TABLE OF CONTENTS

1. 緒言 2

1. 緒言

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

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

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

細菌の細胞壁のペプチドグリカン合成の阻害剤であるセフタジジムとアビバクタムを併用することでセフタジジムをβラクタマーゼによる分解から保護して耐性に対抗する。その結果，セフタジジム・アビバクタムの抗菌スペクトルは、セフタジジム耐性，多くのカルバペネム耐性および多剤耐性菌株を含む臨床的に重要な *Enterobacteriaceae* および *P.aeruginosa* のβラクタマーゼ産生分離株に対しても活性を示す。セフタジジム・アビバクタムは *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* および *Neisseria* spp.に対しても強力な抗菌活性を示すが，*Acinetobacter* spp.は一般的に感受性を示さず，VIM または NDM 型などのメタロβラクタマーゼ産生菌には活性を示さない。

今回の申請にあたり，セフタジジム・アビバクタムの有効性および安全性に関する特徴を明らかにする目的で，薬理，薬物動態および毒性の各非臨床試験を実施した。

セフタジジム・アビバクタムの効能・効果および用法・用量ならびに化学構造式は添付文書（案）（CTD 1.8.1）に記載した。

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
本項で使用する用語・略語 4
1. まとめ 5
2. 効力を裏付ける試験 7
2.1. セフタジジム・アビバクタム（セフタジジムとアビバクタムの併用）の抗菌活性 7
2.2. 作用機序 17
2.2.1. セフタジジムの作用機序 17
2.2.2. アビバクタムの作用機序 17
2.2.3. アビバクタムによるβラクタマーゼ阻害の生化学 18
2.2.4. *ampC* の誘導 18
2.2.5. アビバクタムのβラクタマーゼに対するスペクトラム 19
2.2.6. 研究室で作製した単一のβラクタマーゼ産生菌におけるアビバクタムのスペクトラム 19
2.2.7. 単一および複数のβラクタマーゼ遺伝子を保有するグラム陰性臨床分離株に対するアビバクタムのスペクトラム 21
2.3. セフタジジム・アビバクタムに対する耐性 23
2.4. セフタジジム・アビバクタムの抗菌特性 25
2.5. 動物モデルおよび薬物動態/薬力学（PK/PD） 26
2.5.1. セフタジジム・アビバクタムの薬物動態/薬力学（PK/PD） 30
2.5.1.1. PK/PD 評価の原理 30
2.5.1.2. セフタジジムの PK/PD 32
2.5.1.3. 好中球減少マウスの大腿部感染におけるセフタジジム・アビバクタムの PK/PD 32
2.5.1.4. 好中球減少マウスにおける肺感染での PK/PD 33
2.5.1.5. マウス肺気道上皮被覆液（ELF）へのセフタジジムおよびアビバクタムの浸透性 34
2.5.1.6. 患者の推定母集団に関する PK/PD 目標達成解析に用いられたセフタジジム・アビバクタムのセフタジジム *f*T>MIC およびアビバクタム *f*T>C_T (1mg/L) 34
2.5.1.7. 院内肺炎に対する PK/PD の適用と PK/PD 目標達成の推定 35
3. 副次的薬理試験 35

4. 安全性薬理試験 36
4.1. 中枢神経系 36
4.2. 心血管系 37
4.2.1. hERG チャネル 37
4.2.2. 血圧および心拍数 37
4.2.3. イヌのテレメトリー試験 37
4.3. 呼吸器系 37
4.4. 胃腸管系 38
4.5. 腎・泌尿器系 38
4.6. その他の試験 38
5. 薬力学的薬物相互作用 39
6. 考察および結論 39
6.1. 効力を裏付ける試験 39
6.2. 副次的薬理試験および安全性薬理試験 41
参考文献 42

LIST OF TABLES

Table 1. 国内第 3 相試験（C3591036 試験）で得られた臨床分離株に対する抗菌活性 8
Table 2. ATLAS Global Surveillance (2012-2021)：国内外で収集した臨床分離株に対するセフタジジム・アビバクタムの抗菌活性 11
Table 3 ベースライン時に腹腔内感染部位および血液から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; RECLAIM 試験） 12
Table 4 ベースライン時に腹腔内感染部位および血液から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; RECLAIM3 試験） 12
Table 5 ベースライン時に尿路感染部位から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; RECAPTURE 試験） 13
Table 6 ベースライン時に尿路感染部位から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; RECAPTURE 試験）：日本人集団 13
Table 7 ベースライン時に呼吸器感染部位または血液から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; REPROVE 試験） 14
Table 8 ベースライン時に呼吸器感染部位または血液から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; REPROVE 試験）：日本人集団 14
Table 9 ベースライン時に腹腔内感染部位および血液から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; REPRISE 試験） 15

Table 10 ベースライン時に尿路感染部位から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; REPRISE 試験)..... 15
Table 11 ベースライン時に腹腔内感染部位および血液から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; C3591036 試験）..... 16
Table 12. ATLAS Global Surveillance (2012-2021): アジア・太平洋地域で収集した臨床分離株に対するセフタジジム・アビバクタムの抗菌活性（2012 年および 2021 年）..... 16
Table 13. アビバクタムおよびセフタジジム・アビバクタムを用いた動物感染モデル試験..... 26
Table 14. マウス敗血症モデルにおける *K. pneumoniae* (bla_{KPC-2} および $bla_{SHV-varinats}$)に対するセフタジジム・アビバクタムの効果..... 27
Table 15. 好中球減少 CD-1 雌マウスの大腿にセフタジジム耐性 *P. aeruginosa* を感染させ，2 時間毎にセフタジジムを投与した時の静菌作用および殺菌作用とアビバクタムの血漿中濃度の関連..... 33
Table 16. 大腿部および肺感染させた CD-1 雌マウスにおける気道上皮被覆液（ELF）と血漿の間でのセフタジジムおよびアビバクタムの曝露量比較..... 34
Table 17. アビバクタムのトキシコキネティクスパラメータ（[redacted].625/4 試験）..... 37
Table 18. アビバクタムのトキシコキネティクスパラメータ（[redacted].622/4 試験）..... 38
Table 19. アビバクタムのトキシコキネティクスパラメータ（AA40059 試験）..... 38

LIST OF FIGURES

Figure 1. アビバクタムの化学構造..... 17
Figure 2. クラブラン酸，スルバクタムおよびタゾバクタムの化学構造..... 18
Figure 3. ヒト血漿中濃度をシミュレートした好中球減少マウスの大腿における *P. aeruginosa* に対するセフタジジム・アビバクタムおよびセフタジジム単独の有効性..... 29
Figure 4. アビバクタムの閾値濃度（C_T）の概念..... 31

本項で使用する用語・略語

略号および用語の定義一覧	
$\%fT>C_T$	percentage of the dosing interval that the free drug concentration (of avibactam) is greater than the critical threshold concentration (for avibactam)：（アビバクタムの）非結合型薬物濃度が（アビバクタムの）C_Tを上回る時間の投与間隔に対する割合
$AUC_{(0-t)}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to last time point：0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
CAMHB	cation-adjusted Mueller Hinton broth：陽イオン調整ミュラーヒントンブロス
CFU	colony forming unit
cIAI	complicated intra-abdominal infection：複雑性腹腔内感染症
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
C_T	threshold concentration：閾値濃度
cUTI	complicated urinary tract infection：複雑性尿路感染症
ED_{50}	median effective dose：50%有効量
ELF	Epithelial lining fluid：気道上皮被覆液
ESBL	Extended spectrum β-lactamases：基質特異性拡張型βラクタマーゼ
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IMP	Imipenem-hydrolyzing carbapenemase, class B metallo-β-lactamase：イミペネムを加水分解するカルバペネマーゼ（クラス B メタロβラクタマーゼ）
Kd	解離定数
MBC	Minimum bactericidal concentration：最小殺菌濃度
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
MIC_{90}	the concentrations that inhibited 90% of the isolates：90%の菌株の発育を阻止した MIC
NDM	New Delhi Metallo-β-Lactamase：ニューデリー・メタロβラクタマーゼ
PAE	post-antibiotic effect：抗菌作用持続効果
PBP	penicillin binding protein：ペニシリン結合タンパク質
PK/PD	pharmacokinetic/pharmacodynamic：薬物動態/薬力学
PTA	probability of PK/PD target attainment：PK/PD 目標達成確率
q2h	quaque 2 hora：2 時間毎
q8h	quaque 8 hora：8 時間毎
RECAPTURE	D4280C00002 試験および D4280C00004 試験（複雑性尿路感染症を対象とした第 3 相試験）
RECLAIM	D4280C00001 試験および D4280C00005 試験（複雑性腹腔内感染症を対象とした第 3 相試験）
RECLAIM3	D4280C00018 試験（複雑性腹腔内感染症を対象とした第 3 相試験）
REPRISE	D4280C00006 試験（セフタジジム耐性グラム陰性菌による複雑性尿路感染症および複雑性腹腔内感染症を対象とした第 3 相試験）
REPROVE	D4281C00001 試験（人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎を対象とした第 3 相試験）
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
VIM	Verona integron-encoded class B Metallo-β-Lactamase：インテグロンにコードされている Verona クラス B メタロβラクタマーゼ

1. まとめ

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

第 3 相試験（国際共同試験および国内試験）[a]および 2012 年から 2021 年における国際サーベイランスから得られた臨床分離株での in vitro 感受性試験の結果に基づき，セフタジジム・アビバクタムの抗菌活性を検討した。セフタジジム・アビバクタムの抗菌活性は国内外で同程度であり，申請予定の適応菌種である大腸菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，モルガネラ・モルガニー，プロビデンシア属，インフルエンザ菌，緑膿菌に対して MIC_{90} 値 8 mg/L 以下で抗菌活性を示した。また，国際サーベイランスの結果から，近年においても適応菌種に対するセフタジジム・アビバクタムの抗菌活性に経年変化は認められず，セフタジジム・アビバクタムの国際共同試験での臨床試験結果と同程度の抗菌作用を有すると考えられた。

βラクタマーゼの阻害により in vitro ではセフタジジムの抗菌活性が回復する。アビバクタムとセフタジジムを併用することにより，1 つまたは複数のβラクタマーゼをコードする遺伝子を持つ *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* の臨床分離株に対するセフタジジムの MIC が回復する。臨床的に重要な多くのβラクタマーゼに対するこの阻害により，世界的または各地域で同時期に収集した腹腔内感染症，尿路感染症および院内肺炎を含むさまざまなタイプの感染症から分離した *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* に対するセフタジジム・アビバクタムの MIC_{90} は≤8 mg/L であった。

セリンβラクタマーゼが関与するメカニズムによってセフタジジム耐性を獲得した *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* 分離菌に対して，アビバクタムがセフタジジムの MIC を低下させ感受性を回復させる現象は動物感染モデルにおいてもみられた。すなわち，動物感染モデルにおいてアビバクタムはセフタジジムの抗菌活性を促進するのに十分な濃度で腹腔，腎臓および肺の感染部位に到達した。アビバクタムの PD 目標達成確率を予測するために使用される PK/PD パラメータを *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* を用いた hollow fiber 試験および in vivo モデルで確立した。βラクタム/βラクタマーゼ阻害薬の併用に関しては Dudley[1]によって提唱され，また，その作用機序に基づき，アビバクタムの PK/PD はβラクタマーゼを阻害することでセフタジジムの抗菌活性を回復させると想定することは妥当であった。すなわち，セフタジジムの抗菌活性が必要な場合にはアビバクタムは特定の阻害濃度閾値以上で存在する必要がある。そこで，βラクタマーゼ活性の阻害を維持し菌の再増殖を防ぐのに必要なアビバクタム

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

の閾値濃度（C_T）を検討する hollow fiber 試験を用いて実験的検証を試みたところ，アビバクタムの PK/PD は T> C_T（閾値濃度を超える時間）で表すことができるという仮説が確認され，*Enterobactericeae* の多数のβラクタマーゼ産生株に対するこの C_T の値を決定した。実験条件により 0.3～0.5 mg/L という値が得られ（CAZ104-M2-046 試験）[2]，セフタジジムの抗菌活性を回復するために必要な最小値は 0.5 mg/L であると結論付けられた。また，好中球減少マウスへの *P. aeruginosa* 感染の用量分画試験の結果から，アビバクタムの適切な C_T を 1 mg/L とした（CAZ-AVI-M1-066 試験）。この値は前述の *Enterobactericeae* から得られた C_T = 0.5 mg/L に比べて保守的な値であるが，PK/PD 目標達成確率（PTA）解析に使用した。アビバクタムの C_T=1 mg/L を維持する必要がある時間はセフタジジムの PK/PD 指標に適した時間に等しく，セフタジジム・アビバクタムが MIC を上回る必要のある時間（*f*T> MIC）は投与間隔の 50%（50%*f*T> MIC）であった。50%*f*T> MIC はセフタジジムの PTA 解析で使用される重要な値として繰り返し採用されているため，50%*f*T> MIC がセフタジジムに関して選択された。特に，50%*f*T> MIC は重要な PK/PD 指標であり，European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（EUCAST）および Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）による臨床でのセフタジジムのブレイクポイントの設定に用いられた。50%*f*T>1 mg/L は好中球減少マウスへの *P. aeruginosa* の大腿部感染においても 1 桁の菌数減少（1-log kill）を達成し，好中球減少マウスへの *P. aeruginosa* の肺感染において 2-log kill を達成する 30%*f*T>1 mg/L よりも高値であった。これらのアビバクタムおよびセフタジジムの PK/PD 指標を用いて，第 3 相臨床試験の用量を設定した（CTD 2.7.2.3）。投与の用量・用法は患者の 90%以上で 8 mg/L のセフタジジム-アビバクタム MIC（*P. aeruginosa* の MIC_{90}）に対するセフタジジムおよびアビバクタムの薬力学的曝露目標を達成するように設計された。患者の母集団 PK モデルと PTA の予測は CTD 2.7.2.3 に要約されている。

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

アビバクタムの望ましくない薬力学的特性を検討するために副次的薬理試験および安全性薬理試験を行った。心血管系，呼吸器系，中枢神経系，腎・泌尿器系および胃腸管系に対するアビバクタムの影響を検討する目的で安全性薬理試験を実施した。すべての重要な試験は GLP 規則ならびに ICHS7A および S7B ガイドラインに従って実施した。消化管に関する試験でアビバクタムを経口投与したことを除いては，すべての in vivo 試験は静脈内投与で実施した。セフタジジム/アビバクタムの薬理学的標的は細菌であるため，標準的に安全性評価に用いられる動物種のラットおよびイヌを選択した。動物種によらずアビバクタムは主に尿中に未変化体として排泄され，in vitro ではアビバクタムはほとんど代謝されない。また，ヒトでは循環血中に代謝物はみられなかった。これらのことから，in vivo 試験の動物種にはラットとイヌが適していると考えられた。

In vitro 試験でアビバクタムは様々な受容体，酵素（ヒトのセリンプロテアーゼを含む），トランスポーターおよびイオンチャネルに対して阻害作用を示さなかった。ラットでは，アビバクタムは 1000 mg/kg まで自律神経，行動および運動機能に影響を与えず（Irwin 試験），呼吸機能への影響もみられなかった。アビバクタム 1000 mg/kg では胃腸管における変化（脱糞/下痢）がみられた（Irwin 試験）。ラットを用いた腎・泌尿器系への影響を検討した試験では，ア

ビバクタムのナトリウム塩を投与したことに起因すると考えられた用量依存的な尿中ナトリウムの増加を除いては 1000 mg/kg まで影響はみられなかった。アビバクタムは HEK293 細胞において hERG 電流に影響を及ぼさず，覚醒下でのテレメトリー記録でイヌの心血管系および心電図パラメータにも影響はみられなかった。ラットにアビバクタムをボーラス静脈内投与したときに，軽微な血圧上昇がみられたが，投与終了から約 2 分間のみにみられた一過性の変化であった。アビバクタムのラット経口投与では腸管輸送能が統計学的に有意に低下した。以上の結果から，アビバクタムは許容可能な副次薬理学的および安全性薬理学的非臨床プロファイルを有すると考えられた。

セフタジジムは市販のβラクタム系抗生物質であり，βラクタム系抗生物質として非臨床および臨床での安全性プロファイルが確立されている。このことおよびアビバクタムには安全性に関する懸念がないことが毒性試験により確認されていることから、セフタジジムおよびアビバクタムの併用投与による安全性薬理試験は実施されていない。

2. 効力を裏付ける試験

（概要表 2.6.3.2）

2.1. セフタジジム・アビバクタム（セフタジジムとアビバクタムの併用）の抗菌活性

セフタジジム・アビバクタムの抗菌スペクトラムおよび抗菌活性を評価した。国内第 3 相試験（C3591036 試験）で 2021 年から 2022 年に得られた臨床分離株に対するセフタジジム・アビバクタムの MIC を Table 1 に示した。薬剤感受性測定は，CLSI の方法に準じた微量液体希釈法で測定した。分離された適応菌株（大腸菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，プロテウス属および緑膿菌）に対するセフタジジム・アビバクタムの MIC 範囲は≤0.008～4 mg/L であった。

Table 1.　国内第3相試験（C3591036試験）で得られた臨床分離株に対する抗菌活性

Pathogen (N)	Drug	MIC range (mg/L)	MIC_{50} (mg/L)	MIC_{90} (mg/L)
Enterobacter aerogenes (2)	Ceftazidime-avibactam	0.12 - 0.12	-	-
	Ceftazidime	0.12 - 0.25		
	Amikacin	2 - 4		
	Ampicillin	64 - >128		
	Cefepime	≤0.03 - 0.06		
	Ceftriaxone	0.12 - 0.25		
	Levofloxacin	0.06 - 0.06		
	Meropenem	0.03 - 0.03		
	Ampicillin/sulbactam	8 - 16		
	Ceftolozane/tazobactam	0.25 - 0.5		
	Piperacillin/tazobactam	2 - 4		
Escherichia coli (30)	Ceftazidime-avibactam	≤0.008 - 0.25	0.12	0.12
	Ceftazidime	0.06 - 1	0.25	0.25
	Amikacin	2 - 8	4	4
	Ampicillin	2 - >128	4	>128
	Cefepime	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06
	Ceftriaxone	≤0.03 - 0.5	0.06	0.12
	Levofloxacin	0.03 - 16	0.06	8
	Meropenem	0.008 - 0.03	0.015	0.015
	Ampicillin/sulbactam	1 - 32	4	16
	Ceftolozane/tazobactam	0.12 - 0.5	0.12	0.25
	Piperacillin/tazobactam	1 - 4	2	4
Klebsiella oxytoca (1)	Ceftazidime-avibactam	0.06	-	-
	Ceftazidime	0.06		
	Amikacin	1		
	Ampicillin	64		
	Cefepime	≤0.03		
	Ceftriaxone	0.06		
	Levofloxacin	0.03		
	Meropenem	0.03		
	Ampicillin/sulbactam	8		
	Ceftolozane/tazobactam	0.12		
	Piperacillin/tazobactam	1		

Table 1.　国内第3相試験（C3591036試験）で得られた臨床分離株に対する抗菌活性

Pathogen (N)	Drug	MIC range (mg/L)	MIC_{50} (mg/L)	MIC_{90} (mg/L)
Klebsiella pneumoniae (5)	Ceftazidime-avibactam	0.12 - 0.25	-	-
	Ceftazidime	0.12 - 0.25		
	Amikacin	1 - 1		
	Ampicillin	64 - >128		
	Cefepime	≤0.03 - 0.06		
	Ceftriaxone	0.06 - 0.12		
	Levofloxacin	0.06 - 1		
	Meropenem	0.015 - 0.03		
	Ampicillin/sulbactam	8 - 8		
	Ceftolozane/tazobactam	0.12 - 0.25		
	Piperacillin/tazobactam	2 - 4		
Proteus mirabilis (1)	Ceftazidime-avibactam	0.03	-	-
	Ceftazidime	≤0.03		
	Amikacin	2		
	Ampicillin	0.5		
	Cefepime	≤0.03		
	Ceftriaxone	≤0.03		
	Levofloxacin	0.03		
	Meropenem	0.03		
	Ampicillin/sulbactam	0.5		
	Ceftolozane/tazobactam	0.25		
	Piperacillin/tazobactam	0.12		
Proteus penneri (1)	Ceftazidime-avibactam	0.03	-	-
	Ceftazidime	0.06		
	Amikacin	4		
	Ampicillin	>128		
	Cefepime	0.06		
	Ceftriaxone	0.12		
	Levofloxacin	0.06		
	Meropenem	0.06		
	Ampicillin/sulbactam	16		
	Ceftolozane/tazobactam	0.5		
	Piperacillin/tazobactam	0.5		

Table 1.　国内第3相試験（C3591036試験）で得られた臨床分離株に対する抗菌活性

Pathogen (N)	Drug	MIC range (mg/L)	MIC_{50} (mg/L)	MIC_{90} (mg/L)
Proteus vulgaris (1)	Ceftazidime-avibactam	0.06	-	-
	Ceftazidime	0.06		
	Amikacin	2		
	Ampicillin	>128		
	Cefepime	0.06		
	Ceftriaxone	0.06		
	Levofloxacin	0.06		
	Meropenem	0.06		
	Ampicillin/sulbactam	16		
	Ceftolozane/tazobactam	0.5		
	Piperacillin/tazobactam	0.5		
Pseudomonas aeruginosa (6)	Ceftazidime-avibactam	2 - 4	-	-
	Ceftazidime	2 - 4		
	Amikacin	1 - 4		
	Ampicillin	-		
	Cefepime	2 - 4		
	Ceftriaxone	-		
	Levofloxacin	0.5 - 0.5		
	Meropenem	0.12 - 1		
	Ampicillin/sulbactam	-		
	Ceftolozane/tazobactam	0.5 - 1		
	Piperacillin/tazobactam	4 - 16		

MIC_{50} および MIC_{90} は 10 例以上分離された菌種についてのみ算出した。
出展：C3591036 試験総括報告書, Table 14.2.2.8.1

アビバクタムは非βラクタム系セリンβラクタマーゼ阻害薬であり，単剤では抗菌活性をもたない[3,4]が，セフタジジムと併用することにより，臨床上重要な菌種である *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* のβラクタマーゼ産生分離株に対してセフタジジムの抗菌活性が回復する[5,6,7]。すなわち，セフタジジム・アビバクタムは通常，セフタジジム耐性の菌株および *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* のカルバペネム耐性臨床分離株に対して活性を示す。さらに，セフタジジム・アビバクタムは *Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* に対して in vitro で強い抗菌活性を示す（MIC_{90} はそれぞれ 0.06 mg/L および 0.25 mg/L）が，*Acinetobacter* spp.は通常感受性を示さない（CAZ-AVI-M2-106 試験）[6]。

セフタジジム・アビバクタムの活性はグラム陽性菌に対してはセフタジジム単独と類似している（CAZ-AVI-M2-069 試験，CAZ-AVI-M2-093 試験）。感受性菌株には *Streptococcus pyogenes*（MIC_{90}：0.25 mg/L，CAZ-AVI-M2-106 試験），*Streptococcus agalactiae*（MIC_{90}：1 mg/L，CAZ-AVI-M2-106 試験）およびペニシリン感受性 *Streptococcus pneumoniae*（MIC_{90}：8 mg/L，CAZ-AVI-M2-106 試験）が含まれている。アビバクタムは，βラクタムの分解ではなくペニシ

リン結合蛋白質（PBP）の変化によって生じるペニシリン非感受性 *S. pneumoniae* あるいはメチシリン耐性 *S. aureus* の菌株に対するセフタジジムの活性を回復させない。同様に，βラクタム耐性 *Enterococcus faecalis*，*Enterococcus faecium* および *Listeria* spp.はセフタジジムおよびセフタジジム・アビバクタムに対して耐性を有する[6]（CAZ-AVI-M2-069 試験）。

2012 年に実施した国際サーベイランスプログラムにおいて，EU 各国のサーベイランスの分離株の分子分析（CAZ-AVI-M2-143 試験）により，メロペネム非感受性 *K. pneumoniae*10 株のうち 6 株で VIM 型メタロβラクタマーゼ（MBL）が検出された（セフタジジム・アビバクタムの MIC> 8 mg/L）。Glasner はヨーロッパにおける患者から分離した VIM 産生 *Enterobacteriaceae* を報告している[8]。残りのメロペネム非感受性分離株 4 株では MBL は検出されなかった。また，bla_{KPC-2} や bla_{KPC-3} およびいくつかの bla_{OXA-48} のような他のβラクタマーゼ遺伝子も検出された（CAZ-AVI-M2-143 試験）。外膜孔形成タンパクにおける挿入または欠失変異あるいは薬剤排出の上昇のような他の耐性のメカニズムが，収集された *K. pneumoniae* 分離株の 0.52%に相当するこれら 4 つの分離株で機能する可能性が考えられた。

CLSI が推奨する微量液体希釈法を用いて，2012 年から 2021 年における国際サーベイランス（ATLAS[redacted]-M2-122）で臨床分離株に対するセフタジジム・アビバクタムの *in vitro* 活性を評価した（Table 2）。本剤は，添付文書（案）の適応菌種に記載したグラム陰性菌[a]に対して，強い活性を示した。2012 年から 2021 年における国内臨床分離株の MIC は，海外の臨床分離株の MIC と同程度であった。

Table 2.　ATLAS Global Surveillance (2012-2021)：国内外で収集した臨床分離株に対するセフタジジム・アビバクタムの抗菌活性

Organism	Global				Japan			
	N	Range	MIC_{50}	MIC_{90}	N	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Enterobacteriaceae	171,971	≤0.015 - >128	0.12	0.5	2,216	≤0.015 - 64	0.12	0.25
Escherichia coli	54,023	≤0.015 - >128	0.12	0.25	686	≤0.015 - 8	0.12	0.25
Citrobacter spp.	10,056	≤0.015 - >128	0.12	0.5	147	≤0.015 - 32	0.12	0.5
Citrobacter freundii	5,136	≤0.015 - >128	0.12	0.5	78	0.03 - 32	0.12	0.5
Klebsiella spp.	64,027	≤0.015 - >128	0.12	1	810	≤0.015 - 64	0.12	0.25
Klebsiella pneumoniae	47,697	≤0.015 - >128	0.25	1	503	≤0.015 - 64	0.12	0.25
Enterobacter spp.	16,424	≤0.015 - >128	0.25	1	219	≤0.015 - 4	0.25	0.5
Enterobacter cloacae	11,252	≤0.015 - >128	0.25	1	125	≤0.015 - 4	0.25	0.5
Serratia spp.	6,509	≤0.015 - >128	0.25	0.5	76	0.03 - 16	0.12	0.5
Serratia marcescens	6,173	≤0.015 - >128	0.25	0.5	71	0.03 - 16	0.12	0.5
Proteus spp.	12,393	≤0.015 - >128	0.06	0.06	168	≤0.015 - 0.25	0.03	0.06
Proteus mirabilis	8,434	≤0.015 - >128	0.06	0.06	102	≤0.015 - 0.25	0.03	0.06
Morganella morganii	4,983	≤0.015 - >128	0.06	0.12	73	≤0.015 - 0.25	0.06	0.12
Providencia spp.	3,252	≤0.015 - >128	0.12	2	27	≤0.015 - 0.25	0.06	0.25
Providencia stuartii	1,673	≤0.015 - >128	0.25	1	2	0.12 - 0.25	-	-
Haemophilus influenzae	8,132	≤0.03 - >4	≤0.03	0.06	146	≤0.03 - 0.5	≤0.03	0.12
Pseudomonas aeruginosa	53,585	≤0.015 - 128	2	8	730	≤0.03 - >128	2	8

CAZ-AVI MIC: mg/L.
MIC_{50} および MIC_{90} は 10 例以上分離された菌種についてのみ算出した。
出展：ATLAS[redacted]-M2-122

[a] 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

また，国際共同第 3 相試験における臨床分離株の MIC［複雑性腹腔内感染症（cIAI）を対象とした RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験：それぞれ Table 3 および Table 4，複雑性尿路感染症（cUTI）を対象とした RECAPTURE 試験：Table 5（全体集団）および Table 6（日本人部分集団），院内肺炎を対象とした REPROVE 試験：Table 7（全体集団）および Table 8（日本人部分集団），セフタジジム耐性菌による cIAI および cUTI を対象とした REPRISE 試験〔cIAI（27 例）および cUTI（306 例）〕：それぞれ Table 9 および Table 10］および cIAI を対象とした国内第 3 相試験（Table 11）は，2012 年から 2021 年における国際サーベイランスでの臨床分離株の *in vitro* 感受性試験での MIC（Table 2）と同程度であった。

Table 3　ベースライン時に腹腔内感染部位および血液から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; RECLAIM 試験）

		CAZ-AVI MIC (mg/L)			Meropenem MIC (mg/L)		
Organism	**N**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
Enterobacteriaceae	794	≤0.008 - >256	0.06	0.25	0.008 - >8	0.015	0.03
Escherichia coli	543	≤0.008 - 4	0.06	0.12	0.008 - 0.5	0.015	0.03
Klebsiella pneumoniae	99	≤0.008 - >256	0.12	1	0.015 - >8	0.03	0.12
Klebsiella oxytoca	32	0.03 - 0.25	0.06	0.12	0.015 - 0.03	0.03	0.03
Enterobacter cloacae	28	0.06 - >256	0.25	2	0.015 - >8	0.03	0.5
Citrobacter freundii complex	30	0.03 - 0.5	0.12	0.25	0.008 - 0.06	0.015	0.03
Pseudomonas aeruginosa	69	0.5- 32	2	4	0.03 - >8	0.12	2

mMITT: microbiological modified intent-to-treat.
出展：D4280C00001/5 試験総括報告書, Table 11.1.6.2.1.1, Table 11.1.6.2.2.1.

