TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
本項で使用する用語・略語 3
1. 非臨床試験計画概略 5
2. 薬理試験 6
2.1. 効力を裏付ける試験 6
2.2. 副次的薬理試験 8
2.3. 安全性薬理試験 8
3. 薬物動態試験 9
3.1. 吸収 10
3.2. 分布 10
3.3. 代謝 11
3.4. 排泄 12
3.5. 薬物動態学的薬物相互作用 12
4. 毒性試験 14
4.1. 単回投与毒性試験 15
4.2. 反復投与毒性試験 15
4.3. 併用毒性試験 16
4.4. 遺伝毒性試験 17
4.5. がん原性試験 17
4.6. 生殖発生毒性試験 17
4.7. 幼若動物を用いた試験 19
4.8. 局所刺激性試験 19
4.9. 抗原性試験 20
4.10. 免疫毒性試験 20
4.11. 機序に関する試験 20
4.12. 依存性試験 20
4.13. 代謝物に関する試験 20
4.14. 不純物に関する試験 20
4.15. 光毒性試験 20
5. 総括及び結論 21
5.1. 効力を裏付ける試験 21

5.2. 副次的薬理試験および安全性薬理試験 21
5.3. 薬物動態試験 22
5.4. 毒性試験 24
6. 参考文献 26

LIST OF TABLES

Table 1. 動物試験の NOAEL でのアビバクタムのヒト曝露量に対する曝露量比 26

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
% $fT>C_T$	percentage of the dosing interval that the free drug concentration (of avibactam) is greater than the critical threshold concentration (for avibactam)：（アビバクタムの）非結合型薬物濃度が（アビバクタムの）C_Tを上回る時間の投与間隔に対する割合
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein
AVI	avibactam：アビバクタム
CAZ	ceftazidime：セフタジジム
CAZ-AVI	ceftazidime-avibactam：セフタジジム・アビバクタム
CL	clearance：クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CSF	cerebrospinal fluid：脳脊髄液
C_T	threshold concentration：閾値濃度
ELF	気道上皮被覆液
ESBL	Extended spectrum β-lactamases：基質特異性拡張型βラクタマーゼ
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	医薬品規制調和国際会議
IMP	Imipenem-hydrolyzing carbapenemase, class B metallo-β-lactamase：イミペネムを加水分解するカルバペネマーゼ（クラス B メタロβラクタマーゼ）
KPC	*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase：*Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ
MDR1	multidrug resistance protein 1：多剤耐性タンパク質 1
MIC	minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC_{90}	the concentrations that inhibited 90% of the isolates：90%の菌株の発育を阻止した MIC
MRP4	multidrug resistance protein 4
NDM	New Delhi Metallo-β-Lactamase：ニューデリー・メタロβラクタマーゼ
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
P450	cytochrome P450：シトクロム P450
PAE	post-antibiotic effect：抗菌作用持続効果
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PK/PD	pharmacokinetic/pharmacodynamic：薬物動態/薬力学
PTA	probability of PK/PD target attainment：PK/PD 目標達成確率
RECAPTURE	D4280C00002 試験および D4280C00004 試験（複雑性尿路感染症を対象とした第 3 相試験）
RECLAIM	D4280C00001 試験および D4280C00005 試験（複雑性腹腔内感染症を対象とした第 3 相試験）
RECLAIM3	D4280C00018 試験（複雑性腹腔内感染症を対象とした第 3 相試験）
REPRISE	D4280C00006 試験（セフタジジム耐性グラム陰性菌による複雑性尿路感染症および複雑性腹腔内感染症を対象とした第 3 相試験）
REPROVE	D4281C00001 試験（人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎を対象とした第 3 相試験）

用語・略号	省略していない表現または定義
$\%fT>C_T$	percentage of the dosing interval that the free drug concentration (of avibactam) is greater than the critical threshold concentration (for avibactam)：（アビバクタムの）非結合型薬物濃度が（アビバクタムの）C_Tを上回る時間の投与間隔に対する割合
$t_{1/2}$	消失半減期
TK	トキシコキネティクス
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積

1. 非臨床試験計画概略

セフタジジム・アビバクタム（CAZ-AVI，CAZ104，Zavicefta，ザビセフタ）はセフタジジムに耐性の病原菌を含むグラム陰性病原菌に感染した患者の治療に用いられる静脈内投与のβラクタムとβラクタマーゼ阻害薬の合剤である。

アビバクタム（NXL104，AVE1330A）は，基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）およびセリンを活性中心とする *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ（KPC）を含むクラス A およびクラス C のβラクタマーゼに活性を示す新規の非βラクタム系βラクタマーゼ阻害薬である。アビバクタムはクラス B のメタロβラクタマーゼに対する阻害作用は示さないが，一部のクラス D βラクタマーゼ（OXA-48 等）を阻害する[1,2]。

セフタジジムは緑膿菌を含めたグラム陽性並びに陰性の各種病原菌に対して強い抗菌活性を示す第 3 世代のセファロスポリンである。

ヒトではセフタジジム 2000 mg/アビバクタム 500 mg を 2 時間かけて投与し，投与期間は 28 日未満である。

セフタジジム・アビバクタムの非臨床薬理試験ではアビバクタムの作用機序評価，セフタジジム耐性臨床分離株および実験室由来株を含むセフタジジム・アビバクタムの活性スペクトルの決定を行った。また，セフタジジム・アビバクタムに対する耐性と耐性発現のメカニズムについては連続継代と自発的突然変異頻度の試験で検討した。その他，抗菌作用持続効果（PAE），βラクタマーゼ阻害持続作用，蛋白結合，殺菌活性、サーファクタントの影響および他の抗生物質との相互作用について検討した。感染モデルを用いてセフタジジム耐性菌に対する in vivo および in vitro での薬効を評価した。アビバクタムおよびセフタジジムの PK/PD 指標を用いて，第 3 相臨床試験の用量を設定した。

副次的薬理試験では受容体，酵素，イオンチャネルおよびトランスポーターの広範なパネルを用いた放射性リガンド試験および酵素試験でアビバクタムを評価した。さらに，アビバクタムのβラクタマーゼに類似の阻害の有無を検討するために，複数の哺乳類のセリンプロテーゼに対する選択性を検討した。

セフタジジム・アビバクタムの主な薬理学的標的は細菌であるため安全性評価には一般的に用いられているラットおよびイヌを用いた。アビバクタムはどの動物種でも未変化体として尿中に排泄された。In vitro ではアビバクタムの代謝物はほとんどみられず，ヒトでは血中に代謝物は認められなかった。したがって，ラットとイヌが非臨床安全性評価に適した種であると考えられた。

一連の安全性薬理試験を実施して，心血管系，呼吸器系，中枢神経系、腎臓および消化器に対するアビバクタムの影響を検討した。重要な試験は全て ICH ガイドラインおよび医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。経口投与した消化器系に対する試験を除いては in vivo 試験では静脈内投与とした。

非臨床薬理および安全性プロファイルを検討するために使用した動物種でアビバクタムの吸収，分布，代謝および排泄の試験を実施した。血漿蛋白結合，シトクロム P450 および腎臓の取

込み/排出トランスポーターへの影響を検討した。重要な毒性試験でのトキシコキネティクス（TK）測定は GLP を遵守して実施した。さらに，セフタジジム・アビバクタム併用のために，セフタジジムについてシトクロム P450 誘導，トランスポーターの相互作用試験および気道上皮被覆液（ELF）への移行性を検討した。

アビバクタムの毒性試験ではラットおよびイヌでの最長 3 ヵ月の反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，免疫学的試験，局所刺激性試験および in vitro 光毒性試験を実施した。多くの in vivo 試験では臨床投与経路の静脈内投与で実施した。重要な毒性試験は全て ICH ガイドラインおよび GLP を遵守して実施した。セフタジジムはβラクタム系抗生物質として非臨床および臨床的安全性プロファイルが十分に確立されている市販の抗生物質であり，アビバクタムの非臨床安全性に関する懸念はなかったため，併用での安全性薬理試験，遺伝毒性試験および生殖発生毒性試験は実施していないが，ICH M3(R2)ガイドラインに従って併用の反復投与毒性試験を実施した。臨床での使用期間が 28 日未満であることから，ラットおよびイヌを用いたセフタジジム・アビバクタム併用の 1 ヵ月間投与毒性試験を実施した。セフタジジム・アビバクタム併用の局所刺激性試験および幼若動物を用いた毒性試験も実施した。

2. 薬理試験

2.1. 効力を裏付ける試験

アビバクタムは，特に *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ（KPC）および基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）を含む Ambler クラス A ならびに Ambler クラス C 酵素を阻害する非βラクタム系セリンβラクタマーゼ阻害薬である。セフタジジム・アビバクタム（セファロスポリン系抗生物質であるセフタジジムとアビバクタムとの併用）により，*Enterobacteriaceae* および *Pseudomonas aeruginosa* によるβラクタマーゼを介したセフタジジム耐性を回避する。アビバクタムは複数のクラス D βラクタマーゼも阻害し，このクラスの主要酵素であるカルバペネマーゼ OXA-48 も阻害するものの，OXA-48 はセフタジジムをほとんど加水分解しない。アビバクタムは VIM，IMP および NDM 型の酵素を含むクラス B メタロβラクタマーゼに対して活性を示さない。

βラクタマーゼの阻害により in vitro ではセフタジジムの抗菌活性が回復する。アビバクタムとセフタジジムを併用することにより，1 つまたは複数のβラクタマーゼをコードする遺伝子を持つ *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* の臨床分離株に対するセフタジジムの MIC が回復する。

第 3 相試験（国際共同試験および国内試験）[a]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 感受性試験の結果から，セフタジジム・アビバクタムの抗菌活性は国内外で同程度であり，申請予定の適応菌種である大腸菌，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，緑膿菌に対して MIC_{90} 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セフタジ

[a] RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，RECAPTURE 試験，REPROVE 試験，REPRISE 試験（以上，国際共同試験）および C3591036 試験（国内試験）

ジム・アビバクタムの抗菌活性に経年変化は認められず，セフタジジム・アビバクタム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（M2.6.2.6.1 項）。

