TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 5
1. 製品開発の根拠 8
1.1. 薬理学的分類 8
1.2. 予定する効能又は効果 8
1.3. 科学的背景 8
1.3.1. 疾患および疫学 8
1.3.1.1. 複雑性腹腔内感染症（cIAI） 8
1.3.1.2. 複雑性尿路感染症（cUTI） 11
1.3.1.3. 院内肺炎（NP） 11
1.3.1.4. 敗血症 13
1.3.2. β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性化に伴う問題点 14
1.3.2.1. β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性化の原因 14
1.3.2.2. 腸内細菌目細菌における β-ラクタマーゼを介した耐性 14
1.3.2.3. 緑膿菌における β-ラクタマーゼを介した耐性 17
1.3.2.4. β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌による臨床的な影響 17
1.3.2.5. β-ラクタム系抗菌薬耐性菌による感染症に対する治療選択肢 18
1.3.2.6. アンメットメディカルニーズに関する結論 19
1.4. 本剤の開発意義 19
1.5. 臨床開発計画 20
1.5.1. 臨床データパッケージ 20
1.5.2. 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 27
1.5.3. 規制当局からの助言 27
2. 生物薬剤学に関する概括評価 29
3. 臨床薬理に関する概括評価 30
3.1. CAZ-AVI の薬物動態試験の結果 30
3.2. CAZ-AVI の薬力学試験の結果 31
3.2.1. 腸内細菌叢に対する CAZ-AVI の影響 31
3.2.2. 心血管系への影響 31
3.3. 用法・用量の設定根拠 32

3.3.1. 非臨床試験の PK/PD 指標および用量設定の目標値 32
3.3.2. 母集団 PK および PK/PD 解析 32
3.3.2.1. 母集団 PK 解析の結果 32
3.3.2.2. 母集団 PK/PD 解析による内因性および外因性要因の評価 33
3.3.2.3. モンテカルロシミュレーションによる PTA 評価 33
4. 有効性の概括評価 34
4.1. cIAI 34
4.1.1. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較 34
4.1.2. cIAI の有効性 34
4.1.2.1. RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験 34
4.1.2.2. RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，Study 2002 試験および REPRISE 試験の併合解析（原因菌別の臨床効果） 35
4.1.2.3. 日本人集団の有効性 35
4.2. cUTI 35
4.2.1. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較 35
4.2.2. cUTI の有効性 35
4.2.2.1. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験（患者ごとの微生物学的効果） 35
4.2.2.2. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の併合解析（原因菌別の有効性） 36
4.2.2.3. 日本人集団の有効性 36
4.3. NP 36
4.3.1. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較 36
4.3.2. NP の有効性 37
4.3.2.1. 主要評価項目（臨床効果） 37
4.3.2.2. 主な副次評価項目 37
4.3.2.3. 日本人集団の有効性 37
4.4. 敗血症 37
4.4.1. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較 38
4.4.2. 敗血症の有効性 38
4.4.2.1. 敗血症患者集団の有効性 38
4.4.2.2. 敗血症評価可能患者集団での有効性 38
4.4.2.3. 日本人集団の有効性 38

4.5. セフタジジム耐性菌に対する有効性 38
5. 安全性の概括評価 39
5.1. 主要安全性データセット 39
5.2. 全般的な安全性 39
5.2.1. 主な有害事象 39
5.2.2. 死亡，重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象 40
5.3. 安全性に関する注目すべき項目 40
5.3.1. 肝障害 40
5.3.2. *Clostridium difficile* 関連下痢症を含む下痢 41
5.3.3. 重度の過敏症 41
5.3.4. 血液学的検査 41
5.3.5. 腎障害 41
5.4. 特別な患者集団および状況下における安全性 41
5.4.1. 内因性要因および外因性要因 41
5.4.2. 敗血症 41
5.4.3. 日本人集団の安全性 41
5.5. 市販後データ 42
6. ベネフィットとリスクに関する結論 42
6.1. 治療の背景 42
6.1.1. 疾患または症状 42
6.1.2. 現行の治療 42
6.2. ベネフィット 42
6.2.1. cIAI に対する有効性 42
6.2.2. cUTI に対する有効性 43
6.2.3. NP に対する有効性 43
6.2.4. 敗血症に対する有効性 43
6.2.5. セフタジジム耐性菌に対する有効性 44
6.2.6. ベネフィットのまとめ 44
6.3. リスク 45
6.3.1. CAZ-AVI の安全性プロファイル 45
6.3.2. 腎機能障害を有する患者 46
6.3.3. リスクマネジメントプラン（RMP）での検討事項 46

6.3.3.1. 安全性検討事項 47
6.3.3.2. 有効性に関する検討事項 49
6.4. ベネフィット・リスク評価 49
付録 52
7. 参考文献 77

LIST OF TABLES

Table 1. β-ラクタマーゼの Ambler 分類 15
Table 2. Overview of β-lactam resistance in E. coli and K. pneumoniae, by WHO region (WHO 2014) 16
Table 3. 製造販売承認申請の臨床データパッケージ 22
Table 4. PMDA との相談内容の要約 27
Table 5. Per-pathogen clinical response at TOC by Gram negative baseline pathogen, comparing patients with CAZ-resistant pathogens and patients with CAZ-susceptible pathogens only 39
Table 6. RMP における CAZ-AVI の検討事項 47
Table 7. 腹膜炎に対する推奨治療 52
Table 8. 胆嚢炎に対する推奨治療薬 56
Table 9. 膀胱炎・腎盂腎炎に対する推奨治療 58
Table 10. 院内肺炎に対する推奨治療 63
Table 11. 敗血症に対する推奨治療 71
Table 12. 海外ガイドラインでの本剤の臨床的位置付けに関する記載 73
Table 13. 抗菌薬略語一覧 74

LIST OF FIGURES

Figure 1. 本邦での CAZ-AVI の臨床的位置づけ 51

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
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMR	antimicrobial resistance：薬剤耐性
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATLAS	Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance
ATS	American Thoracic Society：米国胸部医学会
$AUC_{ss,0\text{-}24}$	total daily area under the plasma concentration-time curve at steady state：定常状態における 1 日の血漿中濃度－時間曲線下面積
AVI	avibactam：アビバクタム
BAT	best available therapy：利用可能な最善の治療法
BID	bis in die：1 日 2 回
BMI	body mass index：肥満指数
CAZ	ceftazidime：セフタジジム
CAZ-AVI	ceftazidime-avibactam：セフタジジム／アビバクタム
CE	clinically evaluable
CI	confidence interval：信頼区間
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
CRE	carbapenem-resistant Enterobacterales：カルバペネム耐性腸内細菌目細菌
$C_{ss,max}$	maximum plasma drug concentration at steady-state：定常状態における最高血漿中薬物濃度
C_T	threshold concentration：閾値濃度
cUTI	complicated urinary tract infection：複雑性尿路感染症
DTR	difficult-to-treat resistance：治療困難な耐性
eCRF	electronic case report form：電子症例報告書
EAU	European Association of Urology：欧州泌尿器科学会
ELF	epithelial lining fluid：気道上皮被覆液
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EOT	end-of-treatment：治験薬最終投与
ESBL	extended spectrum β-lactamase：基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：欧州臨床微生物感染症学会
ESRD	end stage renal disease：末期腎不全
EU	European Union：欧州連合
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
HAP	hospital-aquired pneumonia：院内肺炎
ICU	intensive care unit：集中治療室
IDSA	Infectious Diseases Society of America：米国感染症学会
JAID	The Japanese Association for Infectious Diseases：日本感染症学会
JSC	Japanese Society of Chemotherapy：日本化学療法学会
KPC	*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase：*Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ
LFU	late follow-up：後期フォローアップ

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
MBL	Metallo-β- lactamase：メタロ β-ラクタマーゼ
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
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSRIB	moderate or severe renal impairment at baseline：ベースライン時の中等度または重度の腎機能障害
$MSRIB_{orig}$	MSRIB patients who received the original protocol defined dose adjustments in the REPROVE study：ベースライン時に中等度または重度の腎機能障害を有し，REPROVE 試験の治験実施計画書第 1 版に基づく用量調節を受けた治験参加者
MSSA	methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*：メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
MTZ	metronidazole：メトロニダゾール
NDM-1	New Delhi metallo-beta-lactamase-1
NP	nosocomial pneumonia：院内肺炎
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
P450	シトクロム P450
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：医薬品医療機器総合機構
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
PTA	probability of PK/PD target attainment：薬物動態/薬力学の目標達成確率
QD	quaque die：1 日 1 回
QID	quarter in die：1 日 4 回
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
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)
RMP	Risk Management Plan：医薬品リスク管理計画書
RR	relative risk：相対リスク
SIRS	systemic inflammatory response syndrome：全身性炎症反応症候群
SIS	Surgical Infection Society：米国外科感染症学会
SmPC	Summary of Product Characteristics：製品概要
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
Study 2001	Study NXL104/2001 (Phase 2 cUTI)
Study 2002	Study NXL104/2002 (Phase 2 cIAI)
$t_{½}$	elimination half-life：消失半減期
TDM	therapeutic drug monitoring
TID	ter in die：1 日 3 回
TOC	test-of-cure：治癒判定
UTI	urinary tract infection：尿路感染症
VAP	ventilator-associated pneumonia：人工呼吸器関連肺炎
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態時の分布容積

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
WHO	World Health Organization：世界保健機関
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline in QTcF：プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量
%$fT>C_T$	percentage of the dosing interval that the free drug concentration is greater than the critical threshold concentration：非結合型薬物濃度が閾値濃度を上回る時間の投与間隔に対する割合
%$fT>MIC$	percentage of the dosing interval that the free drug concentration is greater than the minimum inhibitory concentration：非結合型薬物濃度が最小発育阻止濃度を上回る時間の投与間隔に対する割合

1. 製品開発の根拠

1.1. 薬理学的分類

セフタジジム／アビバクタム（CAZ-AVI）はβ-ラクタム/β-ラクタマーゼ阻害薬の配合剤であり，セフタジジムに耐性を示す病原菌を含むグラム陰性菌による感染症患者の治療薬として静脈内投与される薬剤である。

アビバクタムは，クラスA［基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）やセリン型*Klebsiella pneumoniae*カルバペネマーゼ（KPC）など］，クラスCのβ-ラクタマーゼに加え，一部のクラスDのβ-ラクタマーゼ（OXA-48カルバペネマーゼなど）の活性を阻害するβ-ラクタム構造を持たない新規のβ-ラクタマーゼ阻害薬である。なお，アビバクタムはクラスBのメタロ型β-ラクタマーゼに対する阻害作用は示さない。

セフタジジムは日本を含む世界で40年以上にわたり使用され，有効性と安全性が確立された第3世代セファロスポリン系抗菌薬である。グラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を有することが特徴で，適応菌種にはブドウ球菌属およびレンサ球菌属などのグラム陽性菌に加え，大腸菌，クレブシエラ属などの腸内細菌目細菌や緑膿菌といったグラム陰性菌を含み，本剤の予定する適応症を含む様々な適応症に対する治療に幅広く使うことができる薬剤である。

CAZ-AVIはアビバクタムとセフタジジムの配合剤であり，アビバクタムによりESBLやKPCなどのβ-ラクタマーゼ産生菌に対するセフタジジムの効果の回復を目的としている。

1.2. 予定する効能又は効果

本剤の効能又は効果（案）は以下のとおりである。

＜適応菌種＞

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

＜適応症＞

敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

1.3. 科学的背景

1.3.1. 疾患および疫学

1.3.1.1. 複雑性腹腔内感染症（cIAI）

腹腔内感染症は臨床的な観点から単純性腹腔内感染症とcIAIの2つに大別される。単純性腹腔内感染症は感染が単一の臓器のみにとどまるものを指し，一般的に外科的介入のみで管理可能で，周術期の感染予防の目的以外には抗菌薬による治療は必要としない[1]。一方で，cIAIは感染源である臓器を超えて，腹腔や腸間膜，後腹膜，他の腹部臓器，腹壁など，腹部の通常は無菌であるはずの場所にまで感染が及び[2]，限局性腹膜炎やびまん性腹膜炎を伴う[1]。また，腹腔内感染症に対する宿主の防御反応によって，腹膜炎に付随する病態として腹腔内膿瘍を伴うこと

もある[3]。cIAI では外科的介入やドレナージ等の感染源管理に加え，抗菌薬による治療が必要となることが多い[1]。海外での腹腔内感染症の主なガイドラインの一つである，米国感染症学会（IDSA）と米国外科感染症学会（SIS）による IDSA/SIS ガイドライン（2010）[4]によると，cIAI は患者の病歴，身体所見，臨床検査，画像検査等により診断される。びまん性腹膜炎の明らかな徴候があり，直ちに外科的介入が必要な患者では，画像検査を実施せずに外科的介入に至る場合もある。日本での腹腔内感染症の診断については抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン[5]の中で触れられており，国内外でその診断方法に大きな差異はない。

腹腔内感染症は罹患率の高い疾患である。腹腔内感染症の予後は腹腔内汚染の程度や基礎疾患の重症度，宿主の免疫応答および関連する臓器機能不全の程度に大きく依存し，報告により腹腔内感染症に関する死亡率は様々（1%未満～60%超）である[1]。2012 年から 2013 年に日本を含む全世界 68 の医療機関で実施された cIAI に対する多施設共同観察試験（Complicated intra-abdominal infections worldwide observational 試験）[6]では，死亡率は全体で 10.5%であったと報告されている。死亡に影響する因子として，年齢や ICU 入院，患者の免疫抑制状態に加え，小腸穿孔の存在や初期介入の遅延等があげられた。近年は，*Bacteroides* 属における抗菌薬の耐性化や *Escherichia coli* などの腸内細菌目細菌での ESBL 産生菌の増加など，菌の耐性化が日本を含め世界的に問題となっている[7]。

腹膜炎は一次性腹膜炎，二次性腹膜炎，三次性腹膜炎に分類され，微生物学的背景は各分類によって異なる。一次性腹膜炎は腹腔内の感染源を特定できず，消化管に損傷は存在しないものを指す[1]。一次性腹膜炎は腹水のある肝硬変患者でしばしばみられる特発性細菌性腹膜炎が当てはまるとされ，単数菌感染が多い[8]。腹膜炎のうち最も頻度が高くみられるのが二次性腹膜炎であり[1]，消化管壁の穿孔や穿通によって微生物が腹腔内に漏れ出ることによって起こる。複数菌感染が多く，市中発症の場合，*E. coli* などの腸内細菌目細菌や *Bacteroides fragilis* group などの嫌気性菌が問題となる。院内発症の場合，耐性傾向の強いグラム陰性桿菌（*Enterobacter* 属，*Citrobacter* 属，*Serratia* 属，*Acinetobacter* 属，*Pseudomonas aeruginosa*）や *Enterococcus* 属，真菌の *Candida* 属の関与が想定される。三次性腹膜炎は，二次性腹膜炎治療後に発症する腹膜炎とされ，腹腔内の検体からは微生物が検出されないか，*Enterococcus* 属や真菌の *Candida* 属といった病原性が低い微生物が検出されることがある[8]。

腹膜炎の治療方針について，国内外で大きな違いはない。海外の主なガイドラインである SIS 腹腔内感染症マネジメントガイドライン改訂版（2017）[2]では，市中発症でリスクが低い患者には，グラム陰性腸内細菌目細菌，好気性レンサ球菌および偏性嫌気性の細菌に対して活性をもつ，狭域スペクトルの抗菌薬の使用［セフトリアキソンなどのセフェム系薬に加え，メトロニダゾールまたは ertapenem（国内未承認）の投与］が推奨されている。市中発症でリスクが高い患者または院内発症の患者に対しては，発症と関連している可能性がある比較的まれなグラム陰性菌をカバーするため，経験的に広域スペクトルの薬剤を使用すること（タゾバクタム・ピペラシリン，カルバペネム系薬もしくはセフェピムのいずれかとメトロニダゾールの併用など）が推奨されている。日本では日本感染症学会（JAID）と日本化学療法学会（JSC）から発行されている JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）[8]に治療方針がまとめられている。市中発症では，経験的に腸内細菌目細菌と嫌気性菌をカバーすることが推奨されている。軽症から中等症であれば，セフメタゾールの投与や，セフトリアキソンとメトロニダゾールの併用等，重症の場合には，タゾバクタム・ピペラシリンの投与やカルバペネム系薬の投与，セフェム系薬また

はニューキノロン系薬のいずれかとメトロニダゾールの併用等が推奨されている。院内発症の場合，*P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌と嫌気性菌を経験的にカバーすることが推奨され，市中発症の重症患者と同様の薬剤使用が提案されている。腹膜炎に対して国内外のガイドラインで推奨されている治療について Table 7 に示す。

肝・胆道系感染症から cIAI に移行することもある。肝・胆道系感染症は，胆嚢炎や胆管炎，肝膿瘍を含む。胆嚢炎は，胆嚢に生じた炎症性疾患を指す。急性胆嚢炎の多くは胆石に起因するが，胆嚢の血行障害，化学的な障害，細菌感染，アレルギー反応など，発症要因は様々である[9]。急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン（2018）[9]によると，近年では一般人口の約 10%が胆石を保有しているとされ，胆石保有者で急性胆嚢炎を発症するのはそのうち 3.8～12%と報告されている。急性胆嚢炎の死亡率は 1%未満と低いが，術後の胆嚢炎や無石胆嚢炎患者では，死亡率が 23～40%と高い。急性胆嚢炎を含む胆道感染では *E. coli* が 31～44%と最も頻度高く分離され，その他に *Enterococcus* 属や *Klebsiella* 属，*Pseudomonas* 属などが分離される[9]。

胆嚢炎の治療方針も国内外で概して同様である。海外の IDSA/SIS ガイドライン（2010）[4]では，市中発症の軽症～中等度の急性胆嚢炎患者では，セフェム系薬の単剤投与，市中発症の重症の患者や医療関連感染の患者では，カルバペネム系薬，ニューキノロン系薬，タゾバクタム・ピペラシリンまたはセフェピムのいずれかとメトロニダゾールの併用（医療関連感染ではバンコマイシンも併用）が推奨されている。日本では，急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン（2018）[9]に治療方針がまとめられており，市中発症で軽症～中等症の患者では，ペニシリン系薬，セフェム系薬，カルバペネム系薬またはニューキノロン系薬のいずれか（セフェム系薬およびニューキノロン系薬については必要に応じてメトロニダゾールも併用）が推奨されている。市中発症で重症の患者や医療関連感染の患者には，*P. aeruginosa* に活性をもつ薬剤の使用が推奨されており，タゾバクタム・ピペラシリン，セフェム系薬，カルバペネム系薬またはモノバクタム系薬のいずれか（セフェム系薬およびモノバクタム系薬については必要に応じてメトロニダゾールも併用）に加え，腸球菌感染に対してはバンコマイシンやダプトマイシンが推奨されている。胆嚢炎に対して国内外のガイドラインで推奨されている治療について Table 8 に示す。

肝膿瘍は胆道や血流などを通じて肝臓に微生物が侵入し，増殖することによって生じる化膿性の空洞のことであり，細菌性肝膿瘍やアメーバ性肝膿瘍等に分類される。東南アジアやアフリカでは，アメーバ性肝膿瘍が頻度高くみられるが，欧米諸国では 80%が細菌性である[10]。日本でも，アメーバ性肝膿瘍に比して細菌性肝膿瘍が多くみられるとの報告がある[11,12]。肝膿瘍はまれな疾患ではあるものの，細菌性肝膿瘍の死亡率は 6～19%とされ，重篤である[13]。肝膿瘍の患者は発熱して通常右上腹部に持続的な鈍痛を呈し，肩甲骨部や右肩に放散痛がみられることもある[14]。肝膿瘍の治療に関しては，4～6 週の抗菌薬の投与に加え，ドレナージ等経皮的治療が施行されることが多い[15]。サンフォード感染症治療ガイド（2023）[16]では，メトロニダゾールに加えて，セフトリアキソン，cefoxitin（国内未承認），タゾバクタム・ピペラシリン，スルバクタム・アンピシリン，シプロフロキサシンまたはレボフロキサシンのいずれかを投与することが第一選択として推奨されている。

なお，本剤の抗菌作用を有する有効成分であるセフタジジムは，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎および肝膿瘍の適応を有している[17]。

1.3.1.2. 複雑性尿路感染症（cUTI）

cUTI は，膿尿や尿培養または血液培養で病原菌が確認されることを特徴とし，尿路の機能的・解剖学的な異常またはカテーテルの使用などに伴い，局所および全身性の徴候や症状（発熱，悪寒，倦怠感，側腹部痛，背部痛，肋骨脊椎角の疼痛，圧痛など）が生じる症候群の総称である。cUTI 発症のリスク因子として，尿路カテーテルの留置や排尿後の残尿が 100 mL 以上（神経因性膀胱）であることや，閉塞性尿路疾患（腎結石，腎線維化）や内因性腎疾患に起因する高窒素血症の併発，尿閉（前立腺肥大症に起因するものを含む）の状態があげられる[18]。cUTI は膀胱炎，腎盂腎炎，反復性尿路感染症，カテーテル関連尿路感染症，ウロセプシス等に分類され，腎盂腎炎は尿路の機能的・解剖学的な異常を伴うか否かにかかわらず，cUTI とみなされる[18,19]。尿路感染症の診断について，国際的に主要なガイドラインの 1 つである欧州泌尿器科学会の EAU Guidelines on Urological Infections（2023）[19] では，排尿困難，尿意切迫感，頻尿，側腹部痛，肋骨脊椎角の圧痛，恥骨上痛，発熱などの臨床症状を伴うとされ，また，尿培養検査の実施が推奨されている。日本における診断は JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）[8] の中で触れられており，頻尿，排尿痛，尿混濁，残尿感，膀胱部不快感，発熱，全身倦怠感，腰背部痛などの症状と，膿尿，細菌尿などから診断するとされている。このように，国内外で診断に大きな差異はない。

尿路感染症は，入院を要する感染症としては下気道感染に次いで 2 番目に多いといわれる[20]。米国では，2018 年には約 48 万人が尿路感染症で入院したと報告されている[21]。急性腎盂腎炎などの尿路感染症で入院した患者の死亡率は 1～9%と言われ [20]，菌血症を併発した急性腎盂腎炎では死亡率は 10～20%にもおよぶ[22]。日本では，2012 年には年間およそ 11 万人が尿路感染症のために入院したと推定されている [20]。2010 年から 2015 年に国立研究開発法人国立国際医療研究センターと東京大学等が実施した，尿路感染症の入院患者およそ 23 万人の大規模入院データをもとにした日本全国規模の実態調査 [20] によると，入院日数の中央値は 12 日であり，入院中の死亡率は 4.5%であった。死亡率に影響する因子として男性，高齢，BMI 低値，併存疾患，糖尿病の治療を受けていることなどがあげられている。cUTI の原因菌のスペクトルは単純性 UTI と比較してはるかに広く，また，耐性菌であることが多い。*E. coli* や，*Proteus* 属，*Klebsiella* 属，*Pseudomonas* 属，*Serratia* 属，および *Enterococcus* 属が最もよくみられる菌種である [19]。

cUTI の治療方針として，尿路における基礎疾患の把握と適切な尿路管理がまずは必要である。cUTI に対する抗菌薬療法は，発症時の疾患の重症度に加え，その地域での耐性のパターンと患者の特性（アレルギーなど）に依存する。最初に経験的治療を適用した後，尿培養で分離された原因菌および感受性試験に基づき抗菌薬の種類を変更していくことが望ましいとされ [8,23]，主な治療方針について，米国と日本の代表的なガイドライン間［米国：IDSA ガイドライン（2011）[23]，日本：JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）[8]］で大きな違いはない。膀胱炎，腎盂腎炎に対して国内外のガイドラインで推奨されている治療について Table 9 に示す。

なお，本剤の抗菌作用を有する有効成分であるセフタジジムは膀胱炎，腎盂腎炎および前立腺炎（急性症，慢性症）の適応を有している [17]。

1.3.1.3. 院内肺炎（NP）

VAP を含む NP は，その原因と予防についての知見が蓄積されているものの，いまだ入院での治療時に合併することの多い病態である[24]。NP は肺実質の急性感染症であり，入院から 48 時間

以上経過した患者または退院後 7 日以内に発症する。発熱または低体温，悪寒，咳嗽，膿性痰，胸痛，呼吸困難などの臨床徴候・症状を伴い，胸部 X 線検査では新規または進行性の浸潤影が認められる。VAP は NP の亜型で，機械的換気開始後 48 時間以降の患者での肺実質の急性感染症であり，VAP ではない NP と概ね同様の臨床徴候・症状や胸部 X 線検査の所見が認められる[25]。海外の主要なガイドラインの一つである IDSA/ATS ガイドライン（2005）[26]によると，X 線画像上で新規または進行性の浸潤影があり，発熱，膿性痰，白血球増加，酸素化の低下などの感染を示唆する臨床所見を伴う場合に NP を疑うとされている。日本における NP の診断について，抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン[5]の中では，入院や気管挿管・人工呼吸器開始後 48 時間以上経過して新しい NP の症状（咳嗽，新たな膿性痰，呼吸困難，頻呼吸，呼吸数上昇など）があること，胸部 X 線または CT 画像上の新しい浸潤影または浸潤影の悪化がみられることや発熱，白血球数の異常などがあげられている。国内外でその診断基準は概して同様である。