Table 4　ベースライン時に腹腔内感染部位および血液から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; RECLAIM3 試験）

		CAZ-AVI MIC (mg/L)			Meropenem MIC (mg/L)		
Organism	**N**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
Enterobacteriaceae	283	≤0.008 - 4	0.12	0.25	0.015 - >8	0.03	0.06
Escherichia coli	170	0.03 - 4	0.12	0.25	0.015 - 4	0.03	0.06
Klebsiella pneumoniae	62	0.06 - 1	0.12	0.25	0.015 - >8	0.03	0.06
Klebsiella oxytoca	10	0.06 - 0.12	0.06	0.12	0.015 - 0.06	0.03	0.06
Enterobacter cloacae	8	0.06 - 4	-	-	0.03 - 5	-	-
Citrobacter freundii complex	8	0.06 - 1	-	-	0.015 - 0.12	-	-
Pseudomonas aeruginosa	36	1- 8	2	4	0.06 - 8	0.25	2

mMITT: microbiological modified intent-to-treat.
MIC_{50} および MIC_{90} は 10 例以上分離された菌種についてのみ算出した。
出展：D4280C00018 試験総括報告書, Table 11.1.6.2.1.1, Table 11.1.6.2.2.1.

Table 5　ベースライン時に尿路感染部位から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; RECAPTURE 試験）

		CAZ-AVI MIC (mg/L)			Doripenem MIC (mg/L)		
Organism	**N**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
Enterobacteriaceae	772	≤0.008 - >32	0.06	0.5	≤0.008 - >16	0.03	0.06
Escherichia coli	590	≤0.008 - 2	0.06	0.25	≤0.008 - 0.25	0.015	0.03
Klebsiella pneumoniae	100	0.015 - >32	0.25	1	0.015 - >16	0.03	0.25
Klebsiella oxytoca	7	0.06 - 1	-	-	0.03 - 2	-	-
Enterobacter aerogenes	2	0.12	-	-	0.03 - 0.06	-	-
Enterobacter cloacae	24	0.03 - 4	0.25	2	0.015 - 1	0.06	0.5
Citrobacter freundii complex	6	0.06 - 1	-	-	0.03 - 0.06	-	-
Proteus mirabilis	30	0.015 - 0.5	0.03	0.06	0.03 - 0.5	0.12	0.5
Pseudomonas aeruginosa	38	0.5 - >32	4	16	0.06 - >16	0.5	16

mMITT: microbiological modified intent-to-treat.
MIC_{50} および MIC_{90} は 10 例以上分離された菌種についてのみ算出した。
出展：D4280C00002/4 試験総括報告書, Table 11.1.6.2.2.1, Table 11.1.6.2.3.1

Table 6　ベースライン時に尿路感染部位から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; RECAPTURE 試験）：日本人集団

		CAZ-AVI MIC (mg/L)			Doripenem MIC (mg/L)		
Organism	**N**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
Enterobacteriaceae	43	0.015 - 0.5	0.06	0.12	0.015 - 0.5	0.015	0.03
Escherichia coli	36	0.015 - 0.5	0.06	0.12	0.015 - 0.25	0.015	0.03
Klebsiella pneumoniae	2	0.015 -0.5	-	-	0.03	-	-
Klebsiella oxytoca	2	0.06	-	-	0.03 - 0.06	-	-
Enterobacter cloacae	1	0.25	-	-	0.5	-	-
Citrobacter freundii complex	1	0.12	-	-	0.03	-	-
Proteus mirabilis	1	0.015	-	-	0.12	-	-
Pseudomonas aeruginosa	2	2	-	-	0.06 - 0.12	-	-

mMITT: microbiological modified intent-to-treat.
MIC_{50} および MIC_{90} は 10 例以上分離された菌種についてのみ算出した。
出展：Subpopulation analysis for Japanese, Table 1.2.1, Table 1.2.2

Table 7　ベースライン時に呼吸器感染部位または血液から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; REPROVE 試験）

		CAZ-AVI MIC (mg/L)			Meropenem MIC (mg/L)		
Organism	**N**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
Enterobacteriaceae	317	0.015 - >256	0.12	0.5	0.008 - >8	0.03	0.12
Citrobacter freundii complex	6	0.06 - 0.5	-	-	0.015 - 0.03	-	-
Citrobacter koseri	5	0.06 - 0.25	-	-	0.015 - 0.03	-	-
Enterobacter aerogenes	16	0.06 - 0.5	0.12	0.25	0.015 - 0.12	0.03	0.06
Enterobacter cloacae	47	0.06 - 1	0.25	0.5	0.015 - 0.5	0.03	0.06
Escherichia coli	35	0.03 - 2	0.12	0.25	0.008 - 0.06	0.015	0.03
Klebsiella oxytoca	5	0.03 - 0.25	-	-	0.015 - 0.06	-	-
Klebsiella pneumoniae	126	0.015 - >256	0.12	1	0.015 - >8	0.03	0.12
Morganella morganii	5	0.03 - 0.12	-	-	0.06 - 0.12	-	-
Proteus mirabilis	25	0.015 - 0.5	0.03	0.12	0.03 - 0.5	0.06	0.25
Proteus vulgaris group	3	0.015 - 0.03	-	-	0.06 - 0.12	-	-
Serratia marcescens	28	0.06 - 4	0.12	0.5	0.015 - >8	0.06	0.12
Gram-negative pathogens other than *Enterobacteriaceae*							
Pseudomonas aeruginosa	101	0.5 - >256	2	8	0.03 - >8	0.25	>8
Haemophilus influenzae	35	≤0.008 - 0.06	≤0.008	0.03	0.015 - 0.25	0.06	0.12

mMITT: microbiological modified intent-to-treat.
MIC_{50}およびMIC_{90}は 10 例以上分離された菌種についてのみ算出した。
出展：D4281C00001 試験総括報告書, Table 11.1.6.2.1.1, Table 11.1.6.2.2.1

Table 8　ベースライン時に呼吸器感染部位または血液から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; REPROVE 試験）：日本人集団

		CAZ-AVI MIC (mg/L)			Meropenem MIC (mg/L)		
Organism	**N**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
Enterobacteriaceae	12	0.03 - 0.25	0.12	0.25	0.015 - 0.5	0.03	0.25
Escherichia coli	1	0.12	-	-	0.015	-	-
Klebsiella pneumoniae	2	0.06 - 0.25	-	-	0.015 - 0.03	-	-
Proteus mirabilis	3	0.03 - 0.06	-	-	0.06 - 0.5	-	-
Serratia marcescens	5	0.12 - 0.25	-	-	0.015 - 0.06	-	-
Gram-negative pathogens other than *Enterobacteriaceae*							
Pseudomonas aeruginosa	10	1 - 4	2	4	0.03 - 8	0.25	4
Haemophilus influenzae	2	0.03	-	-	0.06 - 0.25	-	-

mMITT: microbiological modified intent-to-treat.
MIC_{50}およびMIC_{90}は 10 例以上分離された菌種についてのみ算出した。
出展：Subpopulation analysis for Japanese, Table 2.2.1, Table 2.2.2

Table 9　ベースライン時に腹腔内感染部位および血液から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; REPRISE 試験）

		CAZ-AVI MIC (mg/L)			Ceftazidime MIC (mg/L)		
Organism	**N**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
Enterobacteriaceae	22	0.06 - 2	0.25	1	0.12 - >64	32	>64
Escherichia coli	8	0.06 - 0.5	-	-	8 - 64	-	-
Klebsiella pneumoniae	8	0.12 - 2	-	-	0.12 - >64	-	-
Enterobacter cloacae	4	0.25 - 1	-	-	16 - >64	-	-
Citrobacter freundii complex	2	0.12 - 0.25	-	-	32 - >64	-	-
Pseudomonas aeruginosa	2	2 - 16	-	-	2 - >64	-	-

mMITT: microbiological modified intent-to-treat.
MIC_{50} および MIC_{90} は 10 例以上分離された菌種についてのみ算出した。
出展：D4280C00006 試験総括報告書, Table 11.1.6.6.1.1, Table 11.1.6.5.1.1

Table 10　ベースライン時に尿路感染部位から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; REPRISE 試験)

		CAZ-AVI MIC (mg/L)			Ceftazidime MIC (mg/L)		
Organism	**N**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
Enterobacteriaceae	266	≤0.03 - >64	0.5	1	0.06 - >64	64	>64
Escherichia coli	113	≤0.03 - 8	0.25	1	0.12 - >64	64	>64
Klebsiella pneumoniae	120	0.06 - >64	0.5	1	0.06 - >64	>64	>64
Enterobacter aerogenes	1	0.25	-	-	64	-	-
Enterobacter cloacae	13	0.25 - >64	0.5	4	32 - >64	>64	>64
Citrobacter freundii complex	5	0.12 - 0.5	-	-	8 - >64	-	-
Proteus mirabilis	6	0.06 - 1	-	-	8 - >64	-	-
Pseudomonas aeruginosa	19	2 - >64	32	>64	2 - >64	>64	>64

mMITT: microbiological modified intent-to-treat.
MIC_{50} および MIC_{90} は 10 例以上分離された菌種についてのみ算出した。
出展：D4280C00006 試験総括報告書, Table 11.1.6.6.2.1, Table 11.1.6.5.2.1

Table 11　ベースライン時に腹腔内感染部位および血液から得られた臨床分離株に対する抗菌活性（mMITT 集団; C3591036 試験）

Organism	N	CAZ-AVI MIC (mg/L)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Enterobacteriaceae	43	<=0.008 - 0.25	0.12	0.25
Enterobacter aerogenes	2	0.12 - 0.12	-	-
Escherichia coli	30	<=0.008 - 0.25	0.12	0.12
Klebsiella oxytoca	1	0.06	-	-
Klebsiella pneumoniae	5	0.12 – 0.25	-	-
Proteus mirabilis	1	0.03	-	-
Proteus penneri	1	0.03	-	-
Proteus vulgaris	1	0.06	-	-
Gram-negative pathogens other than *Enterobacteriaceae*				
Pseudomonas aeruginosa	6	2 – 4	-	-

mMITT: microbiological modified intent-to-treat.
MIC_{50} および MIC_{90} は 10 例以上分離された菌種についてのみ算出した。
出展：C3591036 試験総括報告書, Table 14.2.2.8.1（Table 1 より CAZ-AVI のデータを抜粋して再掲）

セフタジジム・アビバクタムに対する感受性推移について，国際サーベイランスで 2012 年と 2021 年に得られた適応菌種の臨床分離株でのセフタジジム・アビバクタムの抗菌活性を，アジア・太平洋地域で比較した（Table 12）。*Citrobacter freundii*，*Klebsiella pneumoniae* および *Enterobacter cloacae* 以外の菌種の MIC_{90} は 2012 年から 2021 年の間に大きな変動を認めなかった。また，*Citrobacter freundii*，*Klebsiella pneumoniae* および *Enterobacter cloacae* の MIC_{90} については変動しているものの，2021 年の時点でいずれの菌種も約 90%が腸内細菌目細菌のセフタジジム・アビバクタムのブレイクポイントである 8 mg/L 以下であり，その割合は 2012 年から大きな変動はないため，これらの適応菌種の本薬に対する感受性に耐性化の傾向はないと考えられた。

Table 12.　ATLAS Global Surveillance (2012-2021): アジア・太平洋地域で収集した臨床分離株に対するセフタジジム・アビバクタムの抗菌活性（2012 年および 2021 年）

Organism	2012					2021				
	N	Range	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC ≤8 mg/L (%)	N	Range	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC ≤8 mg/L (%)
Escherichia coli	563	≤0.015 - >64	0.12	0.25	99.8	2151	0.03 - >64	0.12	0.5	95.0
Citrobacter freundii	44	0.06 - 2	0.25	1	100.0	117	0.06 – >64	0.25	32	88.9
Klebsiella pneumoniae	407	≤0.015 - >64	0.12	0.5	98.3	2031	0.03 - >64	0.25	>64	88.7
Enterobacter cloacae	92	≤0.015 - 2	0.25	1	100.0	167	0.06 - >64	0.25	>64	89.2
Serratia marcescens	33	0.03 - >64	0.12	0.5	97.0	265	0.06 - >64	0.25	0.5	96.6
Proteus mirabilis	109	≤0.015 - 4	0.03	0.06	100.0	225	0.03 - >64	0.06	0.12	97.8
Morganella morganii	49	≤0.015 - 1	0.06	0.12	100.0	173	0.03 - 2	0.06	0.25	100.0
Haemophilus influenzae	30	0.03 – 0.25	≤0.03	0.12	100.0	198*	0.03 - 0.5	≤0.03	0.12	100.0
Pseudomonas aeruginosa	230	0.12 - >64	2	4	96.1	2594	0.06 - >64	2	8	90.7

* データは 2019 年に収集した。出展：ATLAS[redacted]-M2-122

2.2. 作用機序

2.2.1. セフタジジムの作用機序

セフタジジムはβラクタム系抗生物質に属するセファロスポリン系の薬物である。他のβラクタム系抗生物質同様，その作用機序はペプチドグリカンの生合成および架橋に関わるペニシリン結合蛋白質（PBP）を阻害することによって細胞壁の合成を阻害する。PBP3 の IC_{50} に近い濃度のセフタジジムに曝露するとグラム陰性菌はフィラメント状の形態となる。また，より高濃度では溶菌も起こる[9]。セフタジジムが抗菌的に作用する PBP は細胞膜の外側表面に局在している。グラム陰性菌はペリプラズムでセフタジジムに曝露される。したがって，生化学的メカニズムがペリプラズムのセフタジジム濃度に影響を与える場合，MIC 値が影響を受ける可能性があり，臨床においてみられる最も重要なメカニズムは，加水分解酵素であるβラクタマーゼがペリプラズムに存在することである。

2.2.2. アビバクタムの作用機序

アビバクタムはファースト・イン・クラスの非βラクタム系セリンβラクタマーゼ阻害薬である（Figure 1）。アビバクタムはクラス A の ESBL およびカルバペネマーゼ，クラス C のβラクタマーゼおよびいくつかのクラス D のオキサシリナーゼおよびカルバペネマーゼを阻害する。したがって，アビバクタムとセフタジジムを併用すると，これらβラクタマーゼによるβラクタム環の加水分解を防ぐことにより，セフタジジムの抗菌活性が回復する。アビバクタムは現在臨床的に使用されているクラブラン酸，スルバクタムおよびタゾバクタムなどの他のβラクタマーゼ阻害薬とはいくつかの点で異なる[10]（Figure 2）。構造的に，アビバクタムは[3.2.1] diazabicyclooctanone（DABCO）誘導体であり，セリンβラクタマーゼを阻害する際にはβラクタムではなく反応性尿素が関与する[3]。第 2 にアビバクタムのβラクタマーゼ阻害のメカニズムは，前述のβラクタマーゼ阻害薬（Figure 2）が共有結合で不可逆的であるのとは異なり，共有結合であるが可逆的である[11]。すなわち，アビバクタムは，不活性な開環した形態へ加水分解されるのではなく，脱アシル化反応によって元の活性のあるアビバクタムに戻る（ただし，KPC-2 とアビバクタムが共有結合した複合体は加水分解して，数時間の半減期で緩徐に不活化した開環アビバクタム生成物を形成しうる）。アビバクタムとは異なり，クラブラン酸のようなβラクタマーゼ阻害薬は不可逆的阻害が生じる前にβラクタマーゼによって加水分解される[10]。第 3 に，標的が主にクラス A 酵素に限定されているクラブラン酸，スルバクタムおよびタゾバクタムと比較して，アビバクタムはβラクタマーゼ阻害のスペクトルが広い。アビバクタムはクラス A ESBL，KPC-2 のようなクラス A カルバペネマーゼ，AmpC ファミリーのクラス C 酵素およびいくつかのクラス D 酵素を強力に阻害する[12,13]が，メタロ依存性クラス B 酵素は阻害しない。

Figure 1.　アビバクタムの化学構造

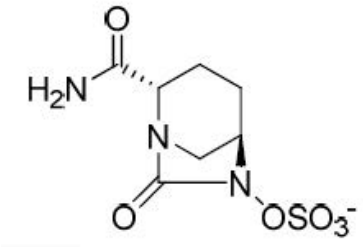
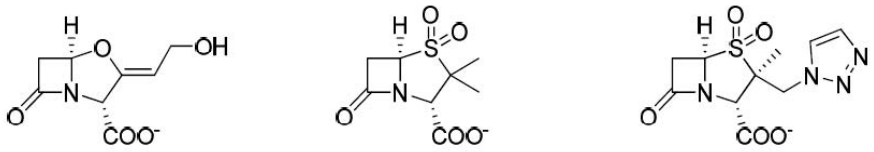


Figure 2.　クラブラン酸，スルバクタムおよびタゾバクタムの化学構造



2.2.3. アビバクタムによるβラクタマーゼ阻害の生化学

アビバクタムは当初クラス A βラクタマーゼの TEM-1 およびクラス C の *Enterobacter* P99 βラクタマーゼについて生化学的に検討された[14]。ニトロセフィンをレポーター基質として用いて測定した IC_{50} において，アビバクタムはクラブラン酸およびタゾバクタムに比し，これらの酵素を強力に阻害した。さらにクラス A ESBL の CTX-M-15 および SHV-4，クラス A のカルバペネマーゼ KPC-2，クラス D のカルバペネマーゼ OXA-40 およびクラス C の *P. aeruginosa* AmpC について検討したところ，アビバクタムは比較対照薬と同等か優れた結果を示した[15]（CAZ104-M2-018-NXL104-BI0001 試験）。このように，アビバクタムはクラス A およびクラス C の酵素に対して広いスペクトラムのβラクタマーゼ阻害を示したが，クラス D のβラクタマーゼの OXA-40 を十分には阻害しなかった。アビバクタムはクラス B のメタロβラクタマーゼ（MBL）の活性を阻害しない[3]。

2 つ以上のβラクタマーゼの存在下でアビバクタムの生化学的特性を検討した報告はほとんどないが，TEM-1 および CTX-M-15 を用いて行われた報告では，アビバクタムと各々の酵素とを反応させた場合と同等であった[11]。このような検討実験は少ないが，アビバクタム存在下で酵素が混合した場合の各酵素によるβラクタムの加水分解は他の酵素とは独立して行われると予想される。すなわち，アビバクタム処理後の加水分解の総量は個々に阻害された酵素の割合の総和になると考えられる。

2.2.4. *ampC* の誘導

セフォキシチンおよびイミペネム同様，βラクタマーゼ阻害薬のクラブラン酸は *E. cloacae* に *ampC* の発現を誘導しうる[16]。アビバクタムは効果的な AmpC の阻害薬であるが，染色体上にコードされたβラクタマーゼ遺伝子がアビバクタム非感受性変異体に変異した場合，高レベルの *ampC* が発現し耐性が引き起こされる可能性がある。AmpC を誘導することが知られている一般的な 3 菌種（*E. cloacae*，*C. freundii* および *P. aeruginosa*）を用い，アビバクタムについて定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）による AmpC の誘導を検討した（CAZ-AVI-M2-122）。32 mg/L のアビバクタム濃度で *E. cloacae* では 3/5 菌株，*C. freundii* では 0/5 菌株および *P. aeruginosa* では 3/5 菌株に誘導がみられた。これより低いアビバクタム濃度では誘導はほとんどみられなかった。これらの菌株でのβラクタムの MIC 試験において発育阻害はみられなかった（アビバクタムの MIC は>4 mg/L）。

MIC 試験が固定濃度（4 mg/L）のアビバクタムで実施されることを考えると，MIC 測定時のβラクタマーゼ誘導の影響は小さいと考えられる。患者においてアビバクタム 500 mg を 2 時間持続投与した時の薬物動態をモデル化すると血漿中非結合型 C_{max} は約 8 mg/L と推定された[17]。これは *ampC* の誘導がみられた濃度（32 mg/L）の約 1/4 である。したがって、臨床的に重要な AmpC 誘導性の菌種に感染した患者で誘導がみられる可能性は低いと考えられた。

2.2.5. アビバクタムのβラクタマーゼに対するスペクトラム

クラス A のβラクタマーゼ（TEM-1，CTX-M-15，KPC-2，KPC-3，SHV-4）および *Mycobacterium tuberculosis* BlaC，クラス C のβラクタマーゼ（P99），*P. aeruginosa* AmpC および CMY-2[18]，クラス D のβラクタマーゼ（OXA-10，OXA-23，OXA-24，OXA-40，OXA-48）ならびにクラス B のβラクタマーゼ（VIM-4，NDM-1，FEZ-1，IMP-1）に対するアビバクタムの生化学的試験を実施した（CAZ104-M2-018-NXL104-BI0001 試験，CAZ-AVI-M2-123 試験，CAZ-AVI-M2-084 試験）[15,19]。検討したこれらのβラクタマーゼは，一般的で臨床上重要なクラスのβラクタマーゼ（CTX-M-15[20]，KPC-2[21]，AmpC[22]，CMY-2[22] および OXA-48[23] 等）を代表するものであった。アビバクタムはクラス B のメタロβラクタマーゼの活性を阻害しなかった。試験したクラス A，C および D のすべての酵素は強力に阻害された（Kd：2～660 nmol/L，CAZ-AVI-M2-084 試験）が，βラクタマーゼ産生分離株におけるセフタジジム活性の回復には阻害の動態が重要であった。クラス A の ESBL である TEM-1，CTX-M-15，カルバペネマーゼ KPC-2 では，アビバクタムは速い結合速度（on-rate）および遅い解離速度（off-rate）を有し，その結果，低い Kd を示して効果的な阻害が認められ，このことはこれらのβラクタマーゼを有する菌株に対する MIC と符合するものであった[24,25,26,27]。KPC-2 からのアビバクタムの脱アシル化には，緩徐で不可逆的な加水分解経路が存在したが，この加水分解の時間スケール（数時間から数日）は KPC-2 発現株に対するセフタジジムの感受性を回復するアビバクタムの能力に最小限の影響しか及ぼさなかった。アビバクタムは、クラス D のβラクタマーゼである OXA-10 に対して非常に遅い on-rate を示し，これにより効果的な阻害が妨げられる[12]。アビバクタムについては，OXA-10 を産生する菌に対するβラクタム系抗生物質の感受性を回復することは期待されていない。ただし，OXA-10 はセフタジジムを加水分解しない狭いスペクトルを持つβラクタマーゼである[28]。クラス D カルバペネマーゼの OXA-48 およびクラス C 酵素の P99 および AmpC の場合，アシル化 on-rate は TEM-1 で観察されたものよりも遅かったが，OXA-10 よりも 100 倍以上速かった。MIC データにより，これらの酵素を発現する菌株に対するセフタジジム活性の回復におけるアビバクタムの有効性が裏付けられた[13,24,27,29]。一方，OXA-48 の場合，セフタジジムは加水分解されないため，酵素自体はセフタジジム耐性を与えない[23]。

2.2.6. 研究室で作製した単一のβラクタマーゼ産生菌におけるアビバクタムのスペクトラム

精製した酵素の生化学試験で観察されたアビバクタムによるβラクタマーゼの阻害は，アビバクタムが無処置のグラム陰性菌に対して作用している場合にはセフタジジムが分解されるのを保護する。このことは，十分に特徴付けられた菌株における単一のβラクタマーゼの阻害に関する実験ならびに単一および複数のβラクタマーゼ遺伝子を保有する臨床分離株において示されている。

アビバクタム単独では抗菌活性が弱いことから，特定のβラクタマーゼに対する in vitro での有効性を確認するために，単一のβラクタマーゼ遺伝子のみを保有するよく特徴付けられた *E. coli* および *P. aeruginosa* の菌株を使用した一連の研究でセフタジジムと併用した。これらの研究室

の菌株は単一のβラクタマーゼを産生することから，セフタジジムが加水分解されるか否かおよびセフタジジムの感受性を回復するアビバクタムの活性に関する検討を実施した。ピペラシリン・タゾバクタムおよびメロペネムまたはイミペネムを試験の比較対照として用いた。

MIC の結果から，クラス A ESBL ファミリーである CTX-M，SHV，TEM，PER，VEB および BEL は，非常に強力（SHV-7 および TEM-10、TEM タイプ CMT-4；セフタジジムの MIC はそれぞれ，>128 mg/L，>128 mg/L，512 mg/L）から弱い（SHV-141 および TEM-19；セフタジジムの MIC はそれぞれ，1 mg/L，0.5 mg/L）まで広範囲なセフタジジム加水分解活性を示した（CAZ-AVI-M2-099 試験，CAZ104-M2-026-NXL104-AP0001 試験）。セフタジジムを加水分解する菌の場合，これらの単一酵素を保有する菌株に対しては，アビバクタムによるセフタジジム感受性の非常に効果的な回復がみられ，セフタジジムを加水分解しない菌には拮抗作用は認められなかった。このことは，生化学的阻害の結果で CTX-M-15 および TEM-1 による強力で迅速な不活性化が示されたことから予想されたものであった。セフタジジム・アビバクタムは，ピペラシリン・タゾバクタムに対する耐性を示す多くのβラクタマーゼに対して有効であった（例：*E. coli* の SHV-7，*P. aeruginosa* の GES-2；ピペラシリン・タゾバクタムおよびセフタジジム・アビバクタムの MIC はそれぞれの菌で>128 mg/L，1 mg/L および 64 mg/L，4 mg/L）。

セフタジジムの活性の回復によって示されるように，KPC タイプのクラス A カルバペネマーゼもアビバクタムによって効率的に阻害された。KPC-2 に対する生化学的阻害の開始は TEM-1 の場合ほど迅速ではなかったが，その動態はこれらの菌株においてセフタジジムを保護するのに十分であった。KPC-8 は例外で，セフタジジム・アビバクタムの MIC は 2～4 mg/L であった。KPC-6 および KPC-7 は単一のアミノ酸置換を有し，これらの酵素を産生する菌株に対するセフタジジム・アビバクタムの MIC は 0.25～0.5 mg/L であったことから，KPC-8 の MIC を上げるためには KPC-2 と比較して V240G および H274Y のアミノ酸置換が必要であった（CAZ-AVI-M2-099 試験）。アビバクタムはクラス A カルバペネマーゼの GES ファミリーを発現する *E. coli* に対して 0.25～1 mg/L まで（32 倍～512 倍超）MIC を低下させた。