セリンβラクタマーゼが関与するメカニズムによってセフタジジム耐性を獲得した *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* 分離菌に対して，アビバクタムがセフタジジムの MIC を低下させ感受性を回復させる現象は動物感染モデルにおいてもみられた。すなわち，動物感染モデルにおいてアビバクタムはセフタジジムの抗菌活性を促進するのに十分な濃度で腹腔，腎臓および肺の感染部位に到達した。アビバクタムの PD 目標達成確率を予測するために使用される PK/PD パラメータを *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* を用いた hollow fiber 試験および in vivo モデルで確立した。βラクタム/βラクタマーゼ阻害薬の併用に関しては Dudley[3]によって提唱され，また，その作用機序に基づき，アビバクタムの PK/PD はβラクタマーゼを阻害することでセフタジジムの抗菌活性を回復させると想定することは妥当であった。すなわち，セフタジジムの抗菌活性が必要な場合にはアビバクタムは特定の阻害濃度閾値以上で存在する必要がある。そこで，βラクタマーゼ活性の阻害を維持し菌の再増殖を防ぐのに必要なアビバクタムの閾値濃度（C_T）を検討する hollow fiber 試験を用いて実験的検証を試みたところ，アビバクタムの PK/PD は T> C_T（閾値濃度を超える時間）で表すことができるという仮説が確認され，*Enterobactericeae* の多数のβラクタマーゼ産生株に対するこの C_T の値を決定した。実験条件により 0.3～0.5 mg/L という値が得られ（CAZ104-M2-046 試験）[4]，セフタジジムの抗菌活性を回復するために必要な最小値は 0.5 mg/L であると結論付けられた。また，好中球減少マウスへの *P. aeruginosa* 感染の用量分画試験の結果から，アビバクタムの適切な C_T を 1 mg/L とした（CAZ-AVI-M1-066 試験）。この値は前述の *Enterobactericeae* から得られた C_T = 0.5 mg/L に比べて保守的な値であるが，PK/PD 目標達成確率（PTA）解析に使用した。アビバクタムの C_T=1 mg/L を維持する必要がある時間はセフタジジムの PK/PD 指標に適した時間に等しく，セフタジジム・アビバクタムが MIC を上回る必要のある時間（*f*T> MIC）は投与間隔の 50%（50%*f*T> MIC）であった。50%*f*T> MIC はセフタジジムの PTA 解析で使用される重要な値として繰り返し採用されているため，50%*f*T> MIC がセフタジジムに関して選択された。特に，50%*f*T> MIC は重要な PK/PD 指標であり，European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（EUCAST）および Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）による臨床でのセフタジジムのブレイクポイントの設定に用いられた。50%*f*T>1 mg/L は好中球減少マウスへの *P. aeruginosa* の大腿部感染においても 1 桁の菌数減少（1-log kill）を達成し，好中球減少マウスへの *P. aeruginosa* の肺感染において 2-log kill を達成する 30%*f*T>1 mg/L よりも高値であった。これらのアビバクタムおよびセフタジジムの PK/PD 指標を用いて，第 3 相臨床試験の用量を設定した（CTD 2.7.2.3）。投与の用量・用法は患者の 90%以上で 8 mg/L のセフタジジム・アビバクタム MIC（*P. aeruginosa* の MIC_{90}）に対するセフタジジムおよびアビバクタムの薬力学的曝露目標を達成するように設計された。患者の母集団 PK モデルと PTA の予測は CTD 2.7.2.3 に要約されている。

この投与レジメンの有効性を試験する手段として患者でのセフタジジムとアビバクタムの血漿中濃度を好中球減少マウスでシミュレーションしたところ，βラクタマーゼによるセフタジジム耐性の *Enterobacteriaceae* による大腿部感染および *P. aeruginosa* による大腿部および肺の感染に対して有効であることが示された。

2.2. 副次的薬理試験

酵素，受容体，イオンチャネルおよびトランスポーターの広範なパネルを用いた 50 種類の放射性リガンド試験および酵素試験において，アビバクタム 100 µmol/L の単一濃度にて検討を行ったところ，放射性リガンド試験で 50%を超える阻害はみられなかった（9920321 試験）。

さらに，アビバクタムのβラクタマーゼに類似の阻害の有無を検討するために，複数の哺乳類のセリンプロテーゼに対する選択性を検討したところ，12 のアッセイで 1000 µmol/L の濃度において 50%を超える阻害はみられなかった（1078951 試験[a]）。さらに，キモトリプシン，プラスミンおよびトロンビンの 3 つのセリンプロテアーゼに対するアビバクタムの活性を最高 10 mmol/L で評価したところ，プラスミンおよびトロンビンに対してアビバクタムは活性を示さなかったが，キモトリプシンを阻害し，IC_{50} は 1.49 mmol/L であった（1078951 試験[b]）。このことから，ヒト臨床曝露量（非結合型 C_{max}=14 µg/mL［52 µmol/L］）[c]ではオフターゲット活性をほとんど示さないことが示唆された。

2.3. 安全性薬理試験

一連の安全性薬理試験を実施して，心血管系，呼吸器系，中枢神経系、腎臓および消化器に対するアビバクタムの影響を検討した。重要な試験は全て ICH ガイドラインおよび GLP を遵守して実施した。

セフタジジム・アビバクタムの主な薬理学的標的は細菌であるため安全性評価には一般的に用いられているラットおよびイヌを用いた。アビバクタムはどの動物種でも未変化体として尿中に排泄された。In vitro ではアビバクタムの代謝物はほとんどみられず，ヒトでは血中に代謝物は認められなかった。したがって，ラットとイヌが in vivo 安全性薬理評価に適した種であると考えられた。

Irwin およびラットテレメトリー試験で 1 分間の静脈内投与を行ったことおよび消化器系の検討試験で経口投与を行った（臨床で経口投与する可能性を考慮した）ことを除いた試験では，アビバクタムを 5%グルコース水溶液で調製し 30 分間持続静脈内投与した。対照動物にはアビバクタム投与動物と同一条件で同一容量の溶媒を投与した。

ラットでは，アビバクタムは 1000 mg/kg まで Irwin のスクリーニングにおける自律神経系，運動および行動パラメータに顕著な影響を及ぼさず，呼吸機能にも影響を及ぼさなかった（[redacted].624/4 試験，参照番号 NXL104/DS0010 試験；[redacted].622/4 試験，参照番号 NXL104/DS0008 試験）。ラットを用いた Irwin 試験では，アビバクタム 1000 mg/kg/日により，消化管の変化（脱糞・下痢）が認められた。ラットでは，アビバクタムは 1000 mg/kg までラットの腎機能に影響を及ぼさなかったが，用量依存的な尿中ナトリウムの増加がみられた。これはアビバクタムナトリウム塩の投与に起因している可能性が考えられた（[redacted].623/4 試験，参照番号 NXL104/DS0009 試験）。呼吸器系試験ではアビバクタムの血漿中濃度を測定し，ラットに静脈

[a] Work Order Number: 1-1023624-0

[b] Work Order Number: 1-1023830-0

[c] アビバクタム 500 mg を 8 時間に 1 回，120 分持続投与した健常人（日本人）でのデータ（D4280C00010 試験）。総 Cmax 15 µg/mL，非結合型分率 92%，分子量 265.24

内投与したすべての安全性薬理試験の血漿中濃度の評価に用いた。ラットに 1000 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与時の総濃度での C_{max} は 1234 µg/mL，総濃度での $AUC_{(0-t)}$は 788 µg•h/mL であり，この曝露量は予定臨床用量である 500 mg を 8 時間ごとに投与したときの総血漿中濃度（総濃度での C_{max}：15 µg/mL，総濃度での AUC：127 µg•h/mL）[a]のそれぞれ 82 倍および 6 倍であった。

HEK293 細胞の hERG 電流には 1000 µmol/L までアビバクタムによる影響はみられず（[redacted].626/4 試験，参照番号 NXL104/DS0012 試験，GLP 適用），テレメトリーを装着した無麻酔イヌでは，1000 mg/kg までの心血管系および心電図パラメータにおいてアビバクタムによる変化は認められなかった（[redacted].625/4 試験，参照番号 NXL104/DS0011 試験）。ラットにアビバクタム 1000 mg/kg を静脈内投与したところ血圧が上昇したが，投与終了後約 2 分間持続したのみであり，ごく一過性の変化であった（DSE 20[redacted]-1094 試験）。イヌを用いた心血管系試験では，血漿中アビバクタム濃度を測定した。イヌに 1000 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与した時の総濃度での C_{max} は 3474 µg/mL，総濃度での $AUC_{(0-t)}$は 3646 µg•h/mL であり，予定臨床用量である 500 mg を 8 時間ごとに投与したときの総血漿中濃度のそれぞれ 232 倍および 29 倍であった。

消化器系の試験では，ラットにアビバクタムを 125，500 および 2000 mg/kg の用量で投与した。ラットにアビバクタム 2000 mg/kg を経口投与したとき，腸管輸送は統計学的に有意に遅延した（AA40059 試験，参照番号 NXL104/DS0030 試験）。ラットに 2000 mg/kg を単回経口投与時の総濃度での C_{max} は 83 µg/mL，総濃度での $AUC_{(0-t)}$は 114 µg•h/mL であり，予定臨床用量である 500 mg を 8 時間ごとに投与したときの総血漿中濃度のそれぞれ 6 倍および 0.9 倍であった。

3. 薬物動態試験

アビバクタムとセフタジジムの併用による開発のために，安全性評価に用いた動物種を使用して非臨床薬物動態試験を実施した。重要な毒性試験および安全性薬理試験での曝露量の測定は GLP に従って実施した。アセトニトリルで除タンパク（ラット，ウサギおよびイヌ血漿）または固相抽出（ラット乳汁）後，セフタジジムまたはアビバクタムの濃度を液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法（LC-MS/MS）で測定した。非臨床試験の多くを実施した時点では Incurred sample reanalysis（ISR：定量値の再現性確認のため，異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること）はアッセイバリデーションの一部としては実施しなかった。ISR は臨床試験期間中に導入した。イヌの 13 週間投与毒性試験（AA39562 試験）の試料で ISR を実施したところ，許容基準に適合していたことから，その他の動物種の分析結果の適切性も確認されたと考えた。