NP は院内感染の中で最も多い病態の一つである[24]。米国で複数の州を対象とした点有病率調査の報告（2014）[27]によると，院内感染のうち約 22%を NP が占めていた。米国では，VAP ではない NP の死亡率は 18.8%，VAP の死亡率は 29.3%との報告（2005）[28]がある。日本では，成人肺炎診療ガイドライン（2017）[29]に掲載されている肺炎群別の死亡率のシステマティックレビューによると，NP（一部 VAP を含む）による死亡率は 30.4%，VAP による死亡率は 32.4%との結果であった。

NP で主に検出される原因菌には，*Streptococcus pneumoniae*，メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA），グラム陰性腸内細菌目細菌，*Haemophilus influenzae*，口腔内レンサ球菌などがある。耐性菌による感染のリスクがある NP では，主にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA），*P. aeruginosa*，ESBL 産生菌，AmpC 型 β-ラクタマーゼ産生菌が検出される[29]。

NP の治療法は国内外で概して同様である。IDSA/ATS ガイドライン（2016）[30]では，VAP ではない NP の経験的治療として，死亡のリスクが高くない場合は，タゾバクタム・ピペラシリン，セフェム系薬，ニューキノロン系薬，カルバペネム系薬の中から単剤での治療（MRSA 感染が疑われる場合には抗 MRSA 薬の追加投与）が推奨されている。死亡のリスクが高い場合や過去 90 日以内に経静脈的抗菌薬の投与を受けた場合には，タゾバクタム・ピペラシリン，セフェム系薬，ニューキノロン系薬，カルバペネム系薬，アミノグリコシド系薬またはアズトレオナムの中から 2 剤併用した（β-ラクタム系薬同士では併用しない）うえで，抗 MRSA 薬の投与が推奨される。VAP ではない NP と比較してより重症度が高い患者群に生じる VAP[29]では，グラム陰性菌をカバーし，抗緑膿菌活性を有する薬剤を β-ラクタム系薬（タゾバクタム・ピペラシリン，セフェム系薬，カルバペネム系薬，アズトレオナム）と非 β-ラクタム系薬（ニューキノロン系薬，アミノグリコシド系薬，ポリミキシン系薬）から 1 剤ずつ併用し，さらに抗 MRSA 薬を併用することが推奨されている。日本では，重症度が高くなく，耐性菌リスクも低い場合，スルバクタム・アンピシリンまたはセフトリアキソン，セフォタキシム，レボフロキサシンなどでの治療が推奨されている。重症度が高い，または耐性菌リスクがある場合には，タゾバクタム・ピペラシリンやカルバペネム系薬，セフェム系薬，ニューキノロン系薬などでの治療が推奨される。重症度が高いと判断され，かつ耐性菌のリスクが高い場合は，抗緑膿菌活性を有するタゾバクタム・ピペラシリン，セフェム系薬またはカルバペネム系薬等の β-ラクタム系薬の中からいずれか 1 剤に加えて，ニューキノロン系またはアミノグリコシド系薬のいず

れかを併用することが推奨されている。MRSA 感染が疑われる場合には，さらに抗 MRSA 薬の投与が推奨されている [8,29]。NP に対して国内外のガイドラインで推奨されている治療の詳細について Table 10 に示す。

なお，本剤の抗菌作用を有する有効成分であるセフタジジムは肺炎（市中肺炎も含む），肺膿瘍，膿胸および慢性呼吸器病変の二次感染の適応を有している [17]。

1.3.1.4. 敗血症

敗血症は，感染に伴う生体反応が生体内で調節不能な状態となった病態であり，生命を脅かす臓器障害を引き起こす。あらゆる感染症の中でも最も重篤な病態のひとつである[31]。日本版敗血症診療ガイドライン（2020）[32]において，敗血症は「感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態」と定義されている。また，敗血症性ショックは，敗血症の中に含まれる 1 区分であり，「急性循環不全により細胞障害および代謝異常が重度となり，ショックを伴わない敗血症と比べて死亡の危険性が高まる状態」と定義されている。敗血症の診断について，日本では感染症もしくは感染症の疑いがあり，かつ SOFA スコアの合計が 2 点以上の急上昇として行うとされている。敗血症およびカテーテル関連血流感染症に関する JAID/JSC 感染症治療ガイドライン（2017）[31] において，敗血症の原因となる感染症の臓器・系統ごとの分布は，Nguyen らの報告[33]では肺（35%），腹部（21%），尿路（13%），皮膚軟部組織（7%），その他（8%），不明（16%），Fujishima らの報告[34]では呼吸器（436 例，39.5%），腹腔内（268 例，24.3%），尿路（160 例，14.5%），皮膚軟部組織（110 例，10.0%）であったとされている。

世界の疾病負担研究（2017）のデータを用いて敗血症の発生率や死亡率を推定した研究（2020）[35]によると，2017 年には全世界で約 4900 万人が敗血症に罹患し，敗血症に関連して 1100 万人が死亡したと報告されている。日本では，日本敗血症連盟の研究グループにより，2010～2017 年の入院患者 5000 万人以上のデータを用いて日本の敗血症の実態について報告された[36]。約 5000 万人の成人入院患者のうち約 200 万人（約 4%）が敗血症を発症し，約 36 万人が敗血症によって死亡していた。入院患者全体に占める敗血症患者の年間割合は，2010 年の約 11 万人（入院患者全体の約 3%）から 2017 年は約 36 万人（入院患者全体の約 5%）に増加し，敗血症が原因で死亡する人の数は，2017 年に年間約 6 万人で 2010 年比 2.3 倍に増加した一方，敗血症患者の死亡率は，2010 年の約 25%から 2017 年の約 18%と，減少傾向を示した。敗血症の原因微生物の傾向は患者背景によって異なるが，一般に成人敗血症では，グラム陽性球菌（黄色ブドウ球菌，*S. pneumoniae*，β 溶血性レンサ球菌，viridans Streptococci），グラム陰性桿菌（*E. coli*，*Klebsiella* 属，*H. influenzae*，*Capnocytophaga. canimorsus*），*Neisseria meningitidis* などが代表的である。過去にグラム陰性桿菌の検出歴がある場合や直近の抗菌薬投与歴がある場合，医療関連感染症が疑われる場合などには耐性度の高いグラム陰性桿菌，透析患者や血管内カテーテルを留置している場合などには MRSA などのグラム陽性菌が想定される [8]。

敗血症性ショックまたは敗血症の可能性がある場合，速やかに経験的治療を開始し，原発巣や原因菌，感受性結果などが判明し次第 de-escalation していくことが推奨され，主な治療方針は国内外で概して同様である。国際的な敗血症診療ガイドラインである Surviving Sepsis Campaign Guidelines（2021）[37]では，敗血症に対する抗菌薬治療について，敗血症性ショックの可能性がある，または敗血症の可能性が高い成人には直ちに（理想的には認知から 1 時間以内に）抗菌薬を投与，ショックを伴わない敗血症の可能性がある成人には，感染性か非感染性かを迅速に

評価し，時間制限を設けて迅速検査を行い，感染の懸念が続く場合には，敗血症が最初に認識された時点から 3 時間以内に抗菌薬を投与することが推奨されている。また，MRSA のリスクが高い敗血症または敗血症性ショックの成人に対しては MRSA をカバーする抗菌薬を使用すること，多剤耐性菌のリスクが高い成人に対しては，経験的治療としてグラム陰性菌をカバーし，1 種類以上のグラム陰性菌に活性を有する薬剤を含む 2 種類の抗菌薬を用いることが提案されている。日本ではこの国際ガイドラインに加えて，日本独自のガイドラインである日本版敗血症診療ガイドライン（2020）[32] も使用されているが，本ガイドラインでも速やかな抗菌薬投与を推奨している。抗菌薬の選択については，JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）[8] において，「感染巣」を想定して経験的治療に用いる抗菌薬を選択することが提案されている。耐性度の高いグラム陰性桿菌のカバーを要しない場合はセフトリアキソン投与，耐性度の高いグラム陰性桿菌のカバーを要する場合は，セフェピムもしくはタゾバクタム・ピペラシリンの投与が推奨されている。また，グラム陽性菌のカバーを広げる必要がある場合にはバンコマイシンの投与，*Candida* 属のカバーを要する場合にはミカファンギンの投与，リケッチアや毒素性ショック症候群などを想定する場合は想定されるケースに応じてミノサイクリン，クリンダマイシンまたはセフトリアキソン等の投与が推奨されている。敗血症に対して国内外のガイドラインで推奨されている治療の詳細について Table 11 に示す。

なお，本剤の抗菌作用を有する有効成分であるセフタジジムは敗血症の適応を有している [17]。

1.3.2. β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性化に伴う問題点

cIAI，cUTI，NP および敗血症などのグラム陰性菌による感染症は生命を脅かす可能性のある重篤な疾患で，重大な病的状態を引き起こし，全身性抗菌薬治療および入院を必要とする[38,39]。長年にわたり β-ラクタム系抗菌薬がグラム陰性菌による感染症の治療に広く使用されているものの，β-ラクタム系抗菌薬に耐性を示す細菌の増加により，近年ではこれらの抗菌薬の臨床的有用性の低下が問題となっている[40]。

1.3.2.1. β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性化の原因

β-ラクタマーゼはグラム陰性菌における β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性化の主な原因の 1 つである。これらの酵素の多くは，伝達性プラスミドにより耐性に関する遺伝因子を菌株間で伝達し，同一の菌種だけでなく菌種を超えた迅速な耐性伝播を促進することもある。また，β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌による感染症が病院内および市中で既に蔓延していることにより，抗菌薬に対する耐性菌が継続的に増加していることが想定される [40]。

グラム陰性菌による重篤な感染症の微生物学的特性は，宿主，感染の種類および感染が起きた場所（地理的地域および院内感染／市中感染）によって異なるが，特定の病原菌では耐性を獲得したり拡散したりする素因を有していることは明らかである。特に腸内細菌目細菌（主に大腸菌および肺炎桿菌）ならびに緑膿菌では，感染部位にかかわらず β-ラクタマーゼを介した耐性を有することが多い [38,41,42,43]。

1.3.2.2. 腸内細菌目細菌における β-ラクタマーゼを介した耐性

β-ラクタマーゼの分類[44]：

Ambler 分類により，β-ラクタマーゼは A～D の 4 つのグループに分類される（Table 1）[44,45,46]。クラス A，C および D は活性中心にセリン残基を持っているためセリン β-ラクタマーゼと呼ば

れ，クラス A にはペニシリン系薬，クラス C にはセファロスポリン系薬，クラス D にはオキサシリンを分解する酵素が分類されている。クラス B に分類される酵素はその活性に亜鉛が必要であるため，メタロ β-ラクタマーゼと呼ばれ，カルバペネム系薬を含むほぼすべての β-ラクタム系抗菌薬が分解される。カルバペネマーゼはカルバペネム系抗菌薬を分解する酵素であり，Ambler 分類の 3 つのクラス（A，B および D）から同定されている[46]。クラス A でよくみられる KPC は *Klebsiella pneumoniae* 以外の菌種でも発現し，カルバペネムだけでなく，その他の β-ラクタム系抗菌薬に対しても耐性を示す。クラス B の酵素はメタロ β-ラクタマーゼの一種であり，アズトレオナムを除くほとんどの抗菌薬を加水分解し，2009 年に報告された NDM-1 産生菌が世界的に急速に広がっている。クラス D ではオキサシリナーゼの一種である OXA-48 が含まれ，ペニシリン，第 1 世代セファロスポリン，カルバペネムを加水分解し，第 2 および第 3 世代セファロスポリンには弱い活性を示し，クラス A のみに作用する既存の β-ラクタマーゼ阻害薬には阻害されない。

Table 1.　β-ラクタマーゼのAmbler分類

Ambler分類	活性中心	酵素例
A	セリン	ESBL (CTX-M, SHV, TEM), KPC, GES, SME
B	亜鉛イオン	IMP, NDM, VIM
C	セリン	AmpC, CMY
D	セリン	OXA enzyme (OXA-11, OXA-15, OXA-23, OXA-48)

WHO の薬剤耐性サーベイランス（2014 年）[47]：

薬剤耐性の状況を把握するために実施された WHO のサーベイランスに関する報告では，大腸菌および肺炎桿菌の第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に対する世界的な耐性率の増加が示されている。WHO の報告書で要約された報告書および公表文献により，重篤な感染症の治療に一般的に使用される抗菌薬に対する耐性率が高くなっていることが示された（Table 2）。報告書および公表文献の多くで第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に対する肺炎桿菌の耐性率が 30%を超えると報告されており，60%を超えている国もある[47]。バーレーン，ジョージア，ギリシャ，インドおよびイランなど複数の国からの報告によると，カルバペネム耐性肺炎桿菌は WHO の 6 地域すべてで報告されており，カルバペネム系抗菌薬に対する耐性率は 35%以上であることが明らかになっている。また，カルバペネム耐性はカルバペネマーゼに加え，その他の機序でももたらされることが明らかになってきており，AmpC 酵素や ESBL 産生菌に加えて，カルバペネムの細胞内への侵入を制限する機序が認められている[48,49,50]。

Table 2. Overview of β-lactam resistance in E. coli and K. pneumoniae, by WHO region (WHO 2014)

Species / resistance	Overall reported range of proportion of resistant isolates (%) reported in national data sources and/or regional surveillance databases[a]					
	Africa	**Americas**	**Eastern Mediterranean**	**European**	**South East Asia**	**Western Pacific**
E. coli vs. 3rd generation cephalosporins[b]	2-70	0-48	22-63	3-82	16-68	0-77
K. pneumoniae vs. 3rd generation cephalosporins[b]	8-77	4-71	22-50	2-82	34-81	1-72
vs. carbapenems[c]	0-4	0-11	0-54	0-68	0-8	0-8

a. Data sources based on at least 30 tested isolates. Reported proportions may vary between compound used for testing and some countries report data for several compounds, or data from more than one surveillance system.
b. Based on antibacterial susceptibility testing with ceftazidime, cefotaxime or ceftriaxone.
c. Based on antibacterial susceptibility testing with doripenem, ertapenem, imipenem or meropenem.
Source: Adapted from WHO Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014, Tables 3, 5 and 6.

腸内細菌目細菌における β-ラクタマーゼを介した耐性の状況

広域スペクトルのセファロスポリン系抗菌薬に対する耐性の原因は，ほとんどの場合 ESBL によるものであるが，プラスミドの媒介または染色体性の AmpC 型酵素の過剰産生によって生じることがある。ESBL 遺伝子をコードするプラスミドは他の耐性遺伝子も保有していることが多いため，ESBL 産生菌は通常，他のクラスの抗菌薬に対しても耐性を示す[51]。したがって，ESBL による第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬に対する耐性の増加に伴い，他のクラスの抗菌薬に対する耐性も増加している。2016～2018 年に欧州，アジア／太平洋，中南米および中東／アフリカで実施された Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance（ATLAS）では，入院患者の呼吸器感染部位から得た臨床分離株の 19.4%（1963/10128）が ESBL 陽性であり，それらの菌株では多くの薬剤クラスで感受性率が低かった［セファロスポリン系（CAZ：2.6%，セフェピム：2.9%），フルオロキノロン系（レボフロキサシン：18.3%），モノバクタム系（アズトレオナム：0.7%），β ラクタム／β ラクタム阻害薬配合剤（アモキシシリン／クラブラン酸：14.5%，ピペラシリン／タゾバクタム：40.4%）］[52]。そのため，ESBL 感染が疑われる患者における治療選択肢が非常に限定され，カルバペネム系抗菌薬のみがこれらの症例における経験的治療として使用可能である場合が多い（1.3.2.5 項参照）。

クラス D の OXA β-ラクタマーゼも腸内細菌目細菌での報告が増加している。その中でも OXA-48 はカルバペネム系抗菌薬の加水分解活性を有するため特に懸念されており，最近では欧州および中東で広まり始めている[53]。 多くの OXA-48 を発現する菌株はセフタジジムに感受性であり，OXA-48 自体による加水分解に対してセフタジジムは比較的安定であるが，セフタジジムへの加水分解活性を有する ESBL などの β-ラクタマーゼを同時に発現することがある。

1.3.2.3. 緑膿菌における β-ラクタマーゼを介した耐性

緑膿菌は院内感染の主な原因菌の一つである。自然耐性（染色体にコードされた β-ラクタマーゼなど）または獲得耐性（セリン β-ラクタマーゼやメタロ β-ラクタマーゼなど）により耐性化することがあり，β-ラクタム系，アミノグリコシド系およびフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性につながる様々な機序の相互作用が介在することが多い。カルバペネム系抗菌薬に対する耐性はよくみられる耐性であり，ATLAS サーベイランスプログラムで 2004～2021 年にアジア／太平洋地域で得られた緑膿菌の臨床分離株では，代表的なカルバペネム系抗菌薬であるイミペネム，メロペネムおよびドリペネムに対して，それぞれ 32.3%，24.9%および 21.9%が非感受性であった（M5.3.5.4）。特に重要なのは，染色体にコードされた AmpC 型 β-ラクタマーゼが変異により抑制解除されることであり，これによって，緑膿菌に対して活性を示すセファロスポリン系抗菌薬に対する耐性を獲得することがあり，タゾバクタムなどの既存の β-ラクタマーゼ阻害薬では阻害できなくなる[54]。また，様々な β-ラクタマーゼおよびアミノグリコシド修飾酵素をコードするプラスミド媒介耐性遺伝子の獲得により，カルバペネム系などの様々な β-ラクタム系抗菌薬およびアミノグリコシド系抗菌薬に対する耐性を獲得する可能性がある[55]。メタロ-β-ラクタマーゼは緑膿菌で同定されている主なカルバペネマーゼであるが，Ambler 分類クラス A の β-ラクタマーゼである KPC も報告されている[56,57]。

1.3.2.4. β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌による臨床的な影響

ESBL 産生腸内細菌目細菌の感染症による臨床的な影響として，入院期間の延長，罹患率や死亡率の上昇などがある。耐性菌感染が確認される前の段階で適切な抗菌薬治療が開始できないことが，薬剤耐性菌感染症による臨床的影響の重要な決定因子となることが多い[58,59,60,61]。ESBL 産生菌への感染による臨床的影響の中でも死亡率の上昇は，菌血症を含む血流感染症の患者で最も多く認められる。変量効果モデルを用いたメタアナリシス（16 試験を併合）[60]によると，併合試験間で有意な不均質性が認められたものの，ESBL 産生菌による感染では非産生菌による感染に比べて死亡率が有意に上昇した（併合相対リスク［RR］：1.85，95%信頼区間（CI）：1.39～2.47，$p < 0.001$）。一般的な薬剤耐性グラム陰性桿菌の臨床的および経済的な影響に関する総説には，血流感染以外の感染症を有する患者の症例対照／後向きコホート研究 8 試験が含まれた[42]。広域スペクトルのセファロスポリン系抗菌薬に対する耐性菌感染の患者における死亡率の上昇が示されたのは 1 試験のみであったが，入院期間を評価した 3 試験のいずれでも，耐性菌による感染症患者が，非耐性菌による感染症患者よりも入院期間が長い結果であった[42]。同様に，ESBL 産生菌による UTI 患者での死亡率の上昇は認められていないものの，ESBL 非産生菌による感染症の患者と比較して，入院期間は 1.5 倍延長した[51]。

Falagas らによるメタアナリシスでは，カルバペネム系抗菌薬に耐性の腸内細菌目細菌による感染症が死亡率の上昇に関連することが示された[62]。Falagas らによる 2012 年以前に発表された試験の解析結果により，腸内細菌目細菌に感染した患者の死亡率に対するカルバペネム耐性の影響が評価された。事前規定された選択基準を満たした 9 試験について変量効果モデルを用いて解析したところ，併合した試験間に中程度の不均質性が検出されたものの，カルバペネム耐性菌による感染症の患者では，カルバペネム非耐性菌による感染症の患者に比べて，死亡リスクが 2 倍超高い結果であった（RR：2.05，95% CI：1.56～2.69）。

多剤耐性緑膿菌における耐性の影響について，多剤耐性の定義は統一されていなかったので解釈に注意は必要であるが，レビュー対象となった 7 試験のうち，6 試験は多剤耐性緑膿菌感染に

よる死亡率の上昇傾向が報告された[42]。別の研究では，気道分泌物から緑膿菌または多剤耐性菌が分離された VAP 疑いの患者について，その有病率および発現率，危険因子および転帰が評価された[63]。VAP 疑いの患者（739 例）に対する診断および治療戦略を検討する大規模多施設共同無作為化試験の一環としてデータを収集し，これらの「高リスク」の原因菌に感染した患者では，28 日死亡率［RR：1.59（95% CI：1.07～2.37），p = 0.04］および院内死亡率［RR：1.48（95% CI：1.05～2.07），p = 0.05］が高く，人工呼吸器での管理期間の中央値（12.6 日対 8.7 日，p = 0.05），集中治療室滞在期間の中央値（16.2 日対 12.0 日，p = 0.05）および入院期間の中央値（55.0 日対 41.8 日，p = 0.05）が長かった。

1.3.2.5. β-ラクタム系抗菌薬耐性菌による感染症に対する治療選択肢

カルバペネム系抗菌薬は，ESBL を産生する腸内細菌目細菌による感染症に対する第一選択薬として広く使用されており[64]，これらを原因菌とする感染症の患者の死亡率を低下させていることが知られているが[59]，近年カルバペネム系抗菌薬への耐性菌の増加が問題となっている。

重篤なグラム陰性菌による感染症に対して新たに開発されている抗菌薬が著しく減少している状況で，β-ラクタム系抗菌薬への耐性菌，特にカルバペネム系抗菌薬への耐性菌による感染症に対する治療選択肢は限られている。

米国の IDSA による抗菌薬に耐性を有するグラム陰性菌の治療ガイドライン[66]では，CAZ-AVI はカルバペネム耐性腸内細菌目細菌（Carbapenem-Resistant Enterobacterales：CRE）に対する治療選択肢として，腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症，ertapenem およびメロペネムの耐性菌による尿路感染症以外の感染症， KPC および OXA-48 産生菌による感染症，ならびに治療困難な耐性緑膿菌［*Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance（DTR-*P. aeruginosa*）］に対する推奨薬とされている。また，Ambler 分類クラス B のメタロ β-ラクタマーゼ（MBL）産生菌による感染症では高い頻度で ESBL，AmpC β-ラクタマーゼまたは OXA-48 カルバペネマーゼが一緒に産生されるため，MBL に作用するアズトレオナムとクラス A，C および一部のクラス D に作用する CAZ-AVI の併用が推奨されている。欧州の ESCMID による多剤耐性グラム陰性桿菌の治療ガイドライン[67]では，CRE による重度の感染症において in vitro 検査で感受性を確認された場合に，本剤が選択肢として推奨されている。また，MBL 産生の CRE による重度の感染症では，CAZ-AVI を含む新規抗菌薬の単剤治療に耐性が認められた場合，本剤とアズトレオナムの併用療法が推奨されている。上記のガイドラインを含む抗菌薬に耐性を有するグラム陰性菌に関する海外の診療ガイドラインおよび治療ガイドラインでの本剤の位置付けを Table 12 に示す。

グラム陰性菌の耐性菌に対して活性のある β-ラクタム/β-ラクタマーゼ阻害薬の配合剤としてタゾバクタム／セフトロザンが本邦でも承認されており，米国の IDSA による抗菌薬に耐性を有するグラム陰性菌の治療ガイドラインでは，CAZ-AVI とともに治療困難な耐性緑膿菌に対する推奨薬とされている。しかし，タゾバクタムは Amber 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[45,65]とされているものの，クラス A の中でも KPC などのカルバペネマーゼやクラス A 以外の β-ラクタマーゼに対する阻害作用は十分ではない。

1.3.2.6. アンメットメディカルニーズに関する結論

世界的に抗菌薬に対する耐性菌が増加している中で，β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌，その中でも特に近年増加している ESBL 産生菌やカルバペネム耐性菌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治療のための新たな抗菌薬が早急に必要とされている。このアンメットメディカルニーズは cIAI，cUTI，NP および敗血症を含む様々な種類の感染症に及んでいる。

上述のように，β-ラクタム系抗菌薬に対して耐性の腸内細菌目細菌および緑膿菌が原因である感染症に対する有効性も含め，現行の標準治療であるカルバペネム系抗菌薬と同程度の有効性および安全性を示す新規治療薬を本邦で開発することは，現在使用可能な抗菌薬治療に存在するアンメットメディカルニーズを満たすため，臨床的に有意義である。

1.4. 本剤の開発意義

前述したように，国内外で抗菌薬に対する耐性菌が増加している中で，β-ラクタム系抗菌薬の有用性の低下が問題となっている。そのため，有用性の低下した β-ラクタム系抗菌薬に β-ラクタマーゼ阻害薬を配合して，有効性を回復させることは医療上重要である。

