名称	配合量	8 時間保存後	24 時間保存後
大塚糖液 5%	100mL	97	90
KN1 号輸液	500mL	96	91
KN3 号輸液	500mL	95	88
アクチット輸液	500mL	97	92
ヴィーン D 輸液	500mL	96	90
キリット注 5%	300mL	98	94
フィジオゾール 3 号輸液	500mL	95	85
ラクテック G 輸液	500mL	93	79
ボタコール R 輸液	500mL	93	80

注：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法：HPLC
保存条件：25℃

〈キット点滴静注用 0.25g〉

- 14.1.4 溶解液（日局生理食塩液）部分を手で押して隔壁を開通させ、更に溶解液部分を繰り返し押しつけて薬剤を完全に溶解する。（詳しい溶解方法については、キット製品の外袋及びカバーシートに記載の溶解操作方を参照のこと。）
- 14.1.5 残液は決して使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性各 6 例に 0.25g（力価）、0.5g（力価）及び 1.0g（力価）を 30 分かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度を図

16.1 に、薬物動態パラメータを表 16.1 に示す。反復投与での体内動態は単回投与時とほとんど変わらなかった³⁾。

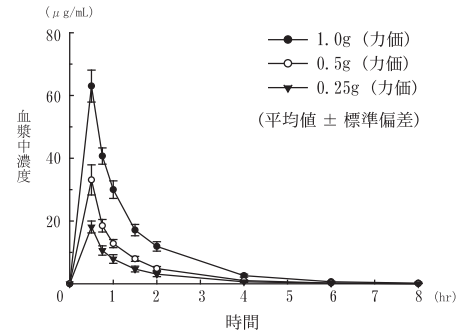


図 16-1 単回投与時の血漿中濃度（健康成人）

表 16.1 薬物動態パラメータ

投与量 [g（力価）]	例数	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)
0.25	6	18.1±1.9	20.26±3.48	0.90±0.08
0.5	6	33.1±4.8	34.38±2.23	0.86±0.04
1.0	6	63.0±5.1	75.52±5.89	0.98±0.09

（測定法：bioassay）（平均値±標準偏差）

16.3 分布

16.3.1 組織移行

皮膚組織、関節液、滑膜、海綿骨、皮質骨、喀痰、前立腺組織、胆汁、胆嚢、腹腔内滲出液、子宮・子宮付属器、骨盤死腔液、前房水、中耳粘膜、口蓋扁桃、中耳分泌物、歯肉、嚢胞、髄液への移行が認められた^{4)、5)}。

16.3.2 乳汁中移行

授乳ラットに [¹⁴C] ドリベナム 20mg（力価）/kg を静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は投与 30 分後に最高濃度に達したが、血漿中放射能濃度の約 1/6 であった⁶⁾。[9.6 参照]

16.3.3 蛋白結合

0.5g（力価）1 日 2 回反復投与試験において限外ろ過法にて測定した血清蛋白結合率は約 9% であった³⁾。

16.4 代謝

ヒト腎デヒドロペプチダーゼ I に安定性を示す⁷⁾（*in vitro* 試験）。

16.5 排泄

主として糸球体ろ過及び尿細管分泌により腎から尿中に排泄される。健康成人男性 6 例に 0.25g（力価）、0.5g（力価）及び 1.0g（力価）を単回点滴静注したときの尿中排泄率は、投与量に関係なく、24 時間までに未変化体として約 75%、β ラクタム環が開裂したジカルボン酸体（主代謝物）を含めると約 90% であった³⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

- (1) 腎機能障害患者 12 例に 0.25g（力価）を 30 分かけて単回点滴静注したとき、腎機能の低下に伴い、血中からの消失が遅延する傾向が認められた（表 16.2）⁸⁾。[9.2.1 参照]

表 16.2 薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	例数	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)
50 ≤ Ccr < 70	4	21.9±1.3	40.55±5.89	1.98±0.38
30 ≤ Ccr < 50	6	21.2±4.6	48.21±13.41	2.16±0.32
Ccr < 30	2	17.9	64.31	3.56

Ccr：クレアチニンクリアランス

（測定法：bioassay、HPLC）（平均値±標準偏差）

- (2) 健康成人、腎機能障害患者及び健康高齢者の 92 例から得られた 921 ポイントの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析を行った。本剤の薬物動態に対する影響因子として、腎機能障害の程度（Ccr）の影響が大きく、Ccr に応じた投与量の調節が必要であると考えられた⁹⁾。

フィニックス点滴静注用・キット (4)

Ccr 別の 1 日投与量ごとの曝露量 (1 日あたりの AUC) を表 16 3 に示す。[7. 1、9. 2. 1 参照]

表 16 3 Ccr 別の 1 日投与量ごとの 1 日あたりの AUC (定常状態) 注

Ccr (mL/min)	1 日投与量ごとの 1 日あたりの AUC (μg・hr/mL)					
	0. 25g×2 回	0. 25g×3 回	0. 5g×2 回	0. 5g×3 回	1. 0g×2 回	1. 0g×3 回
Ccr≥105	34. 7 (28. 2-42. 5)	52. 3 (42. 7-64. 3)	69. 4 (56. 4-85. 5)	104 (84. 4-129)	139 (113-172)	209 (170-256)
70≤Ccr<105	41. 3 (31. 7-54. 7)	62. 2 (47. 4-82. 3)	82. 7 (62. 9-110)	124 (95. 0-165)	165 (126-218)	250 (191-331)
50≤Ccr<70	58. 2 (44. 8-76. 0)	87. 5 (67. 5-115)	117 (90. 3-153)	175 (135-229)	233 (181-305)	349 (271-459)
30≤Ccr<50	82. 9 (61. 3-117)	124 (91. 3-176)	166 (122-235)	250 (182-346)	332 (246-472)	498 (368-700)
Ccr<30	145 (95. 9-269)	215 (141-397)	293 (189-518)	433 (285-798)	587 (378-1050)	872 (574-1580)

Ccr：クレアチニンクリアランス
注：中央値 (90%予測範囲)、母集団薬物動態解析パラメータ (NONMEM®を用いて推定) によるシミュレーション結果

(3) 血液透析患者 6 例に 0. 5g (力価) を 1 時間かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度を図 16 2 に示す。点滴開始 2 時間後から 4 時間かけて透析することにより血液透析未実施の場合と比較して AUC は 43%に低下した¹⁰⁾ (外国人データ)。

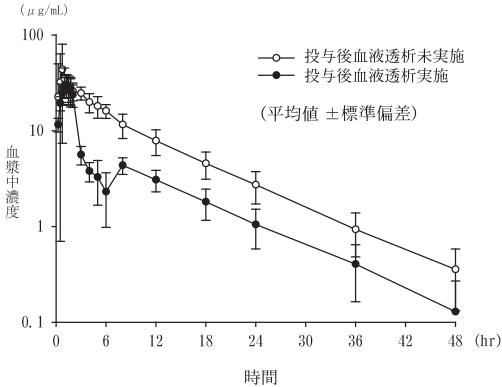


図 16-2 単回投与時の血漿中濃度 (血液透析患者)

16. 6. 2 小児患者

小児患者 (2 ヶ月～13 歳) 99 例に 20mg (力価) /kg [体重 25kg 以上は 0. 5g (力価)] を 30 分以上かけて点滴静注したときの血漿中濃度 (190 ポイント) を図 16 3 に示す。また、母集団薬物動態解析結果に基づいて推定した薬物曝露量を表 16 4 に示す¹¹⁾。[9. 7 参照]

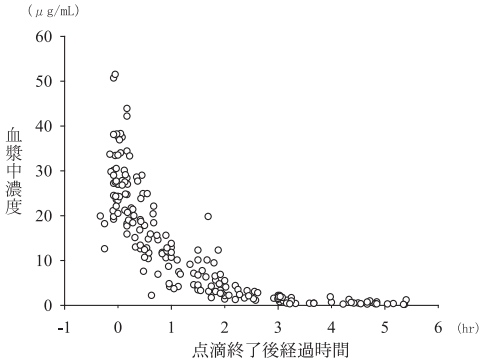


図 16-3 小児における血漿中濃度

表 16 4 小児における薬物曝露量推定値^{注 1} (1 日 3 回投与)

投与量 ^{注 2} (mg (力価) /kg)	例数	Cmax (μg/mL)	1 日あたりの AUC (μg・hr/mL)
20	99	30. 5±2. 6	140. 6±23. 1

注 1：NONMEM®を用いて推定

注 2：体重 25kg 以上は 0. 5g (力価)

(平均値±標準偏差)

16. 6. 3 高齢者

健康高齢者 (66～69 歳) 6 例に 0. 25g (力価) を 30 分かけて単回点滴静注したとき、高齢者では非高齢者に比べて血中からの消失が遅延する傾向が認められるものの、Cmax に有意な差はみられなかった (表 16 5)¹²⁾。[9. 8. 1 参照]

表 16 5 薬物動態パラメータ

	投与量 [g (力価)]	例数	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)
高齢者	0. 25	6	17. 5±2. 5	25. 72±4. 62	1. 43±0. 19
非高齢者	0. 25	6	18. 1±1. 9	20. 26±3. 48 注	0. 90±0. 08

注：AUC₀₋₁₂

(測定法：bioassay) (平均値±標準偏差)

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

(成人)

17. 1. 1 国内第Ⅱ～Ⅲ相試験

成人の呼吸器感染症及び複雑性尿路感染症患者を対象とした第Ⅱ相用量検討二重盲検試験 2 試験及び第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験 2 試験、各種感染症患者を対象とした第Ⅱ～Ⅲ相オープンラベル試験 13 試験 (計 17 臨床試験) で、1 回 0. 25～0. 5g (力価) を 1 日 2～3 回投与した有効性評価対象例は 734 例であり、有効率は 93. 2% (684 例) であった (表 17 1)¹³⁾。

表 17 1 臨床成績

疾患名		有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
敗血症、感染性心内膜炎		11/11	100
深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎		19/19	100
外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	20/22	90. 9
整形外科領域感染症	骨髄炎、関節炎	6/6	—
呼吸器感染症	咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染	299/326	91. 7
尿路感染症	複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎 (急性症、慢性症)、精巣上体炎 (副睾丸炎)	198/209	94. 7
腹腔内感染症	腹膜炎、腹腔内膿瘍	33/35	94. 3
肝・胆道感染症	胆囊炎、胆管炎、肝膿瘍	22/24	91. 7
産婦人科領域感染症	子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎	32/37	86. 5
眼科領域感染症	眼窩感染、角膜炎 (角膜潰瘍を含む)、眼内炎 (全眼球炎を含む)	15/15	100
耳鼻科領域感染症	中耳炎	5/6	—
歯科・口腔外科領域感染症	顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎	24/24	100

17. 1. 2 国内第Ⅲ相オープンラベル試験

成人の重症・難治性感染症患者を対象とした 1 回 1. 0g (力価) 1 日 3 回投与による国内第Ⅲ相オープンラベル試験で登録された 101 例のうち、本剤 1 回 1. 0g (力価) 1 日 3 回投与が必要となる重症・難治性感染症患者で、かつ本剤単独での有効性評価が可能な症例を選択した結果、有効性評価対象例は 73 例となり、有効率は 75. 3% (55 例) であった (表 17 2)^{14)、15)}。

表 17 2 臨床成績 [1 回 1. 0g (力価) 1 日 3 回投与]

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
敗血症	27/39	69. 2
肺炎	15/19	78. 9
腹膜炎、腹腔内膿瘍	12/14	85. 7
手術創の二次感染	1/1	—

〈小児〉

17.1.3 国内第Ⅲ相オープンラベル試験

小児の一般感染症患者を対象に1回20mg（力価）/kgを1日2～3回投与、又は化膿性髄膜炎患者を対象に1回30mg（力価）/kgあるいは40mg（力価）/kgを1日3回投与した国内第Ⅲ相オープンラベル試験での有効性評価対象例は100例であり、有効率は97.0%（97例）であった（表17.3）⁴⁾。

表17.3 臨床成績

疾患名		有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
敗血症		5/5	—
リンパ管・リンパ節炎		2/2	—
呼吸器感染症	咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎	61/63	96.8
尿路感染症	腎盂腎炎	11/11	100
化膿性髄膜炎		6/6 ^注	—
耳鼻科領域感染症	中耳炎	8/8	—
歯科・口腔外科領域感染症	顎骨周囲の蜂巣炎	4/5	—

注：本剤単剤での評価が可能であった症例は6例中2例であり、他の4例はセフェム系抗生物質との併用療法での評価症例である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細菌の細胞壁合成酵素であるペニシリン結合蛋白質（PBP）に結合し、細菌の細胞壁合成阻害により抗菌作用を発揮し、その作用は殺菌的である。

黄色ブドウ球菌ではPBP1に、緑膿菌ではPBP2、3に、大腸菌ではPBP2に高い結合親和性を示した¹⁶⁾（*in vitro*試験）。

18.2 抗菌作用

好気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌に対しては既存のカルバペネム系抗生物質に比べ強い抗菌力を有する¹⁶⁾（*in vitro*試験）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

般的名称：ドリベネム水和物

(Doripenem Hydrate) (JAN) [日局]

略号：DRPM

化学名：(4R,5S,6S) 6 [(1R) 1 Hydroxyethyl] 4 methyl 7 oxo 3 [(3S,5S 5 [(sulfamoylamino)methyl] pyrrolidin 3 ylsulfanyl) 1 azabicyclo[3.2.0]hept 2 ene 2 carboxylic acid monohydrate

分子式：C₁₅H₂₄N₄O₆S₂・H₂O

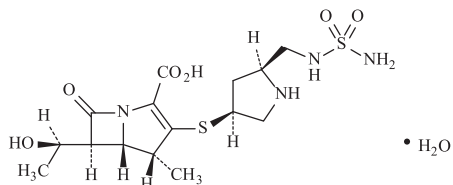
分子量：438.52

性状：白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。

水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

光により徐々に微黄褐色となる。

化学構造式：



融点：明確な融点を示さない。（140℃以上で徐々に着色する。）

分配係数：0.002 [1 オクタノール/水]

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 生理食塩液溶解時の安定性

0.25g 製剤1瓶及び1キットを生理食塩液100mLに溶解したときの含量を表20.1に示す。[14.1.1参照]

表20.1 生理食塩液溶解時の安定性

本剤	配合量	保存条件	含量 ^注 (%)	
			8時間保存後	24時間保存後
瓶製品	生理食塩液 100mL	25℃	100	93
		5℃・遮光	100	99
キット製品	生理食塩液 100mL	25℃	98	91
		5℃・遮光	99	98

注：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法：HPLC

〈キット点滴静注用0.25g〉

20.2 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。

20.3 次の場合には使用しないこと。

- ・外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
- ・隔壁の開通前に薬剤が溶解しているとき。
- ・薬剤が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。

22. 包装

〈フィニバックス点滴静注用0.25g〉

10瓶 [0.25g×10]

〈フィニバックス点滴静注用0.5g〉

10瓶 [0.5g×10]

〈フィニバックスキット点滴静注用0.25g〉

10キット [1キット（日局生理食塩液100mLを含む）×10]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 厚生労働省健康局結核感染症課編:抗微生物薬適正使用の手引き
- 社内資料:フィニバックスの配合変化表
- 中島光好ほか:日本化学療法学会雑誌. 2005;53:104 123 [200501276]
- 社内資料:国内小児対象第3相試験 (2012/5/25 承認、申請資料概要2.7.2.3、2.5.4.3、2.5.4.4) [202000084]
- 塩野義製薬集計:荒田次郎ほか:日本化学療法学会雑誌. 2005;53:303 312 [200501272] を含む10文献
- 社内資料:ラットにおける乳汁移行性 (2005/7/25 承認、申請資料概要2.6.4.4) [200501112]
- 山野佳則ほか:日本化学療法学会雑誌. 2005;53:92 95 [200501279]
- 上原慎也ほか:日本化学療法学会雑誌. 2005;53:130 135 [200501278]
- 社内資料:母集団薬物動態解析 (2011/4/22 承認、申請資料概要2.7.2.3) [201100103]
- 社内資料:血液透析患者における薬物動態 (2011/4/22 承認、申請資料概要2.7.2.2) [201100104]
- 社内資料:国内小児対象第3相試験 (薬物動態) (2012/5/25 承認、申請資料概要2.7.2.2) [202000083]
- 中島光好ほか:日本化学療法学会雑誌. 2005;53:124 129 [200501277]
- 塩野義製薬集計:齊藤厚ほか:日本化学療法学会雑誌. 2005;53:157 168 [200501261] を含む17文献
- 社内資料:国内第3相試験 (高用量・血液内科) (2011/4/22 承認、申請資料概要2.5.4.2、2.5.4.3) [201100101]
- 社内資料:国内第3相試験 (高用量・血液内科以外) (2011/4/22 承認、申請資料概要2.5.4.2、2.5.4.3) [201100102]
- 藤村亨滋ほか:日本化学療法学会雑誌. 2005;53:57 70 [200501281]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541 0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120 956 734

フィニバックス点滴静注用・キット (6)

FAX 06 6202 1541

<https://www.shionogi.co.jp/med/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3丁目1番8号

カルバペネム系抗生物質製剤
日本薬局方 注射用メロペネム
メロペン[®]点滴用バイアル0.25g
メロペン[®]点滴用バイアル0.5g
メロペン[®]点滴用キット0.5g
Meropen[®] For I.V. Infusion

貯法：室温保存

有効期間：3年(点滴用バイアル0.25g/0.5g)

2年(点滴用キット0.5g)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

	点滴用バイアル 0.25g	点滴用バイアル 0.5g	点滴用キット 0.5g
承認番号	21900AMX01780	21900AMX01781	21900AMX01782
販売開始	1995年 9 月		2001年 6 月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[9.1.1 参照]
 2.2 パルプロ酸ナトリウム投与中の患者[10.1 参照]

器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎(全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
 ○発熱性好中球減少症

5. 効能又は効果に関連する注意**〈効能共通〉**

- 5.1 本剤投与前に感受性の確認が行えなかった場合、本剤投与開始後3日を目安として本剤に対する感受性を確認し、本剤投与が適正であるか判断すること。なお、本剤に感受性が認められない場合、速やかに他の薬剤に変更すること。[8.3 参照]

〈扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、中耳炎、副鼻腔炎〉

- 5.2 「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

〈発熱性好中球減少症〉

- 5.3 本剤は、以下の2条件を満たす症例に投与すること。
 ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
 ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合
- 5.4 国内外のガイドライン等を参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- 5.5 本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。
- 5.6 本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。
- 5.7 好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
- 5.8 腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。

6. 用法及び用量**〈効能共通〉**

本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。

〈一般感染症〉**化膿性髄膜炎以外の一般感染症**

通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g(力価)を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1回1g(力価)を上限として、1日3g(力価)まで増量することができる。通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg(力価)/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量3g(力価)を超えないこととする。

化膿性髄膜炎

通常、成人にはメロペネムとして、1日6g(力価)を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における1日用量6g(力価)を超えないこととする。

〈発熱性好中球減少症〉**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	メロペン点滴用バイアル0.25g	メロペン点滴用バイアル0.5g
有効成分	1バイアル中日局メロペネム水和物0.25g(力価)	1バイアル中日局メロペネム水和物0.5g(力価)

販売名	メロペン点滴用キット0.5g	
	上室	下室
有効成分	1キット中日局メロペネム水和物0.5g(力価)	—
溶解液	—	日局生理食塩液100mL(100mL中塩化ナトリウム0.9g含有)

3.2 製剤の性状

販売名	メロペン点滴用バイアル0.25g	メロペン点滴用バイアル0.5g
剤形	バイアル	
性状	白色～淡黄色の結晶性の粉末	

販売名	メロペン点滴用キット0.5g	
	キット	
剤形	上室	下室
	日局注射用メロペネム(用時溶解・粉末)	日局生理食塩液(溶解液)
性状	白色～淡黄色の結晶性の粉末	無色澄明の液

生理食塩液に溶解後のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

単位/容量	pH	浸透圧比※
0.25g(力価)/100mL	6.7～8.7	約1
0.5g(力価)/100mL		
1g(力価)/100mL		
2g(力価)/100mL		

※生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果**○一般感染症****〈適応菌種〉**

メロペネムに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、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、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸

通常、成人にはメロペナムとして、1日3g(力価)を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。
通常、小児にはメロペナムとして、1日120mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における1日用量3g(力価)を超えないこととする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 腎機能障害のある患者では、次表を目安に本剤の投与量及び投与間隔を調節するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[9.2、16.6.1参照]

Ccr*が50mL/min以下の腎機能障害患者(成人)の投与量、投与間隔の目安

Ccr(mL/min)	投与量、投与間隔
26～50	1回あたりの投与量を減量せず 12時間ごとに投与
10～25	1回あたりの投与量を1/2に減量し 12時間ごとに投与
<10	1回あたりの投与量を1/2に減量し 24時間ごとに投与

※クレアチニンクリアランス

7.2 血液透析日には、透析終了後に投与すること。[13.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11.1.1参照]
・事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。[9.1.1参照]
・投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備しておくこと。
・投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- 8.2 投与後3～5日目までは発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現したときには、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。[11.1.7参照]
- 8.3 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。[5.1参照]
- 8.4 患者の状態から判断して、やむを得ず原因菌不明のまま本剤を使用した場合、数日間以内に改善の徴候が認められないときには、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き症状の改善等から判断し、漫然と長期の投与を行わないこと。
- 8.5 患者の状態等から判断して、7日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、発疹の出現や肝機能異常等の副作用に留意し、漫然とした継続投与は行わないこと。
- 8.6 AST、ALTの上昇があらわれることがあるので、1週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。
- 8.7 急性腎障害等の重篤な腎機能障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査(腎機能検査、肝機能検査、血液検査等)を行うこと。[11.1.2、11.1.3、11.1.8参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

(製剤共通)

- 9.1.1 カルバペナム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者(ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)
[2.1、8.1参照]
- 9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、じん麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者
ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。
- 9.1.4 てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者
痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。[11.1.6参照]

(キット)(生理食塩液に関する注意)

9.1.5 心臓、循環器系機能障害のある患者

循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

(製剤共通)

痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。[7.1、

11.1.6、16.6.1参照]

(キット)(生理食塩液に関する注意)

水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。[7.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害のある患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。[11.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている²⁾。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。国内の小児臨床試験では、軽度のAST、ALT上昇が多く報告されている。

9.8 高齢者

次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
・生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
・ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム デパケン バレリン ハイセレニン 等 [2.2参照]	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序は解明されていない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも0.1%未満)

呼吸困難、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、じん麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.2 急性腎障害等の重篤な腎機能障害(0.1%未満)

[8.7参照]

11.1.3 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1～5%未満)、黄疸(0.1%未満)

[8.7、9.3.1参照]

11.1.4 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)

腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 間質性肺炎、PIE症候群(いずれも0.1%未満)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 痙攣、意識障害等の中枢神経症状(0.1%未満)

[9.1.4、9.2参照]

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

[8.2参照]

11.1.8 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(いずれも頻度不明)、白血球減少、血小板減少(いずれも0.1%未満)

[8.7参照]

11.1.9 血栓性静脈炎(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、発熱	じん麻疹、紅斑、そう痒、発赤	熱感
血液	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少	好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少、異型リンパ球出現	

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	AST、ALT、LDH、ALP、LAP、 γ -GTP、ビリルビン、尿ウロビリノーゲンの上昇	黄疸、コリンエステラーゼ低下	
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	尿中 β_2 -マイクログロブリンの上昇、尿蛋白陽性	
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、腹痛	食欲不振
菌交代症		口内炎、カンジダ症	
ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	
その他	血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、不穏、血清ナトリウム低下、血清カリウム低下、CK上昇、トリグリセリド増加、胸部不快感、血中尿酸減少又は増加、注射部位反応(炎症、疼痛、硬結等)	ミオクローム、セン妄

発現頻度は承認時までの臨床試験及び市販後の調査の結果に基づく。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1 テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- 12.2 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。
- 12.3 ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析又は血液ろ過により除去される。[7.2参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

- 14.1.1 本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。
- 14.1.2 溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では6時間以内に、5℃保存では24時間以内に使用すること。[14.1.4参照]

〈バイアル〉

- 14.1.3 通常0.25g～2.0g(力価)当たり100mL以上の日局生理食塩液等に溶解する。ただし、注射用水は等張にならないので使用しないこと。

14.1.4 主な輸液との配合変化

0.5gバイアル製剤を、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で主な輸液に溶解したとき、本剤の残存力価が90%以上を示した時間は下表のとおりである。[14.1.2参照]

輸 液		残存力価 90%以上を 示した時間 (hr)
名 称	容量 (mL)	
生理食塩液	10	6
	100	24
5%ブドウ糖注射液	10	1
	100	3
キリット注5%	500	3
果糖注射液5%	500	3
アクチット注	200	6
10%EL-3号輸液	500	6
KN3号輸液	200	3
	500	6
ソリター-T3号輸液	200・500	3
ソリター-T3号G輸液	200	1
	500	3
フィジオゾール3号輸液	500	6
フルクトラクト注	200	3
	500	6
ヴィーンD注	500	6
ハルトマン液	500	3
ボタコールR輸液	500	6

輸 液		残存力価 90%以上を 示した時間 (hr)
名 称	容量 (mL)	
ラクテック注	250・500	6
ラクテックG輸液	500	3

〈キット〉

- 14.1.5 添付の生理食塩液100mLにて用時溶解する。

14.2 薬剤投与時の注意

〈キット〉

- 14.2.1 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 化膿性髄膜炎の患者では、疾患の自然経過によるもののほか、薬物が中枢に移行しやすくなることから、痙攣等の中枢神経症状が起きやすいことが知られている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 動物の腎毒性試験において、ラットの14日間静脈内投与試験では、500mg/kg及び1000mg/kgともに腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カニクイザルの7日間静脈内投与試験では、180mg/kg及び500mg/kgで投与初期に一過性の尿中酵素活性値(ALP、 γ -GTP、NAG)の増加が認められ、また500mg/kgでは尿管管障害像が認められた。

- 15.2.2 ラットの3ヵ月静脈内亜急性毒性試験において、AST活性の上昇が雌の120mg/kg以上の投与で認められた。また、6ヵ月慢性毒性試験ではAST及びALT上昇が雌の240mg/kg以上の投与で認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

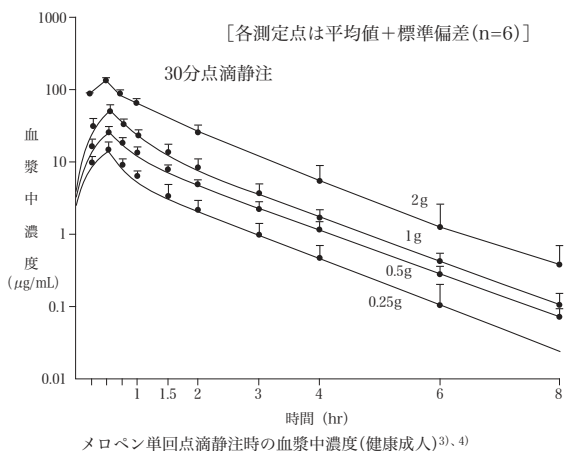
16.1.1 単回投与

健康成人に30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、血漿中濃度は投与量に依存して推移した^{3)、4)}。

健康成人における薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	CL _R ^{※1)} (L/hr)	CL _R ^{※2)} (L/hr)
0.25g (6例) ³⁾	15.8	0.98	16.3	16.27	9.60
0.5g (6例) ³⁾	26.9	1.03	33.9	14.88	9.44
1g (6例) ³⁾	53.1	1.02	58.0	17.46	10.50
2g (6例) ⁴⁾	131	0.92	170	12.01	測定せず

※1) 血漿クリアランス ※2) 腎クリアランス



16.1.2 反復投与

健康成人において反復投与時の体内動態は単回投与時とほとんど同等であり、蓄積性は認められなかった³⁾⁻⁵⁾。

16.3 分布

喀痰⁶⁾、肺組織⁷⁾、胆汁⁸⁾、胆のう⁸⁾、腹腔内滲出液⁹⁾、髄液^{10)、11)}等に良好な移行を示した。

16.5 排泄

主として腎より排泄され、健康成人及び小児一般感染症患者に30分点滴静注後8時間までの尿中排泄率は、健康成人では投与量にかかわらず60～65%³⁾であり、小児一般感染症患者では平均61%¹⁰⁾であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害のある患者に0.5gを30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、腎機能の低下に伴い尿中への排泄速度が低下した¹²⁾。また、海外においても同様の結果が得られている¹³⁾⁻¹⁵⁾。従って、本剤を腎機能障害のある患者に投与する場合には、投与量、投与間隔の適切な調節が必要である。[7.1、9.2参照]

腎機能障害のある患者における薬物動態パラメータ¹²⁾

Ccr ^{※1)} (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg・hr/mL)	CL _t ^{※2)} (L/hr)	CL _r ^{※3)} (L/hr)
≥50 (4例)	1.54	36.6	14.64	7.61
30～50 (4例)	3.36	74.6	7.67	2.78
≤30 (5例)	5.00	186.8	2.99	0.92

※1) クレアチニンクリアランス ※2) 血漿クリアランス ※3) 腎クリアランス

健康成人及び腎機能障害のある患者における薬物動態パラメータ(外国人データ)¹⁵⁾

Ccr ^{※1)} (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg・hr/mL)	CL _t ^{※2)} (L/hr)	CL _r ^{※3)} (L/hr)
>80 (6例)	1.05	36	15.30	11.58
30～80 (10例)	1.93	88	6.50	4.37
2～30 (10例)	5.22	179	3.39	1.24
<2 (6例)	9.73	360	1.52	測定せず

※1) クレアチニンクリアランス ※2) 血漿クリアランス ※3) 腎クリアランス

16.6.2 小児

小児一般感染症患者に30分点滴静注した場合の血漿中濃度を用いて、ポピュレーションPK解析により得られたモデルは次表のとおりであった¹⁶⁾。

小児一般感染症患者におけるポピュレーションPKモデル

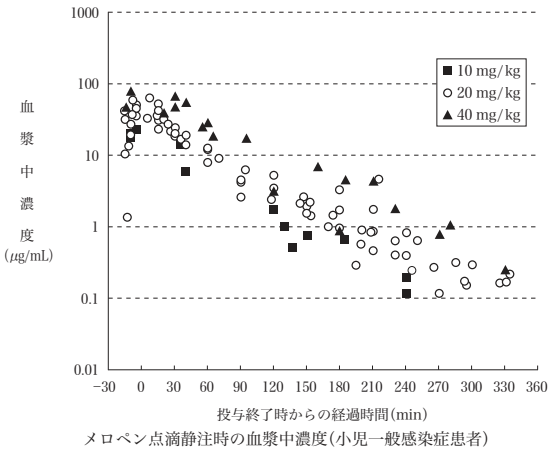
パラメータ	推定値±標準誤差	CV %
クリアランス(L/hr/kg)	0.428 ± 0.0151	—
中心コンパートメントの分布容積(L/kg)	0.287 ± 0.0181	—
コンパートメント間クリアランス(L/hr/kg)	0.0452 ± 0.0203	—
末梢コンパートメントの分布容積(L/kg)	0.0537 ± 0.0127	—
クリアランスの個体間変動	0.0229 ± 0.00812	15.2
個体内変動	0.0975 ± 0.0214	32.0