セフタジジムの非臨床薬物動態は良く知られており，その情報は文献等で利用可能である。セフタジジムのラット，イヌおよびウサギの単回投与時の薬物動態，ウサギに筋肉内投与後のバイオアベイラビリティ，ラットおよびウサギでの組織分布，血漿蛋白結合ならびにラットでの胆汁排泄について薬物動態試験の概要文（CTD 2.6.4）に記載した。アビバクタムとセフタジジムの併用での開発のために，セフタジジムに関してシトクロム P450（P450）の誘導，トランスポーターの相互作用および気道上皮被覆液（ELF）中の濃度について検討した。

[a] 曝露量比はアビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg を 8 時間に 1 回，120 分持続投与した健常人（日本人）でのデータ（D4280C00010 試験）に基づき算出した。AUC はヒトの $AUC_{(0-tau)}$を 3 倍して比較した。

3.1. 吸収

雄 Sprague-Dawley ラットにアビバクタム 45 mg/kg を単回静脈内持続投与後（A[redacted]1310 試験および A[redacted]1236 試験）または雄ビーグル犬にアビバクタム 15 mg/kg を単回静脈内持続投与後（A[redacted]1237 試験）の血漿中アビバクタム濃度は持続投与後に最高に達した。アビバクタムの全身クリアランス（CL）はラットで 0.79～0.84 L/h/kg，イヌで 0.28 L/h/kg であった。定常状態における分布容積（V_{ss}）はラットで 0.61～0.66 L/kg，イヌで 0.26～0.67 L/kg であった。

ラットおよびイヌの安全性薬理試験（[redacted].622/4 試験［参照番号 NXL104/DS0008］および [redacted].625/4 試験［参照番号 NXL104/DS0011］）において単回静脈内持続投与時に血漿中薬物濃度を測定した結果，ラットの C_{max} が用量比をわずかに上回って増加したことを除いてはラット，イヌとも C_{max} および AUC は 100 mg/kg から 1000 mg/kg の間で用量にほぼ比例して増加した。

アビバクタムの経口バイオアベイラビリティを雄の CD-1 マウスと Sprague-Dawley ラットで検討したところ，げっ歯類での絶対的経口バイオアベイラビリティは低く，マウスで約 10%（NXL104/PK0014 試験），ラットで約 5%～12%であった（A[redacted]1310 試験）。

セフタジジム静脈内投与時の全身クリアランスはウサギで 0.40 L/kg，イヌで 0.22 L/kg であった。定常状態での分布容積はウサギで 0.51 L/kg，イヌで 0.22 L/kg であった[5,6]。

アビバクタムのラット 13 週間投与試験（AA39561 試験）では 1.44～2.01 の蓄積率がみられたものの，ラット（30900TSR 試験）およびイヌ（30901TSC 試験）の 4 週間併用投与毒性試験でセフタジジムとアビバクタムの薬物動態を評価したところ，試験 1 日と 13 日あるいは 28 日の間でアビバクタムおよびセフタジジムに蓄積はみられなかった。雌雄の C_{max} および AUC は同等であり，セフタジジムの有無に関わらずアビバクタムの曝露量は変化しなかった。同様に，アビバクタムの有無に関わらずセフタジジムの曝露量は変化しなかった。

3.2. 分布

抗凝固剤にリチウムヘパリンを使用したマウス，ラット，ウサギ，イヌおよびヒトの血漿を用いて[^{14}C]アビバクタムの血漿蛋白結合を検討（0.25～2500 µg/mL）したところ，結合型分率は全ての試験条件で 22.1%を超えなかった（A[redacted]1132 試験および NXL/03 試験）。動物におけるアビバクタムの血漿蛋白結合率は濃度依存性を示したが，ヒト血漿蛋白へのアビバクタムの結合率は濃度依存性を示さず，約 8.2%であった。セフタジジムのヒトでのタンパク結合率は低く，5～22.8%との報告がある[7]。PK/PD 解析で非結合型薬物濃度を用いる場合には，セフタジジムのヒト血漿蛋白結合率として 15%を用いた。

ラット（A[redacted]1236 試験）およびイヌ（A[redacted]1237 試験）の静脈内投与試験で[^{14}C]アビバクタムの血球移行性を検討した。持続投与開始 1 時間での血液/血漿中濃度比はラットおよびイヌで約 0.7 であった。アビバクタムの白血球への移行性は 10%未満であり，濃度には依存しなかった（A[redacted]1427 試験）。以上のようにアビバクタムの血球移行性は低かった。

ラットに[^{14}C]アビバクタムを投与した組織分布試験では腎臓，膀胱および全血で血漿よりも高い放射能が検出された（A[redacted]1238 試験）。その他の組織/器官では血漿よりも低かった。有色皮膚の曝露は白色皮膚の約半分であったことから，メラニンへの親和性は低いと考えられた。

血漿での放射能の $t_{1/2}$ は約 42 時間であり，未変化体の $t_{1/2}$ = 1.27 時間（A[redacted]1236 試験）よりも長かった。この原因は不明であるが，βラクタムを含有する複数の薬物での挙動と一致する[8,9,10]。多くの器官における放射能の消失は血漿と同様であったが，白色皮膚と脂肪は異なっており，$t_{1/2}$ はそれぞれ約 72 時間および 76 時間と推定された。

妊娠動物に持続投与開始後 6 時間のラットおよびウサギの胎児において検出可能な放射能が残存していたことから[^{14}C]アビバクタムの胎盤通過が確認された（194174 試験および 194169 試験）。胎児および母体組織の組織/血液比から，[^{14}C]アビバクタムは胎児を含む全身組織からよりも母体循環からより速やかに消失することが示唆された。

ラット出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する用量設定試験（AB04833 試験）では，乳汁中および新生児にアビバクタムが検出され，アビバクタムが乳汁中に排泄されることが示された。しかし，7 日齢の新生児におけるアビバクタム曝露量は母獣の曝露量に比べて極めて低かった。

セフタジジムをラットに静脈内持続投与後，種々の組織における組織/血漿濃度比は腎臓のみが 1 を超えていた[11]。セフタジジムをウサギに筋肉内投与したとき，セフタジジム濃度は腎臓と肝臓で最も高く，心臓および筋肉では低かったが，血漿中濃度よりも高かった[5]。別の組織分布試験ではセフタジジムがラットの脳で検出されたが血漿中濃度よりも低かった[12]。

セフタジジムおよびアビバクタムはマウスの気道上皮被覆液（ELF）に同様に分布し，ELF 中のセフタジジムおよびアビバクタムの濃度は血漿中濃度よりも低く，正常マウスおよび感染マウスで同様であった（CAZ-AVI-M1-065 試験）。ELF への移行性はセフタジジムおよびアビバクタムについて肺および大腿のどちらの感染の場合でも類似しており，ELF 移行率（平均±標準誤差）は全ての感染場所および用量でセフタジジム 0.268 ± 0.031，アビバクタム 0.240 ± 0.023 であった。

雌雄の New Zealand White ウサギの髄膜炎モデルにおいてアビバクタム（37.5 mg/kg，単回静脈内ボーラス投与）およびセフタジジム（150 mg/kg，4 時間毎に 2 回静脈内ボーラス投与）を併用投与した時，CSF におけるアビバクタムの C_{max} は 11.2 µg/mL，AUC は血漿中 AUC の約 42%であった。CSF におけるセフタジジムの AUC は血漿 AUC の約 45%であった。（NXL104/PK0007 試験）。

3.3. 代謝

アビバクタムのマウス，ウサギ，イヌおよびヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験では高い代謝安定性を示した（PR6633/CC2109 試験）。In vivo ではラットで約 26%（A[redacted]1246 試験），イヌで約 20%（A[redacted]1248 試験）が代謝され，消失における代謝の寄与は少ないことが示唆された。ヒトの肝ミクロソームおよび肝細胞ではアビバクタムの代謝はみられなかった（NXL-104 KMN011 試験および NXL-104 KMX012 試験）。シトクロム P450 の阻害薬および誘導薬と併用によりアビバクタムの薬物動態は影響を受けないと考えられた。

ヒトでは循環血中に代謝物はみられなかった（Avibactam KMX001 試験）。脱カルボニル化したアビバクタム（M1）がヒトの尿においてクロマトグラム上で初期に溶出した代謝物として検出されたが，UPLC/MS/β-RAM 解析で[^{14}C]アビバクタム投与液にもみられたことから M1 は酵素に

よらない過程で生成されたと考えられた。M1 はラット尿中にも認められた（A[redacted]1246 試験）。ヒト血漿あるいは尿中に検体処理時に生成された可能性がある 2 種類の微量の分解物が認められ，ヒト特異的な代謝物はヒト血漿あるいは尿中に認められなかった。

3.4. 排泄

[^{14}C]アビバクタム静脈内投与後の排泄経路を雄 Sprague Dawley ラット（A[redacted]1240 試験），雄ビーグル犬（A[redacted]1237 試験）および雌 New Zealand White ウサギ（194195 試験）で検討した。ラットおよびイヌでは投与した放射能はほぼ回収された。ウサギでの回収率は 85%と低かったが，この理由は不明である。どの動物種でも放射能の大部分は尿中に検出された（ラット 73%、イヌ 82%，ウサギ 78%）。尿中に回収された放射能で最も多かったのは未変化体であり（ラットで投与量の 59%，イヌで 72%），糞中にも未変化体（ラットで投与量の 15%，イヌで 8%）が検出された（A[redacted]1246 試験および A[redacted]1248 試験）。ウサギでは糞中に回収された放射能は投与量の 0.6%であった。

男性の健康被験者に[^{14}C]アビバクタムを 60 分間持続静脈内投与した時，尿中に回収された放射能は投与量の 96.7%であり，0～24 時間のプールした尿中の放射能の 89.9%が未変化体であった（Avibactam KMX001 試験）。ヒト血漿中の主要な薬物関連物質も未変化体であった。

ラットにセフタジジム 20 mg/kg 静脈内ボーラス投与後の回収率が検討され，投与量の 97.1%が投与後 24 時間までに尿中にセフタジジムとして排泄された。イヌにセフタジジム 20 mg/kg 単回静脈内ボーラス投与後 24 時間までの尿中のセフタジジムの回収率は 86.3%であった [6]。セフタジジム 20 mg/kg をラットに静脈内ボーラス投与後の胆汁排泄が検討され，投与後 24 時間に投与量の 0.63%がセフタジジムとして胆汁中に回収された [6]。