セフタジジムは CAZ-AVI の β-ラクタム系抗菌薬成分であり，日本を含む世界中の多くの国で複数の細菌感染症の治療薬として長年にわたる臨床使用経験を有し，有効性と安全性が確立された第 3 世代セファロスポリンである。 近年，多くの国でセフタジジムは β-ラクタマーゼによる耐性化が進んでおり，有用性が低下している。アビバクタムは，セリン型 β-ラクタマーゼに対するファーストインクラスの非 β-ラクタム系 β-ラクタマーゼ阻害薬であり，臨床用量では意味のある抗菌活性を示さない。現在市販されている他の β-ラクタマーゼ阻害薬（クラブラン酸，スルバクタム，タゾバクタムなど）の活性がクラス A の β-ラクタマーゼにほぼ限定されており，クラス A の KPC やクラス C の AmpC など臨床的に重要な一部の β-ラクタマーゼに対してはあまり活性を示していないのに対して，アビバクタムの活性範囲はクラス B のメタロ β-ラクタマーゼには作用しないものの，クラス A の ESBL およびカルバペネマーゼ（例：KPC），クラス C の β-ラクタマーゼ（AmpC など），ならびに一部のクラス D のオキサシリナーゼ（OXA-48 など）およびカルバペネマーゼまで広範囲にわたり，従来の β-ラクタマーゼ阻害薬よりも多くの種類の β-ラクタマーゼに阻害活性を有する。そのため，セフタジジムにアビバクタムを配合することで，臨床現場におけるセフタジジムの有用性を従来のβ-ラクタマーゼ阻害薬に比べてより効果的に回復させる可能性がある。

本剤の開発に際して，アビバクタムとの配合に適した抗菌薬を検討するために，様々な β-ラクタマーゼを産生する腸内細菌目細菌および緑膿菌を用いた in vitro 感受性試験において，セフタジジムを含む複数の抗菌薬と配合した際の抗菌活性を評価した。その結果，評価したすべての β-ラクタム系抗菌薬との併用で，ESBL を含むクラス A の β-ラクタマーゼに加えて，既存の β-ラクタマーゼ阻害薬（タゾバクタムおよびクラブラン酸）が阻害作用を示さないクラス A（KPC），クラス C（AmpC）およびクラス D（OXA-48）の β-ラクタマーゼを産生する腸内細菌目細菌に対しても抗菌活性を良好に回復させたことに加え，緑膿菌に対してはセフェピムとセフタジジムのみで抗菌活性の回復が認められた[68]。また，セフタジジムとアビバクタムでは薬物動態特性が類似しており，配合した場合に同じ投与間隔での投与が可能であり，用量調節

の観点からも配合に適していることを考慮し，セフタジジムとアビバクタムを配合することとした。

セフタジジムとアビバクタムの配合剤である CAZ-AVI は，2024 年 3 月現在 90 以上の国または地域で承認を受けている。また，米国の IDSA による抗菌薬に耐性を有するグラム陰性菌の治療ガイドライン [66] では，CAZ-AVI は CRE および DTR-*P. aeruginosa* に対する推奨薬とされている。

CAZ-AVI を本邦で開発することは，重篤なグラム陰性菌による感染症に対して新たに開発されている抗菌薬が著しく減少しており，β-ラクタム系抗菌薬への耐性菌に対する治療選択肢が限られている状況下において，海外と同様に問題となっている ESBL 産生菌をはじめとするβ-ラクタマーゼ産生菌に対する新たな治療選択肢を提供することで薬剤耐性菌感染症の治療に貢献し，アンメットメディカルニーズを満たすことにつながる。

1.5. 臨床開発計画

CAZ-AVI は，cUTI，cIAI および VAP を含む NP に対する治療薬として，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 EU で承認された（EU では治療手段が限られる好気性のグラム陰性菌による成人患者の感染症の治療も適応として承認）。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国および地域での開発・商業化の権利をファイザー社が取得した。EU では 2020 年 8 月に，上記のいずれかの感染症に関連する，または関連が疑われる菌血症の成人患者に対する適応も承認された。

本邦での開発はアストラゼネカ社日本法人が開始し，ファイザー社の開発・商業化の権利取得に伴い，開発を中止した。その後ファイザー社日本法人が本邦での開発を再開した。

CAZ-AVI に関して，20[redacted]年に第 1 相試験を開始した後，cUTI および cIAI の患者を対象とした第 2 相試験（2 試験）をそれぞれ 2008 年および 2009 年に開始した。その後，2012 年から第 3 相試験として国際共同試験 5 試験［その内，2 試験〔D4280C00002/4 試験（cUTI）および D4281C00001 試験（NP）〕には日本人が参加］および国内試験 1 試験（C3591036 試験：cIAI）を実施した。

国際共同第 3 相試験の実施にあたり，日本人での第 1 相試験（D4280C00010 試験）において CAZ-AVI の忍容性が確認できたことおよび日本人と欧米人の薬物動態に大きな違いがないこと，各適応症の疾患概念や治療の現状などに国内外で大きな違いがない（1.3.1 項）ことから，cUTI 患者を対象とした D4280C00002/4 試験および NP 患者を対象とした D4281C00001 試験に参加した。

1.5.1. 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ（Table 3）には，評価資料として第 1 相試験 6 試験（NXL104/1002 試験，NXL104/1003 試験，D4280C00007 試験，D4280C00010 試験，D4280C00011 試験，D4280C00012 試験）および第 3 相試験 6 試験［国内試験：C3591036 試験（cIAI），国際共同試験（日本人を含む）：D4280C00002/4 試験（cUTI）および D4281C00001 試験（NP），国際共同試験（日本人を含まない）：D4280C00001/5 試験（cIAI），D4280C00018 試験（cIAI），

D4280C00006 試験（cIAI および cUTI）］を含めた。また，参考資料として第 1 相試験 6 試験および第 2 相試験 2 試験［NXL104/2001 試験（cUTI）および NXL104/2002 試験（cIAI）］を含めた。

Table 3.　製造販売承認申請の臨床データパッケージ

実施地域	試験番号	試験デザイン	対象・投与例数	用法・用量・投与期間
第1相試験（評価）				
外国	NXL104/1002	パートA（MAD）：無作為化，二重盲検，プラセボ対照 パートB（BA）：無作為化，非盲検，クロスオーバー	健康男性治験参加者 パートA：41 例 パートB：8 例	パートA：AVI単独（500，750 および1000 mg），CAZ-AVI（AVI 500 mg/CAZ 2000 mg）またはプラセボの静脈内投与 パートB：AVIの500 mg 静脈内投与と500 mg 経口投与を比較 投与期間： パートA：8 時間ごとの投与を5 日間（併用投与は10 日間） パートB：AVIを単回静脈内投与および単回経口投与
外国	NXL104/1003	非盲検，並行群間試験	腎機能が正常または腎機能障害を有する治験参加者[a] 31例［各投与群 6例（軽度の腎機能障害群7例）］	各投与群にAVI 100 mgを30分かけて静脈内投与 投与期間：単回投与
外国	D4280C00007	無作為化，二重盲検，プラセボ対照およびモキシフロキサシン（非盲検）陽性対照，4期クロスオーバー試験	健康男性治験参加者 AVI/ceftaroline：50例 AVI/CAZ：46例 モキシフロキサシン：46例 プラセボ：47例	投与A：AVI 2000 mg/ceftaroline 1500 mgを静脈内投与（60分） 投与B：プラセボ（生理食塩液）静脈内投与（30分）＋AVI 2000 mg/CAZ 3000 mgを静脈内投与（30分） 投与C：モキシフロキサシン400 mgを経口投与 投与D：プラセボ（生理食塩液）を静脈内投与（60分） 投与期間：治験参加者ごとに計4回の単回投与
外国（日本人）	D4280C00010	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	健康治験参加者（日本人） AVI単剤群：6例 CAZ-AVI群：7例 プラセボ群：3例	AVI 500 mg，AVI 500 mg/CAZ 2000 mgまたはプラセボのいずれか： 第1日：120分かけて単回静脈内投与 第3日～6日：8時間ごとに120分かけて静脈内投与 第7日：120分かけて単回静脈内投与 投与期間：7日間
外国	D4280C00011	パートA：非盲検試験 パートB：非盲検，無作為化，3期クロスオーバー試験	健康治験参加者 パートA：16例 パートB：27例	パートA：AVI 500 mg/CAZ 2000 mgを静脈内投与（120分：第1日に単回投与，第2～10日に8時間ごとに反復投与，第11日に単回投与） パートB：AVI 500 mg，CAZ 2000 mgおよびAVI 500 mg/CAZ 2000 mgの3種類の静脈内投与（120分：第1日および第4日に単回投与，第2日および第3日は8時間ごとに反復投与，合計8回の投与） 投与期間：パートA：11日間，パートB：各投与4日間

Table 3.　製造販売承認申請の臨床データパッケージ

実施地域	試験番号	試験デザイン	対象・投与例数	用法・用量・投与期間
外国	D4280C00012	非盲検，3 期クロスオーバー	健康男性および閉経後または不妊手術後の女性：28 例	投与A：AVI 500 mg/CAZ 2000 mg を静脈内投与（120分） 投与B：MTZ 500 mg を静脈内投与（60分） 投与C：MTZ 500 mg の静脈内投与後にAVI 500 mg/CAZ 2000 mg を静脈内投与（120分） それぞれの投与期で，第 1 日の朝に単回投与，第 2 日および第 3 日に 8 時間ごとに 1 日 3 回投与，第 4 日に単回投与を行った。 投与期間：4日間
第1相試験（参考）				
外国	NXL104/1001	SAD，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	健康男性治験参加者 70 例	AVI単独（50，100，250，500，1000，1500 および2000 mgの漸増用量）またはプラセボの静脈内投与 CAZ-AVI［AVI/CAZ（250 mg/1000 mg または 500 mg/2000 mg）］またはプラセボの静脈内投与 投与期間：単回投与
外国	NXL104/1004	非盲検，並行群間試験	若年男性，高齢男性，高齢女性および若年女性治験参加者 各投与群8例（若年男性投与群9例）	若年男性，高齢男性，高齢女性および若年女性の4つの投与群に，AVI 500 mgを30分かけて静脈内投与 投与期間：単回投与
外国	D4280C00008	非盲検	健康男性治験参加者6例	[^{14}C]AVI 500 mg を静脈内投与 投与期間：単回投与
外国	D4280C00009	非盲検	健康治験参加者 パート1：2 例 パート2：43 例	パート1：手技のパイロット試験，治験薬投与なし パート2： コホートA：AVI 500 mg/CAZ 2000 mg を8時間ごとに静脈内投与（120 分） コホートB：AVI 1000 mg/CAZ 3000 mg を8時間ごとに静脈内投与（120 分） 投与期間：3日間
外国	D4280C00020	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	健康治験参加者（中国人） 実薬群：12例 プラセボ群：4例	AVI 500 mg/CAZ 2000 mgまたはプラセボのいずれかの投与群： 第1日：120分かけて単回静脈内投与

Table 3.　製造販売承認申請の臨床データパッケージ

実施地域	試験番号	試験デザイン	対象・投与例数	用法・用量・投与期間
				第2日～8日：8時間ごとに120分かけて静脈内投与 第9日：120分かけて単回静脈内投与 投与期間：9日間
外国	D4280C00023	非盲検	健康治験参加者：28 例	コホート1：AVI 500 mg/CAZ 2000 mgを静脈内投与（120分） コホート2：AVI 600 mg/ceftaroline fosamil 600 mgを静脈内投与（120分） それぞれのコホートで，第 1～6 日に 8 時間ごとに反復静脈内投与し，第 7 日に単回静脈内投与を行った。 投与期間：7日間
第2相試験（参考）				
国際共同	NXL104/2001	無作為化，治験担当医師盲検，並行群間比較	複雑性尿路感染症 CAZ-AVI群：68例 イミペネム・シラスタチン群：67例	CAZ-AVI群：AVI 125 mg/CAZ 500 mg（30分）を8時間ごとに静脈内投与 イミペネム・シラスタチン群：イミペネム・シラスタチン 500 mg（30分）を6時間ごとに静脈内投与 投与期間：7～14 日間（4日間以上静脈内投与を行い，既定された基準を満たした場合は，経口抗菌薬への変更が許容される）
国際共同	NXL104/2002	無作為化，二重盲検，並行群間比較	複雑性腹腔内感染症 CAZ-AVI+メトロニダゾール群：101例 メロペネム群：102例	CAZ-AVI+メトロニダゾール群：AVI 500 mg/CAZ 2000 mg（30分）→メトロニダゾール 500 mg（60分）の順に8時間ごとに静脈内投与 メロペネム群：メロペネム1000 mg（30分）→メトロニダゾールのプラセボ（60分）の順に8時間ごとに静脈内投与 投与期間：5～14日間
第3相試験（評価）				
国際共同	D4280C00001/5 (RECLAIM)	無作為化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較	複雑性腹腔内感染症 CAZ-AVI+メトロニダゾール群：529 例 メロペネム群：529 例	CAZ-AVI+メトロニダゾール群：メロペネムのプラセボ（30分）→AVI 500 mg/CAZ 2000 mg（120分）→メトロニダゾール 500 mg（60分）の順に8時間ごとに静脈内投与 メロペネム群：メロペネム1000 mg（30分）→CAZ-AVIのプラセボ（120分）→メトロニダゾールのプラセボ（60分）の順に8時間ごとに静脈内投与 投与期間：5～14 日間

Table 3.　製造販売承認申請の臨床データパッケージ

実施地域	試験番号	試験デザイン	対象・投与例数	用法・用量・投与期間
国際共同	D4280C000018 (RECLAIM3)	無作為化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較	複雑性腹腔内感染症 CAZ-AVI+メトロニダゾール群：215例 メロペネム群：217例	CAZ-AVI+メトロニダゾール群：メロペネムのプラセボ（30分）→AVI 500 mg/CAZ 2000 mg（120分）→メトロニダゾール500 mg（60分）の順に8時間ごとに静脈内投与 メロペネム群：メロペネム1000 mg（30分）→CAZ-AVIのプラセボ（120分）→メトロニダゾールのプラセボ（60分）の順に8時間ごとに静脈内投与 投与期間：5～14 日間
国際共同（日本人を含む）	D4280C00002/4 (RECAPTURE)	無作為化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較	複雑性尿路感染症 CAZ-AVI群：511例 ドリペネム群：509例	CAZ-AVI群：ドリペネムのプラセボ（60分）→AVI 500 mg/CAZ 2000 mg（120分）の順に8時間ごとに静脈内投与 ドリペネム群：ドリペネム500 mg（60分）→CAZ-AVIのプラセボ（120分）の順に8時間ごとに静脈内投与 投与期間：10日間（5日間以上静脈内投与を行い，既定された基準を満たした場合は，経口抗菌薬への変更が許容される。また，登録時に菌血症であった治験参加者は最長14日間投与可能）
国際共同（日本人を含む）	D4281C00001 (REPROVE)	無作為化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較	人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎 CAZ-AVI群：405 例[b] メロペネム群：403 例[b]	CAZ-AVI群：メロペネムのプラセボ（30分）→AVI 500 mg/CAZ 2000 mg（120分）の順に8時間ごとに静脈内投与 メロペネム群：メロペネム1000 mg（30分）→CAZ-AVIのプラセボ（120分）の順に8時間ごとに静脈内投与 治験参加者は経験的治療として以下の抗菌薬治療を非盲検で受けた。 無作為化後48～72時間，原因菌が同定されるまでの間，グラム陽性菌を原因菌として想定してリネゾリド（またはバンコマイシン）を用いた。 一部の治験参加者には，無作為化後48～72時間，感受性に関する情報が得られるまでの間，多剤耐性グラム陰性菌を原因菌として想定してアミカシン（またはその他のアミノグリコシド系抗菌薬）を用いた。 投与期間：7～14日間

Table 3.　製造販売承認申請の臨床データパッケージ

実施地域	試験番号	試験デザイン	対象・投与例数	用法・用量・投与期間
国際共同	D4280C00006 (REPRISE)	無作為化，非盲検	CAZ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 CAZ-AVI群：164例 BAT群：168例	複雑性尿路感染症患者： CAZ-AVI群：AVI 500 mg/CAZ 2000 mg（120分）を8時間ごとに静脈内投与 BAT群：治験責任医師の選択した最善の治療 複雑性腹腔内感染症患者： CAZ-AVI群：AVI 500 mg/CAZ 2000 mg（120分）→メトロニダゾール 500 mg（60分）の順に8時間ごとに静脈内投与 BAT群：治験責任医師の選択した最善の治療 投与期間：5～21日間
国内	C3591036	非盲検，単群	複雑性腹腔内感染症 60例	AVI 500 mg /CAZ 2000 mg（120分）→メトロニダゾール500 mg（60分）の順に8時間ごとに静脈内投与 投与期間：5～14 日間

SAD：単回投与用量漸増，MAD：反復投与用量漸増，BA：バイオアベイラビリティ
a.　①腎機能正常，②軽度，③中等度および④重度の腎機能障害ならびに ⑤血液透析を必要とする ESRD の治験参加者の 5 群で構成される。
b.　MSRIB を有し，最初の治験実施計画書で定義された用量調節（すなわち治験実施計画書改訂第 2 版の前）を受けた 62 例を除く。

1.5.2. 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

本申請資料に用いた臨床試験は，ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守した。

1.5.3. 規制当局からの助言

アストラゼネカ社および Forest Research Institute 社は，CAZ-AVI の開発プログラム全般を通じて，それぞれ EMA や FDA 等各極規制当局から臨床試験デザイン等に対して複数回助言を受けた。EU と米国の規制要件の違いに基づき，各地域で主要解析集団や評価項目が異なる統計解析計画書を策定する等の対応を行った（cIAI の M2.7.3，cUTI の M.2.7.3，NP の M2.7.3）。

本邦での CAZ-AVI の臨床開発を計画する際に実施した PMDA との主な相談内容を Table 4 に要約する。

Table 4.　PMDA との相談内容の要約

日付	相談の種類	主な相談内容および結果
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [a]	医薬品[redacted]相談（[redacted]）	[redacted]について，以下の助言を得た。 • [redacted]：[redacted]（[redacted]にあたり数点助言を得た）。 • [redacted]：[redacted]である。 • [redacted]：[redacted]。[redacted]がある。 • [redacted]：[redacted]ことから，[redacted]する。 • [redacted]には，[redacted]あり。[redacted]こと，および[redacted]がある。

Table 4.　PMDA との相談内容の要約

日付	相談の種類	主な相談内容および結果
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[a]	医薬品[redacted]相談（[redacted]）	[redacted]について，以下の助言を得た。 • [redacted]した上で，[redacted]。 • [redacted]ことおよび[redacted]。 • [redacted]がある。 • [redacted]と考える。[redacted]とする場合は[redacted]ない。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	医薬品[redacted]相談（[redacted]）	[redacted]について，以下の助言を得た。 • [redacted]では，[redacted]ため，[redacted]である。 • 相談者から[redacted]する。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	医薬品[redacted]相談（[redacted]）	[redacted]について，[redacted]について PMDA と合意した。

Table 4.　PMDA との相談内容の要約

日付	相談の種類	主な相談内容および結果
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	医薬品[redacted]相談（[redacted]）	[redacted]に関して，以下の助言を得た。 • [redacted]が，[redacted]であることから，[redacted]である。 • [redacted]場合，[redacted]はある。 • [redacted]ことが適切である。 　• [redacted]相談[redacted]で合意した。

a.　アストラゼネカ社が実施

2. 生物薬剤学に関する概括評価

CAZ-AVI の市販予定製剤は，セフタジジム水和物と炭酸ナトリウムの混合末（以下，セフタジジムの炭酸塩混合末）およびアビバクタムナトリウムを，セフタジジムとして 2000 mg およびアビバクタムとして 500 mg（4:1 の配合比）となるように 20 mL のタイプ 1 透明ガラス製バイアルに充填した点滴静注用配合剤である。

第 1 相試験[a]および第 2 相試験では，セフタジジムおよびアビバクタムは別々のバイアルで粉末製剤として供給して用時溶解して投与した。セフタジジムは，市販の注射用セフタジジム［米国薬局方（USP）］（Fortaz または Fortum）として供給し，当該製品の調製手順に基づき溶解した。アビバクタムは，凍結乾燥により製造したアビバクタムナトリウム原薬のみを含有する注射用アビバクタム（600 mg/バイアルまたは 1000 mg/バイアル）として供給し，注射用水 10 mL で溶解した。このセフタジジムとアビバクタムの高濃度溶液を，更に市販の 0.9%生理食塩水または 5%ブドウ糖注射液で希釈して投与した。第 3 相試験用/市販予定製剤では，溶解段階の正確さと効率を改善し，注射液調製の煩雑さおよび投与過誤の可能性を低減するため，アビバクタ

[a] 第 1 相試験 D4280C00012 試験，D4280C00020 試験および D4280C00023 試験では，第 3 相試験用/市販予定製剤を使用した。

ムナトリウムおよびセフタジジムの炭酸塩混合末を含む配合剤を用いた。なお，第 3 相試験用製剤は，市販予定製剤と同一である。

CAZ-AVI は点滴静注のみを目的としているため，異なる製剤を用いた生物薬剤学試験は実施しなかった。臨床試験で使用した生体試料分析法は，精度および真度ともに適正で，分析法バリデーション結果はすべて許容基準を満たした（M2.7.1）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1. CAZ-AVI の薬物動態試験の結果

臨床薬理試験 12 試験（M2.7.2 Table 2）において，健康治験参加者および腎機能障害の程度が異なる治験参加者に AVI 単剤または CAZ と併用して静脈内投与したときの AVI および CAZ の PK を検討した。健康治験参加者を対象とした試験には，若年または高齢（65 歳以上）男女治験参加者（日本人と外国人）が組み入れられ，年齢，性別および人種の PK に対する影響を評価した。また，[^{14}C]AVI 投与時のマスバランスおよび代謝プロファイル，CAZ-AVI を反復投与したときの気道上皮被覆液（ELF）への移行を検討した。薬力学試験において，CAZ-AVI が健康治験参加者の腸内細菌叢および QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。個々の臨床薬理試験の要約は M2.7.2.2 を参照のこと。

CAZ の基本的な PK 特性は，既承認品の FORTUM SmPC あるいは文献から引用した。さらに，CAZ の PK データは，CAZ を AVI と併用投与した第 1 相試験 9 試験の他，AVI と同様に第 2 相試験 2 試験および第 3 相試験 6 試験から得られている。

ヒト生体試料を用いた in vitro 非臨床試験および臨床試験の結果に基づく AVI および CAZ の PK 特性を以下に要約する。

- AVI の曝露量は，検討した用量範囲（50～2000 mg）で用量比例性を示し，反復投与後の PK に時間依存的な変化は認められなかった。AVI の $t_{½}$は全試験を通して約 2 時間であり，8 時間ごとに反復静脈内投与したときに蓄積はほとんどまたは全く認められなかった。CAZ は AVI と同様の PK 特性を有しており，静脈内投与後の $t_{½}$は約 2 時間である。

- 健康治験参加者に AVI を静脈内投与したときの V_{ss}は 15.2～25.4 L であった。CAZ-AVI の一部の試験で得られた CAZ の V_{ss}は 12.4～28.2 L であり，文献の報告と一致した。このことから，CAZ と AVI のいずれの分布も細胞外液量に近似していることが示唆された。

- AVI および CAZ のヒト血漿タンパク結合率は低く，それぞれ約 8%および 15%であった。PK/PD 解析では，これらの値を用いて非結合型薬物濃度を算出し，解析に用いた。

- CAZ と AVI のヒト ELF への移行性は，CAZ-AVI の有効性が示された肺炎マウスモデルでみられた移行性を上回っており，ヒト ELF 中では CAZ と AVI の血漿中 PK/PD 目標値が達成されると考えられた。実際に NP 患者を対象とした第 3 相試験（REPROVE 試験）で有効性が実証されたことにより，肺組織中で十分な CAZ-AVI 曝露量が得られることが裏付けられている。

- AVI の代謝はわずかであり，in vitro では P450 分子種または UGT1A1 の阻害や P450 分子種の誘導能は確認されていない。CAZ は主要な P450 分子種に対する誘導作用を示さなかった。臨床で想定される曝露量の範囲内では，CAZ および AVI による主要なトランスポーターに対する阻害作用は認められなかった。In vitro 試験より，AVI は OAT1 および OAT3 の基質であることが示された。AVI の in vitro での取り込みは CAZ により阻害されなかったが，プロベネシドにより 56.1%～70.4%が阻害された。プロベネシドとの薬物相互作用試験を実施していないが，CAZ-AVI とプロベネシドの併用は推奨されない。CAZ-AVI と他の薬剤との薬物相互作用の可能性は低いと考えられたため，プロベネシド以外の薬剤との併用制限はない。