アビバクタムはクラス C のβラクタマーゼ（ADC，CMY，P99，PDC および FOX 酵素）を保有する菌株に対する MIC の回復にも効果的であった。アビバクタムは P99 に対して中程度の速度で on-rate を阻害し off-rate が遅かった。これら個々の酵素の動態により，セフタジジム・アビバクタムの MIC は 1/4～1/256 となった。

アビバクタムはセリンβラクタマーゼを阻害する[3]ことから予想されるように，生化学試験（CAZ-AVI-M2-123 試験）の結果に一致して，メタロβラクタマーゼ（MBL）の IMP または VIM を産生する 11 の菌株に対してセフタジジムの MIC の低下は認められなかった[24]。

以上のように，特徴付けられた菌株における単一のβラクタマーゼを使用した研究において，セフタジジムを加水分解するグラム陰性菌に対して，アビバクタムをセフタジジムと併用することにより MIC が回復することが示された。また，これらの所見を，安定的に脱抑制した AmpC を含む単一および複数のβラクタマーゼ遺伝子を保有するグラム陰性臨床分離株と比較した（2.6.2.2.2.7 項）。

2.2.7. 単一および複数のβラクタマーゼ遺伝子を保有するグラム陰性臨床分離株に対するアビバクタムのスペクトラム

いくつかの試験ではクラス A，C または D の単一のβラクタマーゼ遺伝子を持つ臨床分離株およびその菌種の一般的なβラクタマーゼ遺伝子に対するセフタジジム・アビバクタムの活性が評価された。

アビバクタムは TEM，SHV，CTX-M，SME，GES，NMC，IMI，KPC，PER，VEB および BEL タイプを含むβラクタマーゼ等のクラス A 酵素を産生する臨床分離株においてセフタジジムの活性を顕著に亢進した。TEM，SHV，CTX-M タイプの ESBL バリアントおよび KPC カルバペネマーゼを産生する菌株を含め，1 つの分離株を除いてすべての検討した臨床分離株は≤4 mg/L のセフタジジム・アビバクタムによって阻害された（CAZ-AVI-M2-125 試験，CAZ-AVI-M2-121 試験，CAZ-AVI-M2-099 試験，CAZ104-M2-026-NXL104-AP0001 試験）[27,30]。例外は VEB-1 産生 *P. aeruginosa* であった（セフタジジム・アビバクタムおよびイミペネムの MIC は 32 mg/L；CAZ104-M2-026-NXL104-AP0001 試験）。

アビバクタムはクラス C のβラクタマーゼを産生する臨床分離株においてもセフタジジムの活性を顕著に亢進した。試験した 25 のクラス C のβラクタマーゼ産生分離株が≤8 mg/L のセフタジジム・アビバクタムによって阻害された。これらのうち 12 の分離株ではピペラシリン・タゾバクタム耐性であった（MIC：≥128 mg/L）。メロペネムの MIC は AmpC 産生 *P. aeruginosa*（MIC：>32 mg/L）および DHA-1 産生 *K. pneumoniae*（MIC：16 mg/L）を除いては≤1 mg/L であった。

クラス D のβラクタマーゼの OXA ファミリーに対するセフタジジム・アビバクタムの活性は様々であった。bla_{oxa} 遺伝子（bla_{oxa-1}，bla_{oxa-10}，$bla_{oxa-24/40}$ など）はセフタジジムに耐性を示さない場合がみられた。また，臨床的に重要なカルバペネマーゼである OXA-48 のセフタジジム加水分解活性は弱いことが知られている [23]。一般的にアビバクタムはセフタジジム感受性あるいは非感受性 OXA 産生菌種に対してセフタジジムの活性を上昇させないか，アビバクタムによる拮抗作用を示さなかった。

セフタジジム・アビバクタムは複数のβラクタマーゼ遺伝子を持つグラム陰性臨床分離株に対して活性を有する。多くの薬剤耐性グラム陰性菌は複数のβラクタマーゼ遺伝子を持つ [21,31]ので，このことは重要なことである。Lagacé-Wiens らは ESBL とクラス C のβラクタマーゼの両方を産生する 8 つの *E. coli* 臨床分離株の間でセフタジジムの MIC は 2～>64 mg/L であったが，セフタジジム・アビバクタムの MIC は 0.015～0.12 mg/L であったと報告した [4]。CTX-M-15 + SHV-5 または+ SHV-12 または+ SHV-28 遺伝子を持つ *K. pneumoniae* の臨床分離株 3 株に対するセフタジジム・アビバクタムの MIC は≤2 mg/L であった。同様に，Atkaş らは CTX-M-15 を有する *K. pneumoniae* の 12 株（そのうちのいくつかは TEM あるいは SHV 酵素を産生）について，セフタジジムおよびセフタジジム・アビバクタムの MIC_{50} および MIC_{90} がそれぞれ 8 および 64 mg/L ならびに 0.06 および 0.25 mg/L であったと報告した [29]。Endimiani らは複雑な背景を有するβラクタマーゼ（3 つ以上の *bla* 遺伝子）を持つ KPC 産生 *K. pneumoniae* の臨床分離株 42 株を米国で収集し，クラブラン酸およびタゾバクタムのいずれも感受性範囲を下回る MIC に低下させることができなかったと報告している。一方，アビバクタム 4 mg/L により，セフタジジムの MIC_{50}

および MIC_{90} がそれぞれ≥512 mg/L および≥512 mg/L から 0.25 mg/L および 1 mg/L へ低下した[26]。

さらに，ESBL およびカルバペネマーゼを産生する *Enterobacteriaceae* の臨床分離株 51 株（多くは 2 つ以上のβラクタマーゼを産生）について検討した（CAZ104-M2-028-NXL104-AP0007 試験）。KPC カルバペネマーゼを産生する *Enterobacteriaceae* の 10 株に対して，アビバクタムはセフタジジムの MIC 範囲を 32～>128 mg/L から 0.5～8 mg/L に低下させた。ESBL およびクラス C のβラクタマーゼを産生するセフタジジム耐性分離株に対するセフタジジム・アビバクタムの MIC 範囲は≤0.125～8 mg/L であった（CAZ104-M2-028-NXL104-AP0007 試験）。

複数のβラクタマーゼ遺伝子を持つセフタジジム耐性グラム陰性菌に対するセフタジジム・アビバクタムの活性が in vivo でも証明されている（CTD 2.6.2.2.5，CAZ-AVI-M1-067 試験）[32]。

複数のβラクタマーゼ遺伝子を持つセフタジジム耐性 *Enterobacteriaceae* の多くの例が 2012 年に実施された国際サーベイランスにおいて報告されている（CAZ-AVI-M2-143 試験）。酵素レベルでの国際サーベイランスの分離株の分子解析により，βラクタマーゼ ESBL，クラス C および元の基質特異性のβラクタマーゼ（OSBL，基質特異性が拡張していない）の各々の遺伝子を 1 つ以上持つ 21 株の *K. pneumoniae* の菌株が示された。これら 21 分離株に対するセフタジジムの MIC 範囲は 16～>128 mg/L であり，セフタジジム・アビバクタムの MIC 範囲は 0.12～8 mg/L であった。これらの分離株の 5 株はアジア太平洋地域からのもので DHA-1 + CTX-M-15 + SHV-28 + TEM-1 のβラクタマーゼ遺伝子プロファイルを持っていた（セフタジジムの MIC 範囲：32～128 mg/L，セフタジジム・アビバクタムの MIC 範囲：0.25～1 mg/L）。分離株のうち 3 株はヨーロッパからのもので、i) ACC-1 + CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-11，ii) CMY-6 + CTX-M-15 + CTX-M-14 + TEM-1 + SHV-11 および iii) DHA-1 + CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-11 のβラクタマーゼ遺伝子プロファイルを持っていた（セフタジジムの MIC：すべての菌株で>128 mg/L，セフタジジム・アビバクタムの MIC：8，0.25 および 0.5 mg/L）。

セフタジジム・アビバクタムは多剤耐性菌に対して活性を保持することができる。多剤耐性メカニズムの獲得は，抗生物質への反復曝露による可能性があり，したがって，セフタジジムの MIC を上昇させる際にはβラクタマーゼと相互作用するような耐性メカニズム（外膜タンパク質の喪失，突然変異または薬物排出の増加）が共存する。アビバクタムはそのような共存するメカニズムを変化させることは想定されないが，βラクタマーゼを阻害しセフタジジムの MIC を低下させると考えられる。

P. aeruginosa については，アビバクタムはセフタジジムの MIC_{90} を低下させた（16～64 mg/L を 4～8 mg/L へ低下）[33,34,35,36]。さらに，分子的に特徴づけられたセフタジジム耐性の 46 の *P. aeruginosa* 臨床分離株はアビバクタムに対してさまざまな反応を示した（CAZ104-M2-030-NXL104-AP0014 試験）。すなわち，16 の分離菌は 2 つ以上のβラクタマーゼを産生し，このうち 6 つの分離株に対してアビバクタムはセフタジジムの MIC を 32～>128 mg/L から≤8 mg/L に低下させた。残りの 10 分離株に対する セフタジジム・アビバクタムの MIC は≥16 mg/L であった。これら 10 の分離株のうちの 1 株は MBL である VIM-2 を産生し，残りの 9 株のうち 6 株は OXA βラクタマーゼを産生した。以上のように，OXA βラクタマーゼを産生するセフタジジム耐性の *P. aeruginosa* 分離株に対してはセフタジジム・アビバクタムの MIC は高値のままであった[27]。

アビバクタムは PER-1，OXA-51 および OXA-58 のβラクタマーゼを持つ *Acinetobacter baumannii* の 20 株に対してセフタジジムの活性にほとんど影響を与えなかった（セフタジジムの MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ 128 mg/L および>512 mg/L，セフタジジム・アビバクタムの MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ 32 mg/L および 256 mg/L）[29]。同様の結果が Mushtaq らによって報告されている[27]。英国で分離されたカルバペネム耐性 OXA 産生 *A. baumannii* の 4 株（8%）はセフタジジムに感受性を示した（MIC は≤8 mg/L）。これらの分離株に対して，セフタジジムに 4 mg/L のアビバクタムを追加しても MIC にはわずかな影響しかみられなかった[27]。*Acinetobacter* spp.を用いて中国[36]および米国[37]で実施された臨床分離株の試験も同様の結果を示した。

2.3. セフタジジム・アビバクタムに対する耐性

MBL を発現する分離株はセフタジジム耐性であることが知られている[25]。*Stenotrophomonas maltophilia* は染色体にコードされた MBL を産生する[38]。試験した 10 分離株中 9 菌株に対するセフタジジム・アビバクタムの MIC は≤8 mg/L であった（CAZ-AVI-M2-070 試験）が，これらの MIC の値が感染における持続的な有効性につながると仮定すると，以下のようなメカニズムに基づくリスクがある可能性がある。

一般的に，*Acinetobacter baumannii* および *Acinetobacter* spp.に対するセフタジジムの MIC はアビバクタムを併用しても低下しない[27]か，あるいはセフタジジム・アビバクタムの MIC が≤8 mg/L とならない[36]。このメカニズムはわかっていないが，*Acinetobacter* spp.が多くの OXA バリアントβラクタマーゼを産生するものの多くの OXA 酵素がセフタジジム耐性を付与しないことを考慮する[28]と，セフタジジムに対する感受性の欠如はβラクタマーゼ依存性によるものだけではない可能性がある。

セフタジジム・アビバクタムに対する in vitro での耐性が研究室の耐性選択試験でみられたが，in vivo では耐性は検出されていない（後述）。

セフタジジム・アビバクタムへの耐性は in vitro におけるセフタジジム・アビバクタムの MIC の数倍の濃度での 1 段階選択によって単一のβラクタマーゼを産生する菌株で起こりうる（CAZ-AVI-M2-065 試験）。1 または 4 mg/L のアビバクタムとセフタジジムを併用し，SHV，CTX-M，脱抑制型 AmpC あるいは KPC を持つ *Enterobacteriaceae* および脱抑制型 AmpC を持つ *P. aeruginosa* から変異株を選択した。変異株は主に 2～4 xMIC で試験されたすべての酵素ファミリーを持つ菌株から得られた。1 段階選択で 2 xMIC の時に，10^{-7}～10^{-9} の頻度でほとんどの菌株からコロニーが得られた。コロニー数は MIC の倍数が高いほど少なく，多段階選択で変異株を選択する試みはあまり成功しなかった。多くの変異株の MIC は非βラクタム系抗生物質に対しても上昇を示したことから，耐性菌の透過性や排出メカニズムの関与が示唆された。TEM，CTX-M および KPC 酵素の中にはセフタジジム・アビバクタムの MIC が上昇し，他のβラクタムの MIC が低いこともあった。また，セフタジジム・アビバクタムの MIC はセフタロリン・アビバクタムよりも上昇していた。これはアビバクタムに対する親和性が消失したためではなく，セフタジジムの加水分解が増加した可能性が考えられる。*K.pneumoniae* および *E.cloacae* の変異株からの bla_{KPC} 遺伝子の配列決定により多様な変化が明らかになり，主にはΩループ内またはそのすぐ C 末端側で配列変化が生じていた。βラクタマーゼ産生 *Enterobacteriaceae* における耐性の選択について同様の頻度が別の試験でも得られた（CAZ-AVI-M2-132 試験）。

P. aeruginosa の耐性選択の頻度を試験した（CAZ-AVI-M2-127 試験）。選択した耐性変異株に対するセフタジジム・アビバクタムの MIC は分離菌株に対する MIC よりも 8～32 倍上昇した。遺伝子配列の解析により，ある程度の *ampC* 脱抑制がみられた親株から分離されたすべての変異株で染色体の AmpC βラクタマーゼの変化が確認された。耐性変異株は，より低頻度ではあるが，完全に抑制された *ampC* 対立遺伝子を有する親分離株からも得られた。AmpC タンパク質はその親からの耐性分離株では変化していなかったが，遺伝子配列の解析により，染色体上の他の場所にある *ampD* 遺伝子を含む大きな重複欠失が特定され、構成的に AmpC 産生が生じた。しかし，これらの変異株におけるセフタジジム・アビバクタムに対する耐性のメカニズムはまだ解明されていない。

Hollow fiber system を用いた薬物動態モデルにおいて，*P. aeruginosa* の菌株（セフタジジム・アビバクタムの MIC：8 mg/L がベースライン）は，セフタジジム・アビバクタムのヒト薬物動態をシミュレートした 24 時間曝露中に高い MIC を示す変異株（256 mg/L）となった [17]。親株および変異株の遺伝子配列を解析し比較したところ，変異株の AmpC βラクタマーゼのΩループに 5 アミノ酸の欠失があり，親株の酵素と比較してアビバクタムによる阻害を低下させながら，セフタジジムに対する触媒効率を向上させていた（CAZ-AVI-M2-068 試験）。研究室の試験でみられたこの欠失は現時点では臨床分離株から検出されていない。すなわち，さまざまな *P. aeruginosa* について 531 株の bla_{AmpC} の配列解析の広範な調査では検出されなかった（CAZ-AVI-M2-064 試験）。*P. aeruginosa* を好中球減少マウスモデルの大腿または肺に感染させてセフタジジムとアビバクタムのヒト PK を同様にシミュレートした試験では変異株は検出されなかった [17,39]。

セフタジジムおよび他のオキシイミノ系セファロスポリンにより *Enterobacter* species, *Citrobacter freundii*，およびまれに *P. aeruginosa* の AmpC 誘導性の菌種から AmpC 脱抑制型変異株が出現し，しばしば臨床で有効性を示さなくなる [40]。これらの菌種の AmpC 脱抑制型変異株を選択するセフタジジムの傾向に対するアビバクタムの効果は，5 つの AmpC 誘導性セフタジジム感受性株をセフタジジムのみ，セフタジジム・アビバクタム 1 mg/L またはセフタジジム・アビバクタム 4 mg/L を含む寒天に播種して検討した（いずれも MIC の 8 倍，CAZ-AVI-M2-065 試験）ところ，予想通り，セフタジジムのみのプレートから多数のコロニーが回収された。アビバクタムを培地に添加した時，生育したコロニーの数は全ての場合で 75%以上減少し，13/15 の菌株で検出限界未満となった。セフタジジム・アビバクタムを用いて選択をした場合，*C. freundii* の 1 菌株のみでかなりの数のコロニーがみられた（アビバクタム 1 mg/L でのみコロニーがみられたが，アビバクタム 4 mg/L ではみられなかった）。これらのデータは脱抑制した変異株の選択をアビバクタムが妨げるということを支持している。ただし，MIC 付近の濃度では狭い選抜域が残る可能性がある（CAZ-AVI-M2-065 試験）。

フルオロキノロン耐性メカニズム（CAZ-AVI-M2-120 試験）およびアミノグリコシド耐性メカニズム（CAZ-AVI-M2-095 試験）は，インタクトなグラム陰性菌のβラクタマーゼを阻害しセフタジジム・アビバクタムの MIC を低下させるというアビバクタムの活性に影響を与えなかった。

2.4. セフタジジム・アビバクタムの抗菌特性

アビバクタムはβラクタマーゼ産生 *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* に対するセフタジジムの抗菌特性を回復することを薬理学的目的としている。In vitro における併用の抗菌特性はセフタジジム感受性細菌に対するセフタジジムの抗菌特性と一致している。

セフタジジムがβラクタム構造を持つ[41]ことから推測されるように，in vitro においてセフタジジム・アビバクタムでの明確な抗菌作用持続効果（PAE）はなかった（CAZ-AVI-M2-110 試験）。さらに，アビバクタムによるβラクタマーゼ阻害作用持続効果もほとんどみられなかった（CAZ-AVI-M2-110 試験）。

セフタジジム・アビバクタムは *Enterobacteriaceae*13 株および *P. aeruginosa* 20 株を用いた試験で殺菌作用を示した。最小殺菌濃度（MBC）はほとんどが MIC の 1 希釈以内であり，すべての菌株で MBC/MIC 比は≤4 であった[42]（CAZ-AVI-M2-077 試験）。

セフタジジム耐性菌株に対する Time-Kill 試験においてセフタジジム・アビバクタムは通常最初の 6 時間は殺菌作用を示したが，24 時間までには様々な程度に再増殖が生じた[42]（CAZ104-M2-027-NXL104-AP0003 試験および CAZ-AVI-M2-080 試験）。これは Time-kill 試験において一部の菌株で添加したセフタジジムが 24 時間にわたって分解され続けたことによる可能性がある。ピペラシリン・タゾバクタムなどのβラクタム/βラクタマーゼ阻害剤の組み合わせを用いた Time-kill 試験におけるβラクタマーゼ産生株の殺菌後の再増殖は以前にも認められている[43,44,45]。これらの結果の臨床への外挿性は不明であるが，これらの結果を踏まえ，in vitro Time-kill 試験よりも曝露が大きい用量（セフタジジム 2000 mg/アビバクタム 500 mg を q8h で 2 時間持続投与）で臨床第 3 相試験が行われた。なお，ヒト曝露量をシミュレートした試験では，好中球減少マウスモデルの大腿または肺に感染させたβラクタマーゼ産生 *P. aeruginosa* または *Enterobacteriaceae* に対して 24 時間にわたり殺菌活性を示した[17]（CAZ104-M1-002 試験，CAZ-AVI-M1-062 試験，CAZ-AVI-M1-067 試験）。

アビバクタムは哺乳類細胞内に移行し，細胞内のβラクタマーゼ産生緑膿菌に対するセフタジジムの抗菌活性を回復することが示されている[46]。

セフタジジムとメトロニダゾールを含む試験された他の分子クラスの抗生物質との間に抗菌作用に関する相互作用は認められていない（CAZ104-M2-056-CML-CAZ-001 試験，CAZ104-M2-057-CML-CAZ-002 試験）。チェッカーボード試験では，セフタジジム・アビバクタムとアミノグリコシド系抗生物質のトブラマイシン，フルオロキノロン系抗生物質のレボフロキサシン，グリコペプチド系のバンコマイシン，オキサゾリジノン系抗生物質のリネゾリド，テトラサイクリン系抗生物質のチゲサイクリン，またはコリスチンとの間に拮抗作用はみられなかった[47]（CAZ-AVI-M2-075 試験）。このことから，院内肺炎などで抗菌薬の併用が頻繁に行われる感染症の治療において，セフタジジム・アビバクタムが使用可能となると考えられた。

セフタジジム・アビバクタムの MIC に対しては，不活化ヒト血清または 4%(w/v)ヒト血清アルブミンの影響はほとんどなかった（CAZ-AVI-M2-078 試験）。肺サーファクタントはアビバクタムの活性に影響しなかった[47]（CAZ-AVI-M2-059 試験）。これらのことから，セフタジジム・アビバクタムは肺感染症の治療に使用できる可能性が示唆された。

複雑性尿路感染症患者でのセフタジジム・アビバクタムの第 2 相臨床試験からのβラクタマーゼ産生 *Enterobacteriaceae* 6 株について，ヒトのプールした尿および一定範囲の pH の尿を用いてセフタジジム・アビバクタムの抗菌活性を評価した（CAZ-AVI-M2-131 試験）。ピペラシリン・タゾバクタムおよびセフタジジム単独を比較対照として使用した。陽イオン調整ミュラーヒントンブロス（CAMHB）を用いてセフタジジム・アビバクタムの MIC を測定したところ，pH 7 での MIC はブロスで≤0.016～0.5 mg/L，尿で 0.03～0.25 mg/L と類似していた。pH 5 でのセフタジジム・アビバクタムの MIC はブロスおよび尿で上昇した。pH 5 の尿では 1 つの分離株を除いて MIC は≤4 mg/L であった。ピペラシリン・タゾバクタムおよびセフタジジム単独でも低 pH で MIC が上昇した。以上のように，セフタジジム・アビバクタムの殺菌活性における尿の影響は最小限であった。pH が酸性の時にはセフタジジム・アビバクタムの抗菌活性に影響がみられたが，ピペラシリン・タゾバクタムおよびセフタジジム単独でも同様であったことから，セフタジジム・アビバクタムに特有なことではなかった。

2.5. 動物モデルおよび薬物動態/薬力学（PK/PD）

セフタジジム・アビバクタムを用いた動物での有効性の試験により，アビバクタムは in vivo でグラム陰性菌またはグラム陽性菌に対してセフタジジムの抗菌活性に悪影響を及ぼさないことならびに生化学的および in vitro での微生物学的評価でみられたβラクタマーゼ（ESBL および KPC を含むクラス A 酵素，クラス C 酵素など）の阻害はセリンβラクタマーゼ産生を介したセフタジジム耐性菌に対する動物感染モデルでの有効性に一致することが証明された。実施されたセフタジジム・アビバクタムの in vivo 試験を Table 13 に示す。

これらの動物での有効性に関する試験から，セフタジジムおよびアビバクタムはマウスの腹腔，腎臓，大腿および肺の感染部位ならびにウサギ髄膜炎モデルの脳脊髄液に浸透することが示唆された。

Table 13.　アビバクタムおよびセフタジジム・アビバクタムを用いた動物感染モデル試験

	試験報告書，文献
髄膜炎：ウサギ，アビバクタムの脳脊髄液への移行	NXL104-PK0007
敗血症：マウス，ED_{50}[a]	CAZ104-M1-003-F-03-84726-502; CAZ-AVI-M1-063; Endimiani et al[32]
肺炎：マウス，ED_{50}	CAZ104-M1-004-NXL104-AP0004
肺炎：マウス，ヒト曝露量をシミュレート	CAZ-AVI-M1-062; Housman et al[39]
肺炎：マウス，PK/PD	CAZ-AVI-M1-066; Berkhout et al[57]
腎盂腎炎：マウス，薬効（菌数）評価	CAZ104-M1-005-NXL104-AP0010
大腿部感染：マウス，ED_{50}	Endimiani et al[32]
大腿部感染：マウス，ヒト曝露量をシミュレート	CAZ104-M1-002; CAZ-AVI-M1-067; Crandon et al[17]; MacVane et al[48]
大腿部感染：マウス，PK/PD	CAZ-AVI-M1-067; Berkhout et al[57]

a ED_{50}：50%有効量

ED_{50} を求めた試験の一例を以下に要約する（Table 14）。KPC-2 カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* の臨床分離株を腹腔内接種した敗血症マウスモデルを用いてアビバクタムの併用および非併用時のセフタジジムにおける試験を実施した[32]。試験に用いられた 2 つの分離株は KPC および他のクラス A βラクタマーゼの遺伝子（*K. pneumoniae* VA-361 は bla_{KPC-2}，bla_{TEM-1} お

よび *bla*$_{SHV-11}$，VA-406 は *bla*$_{KPC-2}$，*bla*$_{TEM-1}$，*bla*$_{SHV-11}$ および *bla*$_{SHV-12}$）を持っていた。両分離株ともメロペネムに非感受性であった（VA-361 の MIC: 4 mg/L，VA-406 の MIC: 256 mg/L）。この敗血症モデルにおいて，VA-406 感染時のセフタジジムの ED_{50}（709 mg/kg）に比べて VA-361 感染時の ED_{50}（1578 mg/kg）は高かった（Table 14）。アビバクタムをセフタジジムと併用投与（セフタジジム：アビバクタム＝4：1［w/w］）した時，VA-361 および VA-406 感染に対する ED_{50} はそれぞれ 15.1 mg/kg および 3.8 mg/kg に低下した。アビバクタムはこれらの KPC 産生菌の in vivo でのセフタジジムの効果を 100 倍以上上昇させた。セフタジジムの in vitro での MIC は，アビバクタムを添加すると VA-361 では 256 mg/L から 0.25 mg/L，VA-406 では≥512 mg/L から≤0.06 mg/L に減少した。これらのデータは in vivo での KPC 産生菌に対してアビバクタムがセフタジジムを防御することを示しているが，このような従来の有効性試験では PK 測定が実施されておらず，また，PK に種差があるため，ED_{50} 値からヒトでの有効用量を推定することは容易ではない。しかし，マウスを用いて血中薬物濃度を測定し，セフタジジム耐性 *P. aeruginosa* に対するアビバクタムの効果を検討した PK/PD 試験（CAZ-AVI-M1-066 試験）やヒトでの曝露量を推定した試験（CAZ104-M1-002 試験など）では推定が可能である。これらの PK/PD 解析および PK シミュレーションを以下に要約する。

Table 14.　マウス敗血症モデルにおける *K. pneumoniae* (*bla*$_{KPC-2}$ および *bla*$_{SHV-varinats}$)に対するセフタジジム・アビバクタムの効果

菌株	MIC[a] (mg/L)		ED_{50}[a] (mg/kg)	
	CAZ[b]	CAZ-AVI[b]	CAZ	CAZ-AVI
K. pneumoniae VA-361[c]	256	0.25	1578	15.1
K. pneumoniae VA-406[c]	≥512	≤0.06	709	3.80