3.5. 薬物動態学的薬物相互作用

外国人健康成人にヒト臨床用量を投与した場合のセフタジジムとアビバクタムの C_{max} はそれぞれ 99 µg/mL および 14 µg/mL であった（D4280C00011 試験）。また，日本人健康成人にヒト臨床用量を投与したときのセフタジジムとアビバクタムの C_{max} はそれぞれ 113 µg/mL および 15.0 µg/mL であった（D4280C00010 試験）。

なお，日本人健康成人にセフタジジム既承認製剤 0.5 g および 1 g（通常用量）を単回静注時のセフタジジムの C_{max} はそれぞれ 56.2 µg/mL[13]および 173 µg/mL[14]であった。また，セフタジジム 1 g および 2 g（難治性または重症感染症における 1 回あたりの投与量）を 1 時間かけて点滴静注時の C_{max} はそれぞれ 80.6 µg/mL および 151 µg/mL であった [13]。

セフタジジムを用いた P450 に対する in vitro 阻害試験，ならびにトランスポーターの基質となる可能性を評価する in vitro 試験は実施していない。しかし，セフタジジムはヒトでは P450 により代謝されず，約 80%～90%[15]が未変化体として尿中排泄されることから，主に肝臓に存在する P450 分子種の基質と競合阻害を起こす可能性は低いと考えられる。また，ヒトにおけるセフタジジムの腎排泄速度は 100 mL/min[15] であり，糸球体濾過量（125 mL/min）[16]と同程度であることから，セフタジジムが尿細管で分泌または再吸収される可能性は低い。セフタジジムは 1983 年 12 月に英国で初めて発売されて以来，日本を含む世界 160 ヵ国以上で広く使用されているも

のの，P450 の基質となる薬剤との相互作用およびトランスポーター阻害作用を有する薬剤との相互作用について，新たな注意喚起を要する安全性上の懸念は報告されていない。

本剤投与時のセフタジジムの C_{max}（99～113 μg/mL）はセフタジジム既承認製剤の静注または点滴静注時の C_{max}（56.2～173 μg/mL）の範囲内であった。したがって，以下の各項に示す検討に加え，セフタジジム既承認製剤の使用実績からも，本剤投与時のセフタジジムによる薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考える。

アビバクタムは臨床で想定される濃度範囲において P450 分子種を阻害しなかった（PR6634/CC2108 試験，ADME-AZS-Wave3-130910 試験）。アビバクタムおよびセフタジジムのいずれも臨床曝露範囲において P450 分子種の誘導（100236 試験および 301110555 試験）および UGT1A1 の阻害（301113129 試験）を示さなかった。したがって，セフタジジムとアビバクタムを併用した時にこれらの酵素で代謝される薬物の消失過程で阻害や誘導を示さないものと考える。

アビバクタムは MDR1，BCRP，MRP4 または OCT2 の基質とならなかったが，腎臓のトランスポーターである OAT1 および OAT3 の基質となり，これらのトランスポーターは腎臓における近位尿細管細胞へのアビバクタムの能動的取込みおよび尿中へのアビバクタムの分泌に寄与している可能性がある。アビバクタムが MATE1 または MATE2-K の基質となる可能性については評価していないが，薬物相互作用ガイドライン[17]に MATE1/2-K および OCT2 の典型的基質として挙げられた薬剤［メトホルミン，1-methyl-4-phenylpyridinium（MPP+），tetraethylammonium（TEA）］は全て同一であり，OCT2 に対する基質性の評価から，アビバクタムは MATE1/2-K の基質とはならないと考えられた。

セフタジジムは糸球体濾過によって排泄され，OAT1 および OAT3 の典型的阻害薬のプロベネシドがセフタジジムの排泄を阻害しないことから，トランスポーターの基質とならないと考えられる[18]。また，セフタジジムは日本および海外で市販され，長年にわたる使用実績があるが，トランスポーター阻害作用を有する薬剤との相互作用について，注意喚起を要する安全性上の懸念は報告されていない[18,19]。

セフタジジム・アビバクタムは海外で市販されているが，トランスポーター阻害作用を有する薬剤との相互作用について，新たな注意喚起を要する安全性上の懸念は報告されていない（CTD 2.7.4.5.3.2）。

アビバクタムおよびセフタジジムのいずれも臨床曝露範囲において MDR1，BCRP，MRP4，OCT2，OAT1 または OAT3 を阻害しなかった。

アビバクタムまたはセフタジジムの MATE 阻害能については検討していないが，OCT2 および MATE の阻害について比較検討した報告では，in vitro アッセイで多くの薬物が MATE1 よりも OCT2 をより強力に阻害することが示されている。例えば 900 超の化合物のライブラリー・スクリーニングで MATE1 を阻害したのは 84 化合物のみであったが，OCT2 を阻害したのは 244 化合物であった[20,21]。一般的に，OCT2 および MATE 阻害薬は塩基性化合物が多い。アビバクタムは低分子であり，陰イオン化合物であることから，OCT2 や MATE などの有機カチオントランスポーターと相互作用する可能性はほとんどないと考えられる。また，同様に低分子の陰イ

オン化合物であるタゾバクタムおよびスルバクタムは最大 20 µmol/L の濃度まで OCT2 または MATE1 をほとんど阻害しなかった。 セフタジジムも他のセファロスポリン系薬物のように陰イオン化合物である。これらのセファロスポリン系薬物（セフメタゾール、セフォタキシム，セフィキシム，セフジニルおよびセフロキシムなど）も in vitro では OCT2 または MATE1 をほとんど阻害しなかった [20,21]。OCT2 および MATE1/2K の阻害は基質となる薬物の腎臓からの排泄を減少させ，血漿中曝露を増加させることで安全性上懸念となりうるが，MATE のみの阻害で薬物相互作用によるリスクが生じるという情報はほとんどない。近年の研究では，OCT2 の阻害のみを考慮すればメトホルミンの AUC の変化を予測しうるが，MATE 阻害ではこのような関係は明らかではないことが示されている[22]。このように，臨床では OCT2 の阻害なしに MATE が阻害されるリスクは低いと考えられる。

HEK 細胞にトランスポーターを発現させた試験で，セフタジジムは OAT1 および OAT3 によるアビバクタムの取り込みを阻害しなかったが，典型阻害薬であるプロベネシドは OAT1 および OAT3 によるアビバクタムの取り込みを 56.1%～70.4%阻害した。アビバクタムとプロベネシドの臨床相互作用試験は実施していないため，アビバクタムとプロベネシドの併用投与は推奨しない。

アビバクタムの基本的な薬物動態特性およびこれらの in vitro 試験成績を考慮すると，アビバクタムが薬物動態学的薬物相互作用において相互作用薬または被相互作用薬として作用する可能性は低い。アビバクタムと腎臓のトランスポーターである OAT1 および OAT3 の強力な阻害薬との間でのみ薬物動態学的薬物相互作用の可能性が示唆された。

4. 毒性試験

セフタジジム・アビバクタムの主な薬理学的標的は細菌であるため安全性評価には一般的に用いられているラットおよびイヌを用いた。アビバクタムはどの動物種でも未変化体として尿中に排泄された。In vitro ではアビバクタムの代謝物はほとんどみられず，ヒトでは血中に代謝物は認められなかった。したがって，ラットとイヌが非臨床毒性評価に適した種であると考えられた。

アビバクタムの毒性試験ではラットおよびイヌでの最長 3 ヵ月の反復投与試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，免疫学的試験，局所刺激性試験および in vitro 光毒性試験を実施した。多くの in vivo 試験では臨床投与経路の静脈内投与で実施した。毒性試験の投与方法は 30 分間の持続静脈内投与とした。静脈内投与試験に用いた投与液には 5%グルコース溶液を用いたが，出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では生理食塩液を用いた。アビバクタム単独での経口投与試験も忍容性および消化管毒性を評価するために実施した（マウスおよびラットの単回経口投与試験ならびにラット 14 日間投与試験）。すべての重要な試験は GLP 規則および ICH ガイドラインに従って実施した。

セフタジジムは既承認の β-ラクタム系抗生物質で，その安全性プロファイルは非臨床および臨床で十分に確立されている。また，セフタジジムの非臨床試験成績についての報告もある[23]。ラット反復投与毒性試験では肝臓および腎臓重量の増加ならびに軽度の貧血が認められた。また，高用量（8.1g/kg/日）では腎毒性がみられた。イヌでは 540 mg/kg/日まで毒性はみられなかった。遺伝毒性は陰性であり，マウスおよびラットの生殖発生毒性試験では受胎能および胚・胎児への影響はみられなかった [18]。

セフタジジムの既知の安全性プロファイルおよびアビバクタムの非臨床安全性に関する懸念はなかったことから，併用での遺伝毒性試験および生殖発生毒性試験は実施していないが，ICH M3(R2)に従って併用の反復投与毒性試験を実施した。臨床での使用期間が 28 日未満であることから，ラットおよびイヌを用いたセフタジジム・アビバクタム併用の 1 ヵ月間投与毒性試験が適切であると考えた。セフタジジムとアビバクタムの投与量比は臨床で予定している 4:1 とした。小児開発を考慮して幼若ラットを用いた併用ボーラス投与の毒性試験も実施した。成獣を用いた併用投与試験では溶媒に 5%グルコース液を用い，幼若試験では生理食塩液を用いた。併用投与の局所刺激性試験も実施した。

ICH Q3B(R2)で安全性確認が要求されている不純物については，すべて適切に評価・確認を行った（CTD 2.3.S.3）。

複数の非臨床試験で対照群の動物の血漿からアビバクタムが検出されたが，ほとんどの場合，ごく少数の試料にみられたのみであった。コンタミネーションの原因を調査したが，原因は不明であった。しかしながら，その値はアビバクタム投与群の値よりも十分に低く，誤投与された証拠もなかったことから，すべての場合において試験の実施や結果の解釈には影響しないと考えられた。

4.1. 単回投与毒性試験

アビバクタムをラットまたはマウスに 2000 mg/kg で単回静脈内投与または単回経口投与した際の忍容性は良好であった（30574TAS，AA40060，30573TAR および AA40061 試験）。