また、上記のモデルを用いて推定した、小児一般感染症患者の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

ポピュレーションPKモデルから推定した、小児一般感染症患者の薬物動態パラメータ(投与条件：30分点滴静注)

投与量(例数)	薬物動態パラメータ		
	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2β} (hr)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)
10mg/kg(6例)	23.34±0.96	0.97±0.03	21.91±2.42
20mg/kg(36例)	47.65±1.70	0.99±0.04	46.83±6.04
40mg/kg(8例)	97.33±5.22	1.01±0.04	101.55±14.29

平均値±標準偏差



メロペン点滴静注時の血漿中濃度(小児一般感染症患者)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(一般感染症)

17.1.1 国内臨床試験(成人)

二重盲検比較試験を含む臨床試験のうち承認適応症例を対象とした臨床試験成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、82.7%(1501/1816例)であった。

疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上)	
		例数	(%)
敗血症		78/118	(66.1)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	31/32	(96.9)
	肛門周囲膿瘍	13/13	(100)
外科・整形外科領域感染症	骨髄炎	25/33	(75.8)
	関節炎	11/14	(78.6)
	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	51/62	(82.3)
呼吸器感染症	扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)	21/23	(91.3)
	慢性呼吸器病変の二次感染	169/205	(82.4)
	肺炎	412/471	(87.5)
	肺膿瘍	17/20	(85.0)
	膿胸	5/8	(62.5)
尿路感染症	腎盂腎炎	122/158	(77.2)
	複雑性膀胱炎	222/278	(79.9)

疾患名		有効率(有効以上)	
		例数	(%)
肝・胆道感染症	胆嚢炎	19/20	(95.0)
	胆管炎	34/38	(89.5)
	肝膿瘍	5/9	(55.6)
腹膜炎		89/113	(78.8)
婦人科領域感染症	子宮付属器炎	19/20	(95.0)
	子宮内感染	44/44	(100)
	子宮旁結合織炎	10/12	(83.3)
眼科領域感染症	眼内炎(全眼球炎を含む)	2/3	(66.7)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	36/46	(78.3)
	副鼻腔炎	27/29	(93.1)
歯科・口腔外科領域感染症	顎炎	25/25	(100)
	顎骨周辺の蜂巣炎	14/22	(63.6)
合計		1501/1816	(82.7)

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(成人)

化膿性髄膜炎患者(成人5例)を対象として本剤1回2gを1日3回原則14日以内(最長28日)点滴静脈内投与した臨床試験成績の概要は次表のとおりであった。また、細菌学的効果は、投与終了時及び投与終了8日目のいずれも「消失」であった¹¹⁾。

化膿性髄膜炎の臨床効果

臨床効果	有効例数※	
	投与終了時	投与終了8日目
臨床効果	5/5	5/5

※投与開始時から化膿性髄膜炎に伴う症状や所見の改善が認められ、髄液糖濃度(又は髄液糖/血糖比)の上昇及び髄液細胞数の減少が認められた場合を「有効」と判定した。投与終了後から投与終了8日目までの間に他の抗菌薬を使用した場合も評価対象とした。

5例中3例はバンコマイシンが併用され、5例中5例は副腎皮質ステロイドが併用された。

副作用は5例中5例に認められ、主な副作用は肝機能異常(4/5例)であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(小児)

小児患者を対象として本剤1回10、20、又は40mg/kgを1日3回原則14日以内(最長28日)点滴静脈内投与した臨床試験成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、95.9%(47/49例)であった¹⁰⁾。

疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上)	
		例数	(%)
敗血症		2/2	(—)
敗血症(疑い)		4/4	(—)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	4/5	(—)
呼吸器感染症	肺炎	25/25	(100)
	肺膿瘍	0/1	(—)
尿路感染症	腎盂腎炎	3/3	(—)
化膿性髄膜炎		5/5	(—)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	3/3	(—)
歯科・口腔外科領域感染症	顎炎	1/1	(—)
合計		47/49	(95.9)

副作用発現頻度は23.1%(12/52例)、臨床検査値異常変動は30.8%(16/52例)であった。主な副作用(発現頻度が5%以上)はAST上昇17.6%(9/51例)、ALT上昇27.5%(14/51例)、血小板増加5.9%(3/51例)であった。

17.1.4 海外臨床試験(小児)

臨床試験成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、98.6%(290/294例)であった。また、化膿性髄膜炎については別試験で投与終了時の生存率で評価されており、97.3%(109/112例)であった。

疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上)	
		例数	(%)
敗血症(疑い)		37/37	(100)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	37/38	(97.4)
外科・整形外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	2/2	(—)
呼吸器感染症	肺炎	95/96	(99.0)
	肺膿瘍	1/1	(—)
尿路感染症	腎盂腎炎	71/72	(98.6)
腹腔内感染症	腹膜炎	6/6	(100)
化膿性髄膜炎		41/42	(97.6)
合計		290/294	(98.6)

(発熱性好中球減少症)

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(成人及び小児)

発熱性好中球減少症患者を対象として、成人には本剤1回1g(101例)、小児には本剤1回40mg/kg(5例)又は1回1g(1例)を1日3回7日間(最長14日間)点滴静脈内投与した臨床試験成績の概要は次表のとおりであった¹⁷⁾。

解熱効果			
	有効率※		
	投与4日目		投与7日目
	例数	(%)	例数 (%)
成人	40/100	(40.0)	42/100 (42.0)
小児	4/6	(-)	3/6 (-)

※1日の最高体温が37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合を「有効」と判定した。

成人の副作用発現頻度は45.5%(46/101例)であり、主な副作用(発現頻度が5%以上)は肝機能異常8.9%(9例)、ALT増加7.9%(8例)、AST増加5.0%(5例)であった。小児では副作用が6例中4例に認められ、主な副作用は下痢(3/6例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

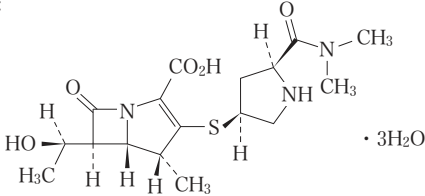
ペニシリン結合蛋白(PBPs)に高い親和性を示し、細菌の細胞壁合成(細胞壁ペプチドグリカンの架橋形成)を阻害する¹⁸⁾。

18.2 抗菌作用

グラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示し、その作用は殺菌的である。特に、グラム陰性菌に対する抗菌力が強く、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵性グラム陰性菌に対しても優れた抗菌活性を示す。種々のグラム陽性・陰性菌により産生されるβ-ラクタマーゼに対しても安定である。また、従来のカルバペネム系抗生物質とは異なり、ヒトの腎デヒドロペプチダーゼ-Iに安定である¹⁸⁾⁻²⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メロペネム水和物(Meropenem Hydrate)
略号：MEPM
化学名：(4R,5S,6S)-3-[(3S,5S)-5-(Dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate
分子式：C₁₇H₂₅N₃O₅S・3H₂O
分子量：437.51
性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。炭酸水素ナトリウム試液に溶ける。
化学構造式：



融点：約170℃付近から黄色に着色し始め、230℃付近で黒色となって液化(分解)した。
分配係数：1-オクタノール：水系において本品は1-オクタノール層にほとんど分配されない。

20. 取扱い上の注意

〈キット〉

- 20.1 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- 20.2 次の場合には使用しないこと。
- ・外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
 - ・隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。
 - ・抗生物質が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。

22. 包装

- 〈メロベン点滴用バイアル0.25g〉
10バイアル
〈メロベン点滴用バイアル0.5g〉
10バイアル
〈メロベン点滴用キット0.5g〉
10キット

23. 主要文献

- 1)厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2)Sauberan JB., et al. : Pediatr Infect Dis J. 2012; 31(8): 832-834
- 3)中島光好ほか：Chemotherapy. 1992; 40(S-1): 258-275
- 4)社内資料：第1相6g反復投与試験(2013年12月20日承認、CTD 2.7.6.1)
- 5)社内資料：第1相3g反復投与試験(2010年1月20日承認、CTD 2.7.6.1)
- 6)山崎 透ほか：Chemotherapy. 1992; 40(S-1): 432-439

- 7)本田芳宏ほか：Chemotherapy. 1992; 40(S-1): 302-311
- 8)由良二郎ほか：Chemotherapy. 1992; 40(S-1): 520-536
- 9)小野成夫ほか：Chemotherapy. 1992; 40(S-1): 500-506
- 10)豊永義清ほか：日本化学療法学会雑誌. 2003; 51(12): 762-781
- 11)社内資料：第Ⅲ相6g髄膜炎国内臨床試験(2013年12月20日承認、CTD2.7.6.8)
- 12)Chimata M., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1993; 37(2): 229-233
- 13)Christensson B.A., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1992; 36(7): 1532-1537
- 14)Leroy A., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1992; 36(12): 2794-2798
- 15)Leroy A., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1992; 42(5): 535-538
- 16)Ohata Y., et al. : Drug Metab. Pharmacokinet. 2011; 26(5): 523-531
- 17)今城健二ほか：Jpn. J. Antibiotics. 2012; 65(4): 271-287
- 18)住田能弘ほか：Chemotherapy. 1992; 40(S-1): 90-102
- 19)深澤万左友ほか：Chemotherapy. 1992; 40(S-1): 74-89
- 20)出口浩一ほか：Jpn. J. Antibiotics. 1996; 49(2): 175-193
- 21)鈴木由美子ほか：Jpn. J. Antibiotics. 1999; 52(12): 695-720
- 22)鈴木由美子ほか：Jpn. J. Antibiotics. 2001; 54(4): 145-170
- 23)金澤勝則ほか：日本化学療法学会雑誌. 2004; 52(1): 1-16
- 24)山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics. 2004; 57(1): 70-104
- 25)山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics. 2005; 58(6): 655-689
- 26)山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics. 2007; 60(6): 344-377
- 27)山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics. 2011; 64(2): 53-95
- 28)渡辺祐子ほか：感染症学雑誌. 2007; 81(6): 669-674

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

26. 製造販売業者等

*26.1 製造販売元

住友ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

貯法：室温保存
有効期間：3年 β -ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤承認番号 30300AMX00296000
販売開始 2021年11月

注射用レバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム

レカルブリオ® 配合点滴静注用

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

RECARBRIO®Combination for Intravenous Drip Infusion

**1. 警告**

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5. 効能又は効果に関連する注意」及び「8. 重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 他の β -ラクタム系抗生物質に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー等の重度の全身性アレルギー反応）の既往歴のある患者
- 2.3 パルプロ酸ナトリウム投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	レカルブリオ®配合点滴静注用
有効成分	レバクタム水和物／ 日本薬局方 イミペネム水和物／ 日本薬局方 シラスタチンナトリウム
分量／容量 (1バイアル中)	レバクタム水和物263mg（レバクタムとして250mg）／イミペネム水和物530mg（イミペネムとして500mg）／シラスタチンナトリウム531mg（シラスタチンとして500mg）
添加剤	炭酸水素ナトリウム20mg

3.2 製剤の性状

販売名	レカルブリオ®配合点滴静注用
剤形	注射剤（バイアル）
pH	6.5～7.6
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	白色～淡黄色の粉末

4. 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、緑膿菌、アシネトバクター属
ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る

〈適応症〉

各種感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、AmblerクラスA又はクラスCの β -ラクタマーゼの関与が考えられる原因菌による感染症に投与すること。[18.1、18.2.2 参照]
- 5.2 髄膜炎患者での安全性及び有効性は検討されていない。

6. 用法及び用量

通常、成人には1回1.25g（レバクタムとして250mg／イミペネムとして500mg／シラスタチンとして500mg）を1日4回30分かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 腎機能障害のある患者〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が90mL/min未満〕に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること。また、腎機能が変動している患者では、CL_{CR}を確認すること。[9.2、16.6.1 参照]

クレアチニンクリアランス (CL _{CR}) [†]	本剤投与量*
60～89mL/min	1回1g ¹⁾ を1日4回投与
30～59mL/min	1回0.75g ²⁾ を1日4回投与
15～29mL/min	1回0.5g ³⁾ を1日4回投与
血液透析中の末期腎不全患者	1回0.5g ³⁾ を1日4回投与（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。
1) 本剤1g（レバクタム200mg、イミペネム400mg、シラスタチン400mg） 2) 本剤0.75g（レバクタム150mg、イミペネム300mg、シラスタチン300mg） 3) 本剤0.5g（レバクタム100mg、イミペネム200mg、シラスタチン200mg）	

[†]Cockcroft-Gault式により推定したCL_{CR}

*いずれの用量も30分かけて投与する。

- 7.2 CL_{CR}が15mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用は、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
- 8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11.1.2 参照]
 - 8.2.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。[9.1.1、9.1.2 参照]
 - 8.2.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 8.2.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- 8.3 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療に必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 8.4 重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.5 重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.6 参照]
- 8.6 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.7 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 他の β -ラクタム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 [8.2.1 参照]
 - 9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 [8.2.1 参照]
 - 9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者
観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。
 - 9.1.4 てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する患者
痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起これやすい。[11.1.1 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
減量等を考慮すること。痙攣、呼吸停止、意識障害、呼吸抑制等の中枢神経症状が起これやすい。[7.1、11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化するおそれがある。[11.1.4、16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。イミペネム及びシラスタチンはヒト母乳中へ移行することがある。レレバクタムはラットの母乳中へ移行することが報告されているが、ヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

腎機能等、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している高齢者では副作用があらわれやすい。本剤は腎排泄型の薬剤である。なお、他の抗生物質（セフェム系、アミノグリコシド系等）を投与した高齢者において、ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれたとの報告がある。[16.6.3 参照]

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム デパケン [2.3 参照]	本剤との併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発することがある。	機序不明

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ガンシクロビル	痙攣の発現が報告されている。	機序不明
ファロペネムナトリウム	ファロペネムの血中濃度が上昇するおそれがある。	動物実験（ラット）において、シラスタチンにより代謝酵素（DHP-I）が阻害され、ファロペネムの血中濃度が上昇することが報告されている ¹⁾ 。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 中枢神経症状

痙攣、呼吸停止、意識障害、意識喪失、呼吸抑制、錯乱、不穏（いずれも頻度不明^{注1)}）等の中枢神経症状があらわれることがある。[9.1.4、9.2 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明^{注1)}）

初期症状として、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗又は呼吸困難、全身潮紅、浮腫等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 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）（いずれも頻度不明^{注1)}）

11.1.4 重篤な肝障害

劇症肝炎、肝炎、肝不全、黄疸（いずれも頻度不明^{注1)}）等の重篤な肝障害があらわれることがある。[8.4、9.3 参照]

11.1.5 気管支痙攣、間質性肺炎、PE症候群（いずれも頻度不明^{注1)}）

喘息発作及び誘発等の気管支痙攣、また発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 重篤な血液障害

汎血球減少症、骨髓抑制、無顆粒球症、溶血性貧血（いずれも頻度不明^{注1)}）等の重篤な血液障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.7 重篤な腎障害

急性腎障害、尿崩症（いずれも頻度不明^{注1)}）等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.8 偽膜性大腸炎（頻度不明^{注1)}）

血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 血栓性静脈炎（頻度不明^{注1)}）

注1) 配合成分である注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムで報告されている副作用

11.2 その他の副作用

	3%以上	3%未満	頻度不明 ^{注1)}
感染症及び寄生虫症			カンジダ症
血液及びリンパ系障害			好酸球増多
代謝及び栄養障害		高血糖	食欲不振、ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
精神障害			幻覚、譫妄、激越
神経系障害		全身性強直性間代性発作	ジスキネジア、しびれ感、振戦、頭痛、味覚異常
血管障害			潮紅
胃腸障害			舌変色、口内炎、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒、蕁麻疹、紅斑
腎及び尿路障害			乏尿、血尿、頻尿
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、注入部位紅斑	倦怠感、浮腫、胸痛、注射部位の疼痛及び硬結
臨床検査	腎クレアチニン・クリアランス減少		顆粒球減少、好塩基球増多、リンパ球増多、血小板減少・増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、尿ウロビリノーゲン上昇、BUN上昇、血清クレアチニン上昇、血中アミラーゼ上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇・低下

注1) 配合成分である注射用イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムで報告されている副作用

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

直接クームス試験陽性を呈することがある。

13. 過量投与

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは血液透析で除去されるが、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。[16.6.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は静脈内投与の前に希釈すること。

14.1.2 本剤は水溶性が低いため、以下の希釈手順に従うこと。

- (1) 本剤1バイアルにつき、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグから注射筒2本にそれぞれ約10mL抜き取り溶解用液とする。本剤は、乳酸塩とは化学的に不安定であるので、乳酸塩を含んだ溶液に溶解しないこと。
- (2) 1本目の溶解用液約10mLをバイアルに加えて溶解する。この溶解液を直接投与しないこと。

- (3) 溶解液をよく振り混ぜた後、溶解液入りバイアルから全量を抜き取り、残量約80mLの点滴バッグに注入し、希釈する。
- (4) 空のバイアルに2本目の溶解液約10mLを加えてよく振り混ぜ、バイアル内に薬剤が溶け残っていないことを確認した後全量を抜き取り、点滴バッグに注入し、希釈液が澄明となるまで振り混ぜる。

14.1.3 腎機能障害のある患者（CL_{CR}が90mL/min未満）に対して用量調節を行う場合は、手順に従い希釈液を調製した後、点滴バッグから下表を参考に余剰分を抜き取り、廃棄すること。

CL _{CR}	本剤1回あたりの投与量	調製後の100mL点滴バッグからの抜き取り量	抜き取り後の点滴バッグ内容量
60～89mL/min	1g ¹⁾	20mL	80mL
30～59mL/min	0.75g ²⁾	40mL	60mL
15～29mL/min	0.5g ³⁾	60mL	40mL
血液透析中の末期腎不全患者	0.5g ³⁾	60mL	40mL

- 1) 本剤1g（レレバクタム200mg、イミペネム400mg、シラスタチン400mg）
- 2) 本剤0.75g（レレバクタム150mg、イミペネム300mg、シラスタチン300mg）
- 3) 本剤0.5g（レレバクタム100mg、イミペネム200mg、シラスタチン200mg）

- 14.1.4 配合変化を起こすので、プロポフォルとの混合は避けること。
- 14.1.5 調製後は30℃以下では4時間以内、2～8℃では24時間以内に使用し、凍結させないこと。
- 14.1.6 本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色から黄色を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。
- 14.1.7 寒冷期には希釈後の液を体温程度に温めて使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与患者において、イミペネムが分解され、尿が赤褐色を呈することがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

妊娠ザルに、臨床推奨用量と同程度（体表面積換算値）のイミペネム・シラスタチンを器官形成期に静脈内投与した結果、催奇形性は認められなかったが、胚損失が増加したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) 単回投与

日本人健康成人男性にレレバクタム（125～500mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で併用単回投与^{注1)}した際のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿中濃度推移を図1、2及び3に、薬物動態パラメータを表1に示す。レレバクタムのC_{eo}及びAUC_{0-∞}は用量に比例して増加した。また、レレバクタムのt_{1/2}に用量依存的な変化は認められなかった。

図1 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際のレレバクタムの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

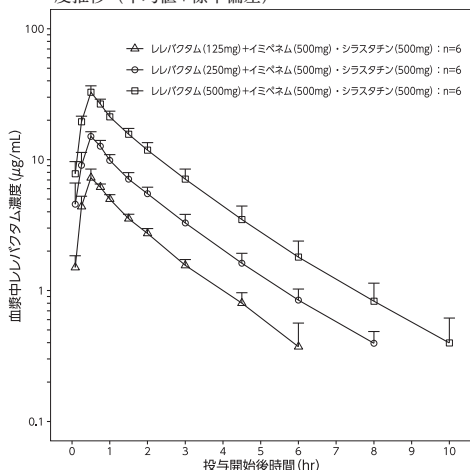


図2 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際のイミペネムの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

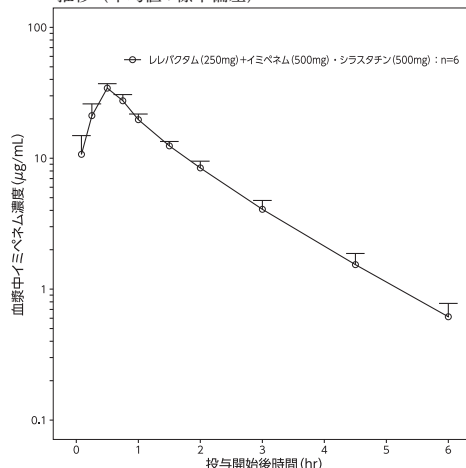


図3 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際のシラスタチンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

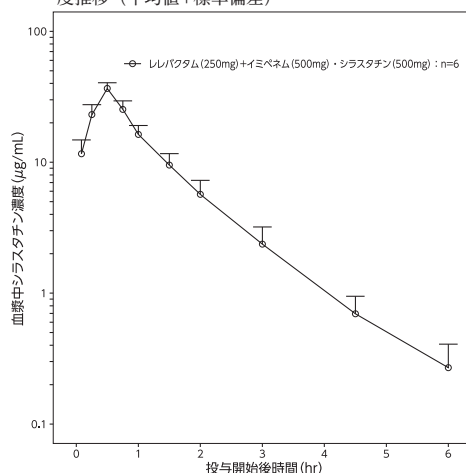


表1 日本人健康成人男性にレレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際の薬物動態パラメータ【幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）】

	レレバクタム			イミペネム	シラスタチン
用量	125mg	250mg	500mg	500mg	500mg
例数	6	6	6	6	6
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	14.4 (5)	29.6 (12)	63.4 (14)	49.0 (9)	40.0 (18)
C _{eo} (μg/mL) †	7.23 (16)	15.0 (9)	32.6 (12)	34.3 (8)	36.5 (11)
CL (mL/min)	145 (5)	141 (12)	131 (14)	160 (9)	196 (18)
t _{1/2} (hr) ‡	1.55 (0.227)	1.71 (0.194)	1.72 (0.202)	1.11 (0.105)	0.865 (0.102)

イミペネム及びシラスタチンは、レレバクタム250mgとの併用時の値
† C_{eo}: 静脈内投与終了時の血漿中濃度
‡ t_{1/2}: 算術平均（標準偏差）

(2) 反復投与

日本人健康成人男性にレレバクタム（250mg又は500mg）とイミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）を点滴静注で6時間ごとに14日間併用反復投与^{注2)}した際の定常状態でのレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの薬物動態パラメータを表2に示す。薬物動態パラメータは、単回投与時と反復投与時で類似しており、蓄積はわずかであった。

表2 日本人健康成人男性にレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用反復投与した際の定常状態での薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何平均に基づく変動係数%)]

	レバクタム		イミペネム	シラスタチン
用量	250mg	500mg	500mg	500mg
例数	3	6	3	3
AUC _{0-6hr} (μg・hr/mL)	25.9 (6)	54.4 (11)	42.7 (1)	34.7 (8)
C _{eoI} (μg/mL) †	17.6 (19)	34.0 (10)	37.6 (20)	39.2 (18)
CL (mL/min)	161 (6)	153 (11)	184 (1)	226 (8)
t _{1/2} (hr) ‡	1.73 (0.0720)	1.90 (0.134)	1.02 (0.0482)	0.721 (0.106)
イミペネム及びシラスタチンは、レバクタム250mgとの併用時の値				
† C _{eoI} : 静脈内投与終了時の血漿中濃度				
‡ t _{1/2} : 算術平均 (標準偏差)				

16.1.2 院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者、複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者

日本人及び外国人被験者から得られたレバクタム及びイミペネムの血漿中濃度データを用いて、それぞれ母集団薬物動態解析を実施した。日本人の院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者、及び複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者に、本剤を点滴静注で6時間ごとに反復投与した際の定常状態でのレバクタム及びイミペネムの薬物動態パラメータを表3に示す。

表3 日本人の院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者、及び複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者に本剤を点滴静注で反復投与した際の母集団薬物動態解析に基づく定常状態での薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何平均に基づく変動係数%)]

	院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者		複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症患者	
	レバクタム	イミペネム	レバクタム	イミペネム
例数	26	26	81	80
AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	202.4 (51.1)	241.5 (32.8)	132.2 (27.7)	187.7 (22.4)
C _{max} (μg/mL)	19.2 (30.9)	32.5 (23.8)	16.0 (24.1)	30.1 (25.8)
CL (L/hr)	3.5 (82.5)	5.8 (60.3)	5.8 (41.5)	8.2 (31.1)
t _{1/2} (hr) †	1.8 (0.9)	0.6 (0.1)	1.2 (0.5)	0.6 (0.1)
† t _{1/2} : 算術平均 (標準偏差)				

16.3 分布

レバクタムのヒトでの血漿蛋白結合率は約22%であり、イミペネム及びシラスタチンのヒトでの血清蛋白結合率はそれぞれ約20%及び40%であった (*in vitro* データ)。
日本人健康成人男性 (3例) にレバクタム (250mg) とイミペネム (500mg)・シラスタチン (500mg) を点滴静注で6時間ごとに14日間併用反復投与した際の定常状態での分布容積 (幾何平均) は、レバクタムで24.0L、イミペネムで16.2L、シラスタチンで14.0Lであった。健康成人 (16例) にレバクタム (250mg) とイミペネム (500mg)・シラスタチン (500mg) を点滴静注で6時間ごとに計5回併用反復投与した際、レバクタムとイミペネムの血漿中曝露量に対する肺上皮被覆液への浸透 (蛋白結合率で補正) は同程度で、レバクタムで54%、イミペネムで55%であった (外国人データ)。レバクタムは、ヒトにおける臓器・組織移行性は肺を除いて検討されていない。
イミペネムは、ヒトの喀痰、前立腺、腎、胆嚢、胆汁、腹腔内滲出液、子宮、骨盤死腔滲出液、骨髓、羊水、乳汁等への移行が認められている²⁾⁻⁹⁾。

16.4 代謝

イミペネムを単独投与した際、腎の酵素dehydropeptidase-I (DHP-I) により代謝され、ヒト尿中に排泄されるイミペネムの量は少なかった。シラスタチンはこの酵素の阻害剤であり、腎でのイミペネムの代謝を抑制する。
レバクタムは主に未変化体として腎排泄され (投与量の90%超)、ほとんど代謝されない。ヒト血漿中で検出された薬物関連物質は、レバクタム未変化体のみであった (外国人データ)。

16.5 排泄

レバクタム、イミペネム及びシラスタチンは主に腎臓から排泄される (外国人データ)。
健康成人 (6例) にレバクタム (250mg) とイミペネム (500mg)・シラスタチン (500mg) を反復投与した際、レバクタムは投与量の90%超が未変化体としてヒト尿中に排泄された。レバクタムの平均腎クリアランスは135mL/minであり、血漿クリアランス (148mL/min) と同程度であったことから、レバクタムのほぼすべてが腎臓から排泄されと考えられた。レバクタムの非結合形の腎クリアランスは糸球体ろ過量を上回っていたことから、レバクタムの腎排泄には糸球体ろ過だけでなく能動的尿細管分泌が関与し、能動的尿細管分泌が総クリアランスの約30%を占めると考えられた。また、健康成人にレバクタム (250mg) とイミペネム (500mg)・

シラスタチン (500mg) を反復投与した際、イミペネムの63%及びシラスタチンの77%が尿中に未変化体として排泄された。イミペネム及びシラスタチンの腎排泄には、糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌の両方が関与する。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析中の末期腎不全患者並びに腎機能正常者にレバクタムとイミペネム・シラスタチンを点滴静注で併用単回投与した際の薬物動態パラメータを表4に示す。軽度、中等度及び重度腎機能障害者におけるレバクタムのAUC (幾何平均) は、腎機能正常者と比較して、それぞれ1.6、2.2及び4.9倍高かった。イミペネムのAUC (幾何平均) はそれぞれ1.4、1.5及び2.5倍高く、シラスタチンのAUC (幾何平均) はそれぞれ1.6、1.9及び5.6倍高かった。血液透析中の末期腎不全患者では、レバクタム (67~87%)、イミペネム (66~87%) 及びシラスタチン (46~56%) は血液透析により除去された (外国人データ)。[7.1、13. 参照]

表4 軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析中の末期腎不全患者並びに腎機能正常者にレバクタム (125mg) とイミペネム (250mg)・シラスタチン (250mg) を点滴静注で併用単回投与^{注)}した際の薬物動態パラメータ [幾何平均 (幾何平均に基づく変動係数%)]

腎機能障害の程度	レバクタム		イミペネム		シラスタチン	
	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{eoI} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{eoI} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{eoI} (μg/mL)
軽度腎機能障害	25.0 (16.9)	8.47 (12.5)	25.9 (16.6)	13.2 (26.2)	29.0 (23.7)	17.3 (18.7)
正常	15.7 (12.7)	7.67 (23.8)	17.6 (15.3)	11.4 (19.6)	17.2 (11.0)	13.7 (14.6)
中等度腎機能障害	37.3 (14.6)	7.55 (26.3)	30.6 (17.5)	12.5 (27.5)	38.1 (18.6)	16.1 (28.4)
正常	17.6 (33.8)	7.60 (29.1)	20.1 (25.6)	12.3 (25.8)	20.0 (28.2)	14.9 (24.8)
重度腎機能障害	82.0 (36.3)	8.56 (19.6)	50.3 (26.7)	14.6 (16.6)	112 (57.3)	20.0 (15.9)
正常	17.4 (11.7)	6.96 (18.4)	20.4 (15.3)	11.7 (20.8)	19.9 (17.4)	14.2 (19.4)
ESRD (透析直後)	146 (97.9)	16.4 (337.4)	57.4 (80.4)	27.7 (399.6)	250 (105.1)	35.1 (296.5)
ESRD (透析前)	27.2 (55.0)	5.98 (25.9)	18.4 (20.3)	9.68 (26.8)	65.2 (73.0)	13.2 (26.4)
正常	16.0 (16.8)	7.22 (12.4)	18.5 (17.3)	11.6 (13.1)	17.9 (18.7)	14.5 (16.7)
ESRD: 末期腎不全、C _{eoI} : 静脈内投与終了時の血漿中濃度、CL _{CR} : クレアチニンクリアランス						
各腎機能障害の分類ごとにn=6。ただし、ESRD (透析前) のレバクタム及びシラスタチンのAUC _{0-∞} はn=5						
腎機能障害の分類:						
健康被験者: CL _{CR} ≥80mL/min/1.73m ²						
軽度腎機能障害者: 50<CL _{CR} <80mL/min/1.73m ²						
中等度腎機能障害者: 30≤CL _{CR} ≤50mL/min/1.73m ²						
重度腎機能障害者: CL _{CR} <30mL/min/1.73m ²						
ESRD患者: 血液透析中						