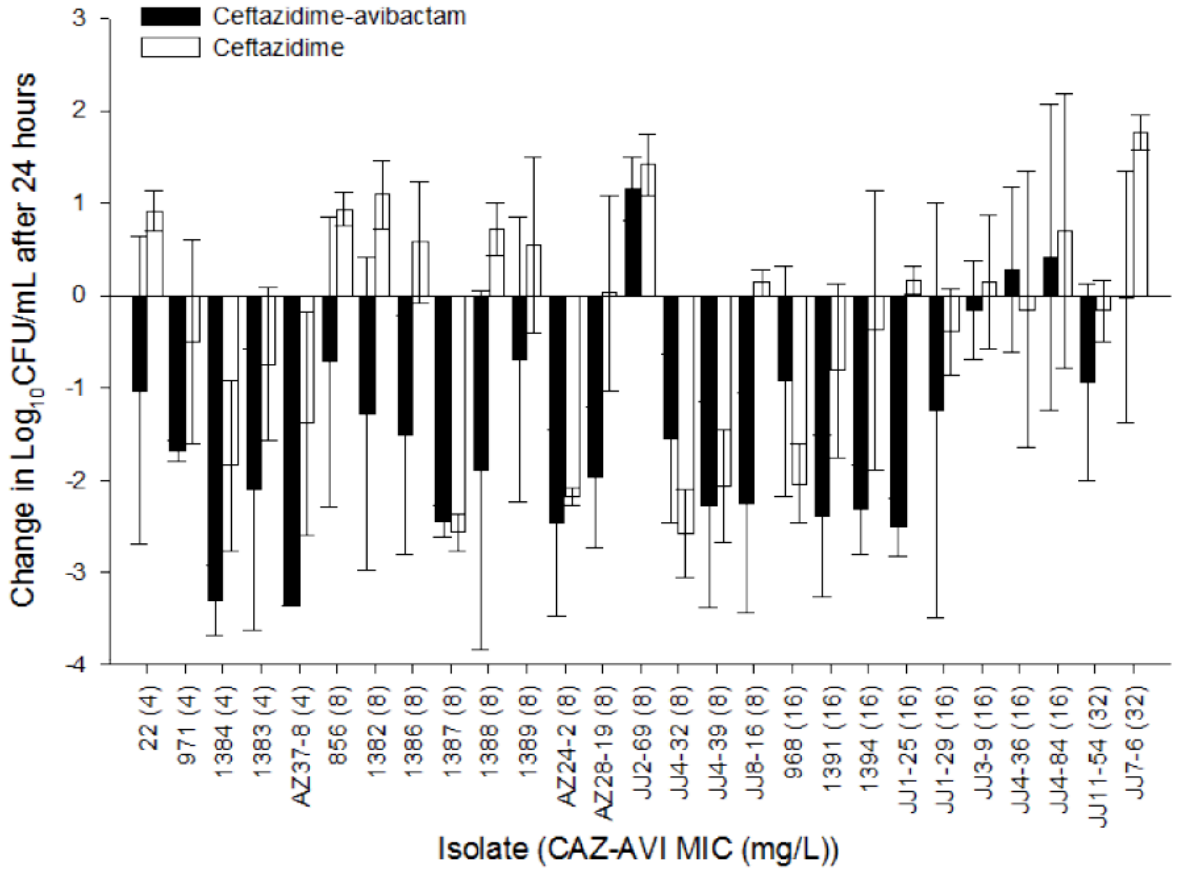
a 出展：Endimiani et al 2011[32]
b CAZ：セフタジジム，CAZ-AVI：セフタジジム・アビバクタム（投与量はセフタジジム：アビバクタム＝4：1 [w/w]），アビバクタム 4mg/L での MIC を示す
c 2 つの分離株のβラクタマーゼ遺伝子：*K. pneumoniae* VA-361（*bla*$_{KPC-2}$，*bla*$_{TEM-1}$ および *bla*$_{SHV-11}$），VA-406（*bla*$_{KPC-2}$，*bla*$_{TEM-1}$，*bla*$_{SHV-11}$ および *bla*$_{SHV-12}$），メロペネムの MIC：VA-361（4 mg/L），VA-406（256 mg/L）

セフタジジム・アビバクタムの有効性を in vivo で評価するため，マウス感染モデルを用いてセフタジジムとアビバクタムのヒトでの曝露量を推定した。この検討では，好中球減少マウスモデルにセフタジジム耐性 *P. aeruginosa* を大腿[17]または肺[39]に，また，セフタジジム耐性 *Enterobacteriaceae* を大腿に感染させた[48]（CAZ-AVI-M1-067 試験）。In vitro hollow fiber モデルでセフタジジムとアビバクタムにおける同様のヒトプロファイルのシミュレーション試験を実施した。

マウス大腿部感染モデルにおける *P. aeruginosa* 27 株に対するセフタジジム・アビバクタムおよびセフタジジム単独の成績（セフタジジム・アビバクタムの MIC：4～32 mg/L，セフタジジムの MIC：多くの分離株で>32 mg/L）を Figure 3 に示す。ヒト曝露をシミュレーションしたセフタジジム・アビバクタム投与で MIC が≤8 mg/L であった 17 の分離株のうち 16 株および MIC が 16 mg/L であった 8 株のうち 5 株で 0.7～>3 $\log_{10}$ CFU/mL 減少した。セフタジジム・アビバクタムの MIC が 32 mg/L であった 2 つの分離株のうちの 1 菌株では約 1×$\log_{10}$ CFU/mL 減少し，もう 1 株は菌量がほとんど変化しなかった（Figure 3）。セフタジジム・アビバクタム処置開始 24 時間後では，大腿筋のホモジネートを薬物含有培地に播種したが菌の増殖はみられなかった（hollow fiber モデルでは高い MIC を示す変異株が認められたが，in vivo では耐性菌はみられな

かった）（CAZ104-M1-002 試験）。同一菌株を用いて好中球減少マウスの大腿部感染におけるセフタジジム単独投与も同様に実施した（Figure 3）。大腿に接種したマウスモデルでセフタジジム単独でのヒト曝露をシミュレーションした結果，MIC が≤32 mg/L であった 8 分離株のうち 7 菌株に有効性がみられた。これらの分離株に対して抗菌活性を示したことから，セフタジジム 2 g q8h 投与でのヒト曝露量は，低い MIC（8 mg/L：ブレイクポイント）で試験された分離株に対する in vivo での有効性に比較して保守的であると考えられた。対照的に，残りの 19 の分離株に対するセフタジジム単剤投与での活性は弱く（セフタジジム MIC 範囲 64～>128 mg/ L），このことはセフタジジム MIC> 32 mg/L で試験した分離株に対して殺菌効果を生じるにはセフタジジム曝露だけでは不十分であったことを示している。しかしながら，セフタジジムとアビバクタムの併用投与ではこれらの分離株に対して有効であったことから[17]（Figure 3，CAZ104-M1-002 試験），in vivo ではヒトにアビバクタムを 0.5g q8h 投与することでセフタジジムの有効性が回復することが示された。

Figure 3.　ヒト血漿中濃度をシミュレートした好中球減少マウスの大腿における *P. aeruginosa* に対するセフタジジム・アビバクタムおよびセフタジジム単独の有効性



CAZ-AVI MIC=セフタジジム・アビバクタムの MIC（アビバクタムは 4 mg/L の固定濃度）

シクロホスファミドの前処置により好中球減少マウスを作製した。菌接種の 3 日前にマウスに硝酸ウラニル 5 mg/kg を腹腔内投与し，腎障害を生じさせて薬物排泄を遅延させた。大腿部に約 10^7 CFU/mL の菌を含んだ溶液を 0.1 mL 筋肉内投与した（約 10^6 CFU を接種）。*P.aeruginosa* の 27 の分離株について，各群 3 例のマウスにヒト曝露量をシミュレーションした投与量のセフタジジムあるいはセフタジジム・アビバクタムを菌接種後 2 時間に投与開始した。動物は投与開始後 24 時間に屠殺し，大腿筋をホモジネートした懸濁液を段階希釈して培地に播種後 CFU を計数した。各群について投与開始時に動物を屠殺し，0 時間の対照とした。この 0 時間の対照 CFU と投与開始後 24 時間の CFU の変化（$\log_{10}$）を算出した。セフタジジム・アビバクタムの MIC は各分離株名の後に括弧内に示されている。セフタジジム単独での MIC は 2 つの菌株（#856：8 mg/L および#971：16 mg/L）を除いては>32 mg/L であった。エラーバーは標準偏差を示す。

セフタジジムおよびアビバクタムのヒト PK シミュレーション試験でも，好中球減少マウスの肺に感染させたセフタジジム耐性 *P. aeruginosa* に対する有効性が示された[39]。セフタジジム・アビバクタムは MIC が 16 mg/L の 1 菌株を除いては 24 時間で 1～4 桁の菌数減少（1～4 log-kill）を示し，その時の MIC は≤32 mg/L であった。セフタジジム・アビバクタムの MIC が 64 mg/L を示した菌株に対する in vivo での活性は認められなかった。

セフタジジム・アビバクタムのヒト PK シミュレーション試験では，βラクタマーゼ産生/セフタジジム耐性 *Enterobacteriaceae* に対する MIC が≤32 mg/L であった 17 分離株のうち 15 菌株で殺菌活性を示した[48]（CAZ-AVI-M1-067 試験）。他の 2 菌株では静菌作用がみられた。セフタジジム単独では 10 菌株で 1～4 $\Delta\log_{10}$（CFU/大腿）の増殖がみられた。このことは，セフタジジム・アビバクタムの殺菌作用にはアビバクタムが必要であることを示している。このモデルにおいては，セフタジジム・アビバクタムの MIC が≥128 mg/L の分離株でセフタジジム・アビバクタムの予期しない有効性がみられた。有効性がみられた理由は不明であるが，実験に用いた NDM-1 のようなアビバクタムに非感受性のβラクタマーゼが in vivo では発現が少ないことに関連する可能性がある。

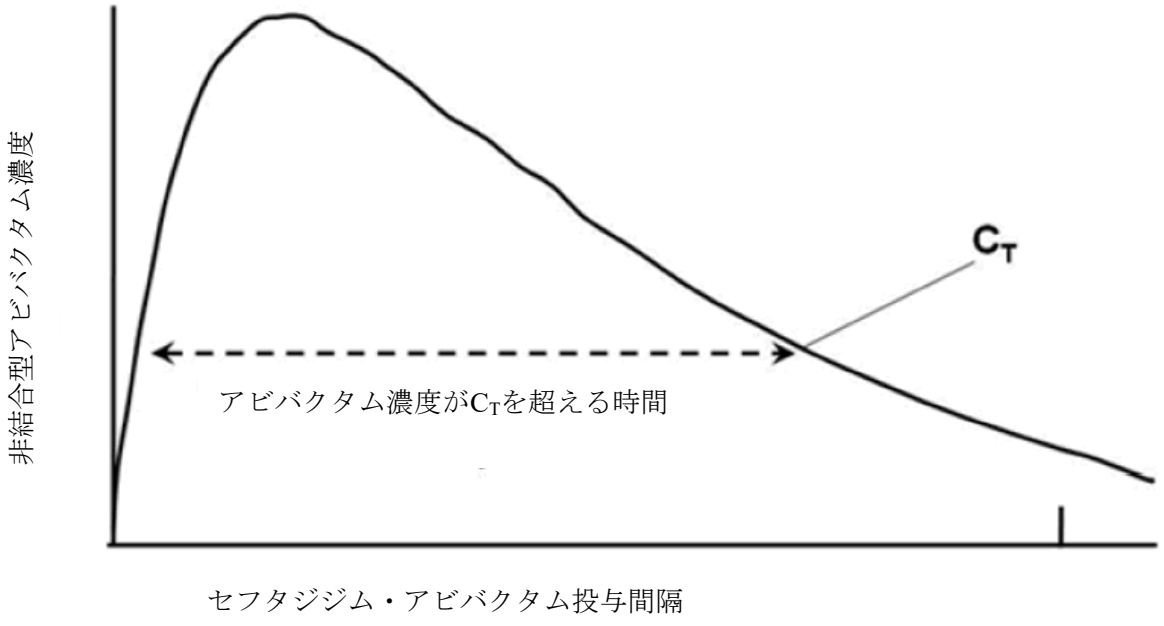
2.5.1. セフタジジム・アビバクタムの薬物動態/薬力学（PK/PD）

2.5.1.1. PK/PD 評価の原理

抗菌薬のタンパク非結合型分画のみが細菌に対して活性を有する[49]。したがって，以下の解析のほとんどでは，セフタジジムとアビバクタムの濃度は非結合型濃度を指す。そして，曝露指標の前に「*f*」を追記することも多い。なお，一部の文献では PD を解析する際に非結合型濃度＋結合型濃度を使用し，この場合は「*f*」なしで示されている。

本項で述べる手法を用いるよりも以前は，非臨床試験のガイドとなるβラクタム/βラクタマーゼ阻害薬の組み合わせの PK/PD モデルに関連する文献はほとんどなかった。母集団 PK 解析においてセフタジジム・アビバクタム併用の PK/PD をモデル化できるようにするための実験データを取得するために使用したアプローチは，βラクタマーゼ阻害薬がβラクタムをβラクタマーゼによる加水分解から保護することであるという概念モデルに基づいており，その結果，βラクタマーゼ阻害薬とβラクタム併用の PK/PD はβラクタムの PK/PD となる[1]。具体的には，アビバクタムがβラクタマーゼを効果的に阻害した場合，セフタジジム・アビバクタムの PK/PD はセフタジジムの PK/PD に帰結する（すなわち，T> MIC［MIC を上回る時間］に関連）。このモデルをテストするための最初の実験的アプローチでは，hollow fiber モデルを使用し，セフタジジム・アビバクタムの単回投与後にセフタジジム耐性 *Enterobacteriaceae* に対するセフタジジムの殺菌活性をアビバクタム濃度が臨界濃度すなわち閾値濃度（C_T）を下回るまで一定時間維持するかどうかを確認することであった。また，C_T はセフタジジムとの併用時にアビバクタムの消失相においてβラクタマーゼ阻害を介した菌増殖の抑制が十分に行えなくなるアビバクタム濃度と定義された。この C_T の概念は Coleman らによって導入されており[2,50]，Figure 4 に図示する。

Figure 4.　アビバクタムの閾値濃度（C_T）の概念



一般化したアビバクタムの時間濃度曲線を示す。セフタジジム・アビバクタムの 1 回の投与間隔を時間軸上に示す。アビバクタム濃度が C_T 未満に低下すると，βラクタマーゼ阻害が緩和され、ペリプラズムに存在する残りのセフタジジムはβラクタマーゼによる加水分解のために効果がなくなり，生き残った細菌は再増殖できる。このモデルでは，併用投与時のセフタジジム濃度は細菌に対してセフタジジム・アビバクタムの MIC を超えていると仮定されている。セフタジジムの濃度が MIC を下回った場合には，アビバクタムは菌の強力な増殖阻害薬ではないためアビバクタム濃度は関係しなくなる。

Hollow fiber system を用いた試験はこの仮説を支持していた。実施した Hollow fiber system の結果を以下に示す[2]（CAZ104-M2-046 試験）。1 つの試験では，セフタジジム濃度は一定レベルに維持され，試験された菌株に対するセフタジジム・アビバクタムの低い MIC とセフタジジム単独の高い MIC の中間であった。アビバクタムを単回ボーラス適用した時のアビバクタム濃度は，ヒトと同様の半減期で指数関数的に減少した。殺菌，細菌の増殖抑制，そしてその後に再増殖するという仮説が正しいことがわかった。菌増殖が再開するアビバクタムの閾値濃度（C_T）をセフタジジム耐性を与える変異βラクタマーゼ遺伝子型（安定的に脱抑制した *ampC*，*bla*$_{CTX-M-15}$ および *bla*$_{SHV-5}$）を有し，MIC が異なる（それぞれ，4，1 および 2 mg/L）2 菌種 3 菌株（それぞれ，*E. cloacae* 1 菌株および *K. pneumoniae* 2 菌株）で推定したところ，アビバクタムの AUC（16.4～126 mg·h/L）および C_{max}（8.9～60 mg/L）には幅がみられたものの，アビバクタムの C_T はいずれの値も類似していた（0.15～0.28 mg/L）[2]。AUC と C_{max} の値が大きく異なるにも関わらず C_T の値が類似していたことは，セフタジジムの抗菌活性の重要な薬力学的指標がアビバクタムの阻害濃度が維持されることによるβラクタマーゼ活性の継続的な抑制であるという仮説と符合した。実験条件により C_T = 0.3～0.5 mg/L という値が得られ，セフタジジムの抗菌活性を回復するために必要な最小値は 0.5 mg/L であると結論付けられた。さらに，Louie らは hollow fiber 試験の結果から，βラクタマーゼ産生 *E.cloacae* および *K.pneumoniae* に対して異なる

セファロスポリンのセフタロリンをアビバクタムと併用した場合に，アビバクタム濃度の閾値を超える時間が殺菌および耐性抑制と良く関連する値であると報告している[51]。

他の試験では，好中球減少マウスの大腿部および肺にセフタジジム耐性 *P. aeruginosa* を感染させてセフタジジムおよびアビバクタムの PK/PD を検討した（CAZ-AVI-M1-066 試験，CAZ-AVI-M1-065 試験）。肺感染試験で、アビバクタムの PD の最も良い指標は AUC や C_{max} よりも閾値濃度を超える時間であることが示された。セフタジジム耐性 *P. aeruginosa*（セフタジジムおよびセフタジジム・アビバクタムの MIC はそれぞれ 32 および 2 mg/L）を肺に感染させたマウスの 2 つの群にセフタジジム 16 mg/kg を 2 時間毎に投与した。アビバクタム非存在下では，この菌株は 24 時間で約 3 桁増加した。セフタジジムと併用投与するアビバクタムの 1 日総投与量が各群で同じになるようにした。すなわち，1 つの群では 1 日総投与量の 1/12 量を 2 時間毎（q2h）に投与し，別の群では 1 日総投与量の 1/3 量を 8 時間毎（q8h）に投与した。これらの試験ではアビバクタムの AUC は各群で同様であったが，各 1 日総投与量に関する%*f*T>C_T は 8 時間間隔投与よりも 2 時間間隔投与で高かった。例えば 24 時間の静菌作用は q8h 投与では 150 mg/kg/日 で達成したが，q2h 投与では 57 mg/kg/日で達成され，その差は約 2.6 倍であった（CAZ-AVI-M1-066 試験）。これらの試験では，アビバクタムの PD の指標に C_{max} は適さないことが示された。すなわち，高い C_{max} が得られた 8 時間毎の投与は C_{max} の低い 2 時間毎の投与よりも効果がなかった。また，本試験結果から，アビバクタムの適切な C_T を 1 mg/L とした。

以上のように，セフタジジム耐性 *Enterobacteriaceae* を用いた hollow fiber 試験およびセフタジジム耐性 *P. aeruginosa* を感染させた好中球減少マウスでの分割投与試験から，*f*T>C_T がセフタジジムと併用投与におけるアビバクタムの PK/PD の定量的解析に使用する適切な指標であると考えられた。白血球減少マウス試験で得られた *f*T>C_T について以下に要約する。

2.5.1.2. セフタジジムの PK/PD

セフタジジム単独での非臨床における PK/PD 目標値の設定については，好中球減少マウスの大腿部感染モデルで十分に確立されている。他のセファロスポリン系抗生物質と同様に，40～50%の *f*T> MIC が in vivo での細菌の増殖阻害および殺菌活性と最もよく相関する[52]。動物モデルで殺菌作用を示し，CLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute）[53,54]および EUCAST（European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing）[55]でブレイクポイント設定に使用されている *f*T> MIC は投与間隔の 50%である。臨床における PK/PD 目標値に関して分析したところ，セフタジジムでは *f*T> MIC が 45%を上回る場合，グラム陰性菌による院内肺炎に対して高率の良好な結果と関連していることが示された[56]。これらの非臨床および臨床の結果から，PK/PD 目標達成確率（PTA）解析には 50% *f*T>MIC が用いられ，結果として，セフタジジム・アビバクタムのセフタジジムは 2000 mg q8h で 2 時間持続投与することとなった。

2.5.1.3. 好中球減少マウスの大腿部感染におけるセフタジジム・アビバクタムの PK/PD

セフタジジム耐性 *P. aeruginosa* を好中球減少マウスの大腿または肺に感染させ，セフタジジムを併用した時のアビバクタムの PK/PD を検討した[57,58]（CAZ-AVI-M1-066 試験）。分割投与試験で，菌数（cfu）に相関するアビバクタムのパラメータを検討したところ， $\log_{10}$ (*f*T> C_T)と最も良い関連性がみられた。すなわち， $\Delta \log_{10}$[cfu]の応答の最良の予測因子は *f*T> C_T であり，C_T = 1 mg/L の値が関連性が良いことが示唆された。また，これらの分割投与試験では，アビバクタムの C_{max} はどちらかといえば有効性と逆相関していたため，PK を PD に関連付けるための適切

な曝露指数ではなかった。ただし，より適切な指標として *f*T>閾値濃度と AUC/閾値濃度の間に明確な違いはなかったが，2 時間毎の投与時と 8 時間毎の投与時の有効性プロファイルを比較した上記の試験では，*f*T>閾値濃度が AUC/閾値濃度よりもアビバクタムの PD と関連することが示された。したがって，すべてのアビバクタムの PK/PD データは投与間隔のパーセンテージとして表される *f*T>濃度を用いて分析している。

既述のように，*Enterobacteriaceae*を用いたhollow fiber試験でも*f*T> C_TがPDの指標として良好であった。しかしながら，*P. aeruginosa*に対する閾値濃度（C_T）が1 mg/Lに対して*Enterobacteriaceae*を用いた試験では0.5 mg/Lであった。母集団PKシミュレーションでの目標達成確率には，*P. aeruginosa*および*Enterobacteriaceae*の両方に対するPD目標値を含むように，より高いC_T値の1 mg/Lを使用した。*P. aeruginosa*が静菌作用および殺菌作用を示すアビバクタムのPK/PD指標の目標値である*f*T>1 mg/Lも好中球減少マウス感染モデルから決定した。*P. aeruginosa*を好中球減少マウスの大腿部に接種し，様々な曝露量のアビバクタムをセフタジジムと併用した時のlog killをTable 15に示す。セフタジジムと併用した時，アビバクタムの*f*T>1 mg/Lが14～74%（平均40%）の時に，セフタジジム耐性セフタジジム・アビバクタム感受性*P. aeruginosa*に静菌作用を示した。

Table 15. 好中球減少 CD-1 雌マウスの大腿にセフタジジム耐性 *P. aeruginosa* を感染させ，2 時間毎にセフタジジムを投与した時の静菌作用および殺菌作用とアビバクタムの血漿中濃度の関連

菌株	試験 [a]	アビバクタム *f*T>1 mg/L [b]		
		静菌	1-log_{10} kill	2-log_{10} kill
1	併用試験	37.2%	65.7%	到達せず [c]
5	併用試験	14.1%	32.9%	48.4%
7	アビバクタム用量分割試験	30.2%	到達せず	到達せず
7	併用試験	50.4%	65.3%	到達せず [c]
11	併用試験	29.1%	37.5%	46.8%
18	アビバクタム用量分割試験	74.1%	評価せず [d]	評価せず
18	併用試験	24.2%	33.2%	45.0%
19	併用試験	62.5%	67.2%	到達せず [c]
平均		40.2%	50.3%	

a アビバクタム fT> 1 mg/L のほとんどの値はセフタジジムとアビバクタムを併用投与で得られたが，アビバクタムの量は変化させている。
b 投与間隔に対してアビバクタム *f*T>1 mg/L となる時間の割合（%）
c これらの分離株では log_{10}kill に到達しなかった
d データの分散が大きいか測定値が少なかったため評価していない
出展：CAZ-AVI-M1-066 試験（Berkhout et al 2013[57]）

2.5.1.4. 好中球減少マウスにおける肺感染での PK/PD

P. aeruginosa による肺感染について，好中球減少マウスへの大腿部感染と同様の実験を行った[58]（CAZ-AVI-M1-066 試験）。セフタジジム存在下で静菌作用および 1-log または 2-log 殺菌作用をもたらす *f*T>1 mg/L アビバクタムの割合の平均値はそれぞれ 20.2%，24.0%および 30.3%であった。これらの値は好中球減少マウスへの大腿部感染モデルでの静菌作用の平均値の 40.2%よ

りも低く（Table 15），好中球減少マウスの肺への *P. aeruginosa* の感染は大腿部への感染よりもセフタジジム・アビバクタムに感受性が高かった。

2.5.1.5. マウス肺気道上皮被覆液（ELF）へのセフタジジムおよびアビバクタムの浸透性

*P. aeruginosa*に感染したマウスの血漿およびELFにおける非結合型濃度での曝露量比をTable 16に示す。*f*AUCに基づくELFへの透過率はセフタジジムとアビバクタムで類似しており，それぞれ27%および24%であった。ELFへの透過率はマウスの血漿中非結合型薬物濃度に基づいたPK/PDからヒトにおける血漿中非結合型薬物濃度に基づいたPDを推定するのに役立つことが証明された。すなわち，ヒトでは感染マウスと同様に[59]，ELFにおけるアビバクタムとセフタジジムの濃度は8時間の間，血漿中濃度に対して一定割合を示した（D4280C00009試験）。また，セフタジジム2 g＋ アビバクタム500 mgを2時間持続投与した時，ヒトはマウス（Table 16）よりも透過率（AUC_{ELF}/AUC_{plasma}）がわずかに高く，セフタジジムで31～32%，アビバクタムで32～35%であった（D4280C00009試験）。さらに，この臨床試験におけるAUC_{ELF}/AUC_{plasma}の算出には非結合型＋結合型のセフタジジムおよびアビバクタム血漿中濃度を用いた。分母のAUC_{plasma}が非結合型AUCの場合，ELF曝露比がさらにわずかに高くなる。マウスとヒトにおいてアビバクタムとセフタジジムのELFと血漿中濃度比が一定であること，およびヒトとマウスでこの比率が類似していることから，好中球減少マウス肺感染モデルから抗菌作用のPD指標とその強度を血漿中濃度から推測し，院内肺炎患者の最適な用量設定に用いることができる。ヒトではやや高いELF曝露量比がみられたことから，ELFへの曝露のサロゲートとしてマウス血漿中濃度が使用される場合，ヒト血漿中濃度から推定されるELFへの曝露はいくらか高くなると考えられる。すなわち，マウスの肺感染で得られた血漿中濃度を基にしたPD指標の強度は，肺炎での同様の細菌の反応をヒトで予測するにあたって保守的な方法となると考えられる。

Table 16. 大腿部および肺感染させた CD-1 雌マウスにおける気道上皮被覆液（ELF）と血漿の間でのセフタジジムおよびアビバクタムの曝露量比較

	$AUC_{ELF}/fAUC_{plasma}$ 比 [a,b]			
	セフタジジム		アビバクタム	
	例数	曝露量比	例数	曝露量比
肺感染	2	0.22	3	0.23
大腿部感染	3	0.30	3	0.25
合算 [c]	5	0.27	6	0.24
合算の標準誤差	5	0.03	6	0.02

a マウスの両大腿部（大腿部毎に別の分離株）あるいは肺（動物毎に 1 分離株）に *P. aeruginosa* を感染させた。
b ELF の AUC を血漿の非結合型 AUC で除して曝露量比を算出した。
c 各投与における個別の曝露量比を感染の違いに関わらず合算した。
出展：CAZ-AVI-M1-065 試験（Berkhout et al 2013[59]）

2.5.1.6. 患者の推定母集団に関する PK/PD 目標達成解析に用いられたセフタジジム・アビバクタムのセフタジジム *f*T>MIC およびアビバクタム *f*T>C_T (1mg/L)

前述のように，複数の試験でセフタジジムの PK/PD 目標達成確率（PTA）の評価に用いられる PK/PD の主な指標は 50% *f*T>MIC である [53,54,55,60]。また，このことは院内肺炎患者におけるグラム陰性菌感染 [56] および人工呼吸器関連肺炎[61]の臨床研究によっても裏付けられた。したがって，

この値が患者の母集団の PK のシミュレーションからのセフタジジム・アビバクタムの PK/PD 目標達成確率（PTA）の解析に採用された。アビバクタム濃度が閾値濃度を上回る時間が少なくともセフタジジム濃度の閾値濃度がセフタジジム・アビバクタムの MIC を超える時間と同じ長さである必要があるというモデルに基づき，また，好中球減少マウスの大腿部および肺感染モデルにおいてセフタジジム耐性 *P. aeruginosa* に静菌作用および殺菌作用を示すのは%*f*T>1 mg/L であった（Table 15）ことから，アビバクタムの PK/PD 指標である *f*T>C_T も投与間隔の 50%に設定された。

アビバクタムに対して「閾値濃度を超える時間」を適用することは，複数の投与サイクル中に変化する薬物濃度に対して細菌の反応が変化することからβラクタム系抗生物質に対して「MIC を超える時間」が適用されることに類似している。