4.2. 反復投与毒性試験

Sprague Dawley ラットにアビバクタムを 1 日 1 回 4 週間，尾静脈内投与（30 分間持続静脈内投与）した（30052 TSR 試験）。当初は雄ラットにアビバクタムを 0，167，500 または 1200 mg/kg/日の用量（投与容量 5 mL/kg）で投与を開始した。投与開始後，尾に血腫がみられたため，試験 2 日から投与容量を 10 mL/kg に増量した。1200 mg/kg/日の雄では注射部位に忍容性が認められなかったことから，試験 16 日に安楽殺した。雄の注射部位に忍容性が認められなかったことから，以後の投与はすべて 15 mL/kg で実施し，0 および 1000 mg/kg/日の雄ならびに 0，167，500 および 1000 mg/kg/日の雌を追加して 28 日間投与した。0 および 1000 mg/kg/日の各 6 例は 2 週間の回復性試験用とした。

500 mg/kg/日以上では一般状態観察で投与部位に所見が認められ，1200 mg/kg/日の雄および 1000 mg/kg/日の雌で体重増加量の減少がみられた。剖検では投与部位に病変がみられ，病理組織学的変化を伴っていた。高い頻度でみられた病変は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，線維化であった。1000 mg/kg/日の雌雄および 1200 mg/kg/日の雄では全身毒性を示唆するような病理組織学的変化はみられなかった。投与部位で影響がみられたことから，無影響量（NOEL）は雌雄ともに 167 mg/kg/日と考えられた。また，全身毒性について，無毒性量（NOAEL）は雄で 1000 mg/kg/日，雌で 500 mg/kg/日と考えられた。

ビーグル犬にアビバクタムを 0，250，500 または 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間，投与（30 分間持続静脈内投与）した（30054 TSC 試験）。対照群および 1000 mg/kg/日について 14

日間の回復性試験を実施した。死亡例はなかった。1000 mg/kg/日の雌雄各 2 例および 500 mg/kg/日の雌 1 例で嘔吐が散発的にみられた。投与部位以外に病理組織学的所見は認められなかった。投与部位の血管および隣接の皮下組織にみられた出血，亜急性炎症，コラーゲン変性，皮膚/皮下組織の線維化は他の群に比し 1000 mg/kg/日でわずかに変化の程度が大きかった。全身毒性についての NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。

ラットおよびイヌを用いた 13 週間静脈内投与試験（AA39561 および AA39562 試験）では，静脈に留置したカテーテルを用い，アビバクタムを 0，65，125 または 250 mg/kg/日の用量で投与（30 分間持続静脈内投与）した。アビバクタム投与に関連する所見がみられなかったことから，ラット，イヌとも NOAEL は最高用量の 250 mg/kg/日と考えられた。ラット 13 週間静脈内投与試験では死亡発見/早期安楽殺に至る一般状態の悪化がみられたが，持続投与の手技が原因でアビバクタムには関連しないものと考えられた。また，この試験の目的を達成する十分な生存数が得られたと考えた。

重要な反復投与試験の NOAEL でのアビバクタムの総濃度での C_{max} および AUC は予定臨床用量である 500 mg を 8 時間ごとに投与したときの総血漿中濃度のそれぞれ 24～201 倍および 3～27 倍であった（Table 1）。

以上のように，アビバクタム単独をラットまたはイヌに反復静脈内投与した時には局所の不耐性を除いては忍容性が認められ，全身性の標的臓器毒性はみられなかった。

4.3. 併用毒性試験

セフタジジムとアビバクタム併用の一般毒性試験をラットおよびイヌで実施した。臨床での使用期間が短期間であることから，1 ヵ月間投与毒性試験が適切であると考えた。セフタジジムとアビバクタムの投与量比は臨床で予定している 4:1 とした。セフタジジムとアビバクタム両方の PK を評価した。ラットではセフタジジムおよびアビバクタムの C_{max} および AUC はそれぞれを単独投与したときと両者を併用投与したときとでほぼ同等であった。イヌではセフタジジムの C_{max} および AUC は単独投与時でもアビバクタム併用時でも同等であった。このことから，セフタジジムおよびアビバクタムの曝露量は非臨床併用試験では変化しないことが示された。

Sprague Dawley ラットにアビバクタムまたはセフタジジムを 0，500（アビバクタム），2000（セフタジジム），666/167（セフタジジム/アビバクタム）または 2000/500（セフタジジム/アビバクタム）mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，28 日間投与（30 分間持続静脈内投与）した（30900 TSR 試験）。セフタジジム 2000 mg/kg/日を投与（単独投与および併用投与）した動物は注射部位に忍容性が認められなかったことから，14 日間投与した後試験 15 日に剖検した。

すべての被験物質投与群で尾（投与部位）に重篤な病変が認められた。セフタジジム 2000 mg/kg/日（単独投与およびアビバクタム 500 mg/kg/日を併用投与）では，体重増加量および摂餌量の統計学的に有意な減少がみられた。セフタジジム単独または併用投与の群では被験物質投与液に刺激性があるために投与部位の上皮壊死/上皮間裂隙形成およびこれに関連する炎症/出血がみられた。これらはしばしば皮下腫脹ならびに細静脈およびリンパ管の拡張に関連し，尾のただれ，赤色化，びまん性赤色化および黒色化に関連する変化であった。これらの所見の発現頻度および程度は 666/167 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）およびセフタジジ

ム 2000 mg/kg/日（単独投与）に比して 2000/500 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）で高かった。全身毒性を示唆する病理組織学的所見はみられなかった。

以上のことから，セフタジジムとアビバクタム併用投与時の全身毒性に関する NOEL は 2000/500 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム），投与局所の忍容性に関する NOAEL は得られなかった。投与部位での所見を除いては，アビバクタムはセフタジジムの毒性を増強させなかった。

ビーグル犬にアビバクタムまたはセフタジジムを 0，1000（セフタジジム），500/125（セフタジジム/アビバクタム）または 1000/250（セフタジジム/アビバクタム）mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間，橈側皮静脈または伏在静脈から投与（30 分間持続静脈内投与）した（30901 TSC 試験）。嘔吐，流涎，トリグリセリド，コレステロールおよび肝臓重量の増加ならびに小葉中心性肝細胞肥大がセフタジジム単独あるいはアビバクタム併用投与でみられた。セフタジジム・アビバクタムの併用によりアビバクタムはセフタジジムの毒性を増強させなかった。

高用量のセフタジジム・アビバクタムの併用時のセフタジジムの C_{max} はセフタジジムの予定臨床用量である 2000 mg を 8 時間ごとに投与したときの総血漿中濃度の 13 倍（ラット）および 27 倍（イヌ），AUC は 1 倍（ラット）および 3 倍（イヌ）であった（CTD 2.6.6.9.1 Table 23）。

別の開発プログラムの一環として，ラットおよびサルを用いたセフタロリンフォサミル（セフタロリンのプロドラッグ，抗感染症薬，[redacted]-3786 試験，30233 試験）またはラットを用いたアズトレオナム（抗感染症薬，612242 試験）とアビバクタムの 1 ヵ月間併用静脈内投与試験が実施された。これらの併用試験でみられた毒性はセフタロリンフォサミルまたはアズトレオナムの毒性と同様でアビバクタム投与に関連する毒性はみられなかった。

4.4. 遺伝毒性試験

アビバクタムは細菌を用いた復帰突然変異試験で変異原性を示さず（30484 MMO 試験），不定期 DNA 合成を誘発しなかった（DSE 20[redacted]-0649 試験）。また，in vitro 小核誘発能も陰性であった（DSE 20[redacted]-0771 試験）。ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験では代謝活性化系非存在下で 44 時間培養したとき，アビバクタムは染色体異常が有意に増加したが，2 回目の試験では染色体異常は誘発されず，当初の結果は生物学的意義の低い変化と考えられた（30485 MLH 試験，31872 MLH 試験）。ラットの in vivo 小核試験でアビバクタム 2000 mg/kg/日を静脈内投与したとき小核発生頻度を上昇させなかった（30486 MAR 試験）。

セフタジジムの既知の安全性プロファイルおよびアビバクタムの非臨床安全性に関する懸念はなかったことから，併用での遺伝毒性試験は実施していない。

4.5. がん原性試験

ヒトにおける投与期間が短いことから，がん原性試験は実施していない（ICH S1A）。

4.6. 生殖発生毒性試験

雄受胎能試験では，雄 Sprague Dawley ラットにアビバクタムを 0，250，500 または 1000 mg/kg/日の用量で後大静脈に留置したカニューレを通して，無処置雌との同居の 4 週間前から予定解剖の前日まで，1 日 1 回 30 分間持続静脈内投与した（AA39555 試験）。雄の性腺機能，交配行

動あるいは受胎能などの雄の生殖毒性に関する NOAEL は最高用量の 1000 mg/kg/日と考えられた。死亡/瀕死期安楽殺に至る一般状態の悪化がみられ，溶媒対照群では死亡例はみられなかったが，死亡発生頻度に用量依存性がないこと，状態悪化の原因が精査された 13 週間投与毒性試験でも対照群を含め同様の一般状態悪化/死亡がみられたことから，原因は薬物ではなく投与手技と考えられた。また，この試験の目的を達成する十分な生存数が得られたと考えた。

雌受胎能試験では，雌 Sprague Dawley ラットにアビバクタムを 0，250，500 または 1000 mg/kg/日の用量で後大静脈に留置したカニューレを通して，無処置雄との交配の 2 週間前から妊娠 7 日まで，1 日 1 回 30 分間持続静脈内投与した（AA39559 試験）。500 mg/kg/日以上では着床前胚損失率および着床後胚損失率が用量依存的にわずかに増加した結果，生存胚数がわずかに低下したが，発情周期，交配行動および妊娠率に影響はみられなかった。雌の受胎能及び初期胚発生に関する NOAEL は 250 mg/kg/日と考えられた。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では妊娠 Sprague Dawley ラットにアビバクタムを 0，250，500 または 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，妊娠 6～17 日に尾静脈内投与（30 分間持続静脈内投与）した（AA39554 試験）。母動物を妊娠 20 日に剖検後，妊娠子宮重量および胎盤重量を測定し，胎児の性別判定，胎児体重ならびに口腔内を含む胎児の外表検査，内臓検査および骨格検査を行った。500 および 1000 mg/kg/日では母体の体重増加量および摂餌量が減少したことから，母動物に関する NOAEL は 250 mg/kg/日と考えられ，胎児については影響が認められなかったことから，胚・胎児発生に関する NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。高用量では妊娠 19 日の血漿中薬物濃度が低かった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（AA39552 試験）では，妊娠 New Zealand White ウサギにアビバクタムを 0，100，300 または 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，妊娠 6～19 日に耳介静脈内投与（30 分間持続静脈内投与）し，妊娠 29 日に剖検後，妊娠子宮重量および胎盤重量を測定して胎児の性別判定，胎児体重ならびに胎児の外表，内臓および骨格検査を行った。母動物では 300 mg/kg/日以上で体重増加量および摂餌量の低下等がみられた。また，1000 mg/kg/日では着床後胚損失率がわずかに高く，300 mg/kg/日以上では少数の骨の化骨遅延を伴う胎児体重の減少がみられたことから，母動物および胚・胎児発達に関する NOAEL は 100 mg/kg/日と考えられた。