- AVI と CAZ はいずれもほぼ 100%が腎排泄により消失し，AVI の大部分は未変化体として排泄された。腎機能障害の程度が異なる治験参加者を対象とした試験では，腎機能の低下に伴い AVI の曝露量が増加したため，腎機能に基づく用量調節が必要であることが示された。CAZ の曝露も腎機能障害により AVI と同程度の影響を受けるため，いずれの薬剤も同様に用量を調節する必要がある。

- CAZ と AVI はいずれも血液透析により除去される。したがって，血液透析する日には，血液透析後に CAZ-AVI を投与する。

- CAZ と AVI の腎クリアランスは大きく，代謝は限られていることから，肝機能障害を有する患者における CAZ-AVI の用量調節は不要である。

- 年齢，性別および人種は AVI または CAZ の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

- 臨床試験の結果から，CAZ と AVI，CAZ-AVI と MTZ との間に薬物相互作用はないことが示されている。

3.2. CAZ-AVI の薬力学試験の結果

3.2.1. 腸内細菌叢に対する CAZ-AVI の影響

健康治験参加者に CAZ-AVI を反復静脈内投与したとき，腸内細菌叢に対する影響は可逆的であった（D4280C00023 試験）。日本人健康治験参加者を対象とした AVI 単剤または CAZ-AVI を反復投与する試験において，臨床的に意味のある腸内細菌叢の変化は認められなかった（D4280C00010 試験）。

3.2.2. 心血管系への影響

QT/QTc 間隔に対する AVI の影響を非臨床試験で評価したところ，QT/QTc 延長の可能性は示唆されなかった（M2.6.2）。さらに，ICH E14 ガイドラインに従い第 1 相試験（D4280C00007 試験）を実施し，CAZ-AVI が QT/QTc 間隔を指標とした心室再分極に及ぼす潜在的影響を評価した。臨床推奨用量を超える AVI（2000 mg）と CAZ（3000 mg）の併用投与とプラセボ投与時の QTcF の主要比較では，投与後のいずれの時点においても ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限は 10 ms を上回ることはなかった。ΔΔQTcF は投与 1 時間後で最大となり，その両側 90% CI の上限は 5.9 ms であった。非臨床試験および QTc 評価試験の結果から，CAZ-AVI が QT/QTc 間隔を延長させる可能性は示されなかった（M2.7.2.3.2.2）。

3.3. 用法・用量の設定根拠

CAZ-AVI の用法・用量は，CAZ と AVI の両方について事前に定めた曝露量の目標値が 90%以上の患者で同時に達成されたことに基づき選択した。臨床試験における曝露量と微生物学的効果の間に，統計的に有意な曝露－反応関係は認められなかったため，臨床分離株の CAZ-AVI の国際サーベイランスデータおよび非臨床 PK/PD 試験での CAZ-AVI の活性に基づいて，用量選択のための曝露量（PK/PD）の目標値を決めた（M2.7.2.3.4.2）。

3.3.1. 非臨床試験の PK/PD 指標および用量設定の目標値

CAZ については，血漿中非結合型濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合（%*f*T>MIC）が微生物学的効果と関連していることがよく知られている。 CAZ および他のセファロスポリンの 50% *f*T>MIC の達成は，臨床効果の予測に確立された目標であり，ブレイクポイントの設定に使用されている。2012 年から 2021 年における国際サーベイランス試験では，*Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* の分離株の 90%以上で，CAZ-AVI の MIC が 8 mg/L 以下であったため，用量選択用の CAZ-AVI の目標値を 50% *f*T>MIC（8 mg/L）とした。

Hollow-fiber モデルを用いた in vitro 試験および感染動物モデルを用いた in vivo 試験のいずれにおいても，AVI の適切な PK/PD 指標は%*f*T>C_T であることが示された（M2.6.2.2.5.1）。CAZ 耐性 *Enterobacterales* を用いた Hollow-fiber モデルでは，最低 C_T である AVI 0.5 mg/L が CAZ の活性を回復するのに十分であることが示された。好中球減少症マウス大腿部 *P.aeruginosa* 感染モデルでは，AVI の C_T が 1 mg/L の場合，平均%*f*T>C_T 40%で静菌作用が認められ，平均%*f*T>C_T 50%で 1-log 殺菌作用が認められた。さらに，好中球減少症マウス肺 *P. aeruginosa* 感染モデルでは，静菌，1-log 殺菌，2-log 殺菌作用時の C_T 1 mg/L に対する平均%*f*T>C_T は，それぞれ 20%，24%および 30%であった。これらの結果から，CAZ-AVI の PTA を推定するための保守的な目標値として AVI の C_T を 1 mg/L（in vivo 試験から *P. aeruginosa* に対して最も適切とされる値）とした。AVI の役割は CAZ を保護することであるため，%*f*T>C_T は，β-ラクタム系抗菌薬濃度が MIC を上回る必要がある期間をカバーする必要がある。したがって，CAZ-AVI の用量設定で使用された PK/PD 目標値は，CAZ では 50% *f*T> CAZ-AVI MIC 8 mg/L，AVI では 50% *f*T>C_T 1 mg/L を同時に達成することである。

3.3.2. 母集団 PK および PK/PD 解析

CAZ および AVI の母集団 PK 解析は，開発プログラム全体にわたり実施した。これらの母集団 PK モデルを用いて，第 2 相および第 3 相試験における曝露－反応関係を探索的に検討し，CAZ（50% *f*T>CAZ-AVI MIC 8 mg/L）および AVI（50% *f*T>C_T 1 mg/L）両方の PTA を評価した。この PTA 解析を用いて，CAZ-AVI の第 3 相試験での用法・用量の設定および臨床推奨用法・用量（M2.7.2.3.5）の妥当性を確認し，腎機能障害を有する患者における用量調節（M2.7.2.3.5.3）ならびに CAZ-AVI の *Enterobacterales* および *P. aeruginosa* のブレイクポイント（8 mg/L）の妥当性を裏付けた（M2.7.2.3.6）。

3.3.2.1. 母集団 PK 解析の結果

最終の母集団 PK 解析（CAZ-MS-09）は，第 1 相，第 2 相ならびに cIAI，cUTI および NP 患者を対象とした第 3 相試験のデータを含めた最も包括的な解析であった（M2.7.2.3.4）。その結果，CAZ および AVI の PK データは，一次消失過程を含む 2 コンパートメント PK モデルによっ

て適切に説明可能であった。CL_{cr} は CAZ および AVI の CL の主要な共変量であり，CL_{cr} が 50 mL/min 以下の患者に対して用量調節が必要と考えられた。適応症，内因性要因（年齢，人種，肥満など），疾患重症度および OAT1/OAT3 阻害薬併用の有無による CAZ および AVI の曝露量への影響を評価した結果，いずれの要因も臨床的に意味のある影響はなかった。

3.3.2.2. 母集団 PK/PD 解析による内因性および外因性要因の評価

母集団 PK の最終モデルを用いて，第 3 相試験の個々の治験参加者の PK プロファイルをシミュレーションし，CAZ-AVI 反復投与後の曝露量（$C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,0-24}$），および PK/PD 目標値（CAZ 50% *f*T>CAZ-AVI MIC 8 mg/L および AVI 50% *f*T>C_T 1 mg/L）を達成した治験参加者の割合を算出し，異なる部分集団間で比較した。なお，シミュレーションでは，PK 採血日（3 日目）に最も近い CL_{cr} の実測値に基づき腎機能分類を行い， M2.7.2.3.5.3.3 に示した推奨用法・用量を投与したときの曝露量を推定した。シミュレーションの結果，CAZ および AVI の曝露量（$AUC_{ss,0-24}$ および $C_{ss,max}$）は適応症（cIAI，cUTI，NP），疾患重症度（ベースライン時の APACHE II スコア，白血球数，およびベースライン時の菌血症，SIRS，または発熱の有無），年齢，性別，肥満，人種，OAT1/OAT3 阻害薬併用の有無による臨床的に意味のある影響は認められなかった（M2.7.2.3.4.3）。また，これらの第 3 相試験の患者において，98%超の患者において PK/PD 目標値が達成された。なお，同じ母集団 PK の最終モデルで推定した日本人 cIAI 患者における CAZ および AVI の曝露量は外国人 cIAI 患者と類似しており，日本人 cUTI および NP 患者と同様に，日本人 cIAI 患者の PTA も 100%と推定された（M2.7.2.3.4.3.5.1）。このことから，日本人に対する用法・用量を外国人と同じ用法・用量とすることの妥当性が裏付けられた。

3.3.2.3. モンテカルロシミュレーションによる PTA 評価

最終の母集団 PK モデルを用いて，腎機能正常または様々な程度の腎機能障害を有する cIAI，cUTI および NP の仮想患者各 5000 例に，各腎機能群に適した臨床推奨用量（M2.7.2.3.5.3.3）を投与し，CAZ および AVI の濃度－時間プロファイルをシミュレーションし，PTA 解析を行った。

cIAI，cUTI および NP 患者で推定した CAZ および AVI の曝露量は概ね同程度であり，第 3 相試験の各患者集団から得られた曝露データと一致した（M2.7.2.3.5.2）。PTA 解析の結果から，すべての適応症において腎機能が正常な患者に臨床推奨用量を投与すると，PTA は 94.9%以上となることが示された。軽度の腎機能障害を有する患者についても，腎機能正常患者と同じ用法・用量を用いたとき，同様な結果が得られた（PTA が 99%と推定された）。

中等度以上の腎機能障害を有する患者（CL_{cr} が 50 mL/min 以下）に対して，M2.7.2.3.5.3.3 に示した推奨用法・用量を投与したときの曝露量は，ESRD 患者を除き，腎機能正常患者または軽度の腎機能障害を有する患者と概ね同程度であった。ESRD 患者では軽度の腎機能障害を有する患者に比べて $AUC_{ss,0-24}$ が約 50%増加した。ESRD 患者は通常，週 2～3 回の血液透析下にあり，蓄積した CAZ と AVI の一部は血液透析中に除去されることから，CAZ の $AUC_{ss,0-24}$ が約 50%増加したことは許容可能と考えられる（M2.7.2.3.5.3.2）。なお，これらの腎機能障害を有する cIAI 患者における PTA が 99%に達すると予測されたことから，腎機能患者における用量調節の妥当性が示された（M2.7.2.3.5.3）。

PTA 解析から，すべての適応症を通して腎機能が正常な患者および腎機能障害を有する患者に対する CAZ-AVI の申請用法・用量は，*Enterobacterales* および *P. aeruginosa* の両方について，感受性ブレイクポイント 8 mg/L 以下を支持した（M2.7.2.3.6）。

4. 有効性の概括評価

4.1. cIAI

cIAI に対する CAZ-AVI の有効性は，第 3 相試験 4 試験（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，REPRISE 試験および C3591036 試験）および第 2 相試験 1 試験（Study 2002 試験）の合計 5 試験で評価した。

Study 2002 試験は参考資料であり，REPRISE 試験（cUTI または cIAI を対象とした治験）は cIAI の治験参加者数が少なかったため，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験を中心に評価した。C3591036 試験以外では日本人が含まれていなかったため，日本人については C3591036 試験で評価した。試験デザインは cIAI の M2.7.3.1.2 および M2.7.6 に示した。

4.1.1. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較

MITT 集団の治験参加者は，RECLAIM 試験では大部分が白人，RECLAIM3 試験では全例がアジア人であった。いずれの試験でも，男性の治験参加者の割合が高かった（RECLAIM 試験 63.1%，RECLAIM3 試験 68.2%）。年齢の平均値は，RECLAIM 試験では 50 歳（範囲：18～90 歳），RECLAIM3 試験では 49 歳（範囲：18～82 歳）であった。治験参加者はすべての年齢層に分布していた（cIAI の M2.7.3.3.1.1.4）。

RECLAIM 試験の MITT 集団では，eCRF 由来の APACHE II スコアが 10 以下であった治験参加者の割合は 83.5%であった。同様に，RECLAIM3 試験では，eCRF 由来の APACHE II スコアが 10 以下であった治験参加者の割合は 93.3%であった（cIAI の M2.7.3.3.1.1.5）。

4.1.2. cIAI の有効性

4.1.2.1. RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験

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 試験は MITT 集団（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 520 例，メロペネム群 523 例，以下同順）および CE 集団（410 例，416 例），RECLAIM3 試験は CE 集団（177 例，184 例）］について，群間差の 95% CI の下限と事前に規定した非劣性マージン-12.5%との比較により，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）。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験のいずれの試験でも，mMITT 集団でのすべての原因菌に対する TOC 時点の臨床効果は，いずれの投与群でも 80%を上回っていた（cIAI の M2.7.3.3.2.3）。

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）。

4.1.2.2. RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，Study 2002 試験および REPRISE 試験の併合解析（原因菌別の臨床効果）

mMITT 集団の TOC 時点での臨床評価について，RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，Study 2002 試験および REPRISE 試験（cIAI の治験参加者）の併合解析でも，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の個々の試験と同様に高い臨床効果が認められた（cIAI の M2.7.3.3.2.3）。

4.1.2.3. 日本人集団の有効性

日本人を対象に実施した C3591036 試験は，非盲検単群試験（CAZ-AVI＋メトロニダゾール）であった。TOC 時点の CE 集団には 40 例が含まれた。臨床効果および微生物学的効果について本試験でも 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）。

4.2. cUTI

cUTI に対する CAZ-AVI の有効性は，第 3 相試験 2 試験（RECAPTURE 試験および REPRISE 試験）および第 2 相試験 1 試験（Study 2001 試験）の合計 3 試験で評価した。Study 2001 試験は参考資料であるため，RECAPTURE 試験および REPRISE 試験を中心に有効性を評価した。REPRISE 試験は cUTI の治験参加者を対象に評価した。試験デザインは cUTI の M2.7.3.1.2 および M2.7.6 に示した。

4.2.1. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較

mMITT 集団の治験参加者は RECAPTURE 試験（CAZ-AVI 群 393 例，ドリペネム群 417 例）および REPRISE 試験（CAZ-AVI 群 144 例，BAT 群 137 例）のいずれも 80%以上が白人であった。RECAPTURE 試験では女性の割合（各群約 70%）が高く，REPRISE 試験では男性の割合（各群約 55%）が高かった。年齢の平均値は RECAPTURE 試験（50 歳代）で REPRISE 試験（60 歳代）より低かった。その他のベースライン特性は 2 試験で同様であり，各試験の投与群間でも同様であった（cUTI の M2.7.3.3.1.1.4）

mMITT 集団で急性腎盂腎炎を有する治験参加者の割合は RECAPTURE 試験で REPRISE 試験より高かった。REPRISE 試験では，急性腎盂腎炎を有する治験参加者の割合は BAT 群で CAZ-AVI 群より高かった。中等度または重度の腎機能障害を有する治験参加者の割合は REPRISE 試験で RECAPTURE 試験より高かった（cUTI の M2.7.3.3.1.1.5）。

4.2.2. cUTI の有効性

4.2.2.1. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験（患者ごとの微生物学的効果）

<u>RECAPTURE 試験</u>

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，事前に規定した非劣性マージン-12.5%に基づき，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の投与群間の差の両側 95% CI の下限が 0.33 であり 0 を超えたことから，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）。

REPRISE 試験

mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群（81.9%）で BAT 群（64.2%）より高く，両投与群の 95% CI は重なっていなかった（cUTI の M2.7.3.3.2.1.4）。

4.2.2.2. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の併合解析（原因菌別の有効性）

原因菌別の微生物学的効果

mMITT 集団の TOC 時点での腸内細菌目細菌全体に対する微生物学的効果は併合 CAZ-AVI 群（79.5%）で併合対照薬群（68.7%）より高かった。この差は主に，特に多く認められた原因菌 2 種（*E. coli* および *K. pneumoniae*）に対する効果に因るものと考えられた。mMITT 集団の TOC 時点での *E. coli* に対する微生物学的効果は併合 CAZ-AVI 群で 80.1%，併合対照薬群で 71.4%であった。*K. pneumoniae* に対する微生物学的効果は併合 CAZ-AVI 群で 79.8%，併合対照薬群で 64.8%であった（cUTI の M2.7.3.3.2.1.2）。

原因菌別の臨床効果

mMITT 集団の TOC 時点の原因菌別の臨床効果は，併合 CAZ-AVI 群および併合対照薬群のいずれの投与群でも高く，投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも，特に多く認められた腸内細菌目細菌の原因菌は *E. coli* および *K. pneumoniae* であった。*E. coli* に対する臨床効果は併合 CAZ-AVI 群で 90.9%，併合対照薬群で 90.6%であった。*K. pneumoniae* に対する臨床効果は併合 CAZ-AVI 群で 93.9%，併合対照薬群で 93.4%であった。*P. aeruginosa* に対する臨床効果は併合対照薬群（92.0%）で併合 CAZ-AVI 群（84.4%）より高かった（cUTI の M2.7.3.3.2.1.2）。

4.2.2.3. 日本人集団の有効性

RECAPTURE 試験の mMITT 集団には日本人が CAZ-AVI 群に 25 例，ドリペネム群に 20 例含まれた。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）。

4.3. NP

NP に対する CAZ-AVI の有効性は，第 3 相試験である REPROVE 試験で評価した。試験デザインは NP の M2.7.3.1.2 および M2.7.6 に示した。

なお，REPROVE 試験では治験期間中に治験実施計画書を改訂してベースライン時に中等度または重度の腎機能障害，すなわち MSRIB（CL_{cr}：16～50 mL/min）を有する治験参加者に対する用量を変更した。改訂前に無作為化された MSRIB 治験参加者では，改訂後の用量（CAZ-AVI の推奨用量）より低い用量での用量調節が行われため，これらの治験参加者を $MSRIB_{orig}$ と命名し，主解析から除外した（NP の M2.7.3.3.1.1）。

4.3.1. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較

REPROVE 試験の cMITT 集団（CAZ-AVI 群 356 例，メロペネム群 370 例）の人口統計学的特性は，投与群間で同様であった。男性の割合（74.7%）が高かった。年齢の平均値は 62 歳（範囲：18～90 歳）であり，治験参加者はすべての年齢層に分布していた（NP の M2.7.3.3.1.4）。

cMITT 集団の 66.1%が非 VAP，33.9%が VAP であった。晩期 VAP の治験参加者の割合（23.4%）が早期 VAP の治験参加者の割合（10.5%）より高かった。APACHE II スコアが 20～30 の治験参加者の割合は 13.6%であった。全体での APACHE II スコアの平均値は 14.7 であった（NP の M2.7.3.3.1.4）。

4.3.2. NP の有効性

4.3.2.1. 主要評価項目（臨床効果）

事前に規定した非劣性マージン-12.5%を用いて，cMITT 集団および CE 集団（CAZ-AVI 群 257 例，メロペネム群 270 例）で CAZ-AVI のメロペネムに対する非劣性が検証された（NP の M2.7.3.3.2.1）。

cMITT 集団では，TOC 時点の臨床効果は CAZ-AVI 群で 68.8%，メロペネム群で 73.0%であった［群間差：-4.2%，95% CI：-10.76, 2.46，p=0.007（非劣性に対する p 値）］。

CE 集団では，TOC 時点の臨床効果は CAZ-AVI 群で 77.4%，メロペネム群で 78.1%であった［群間差：-0.7%，95% CI：-7.86, 6.39，p<0.001）（非劣性に対する p 値）］。

4.3.2.2. 主な副次評価項目

mMITT 集団で，腸内細菌目細菌に対する TOC 時点の臨床効果の群間差は-1.8%（95% CI：-12.57, 8.80）であった。腸内細菌目細菌で最も多く認められた原因菌である *K. pneumoniae* に対する臨床効果は，CAZ-AVI 群で 72.9%，メロペネム群で 77.5%であった（NP の M2.7.3.3.2.2.3）。

mMITT 集団で，TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 55.6%，メロペネム群で 64.1%であった（NP の M2.7.3.3.2.2.4）。

mMITT 集団で，腸内細菌目細菌に対する TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果の群間差は，-11.9%（95% CI：-27.76, 4.03）（*K. pneumoniae*）から 21.7%（95% CI：-4.42, 46.12）（*Enterobacter cloacae*）の範囲であった（NP の M2.7.3.3.2.2.5）。

4.3.2.3. 日本人集団の有効性

REPROVE 試験の cMITT 集団には日本人が CAZ-AVI 群に 10 例，メロペネム群に 8 例含まれた。対象例数が少ないため厳密な評価は困難であるが，主要評価項目である臨床効果について日本人部分集団でも全体集団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）。微生物学的効果については，CAZ-AVI 群での明らかな有効性は認められなかった（NP の M2.7.3.3.2.2.4 および M2.7.3.3.2.2.5）。

4.4. 敗血症

敗血症に対する CAZ-AVI の有効性は，第 3 相試験 6 試験［RECLAIM 試験（cIAI），RECLAIM3 試験（cIAI），C3591036 試験（cIAI），REPRISE 試験（cUTI，cIAI），RECAPTURE 試験（cUTI）および REPROVE 試験（NP）］に含まれた治験参加者のうち，敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団に該当した治験参加者を対象に評価した。解析対象

集団の詳細は敗血症の M2.7.3.1.2.1 に示した。なお，日本人のみを対象とした C3591036 試験以外を併合解析（敗血症患者集団併合データ，敗血症評価可能患者集団併合データ）した。

4.4.1. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較

敗血症患者集団併合データには CAZ-AVI 群 7 例（全例 NP 集団），対照薬群 5 例（cIAI 集団と cUTI 集団が各 1 例および NP 集団が 3 例）が含まれた。なお，敗血症患者集団併合データには日本人は含まれていない。例数が少なく厳密な比較は困難なものの，CAZ-AVI 群が対照薬群に比べ女性の割合が高く，平均年齢が約 10 歳高く，白人の割合が高かった（敗血症の M2.7.3.3.1.1.1）。

敗血症評価可能患者集団併合データには CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）43 例（cIAI 集団が 9 例，cUTI 集団が 21 例および NP が 13 例），対照薬群 35 例（cIAI 集団が 8 例，cUTI 集団が各 20 例および NP 集団が 7 例）が含まれた。敗血症評価可能患者集団併合データに日本人は cUTI 集団で CAZ-AVI 群に 6 例，対照薬群に 3 例が含まれた。例数が少なく厳密な比較は困難なものの，対照薬群で推定 CL_{cr} が 50 mL/min 以下の治験参加者の割合が高かったこと以外は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）と対照薬群で明らかな違いはなかった（敗血症の M2.7.3.3.1.1.2）。

4.4.2. 敗血症の有効性

4.4.2.1. 敗血症患者集団の有効性

敗血症患者集団併合データを対象とした有効性は，例数が少なく厳密な比較は困難なものの，疾患別の結果も考慮すると，臨床効果，細菌学的効果ともに 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）。

4.4.2.2. 敗血症評価可能患者集団での有効性

敗血症評価可能患者集団併合データを対象とした有効性は，例数が少なく厳密な比較は困難なものの，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）。

4.4.2.3. 日本人集団の有効性

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）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 M2.7.3.3.1.1.1 および M2.7.3.3.1.1.2）。

全体として例数が少なく厳密な比較は困難なものの，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）。

4.5. セフタジジム耐性菌に対する有効性

mMITT 集団での TOC 時点の臨床効果をセフタジジム耐性グラム陰性菌およびセフタジジム感受性グラム陰性菌別に Table 5 示した。

Table 5. Per-pathogen clinical response at TOC by Gram negative baseline pathogen, comparing patients with CAZ-resistant pathogens and patients with CAZ-susceptible pathogens only

Indication (dataset)	Number of patients with cure / Total number of patients (%)			
	CAZ-resistant isolates		CAZ-susceptible isolates	
	CAZ-AVI ± MTZ	Comparator	CAZ-AVI ± MTZ	Comparator
cIAI (Phase 2/3 cIAI studies, mMITT)	(N=651) 97/115 (84.3)	(N=662) 107/127 (84.3)	(N=651) 346/424 (81.6)	(N=662) 393/446 (88.1)
cUTI (RECPATURE and REPRISE, mMITT)	(N=537) 195/215 (90.7)	(N=554) 201/218 (92.2)	(N=537) 288/317 (90.9)	(N=554) 296/327 (90.5)
NP including VAP (REPROVE, mMITT)	(N=171) 35/45 (77.8)	(N=184) 40/54 (74.1)	(N=171) 80/119 (67.2)	(N=184) 96/126 (76.2)

Abbreviations: CAZ = ceftazidime; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole; N = number of patients in analysis set; NP = nosocomial pneumonia; TOC = test-of-cure; VAP = ventilator-associated pneumonia.
Clinical cure rate for the mMITT analysis set was defined as the number of patients with a clinical response at the TOC visit of clinical cure divided by the number of patients with clinical cure + clinical failure + indeterminate. Percentages were based on the total number of patients in the subgroup.
Source: M2.7.3 (cIAI) Table 39 and Table 40, M2.7.3 (NP) Table 22 and Table 23, M5.3.5.3 SCE cUTI Appendix Table E. 58.2.5.1 and Table E. 58.2.6.1.

cIAI，cUTI および NP のいずれの疾患でも，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）のセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する臨床効果は，セフタジジム感受性グラム陰性菌に対する臨床効果と同様であった。セフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌のいずれの原因菌に対しても同程度の臨床効果が得られたことから，セフタジジム耐性菌の産生するβ-ラクタマーゼをアビバクタムが阻害することにより，耐性菌に対するセフタジジムの活性がアビバクタムにより回復することが示された。