16.6.2 肝機能障害者

レバクタム、イミペネム及びシラスタチンは主に腎臓から排泄されるため、レバクタム、イミペネム及びシラスタチンの曝露量は肝機能障害による影響を受けないと考えられる。[9.3 参照]

16.6.3 高齢者

高齢の健康被験者 (60~75歳) にレバクタム (125mg) 及びイミペネム (500mg)・シラスタチン (500mg) を点滴静注で併用単回投与^{注)}した際のC_{eoI}及びAUC_{0-∞}は非高齢の健康被験者 (18~45歳) と比較して、レバクタム、イミペネム及びシラスタチンでそれぞれ1~19%及び39%、-18~20%及び8~43%並びに-22~14%及び9%高かった (外国人データ)。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 臨床薬物相互作用試験

健康成人 (14例) に本剤 [レバクタム (250mg)・イミペネム (500mg)・シラスタチン (500mg)、単回静脈内投与] とプロベネシド (1g、単回経口投与) を併用した際、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった (表5) (外国人データ)。[16.7.2 参照]

表5 健康被験者に本剤を単独及びプロベネシド1g単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際のレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの薬物動態パラメータの比較

	レバクタム		イミペネム	
	GMR	90%CI	GMR	90%CI
AUC _{0-∞}	1.24	(1.19, 1.28)	1.16	(1.13, 1.20)
C _{eoI} †	1.06	(1.00, 1.12)	1.07	(1.01, 1.13)
GMR: 最小二乗幾何平均比 (併用投与/単独投与)、CI: 信頼区間				
† C _{eoI} : 静脈内投与終了時の血漿中濃度				

また、健康被験者を対象とした臨床薬理試験から、レバクタム、イミペネム及びシラスタチンとの間で、薬物相互作用は認められなかった（外国人データ）。

16.7.2 *In vitro*試験

レバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT）3、OAT4、Multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1及びMATE2Kの基質である。
*In vitro*で、プロベネシドはOAT3を介したレバクタムの取込みを阻害し、そのIC₅₀は1.9μMであった。しかしながら、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。[16.7.1 参照]

注）承認された用法・用量は、「通常、成人には1回1.25g（レバクタムとして250mg／イミペネムとして500mg／シラスタチンとして500mg）を1日4回30分かけて点滴静注する」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（O13試験）

院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎、複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症のイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者（50例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった）に、本剤〔レバクタム（250mg）・イミペネム（500mg）・シラスタチン（500mg）〕を6時間ごとに5又は7^{注1)}～21日間投与した際の有効性及び安全性をコリスチンとイミペネム・シラスタチンの併用投与と比較する無作為化、実薬対照、二重盲検試験を実施した。本剤群及びコリスチン＋イミペネム・シラスタチン併用群での有効率及び原因菌別の有効率を表1及び表2に示す。

表1 有効率（O13試験）

	本剤	コリスチン＋イミペネム・シラスタチン
総合効果 ^{†‡}	71.4（15/21）	70.0（7/10）

%（例数）

[†] Microbiological Modified Intent-To-Treat集団

[‡] 院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者におけるDay28までの生存率（全死亡率に基づく）、複雑性腹腔内感染症患者におけるDay28の臨床効果、複雑性尿路感染症患者における早期フォローアップ来院（治療終了5～9日後）の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）に基づく評価

表2 原因菌別の総合効果[†]（O13試験）

	本剤 [‡]
シトロバクター属	0.0（0/1）
クレブシエラ属	33.3（1/3）
エンテロバクター属	100.0（1/1）
緑膿菌	81.3（13/16）

%（例数）

[†] 院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎患者におけるDay28までの生存率（全死亡率に基づく）、複雑性腹腔内感染症患者におけるDay28の臨床効果、複雑性尿路感染症患者における早期フォローアップ来院（治療終了5～9日後）の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）に基づく評価

[‡] Microbiological Modified Intent-To-Treat集団

本剤を投与された安全性解析対象例31例中5例（16.1%）に副作用が認められた。認められたすべての副作用は、腎クレアチニン・クリアランス減少2例（6.5%）、注入部位紅斑1例（3.2%）、発熱1例（3.2%）及び高血糖1例（3.2%）であった。

注1）最短投与期間は複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症は5日間、院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎では7日間とした。

17.3 その他

17.3.1 心電図に及ぼす影響

プラセボ及び陽性対照のQT/QTc試験では、健康成人（36例）にレバクタム（1,150mg）を点滴静注で単回投与^{注1)}した際のQT間隔への影響について検討した。QTc間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差の90%信頼区間の上限値は4.82msecであり、個々のベースラインからの変化量も、すべて10msec未満であった。また、C_{max}時点及び他のいずれの時点でも、QTc間隔に対する有意な影響は認められなかった（外国人データ）。

注）承認された用法・用量は、「通常、成人には1回1.25g（レバクタムとして250mg／イミペネムとして500mg／シラスタチンとして500mg）を1日4回30分かけて点滴静注する」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レバクタムはAmblerクラスA及びクラスCのβ-ラクタマーゼを阻害^{注1)}、イミペネムがこれらの酵素により加水分解されるのを防ぐ。イミペネムはカルバペネム系抗菌薬であり、細菌のペニシリン結合蛋白質に作用し、細胞壁合成を阻害することで殺菌作用を示す^{注2)}。シラスタチンは腎臓におけるイミペネムの代謝・不活性化及び動物実験でみられるイミペネムの腎毒性を抑制する^{注3)}。なお、レバクタム及びシラスタチンに抗菌活性は認められない^{注4)}、^{注5)}。[5.1 参照]

18.2 抗菌作用

18.2.1 本剤に含有されるイミペネムは、嫌気性菌を含むグラム陽性及びグラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを示す^{注6)}、^{注7)}。

18.2.2 本剤は、*in vitro*試験において、AmblerクラスA及びクラスC β-ラクタマーゼを保有する、カルバペネム耐性緑膿菌及び腸内細菌科細菌（大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属及びシトロバクター属）に対して抗菌活性を示した^{注8)}、^{注9)}。本剤は、*in vitro*試験において、β-ラクタマーゼ（KPC、ESBL又はAmpC）産生及び外膜ポーリン欠損のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌、並びに染色体性AmpC産生、外膜ポーリン（OprD）欠損及び排出ポンプ（MexXY及びMexAB）亢進のカルバペネム耐性緑膿菌に対して抗菌活性を示した^{注10)}、^{注11)}。[5.1 参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レバクタム水和物（Relebactam Hydrate）

略 号：REL

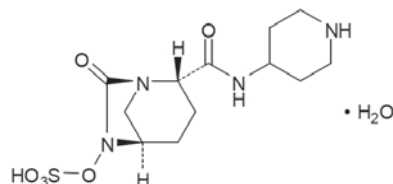
化学名：(1*R*,2*S*,5*R*)-7-Oxo-2-[(piperidin-4-yl)carbamoyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate monohydrate

分子式：C₁₂H₂₀N₄O₆S・H₂O

分子量：366.39

性 状：白色の粉末で、水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

構造式：



一般名：イミペネム水和物（Imipenem Hydrate）

略 号：IPM

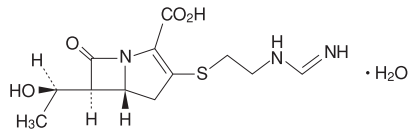
化学名：(5*R*,6*S*)-3-[2-(Formimidoylamino)ethylsulfanyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

分子式：C₁₂H₁₇N₃O₄S・H₂O

分子量：317.36

性 状：白色～淡黄色の結晶性の粉末で、水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

構造式：



一般名：シラスタチンナトリウム（Cilastatin Sodium）

略 号：CS

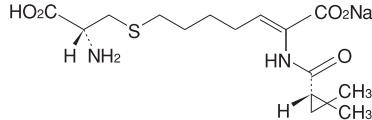
化学名：Monosodium(2*Z*)-7-[[[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfanyl]-2-[[[(1*S*)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-enoate

分子式：C₁₆H₂₅N₂NaO₅S

分子量：380.43

性 状：白色～微帯黄白色の粉末で、水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。吸湿性である。

構造式：



20. 取扱い上の注意

光を避けるため、箱のまま保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル×10

23. 主要文献

- 1) 金井 靖, et al. Jpn Pharmacol Ther. 1997 ; 25 : 2343-46.
- 2) 鈴山 洋司, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 694-711.
- 3) 伊藤 康久, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 825-33.
- 4) 谷村 弘, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 982-1000.
- 5) 岩井 重富, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 950-62.
- 6) 鈴木 啓一郎, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 942-49.
- 7) 松田 静治, et al. Jpn. J. Antibiot. 1986 ; 39 : 1626-55.

- 8) 小島 忠士, et al. Jpn. J. Antibiot. 1986 ; 39 : 1938-46.
- 9) 松田 静治, et al. Jpn. J. Antibiot. 1988 ; 41 : 1731-41.
- 10) Shlaes DM. Ann N Y Acad Sci. 2013 ; 1277 : 105-14.
- 11) 横田 健, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 43-53.
- 12) 中川 圭一, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 357-78.
- 13) 臼居 敏仁, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 217-26.
- 14) 今朝洞 忠考, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 98-118.
- 15) Goldstein EJC, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018 ; 62 : e01992-17.
- 16) 布施 愛索, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 1-13.
- 17) 朝日 良成, et al. Chemotherapy. 1985 ; 33 : 54-73.
- 18) Papp-Wallace KM, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018 ; 62 : e00174-18.
- 19) Karlowsky JA, et al. J Antimicrob Chemother. 2018 ; 73 : 1872-9.
- 20) Livermore DM, et al. J Antimicrob Chemother. 2013 ; 68 : 2286-90.
- 21) Young K, et al. BMC Microbiol. 2019 ; 19 : 150.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

貯法：2～8℃
有効期間：36箇月

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

注射用タゾバクタムナトリウム・セフトロザン硫酸塩

ザバクサ® 配合点滴静注用処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋
により使用すること

ZERBAXA® Combination for Intravenous Drip Infusion

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 他のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー、重度の皮膚反応等）の既往歴のある患者 [9.1.1参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ザバクサ®配合点滴静注用
有効成分	タゾバクタムナトリウム／ セフトロザン硫酸塩
分量 (1バイアル中)	タゾバクタムナトリウム537mg（タゾバクタムとして500mg）／セフトロザン硫酸塩1,147mg（セフトロザンとして1,000mg）
添加剤	無水クエン酸21mg、塩化ナトリウム487mg、L-アルギニン適量

3.2 製剤の性状

販売名	ザバクサ®配合点滴静注用
剤形	注射剤（バイアル）
pH	4.8～7.0
浸透圧比	約2（生理食塩液に対する比）
性状	白色～帯黄色の粉末

4. 効能又は効果**〈適応菌種〉**

本剤に感性的レンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、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

5. 効能又は効果に関連する注意**〈効能共通〉**

- 5.1 本剤の使用に際しては、β-ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性的原因菌による感染症である場合に投与すること。

〈肺炎〉

- 5.2 臨床試験の対象が院内肺炎患者であったことを踏まえ、適切な患者に投与すること。[17.1.5参照]

6. 用法及び用量**〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉**

通常、成人には1回1.5g（タゾバクタムとして0.5g／セフトロザンとして1g）を1日3回60分かけて点滴静注する。
なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。

〈敗血症、肺炎〉

通常、成人には1回3g（タゾバクタムとして1g／セフトロザンとして2g）を1日3回60分かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意**〈効能共通〉**

- 7.1 腎機能障害のある患者（CL_{CR}が50mL/min以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること。[8.3、9.2、9.8、16.6.1参照]

〈膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

クレアチニンクリアランス（CL _{CR} ）†	本剤投与量‡
30～50mL/min	1回750mg ¹⁾ を1日3回投与
15～29mL/min	1回375mg ²⁾ を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者§	1回150mg ³⁾ を1日3回投与。ただし、初回のみ750mg ¹⁾ とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。

- 1) 本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）
- 2) 本剤375mg（タゾバクタム125mg、セフトロザン250mg）
- 3) 本剤150mg（タゾバクタム50mg、セフトロザン100mg）

〈敗血症、肺炎〉

クレアチニンクリアランス（CL _{CR} ）†	本剤投与量‡
30～50mL/min	1回1.5g ¹⁾ を1日3回投与
15～29mL/min	1回750mg ²⁾ を1日3回投与
血液透析中の腎不全患者§	1回450mg ³⁾ を1日3回投与。ただし、初回のみ2.25g ⁴⁾ とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）。

- 1) 本剤1.5g（タゾバクタム0.5g、セフトロザン1g）
- 2) 本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）
- 3) 本剤450mg（タゾバクタム150mg、セフトロザン300mg）
- 4) 本剤2.25g（タゾバクタム0.75g、セフトロザン1.5g）

† Cockcroft-Gault式により推定したCL_{CR}

‡ いずれの用量も60分かけて投与する。

§ CL_{CR}が15mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

〈腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

- 7.2 本剤単独投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。併用するメトロニダゾール注射液の用法・用量、使用上の注意等は、メトロニダゾール注射液の添付文書を従うこと。[17.1.3、17.1.4参照]

〈敗血症、肺炎〉

- 7.3 本剤の適応菌種等を踏まえ、必要に応じてグラム陽性菌に抗菌活性を有する適切な薬剤を併用して治療を行うこと。[17.1.5参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11.1.1参照]
 - 8.1.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 8.1.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 8.1.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- 8.2 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 8.3 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること。[7.1、9.2、9.8、11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

- 9.1.1 セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、カルバペネム系等）に対し過敏症の既往歴のある患者（た

だし、セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)

慎重に投与すること。本剤に対しアナフィラキシーがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。交差反応性が認められている。[2.2参照]

9.2 腎機能障害患者

用量調節が必要である。セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度が増加し、副作用の発現リスクが高まるおそれがある。[7.1、8.3、9.8、16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。セフトロザンが動物において胎盤を通過するかどうかは不明である。セフトロザンの動物実験（ラット）において、妊娠及び授乳期間中に300mg/kg/日【本剤3g（タゾバクタム1g、セフトロザン2g）を60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際のセフトロザンの臨床曝露量を下回る用量】以上を投与したとき、生後60日の出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。タゾバクタム及びセフトロザンがヒト乳汁中へ移行するかは不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

腎機能検査を行うことは有用であり、腎機能に応じて用量を調節すること。一般的に腎機能が低下しているため、用量選択には注意が必要である。[7.1、8.3、9.2参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	タゾバクタムの半減期が延長し、タゾバクタムの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。	プロベネシドが腎尿細管分泌を阻害することにより、タゾバクタムの排泄速度を低下させると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にいき、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.4%）
腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 急性腎障害（0.1%）
[8.3参照]

11.1.4 脳出血（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1%以上	頻度不明
感染症及び寄生虫症		カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び外陰部腔カンジダ症を含む）、真菌性尿路感染、クロストリジウム・ディフィシレ感染
血液及びリンパ系障害		貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、血小板増加症
代謝及び栄養障害		低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、低リン酸血症
精神障害		不安、不眠症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
心臓障害		心房細動、頻脈、狭心症
血管障害		低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、便秘、嘔吐、胃炎、腹部膨満、消化不良、鼓腸、麻痺性イレウス
皮膚及び皮下組織障害		発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、エリテマトーデス皮疹、蕁麻疹

	1%以上	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態		注入部位紅斑、注入部位浮腫、注入部位硬結、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位そう痒感、注入部位血栓、注入部位感染、注入部位発疹、発熱、体温上昇、高熱
臨床検査	AST増加、ALT増加	血中Al-P増加、γ-GTP増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、クロストリジウム検査陽性

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

直接クームス試験陽性を呈することがある。

13. 過量投与

本剤は血液透析により体内から除去される。本剤750mg（タゾバクタム250mg、セフトロザン500mg）を末期腎不全患者に投与した試験では、タゾバクタムの約56%、タゾバクタム代謝物M1の約51%、セフトロザンの約66%が透析により除去された¹⁾。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1バイアルにつき10mLの注射用水又は生理食塩液を加え、ゆっくりと振り混ぜて溶解する（最終容量約11.4mL）。この溶解液を直接投与しないこと。

14.1.2 溶解後速やかに、溶解液入りバイアルから全量（用量調節をする場合は必要量）を取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグに注入し、希釈する。

14.1.3 本剤は保存剤を含まない。調製後は25℃以下では24時間以内、2～8℃では4日以内に使用し、凍結させないこと。

14.1.4 他の薬剤との混合は避けること。配合変化のデータは限られている。

14.1.5 本剤の使用前には目視で粒子状物質及び色調の変化がないか確認すること。希釈後の液は無色～微黄色澄明である。溶液に粒子状物質や変色があった場合は使用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表1に示す。タゾバクタム及びセフトロザンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は用量に比例して増加した²⁾。

表1 日本人健康成人に本剤1.5g及び3.0gを60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ【幾何平均（幾何変動係数%）】

	タゾバクタム		セフトロザン	
用量	1.5g [†]	3.0g [‡]	1.5g [†]	3.0g [‡]
例数	10	9	10	9
C _{max} (μg/mL)	16.9 (14.7)	32.7 (12.2)	71.1 (14.3)	132 (8.1)
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	22.0 (22.2)	41.5 (14.1)	154 (12.6)	292 (11.9)
t _{1/2} (hr)	0.584 (13.8)	0.581 (6.0)	1.83 (8.3)	1.81 (8.4)

[†] タゾバクタム0.5g及びセフトロザン1.0g

[‡] タゾバクタム1.0g及びセフトロザン2.0g

クレアチニンクリアランスが180mL/min以上の重症患者（10例）に本剤3gを60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表2に示す。遊離型タゾバクタムの血漿中濃度は8時間の投与間隔の60%にわたって1μg/mL超を維持していた。遊離型セフトロザンの血漿中濃度は8時間の投与間隔の70%にわたって8μg/mL超を維持していた³⁾（外国人データ）。

表2 クレアチニンクリアランスが180mL/min以上の重症患者に本剤3gを60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ【幾何平均（95%信頼区間）】

	タゾバクタム	セフトロザン
例数	10	10
C _{max} (μg/mL)	17.4 (13.5, 22.5)	68.9 (55.0, 86.5)
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	34.8 (21.7, 55.9) [†]	223 (152, 327)
t _{1/2} (hr)	1.47 (43.5) [‡]	2.59 (51.1) [‡]

[†] 9例

[‡] 幾何変動係数%

16.1.2 反復投与

国内Ⅲ相試験において日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の、母集団薬物動態解析に基づくタゾバクタム及びセフトロザンの定常状態時の薬物動態パラメータを表3に示す⁴⁾。

国際共同Ⅲ相試験において日本人を含む人工呼吸器を装着している院内肺炎患者に本剤3gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の、母集団薬物動態解析に基づくタゾバクタム及びセフトロザンの定常状態時の薬物動態パラメータを表4に示す⁵⁾。

表3 日本人の複雑性尿路感染症患者及び複雑性腹腔内感染症患者に本剤1.5gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の定常状態時の薬物動態パラメータ【幾何平均（幾何変動係数%）】

	複雑性尿路感染症患者		複雑性腹腔内感染症患者	
	タゾバクタム	セフトロザン	タゾバクタム	セフトロザン
例数	103	103	97	97
C _{max} (μg/mL)	18.7 (36.5)	72.7 (32.8)	17.8 (53.6)	63.0 (47.0)
AUC ₀₋₂₄ , ss (μg・hr/mL)	32.7 (42.1)	215 (33.0)	31.1 (68.8)	179 (49.2)
t _{1/2} (hr)	1.34 (22.3)	2.68 (28.3)	1.35 (31.4)	2.40 (28.1)

注) クレアチニンクリアランスが30～50mL/minの患者では本剤750mgを投与した。[16.6.1参照]

表4 日本人を含む人工呼吸器を装着している院内肺炎患者に本剤3gを60分かけて点滴静注で8時間ごとに反復投与した際の定常状態時の薬物動態パラメータ【幾何平均（幾何変動係数%）】

	タゾバクタム	セフトロザン
例数	247	247
C _{max} (μg/mL)	24.2 (41.6)	96.1 (43.3)
AUC ₀₋₂₄ , ss (μg・hr/mL)	56.1 (73.7)	341 (55.2)
t _{1/2} (hr)	2.89 (40.0)	3.48 (46.2)

注) クレアチニンクリアランスが50mL/min超の患者のデータ

16.3 分布

ヒトでの血漿蛋白結合率はタゾバクタムが約30%、セフトロザンが約16%～21%である。健康成人51例に本剤1.5gを単回静脈内投与したとき、定常状態における分布容積の平均値（変動係数%）はタゾバクタムで18.2L（25%）、セフトロザンで13.5L（21%）であり、細胞外液量と同程度であった⁶⁾。肺炎患者（22例）に本剤3g（又はCL_{CR}に基づいて調節した用量）を60分かけて8時間ごとに点滴静注したとき、肺上皮被覆液（ELF）中のタゾバクタム及びセフトロザンの濃度は投与間隔を通して、それぞれ1μg/mL超及び8μg/mL超であった。非結合型薬物のAUCのELF/血漿比はタゾバクタムで約0.62、セフトロザンで約0.50であった³⁾（外国人データ）。

16.4 代謝

タゾバクタムはβ-ラクタム環の加水分解により不活性化代謝物のM1に代謝される^{7),8)}。セフトロザンは主に未変化体として尿中に排泄され⁹⁾、ほとんど代謝されない（外国人データ）。

16.5 排泄

タゾバクタム、タゾバクタム代謝物M1及びセフトロザンは腎臓を介して排泄される。本剤1.5gを健康成人男性に単回静脈内投与したとき、タゾバクタムは投与量の80%超が未変化体として排泄され、残りは代謝物M1として排泄された。セフトロザンは投与量の95%超が未変化体として尿中に排泄された。単回投与後のセフトロザンの腎クリアランス（3.41～6.69L/hr）は全身血漿クリアランス（4.10～6.73L/hr）及び非結合型セフトロザンの糸球体ろ過量と同程度であることから、セフトロザンは腎臓の糸球体ろ過により排泄されと考えられた。腎機能が正常な健康成人における終末相消失半減期の平均値は、タゾバクタムが約1時間、セフトロザンが約2～3時間であった¹⁰⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

軽度、中等度及び重度の腎機能障害者では腎機能正常者と比較し、タゾバクタムの用量補正したAUCの幾何平均がそれぞれ約1.3倍、2倍及び4倍に、セフトロザンの用量補正したAUCの幾何平均がそれぞれ約1.3倍、2.5倍及び5倍に増加した^{1),11)}。また、タゾバクタム及びセフトロザンの投与量の約2/3が血液透析により除去される¹⁾（外国人データ）。軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際のタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータを表5に示す。[7.1、9.2、16.1.2参照]

表5 軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常者に本剤を60分かけて点滴静注で単回投与した際の薬物動態パラメータ【幾何平均（幾何変動係数%）】

腎機能障害の程度	用量	タゾバクタム		セフトロザン	
		C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)
軽度（CL _{CR} 60～89mL/min） (6例)	1.5g	22.1 (15.9)	34.8 (13.5)	98.7 (24.7)	307 (10.9)
正常（CL _{CR} 90mL/min以上） (5例) †	1.5g	16.4 (9.3)	27.0 (17.3)	76.0 (13.3)	244 (20.5)
中等度（CL _{CR} 30～59mL/min） (7例)	1.5g	26.4 (6.9)	65.1 (20.9)	85.0 (25.2)	556 (37.8)
正常（CL _{CR} 90mL/min以上） (6例) ‡	1.5g	20.0 (27.9)	32.8 (15.8)	76.1 (51.5)	224 (25.7)
重度（CL _{CR} 30mL/min未満） (6例)	750mg	15.2 [§] (22.2)	52.4 [§] (26.5)	49.9 [§] (27.8)	537 [§] (23.1)

† 軽度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者

‡ 中等度腎機能障害者と性別、年齢及びBMIでマッチングさせた腎機能正常者

§ 算術平均（変動係数%）

16.6.2 肝機能障害者

タゾバクタム及びセフトロザンは肝臓で代謝されず、本剤の消失は肝機能障害の影響を受けないと考えられる。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

タゾバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT1及びOAT3）の基質である。また、タゾバクタムはヒトOAT1及びOAT3を阻害し、そのIC₅₀値はそれぞれ118μg/mL及び147μg/mLであった。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

タゾバクタム及びセフトロザンがOAT1及びOAT3の基質（フロセミド）、CYP1A2の基質（カフェイン）並びにCYP3A4の基質（ミダゾラム）の薬物動態に及ぼす影響を表6に示す⁹⁾（外国人データ）。

表6 併用薬の薬物動態に対する本剤の影響

併用薬	用量・用法		例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比 併用時/非併用時 (90%信頼区間)	
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC _{0-∞}
フロセミド	20mg 単回経口 †	1.5g静注 8時間ごと	16	0.83 (0.63, 1.10)	0.87 (0.73, 1.04)
カフェイン	200mg 単回経口 ‡	1.5g静注 8時間ごと	16	0.97 (0.91, 1.04)	1.10 (1.05, 1.16)
	200mg 単回経口 §		16	1.00 (0.93, 1.06)	1.06 (1.01, 1.12)
ミダゾラム	2mg 単回経口 ‡	1.5g静注 8時間ごと	16	0.99 (0.92, 1.07)	1.07 (1.02, 1.12)
	2mg 単回経口 §		16	1.15 (1.06, 1.23)	1.23 (1.17, 1.29)

† 本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の1日目に投与

‡ 本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の4日目に投与

§ 本剤を8時間ごとに7日間19回投与した際の7日目に投与

|| AUC_{0-∞}は10例

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈膀胱炎、腎盂腎炎〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（014試験）

腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎患者を対象に、本剤1.5gを1日3回、7日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験を実施した。疾患別の有効率（投与終了後7日目の細菌学的効果）を表1に示す。また、原因菌別細菌学的効果を表2に示す¹²⁾。投与終了後7日目の敗血症に対する臨床効果（Microbiologically Evaluable集団）は57.1%（8/14例）であり、細菌学的効果（Microbiologically Evaluable集団）は100%（13/13例）であった¹³⁾。

表1 014試験における有効率 †

尿路感染症	細菌学的効果
全体	72/95 (75.8)
複雑性膀胱炎	21/26 (80.8)
腎盂腎炎	51/69 (73.9)
単純性腎盂腎炎	37/42 (88.1)
複雑性腎盂腎炎	14/27 (51.9)

例数 (%)

† Microbiological modified intent-to-treat集団

表2 014試験における原因菌別細菌学的効果 †

	尿路感染症
大腸菌	64/81 (79.0)
シトロバクター属	1/1
クレブシエラ属	3/8 (37.5)
エンテロバクター属	1/2
プロテウス属	5/5 (100)
緑膿菌	1/1

例数 (%)

† Microbiological modified intent-to-treat集団

本剤の投与を受けた114例中20例（17.5%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢6例（5.3%）、ALT増加6例（5.3%）、AST増加4例（3.5%）、γ-GTP増加2例（1.8%）、肝機能異常2例（1.8%）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）

腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎患者を対象に、本剤1.5gを1日3回、7日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、レボフロキサシン注射液を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。投与終了後7日目の細菌学的効果（Microbiological modified intent-to-treat集団）は、本剤群79.0%（313/396例）及び対照群70.1%（281/401例）であった¹⁴⁾。本剤の投与を受けた530例中55例（10.4%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛10例（1.9%）、悪心7例（1.3%）、AST増加7例（1.3%）、ALT増加6例（1.1%）であった。

〈腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（013試験）

胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍又は腹膜炎患者を対象に、本剤1.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを、1日3回、4～14日間点滴静注したと

きの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験を実施した。
疾患別の有効率（投与開始後28日目の臨床効果）を表3に示す。また、原因菌別細菌学的効果を表4に示す¹⁵⁾。[7.2参照]

表3 013試験における有効率[†]

腹腔内感染症	臨床効果
全体	87/100 (87.0)
胆嚢炎	27/30 (90.0)
肝膿瘍	8/8 (100)
腹腔内膿瘍	61/68 (89.7)
腹膜炎	58/67 (86.6)

例数 (%)

† 1回以上治験薬が投与された集団

表4 013試験における原因菌別細菌学的効果[†]

	腹腔内感染症
レンサ球菌属	24/26 (92.3)
大腸菌	38/43 (88.4)
シトロバクター属	6/6 (100)
クレブシエラ属	17/18 (94.4)
エンテロバクター属	3/4 (75.0)
プロテウス属	1/1
緑膿菌	8/9 (88.9)

例数 (%)

† Microbiological intent-to-treat集団

本剤の投与を受けた100例中19例（19.0%）に副作用が認められた。主な副作用はAST増加11例（11.0%）、ALT増加9例（9.0%）、下痢3例（3.0%）、悪心2例（2.0%）であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）

胆嚢炎、肝膿瘍、腹腔内膿瘍又は腹膜炎患者を対象に、本剤1.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを、1日3回、4～14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロペネム注射液を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。投与開始後26～30日目の臨床効果（Intent-to-treat集団）は、本剤＋メトロニダゾール群83.8%（399/476例）及び対照群85.8%（424/494例）であった¹⁶⁾。[7.2参照]

本剤の投与を受けた472例中38例（8.1%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢12例（2.5%）、悪心10例（2.1%）であった。

〈敗血症、肺炎〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（008試験）

人工呼吸器を装着している院内肺炎患者726例（日本人13例、うち本剤投与5例を含む）を対象に、本剤3gを1日3回、8～14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロペネムを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本試験では、治験薬投与開始時からベースライン時の下気道検体の培養結果が得られるまでの期間は、すべての被験者に対してグラム陽性菌に対する経験的治療（リネゾリド又は代替抗菌薬の投与）を行うことが規定されていた。投与終了後7～14日目の臨床効果（Intent-to-treat集団）は、本剤群54.4%（197/362例）及び対照群53.3%（194/364例）であり、投与開始後28日の全死亡率（Intent-to-treat集団）は、本剤群24.0%（87/362例）及び対照群25.3%（92/364例）であった。原因菌別細菌学的効果を表5に示す。

投与終了後7～14日目の敗血症に対する臨床効果（敗血症評価対象集団）は本剤群24.6%（15/61例）、対照群17.9%（7/39例）であり、細菌学的効果（敗血症評価対象集団）は本剤群49.2%（30/61例）、対照群41.0%（16/39例）であった¹⁷⁾。[5.2、7.3参照]

表5 008試験における原因菌別細菌学的効果[†]