ラットを用いた出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では，雌 Sprague Dawley ラットにアビバクタムを 0，120，450 または 825 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 20 日まで，1 日 1 回 30 分間持続静脈内投与した（AB04834 試験）。F1 雌では 450 mg/kg/日以上で尿管と腎盂の拡張の用量依存的な発現頻度増加がみられたが，病理組織学的検査では腎臓の実質に変化はみられなかった。腎盂拡張の発現頻度は対照群で 1.5%，825 mg/kg/日で 6.9%であった。腎盂拡張の回復性はみられなかったが，尿管拡張は成熟直前にはみられなかった。本所見の発現頻度は背景データよりも高かったが，腎臓の他の部位には関連した変性がみられず，出生児の発達にも影響がみられなかったことから毒性学的に意味のある変化だとは考えなかった。本試験の用量設定試験（AB04833 試験）で乳汁中および出生児にアビバクタムが検出されたが，生後 7 日の授乳中の出生児におけるアビバクタムの曝露量は母獣に比べて非常に低かったことから，腎臓の所見は出生後ではなく，出生前のアビバクタム曝露に関連する可能性が高いと考えられた。腎臓の所見に関する NOEL は 120 mg/kg/日と考え，F1 動物の発生および生殖能に関する NOAEL は高用量の 825 mg/kg/日と判断した。

セフタジジムの既知の安全性プロファイルおよびアビバクタムの非臨床安全性に関する懸念はなかったことから，併用での生殖発生毒性試験は実施していない。

4.7. 幼若動物を用いた試験

幼若 Sprague Dawley ラットにセフタジジムおよびアビバクタムを 0，455/115，150/38 または 50/13 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）の用量で生後 7～20 日まで 1 日 1 回，14 日間尾静脈内ボーラス投与し，その後対照群および 455/115 mg/kg/日群について 5 週間の回復性試験（生後 56 日に剖検）を実施した（20047213 試験）。セフタジジムとアビバクタムの投与量比は臨床で予定している 4:1 とした。アビバクタムおよびセフタジジムの生後 20 日における曝露量は生後 7 日に比し減少した。アビバクタムおよびセフタジジムは主に尿から排泄される。これらの幼若動物試験における試験期間中の曝露の減少は，これら授乳中ラットの腎機能が投与期間中に成熟するのに伴い，化合物の腎クリアランスが増加したことを反映していると考えられる。腎皮質の嚢胞が剖検および病理組織学的検査でみられ，5 週間の回復期間終了時にも認められた。嚢胞は皮質の一部のみにみられたが，動物の一般状態，体重増加量，臨床病理検査あるいは器官重量に影響を与えなかったことから，毒性学的意義の低い変化と考えた。腎臓に関する検討試験により，当該所見の発現頻度は幼若動物試験の間で様々であることが示された（3405KR 試験，20026123 試験）。以上のように，授乳中のラットにセフタジジムとアビバクタムを 14 日間併用投与すると腎皮質嚢胞の発生率が増加する可能性があるという結論が得られた。腎皮質嚢胞は背景所見として腎臓が発達中の Sprague Dawley ラットで一般的にみられることが知られており，この試験の回復期間終了時にも認められたが，通常の毒性試験に用いられる試験開始時週齢（10 週齢）の動物ではみられないことから，この自然発生性の嚢胞は形態学的変化をほとんどまたは全く生じずに消失することが示唆された。また，回復期間終了後（生後 56 日）に対照群および薬物投与群の両方で皮質尿細管周囲の線維化が認められ，嚢胞が消失しても機能的に影響を及ぼさない程度の皮質の変化が残存する可能性が示唆された。
455/115 mg/kg/日の雌雄で肝臓および脾臓の髄外造血の発現頻度がわずかに増加したが，回復性が確認された。NOAEL は 455/115 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）と考えられた。

4.8. 局所刺激性試験

アビバクタム 500 mg/kg/日以上をラットに尾静脈から投与したとき，投与部位に忍容性が認められなかった。ラット 4 週間投与試験（30052 TSR 試験）の高用量（1200 mg/kg/日）の雄ではこの所見が重篤となり早期安楽殺を行った。イヌ 4 週間投与試験（30054 TSC 試験）の投与部位でも軽微な刺激性がみられた。ラットでは，これらの所見の程度はセフタジジムとアビバクタムの併用で上昇した。

New Zealand White ウサギにアビバクタム単独あるいはセフタジジム併用で単回耳介静脈内あるいは静脈周囲投与した（31394 TAL 試験）。投与濃度はアビバクタム 0，5，20 mg/mL，アビバクタム（5 mg/mL）＋セフタジジム（20 mg/mL）とした。投与容量は静脈内投与で 0.5 mL，静脈周囲投与で 0.2 mL であった。対照群には溶媒（5%グルコース液）を投与した。投与局所における反応を 5 日間記録した。アビバクタム単独あるいはセフタジジム併用の単回静脈内あるいは静脈周囲投与で血腫および軽微な紅斑が認められた。静脈内投与でみられた紅斑を除いてはこれらの所見は対照群でも認められた。

以上のように，毒性試験でアビバクタムを尾静脈内投与したとき投与部位に忍容性が認められなかった。セフタジジムも同様に投与部位に忍容性が認められず，ラットへの投与ではセフタジジム単独投与に比べてセフタジジムとアビバクタムの併用投与は病変の程度および発現頻度が増大した。

4.9. 抗原性試験

反復投与毒性試験でアビバクタムに免疫学的な作用がみられなかったため，抗原性試験は実施していない。

4.10. 免疫毒性試験

Sprague Dawley ラットにアビバクタムを 0，250，500 または 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，4 週間投与（30 分間持続静脈内投与）した（AA82616 試験）。投与は後大静脈に留置したカテーテルを用いて行った。病理組織学的所見はみられず，KLH IgM の値は対照群およびアビバクタム投与群で同様で免疫機能に影響はみられなかったことから，アビバクタムには免疫毒性は無いと考えられた。

4.11. 機序に関する試験

アビバクタムの非臨床安全性に関する懸念はなかったことから，毒性発現機序に関する試験は実施していない。

4.12. 依存性試験

アビバクタムは血液脳関門をほとんど通過せず，副次的薬理試験では乱用の可能性は示唆されず，臨床で依存性を示していないことから，依存性試験の必要はないと判断した。

4.13. 代謝物に関する試験

ラット，ウサギおよびイヌにおいてアビバクタムは主に尿中に未変化体として排泄される（CTD 2.6.4）。また，in vitro 試験では代謝物はほとんど検出されず，ヒトにおいて血中代謝物は検出されなかったことから，代謝物に関する試験は実施していない。

4.14. 不純物に関する試験

ICH Q3B(R2)で安全性確認が要求されている不純物については，すべて適切に評価・確認を行った（CTD 2.3.S.3）。また，毒性試験に使用されてきたアビバクタムのバッチと不純物のプロファイルが異なる新しいバッチのアビバクタム（31873 MMO 試験）およびアビバクタムに含まれる不純物（AZ13591372, *不純物A , 2814BV 試験）について細菌を用いた復帰突然変異試験を実施したところ，変異原性を示さなかった。

4.15. 光毒性試験

アビバクタムは光毒性を惹起する波長において光の吸収を示さなかったことから，さらなる評価は不要と考えたが，光毒性を示さないことを確認する目的で Balb/c 3T3 細胞を用いた in vitro 光毒性試験を実施（8214776 試験）したところ，最高濃度の 1000 µg/mL まで光毒性を示さなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

5. 総括及び結論

5.1. 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験により，アビバクタムおよびセフタジジム・アビバクタムの in vitro および in vivo での活性が患者に対する抗菌作用と一致することが明らかとなった。また，セフタジジム・アビバクタムは ESBL および KPC 型カルバペネマーゼを含むクラス A のβラクタマーゼ，クラス C のβラクタマーゼおよび OXA-48 を含むいくつかのクラス D のβラクタマーゼを発現するセフタジジム耐性分離株に対して低い MIC を示した。さらに，これらのクラスの酵素をコードする複数の bla 遺伝子を持つ細菌に対しても低い MIC を示した。

第 3 相試験および国際サーベイランスから得られた臨床分離株での in vitro 感受性試験の結果から，セフタジジム・アビバクタムの抗菌活性は国内外で同程度であり，申請適応菌種に対して抗菌活性を示すとともに，セフタジジム・アビバクタムの抗菌活性に経年変化は認められなかった。

βラクタマーゼ産生セフタジジム耐性 *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* に対するセフタジジム・アビバクタムの効果を異なる感染部位の複数の動物モデルで明らかにした。

サーベイランスでは，分離株がメタロβラクタマーゼ遺伝子を持っている場合にセフタジジム・アビバクタムに対する耐性がみられた。しかしながら，*Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* の分離株の 90%以上の MIC が≤8 mg/ L であり，耐性発現の頻度は低かった。

Acinetobacter spp.はセフタジジム・アビバクタムに対して通常感受性を示さない。また，βラクタマーゼ産生/セフタジジム耐性/セフタジジム・アビバクタム感受性 *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* の耐性変異株を in vitro で選択できることが非臨床試験で示された。セフタジジムを加水分解する酵素をコードする bla 遺伝子の変異が認められており，この場合，セフタジジムをより効率的に加水分解するかまたはアビバクタムに対する親和性を低下させる。

Enterobacteriaceae および *P. aeruginosa* に対する PK/PD 目標値を hollow fiber 試験（in vitro）および好中球減少マウス（in vivo）で特定した。

5.2. 副次的薬理試験および安全性薬理試験

In vitro 試験でアビバクタムは様々な受容体（ヒトのセリンプロテアーゼを含む），酵素，トランスポーターおよびイオンチャネルに対して阻害作用を示さなかった。このことから，臨床用量ではヒトにオフターゲット活性を示す可能性はほとんどないことが示唆された。