なお，C3591036 試験ではセフタジジム耐性グラム陰性菌が原因菌であった治験参加者は認められなかった（cIAI の M2.7.3.3.3.3.1 および M2.7.3.3.3.2）。

5. 安全性の概括評価

5.1. 主要安全性データセット

本項では特に明記した場合以外では主要な安全性データセットである第 2/3 相試験併合データ（C3591036 試験を除く CAZ-AVI の第 2 相および第 3 相試験 7 試験における 4050 例のデータ）に基づき記載した。4050 例の内訳は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）が 2024 例（cIAI 857 例，cUTI 731 例，NP 436 例）が，対照薬群が 2026 例（cIAI 863 例，cUTI 729 例 NP 434 例）であった。なお，4.3 項で記載した REPROVE 試験の $MSRIB_{orig}$ は本併合データには含めた。

5.2. 全般的な安全性

5.2.1. 主な有害事象

有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 49.2%，対照薬群で 47.6%であり，投与群間で同程度であった。主な基本語別の有害事象は，下痢［CAZ-AVI 群

（メトロニダゾール併用を含む）7.4%，対照薬群 6.2%，以下同順］および悪心（5.0%，3.2%）であった。有害事象の大部分は軽度または中等度であった。重度の有害事象の発現頻度は低く，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 6.2%，対照薬群で 6.3%であり，投与群間で同程度であった。

いずれの疾患でも有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった。疾患別の有害事象の頻度は cUTI が低く，NP が高かった（M2.7.4.2.1.1）。

5.2.2. 死亡，重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象

C3591036 試験を除く第 2 相および第 3 相試験では，最終来院時点までに全体で 117 例［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）64 例，対照薬群 53 例］が死亡した。第 1 相試験では死亡はなかった。117 例の死亡のうち，77 例［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）40 例，対照薬群 37 例，以下同順］は有害事象により死亡に至り，40 例（24 例，16 例）は原疾患の悪化により死亡に至った。死亡に至った有害事象で，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。疾患別では cIAI の治験参加者 30 例，cUTI の治験参加者 7 例および NP の治験参加者 80 例の合計 117 例が死亡した。NP を対象とした REPROVE 試験では，高齢かつ健康状態の悪い患者集団（別の理由で入院した後，肺炎を発症した患者集団）を反映して，死亡した治験参加者が多かった（M2.7.4.2.1.2）。なお，上記の他に C3591036 試験（cIAI）で CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 1 例（誤嚥性肺炎）で死亡が認められた。治験薬と関連なしと判断された。

第 2/3 相試験併合データで最終来院時点までに認められた重篤な有害事象の発現頻度は低く，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 8.7%，対照薬群で 7.2%であり，投与群間で同程度であった。CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で認められた主な重篤な有害事象は，肺炎［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）0.5%，対照薬群 0.7%，以下同順］，急性腎障害（0.4%，0.1%）および呼吸不全（0.4%，0.4%）であった。疾患別の重篤な有害事象の頻度は cUTI が低く，NP が高かった（M2.7.4.2.1.3）。

第 2/3 相試験併合データで投与中止に至った有害事象は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）が 2.6%，対照薬群で 1.7%であり，投与群間でおおむね同程度であった（M2.7.4.2.1.4）。

5.3. 安全性に関する注目すべき項目

本項の詳細は M2.7.4.2.1.5 に示した。

5.3.1. 肝障害

肝障害関連の有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 3.7%，対照薬群で 3.9%であり，投与群間で同程度であった。臨床的に意義があると考えられる臨床検査値異常の発現頻度は，ALT について CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 3.6%に対し対照薬群で 3.9%（以下同順），AST について 3.6%に対し 3.0%であり，いずれの発現頻度も低く，投与群間でおおむね同程度であった。Hy’s law に該当する治験参加者はいなかった。

5.3.2. *Clostridium difficile* 関連下痢症を含む下痢

下痢関連の有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 7.6%，対照薬群で 6.5%であり，投与群間で同程度であった。

5.3.3. 重度の過敏症

重度の過敏症はアナフィラキシー反応，血管浮腫および重度の皮膚反応の 3 つのサブグループに基づき評価し，各サブグループに該当する有害事象も含めて検討した。過敏症関連の有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 8.3%，対照薬群で 7.5%であり，投与群間でおおむね同程度であった。有害事象の基本語としてのアナフィラキシー反応は，CAZ-AVI 群の 1 例に認められたが，他の薬剤が原因であり CAZ-AVI 投与は継続された。

5.3.4. 血液学的検査

血液学的障害関連の有害事象の発現頻度は低く（4.0%未満），投与群間でおおむね同程度であった。臨床的に意義があると考えられるクームス試験セロコンバージョンの発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 13.0%，対照薬群で 3.8%であった。治験期間中に溶血性貧血の有害事象が認められた治験参加者はいなかった。溶血を示唆する総ビリルビン上昇の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 0.2%，対照薬群で 0.7%であり，いずれの投与群でも低く，投与群間で同程度であった。

5.3.5. 腎障害

腎障害関連の有害事象の発現頻度は低く，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 1.6%，対照薬群で 1.2%であり，投与群間で同程度であった。臨床的に意義があると考えられる腎障害関連の血液生化学的検査値（クレアチニンおよび血中尿素窒素）の発現頻度は低く（1%未満），投与群間で同程度であった。

5.4. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.4.1. 内因性要因および外因性要因

内因性要因は個々の要因別の患者集団の例数が少なかったため厳密な比較は困難であるが，外因性要因も含めて安全性プロファイルの違いを示唆する解析結果は認められなかった（M2.7.4.5.1 および M2.7.4.5.2）。

5.4.2. 敗血症

敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団は例数が少ないため，厳密な評価は困難であるが，第 2/3 相試験併合データと比べて，安全性プロファイルの違いを示唆する結果は認められなかった（M2.7.4.5.1.6）。

5.4.3. 日本人集団の安全性

日本人集団は第 3 相試験 3 試験（RECAPTURE 試験，REPROVE 試験および C3591036 試験）に組み入れられた日本人治験参加者 143 例［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）106 例（cIAI 60 例，cUTI 32 例，NP 14 例），対照薬群 37 例（cUTI 23 例，NP 14 例）］を併合して評価した。第 2/3 相試験併合データと比べて，安全性プロファイルの違いを示唆する結果は認められなかった（M2.7.4）。

5.5. 市販後データ

PSUR 第 [redacted] 報（報告期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を基に，CAZ-AVI に関する全世界での市販後安全性情報を評価した。CAZ-AVI の安全性および有効性に関する利用可能なデータから，全体的なベネフィット・リスクプロファイルは良好に維持されていると判断された（M2.7.4.6）。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患または症状

1.3 項を参照のこと。

6.1.2. 現行の治療

1.3 項を参照のこと。

6.2. ベネフィット

本剤に期待される臨床上のベネフィットについて以下に示す。

6.2.1. cIAI に対する有効性

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，事前に規定した非劣性マージン-12.5%に基づき，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。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（4.1.2.1 項）。

日本人 cIAI 患者を対象とした国内第 3 相試験（C3591036 試験）では，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（4.1.2.3 項）。

これらの第 3 相試験の結果，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， 以下の理由から CAZ-AVI は肝膿瘍を有する患者においてもその他の cIAI の患者と同様に有効性が期待できる。

- RECLAIM 試験で肝膿瘍の治験参加者（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群：5 例，メロペネム群：7 例）での MITT 集団での TOC 時点の臨床効果は CAZ-AVI＋メトロニダゾール群およびメロペネム群でそれぞれ 60.0%（3/5 例）および 71.4%（5/7 例）であり，投与群間で大きな違いはなかった（cIAI の M2.7.3.3.3.1.3）。

- RECLAIM3 試験で肝膿瘍の治験参加者（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群：6 例，メロペネム群：10 例）での CE 集団での TOC 時点の臨床効果は CAZ-AVI＋メトロニダゾール群およびメロペネム群でそれぞれ 100.0%（5/5 例）および 87.5%（7/8 例）であり，投与群間で大きな違いはなかった（cIAI の M2.7.3.3.3.1.3）。

6.2.2. cUTI に対する有効性

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 TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果（mMITT 集団）について，事前に規定した非劣性マージン-12.5%に基づき，ドリペネムに対する CAZ-AVI の非劣性が検証された（4.2.2.1 項）。また，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，CAZ-AVI はドリペネムに対して統計学的優越性（有意水準 5%）を示した（4.2.2.1 項）。

対象例数が少ないため厳密な評価は困難であるが，RECAPTURE 試験の日本人集団でも，mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果および臨床効果について，全体集団と同様の結果が得られた（4.2.2.3 項）。

RECAPTURE 試験の主要評価項目である TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は，cUTI 患者での臨床試験における標準的かつ適切な評価項目であるが，治療効果の持続性は LFU 時点の細菌学的効果に基づき評価した。その結果，TOC および LFU のいずれの評価時点でも，CAZ-AVI による有効率は対照薬であるドリペネムと比べ，同程度または数値的に高いことが示された。病原菌が存続することは，患者にとっては長期間にわたり疼痛や消耗性の症状に苦しむことを意味し，医療従事者にとっては選択圧がかかり耐性化が進む可能性が高くなるという問題につながるため，RECAPTURE 試験において TOC および LFU の両方の時点で良好な微生物学的効果が得られたことは，臨床的に重要である。

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。

6.2.3. NP に対する有効性

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，事前に規定した非劣性マージン-12.5%に基づき，メロペネムに対する CAZ-AVI の非劣性が検証された（4.3.2.1 項）。

対象例数が少ないため厳密な評価は困難であるが，REPROVE 試験の日本人集団でも，cMITT 集団および CE 集団での TOC 時点の臨床効果について，全体集団の結果と整合する結果が認められた（4.3.2.3 項）。

REPROVE 試験の主要評価項目である TOC 時点の臨床効果は，肺炎のすべてまたはほとんどの症状および徴候が消失し，それ以上抗菌薬による治療を必要としないことを示す指標であり，臨床的に意味のある結果であった。加えて，全体の死亡率は低く，投与群間で同程度であった。

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。

6.2.4. 敗血症に対する有効性

国際共同試験として実施された第 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。敗血症患者集団に該当する例数が少なく（CAZ-AVI 群：7 例，対照薬群：5 例，いずれの投与群にも日本人治験参加

者は含まれず），厳密な比較は困難であるものの，疾患別の結果も考慮すると，臨床効果，細菌学的効果ともに 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（4.4.2.1 項）。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）］について，敗血症患者集団における日本人集団解析を記述的に行った。日本人集団の敗血症患者集団 2 例はいずれも臨床効果は治癒であり，微生物学的効果は有効であった。敗血症患者集団に該当する例数が少なく（CAZ-AVI 群：2 例，いずれの治験参加者も C3591036 試験），厳密な比較は困難であるものの，日本人集団でも全体集団と整合する結果であった（4.4.2.3 項）。

敗血症患者集団と同様に，国際共同試験として実施された第 3 相試験 5 試験を併合し，敗血症評価可能患者集団について有効性の追加解析を行った。敗血症評価可能患者集団に該当する例数が少なく（CAZ-AVI 群：43 例，対照薬群：35 例，日本人治験参加者として CAZ-AVI 群：6 例，対照薬群：3 例を含む），厳密な比較は困難であるものの，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（4.4.2.2 項）。同様に日本人が含まれる第 3 相試験 3 試験を併合し，敗血症評価可能患者集団における日本人集団の部分集団解析を記述的に行った。敗血症評価可能患者集団に該当する例数が少なく（CAZ-AVI 群：7 例，対照薬群：3 例），厳密な比較は困難であるものの，日本人の敗血症評価可能患者集団の臨床効果および微生物学的効果は敗血症評価可能患者集団併合データと整合する結果であった（4.4.2.3 項）。

なお，日本人では上記以外に敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団の臨床基準および微生物学的基準を満たした治験参加者が C3591036 試験で 1 例登録された。治験薬と関連なしの有害事象により治験を中止したため，敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団から除外されたものの，本治験参加者の EOT 時点の臨床効果は治癒で，微生物的効果は有効であった（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。

6.2.5. セフタジジム耐性菌に対する有効性

cIAI，cUTI および NP のいずれの疾患でも，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）のセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する mMITT 集団での TOC 時点の臨床効果は，セフタジジム感受性グラム陰性菌に対する臨床効果と同様であった（4.5 項）。セフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌のいずれの原因菌に対しても同程度の臨床効果が得られたことから，セフタジジム耐性菌の産生する β-ラクタマーゼをアビバクタムが阻害することにより，耐性菌に対するセフタジジムの活性がアビバクタムにより回復することが示された。

6.2.6. ベネフィットのまとめ

申請予定の適応症を対象とした第 3 相試験および国際サーベイランスで得られた臨床分離株での in vitro 感受性試験の結果から，CAZ-AVI は申請予定の適応菌種に対して MIC_{90} 値 8 mg/L 以下で抗菌活性を示した。また，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 は国際共同第 3 相試験[a]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）。

新規の β-ラクタマーゼ阻害薬アビバクタムを配合することで，クラス A の ESBL だけではなく，タゾバクタムが阻害作用を示さない KPC などのカルバペネマーゼやクラス C および一部のクラス D の β-ラクタマーゼに対する作用を有しており，従来の β-ラクタマーゼ阻害薬と比べ，より多くの種類の β-ラクタマーゼに作用する。

cIAI，cUTI，NP および敗血症の患者を対象にした第 2/3 相試験を通じて，CAZ-AVI（cIAI ではメトロニダゾールと併用）は，これらの適応症でよく関与しているグラム陰性菌（腸内細菌目細菌および緑膿菌を含む）に対する臨床的有効性を示し，重要な点としてセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する臨床効果が高く，セフタジジム感受性グラム陰性菌に対する臨床効果と同程度であった。ベースライン時にセフタジジム耐性のグラム陰性菌およびセフタジジム感受性のグラム陰性菌が分離された患者での臨床効果が同程度であったことは，臨床現場において，アビバクタムがセフタジジムのセフタジジム耐性菌に対する感受性を回復・維持させることが可能であることを示している。また，CAZ-AVI の臨床効果（有効率）も，セフタジジム耐性菌による感染症に対する現在の標準治療である対照薬と同程度であった。

また，CAZ-AVI は 1.2 項で示した申請予定の適応症に対して，主要評価項目だけでなく，副次評価項目においても一貫した良好な有効性を示した。以上を考慮すると，CAZ-AVI は申請予定の効能又は効果における対象集団に対してベネフィットを提供できると考える。

6.3. リスク

6.3.1. CAZ-AVI の安全性プロファイル

臨床試験で得られた安全性データに基づき，CAZ-AVI の安全性プロファイルは許容可能で，申請予定の効能又は効果における対象集団でのベネフィット・リスクのバランスは良好であると考える。主要な安全性データセットである第 2/3 相試験併合データ（C3591036 試験を除く CAZ-AVI の第 2 相および第 3 相試験 7 試験における 4050 例のデータ）および国内で追加実施した C3591036 試験の安全性データの概要は，以下のとおりであった。

- 第 2/3 相試験併合データでの有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 49.2%，対照薬群で 47.6%であり，投与群間で同程度であった。主な基本語別の有害事象は，下痢［CAZ- AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）7.4%，対照薬群 6.2%，以下同順］および悪心（5.0%，3.2%）であった。有害事象の大部分は軽度または中等度であった。重度の有害事象の発現頻度は低く，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 6.2%，対照薬群で 6.3%であり，投与群間で同程度であった（5.2.1 項）。

  第 2/3 相試験併合データでは，最終来院時点までに全体で 117 例［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）64 例，対照薬群 53 例］が死亡した。117 例の死亡のうち，77 例［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）40 例，対照薬群 37 例，以下同順］は有害事象により死亡に至り，40 例（24 例，16 例）は原疾患の悪化により死亡に至った。死亡に

[a] RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，RECAPTURE 試験，REPROVE 試験，REPRISE 試験

至った有害事象で，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。なお，上記の 117 例に加えて，治験完了後（すなわち最終来院後）に 2 例が死亡したが，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。国内で追加実施した C3591036 試験では，CAZ-AVI＋メトロニダゾールを投与した 1 例で死亡（誤嚥性肺炎）が認められたが，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（5.2.2 項）。

- 第 2/3 相試験併合データで最終来院時点までに認められた重篤な有害事象の発現頻度は低く，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 8.7%，対照薬群で 7.2%であり，投与群間で同程度であった（5.2.2 項）。

- 日本人集団での CAZ-AVI の安全性は，第 3 相試験 3 試験（RECAPTURE 試験，REPROVE 試験および C3591036 試験）に組み入れられた日本人治験参加者［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）106 例，対照薬群 37 例］を併合して評価したが，第 2/3 相試験併合データと比べて，安全性プロファイルの違いを示唆する結果は認められなかった（5.4.3 項）。

CAZ-AVI は 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。

CAZ-AVI の殺菌作用を有する有効成分であるセフタジジムは，国内では 1986 年に販売が開始された市販後投与経験の豊富な抗菌薬であり，安全性プロファイルはよく知られている。CAZ-AVI の安全性プロファイルは，セフタジジム単剤の安全性プロファイルと概ね類似しており，アビバクタムを配合することによる新たな安全性上の懸念は認められていない。

6.3.2. 腎機能障害を有する患者

cIAI，cUTI および NP 患者を対象とした第 3 相試験の臨床試験成績および PK データを含めた母集団 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に基づき，腎機能が正常な患者および軽度の腎機能障害を有する患者での CAZ-AVI の推奨用法・用量は，予定されるすべての適応症において「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こと」である（cIAI の M2.7.3.4.1，cUTI の M2.7.3.4.1，NP の M2.7.3.4.1）。

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ため，CL_{cr} が 50 mL/min 以下（中等度以上の腎機能障害）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）を有する患者集団で CAZ-AVI の有効性の低下が認められ，ベースライン時の推定 CL_{cr} が 50 mL/min 以下であった患者の大部分で治療開始後に腎機能が改善しており，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。そのため，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を規定している（cIAI の M2.7.3.4.2，cUTI の M2.7.3.4.2，NP の M2.7.3.4.2）。

6.3.3. リスクマネジメントプラン（RMP）での検討事項

RMP における CAZ-AVI の検討事項を Table 6 に示す。

Table 6.　RMP における CAZ-AVI の検討事項

安全性検討事項	
重要な特定されたリスク	「ショック，アナフィラキシー」，「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」，「重篤な腎障害」，「汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少，溶血性貧血」，「中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群」，「間質性肺炎，PIE 症候群」，「重篤な肝障害」，「精神神経症状」
重要な潜在的リスク	—
重要な不足情報	敗血症患者への投与時の安全性，腎機能障害のある患者（CLcr 50 mL/min 以下）への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	薬剤耐性

6.3.3.1. 安全性検討事項

本剤は CAZ と AVI の配合剤であり，M2.5.6.3.1 で前述したように，CAZ-AVI の安全性プロファイルは，CAZ 単剤の安全性プロファイルと概ね類似しており，AVI を配合することによる新たな安全性上の懸念は認められていない。以上を考慮し，本剤の RMP における安全性検討事項は， CAZ-AVI の安全性プロファイルと CAZ 単剤の安全性プロファイルに基づき設定した。

6.3.3.1.1. 重要な特定されたリスク

「ショック，アナフィラキシー」，「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」，「重篤な肝障害」については，以下に示すように第 2/3 相国際共同試験の併合解析[a]において，該当する副作用が臨床試験の本剤群（2024 例：メトロニダゾール併用を含む）で 2 例以上（発現率 0.1%以上）に認められた。これらの所見に加え，CAZ 単剤の添付文書においても重大な副作用として注意喚起されていることを鑑み，「重要な特定されたリスク」として設定した。

- ショック，アナフィラキシー：第 2/3 相国際共同試験の併合解析 [a] において，本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主な過敏症関連の有害事象は，咳嗽 1.5%（30/2024 例），低血圧 1.3%（26/2024 例），発疹 1.0%（20/2024 例）および呼吸困難 1.0%（20/2024 例）であり，このうち本剤との関連ありと判断されたのは発疹 0.1%（2/2024 例）および呼吸困難 <0.1%（1/2024 例）であった。日本人集団[b]における本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主な過敏症関連の有害事象は，そう痒症 2.8%（3/106 例），紅斑 1.9%（2/106 例），発疹 1.9%（2/106 例），咳嗽 1.9%（2/106 例），蕁麻疹 1.9%（2/106 例）であり，そのうち本剤との関連ありと判断された有害事象はなかった。

- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎：第 2/3 相国際共同試験の併合解析 [a] において，本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主なクロストリジウム・ディフィシレ関連大腸炎

[a] 第 2/3 相国際共同試験の併合解析の対象試験；複雑性腹腔内感染症（cIAI）を対象とした第 2 相試験（NXL104/2002 試験）および第 3 相試験（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験），複雑性尿路感染症（cUTI）を対象とした第 2 相試験（NXL104/2001 試験）および第 3 相試験（RECAPTURE 試験），院内肺炎を対象とした第 3 相試験（REPROVE 試験）ならびにセフタジジム耐性グラム陰性菌を原因菌とする cIAI および cUTI の患者を対象とした第 3 相試験（REPRISE 試験）

[b] 国内第 3 相試験（C3591036 試験）および第 3 相国際共同試験（RECAPTURE 試験および REPROVE 試験）に参加した日本人症例

に関連する有害事象は，下痢 7.4%（150/2024 例），クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 0.2%（5/2024 例），クロストリジウム・ディフィシレ感染 0.1%（2/2024 例）であった。そのうち本剤との関連ありと判断されたのはそれぞれ 2.2%（44/2024 例），0.1%（3/2024 例）および<0.1%（1/2024 例）であった。日本人集団[b]における本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主なクロストリジウム・ディフィシレ関連大腸炎に関連する有害事象は，下痢 11.3%（12/106 例）であり，そのうち本剤との関連ありと判断されたのは 7.5%（8/106 例）であった。

- 重篤な肝障害：第 2/3 相国際共同試験の併合解析[a]において，本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主な肝障害関連の有害事象は，AST 増加 1.8%（37/2024 例），ALT 増加 1.7%（35/2024 例），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 0.3%（6/2024 例），トランスアミナーゼ増加 0.2%（5/2024 例）および胆汁うっ滞 0.2%（5/2024 例）であり，そのうち本剤との関連ありと判断されたのはそれぞれ 0.9%（19/2024 例），0.8%（17/2024 例），0.1%（2/2024 例），0.1%（3/2024 例）および 0.1%（2/2024 例）であった。日本人集団[b]において本剤群（メトロニダゾール併用を含む）での主な肝障害関連の有害事象は，AST 増加および ALT 増加で発現頻度はいずれも 1.9%（2/106 例）であり，そのうち本剤との関連ありと判断されたのはいずれも 0.9%（1/106 例）であった。

「重篤な腎障害」，「汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少，溶血性貧血」，「中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群」，「間質性肺炎，PIE 症候群」および「精神神経症状」については，該当する副作用のうち，本剤の臨床試験の本剤群（2024 例：メトロニダゾール併用を含む）において 2 例以上（発現率 0.1%以上）で認められたものはなかったが，CAZ 単剤の添付文書で重大な副作用として注意喚起されているため，本剤の RMP で重要な特定されたリスクとして設定した。

CAZ 単剤は本邦での長年の使用経験から安全性プロファイルが明らかになっていることに加え，AVI を配合することによる新たな安全性上の懸念は認められていないため，上記の CAZ-AVI の重要な特定されたリスクについては，通常の医薬品安全性監視活動により検討する。その際収集した情報に基づき，製造販売後の発現状況に応じて追加の安全性監視活動の実施要否を検討する。また，通常のリスク最小化活動として，添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

6.3.3.1.2. 重要な潜在的リスク

本剤の安全性プロファイルに基づき検討した結果，重要な潜在的リスクに該当するものは認められなかったため，設定していない。

6.3.3.1.3. 重要な不足情報

以下の状況を踏まえ，敗血症患者および腎機能障害のある患者（CLcr 50 mL/min 以下）への投与時の安全性について，「重要な不足情報」に設定した（Table 6）。

敗血症患者への投与時の安全性について，第 2/3 相国際共同試験の併合解析[a]と比べて，敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団での安全性プロファイルに違いはなく（5.4.2 項），当該患者集団において特段の安全性上の問題は認められていないものの，敗血症患者での本剤の投与経験は限られており，厳密な評価は困難である。

腎機能障害のある患者（CLcr 50 mL/min 以下）への投与時の安全性について，添付文書（案）7.1 項に規定した方法で用量を調節し投与された腎機能障害のある患者での安全性プロファイルは，CLcr が 50 mL/min 超の患者と比べ大きな差異は認められなかったものの，一般的に薬剤の全身曝露量の増加に伴い副作用が増加する可能性がある。また，CLcr 50 mL/min 以下の腎機能障害のある患者での当該用法・用量で実施された海外臨床試験は REPROVE 試験のみであり，cIAI 患者を対象とした国内第 3 相試験（C3591036 試験）では CLcr 50 mL/min 以下の患者を除外したため，当該用法・用量の使用経験は限られ，末期腎不全患者については当該用法・用量での投与経験がない。