上述のように，好中球減少マウスの *P. aeruginosa* 大腿部感染モデルにおいて，C_T= 1 mg/L の時の血漿アビバクタム *f*T>C_T 40.2%は静菌作用と，*f*T>C_T 50.3%は 1-log kill をもたらした（Table 15）。さらに，好中球減少マウス肺感染モデルでは，静菌作用，1-log kill，2-log kill に関連する平均%*f*T>C_T (1 mg/L)は 20.2%，24.0%および 30.3%であった（CAZ-AVI-M1-066 試験）。これらのデータから，アビバクタム 50%*f*T>C_T (1 mg/L)はセフタジジム・アビバクタム投与時のセフタジジム *f*T> MIC と符合し，*P. aeruginosa* に対する PD 目標達成に適していると結論付けられた。Figure 4 に示したように，βラクタマーゼに対してセフタジジムを保護する作用に基づき，50%*f*T>C_T の時間がセフタジジム・アビバクタム投与時のセフタジジム *f*T> MIC に対応するように選択された。

2.5.1.7. 院内肺炎に対する PK/PD の適用と PK/PD 目標達成の推定

患者集団における薬物動態のモンテカルロシミュレーションにおいて，PD 目標達成確率を計算するために上記の薬力学的測定が用いられた（詳細は CTD 2.7.2.3）。これらの計算から，複雑性腹腔内感染症（cIAI）および複雑性尿路感染症（cUTI）の処置に関してセフタジジム 2000 mg とアビバクタム 500 mg を 2 時間の持続静脈内投与（q8h）が決定した。これにより，患者の 90%以上が目標 PD 曝露であるセフタジジムで≥50%*f*T>8 mg/L，アビバクタムで≥50%*f*T>1 mg/L を同時に達成すると予測された。

同様のシミュレーションを用いて，人工呼吸器関連肺炎患者を含む院内肺炎患者に適した母集団 PK を評価した。cIAI および cUTI の場合と同様に，患者の 90%以上が目標 PD 曝露であるセフタジジムで≥50%*f*T>8 mg/L，アビバクタムで≥50%*f*T>1 mg/L を同時に達成すると予測された。

3. 副次的薬理試験

（概要表 2.6.3.3）

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

さらに，アビバクタムのβラクタマーゼに類似の阻害の有無を検討するために，12 種の哺乳類のセリンプロテアーゼに対する選択性を検討したところ， 1000 µmol/L の濃度において 50%を超

える阻害はみられなかった（1078951 試験[a]）。さらに，キモトリプシン，プラスミンおよびトロンビンの 3 つのセリンプロテアーゼに対するアビバクタムの活性を最高 10 mmol/L で評価したところ，プラスミンおよびトロンビンに対してアビバクタムは活性を示さなかったが，キモトリプシンを阻害し，IC_{50} は 1.49 mmol/L であった（1078951 試験[b]）。このことから，ヒト臨床曝露量（非結合型 C_{max}=14 µg/mL［52 µmol/L］）[c]ではオフターゲット活性をほとんど示さないことが示唆された。

4. 安全性薬理試験

（概要表 2.6.3.4）

すべての重要な試験は GLP 規則および ICHS7A および S7B ガイドラインに従って実施した。ラットを用いた Irwin 試験（GLP 非適用）および心血管系評価試験ではアビバクタムを 1 分間静脈内投与し，消化管に関する試験でアビバクタムを経口投与したことを除いては，In vivo 試験ではアビバクタムを 5%グルコース液で調整して 30 分間持続静脈内投与した。対照群には同容量の 5%グルコース液を投与した。

セフタジジムは市販のβラクタム系抗生物質であり，非臨床および臨床での安全性プロファイルが確立されている。一方，アビバクタムには非臨床安全性に関する懸念がないことが毒性試験により確認されていることから、併用投与による安全性薬理試験は実施されていない。

4.1. 中枢神経系

雄 Sprague Dawley ラット（5 例/群）にアビバクタムを 0，100，300 または 1000 mg/kg の用量で約 1 分間単回静脈内投与し，投与後 24 時間まで Irwin 試験（GLP 非適用）を実施して自律神経系，運動機能，行動に対するパラメータを評価した（DSE 20[redacted]-1095 試験）ところ，アビバクタム投与群への影響は対照群と同等であった。

雄 Wistar（Han）ラット（4 例/群）にアビバクタムを 0，100，300 または 1000 mg/kg の用量で 30 分間単回持続静脈内投与し，投与後 15，30，60，120，180 分，24 時間および 48 時間に Irwin 試験を実施して自律神経系，運動機能，行動に対するパラメータを評価した（[redacted].624/4 試験，参照番号 NXL104/DS0010 試験）。筋緊張低下，軽微な縮瞳および接触に対する反応性低下がアビバクタム投与群の数例でみられた。これらの所見は発現頻度が低く，投与後の発現時間に一貫性が無く，用量反応性もみられなかったため，薬物処置との関連性はないと考えられた。1000 mg/kg 投与の 4 例中 3 例で脱糞または下痢がみられ，薬物処置と関連するものと考えられた。

---

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

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

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

4.2. 心血管系

4.2.1. hERG チャネル

hERG カリウムイオンチャネルを安定的に発現させた CHO 細胞に，アビバクタムを 30～300 µmol/L の濃度で曝露したところ，300 µmol/L の濃度で hERG 電流が 20.7%抑制され，IC_{50} は算出できなかった（DSE 20[redacted]-1730 試験，GLP 非適用）。

一方，hERG カリウムイオンチャネルを安定的に発現させた HEK293 細胞に，アビバクタムを 30～1000 µmol/L の濃度で曝露したところ，hERG 電流の抑制はみられなかった（[redacted].626/4 試験，参照番号 NXL104/DS0012 試験，GLP 適用）。陽性対照のテルフェナジンは 1 µmol/L で hERG 電流が 96%抑制された。

4.2.2. 血圧および心拍数

雄 Sprague Dawley ラット（7～8 例/群）にアビバクタムを 0 または 1000 mg/kg の用量で約 1 分間単回静脈内投与し，投与後 6 時間まで血圧および心拍数を評価した（DSE 20[redacted]-1094 試験）。投与容量は 5 mL/kg とした。

1000 mg/kg では投与後約 2 分に血圧のわずかな上昇（10～14%）がみられ，その発現時期から C_{max} に関連する変化と考えられた。心拍数に影響はみられなかった。

4.2.3. イヌのテレメトリー試験

雄ビーグル犬（4 例）に 0，100，300 および 1000 mg/kg/日の用量でアビバクタムを漸増投与した（[redacted].625/4 試験，参照番号 NXL104/DS0011 試験）。投与は 30 分間の持続静脈内投与で行った。収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，第 II 誘導心電図（PR 間隔，QT 間隔、QTc 間隔，不整脈）平均血圧および波形を持続投与 30 分前から持続投与終了後 24 時間まで評価した。各用量のウオッシュアウトは 48 時間以上とした。

Table 17.　アビバクタムのトキシコキネティクスパラメータ（[redacted].625/4 試験）

用量（mg/kg）	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg•h/mL)	T_{max} (hours)
100	363	363	0.5
300	1026	1063	0.5
1000	3474	3646	0.5

$AUC_{(0-t)}$：0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
C_{max}：最高血漿中濃度

アビバクタム投与により，一般状態，血圧，心拍数，心電図に影響はみられなかった。

4.3. 呼吸器系

雄 Wistar（Han）ラット（8 例/群）にアビバクタムを 0，100，300 または 1000 mg/kg の用量で 30 分間単回持続静脈内投与後 2 時間，全身プレチスモグラフィーにより呼吸への影響（呼吸数，吸気/呼気時間，最大吸気流量，最大呼気流量，一回換気量）を評価した（[redacted].622/4 試験，参照番号 NXL104/DS0008 試験）。

アビバクタム投与群の呼吸器パラメータは対照群と同等であった。陽性対照のテオフィリン（16 mg/kg ボーラス静脈内投与）では吸気/呼気時間短縮，1 回換気量減少，最大吸気/呼気流量の増加などの予想された結果が得られた。

Table 18.　アビバクタムのトキシコキネティクスパラメータ（[redacted].622/4 試験）

用量（mg/kg）	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg•h/mL)	T_{max} (hours)
100	74	56	0.5
300	291	188	0.5
1000	1234	788	0.5

$AUC_{(0-t)}$：0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
C_{max}：最高血漿中濃度

4.4. 胃腸管系

雄 Sprague Dawley ラット（10 例/群）にアビバクタムを 0，125，500 または 2000 mg/kg の用量で経口投与後 3 時間の腸の輸送能に対するアビバクタムの影響を検討した（AA40059 試験，参照番号 NXL104/DS0030 試験）。

125 および 500 mg/kg 投与では，腸管炭末輸送能に影響はみられなかったが，2000 mg/kg では腸の輸送能が有意に低下した（対照群の 71.9%に比し 54.5%）。陽性対照のモルヒネ（20 mg/kg 皮下投与）は予想された輸送能の低下がみられた。

Table 19.　アビバクタムのトキシコキネティクスパラメータ（AA40059 試験）

用量（mg/kg）	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg•h/mL)	T_{max} (hours)
125	1.2	4.2	0.5
500	3.6	20.5	1
2000	83.3	114	0.5

$AUC_{(0-t)}$：0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
C_{max}：最高血漿中濃度

4.5. 腎・泌尿器系

雄 Wistar（Han）ラット（12 例/群）にアビバクタムを 0，100，300 または 1000 mg/kg の用量で 30 分間単回持続静脈内投与して腎機能への影響を評価した（[redacted].623/4 試験，参照番号 NXL104/DS0009 試験）ところ，尿量，尿 pH ならびに尿中のカリウムおよびクレアチニンに影響はみられなかったが，用量依存的な尿中ナトリウムの増加がみられ，1000 mg/kg では統計学的に有意であった。これはアビバクタムのナトリウム塩を投与したことに起因したものと考えられた。アビバクタムは主に未変化体が尿中に排泄される（CTD 2.6.4）。陽性対照のフロセミド（8 mg/kg ボーラス静脈内投与）では予想された結果（尿量増加，尿中ナトリウムおよびカリウム増加，尿中クレアチニン減少）が得られた。

4.6. その他の試験

その他の試験は実施していない。

5. 薬力学的薬物相互作用

抗生物質との間での抗菌作用に関する相互作用については CTD 2.6.2.2.4 に記載した。ペニシリナーゼ陽性または陰性のメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* において，アビバクタムはセフタジジムに対して拮抗作用を示さなかった（CAZ104-M2-004-10-AZ-17 試験）。

6. 考察および結論

6.1. 効力を裏付ける試験

アビバクタムのβラクタマーゼ阻害活性と阻害される酵素の種類およびセフタジジム耐性を生じる臨床的に重要なβラクタマーゼとの間の関連性がセフタジジム・アビバクタムを用いた治療の有用性には重要である。アビバクタムの作用機序は活性部位セリンの共有結合の修飾の一種である。阻害されるβラクタマーゼには ESBL，プラスミドにコードされたクラス C βラクタマーゼならびに *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* の安定的に脱抑制した染色体 AmpC βラクタマーゼが含まれる。さらに，アビバクタムは KPC 変異体βラクタマーゼを阻害し、これらの酵素を産生する分離株に対するセフタジジムの活性を回復させる。セフタジジム・アビバクタムはクラス D カルバペネマーゼ OXA-48（セフタジジムを加水分解しないが，セフタジジムを加水分解する ESBL と同時産生されることが多いため，セフタジジムの感受性を回復するためにアビバクタムが必要となる）を産生する分離株に対しても in vitro で活性がある。これらの後者の 2 つのケースにおいては，耐性のためにカルバペネムが適切でない場合に，セフタジジム・アビバクタムは治療オプションを提供すると考えられる。セフタジジム・アビバクタムについての効力を裏付ける試験の大部分は，βラクタマーゼを介したセフタジジム（および多くの場合，他のβラクタム系薬）に耐性のある分離株に対してアビバクタムがセフタジジムの活性を回復することを実証することを目的としている。これには、複数のタイプの ESBL、クラス C/AmpC βラクタマーゼおよび一部のクラス D βラクタマーゼ（ほとんどがセフタジジムを加水分解しない）の広範な阻害を確認する生化学的および生物物理学的試験が含まれている。菌株に対してはセフタジジムの活性が回復するようにβラクタマーゼ阻害が保持される [35]。βラクタマーゼを介して耐性を発現したセフタジジム耐性 *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* に対する一連の動物感染モデルにおいても，アビバクタムはセフタジジムの活性を回復させた。

これらの例外として，アビバクタムはその阻害メカニズムがセリン残基を活性中心とする酵素のセリンとの反応によるため，アビバクタムは VIM 変異酵素のような MBL を阻害しない。

第 3 相試験（国際共同試験および国内試験）[a]および 2012 年から 2021 年における国際サーベイランスから得られた臨床分離株での in vitro 感受性試験の結果から，セフタジジム・アビバクタムの抗菌活性は国内外で同程度であり，申請予定の適応菌種である大腸菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，モルガネラ・モルガニー，プロビデンシア属，インフルエンザ菌，緑膿菌に対して MIC_{90} 値 8 mg/L 以下で抗菌活性を示した。また，国際サーベイランスの結果から，近年においても適応菌種に対するセフタジ

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

ジム・アビバクタムの抗菌活性に経年変化は認められず，セフタジジム・アビバクタムの国際共同試験での臨床試験結果と同程度の抗菌作用を有すると考えられた。

In vitro および in vivo の PK / PD 試験は，使用したモデルがセフタジジムの作用の回復を予測できるように，患者におけるアビバクタム濃度の時間経過を調整する必要があるという概念モデル（有効性は血漿中非結合型セフタジジム濃度が感染させた菌の MIC を超える時間［*f*T>MIC］に関連する）に基づいて実施された。このモデルおよび関連する試験により，少なくともセフタジジムの濃度が標的細菌のセフタジジム・アビバクタムの MIC を超えて維持される限り，アビバクタムがβラクタマーゼ阻害濃度を超える必要があることが示された。また，In vitro hollow fiber 試験により，試験に用いられたセフタジジム耐性 *Enterobacteriaceae* に対するアビバクタムの閾値濃度は約 0.5 mg/L であることが示された。セフタジジム耐性 *P. aeruginosa* を用いた好中球減少マウスでの肺および大腿部感染モデルでは，*P. aeruginosa* に対してセフタジジムの PK/PD をサポートするために投与間隔の 50%以上で 1 mg/L 以上のアビバクタムが必要であるということが示された。これらの結果から，PTA を決定するために患者の母集団 PK のシミュレーションにおいて規定された主要な条件は次のとおりであった。第一に，アビバクタムの投与量は投与間隔の 50%以上で *f*T>1 mg/L となることで，これは *P. aeruginosa* に対して実験的に導きだされた基準と同等であったが，*Enterobacteriaceae* に対する hollow fiber 試験で決定された閾値濃度よりも高く，保守的な値であった。第二に，PTA を決定するためのセフタジジムの基準に関しては，公表されているセフタジジムの PK/PD 試験に基づき，セフタジジム・アビバクタムが MIC を上回る必要のある時間（*f*T> MIC）は投与間隔の 50%以上（50%*f*T> MIC）に設定した。

In vitro 感受性試験では，有効性に必要な薬物曝露を推定するために使用できる MIC が得られ，再現性のある結果が得られる試験方法が用いられるべきである。このため，in vitro 試験でのアビバクタム濃度は（最初の概算で）すべてのβラクタマーゼ活性を阻害するのに十分高くなければならず，セフタジジム自体に対する感受性を明らかにする必要がある。しかし，8 mg/L 以上のアビバクタム濃度は一部のグラム陰性菌の増殖を阻害するため，4 mg/L を超える濃度は使用できない（CAZ-AVI-M2-137）。8 mg/L 以上のアビバクタム濃度で試験した場合，MBL を生成する一部の分離株も感受性ありとなり，これは「非常に大きなエラー」と見なされる（CAZ-AVI-M2-058）。したがって，基準となるブロス微量希釈感受性試験ではセフタジジム濃度を 2 倍刻みで増加させながら 4 mg/L の一定濃度のアビバクタムを使用している[62]。細菌の反応が MIC と曝露量によって予想どおりに変化したという観察結果（CAZ-AVI-M1-066）により，セフタジジム・アビバクタムの MIC が必要な薬物曝露量を推定するための適切な指標として機能することが示された。

以上の試験結果は，セフタジジム・アビバクタムが in vitro および in vivo の抗菌活性を持っており，ヒトの耐性グラム陰性感染症の治療に利用可能な新規合剤であることを示している。これらのデータに基づき，本申請資料に記載されているセフタジジム・アビバクタムの臨床試験を実施した。また，これらの非臨床データは，臨床データと併せて抗グラム陰性抗菌剤としてセフタジジム・アビバクタムを臨床で使用する妥当性を裏付けているものと考える。

6.2. 副次的薬理試験および安全性薬理試験

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

ラットを用いた Irwin 試験でアビバクタムは自律神経，行動および運動機能に影響を与えなかった。さらに，アビバクタムを用いた最長 13 週間の一般毒性試験で中枢神経系への影響はみられなかった。ラットを用いた呼吸器系および腎・泌尿器系への影響を検討した試験では用量依存的な尿中ナトリウムの増加を除いては影響はみられなかった。呼吸器系への影響を検討した試験でのアビバクタムの総 C_{max} は 1234 µg/mL，総 $AUC_{(0-t)}$は 788 µg•h/mL であり，ヒトにアビバクタム 500 mg を 8 時間に 1 回投与したときの総 C_{max} および総 AUC に比し，曝露量比はそれぞれ 82 倍および 6 倍であった。

アビバクタムは HEK293 細胞において最高濃度の 1000 µmol/L まで hERG 電流に影響を及ぼさず，覚醒下でのテレメトリー記録でイヌの心血管系および心電図パラメータにも影響はみられなかった。ラットではアビバクタムのボーラス静脈内投与で軽微な血圧上昇がみられたが，一過性であった。アビバクタムを 30 分間持続静脈内投与したイヌのテレメトリー試験ではこの血圧の変化はみられなかった。イヌにアビバクタム 1000 mg/kg を 30 分間持続静脈内単回投与したときの総 C_{max} は 3474 µg/mL，総 $AUC_{(0-t)}$は 3646 µg•h/mL であり，ヒトにアビバクタム 500 mg を 8 時間に 1 回投与したときの総 C_{max} および総 AUC に比し，曝露量比はそれぞれ 232 倍および 29 倍であった。

アビバクタム 2000 mg/kg の経口投与では腸管炭末輸送能が統計学的に有意に低下し，ラット Irwin 試験では 1000 mg/kg の静脈内投与で胃腸管における変化（脱糞/下痢）がみられた。ラットに 2000 mg/kg を単回経口投与したときの総 C_{max} は 83 µg/mL，総 $AUC_{(0-t)}$は 114 µg•h/mL であり，ヒトにアビバクタム 500 mg を 8 時間に 1 回投与したときの総 C_{max} および総 AUC に比し，曝露量比はそれぞれ 6 倍および 0.9 倍であった。

セフタジジムは市販のβラクタム系抗生物質であり，非臨床および臨床での安全性プロファイルが確立されている。一方，アビバクタムには非臨床安全性に関する懸念がないことが毒性試験により確認されていることから、併用投与による安全性薬理試験は実施されていない。

参考文献

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

[2] Coleman K, Levasseur P, Girard A-M, Borgonovi M, Miossec C, Merdjan H, et al. Activities of ceftazidime and avibactam against β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a hollow-fiber pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:3366-3372.

[3] Coleman K. Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non-β-lactam β lactamase inhibitors. Curr Op Microbiol 2011;14:550-555.

[4] Lagacé-Wiens PRS, Tailor F, Simner P, DeCorby M, Karlowsky JA, Walkty A, Hoban DJ, Zhanel GG. Activity of NXL 104 in combination with β-lactams against genetically characterized Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates producing class A extended-spectrum β- lactamases and class C β-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2434-2437.

[5] Klein NC, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. Med Clin N Amer 1995;79:705-719.

[6] SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, LABELLING AND PACKAGE LEAFLET https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fortum-article-30-referral-annex-iii_en.pdf.

[7] FORTAZ® (ceftazidime for injection). Teligent Pharma, Inc. November 2018.

[8] Glasner C, Albiger B, Buist G, Andrašević AT, Canton R, Carmeli Y, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. Eurosurveillance 2013;18:28.

[9] Hayes MV, Orr DC. Mode of action of ceftazidime: affinity for the penicillin-binding proteins of Escherichia coli K12, Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 1983;12:119-126.

[10] Drawz SM and Bonomo RA. Three decades of β-lactamase inhibitors. Clin Microbiol Rev 2010;23:160-201.

[11] Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, Gu R-F, Hu, J, Kern G, et al. Avibactam is a covalent reversible non-β-lactam β-lactamase inhibitor. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109:11663-11668.

[12] Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, Gu R-F, Hu J, Durand-Réville TF, et al. Kinetics of Avibactam Inhibition against Class A, C, and D β-Lactamases. J Biol Chem 2013;288:27960-27971.

[13] Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PRS, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination. Drugs 2013;73:159-177.

[14] Bonnefoy A, Dupuis-Hamelin C, Steier V, Delachaume C, Seys C, Stachyra T, et al. In vitro activity of AVE1330A, an innovative broad-spectrum non-β-lactam β-lactamase inhibitor. J Antimicrob Chemother 2004;54:410-417.

[15] Stachyra T, Pechereau MC, Bruneau JM, Claudon M, Frère JM, Miossec C, et al. Mechanistic Studies of the Inactivation of TEM-1 and P99 by NXL104, a Novel Non-β-Lactam β-Lactamase Inhibitor. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:5132-5138.

[16] Jones RN. Important and emerging β-lactamase-mediated resistances in hospital-based pathogens: the AmpC enzymes. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;31:461-466.

[17] Crandon JL, Schuck VJ, Banevicius MA, Beaudoin ME, Nichols WW, Tanudra MA et al. Comparative in vitro and in vivo efficacies of human simulated doses of ceftazidime and ceftazidime-avibactam against Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2012;56: 6137-6146.

[18] Papp-Wallace KM, Winkler ML, Gatta JA, Taracila MA, Chilakala S, Xu Y, Johnson JK, Bonomo RA. Reclaiming the Efficacy of β-Lactam–β-Lactamase Inhibitor Combinations: Avibactam Restores the Susceptibility of CMY-2-Producing Escherichia coli to Ceftazidime. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:4290-4297.

[19] Xu H, Hazra S, Blanchard JS. NXL104 Irreversibly inhibits the beta-lactamase from Mycobacterium tuberculosis. Biochemistry 2012;51:4551-4557.

[20] Dhillon RH-P, Clark J. ESBLs, A Clear and Present Danger? Crit Care Res Pract 2012;2012:625170.

[21] Bush K. Carbapenemases: partners in crime. J Glob Antimicrob Res 2013;1:7-16.

[22] Jacoby GA. AmpC β-lactamases. Clin Microbiol Rev 2009;22:161-182.

[23] Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. J Antimicrob Chemother 2012;67:1597-1606.

[24] Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Miossec C, Woodford N. NXL 104 combinations versus Enterobacteriaceae with CTX-M extended-spectrum β lactamases and carbapenemases. J Antimicrob Chemother 2008;62:1053-1056.

[25] Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Zhang J, Maharjan S, Doumith M, et al. Activities of NXL104 combinations with ceftazidime and aztreonam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:390-394.

[26] Endimiani A, Choudhary Y, Bonomo RA. In vitro activity of NXL104 in combination with β-lactams against Klebsiella pneumoniae isolates producing KPC carbapenemases. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3599-3601.

[27] Mushtaq S, Warner M, Livermore DM. In vitro activity of ceftazidime+NXL104 against Pseudomonas aeruginosa and other non-fermenters. J Antimicrob Chemother 2010;65:2376-2381.

[28] Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D β-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:24-38.

[29] Aktaş Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL 104) in combination with β-lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. Int J Antimicrob Agents 2012;39:86-89.

[30] Stachyra T, Levasseur P, Péchereau MC, Girard AM, Claudon M, Miossec C, et al. *In vitro* activity of the β-lactamase inhibitor NXL104 against KPC-2 carbapenemase and Enterobacteriaceae expressing KPC carbapenemases. J Antimicrob Chemother 2009;64:326-329.

[31] Bush K, Fisher JF. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β-lactamases from Gram-negative bacteria. Annu Rev Microbiol 2011;65:455-478.

[32] Endimiani A, Hujer KM, Hujer AM, Pulse ME, Weiss WJ, Bonomo RA. Evaluation of ceftazidime and NXL104 in two murine models of infection due to KPC-producing Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:82-85.

[33] Walkty A, DeCorby M, Lagacé-Wiens PRS, Karlowsky JA, Hoban DJ, Zhanel GG. In vitro activity of ceftazidime combined with NXL104 versus Pseudomonas aeruginosa isolates obtained from patients in Canadian hospitals (CANWARD 2009 study). Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2992-2994.

[34] Levasseur P, Girard AM, Claudon M, Goossens H, Black MT, Coleman K, et al. In vitro antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam (NXL104) combination against Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:1606-1608.

[35] Flamm RK, Stone GG, Sader HS, Jones RN, Nichols WW. Avibactam reverts the ceftazidime MIC90 of European Gram-negative bacterial clinical isolates to the epidemiological cut-off value. J Chemother 2014;26:333-8.

[36] Wang X, Zhang F, Zhao C, Wang Z, Nichols WW, Testa R, Li H, Chen H, He W, Wang Q, Wang H. In vitro activities of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against 372 Gram-negative bacilli collected in 2011 and 2012 from 11 teaching hospitals in China. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:1774-8.

[37] Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Farrel DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam against Gram-negative organisms collected from US medical centers in 2012. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:1684-1692.

[38] Mercuri PS, Ishii Y, Ma L, Rossolini GM, Luzzaro F, Amicosante G , et al. Clonal diversity and metallo-β-lactamase production in clinical isolates of Stenotrophomonas maltophilia. Microb Drug Resist 2002;8:193-200.

[39] Housman ST, Crandon JL, Nichols WW, Nicolau. DP. Efficacies of ceftazidime-avibactam and ceftazidime against Pseudomonas aeruginosa in a murine lung infection model. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:1365-71.

[40] Livermore DM. Clinical significance of β-lactamase induction and stable derepression in Gram-negative rods. Eur J Clin Microbiol 1987;6:439-45.

[41] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infec Dis 1998;26:1-12.

[42] Keepers TR, Gomez M, Celeri C, Nichols WW, Krause KM. Bactericidal Activity, Absence of Serum Effect, and Time-Kill Kinetics of Ceftazidime-Avibactam against β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:5297-5305.

[43] Burgess DS and Hall RG. In vitro killing of parenteral β-lactams against standard and high inocula of extended-spectrum β lactamase and non-ESBL producing Klebsiella pneumoniae. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;49:41-46.

[44] Robin F, Krebs M, Delmas J, Gibold L, Mirande C, Bonnet R. In vitro efficiency of the piperacillin/tazobactam combination against inhibitor-resistant TEM- and complex mutant TEM producing clinical strains of Escherichia coli. J Antimicrob Chemother 2011;66:1052-1056.

[45] Weiss WJ, Petersen PJ, Murphy TM, Tardio L, Yang Y, Bradford PA, et al. In vitro and in vivo activities of novel 6-methylidene penems as β-lactamase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4589-4596.

[46] Buyck JM, Luyckx C, Van Bambeke F, Krause KM, Nichols WW, Tulkens PM. Activity and pharmacodynamic (PD) evaluation of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) against extracellular and intracellular forms of CAZ-susceptible and CAZ-resistant Pseudomonas aeruginosa (PA). The 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013. # A1021.

[47] Dallow J, Otterson LG, Huband MD, Krause KM, Nichols WW. Microbiological interaction studies between ceftazidime-avibactam and pulmonary surfactant and between ceftazidime-avibactam and antibacterial agents of other classes. Int J Antimicrob Agents 2014;44:552-556.