	細菌学的効果
大腸菌	43/51 (84.3)
シトロバクター属	7/8 (87.5)
クレブシエラ属	80/106 (75.5)
エンテロバクター属	12/18 (66.7)
セラチア属	12/19 (63.2)
プロテウス属	21/27 (77.8)
インフルエンザ菌	20/22 (90.9)
緑膿菌	47/63 (74.6)

例数 (%)

† Microbiological intent-to-treat集団

本剤の投与を受けた361例中38例（10.5%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢4例（1.1%）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎4例（1.1%）、肝酵素上昇4例（1.1%）、肝機能検査異常4例（1.1%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タゾバクタムは多くのAmblerクラスAのβ-ラクタマーゼ（CTX-M、SHV、TEM）に対して阻害作用を示すことによりセフトロザンが加水分解されることを防ぐ。セフトロザンはセファロスポリン系に属する抗菌薬で、細菌のペニシリン結合蛋白質に作用し、細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す¹⁸⁾。本剤は、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼや他のタイプのβ-ラクタマーゼ（TEM、SHV、CTX-M、OXA）産生の腸内

細菌科細菌に対して抗菌活性を示し、また、染色体性AmpC産生、菌体外膜蛋白質のポーリン（OprD）欠損あるいは排出ポンプ（MexXY、MexAB）の亢進した緑膿菌に対しても抗菌活性を示す¹⁹⁾。

18.2 抗菌作用

本剤は、レンサ球菌属、腸内細菌科細菌（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、プロテウス属等）、インフルエンザ菌、緑膿菌に対して抗菌活性を示す²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タゾバクタムナトリウム（Tazobactam Sodium）

略号：TAZ

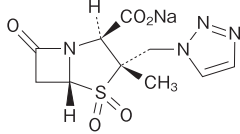
化学名：Monosodium (2S,3S,5R) -3-methyl-7-oxo-3- (1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmethyl) -4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxide

分子式：C₁₀H₁₁N₄NaO₅S

分子量：322.27

性状：白色～淡黄白色の粉末で、水に溶けやすく、エタノール（99.5）又はアセトンに溶けにくい。

構造式：



一般名：セフトロザン硫酸塩（Ceftolozane Sulfate）

略号：CTLZ

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

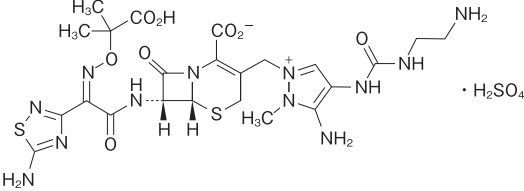
分子式：C₂₃H₃₀N₁₂O₈S₂・H₂SO₄

分子量：764.77

性状：白色の粉末で、水にやや溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融点：約170℃（分解）

構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

1バイアル × 10

23. 主要文献

- 社内資料：重度腎機能障害者対象海外臨床試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2、CTD 2.7.2.3）
- 社内資料：日本人健康成人対象海外単回投与試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2）
- 社内資料：肺炎患者対象肺移行性試験（2019年12月20日承認、CTD 2.7.2.2）
- 社内資料：日本人患者対象国内反復投与試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2）
- 社内資料：肺炎患者の母集団薬物動態解析（2019年12月20日承認、CTD 2.7.2.3）
- 社内資料：健康成人対象海外単回投与試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.2）
- Halstenson CE, et al. J Clin Pharmacol. 1994; 34: 1208-17.
- Sörgel F, et al. J Antimicrob Chemother. 1993; 31 (Suppl. A) : 39-60.
- 社内資料：薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.2）
- 社内資料：健康成人対象海外試験の単回投与時の薬物動態の検討（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.3）
- 社内資料：軽度及び中等度腎機能障害者対象海外臨床試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.3）
- 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（014試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.3）
- 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（014試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.3.3）
- 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（10-04/05試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.3）

- 15) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（013試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.3）
- 16) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（10-08/09試験）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.3）
- 17) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（008試験）（2019年12月20日承認、CTD 2.7.6.3）
- 18) Moyá B, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 3933-7.
- 19) Takeda S, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 826-30.
- 20) 日高裕介， 他．日本化学療法学会雑誌． 2018; 66: 567-77.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

貯 法：室温保存
有効期間：2年

処方箋医薬品^(注)

セフェム系抗生物質製剤
日本薬局方 注射用セフトジジム
セフトジジム 静注用0.5g「サワイ」
セフトジジム 静注用1g「サワイ」
CEFTAZIDIME for Intravenous Injection [SAWAI]

(注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	0.5g	1g
承認番号	22200AMX00686000	22100AMX02346000
販売開始	2011年6月	2005年9月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

品 名	セフトジジム静注用0.5g 「サワイ」	セフトジジム静注用1g 「サワイ」
有効成分 [1バイアル中]	日局セフトジジム水和物 0.5g(力価)	1g(力価)
添加剤	乾燥炭酸ナトリウム	

3.2 製剤の性状

品 名	セフトジジム静注用0.5g 「サワイ」	セフトジジム静注用1g 「サワイ」
剤形・性状	白色～淡黄白色の粉末、用時溶解して用いる注射剤	
pH	5.8～7.8[100mg(力価)/mL溶液]	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.7[0.5g(力価)/10mL注射用水] 約2[0.5g(力価)/10mL生理食塩液] 約2[0.5g(力価)/10mL 5%ブドウ糖注射液]	

4. 効能又は効果**〈適応菌種〉**

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、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、シュドモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ピビアを除く)

〈適応症〉

敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎

5. 効能又は効果に関連する注意**〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎〉**

「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

6. 用法及び用量

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

通常、小児には1日40～100mg(力価)/kgを2～4回に分割し静脈内に注射する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて1日量を150mg(力価)/kgまで増量し、2～4回に分割投与する。

通常、未熟児・新生児の生後0から3日齢には1回20mg(力価)/kgを1日2～3回、また、生後4日齢以降には1回20mg(力価)/kgを1日3～4回静脈内に注射する。なお、難治性又は重症感染症

には、症状に応じて1日量を150mg(力価)/kgまで増量し、2～4回に分割投与する。

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、電解質液また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。

7. 用法及び用量に関連する注意

腎機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び尿中排泄率の低下が認められ、血中濃度が増大するので、腎機能障害の程度に応じて投与量、投与間隔の調節が必要である。[8.3、9.2.1、11.1.2、11.1.8参照]

下表に投与法の一例を示す²⁾(外国人データ)。

腎機能検査値		投与法	
クレアチニン クリアランス (mL/min)	血清クレアチニン (mg/dL)	1回投与量 [g(力価)]	投与間隔 (時間)
50～31	1.7～2.3	1.0	12
30～16	2.3～4.0	1.0	24
15～6	4.0～5.6	0.5	24
<5	>5.6	0.5	48

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.2.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

8.2.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

8.2.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

8.3 本剤の投与に際しては定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、定期的に肝機能、血液等の検査を行うことが望ましい。[7.、9.2.1、11.1.2、11.1.3、11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

9.1.1 セフェム系又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者(ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)

[8.2、11.1.1参照]

9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。[9.8.2参照]

9.2 腎機能障害患者**9.2.1 高度の腎障害のある患者**

投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。血中濃度が持続する。[7.、8.3、11.1.2、11.1.8参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行が報告されている。

9.8 高齢者

次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

9.8.1 生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。

9.8.2 ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。
[9.1.3参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 フロセミド等	動物実験(ラット)でフロセミド等の利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。腎機能に注意する。	機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン-アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。 危険因子：高度の腎障害
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(各0.1%未満)

不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、気管支痙攣、呼吸困難、顔面潮紅、血管性浮腫等があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.1参照]

11.1.2 急性腎障害等の重篤な腎障害(頻度不明)

[7.、8.3、9.2.1参照]

11.1.3 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少(各0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明)
[8.3参照]

11.1.4 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)
腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1.5 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)(いずれも頻度不明)

11.1.6 間質性肺炎、PIE症候群(いずれも頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)
AST、ALT、 γ -GTP等の著しい上昇を伴う急性肝炎、肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.8 精神神経症状(頻度不明)
脳症、昏睡、意識障害、痙攣、振戦、ミオクローヌス等の精神・神経症状があらわれることがある。特に、腎機能障害患者で減量を行わなかった場合にあらわれやすい。[7.、9.2.1参照]

11.2 その他の副作用

	0.1%～1.8%	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、発熱	蕁麻疹、紅斑、そう痒	
血液	顆粒球減少、好酸球増多	貧血、血小板増多	リンパ球増多
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH、 γ -GTP等の上昇	黄疸、ビリルビン等の上昇	
腎臓	BUN等の上昇	クレアチニン等の上昇	
消化器	下痢	悪心、嘔吐、腹痛、食欲不振	
菌交代症		口内炎、カンジダ症	
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他		めまい、頭痛、味覚障害、口渇感	しびれ

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

12.2 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

13. 過量投与

13.1 症状

大脳刺激により、痙攣、意識障害等の精神・神経症状を起こすことがある。

13.2 処置

本剤の血中濃度は透析により下げることができる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 注射液の調製法

本剤には溶解補助剤として日局乾燥炭酸ナトリウムが配合されているため溶解時に炭酸ガスが発生しバイアル内が陽圧となるので、次のように2段階で調製する。下記溶解液量をバイアルに注入溶解し静脈内投与に際しては下記投与液量に希釈し投与する。溶解にあたっては溶解方法についての説明書を読んで行うこと。点滴静注を行う場合、注射用水を用いると溶液が等張とならないため用いないこと。

本剤	溶解液	溶解液量	投与液量
0.5g	日局注射用水	3mL	10mL
1g	日局生理食塩液 5%日局ブドウ糖注射液	5mL	20mL

14.1.2 配合時

配合変化データを参照すること。次の注射剤と混合後、配合変化を起こすことが確認されているので注意すること。

- (1)バンコマイシン塩酸塩、ガベキサートメシル酸塩、プロムヘキシン塩酸塩、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、カンレノ酸カリウム、ジビリダモールと配合すると白濁・沈殿を生じることがあるため、混注しないこと。
- (2)フルオロウラシル、テガフル、アミノフィリン水和物と配合すると時間の経過とともに本剤の力価が低下することがあるため、速やかに使用すること。
- (3)本剤の安定性が低下するため、炭酸水素ナトリウム注射液を溶解や希釈に用いないこと。

14.1.3 調製後

調製後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも室温保存で6時間、冷蔵庫保存で72時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

静脈内大量投与により血管痛、血栓性静脈炎等を起こすことがあるので、これを予防するため注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分に注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペニシリン結合蛋白分画1A、1B、3に対し、高い親和性を示し、細菌の細胞壁合成(細胞壁ペプチドグリカン架橋形成)を阻害する^{3)、4)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セフトジジム水和物(Ceftazidime Hydrate)

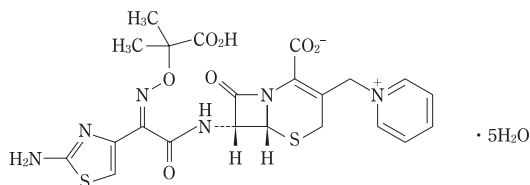
略 号：CAZ

化学名：(6*R*, 7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetyl-amino]-3-(pyridinium-1-ylmethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate pentahydrate

分子式：C₂₂H₂₂N₆O₇S₂・5H₂O

分子量：636.65

構造式：



性 状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。水に溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(95)に極めて溶けにくい。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈セフトジジム静注用0.5g「サワイ」〉

10バイアル

〈セフトジジム静注用1g「サワイ」〉

10バイアル

23. 主要文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) Richards, D. M. et al. : Drugs, 1985 ; 29 : 105-161
- 3) 横田健他 : Chemotherapy, 1983 ; 31 (S-3) : 17-21
- 4) 杉中秀寿他 : Chemotherapy, 1983 ; 31 (S-3) : 119-124

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

★添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

セフトアジジム／アビバクタム

1.8 添付文書（案）
1.8.1 添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号

876139

貯 法：室温

有効期間：3 年

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

注射用アビバクタムナトリウム・セフトアジジム水和物

処方箋医薬品^(注)

ザビセフタ[®]配合点滴静注用

Zavicefta[®] Combination for Intravenous Infusion 2.5g

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	〇〇〇〇〇
販売開始	-

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 [9.1.1 参照]
- 2.2 他のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、モノバクタム系、カルバペネム系等）に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー等）の既往歴のある患者 [9.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1 バイアル中
	アビバクタムナトリウム 543.5mg（アビバクタムとして 500mg） 日局 セフトアジジム水和物 2329.7mg（セフトアジジムとして 2000mg）
添加剤	乾燥炭酸ナトリウム 232.9mg

注：本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。

3.2 製剤の性状

外観	白色～微黄色の粉末
pH	5.5～7.5 [1 バイアルを注射用水 10mL に溶解]

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の使用に際しては、β-ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性の原因菌による感染症である場合に投与すること。

〈肺炎〉

5.2 臨床試験の対象が院内肺炎（人工呼吸器関連肺炎を含む）患者であったことを踏まえ、適切な患者に投与すること。
[17.1.4 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には 1 回 2.5g（アビバクタムとして 0.5g／セフトアジジムとして 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 腎機能障害のある患者（CL_{cr}が50mL/min以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること。[8.3、9.2、9.8.2、11.1.8、16.6.1 参照]

クレアチニンクリアランス（CL _{cr} ） ^{a)}	本剤投与量 ^{b)}
31～50mL/min	本剤1回1.25g（アビバクタム0.25g/セフトジジム1g）を1日3回投与
16～30mL/min	本剤1回0.9375g（アビバクタム0.1875g/セフトジジム0.75g）を1日2回投与
6～15mL/min ^{c)}	本剤1回0.9375g（アビバクタム0.1875g/セフトジジム0.75g）を1日1回投与
血液透析中の末期腎不全患者 （6mL/min未満） ^{c) d)}	本剤1回0.9375g（アビバクタム0.1875g/セフトジジム0.75g）を2日に1回投与

a) Cockcroft-Gault 式により算出

b) いずれの用量も2時間かけて投与する。

c) 本剤は血液透析により除去されるため、血液透析日は透析後に投与すること。[13. 参照]

d) 臨床試験において、CL_{cr}が6mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

〈腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

7.2 本剤単独投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。併用するメトロニダゾール注射液の用法及び用量、使用上の注意等は、メトロニダゾール注射液の電子添文に従うこと。[17.1.1、17.1.2、17.1.5 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11.1.1 参照]

8.1.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質によるアレルギー歴は必ず確認すること。

8.1.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

8.1.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

8.2 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.3 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること。また、定期的に肝機能、血液等の検査を行うことが望ましい。[7.1、9.2、9.8.2、11.1.3、11.1.4、11.1.7 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、モノバクタム系、カルバペネム系等）に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）慎重に投与すること。アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1、2.2、11.1.1 参照]

9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。[9.8.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

用量調節が必要である。セフトジジム及びアビバクタムの血漿中濃度が増加するおそれがある。[7.1、8.3、9.8.2、11.1.8、16.6.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギにおいて、アビバクタムの胎盤通過が認められた¹⁾。また、ラットにおいて、アビバクタムを妊娠及び授乳期に投与したところ、出生児において尿管と腎盂の拡張が認められた²⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。セフトジジムは少量がヒト母乳中へ移行することが報告されている。アビバクタムはラットにおいて乳汁移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

次の点に注意し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

9.8.1 生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。

9.8.2 一般的に腎機能が低下しているため、用量選択には注意が必要である。[7.1、8.3、9.2、16.6.1 参照]

9.8.3 ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。[9.1.3 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド [16.7.1 参照]	アビバクタムの血中濃度が上昇する可能性がある。プロベネシドの併用は推奨しない。	プロベネシドがOAT1及びOAT3を阻害し、腎尿細管からの排泄を阻害することによりアビバクタムの血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 フロセミド等	動物実験（ラット）でフロセミド等の利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。 腎機能に注意する。	機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン-アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。 危険因子：高度の腎障害
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏反応があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.16%）

クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1.3 急性腎障害等の重篤な腎障害（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.4 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血（いずれも頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.5 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）（いずれも頻度不明）

11.1.6 間質性肺炎、PIE 症候群（いずれも頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP 等の著しい上昇を伴う急性肝炎、肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.8 精神神経症状（頻度不明）

脳症、昏睡、意識障害、痙攣、振戦、ミオクローヌス等の精神・神経症状があらわれることがある。特に、腎機能障害患者で減量を行わなかった場合にあらわれやすい。[7.1、9.2 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		カンジダ症（外陰部膣カンジダ症、口腔カンジダ症を含む）、尿路感染	
血液及びリンパ系障害		直接クームス試験陽性	白血球減少、リンパ球増加、血小板増加、好酸球増加
代謝及び栄養障害		低カリウム血症、食欲減退、低ナトリウム血症	
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、錯感覚	
心臓障害		頻脈	
血管障害		静脈炎、高血圧	
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、口内炎、腹部膨満、便秘、味覚不全	
肝胆道系障害		AST 増加、ALT 増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能異常、肝機能検査値上昇、胆汁うっ滞	γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症、紅斑、皮膚炎、蕁麻疹	斑状丘疹状皮膚疹
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	血中尿素増加
一般・全身障害及び投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱	注入部位静脈炎
臨床検査		心電図 QT 延長	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

12.2 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

13. 過量投与

本剤は血液透析により体内から部分的に除去される。[7.1、16.6.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1バイアルにつき10mLの注射用水を加え、ゆっくりと振り溶解する。本剤溶解時に炭酸ガスが発生しバイアル内が陽圧になることから、注射針等を用いてガスを抜くこと。

14.1.2 溶解後速やかに、生理食塩水、5%ブドウ糖液、乳酸リンゲル液のいずれかが入った点滴ボトル/バッグに、下表を参考に、希釈後のセフトアジジムとしての最終濃度が8~40mg/mLになるように適切な量の溶解液を注入して希釈する。調製した点滴バッグは静かに転倒混和すること。バイアル内の本剤溶解開始から30分以内に調製を完了すること。1回の調製にバイアル内の全量を使用しない場合、残った溶液は廃棄すること。

本剤投与量	溶解後のバイアルから採取する容量	点滴ボトル/バッグ中の希釈後の最終容量
2.5g (アビバクタム 0.5g/セフトアジジム 2g)	全量 (約12mL)	50~250mL
1.25g (アビバクタム 0.25g/セフトアジジム 1g)	6mL	25~125mL
0.9375g (アビバクタム 0.1875g/セフトアジジム 0.75g)	4.5mL	19~93mL

14.1.3 薬液濃度をセフトアジジムとして8mg/mLに調製後、25℃で6時間まで、また、2~8℃で12時間まで保存した後、25℃で4時間まで安定性が確認されている。セフトアジジムとして8mg/mLを超え、40mg/mL以下に調製後は、25℃で4時間まで安定性が確認されている。

14.1.4 他の薬剤との混合は避けること。配合変化のデータは限られている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性にアビバクタム0.5g及びセフトアジジム2gを併用して、2時間かけて単回点滴静注したときのアビバクタム及びセフトアジジムの薬物動態パラメータは以下のとおりである³⁾。

	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}^{b)}$ (h)
アビバクタム	7	15.9 (14)	1.97 (1.97-1.97)	45.5 (12)	1.35 \pm 0.113
セフトアジジム	7	110 (14)	1.97 (1.97-2.25)	354 (13)	1.68 \pm 0.156

幾何平均値 (%幾何変動係数)

a) 中央値 (範囲)

b) 算術平均値 \pm 標準偏差

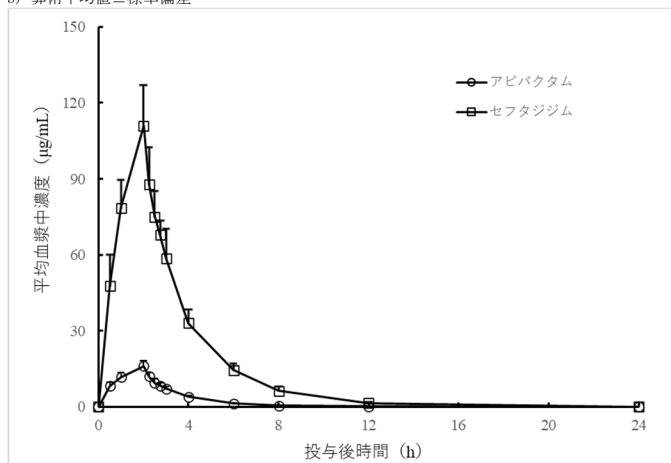


図1 日本人健康成人男性にアビバクタムとセフトアジジンを併用して単回点滴静注したときの血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差)

16.1.2 反復投与

日本人複雑性腹腔内感染症、複雑性尿路感染症及び院内肺炎患者に本剤2.5gを2時間かけて点滴静注で1日3回反復投与したときの、母集団薬物動態解析に基づく定常状態時のアビバクタム及びセフトアジジムの薬物動態パラメータは以下のとおりである⁴⁾。

	複雑性腹腔内感染症患者		複雑性尿路感染症患者		院内肺炎患者	
	アビバクタム	セフトアジジム	アビバクタム	セフトアジジム	アビバクタム	セフトアジジム
例数	58	58	32	32	13	13
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	13.3 (27)	76.9 (22)	16.9 (59)	96.5 (19)	14.4 (46)	76.9 (35)
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	123 (34)	797 (29)	166 (51)	1060 (22)	160 (60)	935 (53)

幾何平均値 (%幾何変動係数)

16.3 分布

日本人健康成人男性 7 例にアビバクタム 0.5g とセフトアジジム 2g を併用して 1 日 3 回反復点滴静注したとき、定常状態時のアビバクタム及びセフトアジジムの分布容積（幾何平均値）はそれぞれ 19.9L 及び 13.3L であった³⁾。

健康成人男性 43 例にアビバクタムとセフトアジジムを 2 時間かけて 1 日 3 回反復点滴静注したとき、気管支気道上皮被覆液中のアビバクタム及びセフトアジジムの曝露量は血漿中の約 30% であり、気道上皮被覆液中に移行することが示された⁵⁾（外国人データ）。

アビバクタム及びセフトアジジムのヒト血漿タンパク結合率はそれぞれ約 8% 及び 15% であった（*in vitro*）⁶⁾。

16.4 代謝

アビバクタム及びセフトアジジムはほとんど代謝を受けない⁷⁾。

16.5 排泄

アビバクタム及びセフトアジジムは主に尿中に未変化体として排泄される。日本人健康成人男性 7 例にアビバクタム 0.5g とセフトアジジム 2g を併用して 1 日 3 回反復点滴静注したとき、最終投与開始後 24 時間までの尿中未変化体の排泄率（幾何平均値）はアビバクタムで 95%、セフトアジジムで 96% であった³⁾。

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-アビバクタム 0.5g を 60 分かけて点滴静注したとき、投与放射能の約 97% が尿中、約 0.2% が糞中に排泄された。血漿中及び尿中の主要な薬物関連成分は未変化体であり、アビバクタムは主に腎臓から排泄されることが示唆された。アビバクタムの腎クリアランスは糸球体ろ過量を上回っていたことから、アビバクタムの腎排泄には糸球体ろ過だけでなく能動的尿細管分泌が関与していることが示唆された⁸⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

腎機能正常患者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者並びに血液透析を要する末期腎不全患者にアビバクタム 0.1g を 30 分かけて単回点滴静注又はセフトアジジム 15mg/kg を 3 分かけて単回点滴静注したときの AUC_{inf} は以下のとおりであり、アビバクタム及びセフトアジジムの AUC_{inf} は腎機能障害の程度に応じて増大した。血液透析を要する末期腎不全患者では、4 時間の血液透析により、アビバクタム及びセフトアジジムのいずれも約 55% が除去された^{9,10)}（外国人データ）。[7.1、9.2、9.8.2、13. 参照]

腎機能の分類 (クレアチニンクリアランス) a)	AUC _{inf} (μg·h/mL)					
	アビバクタム			セフトアジジム		
	例数	幾何平均値	正常との比	例数	幾何平均値	正常との比
腎機能正常 (81 mL/min 以上)	6	6.68		5	126	
軽度腎機能障害 (51~80 mL/min)	6	17.5	2.62	3	294	2.33
中等度腎機能障害 (31~50 mL/min)	6	25.6	3.83	2	342	2.71
重度腎機能障害 (16~30 mL/min)	4	48.1	7.20	5	760	6.03
重度腎機能障害 (6~15 mL/min)	2	45.1	6.75	4	1150	9.13
末期腎不全 (血液透析後投与)	6	131	19.6	4	2284	18.1

a) Cockcroft-Gault 式を用いて算出

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

アビバクタムは OAT1 及び OAT3 の基質である。*In vitro* で、プロベネシドは OAT1 及び OAT3 を介したアビバクタムの取り込みを 56%~70% 阻害した¹¹⁾。[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈敗血症、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

17.1.1 国内第 3 相試験 (C3591036 試験)

複雑性腹腔内感染症患者 60 例を対象に本剤 2.5g 及びメトロニダゾール注射液 0.5g を 8 時間間隔で、5~14 日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検、非対照試験を実施した。主要評価項目である投与開始後 28 日目 [test of cure (TOC) 来院] での臨床効果 [clinically evaluable (CE) 集団] は、90.0% (36/40 例) であった。本試験における敗血症の基準に基づく患者^{注)} 2 例 (extended-microbiologically evaluable at TOC 集団) の投与開始後 28 日目 (TOC 来院) での臨床効果は、100.0% (2/2 例) であった¹²⁾。

本剤及びメトロニダゾールの投与を受けた 60 例中 7 例 (11.7%) に副作用が認められた。主な副作用は下痢 5 例 (8.3%) であった。[7.2 参照]

注) 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 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) の合計スコアが 2 以上。非 ICU 患者では quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) の 2 項目以上に該当。

微生物学的基準：ペ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。

〈腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

17.1.2 海外第 3 相試験 (RECLAIM 試験)

複雑性腹腔内感染症患者 1058 例 [本剤+メトロニダゾール群 (520 例) 及び対照群 (523 例) (modified intent-to-treat: MITT 集団)] を対象に本剤 2.5g 及びメトロニダゾール注射液 0.5g を 8 時間間隔で、5~14 日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロペネム注射液 1g を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

主要評価項目である無作為化後 28 日目（TOC 来院）での臨床効果（MITT 集団ならびに CE 集団）は、表 1 のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性マージン-12.5%を上回ったことから、本剤+メトロニダゾール群の対照群に対する非劣性が検証された¹³⁾。

表 1

臨床効果	本剤+メトロニダゾール群	対照群	群間差 ^{a)} (95%信頼区間 ^{b)})
MITT 集団	N=520	N=523	
治癒	429 (82.5%)	444 (84.9%)	-2.4% (-6.90%, 2.10%)
CE 集団	N=410	N=416	
治癒	376 (91.7%)	385 (92.5%)	-0.8% (-4.61%, 2.89%)

a) 群間差=(本剤+メトロニダゾール群)-対照群

b) Miettinen-Nurminen 法により信頼区間を算出した。

本剤及びメトロニダゾールの投与を受けた 529 例中 35 例（6.6%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢 9 例（1.7%）、悪心 6 例（1.1%）であった。[7.2 参照]

〈膀胱炎、腎盂腎炎〉

17.1.3 国際共同第 3 相試験（RECAPTURE 試験）

複雑性尿路感染症（急性腎盂腎炎又はそれ以外の複雑性下部尿路感染症）患者 1020 例（無作為化例として日本人患者 55 例、うち本剤群 32 例を含む）を対象に、治験薬〔本剤 2.5g または対照薬（ドリペネム注射液 0.5g）〕を 8 時間間隔で、10 日間投与した〔5 日間以上治験薬を点滴静注した後に有効性基準を満たした場合は、規定の経口抗菌薬への切り換えが可能。試験登録時に菌血症を有する場合は最長 14 日間投与が可能〕ときの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である無作為化後 21 日目（TOC 来院）の患者ごとの微生物学的効果

〔microbiological modified intent-to-treat (mMITT) 集団〕は本剤群 77.4% (304/393 例) 及び対照群 71.0% (296/417 例) であり、群間差 (95%信頼区間) は 6.4% (0.33%, 12.36%) であった。群間差の 95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性マージン-12.5%を上回ったことから、本剤群の対照群に対する非劣性が検証された¹⁴⁾。

本剤の投与を受けた 511 例中 40 例（7.8%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 8 例（1.6%）、下痢 6 例（1.2%）であった。

〈肺炎〉

17.1.4 国際共同第 3 相試験（REPROVE 試験）

院内肺炎患者 808 例〔このうち人工呼吸器関連肺炎患者は 280 例（34.7%）〕（無作為化例として日本人 21 例、うち本剤投与 11 例を含む）を対象に、本剤 2.5g を 8 時間間隔で、7～14 日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロペネム注射液 1g を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である無作為化後 21 日目（TOC 来院）での臨床効果〔clinically modified intent-to-treat (cMITT) 集団ならびに CE 集団〕は、表 2 のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性マージン-12.5%を上回ったことから、本剤群の対照群に対する非劣性が検証された¹⁵⁾。

表 2

臨床効果	本剤群	対照群	群間差 ^{a)} (95%信頼区間 ^{b)})
cMITT 集団	N=356	N=370	
治癒	245 (68.8%)	270 (73.0%)	-4.2% (-10.76%, 2.46%)
CE 集団	N=257	N=270	
治癒	199 (77.4%)	211 (78.1%)	-0.7% (-7.86%, 6.39%)

a) 群間差=本剤群-対照群

b) Miettinen-Nurminen 法により信頼区間を算出した。

本剤の投与を受けた 405 例中 66 例（16.3%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢 17 例（4.2%）、AST 上昇 8 例（2.0%）、ALT 上昇 7 例（1.7%）、悪心 4 例（1.0%）、嘔吐 4 例（1.0%）であった。[5.2 参照]

〈腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍、膀胱炎、腎盂腎炎〉

17.1.5 海外第 3 相試験（REPRISE 試験）

セフトラジウム耐性グラム陰性菌による複雑性腹腔内感染症患者 27 例及び複雑性尿路感染症（急性腎盂腎炎又はそれ以外の複雑性下部尿路感染症）患者 305 例を対象に本剤 2.5g を 8 時間間隔で、5～21 日間投与した時の有効性及び安全性を検討することを目的として、利用可能な最善の治療法を対照とした非盲検無作為化試験を実施した。本剤群の複雑性腹腔内感染症患者はメトロニダゾール注射液 0.5g を 8 時間間隔で併用した。主要評価項目である治験薬の最終投与 7～10 日後（TOC 来院）での臨床効果（mMITT 集団）は本剤群 90.9% (140/154 例) 及び対照群 91.2% (135/148 例)〔複雑性腹腔内感染症患者では本剤群 80.0% (8/10 例) 及び対照群 54.5% (6/11 例)、複雑性尿路感染症患者では本剤群 91.7% (132/144 例) 及び対照群 94.2% (129/137 例)〕であった¹⁶⁾。