ラットを用いた Irwin 試験でアビバクタムは自律神経，行動および運動機能に影響を与えなかった。さらに，アビバクタムを用いた最長 13 週間の一般毒性試験で中枢神経系への影響はみられなかった。ラットを用いた呼吸器系および腎・泌尿器系への影響を検討した試験では，アビバクタムのナトリウム塩を投与したことに起因すると考えられた用量依存的な尿中ナトリウムの増加を除いては影響はみられなかった。

アビバクタムは HEK293 細胞において最高濃度の 1000 μmol/L まで hERG 電流に影響を及ぼさず，覚醒下でのテレメトリー記録でイヌの心血管系および心電図パラメータにも影響はみられなかった。ラットではアビバクタムのボーラス静脈内投与で軽微な血圧上昇がみられたが，一

過性（投与後約 2 分）であった。アビバクタムを 30 分間持続静脈内投与したイヌのテレメトリー試験ではこの血圧の変化はみられなかった。

アビバクタム 2000 mg/kg の経口投与では腸管炭末輸送能が統計学的に有意に低下し，ラット Irwin 試験では 1000 mg/kg の静脈内投与で胃腸管における変化（脱糞/下痢）がみられた。

5.3. 薬物動態試験

ラットおよびイヌにアビバクタムを持続静脈内投与した時，C_{max} は投与終了時点で得られ，曝露量は用量にほぼ比例して増加した。両動物種において蓄積はほとんどみられず，雌雄の曝露量は同等であった。全身クリアランスはラットで約 0.79 L/h/kg，イヌで約 0.28 L/h/kg であった。定常状態での分布容積はラットで 0.61~0.66 L/kg，イヌで 0.26~0.67 L/kg であった。

アビバクタムの血漿蛋白結合率はマウス，ラット，ウサギ，イヌおよびヒトで 22.1%未満であった。動物の血漿における蛋白結合は濃度依存性を示したが，ヒトの血漿では評価した濃度範囲で一定であった。アビバクタムのヒト血漿蛋白への結合率は約 8.2%であった。

セフタジジムおよびアビバクタムのヒトにおける血漿蛋白結合率はいずれも低いことから，蛋白結合が高い薬物との薬物相互作用は生じないものと考えられた。

ラットに[^{14}C]アビバクタムを投与した組織分布試験では腎臓，膀胱および全血で血漿よりも高い放射能が検出された。その他の組織/器官では血漿よりも低かった。腎臓および膀胱での曝露量が高かったことはアビバクタムが主に腎排泄によって消失することと符合した。

ラットおよびウサギの妊娠母獣へ[^{14}C]アビバクタムを投与した時，持続投与開始から 6 時間後の胎児において検出可能な放射能が残存していたことからアビバクタムの胎盤通過が確認された。胎児組織/母体血液比および母体組織の値から，[^{14}C]アビバクタムは胎児や母体組織よりも母体の循環血中からより早く消失することが示された。

ラット出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する用量設定試験では，乳汁中および新生児にアビバクタムが検出され，アビバクタムが乳汁中に排泄されることが示された。しかし，7 日齢の新生児におけるアビバクタム曝露量は母獣の曝露量に比べて極めて低かった。

セフタジジムおよびアビバクタムはマウスの気道上皮被覆液（ELF）に同様に分布し，ELF 中のセフタジジムおよびアビバクタムの曝露量は血漿中曝露量よりも低く，正常マウスおよび感染マウスで同様であった。

ウサギの髄膜炎モデル試験ではアビバクタムとセフタジジムの CSF への分布は両者で同等であった。脳脊髄液（CSF）での薬物濃度は血漿よりも低かった。

アビバクタムのマウス，ウサギ，イヌおよびヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験では高い代謝安定性を示した。In vivo ではラットで約 26%，イヌで約 20%が代謝され，消失における代謝の寄与は少ないことが示唆された。ヒトの肝ミクロソームおよび肝細胞ではアビバクタムの代謝はみられず，代謝に関与する酵素は同定されなかった。

セフタジジムおよびアビバクタムの in vitro 試験成績から，セフタジジムおよびアビバクタムの合剤と他の薬物との間で薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられたが，アビバクタムは腎トランスポーターOAT1 および OAT3 の強い阻害薬から相互作用を受ける可能性が示唆された。

アビバクタムは臨床で想定される濃度範囲において P450 分子種および UGT1A1 を阻害せず，P450 分子種を誘導しなかった。

アビバクタムおよびセフタジジムは臨床曝露範囲において MDR1，BCRP，MRP4，OCT2，OAT1 または OAT3 を阻害しなかった。In vitro 試験でアビバクタムは OAT1、OAT3 の基質となることが示された。これらのトランスポーターは腎臓における近位尿細管細胞へのアビバクタムの能動的取込みおよび尿中へのアビバクタムの分泌に寄与している可能性がある。HEK 細胞にトランスポーターを発現させた試験で，プロベネシドは OAT1 および OAT3 によるアビバクタムの取り込みを 56.1%～70.4%阻害したが，セフタジジムは OAT1 および OAT3 によるアビバクタムの取り込みを阻害しなかった。

アビバクタムが MATE1 または MATE2-K の基質となる可能性については評価していないが，薬物相互作用ガイドライン [17] に MATE1/2-K および OCT2 の典型的基質として挙げられた薬剤［メトホルミン，1-methyl-4-phenylpyridinium（MPP+），tetraethylammonium（TEA）］は全て同一であり，OCT2 に対する基質性の評価から，アビバクタムは MATE1/2-K の基質とはならないと考えられた。

アビバクタムまたはセフタジジムが MATE を阻害する可能性についても評価していないが，OCT2 および MATE の阻害について比較検討した報告では，in vitro アッセイで多くの薬物が MATE1 よりも OCT2 をより強力に阻害することが示されている。例えば 900 超の化合物のライブラリー・スクリーニングで MATE1 を阻害したのは 84 化合物のみであったが，OCT2 を阻害したのは 244 化合物であった [20,21]。一般的に，OCT2 および MATE 阻害薬は塩基性化合物が多い。アビバクタムは低分子であり，陰イオン化合物であることから，OCT2 や MATE などの有機カチオントランスポーターと相互作用する可能性はほとんどないと考えられる。また，同様に低分子の陰イオン化合物であるタゾバクタムおよびスルバクタムは最大 20 µmol/L の濃度まで OCT2 または MATE1 をほとんど阻害しなかった。 セフタジジムも他のセファロスポリン系薬物のように陰イオン化合物である。これらのセファロスポリン系薬物（セフメタゾール、セフォタキシム，セフィキシム，セフジニルおよびセフロキシムなど）も in vitro では OCT2 または MATE1 をほとんど阻害しなかった [20,21]。OCT2 および MATE1/2K の阻害は基質となる薬物の腎臓からの排泄を減少させ，血漿中曝露を増加させることで安全性上懸念となりうるが，MATE のみの阻害で薬物相互作用によるリスクが生じるという情報はほとんどない。近年の研究では，OCT2 の阻害のみを考慮すればメトホルミンの AUC の変化を予測しうるが，MATE 阻害ではこのような関係は明らかではないことが示されている [22]。このように，臨床では OCT2 の阻害なしに MATE が阻害されるリスクは低いと考えられる。

ラット，イヌおよびウサギではアビバクタムの主要な消失経路は尿中排泄であった。ヒトの血漿中および尿中の薬物関連物質のほとんどは未変化体であった。

セフタジジム併用の有無にかかわらず，ラットにおけるアビバクタムの曝露量に変化はなかった。また，アビバクタム併用の有無にかかわらず，ラットおよびイヌにおけるセフタジジムの曝露量に変化はなかった。

ラットおよびイヌにおけるアビバクタムの吸収，分布，代謝および排泄のプロファイルをヒトと比較し，これらの動物種におけるアビバクタムとその代謝物の安全性評価が十分に行われていることから，予定されている患者集団での本剤の使用の妥当性が裏付けられたものと考える。

5.4. 毒性試験

アビバクタムを単独で 30 分間持続静脈内投与したラットまたはイヌを用いた最長 3 ヵ月間の反復投与試験では一般的に忍容性が認められた。末梢静脈内投与した場合の投与部位の局所反応を除いては標的臓器はなかった。

ラットおよびイヌを用いたセフタジジムとアビバクタムの 1 ヵ月間併用投与試験では，セフタジジムとアビバクタムの投与量比は臨床で予定している 4:1 とした。投与部位の局所反応を除いては，アビバクタムの投与がセフタジジムの毒性を増強することはなかった。

アビバクタム 500 mg/kg/日以上をラットに尾静脈内投与したとき，投与部位に忍容性が認められなかった。ラット 4 週間投与試験の高用量（1200 mg/kg/日）の雄ではこの所見が重篤となり早期安楽殺を行った。イヌ 4 週間投与試験の投与部位でも軽微な刺激性がみられた。アビバクタムをカテーテルを用いて静脈内投与した場合にはこれらの所見はみられなかった。セフタジジムをラット尾静脈から持続投与した場合にも投与部位局所の不耐性がみられた。これらの所見の病変の程度はセフタジジムとアビバクタムの併用で増悪した。

アビバクタム単独またはセフタジジムとアビバクタムの併用で末梢静脈内投与したすべての試験およびウサギの局所刺激性試験では，5%グルコース液を溶媒として投与液を調製した。アビバクタム単独投与またはセフタジジムとの併用での単回静脈内投与または静脈周囲投与では血腫およびごく軽微な紅斑が認められた。静脈内投与での紅斑を除いては，これらの所見は溶媒対照群でもみられた。

アビバクタムは細菌を用いた復帰突然変異試験，ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験，マウスリンパ腫細胞を用いた in vitro 小核試験において遺伝毒性が陰性であった。ラットの in vivo 小核試験でアビバクタム 2000 mg/kg/日を静脈内投与したとき小核発生頻度を上昇させなかった。ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験では代謝活性化系非存在下で 44 時間培養したとき，アビバクタムは染色体異常が有意に増加したが，2 回目の試験では染色体異常は誘発されず，当初の結果は生物学的意義の低い変化と考えられた。