[48] MacVane SH, Crandon JL, Nichols WW, Nicolau DP. In vivo efficacy of humanized exposures of ceftazidime-avibactam in comparison with ceftazidime against contemporary Enterobacteriaceae isolates. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:6913-6919.

[49] Zeitlinger MA, Derendorf H, Mouton JW, Cars O, Craig WA, Andes D, et al. Protein binding: do we ever learn? Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3067-3074.

[50] Nichols W, Levasseur P, Li J, Das S. A threshold concentration of avibactam (AVI) during the pharmacokinetic decline phase, below which β-lactamase inhibition in Enterobacteriaceae becomes ineffective. The 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. #A1760.

[51] Louie A, Castanheira M, Liu W, Grasso C, Jones RN, Williams G, et al. Pharmacodynamics of β-lactamase inhibition by NXL104 in combination with ceftaroline: examining organisms with multiple types of β-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:258-270.

[52] Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for boroad-spectrum cephalosporins. Diagn Microbiol Infect Dis 1995;22:89-96.

[53] Dudley MN, Ambrose PG, Bhavnani SM, et al. Background and rationale for revised clinical and laboratory standards institute interpretive criteria (breakpoints) for Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa: I. cephalosporins and aztreonam. Clin Infect Dis 2013; 56:1301-1309.

[54] DeRyke CA, Kuti JL, Nicolau DP. Reevaluation of current susceptibility breakpoints for Gram-negative rods based on pharmacodynamic assessment. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;58:337-344.

[55] Ceftazidime. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0. 26th September 2010.

[56] Muller AE, Punt N, Mouton JW. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. J. Antimicrob Chemother 2013;68:900-906.

[57] Berkhout J, Melchers MJ, Van Mil CH, Seyedmousavi S, Lagarde CM, Schuck V, et al. Exposure response relationships of ceftazidime and avibactam in a neutropenic thigh model. The 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013. #A1023.

[58] Berkhout J, Melchers MJ, Van Mil CH, Seyedmousavi S, Lagarde CM, Schuck V, et al. Pharmacodynamics of ceftazidime and avibactam in a neutropenic mouse lung model. The 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013. #A1022.

[59] Berkhout J, Melchers MJ, Van Mil CH, Seyedmousavi S, Lagarde CM, Nichols WW, et al. Penetration of ceftazidime and avibactam into epithelial lining fluid (ELF) in thigh- and lung infected mice. The 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013. #A1025.

[60] Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS. Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte-Carlo simulation. J Antimicrob Chemother 2008;61:621-628.

[61] MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of antipseudomonal cephaslosporins in patients ventilator-associated pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:1359-1364.

62 CLSI M100-S24. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-fourth informational supplement.

TABLE OF CONTENTS

2.6.3.1 PHARMACOLOGY: OVERVIEW 2
2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS 9
2.6.3.3. SECONDARY PHARMACODYNAMICS 51
2.6.3.4 SAFETY PHARMACOLOGY 52
2.6.3.5. PHARMACODYNAMIC DRUG INTERACTIONS 54

2.6.3.1 PHARMACOLOGY: OVERVIEW

Test Article: **Avibactam**

Type of Study	Test system	Method of administration	Testing Facility	Study number (reference number)	Location in CTD
1.1 Primary pharmacodynamics					
Antibacterial activity (MIC)	Gram-positive bacteria	In vitro	[redacted], USA	CAZ-AVI-M2-069	4.2.1.1
Antibacterial activity (MIC)	Gram-negative bacteria; Gram-positive bacteria	In vitro	[redacted], USA	CAZ-AVI-M2-093	4.2.1.1
Antibacterial activity (MIC)	Gram-negative bacteria; Gram-positive bacteria	In vitro	[redacted], USA	CAZ-AVI-M2-062	4.2.1.1
Enzyme inhibition	Purified β-lactamases: KPC-2; KPC-3; AmpC; OXA-40	In vitro	Novexel S A, France	CAZ104-M2-018-NXL104-BI0001	4.2.1.1
Assessment of degree of induction of bla_{AmpC} transcription	*Citrobacter freundii*; *Enterobacter cloacae*; *Pseudomonas aeruginosa*	In vitro	[redacted], U.K.	CAZ-AVI-M2-122	4.2.1.1
Enzyme inhibition and modeling	Purified β-lactamases: KPC-2; TEM-72; CTX-M-15; AmpC; OXA-24; OXA-163; IMP-1; NDM-1; VIM-4; FEZ-1; and DD-peptidase R39	In vitro	[redacted], Belgium	CAZ-AVI-M2-123	4.2.1.1
Kinetics of inhibition of β-lactamases	β-lactamase enzymes	In vitro	AstraZeneca R&D, USA	CAZ-AVI-M2-084	4.2.1.1
Microbiological β-lactamase spectrum assessment	*Escherichia coli* expressing single β-lactamases	In vitro	[redacted], USA	CAZ-AVI-M2-099	4.2.1.1
Microbiological β-lactamase spectrum assessment	Clinically isolated bacteria	In vitro	[redacted], France	CAZ104-M2-026-NXL104-AP0001	4.2.1.1

2.6.3.1 PHARMACOLOGY: OVERVIEW

Test Article: **Avibactam**

Type of Study	Test system	Method of administration	Testing Facility	Study number (reference number)	Location in CTD
In vitro susceptibility	Gram negative bacteria producing defined β-lactamases	In vitro	[redacted], Japan	CAZ-AVI-M2-125	4.2.1.1
In vitro susceptibility	β-lactamase-producing strains	In vitro	[redacted], USA [redacted], USA	CAZ-AVI-M2-121	4.2.1.1
Microbiological β-lactamase spectrum assessment	Clinically isolated bacteria, characterized with respect to their content of β-lactamase genes	In vitro	Novexel S A, France	CAZ104-M2-028-NXL104-AP0007	4.2.1.1
Efficacy of simulated human exposures vs thigh infection by *Enterobacteriaceae*	ICR mice; *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* infections	sc bolus	[redacted], USA	CAZ-AVI-M1-067	4.2.1.1
Antibacterial activity (MIC)	Gram-negative bacteria	In vitro	Novexel S A, France	CAZ104-M2-030-NXL104-AP0014	4.2.1.1
Antibacterial activity (MIC)	Gram-negative bacteria	In vitro	[redacted], USA	CAZ-AVI-M2-070	4.2.1.1
Determination of spontaneous resistance frequencies	Gram-negative bacteria	In vitro	[redacted], U.K.	CAZ-AVI-M2-065	4.2.1.1
Determination of spontaneous resistance frequencies	Gram-negative bacteria	In vitro	[redacted], USA	CAZ-AVI-M2-132	4.2.1.1

2.6.3.1 PHARMACOLOGY: OVERVIEW

Test Article: **Avibactam**

Type of Study	Test system	Method of administration	Testing Facility	Study number (reference number)	Location in CTD
Determination of spontaneous resistance frequencies	*Pseudomonas aeruginosa*	In vitro	AstraZeneca Pharmaceuticals, USA	CAZ-AVI-M2-127	4.2.1.1
Characterization of resistance mechanism	*Pseudomonas aeruginosa*	In vitro	AstraZeneca Pharmaceuticals, USA	CAZ-AVI-M2-068	4.2.1.1
Genomics and structural biology: conservation of AmpC binding site	*Pseudomonas aeruginosa* AmpC β-lactamase	In vitro	AstraZeneca Pharmaceuticals, USA	CAZ-AVI-M2-064	4.2.1.1
Absence of cross-resistance (MIC)	Quinolone-resistant Gram-negative bacteria	In vitro	[redacted], Spain	CAZ-AVI-M2-120	4.2.1.1
Absence of cross-resistance (MIC)	Gentamicin-non-susceptible Gram-negative bacteria	In vitro	[redacted], Canada	CAZ-AVI-M2-095	4.2.1.1
Assessment of post-antibiotic effect (PAE) and post-β-lactamase inhibitor effect (PLIE)	Gram-negative bacteria	In vitro	[redacted], USA	CAZ-AVI-M2-110	4.2.1.1
Bactericidal activity (MIC; MBC)	Gram-negative bacteria	In vitro	[redacted], USA	CAZ-AVI-M2-077	4.2.1.1
Bactericidal activity (time-kill)	*Enterobacteriaceae*	In vitro	Novexel S A, France	CAZ104-M2-027-NXL104-AP0003	4.2.1.1
Bactericidal activity (time-kill)	Gram-negative bacteria	In vitro	[redacted], USA	CAZ-AVI-M2-080	4.2.1.1

2.6.3.1 PHARMACOLOGY: OVERVIEW

Test Article: **Avibactam**

Type of Study	Test system	Method of administration	Testing Facility	Study number (reference number)	Location in CTD
Efficacy of simulated human exposures vs thigh infection	ICR mice; *Pseudomonas aeruginosa* infections	sc bolus	[redacted], USA	CAZ104-M1-002	4.2.1.1
Efficacy of simulated human exposures vs lung infection	ICR mice; *Pseudomonas aeruginosa* infections	sc bolus	[redacted], USA	CAZ-AVI-M1-062	4.2.1.1
Antibacterial activity of metronidazole against facultative bacteria	*Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*	In vitro	[redacted], USA	CAZ104-M2-056-CML-CAZ-001	4.2.1.1
Assessment of microbiological interaction between ceftazidime-avibactam and metronidazole	*Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*	In vitro	[redacted], USA	CAZ104-M2-057-CML-CAZ-002	4.2.1.1
Assessment of microbiological interaction between ceftazidime-avibactam and different classes of anti-Gram-negative and anti-Gram-positive antibacterial agents	Gram-negative and Gram-positive bacteria	In vitro	[redacted], U.K.	CAZ-AVI-M2-075	4.2.1.1
Assessment of the effect of serum on MICs	Gram-negative bacteria	In vitro	[redacted], USA	CAZ-AVI-M2-078	4.2.1.1
Antibacterial activity of ceftazidime-avibactam in the presence of pulmonary surfactant	Gram-negative and Gram-positive bacteria	In vitro	AstraZeneca Pharmaceuticals, USA	CAZ-AVI-M2-059	4.2.1.1
Efficacy and penetration into the CSF in meningitis	New Zealand rabbits; *Klebsiella pneumoniae* meningitis	iv bolus	[redacted], Switzerland	NXL104/ PK0007	4.2.2.3

2.6.3.1 PHARMACOLOGY: OVERVIEW

Test Article: **Avibactam**

Type of Study	Test system	Method of administration	Testing Facility	Study number (reference number)	Location in CTD
Efficacy in a sepsis model	Balb/c mice; CD1 mice; C3H mice; Gram-negative and Gram-positive bacterial infections	sc bolus	[redacted], France	CAZ104-M1-003-F-03-84726-502	4.2.1.1
Efficacy in a sepsis model	Balb/c mice; CD1 mice; C3H mice; Gram-negative and Gram-positive bacterial infections	sc bolus	Consultants, previously from Novexel S A, France	CAZ-AVI-M1-063	4.2.1.1
Efficacy vs pneumonia	Swiss (OF1) mice; *Klebsiella pneumoniae* pneumonia	sc bolus	Novexel S A, France	CAZ104-M1-004-NXL104-AP0004	4.2.1.1
PK/PD	CD-1 mice; *Pseudomonas aeruginosa* infections	sc bolus	[redacted], The Netherlands	CAZ-AVI-M1-066	4.2.1.1
Efficacy vs kidney infections	CD-1 mice; *Enterobacteriaceae* kidney infections	sc bolus	Novexel S A, France	CAZ104-M1-005-NXL104-AP0010	4.2.1.1
Hollow-fiber model	*Citrobacter freundii*; *Escherichia coli*; *Enterobacter cloacae*; *Klebsiella pneumoniae*;	In vitro	Consultants, previously from Novexel S A, France	CAZ104-M2-046	4.2.1.1

2.6.3.1 PHARMACOLOGY: OVERVIEW

Test Article: Avibactam

Type of Study	Test system	Method of administration	Testing Facility	Study number (reference number)	Location in CTD
PK and penetration into lung epithelial lining fluid in infected mice	CD-1 mice; *Pseudomonas aeruginosa* infections	sc bolus	[redacted], The Netherlands	CAZ-AVI-M1-065	4.2.1.1
1.2 Secondary pharmacodynamics					
Receptor binding assays	KAN-TS cells. Chicken, guinea pig, human and rat-derived cell lines.	In vitro	[redacted], France	9920321	4.2.1.2
Enzyme assays	Cells from various human tissues.	In vitro	[redacted], Taiwan	1078951 (1-1023624-0[a])	4.2.1.2
Enzyme assays	Cells from various human tissues.	In vitro	[redacted], Taiwan	1078951 (1-1023830-0[a])	4.2.1.2
1.3 Safety pharmacology					
Effects on central nervous system	Sprague Dawley rat	iv infusion	[redacted], France	DSE 20[redacted]-1095	4.2.1.3
Effects on central nervous system[b]	Wistar rat	iv infusion	[redacted], France	[redacted].624/4 (NXL104/ DS0010)	4.2.1.3
Effects on cardiovascular system	HERG-expressing CHO cells	In vitro	[redacted], France	DSE 20[redacted]-1730	4.2.1.3
Effects on cardiovascular system[b]	HERG-expressing human embryonic kidney cells	In vitro	[redacted], France	[redacted].626/4 (NXL104/ DS0012)	4.2.1.3

2.6.3.1 PHARMACOLOGY: OVERVIEW

Test Article: Avibactam

Type of Study	Test system	Method of administration	Testing Facility	Study number (reference number)	Location in CTD
Effects on cardiovascular system	Sprague Dawley rat	iv infusion	[redacted], France	DSE 20[redacted]-1094	4.2.1.3
Effects on cardiovascular system[b]	Beagle dog	iv infusion	[redacted], France	[redacted].625/4 (NXL104/ DS0011)	4.2.1.3
Effects on respiratory system[b]	Wistar rat	iv infusion	[redacted], France	[redacted].622/4 (NXL104/ DS0008)	4.2.1.3
Effects on the gastro-intestinal tract[b]	Sprague Dawley rat	Oral (gavage)	[redacted], France	AA40059 (NXL104/ DS0030)	4.2.1.3
Effects on the renal system[b]	Wistar rat	iv infusion	[redacted], France	[redacted].623/4 (NXL104/ DS0009)	4.2.1.3
1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions					
Interaction between avibactam and ceftazidime	Clinical MSSA strains	In vitro	[redacted], USA	CAZ104-M2-004-10-AZ-17	4.2.1.4

[a] Work order number
[b] Study report contains a GLP compliance statement.
sc subcutaneous
iv intravenous

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-069**	**In vitro**
Title	Profiling of Ceftazidime with and without Avibactam, and Avibactam Alone, Against Miscellaneous Gram-Positive Bacteria	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted] USA	Susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Staphylococcus aureus* (20), *Streptococcus pneumoniae* (20), *Enterococcus faecalis* (20), *Enterococcus faecium* (10), *Listeria monocytogenes* (5), *Streptococcus pyogenes* (20)	
Genotype/phenotype/ target	MSSA, MRSA, VISA, VRSA, VRE, ERY-R, ERY-S, serotype 19A, FQ-R, PEN-NS, PEN-S	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Susceptibility	
Test & reference materials	Test: avibactam (AstraZeneca) (AVI), ceftazidime ([redacted]) (CAZ), CAZ-AVI	Reference: ceftaroline (AstraZeneca), levofloxacin ([redacted]), linezolid ([redacted])
Summary	• Evaluated isolates were obtained from the USA, Europe and Asia between 20[redacted] and 20[redacted] • AVI at 4 mg/L did not exhibit any activity against any of the Gram-positive strains tested • Addition of AVI to either ceftaroline or ceftazidime did not enhance or decrease activity against any of the Gram-positive strains tested	
Key words	Susceptibility	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-093**	**In vitro**
Title	In vitro activity of ceftazidime, ceftaroline, and aztreonam when combined with avibactam against clinical isolates of prevalent Gram-positive and Gram-negative pathogens from 20[redacted].	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], USA	Susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial species tested	*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Serratia marcescens, Providencia rettgeri, Providenci stuartii, Morganella morganii, Pseudomanas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus milleri* group	
Genotype/phenotype/ target		
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Susceptibility testing	
Test & reference materials	Test: ceftazidime (USP)-avibactam ([redacted]) (CAZ-AVI), ceftaroline [redacted])-AVI, aztreonam-AVI	Reference: aztreonam, cetaroline, ceftazidime (CAZ), levofloxacin, doripenem, meropenem, cefepime, ampicillin, amikacin, colistin, piperacillin, tazobactam
Summary	• Susceptibility of 515 clinical isolates collected in 20[redacted] in the USA to CAZ, ceftaroline and aztreonam was determined in the absence and presence of AVI • Addition of AVI had no effect on activity against Gram-positive pathogens; resistance to the agents alone was common among isolates of *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Providencia* spp. and *M. morganii*. In the presence of AVI, however, MIC values decreased several-fold, in particular among resistant *Enterobacteriaceae*. • AVI restored activity for the majority of cephalosporin-resistant Gram-negative bacteria	
Key words	Susceptibility	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-062**	**In vitro**
Title	Contemporary (20[redacted]-20[redacted]) Antibiogram Analysis for HABP and VABP Pathogens from Europe Plus Mediterranean Region, China, and USA	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], USA	Surveillance; susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	Main species: *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella* species*, Acinetobacter* species*, Stenotrophomonas maltophila*	
Genotype/phenotype/ target	MRSA, MSSA, penicillin-susceptible, intermediate and resistant, ESBL, meropenem-susceptible and non-susceptible, ceftazidime susceptible and non-susceptible, β-lactamase positive and negative	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Susceptibility;	
Test & reference materials	Test: ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI); cetazidime (CAZ) ceftaroline-avibactam, ceftaroline	Reference: many antibiotics including: ceftriaxone, meropenem, ampicillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanate, piperacillin, piperacillin/tazobactam, levofloxacin, gentamicin
Summary	• The combined contribution of the five most common organisms to cause HABP ranged from 71.2% (Europe plus Mediterranean region) to 79.1% (USA), to 86.8% (China), and included *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *P. aeruginosa* • For VABP, this ranged from 78.7% (USA) to 80.1% (Europe plus Mediterranean), to 80.4% (China) and included *P. aeruginosa* and *Klebsiella* spp. • Antibiograms varied by organism group; Enterobacteriaceae were generally more susceptible than *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa*, and *Klebsiella* spp. were usually the most resistant Enterobacteriaceae. • *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* appear to be increasing as leading pathogens.	
Key words	Susceptibility	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ104-M2-018-NXL104-BI0001**	**In vitro**
Title	Activity of NXL104 in β-lactamase inhibition assays (KPC-2, KPC-3, AmpC and OXA-40)	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted], Novexel SA, Romainville, France	Mechanism of action
Bacterial species tested	Non-species-specific targets	
Genotype/phenotype/ target	KPC-2, KPC-3, AmpC and OXA-40 serine-β-lactamases	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Inhibition measured by biochemical assay	
Test & reference materials	Test: avibactam (Novexel SA, Romainville, France)	Reference: clavulanic acid ([redacted]); cloxacillin ([redacted])
Summary	• The inhibitory activity of avibactam (designated NXL104 in the report), clavulanic acid and cloxacillin was evaluated against purified β-lactamases KPC-2, KPC-3, AmpC and OXA-40 by spectrophotometric enzyme assay. • Avibactam showed nanomolar inhibition of KPC-2 and KPC-3, two orders of magnitude more potent than clavulanic acid. Avibactam and cloxacillin showed sub-micromolar inhibition of AmpC. • Avibactam and clavulanic acid showed micromolar inhibition of OXA-40.	
Key words	KPC-2; KPC-3; AmpC; OXA-40; enzyme inhibition; avibactam (NXL104) mechanism	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-122**	**In vitro**
Title	Studies on AmpC β-lactamase induction by avibactam	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], UK	β-Lactamase induction
Animals tested & type of infection	not applicable	
Bacterial spp. tested	*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa* (5 strains of each)	
Genotype/phenotype/ target	AmpC	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Reverse transcriptase PCR (RT-PCR)	
Test & reference materials	Test: avibactam (1, 4 and 32 mg/L) (AstraZeneca, Wilmington DE, USA)	Reference: Cefoxitin (1, 4 and 32 mg/L) ([redacted], UK)
Summary	• Expression of AmpC in 5 strains of each *E. cloacae*, *C. freundii* and *P. aeruginosa* was determined upon exposure to 1, 4 and 32 mg/L of either cefoxitin or avibactam, using RT-PCR. • >10-fold induction was observed in 4/5 *E. cloacae*, 5/5 *C. freundii* and 4/5 *P. aeruginosa* when exposed to cefoxitin and 3/5 *E. cloacae* and 3/5 *P. aeruginosa* when exposed to avibactam at 32 mg/L (one isolate of *E. cloacae* showed a low level of increased transcription of 26-fold at avibactam 4 mg/L); avibactam did not induce AmpC in *C. freundii.* In general, induction was dose-dependent with both compounds, the strongest effect being seen at 32 mg/L.	
Key words	Avibactam; RT-PCR; AmpC; β-lactamase	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-123**	**In vitro**
Title	Interaction between avibactam, ceftazidime and β-lactamases.	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], Belgium	β-lactamase inhibition
Animals tested & type of infection	not applicable	
Bacterial spp. tested	not applicable	
Genotype/phenotype/ target	KPC-2, TEM-72, CTX-M-15, *Enterobacter cloacae* P99, *Pseudomonas aeruginosa* AmpC, OXA-24, OXA-163, R39 DD-peptidase, NDM-1, VIM-4, FEZ-1, IMP-1	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Nitrocefin-based β-lactamase assay, crystallography	
Test & reference materials	Test: avibactam (AVI, AstraZeneca), ceftazidime (CAZ, AstraZeneca), cefotaxime, cephalosporin C, cefazolin	Reference: none
Summary	• AVI inhibited all tested serine-based β-lactamases, except OXA-24. • Modeling suggests that only very high periplasmic β-lactamase concentration of >1 mM could confer resistance to CAZ-AVI. AVI is very poorly hydrolysed by metallo-β-lactamases, in particular NDM-1.	
Key words	β-lactamase, metallo-β-lactamases	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-084, CAZ-AVI-M2-084 Addendum I**	**In vitro**
Title	Avibactam: Kinetics of inhibition of selected class A, C, and D β-lactamases	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], AstraZeneca R&D Boston, Waltham, MA, USA	β-lactamase inhibition
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	Not applicable	
Genotype/phenotype/ target	TEM-1, CTX-M-15, KPC-2, *Enterobacter cloacae* P99 AmpC, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 AmpC, OXA-10, OXA-48, OXA-23, OXA-24	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Continuous absorbance assay	
Test & reference materials	Test: avibactam (AstraZeneca R&D Boston)	Reference: none
Summary	• Avibactam displayed time-dependent inactivation and reversible inhibition. The efficiency of acylation varied across the enzyme spectrum, from $1x10^{1}$ M^{-1} s^{-1} for OXA-10 to 10^{5} for TEM-1 and CTX-M-15. The residence time half-lives ranged from 6 minutes for AmpC to >5 days for OXA-10.	
Key words	β-lactamase, time-dependent inactivation and reversible inhibition	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-099**	**In vitro**
Title	Combination of avibactam with ceftazidime, ceftarolin or aztreonam: susceptibility tested of bacterial strains that express a single β-lactamase	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted]	Susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Escherichia coli* (38); QC strains: *E. coli* ATCC25922, *E. coli* ATCC35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC700603	
Genotype/phenotype/ target	TEM-1, SHV-18, *bla*$_{SHV-2}$, *bla*$_{SHV-7}$, *bla*$_{SHV-8}$, *bla*$_{SHV-10}$, *bla*$_{SHV-14}$, *bla*$_{SHV-26}$, *bla*$_{SHV-30}$, *bla*$_{SHV-49}$, *bla*$_{SHV-84}$, *bla*$_{SHV-102}$, *bla*$_{SHV-106}$, *bla*$_{SHV-120}$, *bla*$_{SHV-129like}$, *bla*$_{SHV-129}$, *bla*$_{SHV-141}$, *bla*$_{SHV-154}$, *bla*$_{SHV-161}$, *bla*$_{TEM-10}$, *bla*$_{TEM-15}$, *bla*$_{TEM-17}$, *bla*$_{TEM-19}$, *bla*$_{TEM-26}$, *bla*$_{TEM-191}$, *bla*$_{KPC-5}$, *bla*$_{KPC-6}$, *bla*$_{KPC-7}$, *bla*$_{KPC-8}$, *bla*$_{ADC-7}$, *bla*$_{CMY-32}$, *bla*$_{CMY-33}$, *bla*$_{PDC-3}$, *bla*$_{P99}$, *bla*$_{FOX-4}$, *bla*$_{OXA24-40}$, RGN238*bla*$_{OXA-1}$	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Susceptibility	
Test & reference materials	Test: ceftazidime ([redacted], USA)-avibactam (AstraZeneca, Waltham, MA, USA) (CAZ-AVI), ceftaroline (AstraZeneca) -AVI, aztreonam ([redacted], USA)-AVI	Reference: meropenem (AstraZeneca), aztreonam, piperacillin ([redacted])-tazobactam ([redacted]), ceftarolin, ceftazidime (CAZ)
Summary	• *E. coli* strains that expressed a single serine-based β-lactamase, and possessed defined point mutations to alter substrate profiles to include extended spectrum cephalosporins, carbapenems and clinically available β-lactams, yielded lower MICs to the β-lactams tested when AVI was added • AVI combinations with ceftaroline or aztreonam displayed the lowest MICs • CAZ-AVI showed highest MICs (1-8 mg/L) when either *bla*$_{SHV-129}$ or *bla*$_{KPC-8}$ were present	
Key words	Susceptibility, β-lactamase	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-026-NXL104-AP0001**	**In vitro**
Title	Evaluation of NXL104, a novel non-β-lactam β-lactamase inhibitor, on a panel of recent clinical bacterial isolates	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], France	β-lactamase inhibition
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Klebsiella pneumoniae* (3), *Enterobacter asburiae* (1), *Enterobacter cloacae* (1), *Escherichia coli* (10), *Pseudomonas aeruginosa* (12), *Enterobacter aerogenes* (1), *Acinetobacter baumannii* (7)	
Genotype/phenotype/ target	KPC-2, IMI-2, NMC-A, GES-1, GES-2, GES-3, GES-4, CMT-4, PER-1, VEB-1, BEL-1, OXA-13, OXA-28, OXA-31, OXA-32, OXA-35, OXA-48+SHV-2a, Efflux +++ (MexAB-OprM), VIM-1, VIM-2, VIM-1 + SHV-5, PU21 + natural plasmid VIM-2, Overexpressed AmpC, VEB-1 + OXA-10, PER-1, “Wild-type” CIP 7010, “Wild-type” + natural plasmid OXA-23, “Wild-type” + natural plasmid OXA-58, IMP-4	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Aitimicrobial susceptibility testing	
Test & reference materials	Test: NXL104 (avibactam: Novexel)	Reference: amoxicillin, ceftazidime, cefepime, imipenem, and combinations of amoxicillin/clavulanate, ceftazidime/clavulanate, piperacillin/tazobactam

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-026-NXL104-AP0001** **In vitro**
Summary	• The activity of NXL104 against "non classical" ESBLs (PER-1, VEB-1, GES-1), and against the complex enzyme CMT-4, was good and overall similar to the activity of clavulanic acid. • Activity of NXL104 against most class A carbapenemases (IMI-2, NMC-A, GES-2, -3, -4) was good and comparable to the activity of clavulanic acid. In contrast, while clavulanic acid had almost no effect on a KPC-2 producing isolate, NXL104 fully restored the potent activity of ceftazidime, imipenem and cefepime. • NXL104 demonstrated only a marginal protective effect in the activity of ceftazidime or cefepime against *P. aeruginosa* strains producing OXA enzymes. However, NXL104 was very potent in restoring the activity of ceftazidime, imipenem and cefepime against a *K. pneumoniae* isolate with the OXA-48 ESBL/carbapenemase. • NXL104 did not demonstrate any satisfactory activity against metallo-β-lactamase expressing strains (VIM-1, VIM-2). • NXL104 had almost no effect on the activity of ceftazidime, imipenem or cefepime against *Acinetobacter baumannii* strains.
Key words	β-lactamase