本剤の投与を受けた 164 例中 14 例（8.5%）に副作用が認められた。主な副作用は外陰部膣カンジダ症 3 例（1.8%）、悪心 2 例（1.2%）、錯感覚 2 例（1.2%）であった。[7.2 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アビバクタムは非β-ラクタム系β-ラクタマーゼ阻害薬であり、β-ラクタマーゼと共有結合を形成し、加水分解に対して安定な付加体を形成することによりβ-ラクタマーゼを阻害する。また、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ、KPC 型カルバペネマーゼ及びAmpC 型β-ラクタマーゼを含む Ambler クラス A 及びクラス C のβ-ラクタマーゼを阻害する。さらに、セフトアジジムの加水分解への関与が低いクラス D のカルバペネマーゼである OXA-48 も阻害する。セフトアジジウムは細菌のペニシリン結合蛋白質に結合し、細胞壁のペプチドグリカン合成を阻害して溶菌により殺菌作用を示す。

18.2 抗菌作用

本剤は、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、緑膿菌に対して抗菌作用を示す。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 アビバクタムナトリウム

一般的名称：アビバクタムナトリウム (Avibactam Sodium)

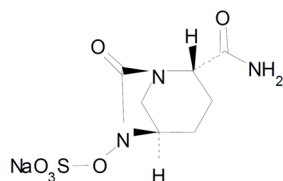
化学名：Monosodium(1*R*,2*S*,5*R*)-2-carbamoyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate

分子式：C₇H₁₀N₂NaO₆S

分子量：287.23

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末で、水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

化学構造式：



分配係数（logP）：-4 以下（1-オクタノール/水）

19.2 セフトアジジウム水和物

一般的名称：セフトアジジウム水和物 (Ceftazidime Hydrate)

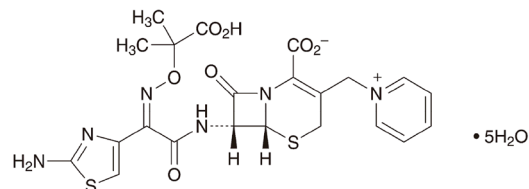
化学名：(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetylamin]-3-(pyridinium-1-ylmethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate pentahydrate

分子式：C₂₂H₂₂N₆O₇S₂・5H₂O

分子量：636.65

性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末で、水に溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール（95）に極めて溶けにくい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

10 パイアル

23. 主要文献

- 1) ラット及びウサギを用いたアビバクタムの胎盤通過に関する試験（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.6.4.4.3）
- 2) ラットを用いたアビバクタムの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（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.6.6.6.4.2）
- 3) 日本人健康成人の単回及び反復投与試験（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.2.2.2.3）
- 4) 母集団薬物動態解析（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.3.4.3.5）
- 5) 気道上皮被覆液への移行試験（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.2.2.1.4）

- 6) Crandon JL, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2012 ; 56 (12) : 6137-46.
- 7) 代謝及び排泄 (202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.3.1.1.4)
- 8) マスバランス試験 (202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.2.2.1.3)
- 9) 腎機能障害の影響試験 (202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.2.2.2.2)
- 10) Leroy A, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1984 ; 25 (5) : 638-42.
- 11) Vishwanathan K, et al. : Drug Metab Dispos. 2014 ; 42 (5) : 932-42.
- 12) 国内第 3 相試験 (C3591036 試験) (202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.6)
- 13) 海外第 3 相試験 (RECLAIM 試験) (202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.6)
- 14) 国際共同第 3 相試験 (RECAPTURE 試験) (202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.6)
- 15) 国際共同第 3 相試験 (REPROVE 試験) (202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.6)
- 16) 海外第 3 相試験 (REPRISE 試験) (202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.6)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
TEL 0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	1
略号および用語の定義一覧.....	2
1. 効能又は効果（案）とその設定根拠.....	3
1.1. 効能又は効果（案）	3
1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠	3
1.2.1. 適応菌種.....	3
1.2.2. 適応症.....	3
1.2.2.1. cIAI.....	3
1.2.2.2. cUTI	4
1.2.2.3. NP（VAP 含む）	4
1.2.2.4. 敗血症.....	4
1.2.3. まとめ.....	5
2. 用法及び用量（案）とその設定根拠.....	5
2.1. 用法及び用量（案）	5
2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠	6
2.2.1. 申請用法・用量の検討.....	6
2.2.1.1. cIAI（cIAI の M2.7.3.4）	6
2.2.1.2. cUTI（cUTI の M2.7.3.4）	6
2.2.1.3. NP（VAP を含む）（NP の M2.7.3.4）	7
2.2.1.4. 敗血症（敗血症の M2.7.3.4）	7
2.2.2. 腎機能障害患者での用量調節.....	7
2.2.3. まとめ.....	8

LIST OF TABLES

Table 1. 腎機能障害患者における用量調節.....	8
-------------------------------	---

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AVI	avibactam：アビバクタム
CAZ	ceftazidime：セフトアジジム
CAZ-AVI	ceftazidime-avibactam：セフトアジジム／アビバクタム
CE	clinically evaluable
cIAI	complicated intra-abdominal infection：複雑性腹腔内感染症
CL _{cr}	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
cMITT	clinically modified intent-to-treat
cUTI	complicated urinary tract infection：複雑性尿路感染症
eME	extended microbiologically evaluable
ESBL	extended-spectrum β -lactamase：基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ
EU	European Union：欧州連合
MIC	minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MITT	modified intent-to-treat
mMITT	microbiological modified intent-to-treat
MRIB	moderate renal impairment at baseline：ベースライン時の中等度の腎機能障害
NP	nosocomial pneumonia：院内肺炎
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PTA	probability of target attainment：目標達成確率
RECAPTURE	Studies D4280C00002 and D4280C00004 (Phase 3 cUTI)
RECLAIM	Studies D4280C00001 and D4280C00005 (Phase 3 cIAI)
RECLAIM3	Study D4280C00018 (Phase 3 cIAI)
REPRISE	Study D4280C00006 (Phase 3 cUTI and cIAI)
REPROVE	Study D4281C00001 (Phase 3 NP)
TOC	test-of-cure：治癒判定
VAP	ventilator-associated pneumonia：人工呼吸器関連肺炎

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠

1.1. 効能又は効果（案）

<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

1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

1.2.1. 適応菌種

第3相試験（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，RECAPTURE 試験，REPROVE 試験，REPRISE 試験および C3591036 試験）および 2012 年から 2021 年における国際サーベイランスから得られた臨床分離株での *in vitro* 感受性試験の結果に基づき，CAZ-AVI の抗菌活性を検討した。CAZ-AVI の抗菌活性は国内外で同程度であり，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，緑膿菌に対して MIC₉₀ 値 8 mg/L 以下で抗菌活性を示した。また，国際サーベイランスの結果から，近年においても適応菌種に対する CAZ-AVI の抗菌活性に経年変化は認められず，CAZ-AVI の国際共同試験での臨床試験結果と同程度の抗菌作用を有すると考えられた（M2.6.2.1）。これらの適応菌種が原因菌とされた各種感染症に対する有効性は 1.2.2 項に示す。

1.2.2. 適応症

1.2.2.1. cIAI

cIAI 患者を対象とした第3相試験である RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験のいずれの試験でも，主要評価項目である TOC 時点の臨床効果（RECLAIM 試験：MITT 集団および CE 集団，RECLAIM3 試験：CE 集団）について，CAZ-AVI+メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性が検証された（cIAI の M2.7.3.3.2.2）。また，患者ごとおよび原因菌別の微生物学的効果は臨床効果とほぼ一致していた（cIAI の M2.7.3.3.2.3）。日本人 cIAI 患者を対象とした国内第3相試験（C3591036 試験）でも，臨床効果および微生物学的効果について CAZ-AVI の有効性が示された（cIAI の M2.7.3.3.2.2 および M2.7.3.3.2.3）。

上記第3相試験における臨床分離株は *Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae*，*Pseudomonas aeruginosa* 等であり，CAZ-AVI はこれらに対して抗菌活性を示した（RECLAIM 試験：M2.6.2 Table 3，RECLAIM3 試験：M2.6.2 Table 4，C3591036 試験：M2.6.2 Table 1）。また，これらの試験の MIC は 2012 年から 2021 年における国際サーベイランスでの臨床分離株の *in vitro* 感受性試験での MIC（M2.6.2 Table 2）と同程度であった。

以上の結果から，cIAI に関連する疾患である腹膜炎，腹腔内膿瘍および胆嚢炎に対する CAZ-AVI の有効性が検証された。また，当該試験から得られた情報は限られているものの，CAZ-

AVIは肝膿瘍を有する患者においても有効性が期待できると考えられた（cIAIのM2.7.3.3.1.3）。

1.2.2.2. cUTI

cUTI患者を対象とした第3相試験であるRECAPTURE試験では、主要評価項目であるmMITT集団でのTOC時点の患者ごとの微生物学的効果について、ドリペネムに対するCAZ-AVIの非劣性が検証された。また、患者ごとの微生物学的効果について、CAZ-AVIの統計学的優越性（有意水準5%）も検証された（cUTIのM2.7.3.3.2.1.1）。対象例数が少ないため厳密な評価は困難であるが、微生物学的効果および臨床効果について日本人部分集団でも全体集団と同様にCAZ-AVIの有効性が示された（cUTIのM2.7.3.3.2.1.1およびM2.7.3.3.2.1.2）。

RECAPTURE試験における臨床分離株は*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*等であり、CAZ-AVIはこれらに対して抗菌活性を示した（全体集団：M2.6.2 Table 5，日本人部分集団：M2.6.2 Table 6）。また、本試験のMICは2012年から2021年における国際サーベイランスでの臨床分離株のin vitro感受性試験でのMIC（M2.6.2 Table 2）と同程度であった。

以上の結果から、cUTIに関連する疾患である膀胱炎および腎盂腎炎に対するCAZ-AVIの有効性が検証された。

1.2.2.3. NP（VAP含む）

VAPを含むNP患者を対象とした第3相試験であるREPROVE試験では、主要評価項目であるTOC時点の臨床効果（cMITT集団およびCE集団）について、メロペネムに対するCAZ-AVIの非劣性が検証された（NPのM2.7.3.3.2.1）。対象例数が少ないため厳密な評価は困難であるが、REPROVE試験の日本人部分集団でも、主要評価項目である臨床効果について、全体集団の結果と整合する結果が認められた（NPのM2.7.3.3.2.1およびM2.7.3.3.2.2.3）。

REPROVE試験における臨床分離株は*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*等であり、CAZ-AVIはこれらに対して抗菌活性を示した（全体集団：M2.6.2 Table 7，日本人部分集団：M2.6.2 Table 8）。また、本試験のMICは2012年から2021年における国際サーベイランスでの臨床分離株のin vitro感受性試験でのMIC（M2.6.2 Table 2）と同程度であった。

以上の結果から、NPに関連する疾患である肺炎に対するCAZ-AVIの有効性が検証された。

なお、抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬生薬審発1023第3号，平成29年10月23日）では「市中肺炎と院内肺炎では発現状況及び基本的病態が異なり、評価指標が異なることから、区別して扱うべき」とされていることから、効能又は効果に関連する注意として、臨床試験の対象がVAPを含むNP患者であったことを踏まえ、適切な患者にCAZ-AVIを投与するように添付文書に記載することとした（M1.8.3）。

1.2.2.4. 敗血症

国際共同試験の第3相試験5試験〔RECLAIM試験（cIAI），RECLAIM3試験（cIAI），REPRISE試験（cUTI，cIAI），RECAPTURE試験（cUTI）およびREPROVE試験（NP）〕を併合し、敗血症患者集団について有効性の追加解析を行った。その結果、疾患別の結果も考慮す

ると、臨床効果、微生物学的効果ともに CAZ-AVI 群と対照薬群で明らかな違いはなく、CAZ-AVI 群の有効性が示唆された（敗血症の M2.7.3.3.2.1）。敗血症患者集団と同様に、敗血症評価可能患者集団についても有効性の追加解析を行った。その結果、CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）、対照薬群ともに高い臨床効果、微生物学的効果を示した（敗血症の M2.7.3.3.2.2）。

日本人集団での有効性は、日本人が含まれる第 3 相試験 3 試験 [C3591036 試験（cIAI）、RECAPTURE 試験（cUTI）および REPROVE 試験（NP）] を用いて評価した。日本人の敗血症患者集団には、日本人の cIAI を対象とした C3591036 試験（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群）の 2 例が含まれた。日本人の敗血症評価可能患者集団には、CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）7 例、対照薬群 3 例が含まれた（敗血症の M2.7.3.3.1.1 および M2.7.3.3.1.2）。その結果、日本人の敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団の有効性（臨床効果および微生物学的効果）はいずれもそれぞれの全体集団と整合する結果であり、日本人の敗血症患者に対する有効性が示唆された（敗血症の M2.7.3.3.2.1 および M2.7.3.3.2.2）。

以上、例数が少ないため厳密な評価は難しいものの、CAZ-AVI の敗血症に対する有効性が示唆された。

1.2.3. まとめ

1.2.1 項および 1.2.2 項に示したように、一連の非臨床および臨床試験での検討結果から、CAZ-AVI の予定する適応菌種および適応症に対する有効性が示唆された。また、臨床試験の結果から CAZ-AVI は安全で良好な忍容性を示しており、2015 年に米国で、2016 年に EU で成人における使用について承認を取得して以降、これまでに得られた海外市販後での使用経験から、CAZ-AVI における新たな安全性上の懸念は認められていない（M2.7.4）。以上のことから、1.1 項に示した効能又は効果（案）を申請効能・効果とした。

なお、CAZ-AVI は新規の非β-ラクタム系β-ラクタマーゼ阻害薬である AVI を CAZ に配合することにより、β-ラクタム耐性菌（ESBL 産生菌やカルバペネム耐性菌を含む）の関与が確定または疑われる重篤なグラム陰性菌による感染症に対応可能とすることを目的とした薬剤である。したがって、薬剤耐性菌の蔓延を防止するための適正使用の観点から、β-ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性の原因菌による感染症である場合に本剤を投与するよう添付文書に記載し、注意喚起することとした（M1.8.3）。

2. 用法及び用量（案）とその設定根拠

2.1. 用法及び用量（案）

通常、成人には 1 回 2.5g（アビバクタムとして 0.5g/セフトアジジムとして 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。

2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

2.2.1. 申請用法・用量の検討

CAZ-AVI の申請用法・用量は、非臨床試験および臨床データを用いて検討した PTA シミュレーション、各開発段階での検討を基に選択した用法・用量を用いて実施した国内外臨床試験で得られた薬物動態、有効性および安全性の結果を総合的に検討し設定した（M2.7.2.1.5, cIAI の M2.7.3.4, cUTI の M2.7.3.4, NP の M2.7.3.4, 敗血症の M2.7.3.4）。以下に、各適応症に対する用法・用量の検討を示す。

2.2.1.1. cIAI（cIAI の M2.7.3.4）

RECLAIM および RECLAIM3 試験では、第 1 相および第 2 相試験（NXL104/2002 試験）の PK データを用いた初期の母集団 PK 解析（CAZ-MS-01）の母集団 PK モデルを用いた PTA シミュレーションした結果に基づき、腎機能正常患者または軽度の腎機能障害患者では、CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与する用法・用量を選択した。なお、cIAI 患者では複数菌感染していることが多いため、嫌気性菌への感染を考慮し、第 2 相試験および第 3 相試験では CAZ-AVI とメトロニダゾールを併用した。その結果、いずれの試験でも選択した用法・用量で有効であり、主要評価項目である TOC 時点の臨床効果で CAZ-AVI＋メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性が検証された（1.2.2.1 項）。CAZ-AVI の忍容性は良好で、新たな安全性上の懸念は認められなかった。母集団 PK 解析の最終モデル（CAZ-MS-09）による PTA 解析および仮想患者でのシミュレーションの結果から、cIAI 患者において選択した用法・用量で CAZ-AVI の十分な曝露量が得られることを確認した。この用法・用量で外国では承認されている。

日本人 cIAI 患者を対象とした第 3 相試験（C3591036 試験）では、外国での承認用法・用量を用いて実施したところ、CAZ-AVI は良好な有効性および忍容性を示した。

2.2.1.2. cUTI（cUTI の M2.7.3.4）

外国での cUTI に対するセフトジジムの承認用法・用量および非臨床試験の結果を考慮し、cUTI 患者を対象とした第 2 相試験（NXL104/2001 試験）での CAZ-AVI の用法・用量として CAZ 500 mg/AVI 125 mg を 8 時間ごとに 30 分かけて静脈内投与を設定し、7～14 日間投与を行った。その結果、CAZ-AVI 群は対照薬群のイミペネム／シラスタチン群と同程度の有効性を示した。また、CAZ-AVI の忍容性はおおむね良好であった。しかしながら、cUTI には菌血症、腎盂腎炎、腎実質膿瘍および腎周囲膿瘍が認められる場合もあり、十分な組織内濃度および血漿中濃度を得るために十分な用量の投与が重要と考えられた。そこで、cIAI 患者は cUTI 患者に比べて重症度が高いことを考慮し、cUTI 患者を対象とした第 3 相試験（RECAPTURE 試験）では cIAI 患者を対象とした RECLAIM および RECLAIM3 試験と同じ用法・用量（腎機能正常患者または軽度の腎機能障害患者では、CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与）を選択した。その結果、選択した用法・用量で CAZ-AVI は有効性を示し、ドリペネムに対する CAZ-AVI の非劣性が検証された（1.2.2.2 項）。また、CAZ-AVI の忍容性は良好で、新たな安全性上の懸念は認められなかった。母集団 PK 解析の最終モデル（CAZ-MS-09）による PTA 解析および仮想患者でのシミュレーションの結果から、cUTI 患者において選択した用法・用量で十分な曝露量が得られることを確認した。

2.2.1.3. NP（VAPを含む）（NPのM2.7.3.4）

NP患者（VAPを含む）を対象とした第3相試験の開始前に、NP患者を対象としたCAZ-AVIの臨床試験は実施していないものの、NP患者でのCAZの曝露量はcIAI患者と同程度であることが報告されていた。さらにCAZがNPに対する適応を有していることも考慮し、NP患者での用量設定ではcIAI患者と同程度の曝露量を達成し、シミュレーションした集団の90%以上でPK/PD目標値を達成する用法・用量を検討した。最終的にNP患者を対象とした第3相試験（REPROVE試験）のCAZ-AVIの用法・用量は他の疾患に対する試験と同様の用法・用量（腎機能正常患者または軽度の腎機能障害患者では、CAZ 2000 mg/AVI 500 mgを8時間ごとに120分かけて静脈内投与）を選択した。その結果、選択した用法・用量でCAZ-AVIは有効性を示し、メロペネムに対するCAZ-AVIの非劣性が検証された（1.2.2.3項）。また、CAZ-AVIの忍容性は良好で、新たな安全性上の懸念は認められなかった。母集団PK解析の最終モデル（CAZ-MS-09）によるPTA解析および仮想患者でのシミュレーションの結果から、NP患者において選択した用法・用量で十分な曝露量が得られることを確認した。

2.2.1.4. 敗血症（敗血症のM2.7.3.4）

第3相試験（RECLAIM試験，RECLAIM3試験，RECAPTURE試験，REPROVE試験およびREPRISE試験）でTOC時点のeME集団で臨床基準および微生物学的基準を満たす治験参加者で構成される敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団では、例数が少ないため厳密な比較は困難であるものの、いずれの集団でもCAZ-AVIの有効性が示唆された。第3相試験（C3591036試験，RECAPTURE試験およびREPROVE試験）に参加した日本人の敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団の有効性は、全体として例数が少なく厳密な比較は困難なものの、いずれもそれぞれの全体集団と整合する結果であった（1.2.2.4項）。また、敗血症患者特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。母集団PK解析の最終モデル（CAZ-MS-09）によるPTA解析および仮想患者でのシミュレーションの結果から、cIAI，cUTIおよびNPのいずれの患者においても選択した用法・用量で十分な曝露量が得られることを確認していることから、敗血症患者に対する用法・用量は、原疾患の違いによらず共通の用法・用量を選択することが可能と考えられた。

2.2.2. 腎機能障害患者での用量調節

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

cIAI患者を対象としたRECLAIM試験の部分集団解析の結果、ベースライン時に中等度の腎機能障害（MRIB）を有する治験参加者集団でCAZ-AVIの有効性の低下が認められた。これらの治験参加者を精査したところ、ベースライン時の推定CL_{cr}が50 mL/min以下であった治験参加者の大部分で治療開始後に推定CL_{cr}の急速な上昇が認められ、腎機能が改善しており、これらの治験参加者で過少投与であった期間が、MRIB患者における臨床効果の低下に寄与した可能性が示唆された。そこで、PTA解析に基づき治療開始後の腎機能が回復した場合でもPTAが著しく低下しないことを考慮した用量調節（Table 1）を規定することとした（cIAIのM2.7.3.4.2，cUTIのM2.7.3.4.2，NPのM2.7.3.4.2，敗血症のM2.7.3.4.2）。なお、CAZ-AVIは血液透析により除去されるため、血液透析中の患者の場合は、血液透析日は透析後に投与する必要がある。

Table 1. 腎機能障害患者における用量調節

クレアチニンクリアランス（CL _{cr} ） ^a	本剤投与量 ^b
31～50mL/min	本剤 1 回 1.25g（アビバクタム 0.25g／セフトアジジム 1g）を 1 日 3 回投与
16～30mL/min	本剤 1 回 0.9375g（アビバクタム 0.1875g／セフトアジジム 0.75g）を 1 日 2 回投与
6～15mL/min ^c	本剤 1 回 0.9375g（アビバクタム 0.1875g／セフトアジジム 0.75g）を 1 日 1 回投与
血液透析中の末期腎不全患者 （6mL/min 未満） ^{c, d}	本剤 1 回 0.9375g（アビバクタム 0.1875g／セフトアジジム 0.75g）を 2 日に 1 回投与

a. Cockcroft-Gault 式により算出

b. いずれの用量も 2 時間かけて投与する。

c. 本剤は血液透析により除去されるため、血液透析日は透析後に投与すること。

d. 臨床試験において、CL_{cr} が 6mL/min 未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。**2.2.3. まとめ**

2.2.1 項に示した検討の結果から、cIAI, cUTI, NP（VAP を含む）および敗血症のいずれの疾患に対しても、通常成人に対して CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与を申請用法及び用量（案）として選択した。cIAI（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と併用することとした（2.1 項）。また腎機能障害患者では、添付文書の用法及び用量に関連する注意にて 2.2.2 項に示した用量調節を規定することとした（M1.8.3）。

使用上の注意（案） 設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠										
<p>2.禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 [9.1.1 参照]</p> <p>2.2 他のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、モノバクタム系、カルバペネム系等）に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー等）の既往歴のある患者 [9.1.1 参照]</p>	Company Core Data Sheet（以下、CCDS）に基づき、類薬の電子添文を参考に、設定した。										
<p>5.効能又は効果に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>5.1 本剤の使用に際しては、β-ラクタマーゼの関与が考えられ、本剤に感性の原因菌による感染症である場合に投与すること。 〈肺炎〉</p> <p>5.2 臨床試験の対象が院内肺炎（人工呼吸器関連肺炎を含む）患者であったことを踏まえ、適切な患者に投与すること。 [17.1.4 参照]</p>	<p>5.1：本剤は、β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗菌薬であることから設定した（M1.8.2.1.2.3 参照）。</p> <p>5.2：国際共同第3相試験（REPROVE 試験）を基に、設定した（M1.8.2.1.2.2.3 参照）。</p>										
<p>7.用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>7.1 腎機能障害のある患者（CL_{cr}が50mL/min以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること。 [8.3、9.2、9.8.2、11.1.8、16.6.1 参照]</p> <table border="1"> <tr> <th>クレアチニンクリアランス (CL_{cr})^{a)}</th><th>本剤投与量^{b)}</th></tr> <tr> <td>31～50mL/min</td><td>本剤1回1.25g（アビバクタム0.25g／セフトアジジム1g）を1日3回投与</td></tr> <tr> <td>16～30mL/min</td><td>本剤1回0.9375g（アビバクタム0.1875g／セフトアジジム0.75g）を1日2回投与</td></tr> <tr> <td>6～15mL/min^{c)}</td><td>本剤1回0.9375g（アビバクタム0.1875g／セフトアジジム0.75g）を1日1回投与</td></tr> <tr> <td>血液透析中の末期腎不全患者 (6mL/min未満)^{c) d)}</td><td>本剤1回0.9375g（アビバクタム0.1875g／セフトアジジム0.75g）を2日に1回投与</td></tr> </table> <p>a) Cockcroft-Gault 式により算出</p> <p>b) いずれの用量も2時間かけて投与する。</p> <p>c) 本剤は血液透析により除去されるため、血液透析日は透析後に投与すること。 [13.参照]</p> <p>d) 臨床試験において、CL_{cr}が6mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。</p> <p>〈腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉</p> <p>7.2 本剤単独投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。併用するメトロニダゾール注射液の用法及び用量、使用上の注意等は、メトロニダゾール注射液の電子添文に従うこと。 [17.1.1、17.1.2、17.1.5 参照]</p>	クレアチニンクリアランス (CL _{cr}) ^{a)}	本剤投与量 ^{b)}	31～50mL/min	本剤1回1.25g（アビバクタム0.25g／セフトアジジム1g）を1日3回投与	16～30mL/min	本剤1回0.9375g（アビバクタム0.1875g／セフトアジジム0.75g）を1日2回投与	6～15mL/min ^{c)}	本剤1回0.9375g（アビバクタム0.1875g／セフトアジジム0.75g）を1日1回投与	血液透析中の末期腎不全患者 (6mL/min未満) ^{c) d)}	本剤1回0.9375g（アビバクタム0.1875g／セフトアジジム0.75g）を2日に1回投与	<p>7.1：CCDSに基づき、設定した（M1.8.2.2.2.2 参照）。</p> <p>7.2：複雑性腹腔内感染症を対象とした臨床試験（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，C3591036 試験）に基づき、設定した（M1.8.2.2.2.1.1 参照）。</p>
クレアチニンクリアランス (CL _{cr}) ^{a)}	本剤投与量 ^{b)}										
31～50mL/min	本剤1回1.25g（アビバクタム0.25g／セフトアジジム1g）を1日3回投与										
16～30mL/min	本剤1回0.9375g（アビバクタム0.1875g／セフトアジジム0.75g）を1日2回投与										
6～15mL/min ^{c)}	本剤1回0.9375g（アビバクタム0.1875g／セフトアジジム0.75g）を1日1回投与										
血液透析中の末期腎不全患者 (6mL/min未満) ^{c) d)}	本剤1回0.9375g（アビバクタム0.1875g／セフトアジジム0.75g）を2日に1回投与										
<p>8.重要な基本的注意</p> <p>8.1 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。 [11.1.1 参照]</p>	8.1, 8.2: 一般的な注意事項として、CCDSに基づき、類薬										

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>8.1.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>8.1.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>8.1.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>8.2 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>8.3 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること。また、定期的に肝機能、血液等の検査を行うことが望ましい。〔7.1、9.2、9.8.2、11.1.3、11.1.4、11.1.7 参照〕</p>	<p>の電子添文を参考に、設定した。</p> <p>8.3 : CCDS に基づき、設定した。</p>
<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、モノバクタム系、カルバペネム系等）に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）慎重に投与すること。アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔2.1、2.2、11.1.1 参照〕</p> <p>9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起しやすい体質を有する患者</p> <p>9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者</p> <p>観察を十分に行うこと。ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。〔9.8.3 参照〕</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>用量調節が必要である。セフトアジジム及びアビバクタムの血漿中濃度が増加するおそれがある。〔7.1、8.3、9.8.2、11.1.8、16.6.1 参照〕</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギにおいて、アビバクタムの胎盤通過が認められた。また、ラットにおいて、アビバクタムを妊娠及び授乳期に投与したところ、出生児において尿管と腎盂の拡張が認められた。</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。セフトアジジムは少量がヒト母乳中へ移行することが報告されている。アビバクタムはラットにおいて乳汁移行が認められている。</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。</p>	<p>9.1 : CCDS に基づき、類薬の電子添文を参考に、設定した。</p> <p>9.2, 9.5, 9.6 : CCDS に基づき、設定した。</p> <p>9.7 : 国内臨床試験は実施していないため、記載した。</p>

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）			設定根拠											
<p>9.8 高齢者</p> <p>次の点に注意し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。</p> <p>9.8.1 生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。</p> <p>9.8.2 一般的に腎機能が低下しているため、用量選択には注意が必要である。〔7.1、8.3、9.2、16.6.1 参照〕</p> <p>9.8.3 ビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。〔9.1.3 参照〕</p>			9.8：CCDS に基づき、類薬の電子添文を参考に、設定した。											
<p>10.相互作用</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>プロベネシド 〔16.7.1 参照〕</td><td>アビバクタムの血中濃度が上昇する可能性がある。プロベネシドの併用は推奨しない。</td><td>プロベネシドが OAT1 及び OAT3 を阻害し、腎尿細管からの排泄を阻害することによりアビバクタムの血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>利尿剤 フロセミド等</td><td>動物実験（ラット）でフロセミド等の利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。腎機能に注意する。</td><td>機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン-アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。 危険因子：高度の腎障害</td></tr><tr><td>経口避妊薬</td><td>経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。</td><td>腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。</td></tr></table>				薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	プロベネシド 〔16.7.1 参照〕	アビバクタムの血中濃度が上昇する可能性がある。プロベネシドの併用は推奨しない。	プロベネシドが OAT1 及び OAT3 を阻害し、腎尿細管からの排泄を阻害することによりアビバクタムの血中濃度が上昇する可能性がある。	利尿剤 フロセミド等	動物実験（ラット）でフロセミド等の利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。腎機能に注意する。	機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン-アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。 危険因子：高度の腎障害	経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
プロベネシド 〔16.7.1 参照〕	アビバクタムの血中濃度が上昇する可能性がある。プロベネシドの併用は推奨しない。	プロベネシドが OAT1 及び OAT3 を阻害し、腎尿細管からの排泄を阻害することによりアビバクタムの血中濃度が上昇する可能性がある。												
利尿剤 フロセミド等	動物実験（ラット）でフロセミド等の利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。腎機能に注意する。	機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン-アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿細管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。 危険因子：高度の腎障害												
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。												
<p>11.副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）</p> <p>ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。〔8.1、9.1.1 参照〕</p> <p>11.1.2 クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.16%）</p> <p>クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.3 急性腎障害等の重篤な腎障害（頻度不明）</p> <p>〔8.3 参照〕</p> <p>11.1.4 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血（いずれも頻度不明）</p> <p>〔8.3 参照〕</p>			海外臨床試験（第 3 相：RECLAIM，RECLAIM3，REPRISE），国際共同臨床試験（第 3 相：RECAPTURE，REPROVE），国内臨床試験（第 3 相：C3591036）の結果（安全性データ），CCDS およびセフトアジジム単剤の情報に基づき，設定した。											