上記の CAZ-AVI の重要な不足情報については，通常の医薬品安全性監視活動による情報収集に加え，追加の医薬品安全性監視活動として，敗血症患者および腎機能障害のある患者（CLcr 50 mL/min 以下）への投与時の安全性および有効性を把握するため特定使用成績調査を実施する。また，腎機能障害のある患者（CLcr 50 mL/min 以下）への投与時の安全性に対する通常のリスク最小化活動として，添付文書の「7.用法及び用量に関連する注意」,「8.重要な基本的注意」，「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。

6.3.3.2. 有効性に関する検討事項

非臨床試験および利用可能な臨床データから，CAZ-AVI に対する耐性発現傾向は低いことが示されている。CAZ-AVI の臨床開発プログラムで認められた耐性発現は，NP 患者を対象とした REPROVE 試験のベースライン時点で CAZ-AVI に感受性であった *K. pneumoniae* に感染した 1 例のみで，臨床評価は治癒と判定されたが，CAZ-AVI 投与開始 14 日後の検体から CAZ-AVI 耐性の *K. pneumoniae* が分離されたことが報告された（NP の M2.7.3.5）。また，CAZ-AVI の海外市販後の経験から，自発報告により CAZ-AVI に関する薬剤耐性の報告を複数受領しているが，2012 年から 2021 年における微生物学的な国際サーベイランスでも CAZ-AVI の感受性に経年変化は認められていない。しかしながら，セファロスポリン系抗菌薬またはその他の広域スペクトルを有する抗菌薬の使用に関連する薬剤耐性は，CAZ-AVI 投与時にも発現する可能性があり，効果の減弱を引き起こす要因となり得ることから，有効性に関する検討事項とした。

有効性に関する検討事項については特定使用成績調査として薬剤感受性調査を実施し，適応菌種（国内臨床分離株）の CAZ-AVI に対する耐性化状況を経時的に確認することにより，耐性発現を防ぐことが可能である。

6.4. ベネフィット・リスク評価

1.4 項に記載したように，カルバペネム系抗菌薬は，ESBL および AmpC を産生する腸内細菌目細菌による感染症に対する第一選択薬として広く用いられてきたが，近年カルバペネム系抗菌薬への耐性菌の増加が問題となっている。しかしながら，重篤なグラム陰性菌による感染症に対する新規抗菌薬の開発はごくわずかであり，β-ラクタム系抗菌薬への耐性菌，特にカルバペネム系抗菌薬への耐性菌による感染症に対する治療選択肢は限られているという状況は改善されていない。そのため，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な新たな抗菌薬の早急な開発が望まれている。

CAZ-AVI は腸内細菌目細菌および緑膿菌による感染症患者での有効性ならびに主要な β-ラクタム系抗菌薬の耐性菌に対して活性を有するなど，現在の標準治療であるカルバペネム系抗菌薬と同程度の有効性および安全性を示した新規抗菌薬であり，前述したアンメットニーズに対応可能な薬剤である。

β-ラクタム/β-ラクタマーゼ阻害薬の配合剤であるセフトロザン／タゾバクタムは本邦で承認されており，β-ラクタマーゼ阻害薬であるタゾバクタムは Amber クラス A の β-ラクタマーゼ（CTX-M，SHV，TEM）に対して作用する[45,65]が，それ以外の β-ラクタマーゼに対する阻害作用は十分ではない。一方，CAZ-AVI は新規の β-ラクタマーゼ阻害薬アビバクタムを配合することで，クラス A の ESBL だけではなく，タゾバクタムが阻害作用を示さない KPC などのカルバペネマーゼやクラス C および一部のクラス D の β-ラクタマーゼに対する作用を有しており，従来の β-ラクタマーゼ阻害薬と比べ，より多くの種類の β-ラクタマーゼに作用する。また，IDSA による抗菌薬耐性グラム陰性菌の治療ガイドライン[66]では，治療困難な耐性緑膿菌に加え，CRE についても推奨薬とされ，ESCMID による多剤耐性グラム陰性桿菌の治療ガイドライン[67]では，CRE による重度の感染症では本剤（単独治療またはアズトレオナムとの併用療法）が選択肢として推奨されており，本邦での薬剤耐性菌感染症の治療への貢献が期待できる[a]。

cIAI，cUTI，NP および敗血症の患者での有効性については，主要評価項目だけでなく，副次評価項目においても一貫した良好な有効性を示した（4 項）ことを考慮すると，CAZ-AVI は予定される効能・効果における対象集団に対してベネフィットを提供できると考える。

セファロスポリン系抗菌薬で知られている安全性プロファイルについて検討するため，すべての臨床的な安全性データを詳細に検討した。臨床試験で得られた安全性データに基づき，CAZ-AVI の安全性プロファイルは許容可能であることに加え，海外市販後での使用経験からも 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。また，CAZ-AVI の安全性プロファイルはセフタジジム単剤と概して類似しており，アビバクタム配合による新たな安全性上の懸念も認められていない。腎機能障害患者での曝露量の減少による臨床効果の低下のリスクについては，用量調節により管理可能である。重要な特定されたリスクは，添付文書での情報提供による通常のリスク最小化活動により，日常診療下で効果的に管理可能である。重要な不足情報に設定した敗血症患者および腎機能障害のある患者（CLcr 50 mL/min 以下）への投与時の安全性について，当該患者への投与時の安全性および有効性を把握するため特定使用成績調査を実施するとともに，腎機能障害のある患者（CLcr 50 mL/min 以下）への投与については，通常のリスク最小化活動として添付文書での情報提供を実施する。また，有効性に関する検討事項として，特定使用成績調査として薬剤感受性調査を実施し，CAZ-AVI に対する耐性化状況を経時的に確認する。

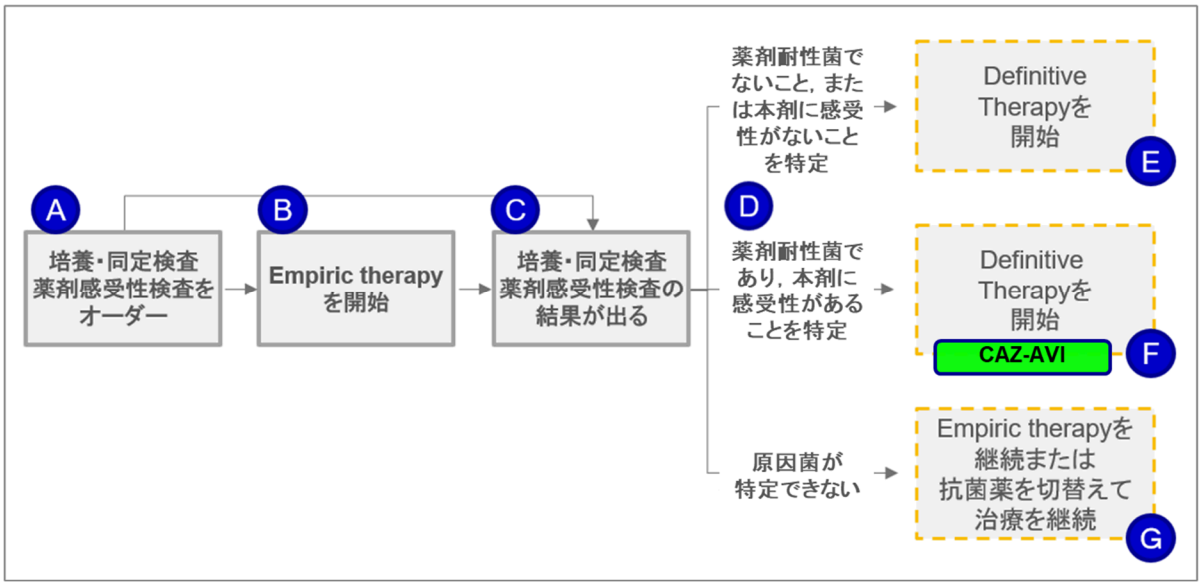
本項で前述した CAZ-AVI の特徴および抗菌薬の適正使用の観点から，CAZ-AVI は「β-ラクタマーゼの関与が考えられ，本剤に感性の原因菌による感染症である場合に投与すること」［添付文書（案）5.1 項］としている。したがって，本剤は経験的治療（Empiric therapy：Figure 1 の

[a] 2023 年 11 月に発出された「抗微生物薬適正使用の手引き 第三版 別冊 入院患者の感染症で問題となる微生物について（https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001169114.pdf.）」では，CAZ-AVI が本邦で使用できるようになった場合には，CRE や DTR-*P. aeruginosa* の治療選択肢となり得るとされ、国内の耐性菌感染症の治療選択肢として期待されている。

B）ではなく，薬剤耐性菌を同定し薬剤感受性に基づいた標的治療（Definitive therapy：Figure 1 の F）として使用されることを想定している。予定する適応症のいずれの疾患においても前述の標的治療が原則であるため，それぞれの適応症において CAZ-AVI の使用方法は同様であると考える。CAZ-AVI は広範囲の β-ラクタマーゼ（ESBL，KPC，AmpC，OXA-48 等）に対して阻害活性を有しているため，主に ESBL やカルバペネマーゼ産生菌を含むグラム陰性菌による予定する適応症への使用が想定される。

2023 年 4 月 7 日に策定された「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2023-2027）[a]」では，AMR 対策の一環である抗菌薬適正使用の観点から，ヒトでのカルバペネム系抗菌薬等の使用量削減の目標値が設定されている。本邦での CAZ-AVI の臨床的位置付けとして，薬剤耐性グラム陰性菌の標的治療における新たな治療選択肢となるとともに，カルバペネム系抗菌薬等の広域抗菌薬の使用抑制に貢献する薬剤になると考える。

Figure 1.　本邦での CAZ-AVI の臨床的位置づけ



[a] 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2023-2027.（https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_honbun.pdf.）

付録

Table 7.　腹膜炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	SIS 腹腔内感染症マネジメントガイドライン改訂版（2017）
<u>市中発症</u> • 経験的に腸内細菌目細菌と嫌気性菌をカバーする。 • *Enterococcus* 属は，軽症～中等症では経験的なカバーは不要であり，培養から検出された場合でも一律のカバーは不要。 • *Candida* 属や MRSA は，感染に関与しているという証拠がなければカバーしない。 ＜軽症～中等症＞ CMZ：点滴静注 1 g/回，TID SBT/ABPC：点滴静注 3 g/回，TID～QID CTRX：点滴静注 2 g/回，QD＋MNZ：点滴静注 500 mg/回，TID～QID • β-ラクタム系薬アレルギーの場合 CPFX：点滴静注 400 mg/回，BID～TID＋ MNZ：点滴静注 500 mg/回，TID～QID ［CPFX に替えて他のキノロン系薬（LVFX など）も使用可］ ＜重症＞ TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，TID TAZ/CTLZ：点滴静注 1.5 g/回，TID＋ MNZ：点滴静注 500 mg/回，TID～QID CFPM：点滴静注 1 g/回，TID＋MNZ：点滴静注 500 mg/回，TID～QID	<u>市中発症（成人，ローリスク）</u> • グラム陰性腸内細菌科細菌，好気性レンサ球菌，偏性嫌気性の細菌に対して活性をもつ，狭域スペクトルの抗菌薬を使用する（グレード 1-A）。広域スペクトルの薬剤の使用や，緑膿菌や腸球菌をカバーする薬剤（グレード 1-A），そして真菌に対する薬剤の追加（グレード 2-B）をルーチンでしてはならない。 • 初期の経験的治療として，CTM または CTRX と，MNZ または ertapenem（国内未承認）の併用が推奨される（グレード 1-A）。代替療法としては，セフロキシムと MNZ の併用，もしくは SBT/CPZ（利用可能な場合）の使用を考慮する（グレード 2-B）。β-ラクタム系薬に重度のアレルギーがある場合，CPFX と MNZ の併用，もしくは MFLX 単剤を使用する（グレード 1-A）。フルオロキノロン系薬が他に使用できない場合の代替療法としては，LVFX と MNZ の併用を検討する（グレード 2-C）。 • ハイリスクでなく，耐性菌を有するリスクがない限りは，穿孔性虫垂炎のローリスク患者に対しては推奨されている薬剤を使用する（グレード 1-A）。 <u>市中発症（成人，ハイリスク）</u> • 関連のある可能性がある比較的まれなグラム陰性菌をカバーするため，経験的に広域スペクトルの薬剤を使用する（グレード 2-C）。 • 最初の経験的治療として，TAZ/PIPC，DRPM，IPM/CS，MEPM，CFPM のいずれかと MNZ の併用が推奨される（グレード 2-A）。代替療法としては，CAZ と MNZ の併用を検討する（グレード 2-B）。β-ラクタム系薬に重度のアレルギーがある場合，AZT，MNZ，VCM の 3 剤の併用を選択肢として検討する（グレード 2-B）。β-ラクタム系薬に加えて，経験的にアミノグリコシド系薬やフルオロキノロン系薬を追加してはならない（グレード 1-B）。 • TAZ/PIPC または IPM/CS で治療されていない場合，経験的な腸球菌に対する治療として，AMPC または VCM の追加を考慮する（グレード 2-B）。 • 経験的治療として抗真菌薬をルーチンで使用してはならない（グレード 1-B）。抗真菌薬は，上部消化管を感染源とする重症な患者に対して経験的治療として検討する（グレード 2-B）。

Table 7.　腹膜炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	SIS 腹腔内感染症マネジメントガイドライン改訂版（2017）
（CFPM に替えて CAZ や CZOP なども使用可） MEPM：点滴静注 1 g/回，TID（他のカルバペネム系薬も最大量を投与すれば使用可） • β-ラクタム系薬アレルギーの場合 CPFX：点滴静注 400 mg/回，BID～TID＋ MNZ：点滴静注 500 mg/回，TID～QID ［CPFX に替えて他のキノロン系薬（LVFX など）も使用可］ AZT：点滴静注 2 g/回，TID＋MNZ：点滴静注 500 mg/回，TID～QID＋VCM：点滴静注 15 mg/kg，BID，血中濃度測定を行い，投与方法を調整（AZT は添付文書最大 4 g/日） <u>院内発症</u> • 経験的に *P.aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌と嫌気性菌をカバーする。 • *Enterococcus* 属は，術後合併症，またはセフェム系薬やその他の *Enterococcus* 属を選択する抗菌薬での治療歴がある，免疫不全，弁疾患や血管内デバイスがある場合に経験的にカバーを検討する。 • 再発性腹膜炎などのハイリスク患者以外では，通常 *Candida* 属に対する経験的なカバーは不要と考えられる。 • MRSA に対しては通常経験的なカバーは不要である。MRSA が定着している	<u>市中発症の患者の治療におけるその他の留意点</u> • β-ラクタム系薬に重度の反応を示す低リスク患者には，初期の経験的治療としてフルオロキノロン系薬のレジメンを考慮する（グレード 2-B）。β-ラクタム系薬に重度の反応を示す高リスク患者には，初期の経験的治療として AZT をベースとしたレジメンを考慮する（グレード 2-B）。重度のペニシリンアレルギーが確認されておらず，リスク・ベネフィット比が許容可能と考えられる患者には，非ペニシリン β-ラクタム系薬を使用することを検討する（グレード 2-B）。 • 市中で ESBL 産生腸内細菌が広まっている地域に居住している患者に対し，セファロスポリン系，アズトレオナム系またはフルオロキノロン系をベースとするレジメンによる経験的治療は行わない（グレード 1-B）。このような地域に居住する低リスク患者には，ertapenem（国内未承認）を使用し，高リスク患者には広域カルバペネム系薬を使用する（グレード 1-B）。 • リソースが大きく制限されている地域に居住している患者には，現地で使用可能かつ一般的な腹腔内の病原菌に対して活性を有する静注または経口の薬剤を用いた経験的治療を考慮する（グレード 2-C）。 <u>院内発症（成人）</u> • *Enterococcus* 属，MRSA，耐性グラム陰性桿菌および *Candida* 属に感染しているリスクを検討する（グレード 2-B）。 • ハイリスクの市中発症患者で推奨している広域スペクトルの薬剤を経験的に使用する。*Enterococcus* 属，MRSA，耐性グラム陰性桿菌および *Candida* 属に感染しているリスクに基づいて，他の経験的な薬剤の追加を検討する（グレード 2-B）。 <u>抗菌薬治療開始時期について</u> • 敗血症または敗血症性ショックを伴う腹腔内感染症と診断されたら，可能であれば 1 時間以内に経験的な抗菌薬治療を開始する（グレード 2-B）。その他の腹腔内感染患者では，その後の感染源管理の予定を考慮しつつ，可能な限り早急に抗菌薬療法を開始する（グレード 2-C）。 • 外科的介入の開始時点で薬剤の半減期の 2 倍の時間が経つ場合，感染源管理の手順の開始前 1 時間以内に抗菌薬を再投与する（グレード 1-B）。

Table 7.　腹膜炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	SIS 腹腔内感染症マネジメントガイドライン改訂版（2017）
場合やこれまでの治療が失敗し，著しい抗菌薬曝露がある場合には経験的なカバーを検討する。 TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，TID TAZ/CTLZ：点滴静注 1.5 g/回，TID＋ MNZ：点滴静注 500 mg/回，TID～QID CFPM：点滴静注 1 g/回，TID＋MNZ：点滴静注 500 mg/回，TID～QID （CFPM に替えて CAZ や CZOP なども使用可） MEPM：点滴静注 1 g/回，TID（他のカルバペネム系薬も使用可） • β-ラクタム系薬アレルギーの場合 CPFX：点滴静注 400 mg/回，BID～TID＋ MNZ：点滴静注 500 mg/回，TID～QID ［CPFX に替えて他のキノロン系薬（LVFX など）も使用可］ AZT：点滴静注 2 g/回，TID＋MNZ：点滴静注 500 mg/回，TID～QID＋VCM：点滴静注 15 mg/kg，BID，血中濃度測定を行い，投与方法を調整（AZT は添付文書最大 4 g/日） <u>抗菌薬治療期間</u> 適切な手術・ドレナージが行われれば，通常は術後 5～7 日間。臨床的反応や重症度，末梢血白血球数の正常化などを参考とする。適切な感染源管理が実施された場合，抗菌薬投与は 4 日間でよいとする知見	<u>抗菌薬投与量について</u> • 重度の肥満でなく，腎機能障害または肝機能障害がそれほど重度ではない低リスク患者には，標準用量の抗菌薬を使用する（グレード 1-B）。一部の高リスク患者には，高用量の抗菌薬の使用を考慮する（グレード 2-B）。 • 重度の腎機能障害が認められた患者では，入手可能な臨床アウトカムデータ，標準的な薬物動態パラメータ，および該当する場合は治療薬のモニタリングに基づき，用量を調整して抗菌薬を使用する（グレード 2-B）。重大な肝機能障害を有する患者は，一部の肝臓で消失または代謝される抗菌薬は用量を調整して使用する（グレード 2-B）。 • 肥満患者に対しては，入手可能な臨床アウトカムデータおよび薬物動態パラメータに基づき，一部の抗菌薬の用量調節を検討する（グレード 2-B）。 • β-ラクタム系薬の長期または継続的投与は一般にルーチンに行わないが，重症患者および耐性グラム陰性菌による感染のリスクがある患者では，これらの方法を選択肢とすることを検討する（グレード 2-B）。 <u>抗菌薬治療期間について</u> • 重度または壊死性の膵炎の患者には，感染予防を目的とした抗菌薬を使用してはならない（グレード 1-B）。 • 単純性急性結腸憩室炎の低リスク患者では，抗菌薬の治療の延期を考慮する（グレード 2-B）。 • 外傷性腸穿孔で 12 時間以内に手術を実施する患者（グレード 1-A），胃十二指腸穿孔で 24 時間以内に手術を実施する患者（グレード 1-C），急性または壊疽性虫垂炎で穿孔がない患者（グレード 1-A），急性または壊疽性胆嚢炎で穿孔がない患者（グレード 1-A），穿孔していない虚血性腸疾患の患者（グレード 1-C）では，抗菌薬投与を 24 時間以内に抑える。 • 適切な感染源管理が可能な患者では，抗菌薬の投与を 4 日間（96 時間）に制限する（グレード 1-A）。 • 腹腔内感染症と診断され，definitive な感染源管理手順が実施されない患者では，抗菌薬の投与を 5～7 日に制限することを検討する。発熱，白血球増加症，および胃腸機能などの臨床的パラメータを用いて，抗菌薬療法をより早期に中止できるか否か検討す

Table 7.　腹膜炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	SIS 腹腔内感染症マネジメントガイドライン改訂版（2017）
が集まっている。虫垂炎や胆嚢炎などの感染臓器が切除され，腹腔内は無菌と判明した場合は術中のみ～24 時間程度。	る。5～7 日以内に抗菌薬の投与で十分に効果が得られない場合は，感染源管理について再評価を行う（グレード 2-C）。 • 腹腔内感染症による二次性菌血症患者では，適切な感染源管理を実施し，菌血症ではなくなった場合は，抗菌薬の投与を 7 日間に制限することを検討する（グレード 2-B）。

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）[8]：本表には二次性腹膜炎の治療についてのみ抜粋して記載している。
SIS 腹腔内感染症マネジメントガイドライン改訂版（2017）[2]：グレードは以下の推奨グレードと文献エビデンスレベルを示す。<文献エビデンスレベル>A：高い，B：中等度，C：低い　<推奨グレード>1：強い推奨，2：弱い推奨

Table 8.　胆嚢炎に対する推奨治療薬

急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン（2018）	IDSA/SIS（2010）
<u>治療薬治療時の留意点</u> • 抗菌薬は可及的速やかに投与開始すべきである（推奨度 1，レベル B）。 • 抗菌薬療法を行う場合には，予想される原因微生物，薬物動態理論に基づいた投与量・投与回数の設定，施設のアンチバイオグラム，患者の抗菌薬治療歴，腎機能，肝機能を考慮すべきである（推奨度 1，レベル D）。 • また，胆道閉塞の有無，重症度，各種ドレナージによる胆道閉塞の改善の有無を考慮する。嫌気性菌は胆管空腸吻合が行われている症例で治療の適応となる（推奨度 2，レベル C）。 • 急性胆管炎の患者の抗菌薬治療は，感染源コントロール後，4～7 日間を推奨する（推奨度 1，レベル C）。 • 軽症，中等症の急性胆嚢炎では，術前または術中のみの投与を推奨する（推奨度 1，レベル B）。 • 重症の急性胆嚢炎の患者の抗菌薬治療は，感染源コントロール後，4～7 日間（感染源がコントロールされる前の治療日数は含めない）を推奨する（推奨度 2，レベル D）。 • 胆嚢周囲膿瘍，胆嚢穿孔に対する抗菌薬治療は推奨する。発熱の消失，白血球の正常化，腹部症状の消失まで継続すべきである（推奨度 1，レベル D）。 **経験的治療** [a] <u>市中発症（軽症）</u> SBT/ABPC（耐性率が 20%以上の場合，推奨しない）[b] CEZ[c]，CTM[c]，CTX，CTRX，cefuroxime（国内未承認）[c] のいずれか（±MNZ の併用 [d]） CMZ[c]，FMOX[c]，SBT/CPZ Ertapenem（国内未承認） CPFX，LVFX，PZFX のいずれか [e]（±MNZ の併用 [d]） MFLX <u>市中発症（中等症）</u> TAZ/PIPC CTRX，CTX，CFPM，CZOP，CAZ のいずれか（±MNZ の併用 [d]）	<u>胆嚢炎および胆管炎（成人）</u> • 急性胆嚢炎または胆管炎疑いの場合，最初の画像検査として超音波検査を実施する（A-I）。 • 感染が疑われ，急性胆嚢炎または胆管炎を発症している可能性がある患者に対しては，推奨抗菌薬を投与するべきであるが，胆管腸吻合をしていない限りは，嫌気性菌に効能を有する薬剤の投与は必要ない（B-II）。 • 急性胆嚢炎により胆嚢摘出術を受けた患者は，胆嚢壁外に感染が認められない限り，24 時間以内に抗菌薬療法を中止する（B-II）。 • 市中発症の胆道感染症では，腸球菌の病原性が示されていないため，腸球菌に対して活性を有する薬剤の投与は必要ない。一部の免疫抑制患者，特に肝臓移植患者には，腸球菌による感染が考えられるため，治療が必要となる場合がある（B-III）。 **経験的治療** • 市中発症の急性胆嚢炎（軽度～中等度）：CEZ，セフロキシム，CTRX の中から単剤で投与する。 • 市中発症の急性胆嚢炎（重度の生理的障害を伴う場合や患者が高齢や易感染状態である場合）や，胆管腸吻合後の急性胆管炎（重症度を問わない）：IPM/CS，MEPM，