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-125**	**In vitro**
Title	In vitro susceptibility of gram negative bacteria producing defined β-lactamase to ceftazidime-avibactam and comparator antibiotics	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted], Tokyo, Japan	Susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Enterobacter cloacae* (3), *Escherichia coli* 1132 (1), *Citrobacter freundii* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (2), *Escherichia coli* (25), *Klebsiella pneumoniae* (8), *Citrobacter koseri* (1), *Proteus mirabilis* (2), *Acinetobacter baumannii* (9)	
Genotype/phenotype/ target	AmpC overproducer, CMY-2, CMY-8, CMY-24, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-15, CTX-M-24, CTX-M-27, CTX-M-37, Toho-1(CTX-M-44), CTX-M-55, CTX-M-65, CTX-M-101, CTX-M-133, MOX-1, OXA-1, OXA-2, OXA-3, OXA-40, OXA-66, OXA-69, OXA-88, OXA-93, OXA-94, OXA-95, OXA-96, OXA-206, SHV-2, SHV-2A, SHV-3, SHV-18, SHV-52, TEM-3, TEM-9, TEM-10, TEM-11, TEM-25, TEM-33, TEM-34, TEM-35, TEM-36	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Antimicrobial susceptibility test	
Test & reference materials	Test: ceftazidime-avibactam, ceftaroline-avibactam, aztreonarn-avibactam	Reference: ceftazidime, ceftaroline, aztreonarn, piperacillin/tazobactam, meropenem
Summary	• Ceftazidime-avibactam, ceftaroline-avibactam and aztreonarn-avibactam were active against the strains with an extended-spectrum β-lactamase (ESBL) or AmpC enzymes, but *A. baumannii* with OXA carbapenemases, such as OXA-40, 66 and 69 were resistant.	
Key words	Susceptibility, β-lactamase	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-121**	**In vitro**
Title	*In vitro* susceptibility of characterized β-lactamase-producing strains tested with avibactam combinations	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], USA [redacted], USA	Susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Pseudomonas aeruginosa* (4), *Escherichia coli* (18), *Klebsiella pneumoniae* (23), *Citrobacter freundii* (1), *Morganella morganii* (1), *Enterobacter cloacae* (5), *Serratia marcescens* (3), *Klebsiella oxytoca* (2)	
Genotype/phenotype/ target	AmpC, AmpC basal, AmpC - const., ACT-1, CMY-2, DHA-1, FOX-5, MIR-1, MOX-1, MOX-2, P99, S2, CTX-M-10, CTX-M-14, CTX-M-15, K1, SHV-2, SHV-3, SHV-4, SHV-5, SHV-7, SHV-11, SHV-18, SHV-141, TEM-3, TEM-6, TEM-10, TEM-12, TEM-26, TEM-28, TEM-43, TEM-71, OXA-10, IMI-1, SME-1, SME-2, KPC-2, KPC-3, VIM-1	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Minimum inhibitory concentrations were determined using frozen microtiter plates from [redacted]. The testing procedure was based on CLSI M7 methodology.	
Test & reference materials	Test: ceftazidime-avibactam, ceftaroline-avibactam, aztreonarn-avibactam	Reference: ceftazidime, ceftaroline, meropenem, piperacillin-tazobactam, aztreonam
Summary	• Avibactam was successful in lowering β-lactam MICs into the (β-lactam monotherapy) susceptible region for ceftazidime and aztreonam against all the AmpC and ESBLproducing strains tested. • Susceptibility of at least one (and often two) of these agents was also restored by avibactam against the carbapenemase-producing strains. • Ceftaroline MICs were lowered by avibactam to values at least comparable to those for ceftazidime.	
Key words	Susceptibility, β-lactamase	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ104-M2-028-NXL104-AP0007**	**In vitro**
Title	Evaluation of the inhibitory activity of NXL 104 combinations versus extended spectrum β-lactamase and carbapenemase producers.	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; Novexel SA, Romainville, France	Susceptibility
Bacterial species tested	*Enterobacter aerogenes* (1); *Enterobacter cloacae* (3); *Escherichia coli* (10); *Klebsiella oxytoca* (4); *Klebsiella pneumoniae* (26); *Proteus mirabilis* (1); *Serratia marcescens* (1)	
Genotype/phenotype/ target	Extended spectrum β-lactamases (ESBL); β-lactamase enzymes [Class A TEM, SHV, CTX-M, non classical Class A (VEB, PER), Class C; OXA enzymes (OXA-1, -9 variants); metallo enzymes (VIM-1, -4); Class A KPC carbapenemases; *ampC* β-lactamases	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	MIC	
Test & reference materials	Test: avibactam (AVI) (Novexel); ceftazidime (CAZ) ([redacted], Austria)	Reference: clavulanate (CVA) (USP reference compound); CAZ+CVA; tazobactam (TZB) ([redacted]), imipenem ([redacted]) alone and combined with AVI, cefotaxime (CTX) ([redacted]), CTX+AVI; piperacillin (PIP) ([redacted]), PIP+AVI, PIP+TZB
Summary	• Activity evaluation of β-lactam and β-lactamase inhibitor combinations against ESBL and carbapenemase producing clinical isolates. • Ceftazidime-avibactam displayed low MICs against *Enterobacteriaceae* with Class A KPC carbapenemases (MIC values of 0.5-8 mg/L, n = 10) and ceftazidime-resistant isolates with Class A, ESBL and Class C β-lactamase enzymes (MIC values of ≤0.125 – 8 mg/L, n = 28) • Combinations with AVI, but not TZB or CVA, efficiently reduced MICs against Class C and KPC carbapenemase-producing isolates	
Key words	Susceptibility; *Enterobacteriaceae*; β-lactamases	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M1-067, CAZ-AVI-M1-067 Addendum I**	**In vivo**
Title	Efficacy of Humanized Ceftazidime and Ceftazidime-Avibactam against Enterobacteriaceae in the Murine Thigh Model	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], USA	Pharmacodynamics
Animals tested & type of infection	Female ICR mice, neutropenic and immunocompetent, thigh	
Bacterial spp. tested	*Escherichia coli* (3), *Klebsiella pneumoniae* (15), *Citrobacter freundii* (1), *Enterobacter aerogenes* (2), *Enterobacter cloacae* (3), *Klebsiella oxytoca* (1), *Proteus mirabilis* (1), *Providencia stuartii* (1), *Serratia marcescens* (2), *Pseudomonas aeruginosa* (2)	
Genotype/phenotype/ target	TEM-1, KPC-2, KPC-3, SHV-12, OXA-1, OXA-9, ACC-4, NDM-1, NDM type, NDM-6, CTX-M-15, VIM-1, IMP-26	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	cell enumeration; susceptibility	
Test & reference materials	Test: ceftazidime ([redacted], USA)-avibactam (AstraZeneca Pharmaceuticals, Waltham, MA, USA) (CAZ-AVI)	Reference: ceftazidime (CAZ)
Summary	• Human serum exposures of 2000 mg CAZ plus 500 mg AVI q8 as a 2 h infusion were simulated • Reduction in bacterial density was noted for 13/14 isolates with MIC ≤ 16 mg/L • Unanticipated activity was also observed when MICs ≥ 128 mg/L, despite 0% *f*T>MIC	
Key words	Pharmacodynamics, humanized	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ104-M2-030-NXL104-AP0014**	**In vitro**
Title	*In vitro* activity of ceftazidime, piperacillin, amoxicillin, imipenem, and aztreonam in combination with NXL104 against strains of Enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae species	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; Novexel SA, Romainville, France	Susceptibility
Bacterial species tested	*Burkholderia cepacia* (8); *Citrobacter freundii* (15); *Enterobacter cloacae* (34); *Escherichia coli* (22); *Klebsiella pneumoniae* (16); *Pseudomonas aeruginosa* (47); *Pseudomonas fluorescens* (4); *Pseudomonas putida* (7); *Pseudomonas stutzeri* (4); *Stenotrophomonas maltophilia* (24)	
Genotype/phenotype/ target	Extended spectrum β-lactamase (ESBL); β-lactamases (Class A, Class C, Class D)	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	MIC determination, comparative activity	
Test & reference materials	Test: avibactam (AVI) ([redacted]); ceftazidime (CAZ) ([redacted], Austria/[redacted])	Reference: amoxicillin ([redacted]); aztreonam ([redacted]); imipenem ([redacted]); piperacillin ([redacted]); alone and combined with tazobactam ([redacted]) or clavulanic acid (USP reference compound)
Summary	• Activity evaluation of different combinations of β-lactam antibiotics with β-lactamase inhibitors against *Enterobacteriaceae* (n = 87) and non-*Enterobacteriaceae* species (n = 94) • CAZ-AVI at fixed 4 mg/L of AVI displayed low MICs against *Enterobacteriaceae* expressing class A, class C and a wide range of ESBL β-lactamases (maximum MIC_{90} = 4 mg/L), and restored activity for 50% of CAZ-resistant *P. aeruginosa* isolates expressing class A, class C and a few class D enzymes • Clavulanic acid and tazobactam were poor to ineffective in restoring activity of ceftazidime or piperacillin against CAZ-resistant strains of *Citrobacter*, *Enterobacter, Klebsiella* and *Pseudomonas* spp.	
Key words	Susceptibility testing, β-lactam-β-lactamase inhibitor combinations	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-070**	**In vitro**
Title	Profiling of ceftazidime with and without avibactam, and avibactam alone, against miscellaneous Gram-negative bacteria.	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], USA	Susceptibility
Bacterial species tested	Broad collection of Gram-negative species including *Achromobacter xylosoxidans*; *Acinetobacter baumannii*; *Acinetobacter calcoaceticus*; *Acinetobacter haemolyticus*; *Acinetobacter johnsonii*; *Acinetobacter junii*; *Acinetobacter lwoffii*; *Acinetobacter radioresistens*; *Acinetobacter ursingii*; *Aeromonas hydrophila*;	
Genotype/phenotype/ target	β-lactamase positive; ceftazidime-resistant; imipenem-resistant; penicillin-resistant	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	MIC determination	
Test & reference materials	Test: avibactam (AstraZeneca); aztreonam ([redacted])-avibactam; ceftaroline (AstraZeneca)-avibactam; ceftazidime ([redacted])-avibactam	Reference: aztreonam; ceftaroline; ceftazidime; ciprofloxacin ([redacted]); levofloxacin ([redacted]); penicillin ([redacted])
Summary	• Evaluation of the activity of avibactam alone and in combination with ceftazidime, ceftaroline or aztreonam, against Gram-negative bacterial species, including species rarely encountered clinically. • Avibactam did not demonstrate any antibacterial activity alone. For most strains across all species tested the combination of avibactam-ceftazidime, ceftaroline or aztreonam resulted in MIC values that were either equivalent (i.e. within ± one doubling dilution), or ≥ 2 dilutions lower than the MIC values of each β-lactam tested alone. • An exception was identified with certain strains of *Acinetobacter* spp. where the combinations appeared to display antagonism (MICs ≥2 dilutions higher than the MICs of β-lactam alone).	
Key words	Susceptibility; miscellaneous Gram-negative bacteria	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-065**	**In vitro**
Title	Selection of ceftazidime-avibactam resistance in β-lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]	Resistance
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Klebsiella pneumoniae* (10), *Escherichia coli* (6), *Enterobacter cloacae* (6), *Citrobacter freundii* (2), *Pseudomonas aeruginosa* (4), QC strains: *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *P. aeruginosa* ATCC 27853	
Genotype/phenotype/ target	AmpC,CTX-M-1, CTX-M-15, KPC, SHV-2, SHV-5, TEM-10	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Susceptibility, resistance selection	
Test & reference materials	Test: ceftazidime (CAZ) (AstraZeneca, Wilmington, DE, USA), ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) (AstraZeneca)	Reference: 11 antibiotics incl. ceftazidime with cloxacillin, clavulanate or tazobactam, ceftaroline, cefotaxime, cefepime, piperacillin-tazobactam
Summary	• Resistant mutants could be isolated against strains containing any of the enzyme families, mostly at 2 to 4-fold of their MIC, but higher in the case of KPC- and AmpC-containing strains • MIC profiles were complex and diverse: many showed cross-resistance to multiple antibiotic classes (suggesting general permeability and/or efflux mechanisms), others showed hypersensitivity to other β-lactams; *bla*$_{KPC}$ contained mutations and genetic rearrangements possibly leading to resistance • Presence of AVI lowered the resistance frequency of CAZ in cultures of *C. freundii*, *P. aeuginosa*, and *E. cloacae*, presumably due to the suppression of AmpC-derepressed mutants	
Key words	β-lactamase, resistance	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-132**	**In vitro**
Title	Ceftazidime-avibactam single-step resistance development study.	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], USA	Resistance
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial species tested	*Escherichia coli* (3), *Klebsiella pneumoniae* (3), *Pseudomonas aeruginosa* (2), *Enterobacter cloacae* (2)	
Genotype/phenotype/ target	ceftazidime-non-susceptible, ceftazidime-susceptible, KPC-2, KPC-3, CMY-2, ACT/MIR, KPC, SHV-5, CTX-M-14, AmpC, ΔampC ΔpoxB	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Resistant mutant isolation, susceptibility	
Test & reference materials	Test: ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI)	Reference: CAZ, ceftaroline, ceftaroline-AVI, ciprofloxacin
Summary	• Spontaneous resistance frequency of strains against CAZ-AVI ranged from ND to $3.3x10^{-5}$, ND to $1.3x10^{-7}$, ND to $1.9x10^{-8}$ at 2-, 4- and 8-fold their MIC values, respectively; for CAZ, these ranges were $1.7x10^{-7}$ to $1.8x10^{-6}$, ND to $6.7x10^{-9}$ and ND, respectively • One strain each of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* showed AVI to reduce the spontaneous resistance frequency, ranging at 1 mg/L AVI, a lawn, $2.2x10^{-6}$ to a lawn and $1.7x10^{-6}$ to a lawn at 2-, 4- and 8-fold the MIC, respectively; similarly, at 4 mg/L AVI from $2.2x10^{-6}$ to $1.1x10^{-5}$, $1.3x10^{-8}$ to $1.1x10^{-6}$, and ND to $3.8x10^{-8}$; and finally at 8 mg/L AVI, from ND to $8.1x10^{-7}$, ND to $4.3x10^{-8}$, and ND • With one exception, each strain led to isolation of mutants with ≥16-fold increase in MIC against CAZ-AVI	
Key words	Resistance, β-lactamase, mutant	

ND, not detected, no isolates grew on plates tested at the indicated concentration. lawn, no individual colonies were visible, instead there was a lawn of growth on the plate.