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）				設定根拠
<p>11.1.5 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) (いずれも頻度不明)</p> <p>11.1.6 間質性肺炎、PIE 症候群 (いずれも頻度不明) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.7 肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) AST、ALT、γ-GTP 等の著しい上昇を伴う急性肝炎、肝機能障害や黄疸があらわれることがある。 [8.3 参照]</p> <p>11.1.8 精神神経症状 (頻度不明) 脳症、昏睡、意識障害、痙攣、振戦、ミオクロヌス等の精神・神経症状があらわれることがある。特に、腎機能障害患者で減量を行わなかった場合にあらわれやすい。 [7.1、9.2 参照]</p> <p>11.2 その他の副作用</p>				
	1%以上	1%未満	頻度不明	
感染症及び寄生虫症		カンジダ症 (外陰部膣カンジダ症、口腔カンジダ症を含む)、尿路感染		
血液及びリンパ系障害		直接クームス試験陽性	白血球減少、リンパ球増加、血小板増加、好酸球増加	
代謝及び栄養障害		低カリウム血症、食欲減退、低ナトリウム血症		
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、錯感覚		
心臓障害		頻脈		
血管障害		静脈炎、高血圧		
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、口内炎、腹部膨満、便秘、味覚不全		
肝胆道系障害		AST 増加、ALT 増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能異常、肝機能検査値上昇、胆汁うっ滞	γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症、紅斑、皮膚炎、蕁麻疹	斑状丘疹状皮疹	

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）				設定根拠												
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛														
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	血中尿素増加													
一般・全身障害及び投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱	注入部位静脈炎													
臨床検査		心電図 QT 延長														
12.臨床検査結果に及ぼす影響 12.1 テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。 12.2 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。				CCDS に基づき、設定した。												
13.過量投与 本剤は血液透析により体内から部分的に除去される。〔7.1、16.6.1 参照〕				CCDS に基づき、設定した。												
14.適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 本剤 1 バイアルにつき 10mL の注射用水を加え、ゆっくりと振り溶解する。本剤溶解時に炭酸ガスが発生しバイアル内が陽圧になることから、注射針等を用いてガスを抜くこと。 14.1.2 溶解後速やかに、生理食塩水、5%ブドウ糖液、乳酸リンゲル液のいずれかが入った点滴ボトル／バッグに、下表を参考に、希釈後のセフトアジジムとしての最終濃度が 8～40mg/mL になるように適切な量の溶解液を注入して希釈する。調製した点滴バッグは静かに転倒混和すること。バイアル内の本剤溶解開始から 30 分以内に調製を完了すること。1 回の調製にバイアル内の全量を使用しない場合、残った溶液は廃棄すること。 <table><tr><td>本剤投与量</td><td>溶解後のバイアルから採取する容量</td><td>点滴ボトル／バッグ中の希釈後の最終容量</td></tr><tr><td>2.5g（アビバクタム 0.5g／セフトアジジム 2g）</td><td>全量（約 12mL）</td><td>50～250mL</td></tr><tr><td>1.25g（アビバクタム 0.25g／セフトアジジム 1g）</td><td>6mL</td><td>25～125mL</td></tr><tr><td>0.9375g（アビバクタム 0.1875g／セフトアジジム 0.75g）</td><td>4.5mL</td><td>19～93mL</td></tr></table> 14.1.3 薬液濃度をセフトアジジムとして 8mg/mL に調製後、25℃で 6 時間まで、また、2～8℃で 12 時間まで保存した後、25℃で 4 時間まで安定性が確認されている。セフトアジジムとして 8mg/mL を超え、40mg/mL 以下に調製後は、25℃で 4 時間まで安定性が確認されている。				本剤投与量	溶解後のバイアルから採取する容量	点滴ボトル／バッグ中の希釈後の最終容量	2.5g（アビバクタム 0.5g／セフトアジジム 2g）	全量（約 12mL）	50～250mL	1.25g（アビバクタム 0.25g／セフトアジジム 1g）	6mL	25～125mL	0.9375g（アビバクタム 0.1875g／セフトアジジム 0.75g）	4.5mL	19～93mL	CCDS および本剤の特性に基づき、設定した。
本剤投与量	溶解後のバイアルから採取する容量	点滴ボトル／バッグ中の希釈後の最終容量														
2.5g（アビバクタム 0.5g／セフトアジジム 2g）	全量（約 12mL）	50～250mL														
1.25g（アビバクタム 0.25g／セフトアジジム 1g）	6mL	25～125mL														
0.9375g（アビバクタム 0.1875g／セフトアジジム 0.75g）	4.5mL	19～93mL														

セフトジジム／アビバクタム

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
14.1.4 他の薬剤との混合は避けること。配合変化のデータは限られている。	

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. セフトアジジム水和物

1.9.1.1. JAN

セフトアジジム水和物は平成 18 年 3 月 31 日付け薬食審査発第 0331013 号により以下のように通知された。

一般的名称：

(日本名) セフトアジジム水和物

(英 名) Cefotaxime Hydrate

1.9.1.2. INN

セフトアジジムは r-INN として Supplement to WHO Chronicle, Vol. 35, No.5, 1981 (List 21), P.3 に収載されている。

一般的名称：cefotaxime

化 学 名：1-[[[(6*R*,7*R*)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]pyridinium hydroxyde, inner salt, 7²-(*Z*)-[*O*-(1-carboxy-1-methylethyl)oxime]

1.9.2. アビバクタムナトリウム

1.9.2.1. JAN

アビバクタムナトリウムは平成 25 年 8 月 23 日付け薬食審査発 823 第 1 号により以下のように通知された。

一般的名称：

(日本名) アビバクタムナトリウム

(英 名) Avibactam Sodium

1.9.2.2. INN

アビバクタムは r-INN として WHO Drug Information, Vol. 25, No.1, 2011 (List 65), P.51 に収載されている。

一般的名称：avibactam

化 学 名：(1*R*,2*S*,5*R*)-7-oxo-6-sulfooxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxamide

化学名・別名						
構造式						
効能・効果	<p><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</p> <p><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</p>					
用法・用量	通常、成人には1回 2.5g（アビバクタムとして 0.5g/セフトアジジムとして 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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	市販名： ザビセフタ配合点滴静注用 1バイアル中、アビバクタムナトリウム 543.5mg（アビバクタムとして 500mg）および日局 セフトアジジム水和物 2329.7mg（セフトアジジムとして 2000mg）を含有する。					
毒性	[アビバクタム] 単回投与毒性					
	概略の致死量		経口		静脈内	
	マウス（♂，♀）		>2000 mg/kg		>2000 mg/kg	
	ラット（♂，♀）		>2000 mg/kg		>2000 mg/kg	
	イヌ（♂，♀）				>2000 mg/kg	
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	4週間	静脈内 (30分間 持続投与)	167, 500, 1000 (雌雄) 1200 (雄)	1000 (雄) 500 (雄)	1200 mg/kg/日（雄）：尾（投与部位）の病変のため試験16日に安楽殺 1200 mg/kg/日（雄），1000 mg/kg/日（雌）：異常発声，体重増加量減少 500 mg/kg/日以上：投与部位に忍容性なし（血腫，乾燥，創傷，尾の短縮，黒色化，痂皮）
		13週間	静脈内 (30分間 持続投与)	65, 125, 250	250	薬物に関連した所見なし
	イヌ	4週間	静脈内 (30分間 持続投与)	250, 500, 1000	1000	500 mg/kg/日以上：嘔吐 対照群を含む全群：投与部位の血管および隣接の皮下組織の出血，亜急性炎症，コラーゲン変性，皮膚/皮下組織の線維化
13週間		静脈内 (30分間 持続投与)	65, 125, 250	250	125 mg/kg/日以上：体重増加量の減少	

	<p>[セフトアジジム]</p> <p>セフトアジジムは、毒薬又は劇薬の指定を受けていない。</p> <p>[アビバクタム・セフトアジジム併用]</p> <p>反復投与毒性</p> <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>静脈内 (30 分間 持続投 与)</td><td>0, 500 AVI, 2000 CAZ, 666/167 CAZ/AVI, 2000/500 CAZ/AVI</td><td>すべての被験物質投与群：尾（投与部位）に血腫，乾燥，痂皮，創傷，ひび割れ セフトアジジム 2000 mg/kg/日（単独および併用）：投与部位に忍容性が認められず，試験 15 日に剖検 セフトアジジム 2000 mg/kg/日（単独および併用）：体重増加量および摂餌量減少 対照群を含めた全群：投与部位およびその周囲での出血，真皮/皮下組織の亜急性炎症，静脈血栓，静脈の再疎通，コラーゲン変性，線維化</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>4 週間</td><td>静脈内 (30 分間 持続投 与)</td><td>1000 CAZ, 500/125 CAZ/AVI, 1000/250 CAZ/AVI</td><td>すべての被験物質投与群：嘔吐，流涎，コレステロール増加 セフトアジジム 1000 mg/kg/日（単独あるいは併用）：血圧低下（雄），トリグリセリド・肝臓重量増加，小葉中心性肝細胞肥大（ごく軽微～軽微） 対照群を含めた全群：投与部位（静脈）またはその周囲の炎症，内膜内皮の腫脹/増殖，静脈壁の壊死，コラーゲン変性，線維増殖</td></tr></table> <p>CAZ：セフトアジジム，AVI：アビバクタム</p>				動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	4 週間	静脈内 (30 分間 持続投 与)	0, 500 AVI, 2000 CAZ, 666/167 CAZ/AVI, 2000/500 CAZ/AVI	すべての被験物質投与群：尾（投与部位）に血腫，乾燥，痂皮，創傷，ひび割れ セフトアジジム 2000 mg/kg/日（単独および併用）：投与部位に忍容性が認められず，試験 15 日に剖検 セフトアジジム 2000 mg/kg/日（単独および併用）：体重増加量および摂餌量減少 対照群を含めた全群：投与部位およびその周囲での出血，真皮/皮下組織の亜急性炎症，静脈血栓，静脈の再疎通，コラーゲン変性，線維化	イヌ	4 週間	静脈内 (30 分間 持続投 与)	1000 CAZ, 500/125 CAZ/AVI, 1000/250 CAZ/AVI	すべての被験物質投与群：嘔吐，流涎，コレステロール増加 セフトアジジム 1000 mg/kg/日（単独あるいは併用）：血圧低下（雄），トリグリセリド・肝臓重量増加，小葉中心性肝細胞肥大（ごく軽微～軽微） 対照群を含めた全群：投与部位（静脈）またはその周囲の炎症，内膜内皮の腫脹/増殖，静脈壁の壊死，コラーゲン変性，線維増殖
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見															
ラット	4 週間	静脈内 (30 分間 持続投 与)	0, 500 AVI, 2000 CAZ, 666/167 CAZ/AVI, 2000/500 CAZ/AVI	すべての被験物質投与群：尾（投与部位）に血腫，乾燥，痂皮，創傷，ひび割れ セフトアジジム 2000 mg/kg/日（単独および併用）：投与部位に忍容性が認められず，試験 15 日に剖検 セフトアジジム 2000 mg/kg/日（単独および併用）：体重増加量および摂餌量減少 対照群を含めた全群：投与部位およびその周囲での出血，真皮/皮下組織の亜急性炎症，静脈血栓，静脈の再疎通，コラーゲン変性，線維化															
イヌ	4 週間	静脈内 (30 分間 持続投 与)	1000 CAZ, 500/125 CAZ/AVI, 1000/250 CAZ/AVI	すべての被験物質投与群：嘔吐，流涎，コレステロール増加 セフトアジジム 1000 mg/kg/日（単独あるいは併用）：血圧低下（雄），トリグリセリド・肝臓重量増加，小葉中心性肝細胞肥大（ごく軽微～軽微） 対照群を含めた全群：投与部位（静脈）またはその周囲の炎症，内膜内皮の腫脹/増殖，静脈壁の壊死，コラーゲン変性，線維増殖															
副作用	主な副作用の発現率 n/N = xx %																		
	副作用の種類		件数	%															
	下痢		49/2084	2.4%															
	悪心		22/2084	1.1%															
	頭痛		21/2084	1.0%															
会社	ファイザー株式会社																		

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
第3部 品質に関する文書									
3.2 データ又は報告書									
3.2.S 原薬（アビバクタムナトリウム）									
3.2.S.1.1	—	Nomenclature	ファイザー社	20██年██月～██	AstraZeneca, UK ██, UK ██, Italy	外国	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2		Structure							
3.2.S.1.3		General Properties							
3.2.S.2.1		Manufacturer(s)							
3.2.S.2.2		Description of Manufacturing Process and Process Controls							
3.2.S.2.3		Control of Materials							
3.2.S.2.4		Control of Critical Steps and Intermediates							
3.2.S.2.5		Process Validation and/or Evaluation							
3.2.S.2.6		Manufacturing Process Development							
3.2.S.3.1		Elucidation of Structure and Other Characteristics							
3.2.S.3.2		Impurities							
3.2.S.4.1		Specification							
3.2.S.4.2		Analytical Procedures							
3.2.S.4.3		Validation of Analytical Procedures							
3.2.S.4.4		Batch Analyses							
3.2.S.4.5		Justification of Specification							
3.2.S.5		Reference Standards or Materials							
3.2.S.6		Container Closure System							
3.2.S.7.1		Stability Summary and Conclusions							
3.2.S.7.2		Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment							
3.2.S.7.3		Stability Data							
3.2.S 原薬（セフタジジム水和物）									
3.2.S.1.1	—	Nomenclature	ファイザー社	20██年██月～20██年██月	██, Italy	外国	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2		Structure							
3.2.S.1.3		General Properties							
3.2.S.2.1		Manufacturer(s)							
3.2.S.2.2		Description of Manufacturing Process and Process Controls							
3.2.S.2.3		Control of Materials							
3.2.S.2.4		Control of Critical Steps and Intermediates							
3.2.S.2.5		Process Validation and/or Evaluation							
3.2.S.2.6		Manufacturing Process Development							
3.2.S.3.1		Elucidation of Structure and Other Characteristics							
3.2.S.3.2		Impurities							
3.2.S.4.1		Specification							
3.2.S.4.2		Analytical Procedures							
3.2.S.4.3		Validation of Analytical Procedures							
3.2.S.4.4		Batch Analyses							
3.2.S.4.5		Justification of Specification							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
3.2.S.5		Reference Standards or Materials							
3.2.S.6		Container Closure System							
3.2.S.7.1		Stability Summary and Conclusions							
3.2.S.7.2		Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment							
3.2.S.7.3		Stability Data							
3.2.P 製剤									
3.2.P.1	—	Description and Composition of the Drug Product	ファイザー社	20██年█月～██	██████████ Italy Pfizer, India	外国	社内資料	評価	無
3.2.P.2.1		Components of the Drug Product							
3.2.P.2.2		Drug Product							
3.2.P.2.3		Manufacturing Process Development							
3.2.P.2.4		Container Closure System							
3.2.P.2.5		Microbiological Attributes							
3.2.P.2.6		Compatibility							
3.2.P.3.1		Manufacturer(s)							
3.2.P.3.2		Batch Formula							
3.2.P.3.3		Description of Manufacturing Process and Process Controls							
3.2.P.3.4		Controls of Critical Steps and Intermediates							
3.2.P.3.5		Process Validation and/or Evaluation							
3.2.P.4.1		Specifications							
3.2.P.4.2		Analytical Procedures							
3.2.P.4.3		Validation of Analytical Procedures							
3.2.P.4.4		Justification of Specifications							
3.2.P.4.5		Excipients of Human or Animal Origin							
3.2.P.5.1		Specification(s)							
3.2.P.5.2		Analytical Procedures							
3.2.P.5.3		Validation of Analytical Procedures							
3.2.P.5.4		Batch Analyses							
3.2.P.5.5		Characterization of Impurities							
3.2.P.5.6		Justification of Specification(s)							
3.2.P.6		Reference Standards or Materials							
3.2.P.7		Container Closure System							
3.2.P.8.1		Stability Summary and Conclusion							
3.2.P.8.2		Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment							
3.2.P.8.3		Stability Data							
3.2.A その他									
3.2.A.1	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.A.2	—	Adventitious Agents Safety Evaluation	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価	無
3.2.A.3	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.R 各極の要求資料									
3.2.R	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.3 参考文献									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
3.3.1	—	A Tool for the Semiquantitative Assessment of Potentially Genotoxic Impurity (PGI) Carryover into API Using Physicochemical Parameters and Process Conditions. <i>Organic Process Research & Development</i> . 2010;14 943-945.	Teasdale A, Fenner S, Ray A, et al.	—	—	外国	<i>Organic Process Research & Development</i>	参考	無
3.3.2	—	Genotoxic Impurities - Strategies for Identification and Control. Chap 9, Section 9.3.4.8. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2011 236-237.	Teasdale A	—	—	外国	<i>Genotoxic Impurities - Strategies for Identification and Control</i>	参考	無
3.3.3	—	Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities Strategies To Demonstrate Control. <i>Organic Process Research & Development</i> 2013;17 221-230.	Teasdale A, Elder D, Chang S-J, et al.	—	—	外国	<i>Organic Process Research & Development</i>	参考	無
3.3.4	—	Ames salmonella/mammalian-microsome testing of peptides and peptide synthesis reagents; <i>Mutat. Res.</i> 1986;170(1-2) 23-29.	Allen JS and Panfili J	—	—	外国	<i>Mutat. Res.</i>	参考	無
3.3.5	—	The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP). <i>PDA J Pharm Sci and Tech.</i> 2013;67 430-447.	Paskiet D, Jenke D, Ball D, et al.	—	—	外国	<i>PDA J Pharm Sci and Tech</i>	参考	無
3.3.6	—	Assessment of the developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid in rats and rabbits. <i>Fundam. Appl. Toxicol.</i> 1993;20(2) 199-209.	Hendrickx AG, Peterson PE, Tyl RW, et al.	—	—	外国	<i>Fundam. Appl. Toxicol</i>	参考	無
3.3.7	—	Influence of radiation treatment on pharmaceuticals - a review alkaloids, morphine derivatives and antibiotics. <i>Drug Dev Ind Pharm</i> 1996;22(6) 495-529.	Boess C and Bogl KW	—	—	外国	<i>Drug Dev Ind Pharm</i>	参考	無
第4部 非臨床試験報告書									
4.2 試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1 効力を裏付ける試験									
4.2.1.1.1	CAZ104-M2-028-NXL104-AP0007	CAZ104-M2-028-NXL104-AP0007 Evaluation of the inhibitory activity of NXL104 combinations versus extended spectrum β -lactamase and carbapenemase producers	████████	20██年██月～20██年██月	Novoxel SA(現AstraZeneca), フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.2	CAZ104-M2-030-NXL104-AP0014	CAZ104-M2-030-NXL104-AP0014 In vitro activity of ceftazidime, piperacillin, amoxicillin, imipenem, and aztreonam in combination with NXL104 against strains of Enterobacteriaceae and non-enterobacteriaceae species	████████	20██年██月～20██年██月	Novoxel SA(現AstraZeneca), フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.3	CAZ-AVI-M2-062	CAZ-AVI-M2-062 Contemporary (20██-20██) Antibigram Analysis for HABP and VABP Pathogens from Europe Plus Mediterranean Region, China, and USA	████████	20██年██月	████████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.4	CAZ-AVI-M2-093	CAZ-AVI-M2-093 <i>In vitro</i> Activity of Ceftazidime, Ceftaroline, and Aztreonam When Combined with Avibactam Against Clinical Isolates of Prevalent Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens from 20██	████████	20██年██月～20██年██月	████████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.5	CAZ-AVI-M2-120	CAZ-AVI-M2-120 Evaluation of the activity of ceftazidime-avibactam against quinolone-resistant Enterobacteriaceae and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	██████	20██年██月～20██年██月	████████, スペイン	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.6	CAZ-AVI-M2-069	CAZ-AVI-M2-069 Profiling of Cefazidime with and without Avibactam, and Avibactam Alone, Against Miscellaneous Gram-Positive Bacteria	██████	20██年██月～20██年██月	████████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.7	CAZ-AVI-M2-070	CAZ-AVI-M2-070 Profiling of Cefazidime with and without Avibactam, and Avibactam Alone, Against Miscellaneous Gram-Negative Bacteria	██████	20██年██月～20██年██月	████████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.8	CAZ-AVI-M2-095	CAZ-AVI-M2-095 In vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam and Comparators against 339 Gentamicin Non-Susceptible <i>Enterobacteriaceae</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Clinical Isolates With Defined Aminoglycoside Resistance Mechanisms Obtained from Canadian Hospitals 20██ and 20██	████████	20██年██月～20██年██月	████████, カナダ	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.9	CAZ-AVI-M2-106	CAZ-AVI-M2-106 AstraZeneca Global Surveillance of 2012 Ceftazidime-Avibactam Activity Tested Against Clinical Isolates in Europe (Original report, Addendum 1, Line listing)	████████	20██年██月～20██年██月, 20██年██月	████████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.10	CAZ104-M2-018-NXL104-BI0001	CAZ104-M2-018-NXL104-BI0001 Activity of NXL104 in β -lactamase inhibition assays (KPC-2, KPC-3, AmpC and Oxa-40)	████████	20██年██月～20██年██月	Novoxel SA(現AstraZeneca), フランス	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
4.2.1.1.11	CAZ-AVI-M2-099	CAZ-AVI-M2-099 Combination of avibactam with ceftazidime, ceftaroline or aztreonam susceptibility tested of bacterial strains that express a single β -lactamase	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.12	CAZ-AVI-M2-122	CAZ-AVI-M2-122 Studies on AmpC β -lactamase induction by avibactam	██████████	20██年██月	██████████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.13	CAZ-AVI-M2-123	CAZ-AVI-M2-123 Interaction between Avibactam, Cefazidime and β -Lactamases	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████, ベルギー	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.14	CAZ-AVI-M2-143	AstraZeneca Global Surveillance of 2012 Global Molecular Analysis for Cefazidime and Cefazidime-Avibactam	██████████	20██年██月	██████████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.15	CAZ-AVI-M2-064	CAZ-AVI-M2-064 Avibactam Conservation of binding-site residues in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Class β -lactamase enzymes and the implications for pre-existing resistance	██████████	20██年██月～20██年██月	AstraZeneca (Boston), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.16	CAZ-AVI-M2-065	CAZ-AVI-M2-065 Selection of ceftazidime-avibactam resistance in β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	██████████	20██年██月	██████████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.17	CAZ-AVI-M2-068	CAZ-AVI-M2-068 Cefazidime-avibactam characterization of a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> variant isolated from an <i>in vitro</i> hollow-fiber experiment	██████████	20██年██月～20██年██月	AstraZeneca (Boston), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.18	CAZ-AVI-M2-127	Cefazidime-avibactam Frequencies of Spontaneous Resistance against <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	██████████	20██年██月	AstraZeneca (Boston), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.19	CAZ-AVI-M2-132	CAZ-AVI-M2-132 Cefazidime-Avibactam Single-Step Resistance Development Study	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.20	CAZ104-M2-027-NXL104-AP0003	CAZ104-M2-027-NXL104-AP0003 The bactericidal activity of ceftazidime/NXL104 combination against Enterobacteriaceae in time kill experiments	██████████	20██年██月～20██年██月	Novoxel SA (現AstraZeneca), フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.21	CAZ104-M2-056-CML-CAZ-001	CAZ104-M2-056-CML-CAZ-001 Activity of Metronidazole Against <i>E. coli</i> and <i>K. pneumoniae</i> Grown Anaerobically	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.22	CAZ104-M2-057-CML-CAZ-002	CAZ104-M2-057-CML-CAZ-002 Activity of Metronidazole in Combination with Cefazidime and Cefazidime-Avibactam against <i>E. coli</i> and <i>K. pneumoniae</i> Grown Anaerobically and Aerobically	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.23	CAZ-AVI-M2-059	CAZ-AVI <i>In vitro</i> antibacterial activity of ceftazidime-avibactam in the presence of varying concentrations of pulmonary surfactant	██████████	20██年██月～20██年██月	AstraZeneca (Boston), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.24	CAZ-AVI-M2-075	CAZ-AVI-M2-075 Interaction study into the <i>in vitro</i> activity of ceftazidime and ceftazidime-avibactam in combination with tobramycin, levofloxacin, linezolid, vancomycin, tigecycline and colistin	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.25	CAZ-AVI-M2-077	CAZ-AVI-M2-077 Minimum Inhibitory Concentration and Minimum Bactericidal Concentration of Cefazidime-Avibactam	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.26	CAZ-AVI-M2-078	CAZ-AVI-M2-078 Effect of Serum on Cefazidime-Avibactam Minimum Inhibitory Concentration	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.27	CAZ-AVI-M2-080	CAZ-AVI-M2-080 Time-kill Activity of Cefazidime-Avibactam and Comparators against a Panel of Resistant Gram-negative Bacteria	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.28	CAZ-AVI-M2-110	CAZ-AVI-M2-110 Evaluation of the Post-Antibiotic Effect (PAE) and Post- β -Lactamase-Inhibitor Effect (PLIE) of Cefazidime, Ceftaroline, and Aztreonam Alone and in Combination with Avibactam Against Target Gram-Negative Organisms	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████, 米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
4.2.1.1.29	CAZ-AVI-M2-131	CAZ-AVI-M2-131 Activity of Cefazidime-Avibactam Against a Panel of Urinary Tract Infection Isolates from CXL-MD-02 Phase 2 Clinical Trial	██████	20██年██月～20██年██月	██████ 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.30	CAZ-AVI-M2-058	Cefazidime-avibactam Use of a predictor panel to evaluate and optimize avibactam concentrations for MIC testing	██████	20██年██月～20██年██月	AstraZeneca (Boston), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.31	CAZ-AVI-M2-137	Broth microdilution susceptibility testing of cefazidime-avibactam basis of the selection of the test concentration of avibactam to be a constant concentration of 4 mg/L while ceftazidime is diluted in two-fold increments	██████	20██年██月	AstraZeneca (Boston), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.32	CAZ104-M1-003-F-03-84726-502	CAZ104-M1-003-F-03-84726-502 In vivo activity of A000211330A combined with ceftazidime by subcutaneous route in a murine septicemia model	██████	20██年██月～20██年██月	██████, フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.33	CAZ104-M1-004-NXL104-AP0004	CAZ104-M1-004-NXL104-AP0004 The efficacy of NXL104 combined with ceftazidime against strains of Enterobacteriaceae in an experimental murine pneumonia model	██████	20██年██月～20██年██月	Novoxel SA(現AstraZeneca), フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.34	CAZ104-M1-005-NXL104-AP0010	CAZ104-M1-005-NXL104-AP0010 The efficacy of Cefazidime combined with NXL104, a novel β -lactamase inhibitor, in a mouse model of kidney infections induced by β -lactamase producing enterobacteriaceae	██████	20██年██月～20██年██月	Novoxel SA(現AstraZeneca), フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.35	CAZ-AVI-M1-063	CAZ-AVI-M1-063 A Summary of Mouse Sepsis Studies Conducted at Novoxel SA (Paris) on Avibactam Combinations (20██-20██)	██████	20██年██月～20██年██月	Novoxel SA(現AstraZeneca), フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.36	CAZ104-M1-002	CAZ104-M1-002 Efficacy of Human Simulated Exposures of Cefazidime and Avibactam against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Exhibiting Various Phenotypic Profiles	██████	20██年██月～20██年██月	██████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.37	CAZ-AVI-M1-062	CAZ-AVI-M1-062 Efficacy of Cefazidime-Avibactam and Cefazidime against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in the Murine Lung Infection Model	██████	20██年██月～20██年██月	██████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.38	CAZ-AVI-M1-067	CAZ-AVI-M1-067 Efficacy of Humanized Cefazidime and Cefazidime-Avibactam against <i>Enterovacteriaceae</i> in the Murine Thigh Infection Model (Original report, Addendum I)	██████	20██年██月～20██年██月, 20██年██月	██████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.39	CAZ104-M2-046	CAZ104-M2-046 Summary of the Cefazidime+Avibactam studies carried out in an in vitro hollow fiber infection model at Novoxel S.A.	██████	20██年██月～20██年██月	Novoxel SA(現AstraZeneca), フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.40	CAZ-AVI-M1-065	CAZ-AVI-M1-065 Pharmacokinetics of cefazidime and avibactam in plasma and lung epithelial lining fluid of female neutropenic CD-1 mice with a thigh infection of experimental pneumonia	██████	20██年██月～20██年██月	██████, オランダ	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.41	CAZ-AVI-M1-066	CAZ-AVI-M1-066 Pharmacodynamics of cefazidime and avibactam in neutropenic female CD-1 mice with thigh-infection or experimental pneumonia	██████	20██年██月～20██年██月	██████, オランダ	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.42	CAZ-AVI-M2-084	CAZ-AVI-M2-084 Avibactam Kinetics of Inhibition of Selected Class A, C, and D β -Lactamases	██████	20██年██月～20██年██月, 20██年██月	AstraZeneca (Boston), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.43	CAZ-AVI-M2-026-NXL104-AP0001	CAZ-AVI-M2-026-NXL104-AP0001 Evaluation of NXL104, a novel non- β -lactam β -lactamase inhibitor, on a panel of recent clinical bacterial isolates	██████	20██年██月～20██年██月	Novoxel SA(現AstraZeneca), フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.44	CAZ-AVI-M2-125	CAZ-AVI-M2-125 In vitro susceptibility of gram negative bacteria producing defined β -lactamase to ceftazidime-avibactam and comparator antibiotics	██████	20██年██月～20██年██月	██████, 日本	国内	社内資料	参考	無
4.2.1.1.45	CAZ-AVI-M2-121	CAZ-AVI-M2-121 In vitro Susceptibility of Characterized β -Lactamase-Producing Strains Tested with Avibactam Combinations	██████	20██年██月～20██年██月	██████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.2 副次的薬理試験									
4.2.1.2.1	9920321	In Vitro Pharmacology ExpresSProfile	██████	20██年██月～20██年██月	██████, フランス	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
4.2.1.2.2	1078951 (1-1023624-0)	MDS Pharma Services Pharmacology Data Report On Compound NEL-1, NXL 104 For Novexel	████████	20██年█月	████████, 台湾	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.2.3	1078951 (1-1023830-0)	MDS Pharma Services Pharmacology Data Report On Compound NEL-1, NXL 104 For Novexel	████████	20██年█月	████████, 台湾	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3 安全性薬理試験									
4.2.1.3.1	DSE 20██-1095	A000211330A INTRAVENOUS EXPLORATORY GENERAL BEHAVIOR (IRWIN PROFILE) IN MALE RATS	████████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.2	██624/4 (NXL104/DS0010)	SAFETY PHARMACOLOGY STUDY FOR NXL104 IN THE IRWIN TEST IN THE RAT (INTRAVENOUS ADMINISTRATION)	████████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.3	DSE 20██-1730	A000211330A EFFECTS ON THE CLONE HUMAN CARDIAC POTASSIUM CHANNEL HERG	██████	20██年█月	████████, ██████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.4	██626/4 (NXL104/DS0012)	SAFETY PHARMACOLOGY STUDY FOR NXL104 ON hERG CURRENT (I _h) EXPRESSED IN HUMAN EMBRYONIC KIDNEY (HEK) CELLS	████████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.5	DSE 20██-1094	A000211330A EFFECTS ON BLOOD PRESSURE AND HEART RATE AFTER A SINGLE INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN CONSCIOUS RATS	████████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.6	██625/4 (NXL104/DS0011)	SAFETY PHARMACOLOGY STUDY FOR NXL104 ON CARDIOVASCULAR RISK IN THE CONSCIOUS DOG MONITORED BY TELEMETRY	████████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.7	██622/4 (NXL104/DS0008)	SAFETY PHARMACOLOGY STUDY FOR NXL104 ON RESPIRATORY FUNCTION IN THE CONSCIOUS RAT (WHOLE BODY PLETHYSMOGRAPHY)	████████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.8	AA40059 (NXL104/DS0030)	NXL104 Charcoal propulsion test in the conscious rat after one single oral administration	██████	20██年█月～20██年█月	████████, ██████, (██████), フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.9	██623/4 (NXL104/DS0009)	SAFETY PHARMACOLOGY STUDY FOR NXL104 ON DIURESIS AND URINARY ELECTROLYTE EXCRETION IN THE RAT	████████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験									
4.2.1.4.1	CAZ104-M2-004-10-AZ-17	CAZ104-M2-004-10-AZ-17 Evaluation of NXL104 Interaction with Cefazidime when Testing Oxacillin Susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	████████	20██年█月～20██年█月	████████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書									
4.2.2.1.1	NXL104/BA0001 (██1655/1)	VALIDATION OF A LC-MS/MS BIOANALYTICAL METHOD FOR MEASUREMENT OF NXL104 AND CEFTAZIDIME IN DOG PLASMA	████████	20██年█月～20██年█月	████ (████) █████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.1.2	NXL104/BA0002 (██1655/3)	ASSESSMENT OF LONG TERM STABILITY OF NXL104 AND CEFTAZIDIME IN DOG PLASMA	████████	20██年█月～20██年█月	████ (████) █████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.1.3	NXL104/BA0003 (██1655/4)	PARTIAL VALIDATION OF A LC-MS/MS BIOANALYTICAL METHOD FOR MEASUREMENT OF NXL104 AND CEFTAZIDIME IN RAT PLASMA	████████	20██年█月～20██年█月	████ (████) █████, 英国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
4.2.2.1.4	NXL104/BA0004 (A11100121/1)	VALIDATION OF A LC-MS/MS BIOANALYTICAL METHOD FOR MEASUREMENT OF NXL104 AND CEFTAZIDIME IN DOG PLASMA (SODIUM FLUORIDE/ POTASSIUM OXALATE)	██████████	20██年██月～20██年██月	████ (████) █████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.1.5	NXL104/BA0005 (A111655/7)	ASSESSMENT OF LONG TERM STABILITY OF NXL104 AND CEFTAZIDIME IN DOG PLASMA (SODIUM FLUORIDE/ POTASSIUM OXALATE)	██████████	20██年██月～20██年██月	████ (████) █████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.1.6	NXL104/BA0006 (A111655/8)	ASSESSMENT OF LONG TERM STABILITY OF NXL104 AND CEFTAZIDIME IN RAT PLASMA (SODIUM FLUORIDE/ POTASSIUM OXALATE)	██████████	20██年██月～20██年██月	████ (████) █████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.1.7	NXL104/BA0008 (A11100301/1)	PARTIAL VALIDATION OF A LC-MS/MS BIOANALYTICAL METHOD FOR MEASUREMENT OF NXL104 AND CEFTAZIDIME IN RABBIT PLASMA (SODIUM FLUORIDE/ POTASSIUM OXALATE)	██████████	20██年██月～20██年██月	████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.1.8	NXL104/BA0009 (A11100311/1)	ASSESSMENT OF LONG TERM STABILITY OF NXL104 AND CEFTAZIDIME IN RABBIT PLASMA (SODIUM FLUORIDE/ POTASSIUM OXALATE)	██████████	20██年██月～20██年██月	████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.1.9	NXL104/BA0014 (A11100822/1)	VALIDATION OF AN LC-MS/MS BIOANALYTICAL METHOD FOR MEASUREMENT OF NXL104 AND CEFTAZIDIME IN MOUSE PLASMA (SODIUM FLUORIDE/POTASSIUM OXALATE)	██████████	20██年██月～20██年██月	████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.1.10	NXL104/BA0017 (YCK/013)	Method Transfer and Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of NXL104 and Cefazidime (CAZ) in Rat Plasma	██████████	20██年██月～20██年██月	████████████████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.1.11	NXL104/BA0020 (YCK/018)	Method Transfer and Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of NXL104 and Cefazidime (CAZ) in Dog Plasma	██████████	20██年██月～20██年██月	████████████████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.1.12	D4280KPV017 (A1111895/02)	NXL104 Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of NXL104 in Rat Milk	██████████	20██年██月～20██年██月	████████████████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.1.13	D4280KPV032 (A1115339/02)	Partial Validation of an LC-MS/MS method for the measurement of Cefazidime and Avibactam in rat plasma	██████████	20██年██月～20██年██月	████████████████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.2 吸収									
4.2.2.2.1	NXL104/PK0003 (A111236)	Blood and plasma radioactivity kinetics and NXL104 plasma pharmacokinetics in male sprague dawley rats after single 45 mg.kg ⁻¹ intravenous administration	██████████	20██年██月～20██年██月	████ フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.2.2	NXL104/PK0006 (A111310)	Pharmacokinetics and excretion in urine of NXL104 in Sprague Dawley rat after single oral and intravenous administration of NXL 104	██████████	20██年██月～20██年██月	████ フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.2.3	NXL104/PK0010 (NXL/02)	Assessment of intestinal absorption and P-gp transport of NXL104 <i>in vitro</i> using Caco-2 cell line	██████████	20██年██月～20██年██月	████████████████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.2.4	NXL104/PK0014	NXL104 - Pharmacokinetics of NXL104 in plasma and urines in male CD1 mice after a single 25 mg/kg iv and oral administration	████████████████	20██年██月～20██年██月	Novoxel (現AstraZeneca), フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.3 分布									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
4.2.2.3.1	NXL104/PK0001 (A1132)	<i>In vitro</i> extent of binding of NXL104 to mouse, rat, rabbit, dog and human plasma		2011年1月～2011年1月, 2011年1月	フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.3.2	NXL104/PK0005 (A1238)	Distribution of [¹⁴ C]-NXL104 in rat after single 45 mg.kg ⁻¹ intravenous administration		2011年1月～2011年1月, 2011年1月	フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.3.3	NXL104/PK0007	Effects of NXL104, a Novel non-β-lactam β-Lactamase Inhibitor in Combination with Cefazidime in a Rabbit Meningitis Model		2011年1月	スイス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.3.4	NXL104/PK0008 (A1427)	<i>In vitro</i> partitioning of [¹⁴ C]-NXL104 into human polynuclear white blood cells		2011年1月～2011年1月	フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.3.5	NXL104/PK0009	NXL104 - Pharmacokinetics of NXL104 and ceftazidime in plasma and bronchoalveolar lavage fluid in normal and <i>K. pneumoniae</i> infected female Swiss OF1 mice after single subcutaneous administration of 150 mg/kg ceftazidime and 37.5 mg/kg NXL104		2011年1月～2011年1月	Novexel (現AstraZeneca), フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.3.6	NXL104/PK0011(NXL103)	NXL104 Further investigations into the <i>in vitro</i> plasma protein binding in mouse, rat, rabbit, dog and human		2011年1月～2011年1月	フランス, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.3.7	KMR015 (194174)	NXL104 The Placental Transfer of Total Radioactivity in the Rat Following Intravenous Administration of [¹⁴ C]-NXL104		2011年1月～2011年1月	英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.3.8	KMB016 (194169)	NXL104 The Placental Transfer of Total Radioactivity in the Rabbit Following Intravenous Administration of [¹⁴ C]-NXL104		2011年1月～2011年1月	英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4 代謝									
4.2.2.4.1	NXL104/DM0001 (PR6633/CC2109)	<i>IN VITRO</i> INTERSPECIES COMPARISON OF NXL104 METABOLISM RATE ON MOUSE, RAT, RABBIT, DOG AND HUMAN LIVER MICROSOME PREPARATIONS		2011年1月～2011年1月	フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4.2	NXL104/DM0003 (A1131)	Qualitative metabolite profiles of [¹⁴ C]-NXL104 after <i>in vitro</i> incubation with rat, rabbit, dog, monkey and human liver microsomes		2011年1月～2011年1月	フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4.3	NXL104/DM0004 (A1246)	Metabolite profiles and identification of NXL104 metabolites in biological specimens from male sprague dawley rats following a single intravenous administration of [¹⁴ C]-NXL104 at 45 mg.kg ⁻¹		2011年1月～2011年1月	フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4.4	NXL104/DM0005 (A1248)	Metabolite profiles and identification of NXL104 metabolites in biological specimens from male Beagle dogs following a single intravenous administration of [¹⁴ C]-NXL104 at 15 mg.kg ⁻¹		2011年1月～2011年1月	フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4.5	Avibactam KMX001	Plasma and Urine Metabolites of [¹⁴ C] Avibactam in Human		2011年1月～2011年1月	AstraZeneca (Waltham), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4.6	NXL-104 KMN011	Metabolism of [¹⁴ C]-NXL-104 in Rat, Dog and Human Hepatocytes		2011年1月～2011年1月	AstraZeneca (Alderley Park), 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4.7	NXL-104 KMX012	Determination of the Human Enzymes Involved in the In Vitro Metabolism of [¹⁴ C] NXL-104		2011年1月～2011年1月	AstraZeneca (Alderley Park), 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.5 排泄									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
4.2.2.5.1	KMB008 (194195)	NXL104 The Disposition of [¹⁴ C]-NXL104 in the Female Rabbit Following Intravenous Administration	████████	20██年█月～20██年█月, 20██年█月	████████, 英国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.5.2	NXL104/PK0004 (A███1237)	Radioactivity mass balance of [¹⁴ C]-NXL104, blood and plasma radioactivity kinetics and NXL104 plasma pharmacokinetics in male Beagle dogs and after single 15 mg/kg intravenous administration	████████	20██年█月～20██年█月	████████ フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.5.3	NXL104/PK0002 (A███1240)	Radioactivity mass balance of [¹⁴ C]-NXL104 in male sprague dawley rats after single 45 mg.kg ⁻¹ intravenous administration	████████	20██年█月～20██年█月	████████ フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
4.2.2.6.1	ADME-AZS-Wave3-130910	Assessment of the Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) Inhibition Potential of Avibactam in Human Liver Microsomes	██████	20██年█月～20██年█月	████████, 中国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6.2	DNXL-104 KM020 (9316)	Assessment of NXL-104 for substrate and/or inhibition potential and ceftazidime for inhibition potential for the human transporter proteins MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MRP4 and BSEP	████████	20██年█月～20██年█月	██████, オランダ	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6.3	NXL104 KMX026 (301110555)	Evaluation of Induction Potential of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 by Cefazidime in Human Hepatocytes	████████	20██年█月～20██年█月	████████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6.4	301113129	EVALUATION OF INHIBITION OF CATALYTIC ACTIVITY OF URIDINE 5'-DIPHOSPHOGLUCURONOSYL TRANSFERASES (UGT) 1A1 BY THE TEST SUBSTANCES, NXL-104 AND CEFTAZIDIME IN HUMAN LIVER MICROSOMES	████████	20██年█月～20██年█月	████████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6.5	NXL104/DM0007 (300205)	NXL104 Inhibition CYP2C9 Determination of the apparent K _i in human liver microsome	████████	20██年█月～20██年█月	████████, ドイツ	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6.6	100236	NXL104 MTT Cytotoxicity Testing with Human Hepatocytes and Cytochrome P450 Induction in Human Hepatocytes	████████	20██年█月～20██年█月	████████, ドイツ	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6.7	NXL104/DM0002 (PR6634/CC2108)	EVALUATION OF HUMAN CYTOCHROME P450 INHIBITORY PROPERTIES OF NXL104 <i>IN VITRO</i> EXPERIMENTS	████████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.7 その他の薬物動態試験									
		該当なし							
4.2.3 毒性試験									
4.2.3.1 単回投与毒性試験									
4.2.3.1.1	AA40061 (NXL104/DS0032)	NXL104 - Single dose toxicity study by the oral route (gavage) in the rat	██████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.1.2	30573 TAR (NXL104/DS0005)	ACUTE INTRAVENOUS (INFUSION) TOXICITY IN RATS	████████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.1.3	AA40060 (NXL104/DS0031)	NXL104 - Single dose toxicity study by the oral route (gavage) in the mouse	██████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.1.4	30574 TAS (NXL104/DS0006)	ACUTE INTRAVENOUS (INFUSION) TOXICITY IN MICE	████████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2 反復投与毒性試験									
4.2.3.2.1	30901 TSC (NXL104/DS0014)	28-DAY TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS ROUTE IN BEAGLE DOGS	██████	20██年█月～20██年█月, 20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.2	AA39562 (NXL104/DS0029)	NXL104 - 13-week intravenous (30-minute infusion) toxicity study in the beagle dog followed by a 4-week treatment-free period	████████	20██年█月～20██年█月	████████, フランス	外国	社内資料	評価	無