Table 8.　胆嚢炎に対する推奨治療薬

急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン（2018）	IDSA/SIS（2010）
SBT/CPZ Ertapenem（国内未承認） CPFX，LVFX，PZFX のいずれか[e]（±MNZ の併用[d]） MFLX **市中発症（重症），医療関連感染[g]** TAZ/PIPC CFPM，CAZ，CZOP のいずれか（±MNZ の併用[d]） IPM/CS，MEPM，DRPM AZT（±MNZ の併用[d]）	DRPM，TAZ/PIPC，CPFX，LVFX，CFPM のいずれかと MNZ を併用する[f]。 • 医療関連胆道感染（重症度を問わない）：IPM/CS，MEPM，DRPM，TAZ/PIPC，CPFX，LVFX，CFPM のいずれかと MNZ の併用。VCM も併用する[f]。

a. 市中発症の重症度分類は，急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン（2018）の重症度判定基準（軽症：Grade I，中等症：Grade II，重症：Grade III）に基づく。
b. ほとんどの *E. coli* は SBT/ABPC に対して耐性であり，北米のガイドラインから除外された。
c. 地域の感受性パターンを考慮して使用する必要がある。
d. 抗嫌気性作用のある薬剤は，胆管空腸吻合が行われている場合に推奨する。カルバペネム系薬，TAZ/PIPC，SBT/ABPC，CMZ，FMOX，SBT/CPZ も同様である。ただし，CLDM に対して *Bacteroides* 属の多くが耐性を示している。
e. フルオロキノロン系薬は，分離菌が感受性である場合，または β-ラクタム系薬に対してアレルギーがある場合に推奨する。
f. フルオロキノロン系薬に対する *E. coli* の耐性率が増加しているため，該当地域の感受性プロファイルや可能であれば患者から分離された菌の感受性データをもとに検討する。
g. VCM や DAP は，市中発症の重症患者と医療関連感染患者において腸球菌感染に対して推奨する。また，LZD と DAP は，医療関連感染患者において，バンコマイシン耐性腸球菌を保菌している場合やバンコマイシンによる治療歴がある場合，もしくは施設・地域においてバンコマイシン耐性腸球菌が流行している場合に推奨する。

急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン（2018）[9]：推奨度とレベルは以下の推奨グレードと文献エビデンスレベルを示す。<推奨グレード>1：強い推奨，2：弱い推奨　<文献エビデンスレベル>A：高い，B：中等度，C：低い
IDSA/SIS（2010）[4]：グレードは以下の推奨グレードと文献エビデンスレベルを示す。<推奨グレード>A：強い推奨，B：中等度の推奨，C：弱い推奨　<文献エビデンスレベル>I：無作為化比較試験，II：非無作為化比較試験やコホート研究など，III：専門家の意見など

Table 9.　膀胱炎・腎盂腎炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA（2011）
<複雑性膀胱炎> • 経口セフェム系薬や経口キノロン系薬など抗菌スペクトルが広く抗菌力に優れている薬剤を選択し，薬剤感受性試験成績の判明後はその結果に基づき，より狭域スペクトルの薬剤に de-escalation する必要がある。 • 難治性感染症では入院加療とし，注射薬も考慮する。 • 通常 7～14 日間の治療期間が必要であるが，症例によっては 21 日間の投与も必要となる。 • 第一選択 CVA/AMPC：経口 250 mg/回，TID，7～10 日間 SBTPC：経口 375 mg/回，TID，7～10 日間 LVFX：経口 500 mg/回，QD，7～10 日間 CPFX：経口 200 mg/回，BID～TID，7～10 日間 TFLX：経口 150 mg/回，TID，7～10 日間 STFX：経口 100 mg/回，QD，7～10 日間 • 第二選択 CFDN：経口 100 mg/回，TID，7～10 日間 CPDX-PR：経口 200 mg/回，BID，7～10 日間 CFPN-PI：経口 100～150 mg/回，TID，7～10 日間 • 難治例 MEPM：点滴静注 0.5 g/回，BID，3～7 日間 DRPM：点滴静注 0.25 g/回，BID，3～7 日間 IPM/CS：点滴静注 0.5 g/回，BID，3～7 日間 CFPM：点滴静注 1 g/回，BID，3～7 日間 CZOP：点滴静注 1 g/回，BID，3～7 日間 TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，BID～TID，3～7 日間 TAZ/CTLZ：点滴静注 1.5 g/回，TID，3～7 日間 [a] LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD，3～7 日間	<腎盂腎炎> • 腎盂腎炎が疑われる患者では，尿培養および感受性試験を行うべきである。経験的治療から始めて，感染性の尿路病原体が分かり次第適切に調整していくべきである(A-III)。 • フルオロキノロン系薬剤に対する市中の泌尿器病原菌の耐性保有率が 10%未満であることが分かっている場合，入院を必要としない患者においては，CPFX：経口，500 mg/回，BID，7 日間投与［初回のみ CPFX（点滴静注，400 mg）の投与をするか否かにかかわらず］は，治療の適切な選択肢である（A-I）。初回のみ点滴静注で投与する場合，静注のフルオロキノロン系薬のかわりに，CTRX（1 g）またはアミノグリコシド系薬（24 時間投与量）などの長時間作用型抗菌薬を使用してもよい（B-III）。フルオロキノロン系薬剤に対する耐性保有率が 10%を超えると考えられる場合には，初回の静脈内投与として，CTRX（1 g）またはアミノグリコシド系薬（24 時間併投与量）など，長時間作用型抗菌薬の使用が推奨される（B-III）。 • フルオロキノロン系薬剤に対する市中の泌尿器病原菌の耐性保有率が 10%未満であることが分かっている場合，入院を必要としない患者においては，CPFX（徐放性 1000 mg/回，QD，7 日間）または

Table 9.　膀胱炎・腎盂腎炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA（2011）
<急性単純性腎盂腎炎> • 腎排泄型の薬剤で，β-ラクタム系薬，キノロン系薬などがある。アミノグリコシド系薬は安全域が狭いため，腎機能低下時には注意を要する。必要に応じて TDM を施行する。 • 「軽症・中等症」は主治医判断で「外来治療可能症例」，「重症」は「入院加療が必要となる症例」を目安とする。 • 治療開始 3 日後を目安に経験的治療の効果を判定し，培養結果が判明次第，definitive therapy に切り替える。 • 閉経後では閉経前と比較して投与期間が長期となる傾向がある。 **軽症・中等症の場合** [b] • グラム陽性球菌が疑われるか検出されている場合 LVFX：経口 500 mg/回，QD，7～14 日間 [c] CPFX：経口 200 mg/回，TID，7～14 日間 [c] TFLX：経口 150 mg/回，TID，7～14 日間 [c] STFX：経口 100 mg/回，BID，7～14 日間 [c] • グラム陰性桿菌が疑われるか検出されている場合 CDTR-PI：経口 200 mg/回，TID，14 日間 CFPN-PI：経口 150 mg/回，TID，14 日間 CPDX-PR：経口 200 mg/回，BID，14 日間 （経口治療開始時にのみ one-time intravenous agent として，CTRX，AMK，PZFX，LVFX の点滴静注も推奨） **重症の場合** [b] • 第一選択 CTM：点滴静注 1～2 g/回，TID～QID（添付文書最大 4 g/日） CTRX：点滴静注 1～2 g/回，QD～BID CAZ：点滴静注 1～2 g/回，TID（添付文書最大 4 g/日） • 第二選択 AMK：筋注または点滴静注 200～400 mg/回，QD[d]	LVFX（750 mg/回，QD，5 日間）などフルオロキノロン系薬の 1 日 1 回の経口投与は，治療の適切な選択肢である（B-II）。フルオロキノロン系薬剤に対する耐性保有率が 10%を超えると考えられる場合には，初回の静脈内投与として，CTRX（1 g）またはアミノグリコシド系薬の（24 時間投与量）など，長時間作用型抗菌薬の使用が推奨される（B-III）。 • 尿路病原体が感受性であることが分かっている場合には，ST［経口，160/800 mg（2 倍力錠剤 1 錠）BID，14 日間］の投与は治療の適した選択肢である（A-I）。感受性が明らかではないが，ST を使用する場合には，初回の静脈内投与として，CTRX（1 g）（B-II）またはアミノグリコシド系薬（24 時間投与量）など，長時間作用型抗菌薬の使用が推奨される（B-III）。 • 経口の β–ラクタム系薬は，他の腎盂腎炎に使用可能な治療薬より有効性が低い（B-III）。経口の β–ラクタム剤を使用する場合は，初回の静脈内投与として，CTRX（1 g）（B-II）またはアミノグリコシド系薬（24 時間投与量）など，長時間作用型抗菌薬の使用が推奨される（B-III）。 • 入院を必要とする腎盂腎炎の女性患者の場合，まずフルオロキノロン系薬，アミノグリコシド系薬（アンピシリン系薬の

Table 9.　膀胱炎・腎盂腎炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA（2011）
PZFX：点滴静注 500～1000 mg/回，BID LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，TID MEPM：点滴静注 1 g/回，TID DRPM：点滴静注 0.5～1 g/回，BID～TID **ESBL 産生菌が疑われるか検出されている場合** FMOX：点滴静注 1 g/回，BID～QID CMZ：点滴静注 1～2 g/回，TID TAZ/CTLZ：点滴静注 1.5 g/回，TID[a] TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，TID MEPM：点滴静注 1 g/回，TID DRPM：点滴静注 0.5～1 g/回，BID～TID <妊婦の腎盂腎炎> • セファロスポリン系薬が推奨される。キノロン系薬は催奇性の問題があり，禁忌である。妊娠初期ではキノロン系薬，テトラサイクリン系薬，ST 合剤，妊娠後期ではサルファ剤を避けるべきとされる。妊婦では投与期間は若干長期となる。 **軽症・中等症の場合** CDTR-PI：経口 200 mg/回，TID，14 日間 CFPN-PI：経口 100～150 mg/回，TID，14 日間 CPDX-PR：経口 100～200 mg/回，BID，14 日間 （経口治療開始時のみ one-time intravenous agent として，CTRX の点滴静注も推奨） **重症の場合** CTM：点滴静注 1～2 g/回，TID～QID（添付文書最大 4 g/日） CAZ：点滴静注 1～2 g/回，TID（添付文書最大 4 g/日） CTRX：点滴静注 1～2 g/回，QD～BID	併用有無にかかわらず），広域セファロスポリン系薬または広域ペニシリン系薬（アミノグリコシド系薬の併用有無にかかわらず），またはカルバペネム系薬などの静脈内投与の抗菌薬で治療すべきである。これらの薬剤の中での選択は，現地の耐性データに基づいて行い，感受性の結果が判明次第，結果に基づいてレジメンを調整していく必要がある（B-III）。

Table 9.　膀胱炎・腎盂腎炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA（2011）
<複雑性腎盂腎炎> • 各施設や地域における薬剤感受性パターンを認識し，適切な薬剤選択を行う。原因菌の推測が困難，かつ多剤耐性菌が検出される可能性も大きいため，経験的治療には広域抗菌薬を選択する。経験的治療では，治療開始 3 日後を目安に効果を判定し，培養結果が判明次第，薬剤感受性試験に基づき薬剤を変更する。治療効果が認められる場合でも，薬剤感受性試験に基づいてより狭域な抗菌薬に de-escalation することが望ましい。 • 解熱などの症状寛解後 24 時間を目処に尿培養感受性結果を参考にして経口抗菌薬に切り替え，合計で 14 日間投与する。 • 第一選択 CAZ：点滴静注 1～2 g/回，TID（添付文書最大 4 g/日） CTRX：点滴静注 1～2 g/回，QD～BID TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，TID • 第二選択 AMK：筋注または点滴静注 200 mg/回，QD[d] PZFX：点滴静注 500～1000 mg/回，BID LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD CFPM：点滴静注 1～2 g/回，TID（添付文書最大 4 g/日） IPM/CS：点滴静注 0.5～1 g/回，BID～TID（添付文書最大 2 g/日） MEPM：点滴静注 0.5～1 g/回，TID DRPM：点滴静注 0.5～1 g/回，BID～TID **ESBL 産生菌が疑われるか検出されている場合** FMOX：点滴静注 1 g/回，BID～QID CMZ：点滴静注 1～2 g/回，TID TAZ/CTLZ：点滴静注 1.5 g/回，TID[a] TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，TID MEPM：点滴静注 0.5～1 g/回，TID DRPM：点滴静注 0.5～1 g/回，BID～TID	

Table 9.　膀胱炎・腎盂腎炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA（2011）

a. β-ラクタマーゼの関与が考えられ，感受性を有する原因菌による感染症である場合に投与する。
b. 経験的治療で 3 日目も無効であった場合，尿培養・薬剤感受性試験により，definitive therapy に切り替える。
c. 地域の単純性尿路感染症分離 *E. coli* のキノロン系薬耐性率が 20%以上の場合，および患者に 6 ヵ月以内の抗菌薬投与歴がある場合は，第二選択薬が推奨される。
d. アミノグリコシド系薬には，ペニシリン系薬を併用してもよい。

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）[8]

IDSA（2011）[23]：IDSA からは泌尿生殖器関連のガイダンスとして 3 つの分類（無症候性細菌尿，単純性膀胱炎と腎盂腎炎，カテーテル関連尿路感染症）でガイダンスが発行されており，JAID/JSC 感染症ガイド（2023）の複雑性膀胱炎に該当する記載がないため，本表では腎盂腎炎のガイダンスのみ記載している。グレードは以下の推奨グレードと文献エビデンスレベルを示す。<推奨グレード>A：強い推奨，B：中等度の推奨，C：弱い推奨　<文献エビデンスレベル>I：無作為化比較試験，II：非無作為化比較試験やコホート研究など，III：専門家の意見など

Table 10.　院内肺炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA/ATS（2016）
原因菌を特定し，definitive therapy を行うことが望ましいが，開始時に病原体が特定できず，経験的治療 が必要となる場合が多い。経験的治療においても，良好な喀痰などの気道検体が得られず，病原体の推測もできない場合と気道検体のグラム染色で病原体が推測できる場合によって，治療方針が異なる。以下は経験的治療を示す。 **<グラム染色等で病原体が推測できない場合>** **重症度が高くなく，耐性菌リスクも低い場合：escalation 治療** • 第一選択 SBT/ABPC：点滴静注 3 g/回，TID～QID CTRX：点滴静注 2 g/回，QD または 1 g/回，BID CTX：点滴静注 1～2 g/回，TID（添付文書最大 4 g/日） • 非定型病原体が疑われる場合，またはβ-ラクタム系薬のアレルギーがある場合 LSFX：点滴静注 初日 300 mg/回，QD，投与 2 日目以降 150 mg/回，QD LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD （キノロン系薬は結核菌に対する抗菌活性を有するため，結核の除外を行ったうえで使用する。LVFX は嫌気性菌に対する抗菌活性が低く，嫌気性菌の関与を疑った場合は使用を避けるか CLDM または MNZ を併用する。） **敗血症があるか，重症度が高い，または耐性菌リスクがある場合：de-escalation 治療** **単剤治療：重症度が高い，または耐性菌のリスクが高い群** • 第一選択 TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，TID～QID CFPM：点滴静注 1～2 g/回，BID～QID（添付文書最大 4 g/日） MEPM：点滴静注 1 g/回，TID DRPM：点滴静注 1 g/回，TID IPM/CS：点滴静注 1 g/回，TID（添付文書最大 2 g/日） TAZ/CTLZ：点滴静注 3 g/回，TID • 第二選択 LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD CPFX：点滴静注 300～400 mg/回，BID（400 mg/回，TID まで増量可）	＜VAP以外の院内肺炎＞ **死亡のリスク[a]が高くなく，MRSA感染のリスク因子[b,c]を保有していない場合** 以下の薬剤から単剤で使用する。 TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，QID[d] CFPM：点滴静注2 g/回，TID[d] LVFX：点滴静注750 mg/回，QD IPM：点滴静注 500 mg/回，QID[d] MEPM：点滴静注1 g/回，TID[d] **死亡のリスク[a]が高くなく，MRSA感染のリスク因子[b,c]を保有している場合** 以下の薬剤のいずれか1剤を使用する。 TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，QID[d] CFPM：点滴静注2 g/回，TID[d] CAZ：点滴静注2 g/回，TID LVFX：点滴静注750 mg/回，QD CPFX：点滴静注400 mg/回，TID IPM：点滴静注 500 mg/回，QID[d] MEPM：点滴静注1 g/回，TID[d]

Table 10.　院内肺炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA/ATS（2016）
（キノロン系薬は結核菌に対する抗菌活性を有するため，結核の除外を行ったうえで使用する。LVFX や CPFX は嫌気性菌に対する抗菌活性が低く，使用を避けるか CLDM または MNZ を併用する。） **多剤治療：重症度が高いと判断され，かつ耐性菌のリスクが高い群** 抗緑膿菌活性を有する β-ラクタム系薬にニューキノロン系薬またはアミノグリコシド系薬を併用する。 • β-ラクタム系薬 TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，TID～QID IPM/CS：点滴静注 1 g/回，TID（添付文書最大 2 g/日） MEPM：点滴静注 1 g/回，TID DRPM：点滴静注 1 g/回，TID CFPM：点滴静注 1～2 g/回，BID～QID（添付文書最大 4 g/日） TAZ/CTLZ：点滴静注 3 g/回，TID ［重篤なペニシリンアレルギーがある場合は，上記 β-ラクタム系薬の代わりに AZT（2 g/回，TID）（添付文書最大 4 g/日）を用いてもよい。］ • 併用薬 CPFX：点滴静注 300～400 mg/回，BID（400 mg/回，TID まで増量可） AMK：点滴静注 15 mg/kg，QD TOB：点滴静注 5 mg/kg，QD GM：点滴静注 5 mg/kg，QD（添付文書最大 5 mg/kg/日・3～4 回に分割） 嫌気性菌の関与が疑われる場合は以下のいずれかを上記に併用する。 CLDM：点滴静注 600 mg/回，BID～QID SBT/ABPC：点滴静注 3 g/回，TID～QID MRSA 感染が疑われる場合は抗 MRSA 薬を用いる。 **<グラム染色等で病原体が推測できる場合>** **グラム陽性菌** 1.　ブドウの房状：ブドウ球菌（MSSA または MRSA）を想定する。	AZT：点滴静注2 g/回，TID 上記のいずれかの薬剤に加えて，VCMまたはLZDのいずれかを使用する。 VCM：点滴静注15 mg/kg，BID～TID（trough値15～20 μg/mLを目指す。重症の場合，ローディングとして25～30 mg/kgを一回投与することも検討する。） LZD：点滴静注600 mg/回，BID • 患者が重度のペニシリンアレルギーを有し，β–ラクタム系抗菌薬ではなくAZTを使用する予定の場合，MSSAをカバーする薬剤を含める。 **死亡のリスクが高いもしくは過去90日以内に経静脈的抗菌薬の投与を受けた場合[a,c]** 以下の薬剤の内 2 剤を併用する。ただし，β-ラクタム系 2 剤では併用しない。 TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，QID[d] CFPM：点滴静注2 g/回，TID[d] CAZ：点滴静注2 g/回，TID[d]

Table 10.　院内肺炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA/ATS（2016）
入院早期（4 日以内）発症で，リスクが低い場合は MSSA を想定して治療を行う。 ・第一選択 CEZ：点滴静注 1～2 g/回，BID～TID（添付文書最大 5 g/日） SBT/ABPC：点滴静注 3 g/回，TID～QID ・第二選択 MINO：点滴静注 100 mg/回，BID CLDM：点滴静注 600 mg/回，BID～QID 耐性リスクが高い，晩期 HAP（入院 5 日以降発症）の場合には MRSA を想定して治療を行う。 ・第一選択 LZD：点滴静注または経口 600 mg/回，BID VCM：点滴静注 初回のみ 25～30 mg/kg の負荷投与。維持量は，腎機能正常例では，20 mg/kg/回，BID。腎機能低下例では，維持量を適宜，用量調節する。目標 AUC：400～600 μg· h/mL に設定し，TDM にて調節する。 TEIC：点滴静注 投与開始 3 日間で 10 mg/kg/回を 5 回投与，4 日目以降，6.7 mg/kg/回，QD（トラフ値 15～30 μg/mL に設定）。投与開始 3 日間で 12 mg/kg/回 を 5 回投与，4 日目以降，6.7 mg/kg/回，QD（トラフ値 20～40 μg/mL に設定） ・第二選択 ABK：点滴静注 5～6 mg/kg/回，QD（トラフ値＜1～2 μg/mL となるよう TDM を施行する） （DAP は肺胞においてサーファクタントで不活化されるため肺炎には適応がない。） 2.　双球菌：肺炎球菌を想定して治療を行う。 ・第一選択 PCG：点滴静注 200～300 万単位/回，QID（添付文書上筋注のみで静注の適応はなし） ABPC：点滴静注 1～2 g/回，TID～QID ・第二選択 CTX：点滴静注 1～2 g/回，BID～TID（添付文書最大 4 g/日） CTRX：点滴静注 2 g/回，QD または 1 g/回，BID LSFX：点滴静注 初日 300 mg，QD，投与 2 日目以降 150 mg，QD LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD	LVFX：点滴静注750 mg/回，QD CPFX：点滴静注400 mg/回，TID IPM：点滴静注 500 mg/回，QID[d] MEPM：点滴静注1 g/回，TID[d] AMK：点滴静注15～20 mg/kg，QD GM：点滴静注5～7 mg/kg，QD TOB：点滴静注5～7 mg/kg，QD AZT：点滴静注2 g/回，TID[e] 上記のいずれかの薬剤に加えて，VCMまたはLZDのいずれかを使用する。 VCM：点滴静注15 mg/kg，BID～TID（trough値15～20 μg/mLを目指す。重症の場合，ローディングとして25～30 mg/kgを一回投与することも検討する。） LZD：点滴静注600 mg/回，BID • MRSA をカバーする薬剤を使用しない場合は，TAZ/PIPC，CFPM，LVFX，IPM，MEPM など MSSA をカバーする薬剤を使用する。Oxacillin（国内

Table 10.　院内肺炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA/ATS（2016）
3.　連鎖状：口腔内レンサ球菌等 PCG：点滴静注 200～300 万単位/回，1 日 4～6 回（添付文書上筋注のみで静注の適応はなし） ABPC：点滴静注 2 g/回，1 日 4～6 回 4.　桿菌（柵状の場合）：*Corynebacterium* 属を想定して治療を行う。 VCM：点滴静注 初回のみ 25～30 mg/kg の負荷投与。維持量は，腎機能正常例では，20 mg/kg/回，BID。腎機能低下例では，維持量を適宜，用量調節する。目標 AUC：400～600 μg· h/mL に設定し，TDM にて調節する。 <u>グラム陰性菌</u> 1.　双球菌：*M. catarrhalis* を想定する。 ・第一選択 SBT/ABPC：点滴静注 3 g/回，TID～QID CTX：点滴静注 1～2 g/回，BID～TID（添付文書最大 4 g/日） CTRX：点滴静注 2 g/回，QD または 1 g/回，BID ・第二選択 LSFX：点滴静注 初日 300 mg，QD，投与 2 日目以降 150 mg，QD LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD CPFX：点滴静注 300～400 mg/回，BID（400 mg/回，TID まで増量可） PZFX：点滴静注 500～1,000 mg/回，BID 2.　小桿菌：*H. influenzae* を想定する。 <u>ABPC 感性</u> ・第一選択 ABPC：点滴静注 1～2 g/回，TID～QID CTX：点滴静注 1～2 g/回，BID～TID（添付文書最大 4 g/日） CTRX：点滴静注 2 g/回，QD または 1 g/回，BID ・第二選択	未承認），nafcillin（国内未承認），CEZ は MSSA が原因菌と分かっている場合には望ましいが，通常は経験的治療としては使用しない。 • 患者が重度のペニシリンアレルギーを有し，β–ラクタム系抗菌薬ではなくAZTを使用する予定の場合，MSSAをカバーする薬剤を含める。 ＜VAP＞ 以下の 1.からグラム陽性菌をカバーする薬剤を 1 つ，2.からグラム陰性菌をカバーする薬剤を 1 つ，3.からグラム陰性菌をカバーする薬剤を 1 つ選択する。 1.　グラム陽性菌をカバーし，抗 MRSA 活性を有する薬剤 VCM：点滴静注 15 mg/kg，BID～TID（trough 値 15～20 μg/mL を目指す。重症の場合，ローディングとして 25～30 mg/kg を一回投与