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-127**	**In vitro**
Title	Ceftazidime-avibactam: Frequencies of Spontaneous Resistance against *Pseudomonas aeruginosa*	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; AstraZeneca R&D Boston, Waltham MA USA	Resistance
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Pseudomonas aeruginosa* (4); QC strain: *P. aeruginosa* ATCC 27853	
Genotype/phenotype/ target	AmpC	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Susceptibility, whole-genome-sequencing, resistant mutant isolation	
Test & reference materials	Test: ceftazidime ([redacted], USA)-avibactam ([redacted], USA) (CAZ-AVI)	Reference: ceftazidime (CAZ)
Summary	• Spontaneous resistance frequency of 4 strains with different levels of constitutive *ampC* expression, ranged from $7.9x10^{-10}$ to $2.5x10^{-8}$ at 4-fold the MIC and $<7.9x10^{-10}$ to $1.3x10^{-9}$ at 8-fold the MIC; susceptibility of isolates decreased 8-32 fold • Most common mutation was a 7-residue deletion in the Ω-loop of AmpC expecting to reduce AVI binding but not CAZ hydrolysis; other mutations were a similar but larger 19-residue deletion and $Gly_{183}Asp$, a critical second shell residue • In the strain with a fully repressed *ampC* allele, large genomic deletions were found that included *ampD*, thus leading to constitutive *ampC* expression	
Key words	Susceptibility, resistance, AmpC	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-068**	**In vitro**
Title	Ceftazidime-avibactam: characterization of a *Pseudomonas aeruginosa* variant isolated from an *in vitro* hollow-fiber experiment	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted], AstraZeneca R&D Boston, Waltham, MA, USA	Resistance
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Pseudomonas aeruginosa*	
Genotype/phenotype/ target	AmpC	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	genetic and biochemical analysis, hollow fiber	
Test & reference materials	Test: ceftazidime ([redacted]/U.S. Pharmacopeia)-avibactam ([redacted]) (CAZ-AVI)	Reference: ceftazidime (CAZ), meropenem (U.S. Pharmacopeia), imipenem (U.S. Pharmacopeia)
Summary	• Human serum exposures of CAZ-AVI were simulated in a hollow fibre system and resulted in the outgrowth of a variant strain with increased MICs against CAZ, from 128 mg/L to 256 mg/L, and CAZ/AVI, from 8 to 256 mg/L • A 5 amino acid deletion was identified in the Ω-loop of AmpC which resulted in more efficient hydrolysis of CAZ and less effective inhibition by AVI • Analysis of AmpC crystal structures suggest that the deletion allows improved accessibility to β-lactams whereas the absence of a tyrosine residue, that is key to binding AVI, reduces its inhibitory potency	
Key words	Crystal structure, mode of inhibition, hollow fiber	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-064**	**In vitro**
Title	Avibactam: Conservation of binding site residues in *Pseudomonas aeruginosa* Class β-lactamase enzymes and the implications for pre-existing resistance	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; AstraZeneca R&D Boston, Waltham, MA, USA	Resistance
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Pseudomonas aeruginosa* (531); QC strains: *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603	
Genotype/phenotype/ target	AmpC	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Whole-genome-sequencing, susceptibility	
Test & reference materials	Test: ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI); ceftazidime (CAZ)	Reference:
Summary	• 531 *P. aeruginosa* AmpC protein sequences showed diversity at 89 (22.4%) residues; 7 key residues involved in binding avibactam were either highly conserved (5) or showed variants expected to have minimal impact on avibactam inhibition (2). • Susceptibility testing of 82 variants using CAZ-AVI and CAZ, when other β-lactamases were absent, confirmed restoration of the susceptibility to CAZ and thus susceptibility of the variant AmpC to avibactam • There is no evidence for a significant pool of pre-existing AmpC-based avibactam resistance in the global *P. aeruginosa* population.	
Key words	Susceptibility, AmpC, resistance	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-120**	**In vitro**
Title	Evaluation of the activity of ceftazidime-avibactam against quinolone-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted], Spain	Susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Escherichia coli* (60), *Klebsiella pneumoniae* (40), *Pseudomonas aeruginosa* (25), *Citrobacter freundii* (25), *Enterobacter cloacae* (25), *Proteus mirabilis* (25), *Serratia marcescens* (25)	
Genotype/phenotype/ target	ESBL, fluoroquinolone-resistant, ceftazidime-resistant, AmpC, GyrA (Ser83-Leu), ParC (Ser80-Arg), GyrA (Asp87-Tyr), ParC (Glu84-Lys), efflux pump overexpression (EP), ParC (Glu84-Val), ParC (Glu84-Lys), ParC (Ser80-Ile) and others	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Susceptibility	
Test & reference materials	Test: ceftazidime ([redacted]) (CAZ), avibactam ([redacted]) (AVI), CAZ-AVI ([redacted])	Reference ([redacted], unless indicated otherwise: nalidixic acid, chloramphenicol, ciprofloxacin, norfloxacin, levofloxacin, imipenem, meropenem ([redacted]), piperacillin, tazobactam, piperacillin-tazobactam, ceftarolin ([redacted]), aztreonam
Summary	• CAZ-AVI demonstrated potent activity *in vitro* against a collection of clinical isolates containing 200 Enterobacteriaceae and 25 *P. aeruginosa* strains resistant to fluoroquinolones, including ESBL-carrying and AmpC-overproducing strains • The collection contained mutations in *gyrA, gyrB, parC, parE*, plasmid-mediated quinolone resistance (*qnrA, qnrB, qnrS, aac(6')Ib-cr, qepA*), and efflux pumps • CAZ-AVI may provide an alternative to carbapenems in infections caused by ESBL and AmpC overproducing, fluoroquinolone-resistant strains	
Key words	Susceptibility, fluoroquinolone	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-095**	**In vitro**
Title	In vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam and Comparators against 339 Gentamicin Non-Susceptible *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates With Defined Aminoglycoside Resistance Mechanisms Obtained from Canadian Hospitals 20[redacted] and 20[redacted]	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], Canada	Susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Escherichia coli* (166), *Klebsiella* spp (15), *Proteus mirabilis* (5), *Enterobacter cloacae* (8), *Citrobacter freundii* (6), *Serratia marcescens* (3), *Morganella morganii* (4), *Pseudomonas aeruginosa* (132)	
Genotype/phenotype/ target	AAC(3)-Ia, AAC(3)-IIa, AAC(3)-IVa, AAC(6')-Ib/II, ANT(2")-Ia, APH(3)-Via, ArmA, RmtA-D negative, no AG-R detected, >1 AG-R detected	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Susceptibility	
Test & reference materials	Test: ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI), ceftazidime (CAZ)	Reference: meropenem, amikacin, ciprofloxacin, colistin, piperacillin-tazobactam
Summary	• 339 gentamicin non-susceptible (MIC≥8 mg/L) *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* were tested • CAZ-AVI was very active verus gentamicin non-susceptible *E. coli* ($MIC_{50/90}$: 0.12/0.25 mg/L) and *P. aeruginosa* $MIC_{50/90}$: 4/16 mg/L whether or not they possessed aminoglycoside modifying enzymes (AME) • CAZ-AVI was very active versus gentamicin non-susceptible *Enterobacteriaceae* whether or not they possessed AME or 16S rRNA methylase	
Key words	Susceptibility, aminoglycoside	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-110**	**In vitro**
Title	Evaluation of the Post-Antibiotic Effect (PAE) and Post-β-Lactamase-Inhibitor Effect (PLIE) of Ceftazidime, Ceftaroline, and Aztreonam Alone and in Combination with Avibactam Against Target Gram-Negative Organisms	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], USA	Post-Antibiotic Effect
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Escherichia coli* (3), *Klebsiella pneumoniae* (3), *Enterobacter cloacae* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (2); QC strains: *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853	
Genotype/phenotype/ target	non-ESBL, $bla_{\text{NDM-1}}$, $bla_{\text{CTX-M-15}}$, $bla_{\text{KPC-2}}$, bla_{PoxB}, bla_{AmpC}, $bla_{\text{TEM-24/CAZ-6}}$, derepressed AmpC	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Susceptibility	
Test & reference materials	Test: ceftaroline ([redacted]), avibactam ([redacted]) (AVI)	Reference: aztreonam ([redacted]), ceftazidime ([redacted]) (CAZ)
Summary	• β-lactamase-containing strains displayed high MICs against aztreonam, ceftaroline and CAZ, which were lowered by the presence of AVI • No PAE was found when strains were either exposed to the β-lactam itself or in combination with AVI at 4xMIC, 8xMIC or 128 mg/L • Only one strain showed a PLIE with AVI, of 1.9 h, but only when combined with CAZ	
Key words	Post-Antibiotic Effect	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-077**	**In vitro**
Title	Minimum Inhibitory Concentration and Minimum Bactericidal Concentration of Ceftazidime-Avibactam	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], USA	Susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Citrobacter freundii* (1); *Escherichia coli* (3); *Klebsiella oxytoca* (1); *Klebsiella pneumoniae* (6); *Pseudomonas aeruginosa* (17); QC strains: *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *Serratia marcescens* ATCC 14756, *P. aeruginosa* ATCC 27853	
Genotype/phenotype/ target	TEM; TEM-1; TEM-12; TEM-129; SHV; SHV-2; CTX-M; CTX-M-2; CTX-M-9; CTX-M-15; OXA-1; OXA-9; OXA-23; VIM; KPC; KPC-2; AmpC	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	MIC; MBC	
Test & reference materials	Test: ceftazidime (USP)-avibactam ([redacted]) (CAZ-AVI)	Reference: ceftazidime; ceftriaxone ([redacted]); colistin ([redacted]); meropenem (USP); piperacillin ([redacted])-tazobactam (USP)
Summary	• Determination of MICs and MBCs of CAZ-AVI against a diverse panel of 20 *P. aeruginosa* and 13 *Enterobacteriaceae* bacterial isolates producing various β-lactamases • MICs of CAZ-AVI were significantly lower than the MIC values of CAZ alone for most isolates containing β-lactamases. The two exceptions were *P. aeruginosa* strains expressing either metallo-β-lactamase (VIM) or OXA-23 enzyme (MIC = 16–32 mg/L). • MBC/MIC ratios of CAZ-AVI were ≤ 2 for 97% of isolates tested. Remaining isolates (2) tested with CAZ-AVI yielded an MBC/MIC ratio of 4. CAZ-AVI can be considered a bactericidal drug against the isolates tested.	
Key words	Susceptibility; bactericidal; MBC; β-lactamases	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ104-M2-027-NXL104-AP0003**	**In vitro**
Title	The bactericidal activity of ceftazidime/NXL104 combination against *Enterobacteriaceae* in time kill experiments.	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted], Novexel SA, Romainville, France	Bactericidal Activity
Bacterial species tested	Nine *Enterobacteriaceae* strains: *Citrobacter freundii* 261GR3, *C. freundii* 261GR6, *Enterobacter cloacae* 293GR8, *E. cloacae* 293GR38, *E. cloacae* 293HT6, *Klebsiella pneumoniae* 283KB4, *K. pneumoniae* 283KB5, *K. pneumoniae* 283IP10, *K. pneumoniae* 283IP35	
Genotype/phenotype/ target	TEM-1, AmpC, derepressed AmpC, P99, DHA-2, LAT-4, SHV-11, SHV-11 variant, SHV-4	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	MIC determination, CFU, time-kill,	
Test & reference materials	Test: ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) (Novexel, Romainville, [redacted])	Reference: ceftazidime ([redacted]), clavulanic acid (USP reference compound), tazocillin ([redacted])
Summary	• Addition of avibactam to ceftazidime restored bactericidal activity against all *Enterobacteriaceae* strains tested in this study • The restoration occurred against strains containing either class A β-lactamases, class C β-lactamases or both	
Key words	Bactericidal activity, time-kill curves, class A and class C β-lactamases	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-080**	**In vitro**
Title	Time-kill Activity of Ceftazidime-Avibactam and Comparators against a Panel of Resistant Gram-negative Bacteria	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], USA	Bactericidal activity
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Escherichia coli* (2); *Klebsiella oxytoca* (1); *Klebsiella pneumoniae* (4); *Pseudomonas aeruginosa* (5); QC strains: *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853	
Genotype/phenotype/ target	TEM-1, TEM-24, TEM-129, SHV-37, CTX-M-15; OXA-1; KPC, KPC-2; AmpC; PoxB	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Time-kill	
Test & reference materials	Test: ceftazidime (USP) + avibactam ([redacted]) (at 4 mg/L)	Reference: ceftazidime; colistin ([redacted]); meropenem (USP)
Summary	• Study of the killing kinetics of ceftazidime-avibactam against 6 *Pseudomonas aeruginosa* and 8 *Enterobacteriaceae* clinical strains representing a range of ceftazidime-avibactam MICs. • Ceftazidime-avibactam was bactericidal at 6 hours against *Enterobacteriaceae* strains (3-$\log_{10}$ reduction in CFU/ml, n = 8). Regrowth was observed at 24 hours for 6 of 8 strains at 8x MIC value, however; ceftazidime-avibactam was at least equivalent to the effectivity of the comparator compounds at 24 hours. Ceftazidime-avibactam was less effective against *Pseudomonas* isolates. CFUs/ml were reduced at 6 hours but a 10^3-fold reduction was never reached. • Resistance development (as defined by a >4-fold increase in MIC) was observed for some isolates at 24 hours and was more frequent amongst *Pseudomonas* isolates. Isolates were not further characterized beyond MIC determination and the mechanisms contributing to the increases in MICs are unknown.	
Key words	Killing kinetics; bactericidal; resistance development	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ104-M1-002**	**In vivo**
Title	Efficacy of human simulated exposures of ceftazidime and avibactam against *Pseudomonas aeruginosa* exhibiting various phenotypic profiles.	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted], [redacted], USA	Susceptibility; pharmacodynamics
Animals tested & type of infection	Female ICR mice; renally impaired; neutropenic and immunocompetent; thigh infection	
Bacterial species tested	*Pseudomonas aeruginosa* (91); QC strains: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *P. aeruginosa* ATCC 27853	
Genotype/phenotype/ target	ceftazidime non-susceptible	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	MIC, LC-MS/MS, cell enumeration	
Test & reference materials	Test: ceftazidime-avibactam (CAZ -AVI (AstraZeneca Pharmaceuticals, Waltham, MA))	Reference material: ceftazidime (CAZ) ([redacted])
Summary	• $MIC_{50/90}$ of 91 isolates were 8/32 mg/L and 64/≥128 mg/L for CAZ-AVI and CAZ, respectively. • Mice received human-simulated dosing of 2 g CAZ or CAZ-AVI every 8 h (2 h infusion) resulting in *f*T>MIC ≤34% and 34%≤ *f*T>MIC≤ 99%, respectively for 27 isolates (26 ceftazidime non-susceptible). • Efficacy for CAZ-AVI was observed in neutropenic mice (16/17 MIC of ≤8 mg/L; 5/8 MIC of 16 mg/L) and CAZ (7/8 MIC of ≤ 32 mg/L; 0/19 MIC of 64 to >128 mg/L).	
Key words	susceptibility; pharmacodynamics; human pharmacokinetics	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M1-062**	**In vivo**
Title	Efficacy of Cetazidime-Avibactam and Ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* in the Murine Lung Infection Model	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted];	Pharmacodynamics
Animals tested & type of infection	Female ICR mice, neutropenic, lung, infected and non-infected	
Bacterial spp. tested	*Pseudomonas aeruginosa* (28)	
Genotype/phenotype/ target		
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Cell enumeration	
Test & reference materials	Test: ceftazidime ([redacted], [redacted], USA)-avibactam (AstraZeneca Pharmaceuticals, Waltham, MA, USA) (CAZ-AVI)	Reference:
Summary	• No pharmacokinetic differences of CAZ-AVI were observed in serum and epithelial lining fluid (ELF) between infected and non-infected mice. • Human simulated serum exposures of 2000mg/500mg CAZ-AVI q8h as a 2h infusion showed efficacy (≥1 log drop in organ burden) against isolates with MIC ≤32 mg/L. • An ELF *f*T>MIC of approximately 20% was required for efficacy.	
Key words	Pharmacodynamics, human-simulated, ELF	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ104-M2-056-CML-CAZ-001**	**In vitro**
Title	Activity of metronidazole against *E. coli* and *K. pneumoniae* grown anaerobically	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], USA	Susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Escherichia coli* (9), *Klebsiella pneumoniae* (4), QC strains: *Bacillus fragilis* ATCC 25285, *Bacillus thetaiotaomicron* ATCC 29741, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC35218	
Genotype/phenotype/ target	β-lactamase enzymes (unclassified CTX-M enzymes, CTX-M-9, CTX-M-2, TEM-1, CTX-M-14, CTX-M-16, KPC, KPC-2, CMY-4)	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	MIC	
Test & reference materials	Test: metronidazole ([redacted])	Reference: ceftazidime (USP Reference); ceftazidime-avibactam
Summary	• Antimicrobial activities of metronidazole, ceftazidime, and ceftazidime-avibactam were determined against aerobically and anaerobically grown *E. coli* and *K. pneumoniae* β-lactamase-producing clinical isolates. • Metronidazole had no significant effect on clinical isolates under anaerobic or aerobic conditions (MIC ≥1024 mg/L, n = 13). One *E. coli* isolate (genotype: CTX-M-16, TEM-1) had an MIC value of 512 mg/L. • Ceftazidime-avibactam MICs were similar under aerobic and anaerobic conditions (MIC range 0.063-2 mg/L, n = 13). Ceftazidime MICs were equivalent or >2-fold higher under anaerobic growth conditions (anaerobic MIC range 2 - >32 mg/L, n = 13; aerobic MIC range 0.25 - >32 mg/L, n = 13).	
Key words	Susceptibility; anaerobiosis	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ104-M2-057-CML-CAZ-002**	**In vitro**
Title	Activity of Metronidazole in Combination with Ceftazidime and Ceftazidime-Avibactam Against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Grown Anaerobically and Aerobically	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], USA	Susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Escherichia coli* (2), *Klebsiella pneumoniae* (2), QC strains: *Bacillus thetaiotaomicron* ATCC 29741, *Bacillus fragilis* ATCC 25285, *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853	
Genotype/phenotype/ target	KPC, CTX-M-9, KPC-2, CTX-M-14, TEM-1	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Susceptibility; checkerboard	
Test & reference materials	Test: metronidazole (MTZ) ([redacted]) plus ceftazidime (CAZ) (USP); metronidazole plus ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI)	Reference: metronidazole (MTZ), ceftazidime (CAZ) and ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) as single agents
Summary	• MTZ had no significant effect on CAZ or CAZ-AVI MICs, either under anaerobic or aerobic conditions, i.e. an MIC change ≤ 2-fold. • Only at high MTZ concentrations (i.e., 1024 mg/L) a 4-fold change was observed. • The addition of MTZ as an anaerobic agent in clinical trials of CAZ-AVI is not expected to compromise the ability to evaluate clinical outcome for patients with infections containing Enterobacteriaceae.	
Key words	Susceptibility	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-075**	**In vitro**
Title	Interaction study into the *in vitro* activity of ceftazidime and ceftazidime-avibactam in combination with tobramycin, levofloxacin, linezolid, vancomycin, tigecycline and colistin.	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], United Kingdom	Susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Enterobacter cloacae* (3); *Enterococcus faecalis* (3); *Escherichia coli* (5); *Klebsiella pneumoniae* (7); *Pseudomonas aeruginosa* (6); *Staphylococcus aureus*(3)	
Genotype/phenotype/ target	TEM-4; SHV-2; SHV-12; CTX-M-15; KPC-2; KPC-3; PER; derepressed AmpC; penicillinase-positive	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Checkerboard MIC	
Test & reference materials	Test: ceftazidime (CAZ) ([redacted], UK); ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) (AstraZeneca, Boston, MA, USA)	Reference: colistin ([redacted], UK); levofloxacin ([redacted], UK); linezolid ([redacted], UK); tigecycline ([redacted], UK); tobramycin ([redacted], UK); vancomycin ([redacted], UK)
Summary	• The interaction between ceftazidime and ceftazidime-avibactam and six established antibiotics was determined by checkerboard microdilution against 27 aerobic strains commonly isolated from nosocomial pneumonia, complicated intra-abdominal infections or complicated urinary tract infections. • Mean fractional inhibitory concentration index (FICI) values for combinations with ceftazidime and ceftazidime-avibactam were between 0.5 and 2.13, indicating indifference. • No interaction, synergistic or antagonistic, between ceftazidime or ceftazidime-avibactam and any other antibacterial tested was observed.	
Key words	Susceptibility; synergy; β-lactamase	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-078**	**In vitro**
Title	Effect of Serum on Ceftazidime-Avibactam Minimum Inhibitory Concentration	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], USA	Susceptibility
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Citrobacter freundii* (1); *Escherichia coli* (3); *Klebsiella oxytoca* (1); *Klebsiella pneumoniae* (6); *Pseudomonas aeruginosa* (17); QC strains: *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218,*K. pneumoniae* ATCC 700603, *Serratia marcescens* ATCC 14756, *P. aeruginosa* ATCC 27853	
Genotype/phenotype/ target	TEM; TEM-1; TEM-12; TEM-129; SHV; SHV-2; CTX-M; CTX-M-2; CTX-M-9; CTX-M-15; OXA-1; OXA-9; OXA-23); VIM; KPC; KPC-2; AmpC	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	MIC	
Test & reference materials	Test: ceftazidime (USP)-avibactam ([redacted]) (CAZ-AVI)	Reference: ceftazidime (CAZ); ceftriaxone ([redacted]); colistin ([redacted]); meropenem (USP); piperacillin ([redacted])-tazobactam (USP)
Summary	• Determination of the effects of 50% human serum (HS) and 4% human serum albumin (HSA) on the MICs of CAZ and CAZ-AVI against a diverse panel of *P. aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* bacterial isolates producing various β-lactamases • There was no significant effect of either HS or HSA on the MICs of CAZ or CAZ-AVI. MIC values remained within 1-2 dilutions of the MIC in the presence of either 50% HS or 4% HSA (n = 33). • Ceftriaxone had elevated MICs in the presence of HSA (≥4-fold MIC shift, 9 of 33 isolates). Piperacillin-tazobactam showed >4-fold MIC shift in the presence of HSA but not HS for two *K. pneumoniae* strains. Serum and albumin had little effect on meropenem and colistin MICs. Results are in general agreement with the known plasma protein binding characteristics of the tested agents.	
Key words	Susceptibility; serum; albumin	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M2-059**	**In vitro**
Title	*In vitro* antibacterial activity of ceftazidime-avibactam in the presence of varying concentrations of pulmonary surfactant	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; AstraZeneca R&D Boston, Waltham, MA, USA	Antibacterial activity
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Escherichia coli* (5); *Klebsiella pneumoniae* (6); *Pseudomonas aeruginosa* (5); *Staphylococcus aureus* (2); QC strains: *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922 and ATCC 35218, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *P. aeruginosa* ATCC 27853	
Genotype/phenotype/ target	β-lactamase enzymes [Class A TEM-1, SHV(-5, -11, -12, -18, -31), OKP-6, CTX-M-15; OXA enzymes (OXA-1/30, -2, -9 variants); Class A KPC carbapenemases (KPC-2, -3)]; MRSA; quinolone-resistant; derepressed AmpC	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	MIC	
Test & reference materials	Test: ceftazidime ([redacted])-avibactam ([redacted], USA)	Reference: avibactam ([redacted]); ceftazidime (USP); daptomycin (USP)
Summary	• Investigation of the effect of varying concentrations of bovine derived pulmonary surfactant on the MICs of ceftazidime-avibactam, ceftazidime, avibactam and daptomycin against Gram-positive and Gram-negative isolates • No MIC increases were observed for ceftazidime, avibactam or ceftazidime-avibactam against any of the Gram-positive or Gram-negative strains tested in up to 10% pulmonary surfactant • MICs of daptomycin increased 32-fold versus *S. aureus* strains in as little as 1% pulmonary surfactant	
Key words	Antibacterial activity; pulmonary surfactant	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**NXL104-PK0007**	**In vivo**
Title	Effects of NXL104, a novel non-β-lactam β-lactamase inhibitor in combination with ceftazidime in a rabbit meningitis model	
Principal investigator, Institution, & 'topic'	[redacted]; [redacted], Switzerland	PK/PD relationships
Animals tested & type of infection	Rabbit; meningitis	
Bacterial spp. tested	*Klebsiella pneumoniae*	
Genotype/phenotype/ target	bla_{DHA-2}	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Intravenous dosing; counting cfu/mL in cerebrospinal fluid (CSF); measurement of concentrations of ceftazidime and avibactam (NXL104) in CSF	
Test (left) & reference (right) materials	ceftazidime-avibactam	meropenem; ceftazidime
Summary	• Intravenously-injected ceftazidime and avibactam penetrated into CSF to the extent of about 43% and 38%, respectively, compared with plasma AUC measurements • Ceftazidime treatment alone yielded no decrease in CSF colony counts of ceftazidime-resistant *K. pneumoniae* 283KB4 monitored over 8 h (MIC ceftazidime = 32 mg/L; MIC ceftazidime-avibactam (in ratio 4:1)=1/0.25 mg/L). • The same ceftazidime dosing, but with avibactam added at ¼ of the ceftazidime dose at t = 0 h, resulted in a reduction in the CSF bacterial count of about 5.7-log, which was slightly more than the reduction of about 4.2-log that occcured with the positive control compound, meropenem	
Key words	Inflamed meninges; meningitis; CSF; cerebrospinal fluid; animal efficacy	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ104-M1-003-F-03-84726-502**	**In vivo**
Title	In vivo activity of A000211330A combined with ceftazidime by subcutaneous route in a murine septicaemia model	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], France	Pharmacodynamic properties
Animals tested & type of infection	Various strains of male mice; septicaemia; intraperitoneal injection	
Bacterial species tested	*Klebsiella pneumoniae* (5); *E. coli* (3); *Enterobacter cloacae* (3); *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii* (1); *Citrobacter freundii* (2); *Serratia* sp. (1); *Haemophilus influenzae* (2); *Staphylococcus aureus* (1); *Streptococcus pneumoniae* (1)	
Genotype/phenotype/ target	Ceftazidime-sensitive and -resistant strains including strains producing TEM-3, SHV-4 , SHV-11 or Class C β-lactamase	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	MICs; PD_{50}; mice dosed subcutaneously at 0 h and 4 h post infection	
Test & reference materials	Test: avibactam (AVI) ([redacted]); ceftazidime (CAZ) ([redacted]); CAZ-AVI 4:1 and 8:1 ratios	Reference: amoxicillin/clavulanate 5:1 (AMC) ([redacted]); cefepime (CFP) ([redacted]); piperacillin/tazobactam 8:1 (TZC) ([redacted])
Summary	• CAZ and CAZ-AVI PD_{50}s were in accordance with MIC values; CAZ alone had poor efficacy against most infections caused by β-lactamase-producing strains • CAZ-AVI had high therapeutic efficacy-PD_{50} range <5 to 29 mg/kg for Class A producers and <5 to 58 mg/kg for Class C producing strains • TZC and AMC had poorer efficacy than CAZ-AVI against infections with Class A producing strains and were inactive against infections with Class C producing strains	
Key words	Septicaemia; PD_{50}; CAZ-resistant isolates; comparative study	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M1-063**	**In vivo**
Title	A summary of mouse sepsis studies conducted at Novexel SA (Paris) on avibactam combinations (20[redacted]-20[redacted])	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; Novexel SA, Romainville, France	*In vivo* efficacy
Animals tested & type of infection	CD1, C3H and Balb/c mice; septicaemia	
Bacterial spp. tested	*Haemophlis influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcesens*, *Providenicia stuartii*	
Genotype/phenotype/ target	SHV-2, SHV-4, SHV-11, AmpC, Amp-S, Amp-R, CAZ-S, P99, TEM-1, TEM-3, CTX-M-2, CTX-M-15, CTX-M-16, OXA-1	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Immunocompetent mouse sepsis models, IP inoculation, subcutaneous route of administration, animal death as the endpoint	
Test & reference materials	Test: ceftazidime (CAZ), ceftriaxone (CTR) or cefpodoxime (CFP) combined with avibactam (AVI; Novexel) in ratios of 2:1, 4:1 and 8:1	Reference: ceftazidime ([redacted]), ceftaroline ([redacted]), cefotaxime ([redacted]), ceftriaxone ([redacted]), cefepime (USP), cefpodoxime, piperacillin ([redacted]), tazobactam ([redacted]), imipenem (USP), ciprofloxacin ([redacted]); clavulanate, augmentin
Summary	• CLA and AVI restored both *in vitro* and *in vivo* activity of CAZ, CTR and CFP against SHV-4 producing *K. pneumoniae.* In contrast, only AVI did so against AmpC-producing *E. cloacae* and *C. freundii;* the preferred cephalosporin was CAZ>CTR>CFP. • Restoration of CAZ activity was confirmed *in vivo* against an array of β-lactamase-positive strains without a clear difference between 4:1 and 8:1 ratios. CAZ-AVI (4:1) was highly effective against infections caused by class A and class C β-lactamase producing strains, including AmpC and CTX-M producers.	
Key words	β-lactamase, sepsis, AmpC, CTX-M	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ104-M1-004-NXL104-AP0004**	**In vivo**
Title	The efficacy of NXL104 combined with ceftazidime against stains of *Enterobacteriaceae* in an experimental murine pneumonia model.	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; Novexel S A, Romainville, France	Pharmacodynamic properties
Animals tested & type of infection	Mice made leukopenic; pneumonia by intratracheal inoculation	
Bacterial species tested	*K. pneumoniae* KB4, DHA-2 (class C β-lactamase); *K. pneumoniae* KB5, LAT-4 + SHV-11 (class C + class A β-lactamases, respectively), both CAZ-resistant	
Genotype/phenotype/ target	Strain KB4, DHA-2 (class C β-lactamase); and strain KB5, LAT-4 + SHV-11 (class C + class A β-lactamases, respectively)	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Mice treated subcutaneously t.i.d. for 2 days 16-18 h post-infection; untreated mice died within 48 h of infection; bacterial lung clearance determined 24 and 48 h post-treatment	
Test & reference materials	Test: CAZ 150mg/kg ([redacted], Austria/[redacted]); ceftazidime-avibactam ([redacted]) (CAZ-AVI; CAZ-NXL104) 2:1; CAZ-AVI 4:1; CAZ+clavulanic acid 2:1; CAZ+clavulanic acid (USP Reference compound) 4:1	Imipenem/cilastatin 500mg/500mg ([redacted])
Summary	• Strain KB4 3-6 $\log_{10}$ reduction with all CAZ-AVI treatments; enhanced reduction with CAZ-AVI compared to CAZ+clavulanic acid; reduction comparable to imipenem/cilastatin; CAZ-alone was relatively inactive with *ca* 1-log reduction in cfu/g lung • Strain KB5 -3$\log_{10}$ reduction with CAZ-AVI combinations which was comparable to imipenem/cilastatin; CAZ + clavulanic acid only 1 $\log_{10}$ reduction with 2:1 regimen; CAZ-alone was relatively inactive with *ca* 1-log reduction in CFU/g lung • Avibactam restored CAZ activity against CAZ-resistant β-lactamase-positive strains of *K. pneumoniae* in a murine pneumonia model	
Key words	CAZ-resistant strains; mouse pneumonia; DHA-2; LAT-4; SHV-11	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M1-066**	**In vivo**
Title	Pharmacodynamics of cetazidime and avibactam in neutropenic female CD-1 mice with thigh-infection or experimental pneumonia.	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], The Netherlands	Pharmacodynamics
Animals tested & type of infection	Neutropenic CD-1 mice, thigh, pneumonia	
Bacterial species tested	*Pseudomonas aeruginosa* (7)	
Genotype/phenotype/ target	nitrocefinase activity, AmpC transcript overexpressed, AmpC transcript basal, bla_{AmpC}, class A-, class B-, $bla_{TEM\text{-}24(CAZ\text{-}6)}$, OprD-, AmpCcon, AmpCind	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Cell enumeration	
Test & reference materials	Test: ceftazidime (AstraZeneca (ex [redacted]))-avibactam (AstraZeneca (ex [redacted])) (CAZ-AVI)	Reference: CAZ
Summary	• The PK/PD index (PDI) and its required magnitude were determined against 7 strains of β-lactamase-producing *P. aeruginosa* strains. To obtain stasis in thigh and lung infections using CAZ, %*f*T>MIC of 0-29.6% and 0-27% were required, respectively. • A regime of 27.2 mg/kg CAZ q2h was selected for AVI dosing studies using virtual AVI MICs (C_T) of 0.25, 1 and 4 mg/L; the best PDI in both lung and thigh model was found with %*f*T> C_T of 1 mg/L. • For most strains %*f*T> C_T of 1 mg/L for a static effect was between 16-25%.	
Key words	Pharmacodynamics, neutropenic mouse thigh model; *P. aeruginosa*	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ104-M1-005-NXL104-AP0010**	**In vivo**
Title	The efficacy of ceftazidime combined with NXL104, a novel β-lactamase inhibitor, in a mouse model of kidney infections induced by β-lactamase producing *Enterobacteriaceae*.	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted], Novexel S A, Romainville, France	Susceptibility; pharmacodynamics
Animals tested & type of infection	Male CD1 mice; immunosuppressed; kidney infection	
Bacterial species tested	*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Morganella morganii, Citrobacter freundii*	
Genotype/phenotype/ target	Class A, AmpC, class A + AmpC	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	MIC, cell enumeration	
Test & reference materials	Test: ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) ([redacted])	Reference: ceftazidime (CAZ) ([redacted], Austria); clavulanic acid (USB Reference); Imipenem ([redacted])
Summary	• CAZ-AVI showed restored activity (MIC values of 0.5 - 4 mg/L) compared to CAZ (MIC values of 16->128 mg/L) • CAZ was ineffective in reducing the kidney burden of all strains tested upon administration of 4 doses of 10-25 mg/kg • In contrast, CAZ-AVI was effective against all strains upon similar treatment	
Key words	Murine kidney infection, ceftazidime and NXL104 (avibactam)	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ104-M2-046**	**In vitro**
Title	Summary of the Ceftazidime+Avibactam studies carried out in an *in vitro* hollow fiber infection model at Novexel S.A.	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; Novexel SA, Romainville, France	Pharmacodynamics
Animals tested & type of infection	Not applicable	
Bacterial spp. tested	*Enterobacter cloacae* (1), *Escherichia coli* (1), *Klebsiella pneumoniae* (6), *Citrobacter freundii* (2)	
Genotype/phenotype/ target		
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	Hollow fiber	
Test & reference materials	Test: ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI)	Reference:
Summary	• 1 g CAZ+ 0.25 g AVI, either q8h or q12h, results in an initial rapid bactericidal response and holds growth down for strains of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *C. freundii*. • T>[Threshold], rather than AUC/[Threshold], is the critical driver for AVI. • The critical AVI concentration was around 1 mg/L when combined with CAZ 2 g q8h.	
Key words	Pharmacodynamics;T>[threshold]; driver	

2.6.3.2. PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam, Ceftazidime

Study	**CAZ-AVI-M1-065**	**In vivo**
Title	Pharmacokinetics of ceftazidime and avibactam in plasma and lung epithelial lining fluid (ELF) in female neutropenic CD-1 mice.	
Principle investigator, Institution, & subject matter	[redacted]; [redacted], The Netherlands	Pharmacokinetics
Animals tested & type of infection	Female neutropenic CD-1 mice; thigh and lung infections	
Bacterial spp. tested	*Pseudomonas aeruginosa* (2)	
Genotype/phenotype/ target	upregulated β-lactamase activity, bla_{ampC}, bla_{poxB}, class A-, class B-, OprD-, AmpCcon	
Key methodology; & principle of evaluation if appropriate	LC-MS/MS	
Test & reference materials	Test: ceftazidime (CAZ) (AstraZeneca ex [redacted]), avibactam (AVI) (AstraZeneca ex [redacted]), ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI)	Reference: NA
Summary	• PK parameters of CAZ and AVI in plasma were proportional to the dose which varied from 2-128 mg/kg for both compounds; no difference between infection types was seen • Mean half-lifes: 0.28 h (CAZ) and 0.24 h (AVI); volume of distribution: 0.80 L/kg (CAZ) and 1.18 L/kg (AVI); mean penetration ratio in ELF: 0.268 (unbound CAZ) and 0.240 (unbound AVI)	
Key words	ELF	

2.6.3.3. SECONDARY PHARMACODYNAMICS

Test Article: Avibactam

Organ systems evaluated	Species/ strain	Method of administration	Doses (mg/kg)[a]	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	GLP compliance	Study number
Not applicable	Various	*In vitro*	100 µM	Not applicable.	100 µM caused no significant activity (defined as ≥50% inhibition or stimulation) in any of the assays (50receptors, ion channels, transporters and enzymes)	[redacted], France	No	9920321
Not applicable	Human, various tissues	*In vitro*	1000 µM	Not applicable	1000 µM caused no significant activity (defined as ≥50% inhibition or stimulation) in any of these 12 serine protease assays.	[redacted], Taiwan	No	1078951 (1-1023624-0[b])
Not applicable	Human, various tissues	*In vitro*	39 µM to 10 mM	Not applicable	No significant activity at plasmin or thrombin proteases. Chymotrypsin protease IC_{50} = 1.49 mM.	[redacted], Taiwan	No	1078951 (1-1023830-0[b])

[a] Single dose unless specified otherwise.
[b] Work order number from data report.

2.6.3.4 SAFETY PHARMACOLOGY

Test Article: Avibactam

Organ systems evaluated	Species/ strain	Method of administration	Doses (mg/kg)[a]	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	GLP compliance	Study number
Central nervous system (Irwin Test)	Rat / Sprague Dawley	iv infusion (over approximately 1 minute)	0, 100, 300, 1000	5 M	No significant effect on general behaviour.	[redacted], France	No	DSE 20[redacted]-1095
Central nervous system (Irwin Test)	Rat / Han Wistar	iv infusion (30 minutes)	0, 100, 300, 1000	4 M	1000 mg/kg caused diarrhoea.	[redacted], France	Yes	[redacted].624/4 (NXL104/DS0010)
Cardio-vascular	hERG-expressing CHO cells	*In vitro*	0, 30, 100. 300 µM	3 cells	Weakly blocked hERG currents, with an inhibition of 20.7% at the maximum test concentration, thus an IC_{50} value could not be defined.	[redacted], USA	No	DSE 20[redacted]-1730
Cardio-vascular	hERG-expressing HEK293 cells	*In vitro*	0, 30, 100, 300, 1000 µM	6 cells	No significant effects on the amplitude of IKr encoded by hERG.	[redacted], France	Yes	[redacted].626/4 (NXL104/DS0012)
Cardio-vascular	Rat / Sprague Dawley	iv infusion (over approximately 2 minutes)	0, 1000	8 M 7 M	1000 mg/kg caused minor and transient (about 2 minutes) increase in blood pressure following drug administration.	[redacted], France	No	DSE 20[redacted]-1094
Cardio-vascular	Dog / Beagle	iv infusion (30 minutes)	0, 100, 300, 500	4 M	No substantial effects on CV parameters.	[redacted], France	Yes	[redacted].625/4 (NXL104/DS0011)

Test Article: Avibactam

2.6.3.4 SAFETY PHARMACOLOGY

Organ systems evaluated	Species/ strain	Method of administration	Doses (mg/kg)[a]	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	GLP compliance	Study number
Respiratory	Rat / Han Wistar	iv infusion (30 minutes)	0, 100, 300, 1000	8 M	No substantial effects on respiratory function.	[redacted], France	Yes	[redacted].622/4 (NXL104/DS0008)
Gastro-intestinal	Rat / Sprague Dawley	Oral (gavage)	0, 125, 500, 2000	10 M	2000 mg/kg caused statistically significant delay in mean intestinal transit (54.5% versus 71.9% in control group).	[redacted], France	Yes	AA40059
Renal	Rat / Han Wistar	iv infusion (30 minutes)	0, 100, 300, 1000	12 M	100, 300 and 1000 mg/kg increased sodium excretion, the effect achieving statistical significance at the high dose only. The effect may be related to the sodium form of avibactam used in the study.	[redacted], France	Yes	[redacted].623/4 (NXL104/DS0009)

M = male.

[a] Single dose unless specified otherwise.

2.6.3.5. PHARMACODYNAMIC DRUG INTERACTIONS

Test Article: Avibactam

Test system	Method of administration	Doses (µg/mL)	Noteworthy findings	Testing Facility	Study number
Clinical MSSA strains	*In vitro*	16 - 0.25 (Ceftazidime: 128 - 0.12)	Increasing concentration of NXL104 up to 8 µg/mL did not appear to significantly influence ceftazidime activity against MSSA (penicillinase-negative and -positive) strains. At 16 µg/mL, NXL104 appeared to have some enhanced effect on ceftazidime activity against these MSSA strains tested.	[redacted], USA	CAZ104-M2-004-10-AZ-17