PFIZER CONFIDENTIAL
Page 10

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
4.2.3.5 生殖発毒性試験									
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
4.2.3.5.1.1	AA39559 (NXL104/DS0026)	NXL104 - Fertility and early embryonic development toxicity study by the intravenous route in the female rat	██████	20██年██月～20██年██月	██████ (██████) , フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.1.2	AA39555 (NXL104/DS0025)	NXL104 - Male fertility and early embryonic development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rat	██████	20██年██月～20██年██月	██████ (██████) , フランス	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験									
4.2.3.5.2.1	AA39553 (NXL104/DS0020)	NXL104 - Dose range-finding study by the intravenous route in the pregnant rat	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) , フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.2	AA39554 (NXL104/DS0021)	NXL104 - Embryo/fetal development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rat	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) , フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.3	AA39550 (NXL104/DS0022)	NXL104 - Determination of the maximum tolerated dose by the intravenous route in the non-pregnant rabbit	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) , フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.4	AA39551 (NXL104/DS0023)	NXL104 - Dose range-finding study by the intravenous route in the pregnant rabbit	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) , フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.5	AA39552 (NXL104/DS0024)	NXL104 - Embryo/fetal development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rabbit	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) , フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.3 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									
4.2.3.5.3.1	AB04834 (3225WR)	Avibactam (NXL 104) – Pre- and Postnatal Development Study by the Intravenous Route (30-minute infusion) in the Surgically Implanted Sprague-Dawley Rat	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) , フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.3.2	AB04833 (3224WR)	Avibactam (NXL 104) Intravenous (30-minute infusion) Dose Range-Finding Pre- and Postnatal Development Study in the Surgically Implanted Sprague-Dawley Rat	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) , フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験									
4.2.3.5.4.1	20047213 (3694DR)	CAZ-AVI 14 Day Intravenous Toxicity Study in Neonatal Rats with a 5-Week Recovery Period	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) , 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.4.2	20040271 (3582DR)	CAZ-AVI 14 Day Intravenous Dose Range Finding Toxicity Study in Neonatal Rats	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月, 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) , 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.6 局所刺激性試験									
4.2.3.6.1	31394 TAL (NXL104/DS0016)	NXL104 - EVALUATION OF THE VENOUS AND PERIVENOUS LOCAL TOLERANCE AFTER A SINGLE ADMINISTRATION IN RABBITS	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) , フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7 その他の毒性試験									
4.2.3.7.1 抗原性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験									
4.2.3.7.2.1	AA82616 (NXL104/DS0038)	NXL-104 - 4-week intravenous (30-minute infusion) toxicity study in the Sprague Dawley rat with an immunotoxicological endpoint	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■) , フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験									
		該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験									
		該当なし							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験									
4.2.3.7.6.1	2814BV	AZ13591372 Genetic Toxicity Evaluation using a Bacterial Reverse Mutation Test	████	20██年██月～20██年██月	AstraZeneca (Alderley Park), 英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.2	31873 MMO (NXL104/DS0019)	BACTERIAL REVERSE MUTATION TEST	████	20██年██月～20██年██月	██████████, フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7 その他の試験									
4.2.3.7.7.1	612242 (3700AR)	ATM-AVI One Month Intravenous (30 min) Infusion Combination Toxicity Study with 12 Week Recovery in Rats	████	20██年██月～20██年██月	██████████, 英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.2	30233 (CXL-TX-03)	NXL-104/Ceftaroline Fosamil A 1-month Intravenous Infusion Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 2-week Recovery Period	██	20██年██月～20██年██月	██████████, カナダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.3	██-3786 (CXL-TX-02)	NXL-104/CEFTAROLINE FOSAMIL 1-MONTH INTRAVENOUS INFUSION TOXICITY STUDY IN RATS WITH A 2-WEEK RECOVERY PERIOD	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.4	20026123 (3458KR)	Renal Cysts Intravenous 14-day Investigational Study in Neonatal Rats	████	20██年██月～20██年██月	██████████, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.5	3405KR	Investigative Renal Study in Naïve Juvenile Sprague-Dawley Rats	██████████	20██年██月～20██年██月	AstraZeneca (Waltham), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.6	259739 (NXL104/DS0015)	Evaluation of the Haemolytic Potential of Formulations of NXL104 in Human Blood in Vitro	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████, 英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.7	8214776 (NXL104/DS0039)	Evaluation of in vitro phototoxicity on Balb/c 3T3 fibroblasts using the Neutral Red Uptake assay	████	20██年██月～20██年██月	██████████ (██████████), 英国	外国	社内資料	評価	無
4.3 参考文献									
4.3.1	—	Combination β-lactam and β-lactamase-inhibitor therapy pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations.	Dudley M.	—	—	外国	Am J Health-Syst Pharm 1995;52(Suppl 2) S23-8.	参考	—
4.3.2	—	Activities of Ceftazidime and Avibactam against β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in a Hollow-Fiber Pharmacodynamic Model.	Coleman K, Levasseur P, Girard A-M, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2014;58 3366-72.	参考	—
4.3.3	—	Diazabicyclooctanes (DBOs) a potent new class of non-β-lactam β lactamase inhibitors.	Coleman K.	—	—	外国	Curr Op Microbiol 2011;14 550-5.	参考	—
4.3.4	—	Activity of NXL104 in Combination with β-Lactams against Genetically Characterized <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> Isolates Producing Class A Extended-Spectrum β- Lactamases and Class C β-Lactamases.	Lagacé-Wiens PRS, Tailor F, Simmer P, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2011;55 2434-7.	参考	—
4.3.5	—	THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS.	Klein NC, Cunha BA.	—	—	外国	Med Clin N Amer 1995;79 705-19.	参考	—
4.3.6	—	SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, LABELLING AND PACKAGE LEAFLET	—	—	—	外国	—	参考	—
4.3.7	—	FORTAZ [®] (ceftazidime for injection). Teligent Pharma, Inc. November 2018.	—	—	—	外国	—	参考	—
4.3.8	—	Carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> in Europe a survey among national experts from 39 countries, February 2013.	Glasner C, Albiger B, Buist G, et al.	—	—	外国	Eurosurveillance 2013;18 28.	参考	—
4.3.9	—	Mode of action of ceftazidime affinity for the penicillin-binding proteins of <i>Escherichia coli</i> K12, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> .	Hayes MV, Orr DC.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother 1983;12 119-26.	参考	—
4.3.10	—	Three Decades of β-Lactamase Inhibitors.	Drawz SM, Bonomo RA.	—	—	外国	Clin Microbiol Rev 2010;23 160-201.	参考	—
4.3.11	—	Avibactam is a covalent reversible non-β-lactam β-lactamase inhibitor.	Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, et al.	—	—	外国	Proc Natl Acad Sci USA 2012;109 11663-8.	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
4.3.12	—	Kinetics of Avibactam Inhibition against Class A, C, and D β -Lactamases.	Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, et al.	—	—	外国	J Biol Chem 2013;288 27960-71.	参考	—
4.3.13	—	Ceftazidime- Avibactam a Novel Cephalosporin/ β -lactamase Inhibitor Combination.	Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, et al.	—	—	外国	Drugs 2013;73 159-77.	参考	—
4.3.14	—	In vitro activity of AVE1330A, an innovative broad-spectrum non- β -lactam β -lactamase inhibitor.	Bonnefoy A, Dupuis-Hamelin C, Steier V, et al.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother 2004;54 410-7.	参考	—
4.3.15	—	Mechanistic Studies of the Inactivation of TEM-1 and P99 by NXL104, a Novel Non- β -Lactam β -Lactamase Inhibitor.	Stachyra T, Pechereau MC, Bruneau JM, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2010;54 5132-8.	参考	—
4.3.16	—	Important and Emerging β -Lactamase-mediated Resistances in Hospital-based Pathogens The AmpC Enzymes.	Jones RN.	—	—	外国	Diagn Microbiol Infect Dis 1998;31 461-6.	参考	—
4.3.17	—	Comparative In Vitro and In Vivo Efficacies of Human Simulated Doses of Ceftazidime and Ceftazidime-Avibactam against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Crandon JL, Schuck VJ, Banevicius MA, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2012;56 6137-46.	参考	—
4.3.18	—	Reclaiming the Efficacy of β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations Avibactam Restores the Susceptibility of CMY-2-Producing <i>Escherichia coli</i> to Ceftazidime.	Papp-Wallace KM, Winkler ML, Gatta JA, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2014;58 4290-7.	参考	—
4.3.19	—	NXL104 Irreversibly Inhibits the β -Lactamase from <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Xu H, Hazra S, Blanchard JS.	—	—	外国	Biochemistry 2012;51 4551-7.	参考	—
4.3.20	—	ESBLs, A Clear and Present Danger?	Dhillon RH-P, Clark J.	—	—	外国	Crit Care Res Pract 2012 2012 625170.	参考	—
4.3.21	—	Carbapenemases Partners in crime.	Bush K.	—	—	外国	J Glob Antimicrob Res 2013;1 7-16.	参考	—
4.3.22	—	AmpC β -Lactamases.	Jacoby GA.	—	—	外国	Clin Microbiol Rev 2009;22 161-82.	参考	—
4.3.23	—	OXA-48-like carbapenemases the phantom menace.	Poirel L, Potron A, Nordmann P.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother 2012;67 1597-606.	参考	—
4.3.24	—	NXL 104 combinations versus Enterobacteriaceae with CTX-M extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases.	Livernore DM, Mushtaq S, Warner M, et al.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother 2008;62 1053-6.	参考	—
4.3.25	—	Activities of NXL104 Combinations with Ceftazidime and Aztreonam against Carbapenemase-Producing <i>Enterobacteriaceae</i> .	Livernore DM, Mushtaq S, Warner M, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2011;55 390-4.	参考	—
4.3.26	—	In Vitro Activity of NXL104 in Combination with β -Lactams against <i>Klebsiella pneumoniae</i> Isolates Producing KPC Carbapenemases.	Endimiani A, Choudhary Y, Bonomo RA.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2009;53 3599-601.	参考	—
4.3.27	—	<i>In vitro</i> activity of ceftazidime+NXL104 against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and other non-fermenters.	Mushtaq S, Warner M, Livernore DM.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother 2010;65 2376-81.	参考	—
4.3.28	—	Diversity, Epidemiology, and Genetics of Class D β -Lactamases.	Poirel L, Naas T, Nordmann P.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2010;54 24-38.	参考	—
4.3.29	—	In vitro activity of avibactam (NXL 104) in combination with β -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Aktaş Z, Kayacan C, Oncul O.	—	—	外国	Int J Antimicrob Agents 2012;39 86-9.	参考	—
4.3.30	—	<i>In vitro</i> activity of the β -lactamase inhibitor NXL104 against KPC-2 carbapenemase and Enterobacteriaceae expressing KPC carbapenemases.	Stachyra T, Levasseur P, Pechereau MC, et al.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother 2009;64 326-9.	参考	—
4.3.31	—	Epidemiological Expansion, Structural Studies, and Clinical Challenges of New β -Lactamases from Gram-Negative Bacteria.	Bush K, Fisher JF.	—	—	外国	Annu Rev Microbiol 2011;65 455-78.	参考	—
4.3.32	—	Evaluation of Ceftazidime and NXL104 in Two Murine Models of Infection Due to KPC-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Endimiani A, Hujer KM, Hujer AM, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2011;55 82-5.	参考	—
4.3.33	—	<i>In Vitro</i> Activity of Ceftazidime Combined with NXL104 versus <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Isolates Obtained from Patients in Canadian Hospitals (CANWARD 2009 Study).	Walkty A, DeCorby M, Lagacé-Wiens PRS, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2011;55 2992-4.	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価・参考 の別	電子データの 提出
4.3.34	—	<i>In Vitro</i> Antibacterial Activity of the Cefazidime-Avibactam (NXL104) Combination against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Clinical Isolates.	Levasseur P, Girard AM, Claudon M, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2012;56 1606-8.	参考	—
4.3.35	—	Avibactam reverts the ceftazidime MIC90 of European Gram-negative bacterial clinical isolates to the epidemiological cut-off value.	Flamm RK, Stone GG, Sader HS, et al.	—	—	外国	J Chemother 2014;26 333-8.	参考	—
4.3.36	—	<i>In Vitro</i> Activities of Cefazidime-Avibactam and Aztreonam-Avibactam against 372 Gram-Negative Bacilli Collected in 2011 and 2012 from 11 Teaching Hospitals in China.	Wang X, Zhang F, Zhao C, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2014;58 1774-8.	参考	—
4.3.37	—	Antimicrobial Activity of Cefazidime-Avibactam against Gram-Negative Organisms Collected from U.S. Medical Centers in 2012.	Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2014;58 1684-92.	参考	—
4.3.38	—	Clonal Diversity and Metallo- β -Lactamase Production in Clinical Isolates of <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .	Mercuri PS, Ishii Y, Ma L, et al.	—	—	外国	Microb Drug Resist 2002;8 193-200.	参考	—
4.3.39	—	Efficacies of Cefazidime-Avibactam and Cefazidime against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a Murine Lung Infection Model.	Housman ST, Crandon JL, Nichols WW, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2014;58 1365-71.	参考	—
4.3.40	—	Clinical Significance of Beta-Lactamase Induction and Stable Derepression in Gram-Negative Rods.	Livernore DM.	—	—	外国	Eur J Clin Microbiol 1987;6 439-45.	参考	—
4.3.41	—	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men.	Craig WA.	—	—	外国	Clin Infect Dis 1998;26 1-12.	参考	—
4.3.42	—	Bactericidal Activity, Absence of Serum Effect, and Time-Kill Kinetics of Cefazidime-Avibactam against β -Lactamase-Producing <i>Enterobacteriaceae</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Keepers TR, Gomez M, Celeri C, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2014;58 5297-305.	参考	—
4.3.43	—	In vitro killing of parenteral beta-lactams against standard and high inocula of extended-spectrum beta-lactamase and non-ESBL producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Burgess DS, Hall RG.	—	—	外国	Diagn Microbiol Infect Dis 2004;49 41-6.	参考	—
4.3.44	—	In vitro efficiency of the piperacillin/tazobactam combination against inhibitor-resistant TEM- and complex mutant TEM-producing clinical strains of <i>Escherichia coli</i> .	Robin F, Krebs M, Delmas J, et al.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother 2011;66 1052-6.	参考	—
4.3.45	—	In Vitro and In Vivo Activities of Novel 6-Methylidene Penems as β -Lactamase Inhibitors.	Weiss WJ, Petersen PJ, Murphy TM, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2004;48 4589-96.	参考	—
4.3.46	—	Activity and Pharmacodynamic (PD) Evaluation of Cefazidime-Avibactam (CAZ-AVI) against Extracellular and Intracellular Forms of CAZ-susceptible and CAZ-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA).	Buyck JM, Luyckx C, Van Bambeke F, et al.	—	—	外国	The 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013. # A1021.	参考	—
4.3.47	—	Microbiological interaction studies between ceftazidime-avibactam and pulmonary surfactant and between ceftazidime-avibactam and antibacterial agents of other classes.	Dallow J, Otterson LG, Huband MD, et al.	—	—	外国	Int J Antimicrob Agents 2014;44 552-6.	参考	—
4.3.48	—	<i>In Vivo</i> Efficacy of Humanized Exposures of Cefazidime-Avibactam in Comparison with Cefazidime against Contemporary <i>Enterobacteriaceae</i> Isolates.	MacVane SH, Crandon JL, Nichols WW, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2014;58 6913-9.	参考	—
4.3.49	—	Protein Binding Do We Ever Learn?	Zeitlinger MA, Derendorf H, Mouton JW, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2011;55 3067-74.	参考	—
4.3.50	—	A Threshold Concentration of Avibactam (AVI) During the Pharmacokinetic Decline Phase, Below which β -Lactamase Inhibition in Enterobacteriaceae Becomes Ineffective.	Nichols W, Levasseur P, Li J, et al.	—	—	外国	The 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. #A1760.	参考	—
4.3.51	—	Pharmacodynamics of β -Lactamase Inhibition by NXL104 in Combination with Cefaroline Examining Organisms with Multiple Types of β -Lactamases.	Louie A, Castanheira M, Liu W, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2012;56 258-70.	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
4.3.52	—	Interrelationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Determining Dosage Regimens for Boroad-Spectrum Cephalosporins.	Craig WA.	—	—	外国	Diagn Microbiol Infect Dis 1995;22 89-96.	参考	—
4.3.53	—	Background and Rationale for Revised Clinical and Laboratory Standards Institute Interpretive Criteria (Breakpoints) for Enterobacteriaceae and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> L Cephalosporins and Aztreonam.	Dudley MN, Ambrose PG, Bhavnani SM, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis 2013; 56 1301-9.	参考	—
4.3.54	—	Reevaluation of current susceptibility breakpoints for Gram-negative rods based on pharmacodynamic assessment.	DeRyke CA, Kuti JL, Nicolau DP.	—	—	外国	Diagn Microbiol Infect Dis 2007;58 337-44.	参考	—
4.3.55	—	Ceftazidime. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0. 26th September 2010.	—	—	—	外国	—	参考	—
4.3.56	—	Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia.	Muller AE, Punt N, Mouton JW.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother 2013;68 900-6.	参考	—
4.3.57	—	Exposure response relationships of Ceftazidime and Avibactam in a Neutropenic Thigh Model.	Berkhout J, Melchers MJ, Van Mill CH, et al.	—	—	外国	The 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013. #A1023.	参考	—
4.3.58	—	Pharmacodynamics of Ceftazidime and Avibactam in a Neutropenic Mouse Lung Model.	Berkhout J, Melchers MJ, Van Mill CH, et al.	—	—	外国	The 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013. #A1022.	参考	—
4.3.59	—	Penetration of Ceftazidime and Avibactam into Epithelial Lining Fluid (ELF) in Thigh- and Lung-Infected Mice.	Berkhout J, Melchers MJ, Van Mill CH, et al.	—	—	外国	The 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013. #A1025.	参考	—
4.3.60	—	Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation.	Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother 2008;61 621-8.	参考	—
4.3.61	—	Clinical Pharmacodynamics of Antipseudomonal Cephalosporins in Patients Ventilator-Associated Pneumonia.	MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother 2014;58 1359-64.	参考	—
4.3.62	—	CLSI M100-S24. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Twenty-Fourth Informational Supplement.	—	—	—	外国	—	参考	—
第5部 臨床試験報告書									
5.2 全臨床試験一覧表									
—	—	全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.3 試験報告書及び関連情報									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
		該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
		該当なし							
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> - <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書									
		該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	8260799	Avibactam Method Transfer for the Determination of Avibactam in Human Plasma, Amendment	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価・参考 の別	電子データの 提出
5.3.1.4.2	8264-516	Method Transfer, Validation of a Method for the Determination of Avibactam (NXL104) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 中国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	■■■■110650-1	Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of NXL104 in Human Plasma with Sodium Fluoride/Potassium Oxalate as the Anticoagulant	■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	■■■■110651■■01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of Cefazidime in Human Plasma with Sodium Fluoride/Potassium Oxalate as the Anticoagulant	■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	8260802	Method Transfer for the Determination of Cefazidime in Human Plasma	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	8264-521	Method Transfer, Validation of a Method for the Determination of Cefazidime in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 中国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	■■■■100567/1	Validation of a LC-MS/MS Bioanalytical Method for Measurement of NXL104 and Cefazidime in Human Plasma (Sodium Fluoride/Potassium Oxalate)	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	8272821	Validation of a Low Aliquot Volume Assay for Cefazidime in Human Plasma	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	■■■■112725■■01	Avibactam Determination of the Short Term Frozen Storage Stability of Avibactam and Cefazidime in Human Plasma, Amendment 1	■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	■■■■100578/1	Assessment of Long Term Stability of NXL104 and Cefazidime in Human Plasma (Sodium Fluoride/Potassium Oxalate), Amendment 1	■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.11	■■■■101397/1	Assessment of Stability of NXL104 and Cefazidime in Whole Human Blood (Sodium Fluoride and Potassium Oxalate Anticoagulant), Amendment 1	■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.12	8280474	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Cefazidime and Avibactam in Human Plasma using Protein Precipitation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC MS/MS) (Low Aliquot Volume) (Incorporating a Partial Validation for Avibactam only)	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.13	8260798	Avibactam Method Transfer for the Determination of Avibactam in Human Urine	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.14	8264-519	Method Transfer, Validation of a Method for the Determination of Avibactam (NXL104) in Acidified Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 中国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.15	■■■■111992■■02	Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of NXL104 (Avibactam) in Human Urine, Amendment 1	■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.16	8260801	Cefazidime Method Transfer for the Determination of Cefazidime in Human Urine, Amendment 1	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.17	8264-522	Method Transfer, Validation of a Method for the Determination of Cefazidime in Acidified Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 中国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.18	■■■■111993■■02	Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of Cefazidime in Human Urine, Amendment 1	■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.19	■■■■100568/1	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for Measurement of NXL104 and Cefazidime in Human Urine (with Acetic Acid Stabiliser), Amendment 1	■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
5.3.1.4.20	11041803	CAZ-AVI Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of Avibactam in Human Bronchoalveolar Fluid		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.21	11041802	Avibactam Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of Cefazidime in Human BAL Fluid		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.22	11361501	CAZ-AVI Refrigerated Stability of Avibactam and Cefazidime in Human Plasma and Human BAL Fluid		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.23	8271413	Cross Validation of Avibactam in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.24	11454001	Inter-laboratory Cross Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of Avibactam in Human Plasma		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.25	8277754	Cross Validation of FRI and Covance Avibactam LC-MS/MS Assays in Human Plasma		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.26	11426701	Inter-laboratory cross validation of an LC-MS/MS method for the measurement of avibactam in human urine		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.27	8271412	Avibactam Inter-laboratory Cross Validation of Methods for the Determination of Avibactam in Acidified Human Urine using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.28	8271415	Cross Validation of Cefazidime in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.29	11454101	Inter-laboratory Cross Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of Cefazidime in Human Plasma		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.30	11454201	Inter-laboratory Cross Validation of an LC-MS/MS Method for the Measurement of Cefazidime in Human Urine		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.31	8271414	Cross Validation of Cefazidime in Acidified Human Urine by HPLC with MS/MS Detection		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.32	110358-1	NXL104 Partial Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of Moxifloxacin in Human Plasma with Sodium Fluoride/Potassium Oxalate as the Anticoagulant		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.33	11199402	Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of Metronidazole in Human Plasma		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.34	100569/1	Assessment of Long Term Stability of NXL104 and Cefazidime in Human Urine (with Acetic Acid Stabiliser), Amendment 1		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.35	8275358	Stability of Cefazidime in Acidified Human Urine		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.36	8274216	Cross Validation between Covance Harrogate and Covance Shanghai of Avibactam in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.37	8274217	Cross Validation between Covance Harrogate and Covance Shanghai of Cefazidime in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection		2011年1月	、英国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価・参考 の別	電子データの 提出