Table 10.　院内肺炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA/ATS（2016）
LSFX：点滴静注 初日 300 mg，QD，投与 2 日目以降 150 mg，QD LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD CPFX：点滴静注 300～400 mg/回，BID（400 mg/回，TID まで増量可） PZFX：点滴静注 500～1000 mg/回，BID <u>β-ラクタマーゼ産生</u> ・第一選択 SBT/ABPC：点滴静注 3 g/回，TID～QID CTX：点滴静注 1～2 g/回，BID～TID（添付文書最大 4 g/日） CTRX：点滴静注 2 g/回，QD または 1 g/回，BID ・第二選択 LSFX：点滴静注 初日 300 mg，QD，投与 2 日目以降 150 mg，QD LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD CPFX：点滴静注 300～400 mg/回，BID（400 mg/回，TID まで増量可） PZFX：点滴静注 500～1000 mg/回，BID <u>β-ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性</u> ・第一選択 CTX：点滴静注 1～2 g/回，BID～TID（添付文書最大 4 g/日） CTRX：点滴静注 2 g/回，QD または 1 g/回，BID PIPC：点滴静注 2 g/回，TID～QID ・第二選択 LSFX：点滴静注 初日 300 mg，QD，投与 2 日目以降 150 mg，QD LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD CPFX：点滴静注 300～400 mg/回，BID（400 mg/回，TID まで増量可） PZFX：点滴静注 500～1000 mg/回，BID <u>β-ラクタマーゼ産生 CVA/AMPC 耐性</u> ・第一選択 CTX：点滴静注 1～2 g/回，BID～TID（添付文書最大 4 g/日）	することも検討する。）[f] LZD：点滴静注 600 mg/回，BID 2. グラム陰性菌をカバーし，抗緑膿菌活性を有する薬剤（β−ラクタム系薬） TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，QID[d] CFPM：点滴静注 2 g/回，TID[d] CAZ：点滴静注 2 g/回，TID[d] IPM：点滴静注 500 mg/回，QID[d,g] MEPM：点滴静注 1 g/回，TID[d] AZT：点滴静注 2 g/回，TID[e] 3. グラム陰性菌をカバーし，抗緑膿菌活性を有する薬剤（非 β−ラクタム系薬） CPFX：点滴静注 400 mg/回，TID LVFX：点滴静注 750 mg/回，QD AMK：点滴静注 15～20 mg/kg，QD[f,h] GM：点滴静注 5～7 mg/kg，QD[f,h]

Table 10.　院内肺炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA/ATS（2016）
CTRX：点滴静注 2 g/回，QD または 1 g/回，BID TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，TID～QID ・第二選択 LSFX：点滴静注 初日 300 mg，QD，投与 2 日目以降 150 mg，QD LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD CPFX：点滴静注 300～400 mg/回，BID（400 mg/回，TID まで増量可） PZFX：点滴静注 500～1000 mg/回，BID 3.　大桿菌で莢膜を伴う：*Klebsiella* 属を想定する。 <u>ESBL 非産生</u> ・第一選択 CTM：点滴静注 1～2 g/回，BID～TID（添付文書最大 4 g/日） CTX：点滴静注 1～2 g/回，BID～TID（添付文書最大 4 g/日） CTRX：点滴静注 2 g/回，QD または 1 g/回，BID TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，TID～QID ・第二選択 LSFX：点滴静注 初日 300 mg，QD，投与 2 日目以降 150 mg，QD LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD CPFX：点滴静注 300～400 mg/回，BID（400 mg/回，TID まで増量可） PZFX：点滴静注 500～1000 mg，BID <u>ESBL 産生</u> CMZ：点滴静注 1 g/回，TID～QID IPM/CS：点滴静注 0.5～1 g/回，BID～QID（添付文書最大 2 g/日） MEPM：点滴静注 1 g/回，BID～TID BIPM：点滴静注 0.3～0.6 g/回，TID～QID（添付文書最大 1.2 g/日） DRPM：点滴静注 0.5～1 g/回，TID LSFX：点滴静注 初日 300 mg，QD，投与 2 日目以降 150 mg，QD LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD CPFX：点滴静注 300～400 mg/回，BID（400 mg/回，TID まで増量可） PZFX：点滴静注 500～1000 mg/回，BID	TOB：点滴静注 5～7 mg/kg，QD[f,h] コリスチン：点滴静注 5 mg/kg，once（loading）+ 2.5 mg*（1.5*CrCL+30），BID[f,i] ポリミキシン B：点滴静注 2.5～3.0 mg/kg/d（2 回に分けて投与）[f,i]

Table 10.　院内肺炎に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA/ATS（2016）
TAZ/CTLZ：点滴静注 3 g/回，TID 4.　上記以外の桿菌 早期 HAP で耐性リスクが低い場合：大腸菌などの腸内細菌などを想定する。 ・第一選択 SBT/ABPC：点滴静注 3 g/回，TID～QID CTRX：点滴静注 2 g/回，QD または 1 g/回，BID CTX：点滴静注 1～2 g/回，TID（添付文書最大 4 g/日） ・第二選択 LSFX：点滴静注 初日 300 mg，QD，投与 2 日目以降 150 mg，QD（LSFX は緑膿菌に適応を有していない。） LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD 晩期 HAP または耐性リスクがある場合：緑膿菌を含めたブドウ糖非発酵菌を想定する。 ・第一選択 TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，TID～QID CAZ：点滴静注 1 g/回，TID CFPM：点滴静注 1～2 g/回，BID～QID（添付文書最大 4 g/日） ・第二選択 LVFX：点滴静注 500 mg/回，QD CPFX：点滴静注 300～400 mg/回，BID（400 mg/回，TID まで増量可） <u>重症例や ESBL 産生菌の検出歴がある場合</u> MEPM：点滴静注 1 g/回，TID DRPM：点滴静注 1 g/回，TID IPM/CS：点滴静注 1 g/回，TID（添付文書最大 2 g/日） TAZ/CTLZ：点滴静注 3 g/回，TID	

a.　死亡のリスク因子としては，肺炎に伴い換気補助が必要な状態や敗血症性ショックなどがあげられる。

Table 10.　院内肺炎に対する推奨治療

	JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	IDSA/ATS（2016）

b. 過去 90 日以内に経静脈的抗菌薬の投与を受けた場合や *S. aureus* のうち MRSA が占める割合が不明もしくは 20%を超えている施設での治療の場合に MRSA をカバーする薬剤の投与が必要である。MRSA の検出歴も MRSA による感染症のリスクを高める場合がある。MRSA をカバーする薬剤を使用しない場合は，MSSA をカバーする薬剤を含める。
c. 肺の構造的疾患（気管支拡張症や嚢胞性線維症など）を有する場合など，患者がグラム陰性菌による感染のリスク因子を有する場合には，緑膿菌活性をもつ薬剤を 2 種類使用することが推奨される。
d. Extended infusion が有用な場合もある。
e. アズトレオナムは，細菌細胞壁の中でも標的部位が異なるため，他の選択肢がない場合には，β-ラクタム系薬の補助的な薬剤として使用してもよい。
f. 薬物濃度や投与量および／または投与間隔の調整が必要である。
g. 痙攣発作を発症しないよう，体重 70 kg 未満の患者では，用量を下げる必要がある場合がある。
h. メタアナリシスでは，アミノグリコシド系レジメンの投与により，臨床反応率が低下し，死亡率に差はなかった。
i. ポリミキシン系薬は，多剤耐性菌が広まっている地域や本剤の使用に関して該当地域の専門知識を有する場合に限る。

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）[8]
IDSA/ATS（2016）[30]

Table 11.　敗血症に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	Surviving Sepsis Campaign Guidelines（2021）
敗血症の経験的治療は重要であり，疑わしい感染巣ごとに，患者背景，疫学や迅速診断法に基づいて原因微生物を推定した後に，抗菌薬の臓器移行性と耐性菌の可能性を考慮に入れて選択する。また，敗血症においては抗菌薬の de-escalation や中止も重要である。原因微生物が判明した場合に de-escalation の可否を評価し，抗菌薬の中止を検討する際には臨床経過とともに，各種培養結果や血清プロカルシトニン値の低下，感染巣ごとに推奨される治療期間（近年短縮化されてきている）などを参考にする。 感染巣不明の敗血症患者に対する経験的治療を以下に示す。 **<耐性度の高いグラム陰性桿菌のカバーを要しない場合>** CTRX：点滴静注 2 g/回，QD（頭蓋内感染の可能性がある場合は BID） **<耐性度の高いグラム陰性桿菌のカバーを要するとき>** CFPM：点滴静注 2 g/回，BID TAZ/PIPC：点滴静注 4.5 g/回，TID **<グラム陽性菌のカバーを広げる必要があるとき>** VCM：点滴静注 （導入量）20～35 mg/（実測体重 kg）/回 （維持量）15～20 mg/（実測体重 kg）/回，BID **<*Candida* 属のカバーを要するとき>** MCFG：点滴静注 100 mg/回，QD	• 敗血症性ショックの可能性がある，または敗血症の可能性が高い成人には，直ちに（理想的には認知から 1 時間以内に）抗菌薬を投与することを推奨する（敗血症性ショック：強い推奨，低い質のエビデンス。ショックを伴わない敗血症：強い推奨，非常に低い質のエビデンス）。 • ショックを伴わない敗血症の可能性がある成人には，急性疾患の原因が感染性か非感染性かを迅速に評価することを推奨する。（ベストプラクティスステートメント）。 • ショックを伴わない敗血症の可能性がある成人には，時間制限を設けて迅速検査を行い，感染の懸念が続く場合には，敗血症が最初に認識された時点から 3 時間以内に抗菌薬を投与することを提案する（弱い推奨，非常に低い質のエビデンス）。 • 感染症の可能性が低くショックを伴わない成人には，抗菌薬投与を延期し，注意深くモニタリングすることを提案する（弱い推奨，非常に低い質のエビデンス）。 • MRSA のリスクが高い敗血症または敗血症性ショックの成人に対しては，MRSA カバーのない抗菌薬を使用するよりも MRSA カバーのある経験的抗菌薬を使用することを推奨する（ベストプラクティスステートメント）。 • MRSA のリスクが低い敗血症または敗血症性ショックの成人に対して，MRSA カバーのない抗菌薬を使用する場合と比較して，MRSA カバーのある経験的抗菌薬を使用しないことを提案する（弱い推奨，低い質のエビデンス）。 • 敗血症または敗血症性ショックで多剤耐性菌のリスクが高い成人に対し，経験的治療としてグラム陰性菌をカバーし，1 種類以上のグラム陰

Table 11.　敗血症に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	Surviving Sepsis Campaign Guidelines（2021）
<リケッチアや毒素性ショック症候群などを想定するとき> リケッチアに対して： MINO：点滴静注 100 mg/回，BID トキシックショック症候群に対して： CLDM：点滴静注 600 mg/回，TID（ショックを離脱するまで CTRX や VCM に併用する。） レプトスピラに対して： CTRX：点滴静注 2 g/回，QD	性菌治療薬を含む 2 種類の抗菌薬を用いることを提案する（弱い推奨，非常に低い質のエビデンス）。 • 敗血症または敗血症性ショックで多剤耐性菌のリスクが低い成人に対し，経験的治療としてグラム陰性菌治療薬 1 種類の使用と比べ，2 種類のグラム陰性菌治療薬を使用しないことを提案する（弱い推奨，非常に低い質のエビデンス）。 • 敗血症または敗血症性ショックの成人については，原因病原体および感受性が判明したら，グラム陰性菌のダブルカバーを行わないことを提案する（弱い推奨，非常に低い質のエビデンス）。 • 真菌感染のリスクが高い敗血症または敗血症性ショックの成人に対して，抗真菌療法を行わない場合よりも経験的抗真菌療法を行うことを提案する（弱い推奨，低い質のエビデンス）。 • 真菌感染のリスクが低い敗血症または敗血症性ショックの成人に対して，抗真菌療法の経験的使用をしないことを提案する（弱い推奨，低い質のエビデンス）。 • 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して，維持（最初のボーラス投与後）のために従来のボーラス注入よりもβ-ラクタムの長期注入を用いることを提案する（弱い推奨，中等度の質のエビデンス）。 • 敗血症または敗血症性ショックの成人については，一般的な薬物動態/薬力学の原則および薬剤特性に基づいて，抗菌薬の投与戦略を最適化することを推奨する（ベストプラクティスステートメント）。 • 敗血症または敗血症性ショックの成人患者において，抗菌薬 de-escalation のための毎日の再評価を行わずに一定期間治療を行うのではな

Table 11.　敗血症に対する推奨治療

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）	Surviving Sepsis Campaign Guidelines（2021）
	く，de-escalation できるか毎日評価することを提案する（弱い推奨，非常に低い質のエビデンス）。 • 敗血症または敗血症性ショックの初期診断がなされ，適切な感染源コントロールを行なった成人については，抗菌薬投与期間を長くするよりも短くすることを提案する（弱い推奨，非常に低い質のエビデンス）。
JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）[8] Surviving Sepsis Campaign Guidelines（2021）[37]	

Table 12.　海外ガイドラインでの本剤の臨床的位置付けに関する記載

出典	記載の概要
Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections[66]	● カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）に関して，腎盂腎炎および複雑性尿路感染症（cUTI），尿路感染症以外の感染症（カルバペネマーゼの検査結果が利用できないまたは陰性，KPC 産生菌による感染）に対しての治療選択肢として推奨されている。本剤は，OXA-48 産生菌 CRE による感染の唯一の推奨薬とされている。また，単純性膀胱炎に対しては代替薬とされている。 ● 治療困難な耐性緑膿菌（DTR *P. aeruginosa*）に対しては，単純性膀胱炎，腎盂腎炎および cUTI ならびに尿路感染症以外の感染症に対して推奨されている。 ● メタロ β-ラクタマーゼ（MBL）産生菌による感染症に対しては，高頻度で ESBL，AmpC，KPC または OXA-48 が一緒に産生されるため，MBL に作用するアズトレオナムとの併用が推奨されている。
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)[67]	● CRE による重度の感染症において in vitro 検査で感受性を確認された場合に，本剤が選択肢として推奨されている。 ● MBL 産生の CRE による重度の感染症において，新規抗菌薬[a]の単剤治療に耐性が認められた場合，本剤とアズトレオナムの併用療法が推奨されている。

Table 12.　海外ガイドラインでの本剤の臨床的位置付けに関する記載

出典	記載の概要
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[69]	● ESBL および AmpC 産生腸内細菌目細菌による感染症に対して，カルバペネム系抗菌薬の代替薬の一つとして推奨されている。 ● 嫌気性菌または MBL 産生菌による感染症の治療には使用しないことが推奨されている。
日本語版サンフォード感染症治療ガイドーアップデート版[70]	● cUTI では多剤耐性菌感染または全身疾患のリスクが高い患者に対して，経験的治療として本剤を考慮する。 ● 院内肺炎（人工呼吸器関連肺炎を含む）では，カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染が疑われる場合，セフェピム，ピペラシリン／タゾバクタム，メロペネムに代えて本剤の使用を考慮する。 ● 続発性腹膜炎では重症患者の第二選択薬として，本剤およびメトロニダゾールの併用が推奨されている。 ● 成人の敗血症では感染巣が不明で，患者が不安定および／または免疫不全の場合の経験的治療として，ESBL 産生または KPC 産生好気性グラム陰性桿菌の検出率が高い場合，本剤およびバンコマイシンの併用が第一選択薬の一つとして位置付けられている。

a. Ceftazidime-avibactam（本剤），meropenem-vaborbactam，cefiderocol［Ceftazidime-avibactam（本剤），meropenem-vaborbactam は国内未承認］

Table 13.　抗菌薬略語一覧

略語	一般名
ABK	アルベカシン
ABPC	アンピシリン
AMK	アミカシン
AMPC	アモキシシリン
AZT	アズトレオナム
BIPM	ビアペネム
CAZ	セフタジジム

Table 13.　抗菌薬略語一覧

略語	一般名
CDTR-PI	セフジトレン　ピボキシル
CEZ	セファゾリン
CFDN	セフジニル
CFPM	セフェピム
CFPN-PI	セフカペン　ピボキシル
CLDM	クリンダマイシン
CMZ	セフメタゾール
CPDX-PR	セフポドキシム　プロキセチル
CPFX	シプロフロキサシン
CTM	セフォチアム
CTRX	セフトリアキソン
CTX	セフォタキシム
CVA/AMPC	クラブラン酸・アモキシシリン
CZOP	セフォゾプラン
DAP	ダプトマイシン
DRPM	ドリペネム
FMOX	フロモキセフ
GM	ゲンタマイシン
IPM	イミペネム
IPM/CS	イミペネム・シラスタチン
LSFX	ラスクフロキサシン
LVFX	レボフロキサシン
LZD	リネゾリド
MCFG	ミカファンギン
MEPM	メロペネム
MFLX	モキシフロキサシン
MINO	ミノサイクリン
MNZ	メトロニダゾール
PCG	ベンジルペニシリン

Table 13.　抗菌薬略語一覧

略語	一般名
PIPC	ピペラシリン
PZFX	パズフロキサシン
SBT/ABPC	スルバクタム・アンピシリン
SBT/CPZ	スルバクタム・セフォペラゾン
SBTPC	スルタミシリン
ST	スルファメトキサゾール・トリメトプリム
STFX	シタフロキサシン
TAZ/CTLZ	タゾバクタム・セフトロザン
TAZ/PIPC	タゾバクタム・ピペラシリン
TEIC	テイコプラニン
TFLX	トスフロキサシン
TOB	トブラマイシン
VCM	バンコマイシン

JAID/JSC 感染症治療ガイド（2023）[8]

7. 参考文献

1 Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. Drugs. 2005;65(12):1611-20.

2 Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. Surg Infect (Larchmt). 2017;18(1):1-76.

3 Schein M. Management of intra-abdominal abscesses. In:Holzheimer RG, Mannick JA, editors. Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Munich: Zuckschwerdt; 2001.

4 Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. 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. Clin Infect Dis. 2010;50(2):133-64.

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）. 日本化学療法学会雑誌 66(1).

6 Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. World J Emerg Surg. 2014;9:37.

7 竹末 芳生. 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. 日本外科感染症学会雑誌. 2019;16(2):80-6.

8 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023. 第 1 版. 東京: 日本感染症学会・日本化学療法学会;2023.

9 高田 忠敬, 編. ―TG18 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. 東京: 医学図書出版;2018.

10 Lardière-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, et al. Hepatic abscess: Diagnosis and management. J Visc Surg. 2015;152(4):231-43.

11 高橋 百合美, 影山 富士人, 竹平 安則, 他. 過去 10 年間における当院肝膿瘍症例の検討. 肝臓. 2008;49(3):101-7.

12 宮里 賢. 肝膿瘍における経皮的治療の検討. 肝臓. 2021;62(7):433-5.

13 Kuo SH, Lee YT, Li CR, et al. Mortality in Emergency Department Sepsis score as a prognostic indicator in patients with pyogenic liver abscess. Am J Emerg Med. 2013;31(6):916-21.

14 Singh S, Chaudhary P, Saxena N, et al. Treatment of liver abscess: prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. Ann Gastroenterol. 2013;26(4):332-9.

15 重福 隆太, 渡邊 綱正, 服部 伸洋, 他. 過去 20 年間における肝膿瘍 153 例の臨床的検討. 肝臓. 2018;59(9):466-80.

[16] Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, et al. editors. 日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2023（第 53 版）. 第 1 版. 東京: ライフサイエンス出版; 2023.

[17] セフタジジム静注用 0.5g「サワイ」 セフタジジム静注用 1g「サワイ」 添付文書（2020 年 10 月改訂：第 11 版）

[18] US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for industry: complicated urinary tract infections: developing drugs for treatment. Revision 1. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Jun 2018.

[19] Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. EAU guidelines on urological infections. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023.

[20] Sako A, Yasunaga H, Matsui H, et al. Hospitalization for urinary tract infections in Japan, 2010-2015: a retrospective study using a national inpatient database. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1048.

[21] Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, et al. Descriptive Epidemiology and Outcomes of Hospitalizations With Complicated Urinary Tract Infections in the United States, 2018. Open Forum Infect Dis. 2022;9(1):ofab591.

[22] Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsioulos DI, et al. Acute pyelonephritis in adults: prediction of mortality and failure of treatment. Arch Intern Med. 2003;163(10):1206-12.

[23] Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. 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. Clin Infect Dis. 2011;52(5):e103-20.

[24] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. 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. Clin Infect Dis. 2016;63(5):e61-e111.

[25] US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for industry: hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia: developing drugs for treatment. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Jun 2020.

[26] American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):388-416.

[27] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med. 2014;370(13):1198-208.

[28] Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. Chest. 2005;128(6):3854-62.

[29] 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会, 編. 成人肺炎診療ガイドライン 2017. 東京: 日本呼吸器学会; 2017.

[30] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. 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. Clin Infect Dis. 2016;63(5):e61-e111.

[31] 荒川 創一, 笠井 正志, 河合 伸, 他; 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会. 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―. 日本化学療法学会雑誌. 2018;66(1):82-117.

[32] 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智明, 他; 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本集中治療医学会雑誌. 2021;28 Suppl.

[33] Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al; Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. Ann Emerg Med. 2006;48(1):28-54.

[34] Fujishima S, Gando S, Saitoh D, et al; Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry (JAAM SR) Study Group. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines. J Infect Chemother. 2014;20(2):115-20.

[35] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020;395(10219):200-211.

[36] Imaeda T, Nakada TA, Takahashi N, et al. Trends in the incidence and outcome of sepsis using data from a Japanese nationwide medical claims database-the Japan Sepsis Alliance (JaSA) study group-. Crit Care. 2021;25(1):338.

[37] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021;47(11):1181-247.

[38] Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. Clin Infect Dis. 2010;51 Suppl 1:S81-7.

[39] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. 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. Clin Infect Dis. 2016;63(5):e61-e111.

[40] Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, et al; Participants of the 3rd World Healthcare-Associated Infections Forum. Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. Antimicrob Resist Infect Control. 2012;1(1):11.

[41] Morrissey I, Hackel M, Badal R, et al. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. Pharmaceuticals (Basel). 2013;6(11):1335-46.

[42] Giske CG, Monnet DL, Cars O, et al. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(3):813-21.

[43] Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(1):1-12.

[44] 石井 良和. β-ラクタマーゼの機能分類. 日本臨床微生物学雑誌. 2014;24(3):171-9.

[45] Goodlet KJ, Nicolau DP, Nailor MD. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. Ther Clin Risk Manag 2016;12:1811-26.

[46] Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. Med Mal Infect. 2014;44(2):51-6.

[47] World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014.

[48] Huang TD, Berhin C, Bogaerts P, et al; multicentre study group. Prevalence and mechanisms of resistance to carbapenems in Enterobacteriaceae isolates from 24 hospitals in Belgium. J Antimicrob Chemother. 2013;68(8):1832-7.

[49] López-Camacho E, Gómez-Gil R, Tobes R, et al. Genomic analysis of the emergence and evolution of multidrug resistance during a Klebsiella pneumoniae outbreak including carbapenem and colistin resistance. J Antimicrob Chemother. 2014;69(3):632-6.

[50] Robert J, Pantel A, Mérens A, et al; ONERBA's Carbapenem Resistance Study Group. Incidence rates of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae clinical isolates in France: a prospective nationwide study in 2011–12. J Antimicrob Chemother. 2014;69(10):2706-12.

[51] MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum β-lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. J Hosp Med. 2014;9(4):232-8.

[52] Pierard D, Stone GG. In vitro antimicrobial susceptibility of clinical respiratory isolates to ceftazidime-avibactam and comparators (2016-2018). BMC Infect Dis. 2021;21(1):600.

[53] Potron A, Poirel L, Rondinaud E, et al. Intercontinental spread of OXA-48 beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae over a 11-year period, 2001 to 2011. Euro Surveill. 2013;18(31):20549.

[54] Berrazeg M, Jeannot K, Ntsogo Enguéné VY, et al. Mutations in β-Lactamase AmpC Increase Resistance of Pseudomonas aeruginosa Isolates to Antipseudomonal Cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10):6248-55.

[55] Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol Rev. 2009;22(4):582-610.

[56] Cuzon G, Naas T, Villegas MV, et al. Wide dissemination of *Pseudomonas aeruginosa* producing β-Lactamase bla$_{KPC-2}$ gene in Colombia. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(11):5350-3.

[57] Nichols WW, de Jonge BLM, Kazmierczak KM, et al. *In Vitro* Susceptibility of Global Surveillance Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014). Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(8):4743-9.

[58] Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum β-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection. Arch Intern Med. 2005;165(12):1375-80.

[59] Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β-lactamases. Clin Infect Dis. 2004;39(1):31-7.

[60] Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2007:60(5);913-20

[61] Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-β-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(10):4085-91.

[62] Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, et al. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis. 2014;20(7):1170-5.

[63] Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, et al; Canadian Critical Care Trials Group. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or Pseudomonas aeruginosa: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. J Crit Care. 2008;23(1):18-26.

[64] Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B, et al. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients – Review of the literature from a clinical perspective. Crit Rev Microbiol. 2016;42(1):1-16.

[65] ザバクサ配合点滴静注用添付文書（2019 年 12 月改定：第 2 版）

[66] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. Infectious Diseases Society of America 2023; Version 3.0. Available at https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/.（2024 年 3 月 6 日確認）

[67] Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. 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). Clin Microbiol Infect 2022;28(4):521-47.

[68] Aktas Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with β-lactams against Gramnegative bacteria, including OXA-48 β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. Int J Antimicrob Agents 2012;39:86–9.

[69] Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, et al. 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. J Antimicrob Chemother 2018;73(Suppl 3):iii2–iii78.

[70] 日本語版サンフォード感染症治療ガイドーアップデート版. https://lsp-sanford.jp/sguide/index.php.（2024 年 3 月 6 日確認）