アビバクタムの雄ラットを用いた受胎能試験では，性腺機能，交配行動または受胎能に対する影響はみられなかった。アビバクタムの雌ラットを用いた受胎能試験では発情周期，交配行動または受胎能に対する影響はみられなかったが，妊娠初期への用量依存的な影響（500 mg/kg/日以上での着床前胚損失率および着床後胚損失率のわずかな増加とそれに伴う生存胚数のわずかな低下）がみられた。ラットの胚・胎児発生に関する試験では，アビバクタムを最高 1000 mg/kg/日まで投与しても胚・胎児発生に影響はみられなかった。ウサギの胚・胎児発生に

関する試験では，300 mg/kg/日以上で着床後胚損失率のわずかな上昇および化骨遅延を伴う胎児体重の減少がみられたことから胚・胎児発達に関する NOAEL は 100 mg/kg/日と考えられた。

ラットを用いた出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では，雌ラットにアビバクタムを 120，450 または 825 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 20 日まで投与したところ，出生児の成長や生存率等の主要なパラメータに影響はみられなかった。F1 動物では 450 および 825 mg/kg/日で尿管と腎盂の拡張の用量依存的な発現頻度増加がみられたが，腎臓の実質に病理組織学的変化はみられなかった。腎盂拡張の発現頻度は対照群で 1.5%，825 mg/kg/日で 6.9%であった。腎盂拡張の回復性はみられなかったが，尿管拡張は成熟直前にはみられなかった。本所見の発現頻度は背景データよりわずかに高く，腎臓の他の部位には関連した変性がみられず，出生児の発達にも影響がみられなかったことから毒性学的に意味のある変化だとは考えなかった。授乳中の出生児におけるアビバクタムの曝露量は母獣に比べて非常に低かったことから，これらの所見は出生後ではなく，出生前のアビバクタム曝露に関連する可能性が高いと考えられた。さらに，ラットまたはウサギを用いた胚・胎児発生に関する複数の試験で同様の所見がみられなかったことから，これは，妊娠後期の母親へのアビバクタム曝露の結果である可能性があり，おそらく未熟な（胎児の）腎臓によるアビバクタムの排泄に関連している可能性があることが示唆された。腎臓の所見の NOEL は 120 mg/kg/日と考えられた。また，F1 動物の発生および生殖能に関する NOAEL は 825 mg/kg/日と判断した。

幼若動物を用いた試験では，授乳中のラットにセフタジジムとアビバクタムを 14 日間併用投与すると腎皮質嚢胞の発生率が増加する可能性が示唆された。腎皮質の嚢胞が剖検および病理組織学的検査でみられ，5 週間の回復期間終了時にも認められた。嚢胞は皮質の一部のみにみられたが，動物の一般状態，体重増加量，臨床病理検査あるいは器官重量に影響を与えなかったことから毒性学的意義の低い変化と考えられた。455/115 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタムの高用量）の雌雄で肝臓および脾臓の髄外造血の発現頻度がわずかに増加したが，回復性が確認された。NOAEL は 455/115 mg/kg/日と考えられた。

Sprague Dawley ラットにアビバクタムを 4 週間投与（30 分間持続静脈内投与）した免疫毒性試験ではいずれの用量においても免疫機能に影響はみられなかった。すなわち，KLH IgM の値は対照群およびアビバクタム投与群で同様であり，薬物投与に関連した病理組織学的所見もみられなかった。In vitro 光毒性試験では最高濃度の 1000 µg/mL まで光毒性を示さなかった。

重要な試験（反復投与毒性試験）および生殖発生毒性試験の NOAEL における定常状態でのアビバクタムの曝露量とヒトに 8 時間毎（q8h）に 500 mg 投与したときの曝露量比を Table 1 に示す。NOAEL での安全域は AUC で 2～27 倍，C_{max} で 21～201 倍であった。ヒトでの血漿蛋白結合率は 8.2%である。非臨床動物種では濃度依存的な蛋白結合がみられ，毒性試験でみられた血漿薬物濃度での血漿蛋白結合率ではラットで 1.4%，イヌで 2.1%であった。このようにアビバクタムの血漿蛋白への結合はわずかであるため，血漿蛋白結合率での補正の影響はほとんどなく，また非結合型分率はヒトに比して非臨床動物種で高いため，安全域の算出には保守的な考え方に基づき，総濃度を使用することが適切であると考えた。

Table 1.　動物試験の NOAEL でのアビバクタムのヒト曝露量に対する曝露量比

毒性試験	NOAEL (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	曝露量比 C_{max}	曝露量比 AUC
ラット 4 週間投与試験	500（雌）	751	551	50	4
	1000（雄）	1659	1051	111	8
イヌ 4 週間投与試験	1000	3016	3414	201	27
ラット 13 週間投与試験	250	362	358	24	3
イヌ 13 週間投与試験	250	535	701	36	6
ラット胚・胎児発生に関する試験	500*	1460	1004	97	8
ウサギ胚・胎児発生に関する試験	100	308	272	21	2
雌ラットを用いた受胎能試験	250	ND	ND	-	-
出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験	825	1510**	1250**	101	10
雄ラットを用いた受胎能試験	1000	ND	ND	-	-

ND：測定せず
特記しない限り C_{max} および AUC は雌雄合算の値。
*1000 mg/kg の妊娠 19 日の血漿中濃度が低かったため，NOAEL として 500 mg/kg の値を用いた。
**本試験では TK データがないため，用量設定試験の値を示す。
データは総濃度で示す（タンパク結合率での補正は実施せず）。
安全域はアビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg を 8 時間に 1 回，120 分持続投与した健常人（日本人）でのデータ（D4280C00010 試験）に基づき算出した。毒性試験の AUC はヒトの $AUC_{(0\text{-}tau)}$ を 3 倍して比較した（AUC 127 μg•h/mL，C_{max} 15 μg/mL）。

微生物学的評価，薬理試験，薬物動態試験および毒性試験を含めた包括的な非臨床試験により，非臨床動物種における有効性および安全性が明らかになった。ラットおよびイヌを用いたセフタジジム・アビバクタム併用 28 日間投与試験成績により，投与部位の局所反応を除いては，アビバクタムの投与がセフタジジムの毒性を増強することはないことが示された。

以上の非臨床試験成績は複雑性腹腔内感染症，複雑性尿路感染症，人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎および治療の選択肢が限られている患者におけるグラム陰性好気性菌による感染症に対するセフタジジムとアビバクタムの併用静脈内投与の妥当性を裏付けているものと考える。

6. 参考文献

[1] Atkaş Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL 104) in combination with β-lactams against Gramnegative bacteria, including OXA-48 β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. Int J Antimicrob Agents 2012;39:86-9.

[2] Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, et al. Kinetics of avibactam inhibition against Class A, C, and D β-Lactamases. J Biol Chem 2013;288:27960-71.

[3] Dudley M. Combination β-lactam and β-lactamase-inhibitor therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Am J Health-Syst Pharm 1995;52(Suppl 2):S23-S28.

[4] Coleman K, Levasseur P, Girard A-M, et al. Activities of ceftazidime and avibactam against β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a hollow-fiber pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:3366-72.

[5] Abd El-Aty AM, Goudah A, Abo El Sooud K. Pharmacokinetics, intramuscular bioavailability and tissue residue profiles of ceftazidime in a rabbit model. Dtsch tierarztl Wschr 2001;108:168-71.

[6] Matsui H, Komiya H, Ikeda C, et al. Comparative pharmacokinetics of YM-13115, ceftriaxone, and ceftazidime in rats, dogs, and rhesus monkeys. Antimicrob. Agents Chemother 1984;26:204-7.

[7] Richards DM, Brogden RN. Ceftazidime: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic use. Drugs 1985;29:105-61.

[8] Machinist JM, Bopp BA, Quinn D. Metabolism of [^{14}C] cefmenoxime in normal human subjects after intramuscular administration. Antimicrob Agents Chemother 1984;26:431-5.

[9] Matsubayashi K, Shintani S, Yoshioka M, et al. Metabolic disposition of DQ 2556, a new cephalosporin, in rats, rabbits, dogs, and monkeys. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:966-72.

[10] Sullivan HR, Due SL, Kau DLK, et al. Metabolic fate of [^{14}C] cefamandole, a parenteral cephalosporin antibiotic, in rats and dogs. Antimicrob Agents Chemother 1977;12:73-9.

[11] Granero L, Chesa-Jime'nez J, Torres-Molina F, et al. Distribution of ceftazidime in rat tissues. Biopharm Drug Dispos 1998;19:473-8.

[12] Granero L, Santiago M, Cano J, et al. Analysis of ceftriaxone and ceftazidime distribution in cerebrospinal fluid of and cerebral extracellular space in awake rats by in vivo microdialysis. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2728-31.

[13] Koyama M, Nakagawa K, Takeda K, et al. Phase-one clinical study on ceftazidime. Chemotherapy 1983;31:146-55.

[14] Saito A, Kato Y, Ishikawa K, et al. Studies on ceftazidime. Chemotherapy 1983;31:199-210.

[15] TAZICEF- ceftazidime for intravenous use in ADD-Vantage Vials, US Package Insert: Pfizer Inc.

[16] Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. Am J Kidney Dis 2014;63(5):820-34.

[17]「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について 薬生薬審発 0723 第４号 平成３０年７月 23 日

[18] Fortaz® (ceftazidime for injection) prescribing information, July 2017.

[19] セフタジジム静注用 0.5g/セフタジジム静注用 1g 添付文書

[20] Wittwer MB, Zur AA, Khuri N, et al. Discovery of Potent, Selective Multidrug and Toxin Extrusion Transporter 1 (MATE1, SLC47A1) Inhibitors Through Prescription Drug Profiling and Computational Modeling. J Med Chem 2013;56:781-95.

[21] Kido Y, Matsson P, Giacomini KM. Profiling of a prescription drug library for potential renal drug-drug interactions mediated by the organic cation transporter 2. J Med Chem 2011;54:4548-58.

[22] Mathialagan S, Feng B, Rodrigues AD, et al. Drug-Drug Interactions Involving Renal OCT2/MATE Transporters: Clinical Risk Assessment May Require Endogenous Biomarker‐Informed Approach. Clin Pharmacol Ther 2021;110:855-9.

[23] Capel-Edwards K, Losty CR, Tucker ML, et al. Pre-clinical safety evaluation of ceftazidime. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1981;8(Suppl B):237-9.