5.3.1.4.38	■■■■101207/1	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for Measurement of Moxifloxacin In Human Plasma	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.39	■■■■112724■■■■01	CAZ-AV1 Determination of the Long Term Frozen Storage Stability of NXLI104 in Human Plasma	■■■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.40	■■■■101784/1	Incurred sample reproducibility of NXLI104 and ceftazidime in selected human plasma samples from clinical Study NXLI104/1002 (Sponsor Reference Number NXLI104/BA0016) Final Report, Amendment 1	■■■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.41	■■■■100302	An Experiment to Assess the Stabilising Effects of Various Additives on NXLI104 in Human Plasma	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.42	8265011	Stability of Ceftazidime in Human Plasma	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.43	8265010	Stability of Avibactam in Human Plasma	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.44	8275359	Stability of Avibactam in Acidified Human Urine	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.45	PRD-RPT-BDM-00404	Bioanalytical Method for the Determination of Cefaroline, Cefaroline Fosamil, Cefaroline Open Ring Metabolite and NXLI104 in Human Plasma by LC-MS/MS	■■■■■■■■■■	20■■年■■月	■■■■■■■■■■, 米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.46	C3599002	The Transfer and the Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Ceftazidime (CAZ) and Avibactam (AVI) in Sodium Fluoride / Potassium Oxalate Human Plasma, Addendum 1	■■■■	20■■年■■月	■■■■, 米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
		該当なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		該当なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		該当なし							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1.1	NXL104-1001	Assessment of safety, tolerability and pharmacokinetics of escalating single intravenous doses of NXL104 alone and in combination with ceftazidime in healthy volunteers in a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Novexel S.A.	20■■年■■月～20■■年■■月	Paris (France)	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.1.2	NXL104-1002	A Phase 1, double-blind, randomized, placebo-controlled, safety, tolerability and pharmacokinetic study of NXL104 administered as repeated intravenous doses in escalating sequences for 5 days and preliminary evaluation of the absolute bioavailability of a single oral dose in healthy male volunteers	Novexel S.A.	20■■年■■月～20■■年■■月	Paris (France)	外国	社内資料	評価	無
5.3.3.1.3	D4280C00008	An Open Label Single-Dose Study in Healthy Male Subjects Designed to Assess the Mass Balance Recovery, Metabolite Profile and Metabolite Identification of [¹⁴ C]AVI (previously known as [¹⁴ C]NXL104)	AstraZeneca	2011年10月～2011年11月	United Kingdom	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.1.4	D4280C00009	A Phase I Open-Label, 2-Part, 3-Cohort, Single-Centre Study to Assess the Concentration of Ceftazidime and Avibactam in Epithelial Lining Fluid and Plasma Using at Least Two Different Dosing Regimens in Healthy Volunteers	AstraZeneca	20■■年■■月～20■■年■■月	United Kingdom	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
	該当なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3.1	NXL104/1003	Pharmacokinetics of NXL104 100 mg in normal subjects and patients with varying degrees of renal impairment	Novexel S.A.	20■■年■■月～20■■年■■月	Belgium	外国	社内資料	評価	有
5.3.3.3.2	NXL104/1004	Effect of age and gender on the pharmacokinetics and safety of NXL104 in healthy volunteers	Novexel S.A.	20■■年■■月～20■■年■■月	United States of America	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.3.3	D4280C00010	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of NXL104 Alone and in Combination with Ceftazidime Administered as Single and Repeated Intravenous Doses in Healthy Japanese Subjects	AstraZeneca	2011年2月～2011年4月	United States of America	外国	社内資料	評価	有
5.3.3.3.4	D4280C00020	A Phase I, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ceftazidime-Avibactam Administered as Single and Repeated Intravenous Doses in Healthy Chinese Subjects	AstraZeneca	2013年10月～2013年11月	China	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.4 外国性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4.1	D4280C00011	A Phase I, 2-Part, Open-label, Pharmacokinetic and Drug-drug Interaction Study of CAZ104 (Avibactam and Ceftazidime) in Healthy Subjects	AstraZeneca	2011年10月～2012年10月	United Kingdom	外国	社内資料	評価	有
5.3.3.4.2	D4280C00012	A Phase I, Open-label, Three-way Crossover, Pharmacokinetic and Drug-drug Interaction Study of Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI [Formerly CAZ104]) and Metronidazole when Administered Alone and in Combination in Healthy Volunteers	AstraZeneca	2012年2月～2012年7月	United States of America	外国	社内資料	評価	無
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	CAZ-MS-01	Population Pharmacokinetic Modeling of Ceftazidime and NXL104 (Co-administration of Ceftazidime for Injection and NXL104 for Injection)	■■■■■■■■■■	—	—	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.5.2	CAZ-MS-01-Addendum	Population Pharmacokinetic Modeling of Ceftazidime and NXL104 (Co-administration of Ceftazidime for Injection and NXL104 for Injection) Report Addendum No 1	AstraZeneca	—	—	外国	社内資料	参考	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価・参考 の別	電子データの 提出
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1.1	D4280C00007	A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-way crossover Phase I study to investigate the effect on QT/QTc interval of a single dose of intravenous ceftazidime NXL104 (3000/2000 mg) or ceftaroline fosamil NXL104 (1500/2000 mg), compared with placebo, using open-label moxifloxacin (Avelox®) as a positive control, in healthy male subjects	AstraZeneca	2011年2月～2011年5月	United States of America	外国	社内資料	評価	有
5.3.4.1.2	D4280C00023	A Phase 1, Open-label, Multiple-dose, Single Centre Study to Investigate the Effect of Administration of CAZ-AVI and CXL on the Intestinal Flora of Healthy Volunteers	AstraZeneca	2013年8月～2014年3月	Sweden	外国	社内資料	参考	無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.2.1	CAZ-MS-05	Modeling and Simulation to Support Development and Approval of Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI)	■■■■■■■■■■ ■■	-	-	外国	社内資料	参考	有
5.3.4.2.2	CAZ-MS-09	Final Population PK, PK/PD Modeling, and PK/PD Target Attainment Analyses Report for Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI) in Patients with Complicated Intra-abdominal Infection, Complicated Urinary Tract Infection, and Nosocomial Pneumonia, Including Ventilator-associated Pneumonia	AstraZeneca	-	-	外国	社内資料	参考	有
5.3.4.2.3	PMAR-EQDD-C359n-Other-1290	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis for Ceftazidime-Avibactam following Intravenous Administrations to Japanese Patients with Intra-Abdominal Infection from Study C3591036	Pfizer	-	-	国内	社内資料	参考	有
5.3.4.2.4	PMAR-EQDD-C359n-Other-1699 (CAZ-MS-09-Addendum)	Final Population PK, PK/PD Modeling, and PK/PD Target Attainment Analyses Report for Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI) in Patients with Complicated Intra-abdominal Infection, Complicated Urinary Tract Infection, and Nosocomial Pneumonia, Including Ventilator-associated Pneumonia (CAZ-MS-09-Addendum)	Pfizer	-	-	外国	社内資料	参考	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1	NXL104/2002	A Prospective, Multicenter, Double-blind, Randomized, Comparative Study to estimate the safety, tolerability and efficacy of NXL104/ceftazidime plus metronidazole vs. Meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults	AstraZeneca	2009年3月～2009年12月	ブルガリア、フランス、インド、レバノン、ポーランド、ルーマニア、ロシア、米國	外国	社内資料	参考	有
5.3.5.1.2	D4280C00001/5	A Phase III, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI) Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections (cIAIs) in Hospitalized Adults	AstraZeneca	2012年3月～2014年4月	アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、ギリシャ、クロアチア、チェコ、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、インド、イスラエル、イタリア、ラトビア、リトアニア、マレーシア、メキシコ、オランダ、ペルー、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、スペイン、台湾、タイ、トルコ、ウクライナ、米國	外国	社内資料	評価	有
5.3.5.1.3	D4280C00018	A Phase III, Randomized, Multicenter, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group, Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI) Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections (cIAIs) in Hospitalized Adults	AstraZeneca	2013年1月～2015年3月	中国、韓国、ベトナム	外国	社内資料	評価	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価・参考 の別	電子データの 提出
5.3.5.1.4	D4280C00006	An Open-Label, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Cefazidime-Avibactam (CAZ-AVI) and Best Available Therapy for the Treatment of Infections Due to Cefazidime-Resistant Gram-Negative Pathogens	AstraZeneca	2013年1月～2014年9月	アルゼンチン、ブルガリア、クロアチア、チェコ、フランス、イスラエル、韓国、メキシコ、ベルー、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、スペイン、トルコ、ウクライナ、米国	外国	社内資料	評価	有
5.3.5.1.5	NXL104/2001	A Prospective, Multicenter, Investigator-blinded, Randomized, Comparative Study to Estimate the Safety, Tolerability and Efficacy of Cefazidime NXL104 vs. Imipenem Cilastatin Followed by Appropriate Oral Therapy in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections in Hospitalized Adults	AstraZeneca	2008年11月～2010年6月	グアテマラ、インド、ヨルダン、レバノン、米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.5.1.6	D4280C00002/4	A Phase III, Randomized, Multicenter, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group, Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of Cefazidime-Avibactam (CAZ AVI, formerly CAZ104) Versus Doripenem Followed by Appropriate Oral Therapy in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis, With a Gram-Negative Pathogen in Hospitalized Adults	AstraZeneca	2012年10月～2014年8月	アルゼンチン、ブラジル、ブルガリア、クロアチア、チェコ、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、メキシコ、ベルー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、スペイン、台湾、トルコ、ウクライナ、米国	国内・外国	社内資料	評価	有
5.3.5.1.7	D4281C00001	Phase III, Randomized, Multicentre, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Cefazidime-Avibactam (CAZ-AVI) Versus Meropenem in the Treatment of Nosocomial Pneumonia (NP) Including Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in Hospitalised Adults	AstraZeneca	2013年4月～2016年1月	ブラジル、ブルガリア、中国、チェコ、フランス、ハンガリー、インド、日本、韓国、ラトビア、メキシコ、ベルー、フィリピン、ポーランド、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、スペイン、台湾、トルコ、ウクライナ、英国、ベトナム	国内・外国	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	C3591036	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Assess the Efficacy and Safety of Cefazidime-Avibactam (PF-06947386) Plus Metronidazole in Japanese Adult Patients With Complicated Intra-Abdominal Infection Requiring Hospitalization	Pfizer	2021年10月～2022年9月	日本	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
—	—	Summary of Clinical Efficacy cIAI Appendix	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	Summary of Clinical Efficacy cUTI Appendix	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Appendix	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	G-CTD 2.7.3 Bacteraemia Extension of Adult Indications	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	G-CTD 2.7.2 (Summary of Clinical Pharmacology Studies)	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	G-CTD Appendix 2.7.2 - Additional Tables and Figures	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	J-CTD Summary of Clinical Efficacy Additional Appendix	Pfizer	—	—	国内	社内資料	—	無
—	—	Summary of Clinical Safety Appendix	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価・参考 の別	電子データの 提出
—	—	J-CTD Summary of Clinical Safety Additional Appendix	Pfizer	—	—	国内	社内資料	—	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書									
—	ATLAS- M2-122	Asia/Pacific Surveillance Data with a Global Perspective; ATLAS Surveillance Program - 20 to the Present (20)	—	20 年 月 ～ 20 年 月 (CAZ-AVI : 20 年以降に評価)	—	外国	社内資料	—	無
—	CAZ-AVI-M2-177	Whole genome sequencing and multi locus sequence typing of select clinical isolates from patients in the REPROVE study for longitudinal strain monitoring and resistance elucidation	AstraZeneca	—	—	外国	社内資料	—	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
—	—	SAFETY REVIEW – CEFTAZIDIME AVIBACTAM AND POTENTIAL DDI WITH MATE1/MATE2-K SUBSTRATE/INHIBITORS	ファイザー社	調査対象期間：20 年 月 日までの 安全性データベース	—	外国	社内資料	—	—
—	—	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for ACTIVE SUBSTANCE ceftazidime - avibactam	ファイザー社	調査対象期間：20 年 月 日～20 年 月 日	—	外国	社内資料	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	D4280C00001/5, D4280C00002/4, D4280C00006, D4280C00018, D4281C00001, C3591036	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—			—	—
5.3.7.2	D4280C00001/5, D4280C00002/4, D4280C00006, D4280C00018, D4281C00001, C3591036	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—			—	—
5.3.7.3	D4280C00001/5, D4280C00002/4, D4280C00006, D4280C00018, D4281C00001, C3591036	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—			—	—
5.4 参考文献									
5.4.1	—	Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections.	Blot S, De Waele JJ.	—	—	外国	Drugs. 2005;65(12) 1611-20.	参考	—
5.4.2	—	The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection.	Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al.	—	—	外国	Surg Infect (Larchmt). 2017;18(1) 1-76.	参考	—
5.4.3	—	Management of intra-abdominal abscesses.	Schein M.	—	—	外国	Surgical Treatment Evidence-Based and Problem-Oriented. Munich Zuckschwerdt; 2001.	参考	—
5.4.4	—	Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America.	Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis. 2010;50(2) 133-64.	参考	—
5.4.5	—	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成29年10月23日付け薬生薬審発1023号第3号 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課長通知）。	厚生労働省医薬・生活衛生局.	—	—	国内	日本化学療法学会雑誌. 66(1).	参考	—
5.4.6	—	Complicated intra-abdominal infections worldwide the definitive data of the CIAOW Study.	Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al.	—	—	外国	World J Emerg Surg. 2014;9 37.	参考	—
5.4.7	—	重症度別の腹腔内感染症に対する抗菌薬選択と治療期間：米国外科感染症学会の腹腔内感染症マネジメントガイドライン改訂版と対比して.	竹末 芳生.	—	—	国内	日本外科感染症学会雑誌. 2019;16(2) 80-6.	参考	—
5.4.8	—	JAID/JSC感染症治療ガイド 2023. 第1版.	日本感染症学会・日本化学療法学会	—	—	国内	—	参考	—
5.4.9	—	—TGI8新基準掲載—急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2018. 第3版.	急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会.	—	—	国内	—	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
5.4.10	—	Hepatic abscess Diagnosis and management.	Lardière-Deguelle S, Ragot E, Amroun K, et al.	—	—	外国	J Visc Surg. 2015;152(4) 231-43.	参考	—
5.4.11	—	過去 10 年間における当院肝膿瘍症例の検討.	高橋 百合美, 影山 富士人, 竹平 安則, 他.	—	—	国内	肝臓. 2008;49(3) 101-7.	参考	—
5.4.12	—	肝膿瘍における経皮的治療の検討.	宮里 寛.	—	—	国内	肝臓. 2021;62(7) 433-5.	参考	—
5.4.13	—	Mortality in Emergency Department Sepsis score as a prognostic indicator in patients with pyogenic liver abscess.	Kuo SH, Lee YT, Li CR, et al.	—	—	外国	Am J Emerg Med. 2013;31(6) 916-21.	参考	—
5.4.14	—	Treatment of liver abscess prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration.	Singh S, Chaudhary P, Saxena N, et al.	—	—	外国	Ann Gastroenterol. 2013;26(4) 332-9.	参考	—
5.4.15	—	過去20年間における肝膿瘍153例の臨床的検討.	重福 隆太, 渡邊 綱正, 服部 伸洋, 他.	—	—	国内	肝臓. 2018;59(9) 466-80.	参考	—
5.4.16	—	日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2023 (第53版) .	Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, et al.	—	—	国内	—	参考	—
5.4.17	—	セフトアジム静注用0.5g「サワイ」 セフトアジム静注用1g「サワイ」添付文書 (2020年10月改訂: 第11版)	沢井製薬株式会社.	—	—	国内	—	参考	—
5.4.18	—	Guidance for industry complicated urinary tract infections developing drugs for treatment. Revision 1. June 2018.	US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.19	—	EAU guidelines on urological infections. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023.	Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.20	—	Hospitalization for urinary tract infections in Japan, 2010-2015 a retrospective study using a national inpatient database.	Sako A, Yasunaga H, Matsui H, et al.	—	—	外国	BMC Infect Dis. 2021;21(1) 1048.	参考	—
5.4.21	—	Descriptive Epidemiology and Outcomes of Hospitalizations With Complicated Urinary Tract Infections in the United States, 2018.	Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, et al.	—	—	外国	Open Forum Infect Dis. 2022;9(1) ofab591.	参考	—
5.4.22	—	Acute pyelonephritis in adults prediction of mortality and failure of treatment.	Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsioulos DI, et al.	—	—	外国	Arch Intern Med. 2003;163(10) 1206-12.	参考	—
5.4.23	—	International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases.	Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis. 2011;52(5) e103-20.	参考	—
5.4.24	—	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.	Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis. 2016;63(5) e61-e111.	参考	—
5.4.25	—	Guidance for industry hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia developing drugs for treatment.	US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.26	—	Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.	American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America.	—	—	外国	Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4) 388-416.	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
5.4.27	—	Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections.	Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2014;370(13) 1198-208.	参考	—
5.4.28	—	Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia results from a large US database of culture-positive pneumonia.	Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al.	—	—	外国	Chest. 2005;128(6) 3854-62.	参考	—
5.4.29	—	成人肺炎診療ガイドライン2017.	日本呼吸器学会.	—	—	国内	—	参考	—
5.4.30	—	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.	Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis. 2016;63(5) e61-e111.	参考	—
5.4.31	—	JAID/JSC 感染症治療ガイドライン2017—敗血症およびカテーテル関連血流感染症—.	荒川 創一, 笠井 正志, 河合 伸, 他.	—	—	国内	日本化学療法学会雑誌. 2018;66(1) 82-117.	参考	—
5.4.32	—	日本版敗血症診療ガイドライン 2020.	江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智明, 他.	—	—	国内	日本集中治療医学会雑誌. 2021;28 Suppl.	参考	—
5.4.33	—	Severe sepsis and septic shock review of the literature and emergency department management guidelines.	Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al.	—	—	外国	Ann Emerg Med. 2006;48(1) 28-54.	参考	—
5.4.34	—	A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines.	Fujishima S, Gando S, Saitoh D, et al.	—	—	外国	J Infect Chemother. 2014;20(2) 115-20.	参考	—
5.4.35	—	Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017 analysis for the Global Burden of Disease Study.	Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al.	—	—	外国	Lancet. 2020;395(10219) 200-211.	参考	—
5.4.36	—	Trends in the incidence and outcome of sepsis using data from a Japanese nationwide medical claims database-the Japan Sepsis Alliance (JaSA) study group-.	Imaeda T, Nakada TA, Takahashi N, et al.	—	—	外国	Crit Care. 2021;25(1) 338.	参考	—
5.4.37	—	Surviving sepsis campaign international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021.	Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al.	—	—	外国	Intensive Care Med. 2021;47(11) 1181-247.	参考	—
5.4.38	—	Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia.	Jones RN.	—	—	外国	Clin Infect Dis. 2010;51 Suppl 1 S81-7.	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価・参考 の別	電子データの 提出
5.4.39	—	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia. 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.	Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis. 2016;63(5) e61-e111.	参考	—
5.4.40	—	Participants of the 3rd World Healthcare-Associated Infections Forum. Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action.	Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, et al.	—	—	外国	Antimicrob Resist Infect Control. 2012;1(1) 11.	参考	—
5.4.41	—	A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011.	Morrissey I, Hackel M, Badal R, et al.	—	—	外国	Pharmaceuticals (Basel). 2013;6(11) 1335-46.	参考	—
5.4.42	—	Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli.	Giske CG, Monnet DL, Cars O, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(3) 813-21.	参考	—
5.4.43	—	Bad bugs, no drugs no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America.	Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis. 2009;48(1) 1-12.	参考	—
5.4.44	—	β-ラクタマーゼの機能分類.	石井 良和.	—	—	国内	日本臨床微生物学雑誌. 2014;24(3) 171-9.	参考	—
5.4.45	—	Ceftriaxone/tazobactam and ceftazidime/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections.	Goodlet KJ, Nicolau DP, Nailor MD.	—	—	外国	Ther Clin Risk Manag. 2016;12 1811-26.	参考	—
5.4.46	—	Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae overview of a major public health challenge.	Nordmann P.	—	—	外国	Med Mal Infect. 2014;44(2) 51-6.	参考	—
5.4.47	—	Antimicrobial resistance global report on surveillance. 2014.	World Health Organization.	—	—	外国	—	参考	—
5.4.48	—	Prevalence and mechanisms of resistance to carbapenems in Enterobacteriaceae isolates from 24 hospitals in Belgium.	Huang TD, Berhin C, Bogaerts P, et al.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother. 2013;68(8) 1832-7.	参考	—
5.4.49	—	Genomic analysis of the emergence and evolution of multidrug resistance during a Klebsiella pneumoniae outbreak including carbapenem and colistin resistance.	López-Camacho E, Gómez-Gil R, Tobes R, et al.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother. 2014;69(3) 632-6.	参考	—
5.4.50	—	Incidence rates of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae clinical isolates in France a prospective nationwide study in 2011–12.	Robert J, Pantel A, Mérens A, et al.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother. 2014;69(10) 2706-12.	参考	—
5.4.51	—	Impact of extended-spectrum β-lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection.	MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP.	—	—	外国	J Hosp Med. 2014;9(4) 232-8.	参考	—
5.4.52	—	In vitro antimicrobial susceptibility of clinical respiratory isolates to ceftazidime-avibactam and comparators (2016-2018).	Pierard D, Stone GG.	—	—	外国	BMC Infect Dis. 2021;21(1) 600.	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価・参考 の別	電子データの 提出
5.4.53	—	Intercontinental spread of OXA-48 beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae over a 11-year period, 2001 to 2011.	Potron A, Poirer L, Rondinaud E, et al.	—	—	外国	Euro Surveill. 2013;18(31) 20549.	参考	—
5.4.54	—	Mutations in β -Lactamase AmpC Increase Resistance of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Isolates to Antipseudomonal Cephalosporins.	Berrazeg M, Jeannot K, Ntsogo Enguéné VY, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10) 6248-55.	参考	—
5.4.55	—	Antibacterial-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms.	Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND.	—	—	外国	Clin Microbiol Rev. 2009;22(4) 582-610.	参考	—
5.4.56	—	Wide dissemination of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> producing β -Lactamase bla _{KPC-2} gene in Colombia.	Cuzon G, Naas T, Villegas MV, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(11) 5350-3.	参考	—
5.4.57	—	<i>In Vitro</i> Susceptibility of Global Surveillance Isolates of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014).	Nichols WW, de Jonge BLM, Kazmierczak KM, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(8) 4743-9.	参考	—
5.4.58	—	Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae variability by site of infection.	Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, et al.	—	—	外国	Arch Intern Med. 2005;165(12) 1375-80.	参考	—
5.4.59	—	Antibiotic therapy for <i>Klebsiella pneumoniae</i> bacteremia implications of production of extended-spectrum β -lactamases.	Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al.	—	—	外国	Clin Infect Dis. 2004;39(1) 31-7.	参考	—
5.4.60	—	Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia a systematic review and meta-analysis.	Schwaber MJ, Carmeli Y.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother. 2007 60(5);913-20.	参考	—
5.4.61	—	Costs of bloodstream infections caused by <i>Escherichia coli</i> and influence of extended-spectrum- β -lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy.	Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, et al.	—	—	外国	Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(10) 4085-91.	参考	—
5.4.62	—	Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections.	Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, et al.	—	—	外国	Emerg Infect Dis. 2014;20(7) 1170-5.	参考	—
5.4.63	—	Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or <i>Pseudomonas aeruginosa</i> prevalence, incidence, risk factors, and outcomes.	Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, et al.	—	—	外国	J Crit Care. 2008;23(1) 18-26.	参考	—
5.4.64	—	Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients – Review of the literature from a clinical perspective.	Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B, et al.	—	—	外国	Crit Rev Microbiol. 2016;42(1) 1-16.	参考	—
5.4.65	—	ザバクサ配合点滴静注用添付文書（2019年12月改訂：第2版）	MSD株式会社.	—	—	国内	—	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価参考 の別	電子データの 提出
5.4.66	—	Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance Gram-Negative Bacterial Infections. Infectious Diseases Society of America 2023; Version 3.0. (2024年3月6日確認)	Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al.	—	—	外国	https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/	参考	—
5.4.67	—	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine).	Paul M, Carrara E, Retamar P, et al.	—	—	外国	Clin Microbiol and Infect 2022;28 521-47.	参考	—
5.4.68	—	In vitro activity of avibactam (NXI.104) in combination with β -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β -lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Aktas Z, Kayacan C, Oncul O.	—	—	外国	Int J Antimicrob Agents 2012;39 86–9.	参考	—
5.4.69	—	Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party.	Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, et al.	—	—	外国	J Antimicrob Chemother 2018;73(Suppl 3) iii2–iii78.	参考	—
5.4.70	—	日本諸版サンフォード感染症治療ガイドアップデート版. (2024年3月6日確認)	Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, et al.	—	—	国内	https://lsp-sanford.jp/sguide/index.php	参考	—