

貯 法：室温保存
有効期間：3年処方箋医薬品^{注)}β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤
注射用アピバクタムナトリウム・セフトジジム水和物**ザビセフタ**[®] 配合点滴静注用
Zavicefta[®] Combination for Intravenous Infusion 2.5g

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 30600AMX00154 |
| 販売開始 | - |

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状**3.1 組成**

| 有効成分 | 1バイアル中 | |
|--------------|---------------------------|-------------------------|
| | アピバクタムナトリウム | 543.5mg（アピバクタムとして500mg） |
| 日局 セフトジジム水和物 | 2329.7mg（セフトジジムとして2000mg） | |
| 添加剤 | 乾燥炭酸ナトリウム 232.9mg | |

注：本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。

3.2 製剤の性状

| | |
|----|----------------------------|
| 外観 | 白色～微黄色の粉末 |
| pH | 5.5～7.5 [1バイアルを注射用10mLに溶解] |

4. 効能又は効果**〈適応菌種〉**

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

〈適応症〉

敗血症、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

5. 効能又は効果に関連する注意**〈効能共通〉**

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

〈肺炎〉

5.2 臨床試験の対象が院内肺炎（人工呼吸器関連肺炎を含む）患者であったことを踏まえ、適切な患者に投与すること。[17.1.4参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には1回2.5g（アピバクタムとして0.5g/セフトジジムとして2g）を1日3回2時間かけて点滴静注する。なお、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍に対しては、メトロニダゾール注射液と併用すること。

7. 用法及び用量に関連する注意**〈効能共通〉**

7.1 腎機能障害のある患者（ CL_{cr} が50mL/min以下）に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること。[8.3、9.2、9.8.2、11.1.8、16.6.1参照]

| クレアチニンクリアランス（ CL_{cr} ） ^{a)} | 本剤投与量 ^{b)} |
|--|--|
| 31～50mL/min | 本剤1回1.25g（アピバクタム0.25g/セフトジジム1g）を1日3回投与 |
| 16～30mL/min | 本剤1回0.9375g（アピバクタム0.1875g/セフトジジム0.75g）を1日2回投与 |
| 6～15mL/min ^{c)} | 本剤1回0.9375g（アピバクタム0.1875g/セフトジジム0.75g）を1日1回投与 |
| 血液透析中の末期腎不全患者（6mL/min未満） ^{c、d)} | 本剤1回0.9375g（アピバクタム0.1875g/セフトジジム0.75g）を2日に1回投与 |

- Cockcroft-Gault式により算出
- いずれの用量も2時間かけて投与する。
- 本剤は血液透析により除去されるため、血液透析日は透析後に投与すること。[13.参照]
- 臨床試験において、 CL_{cr} が6mL/min未満で血液透析をしていない患者における臨床推奨用量の根拠となるデータは得られていない。

〈腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍〉

7.2 本剤単独投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。併用するメトロニダゾール注射液の用法及び用量、使用上の注意等は、メトロニダゾール注射液の電子添文に従うこと。[17.1.1、17.1.2、17.1.5参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11.1.1参照]
 - 8.1.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 8.1.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 8.1.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- 8.2 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 8.3 本剤の投与前及び投与中は、定期的に腎機能検査を実施すること。また、定期的に肝機能、血液等の検査を行うことが望ましい。[7.1、9.2、9.8.2、11.1.3、11.1.4、11.1.7参照]

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

9.1.1 セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系、モノバクタム系、カルバペネム系等）に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、セフェム系以外のβ-ラクタム系抗生物質に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

慎重に投与すること。アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1、2.2、11.1.1参照]

9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー一症状を起こしやすい体質を有する患者

9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。[9.8.3参照]

9.2 腎機能障害患者

用量調節が必要である。セフトジジム及びアピバクタムの血漿中濃度が増加するおそれがある。[7.1、8.3、9.8.2、11.1.8、16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギにおいて、アピバクタムの胎盤通過が認められた¹⁾。また、ラットにおいて、アピバクタムを妊娠及び授乳期に投与したところ、出生児において尿管と腎盂の拡張が認められた²⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。セフトアジジムは少量がヒト母乳中へ移行することが報告されている。アピバクタムはラットにおいて乳汁移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

次の点に注意し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

9.8.1 生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。

9.8.2 一般的に腎機能が低下しているため、用量選択には注意が必要である。[7.1、8.3、9.2、16.6.1参照]

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------|--|--|
| プロベネシド [16.7.1参照] | アピバクタムの血中濃度が上昇する可能性がある。プロベネシドの併用は推奨しない。 | プロベネシドがOAT1及びOAT3を阻害し、腎尿管からの排泄を阻害することによりアピバクタムの血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| 利尿剤 フロセミド等 | 動物実験（ラット）でフロセミド等の利尿剤との併用により腎障害が増強されることが報告されている。腎機能に注意する。 | 機序は不明であるが、フロセミド投与による利尿のためレニン-アンジオテンシン系の賦活又は利尿剤による脱水等で尿管細胞へのセフェム系抗生物質の取り込みが亢進し、腎毒性を発揮すると考えられている。危険因子：高度の腎障害 |
| 経口避妊薬 | 経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。 | 腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。 |

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（0.16%）

クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1.3 急性腎障害等の重篤な腎障害（頻度不明）

[8.3参照]

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

[8.3参照]

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

11.1.6 間質性肺炎、PIE症候群（いずれも頻度不明）

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

11.1.7 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

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

11.1.8 精神神経症状（頻度不明）

脳症、昏睡、意識障害、痙攣、振戦、ミオクローヌス等の精神・神経症状があらわれることがある。特に、腎機能障害患者で減量を行わなかった場合にあらわれやすい。[7.1、9.2参照]

11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-----------|------|-----------------------------------|------|
| 感染症及び寄生虫症 | | カンジダ症（外陰部腫瘍カンジダ症、口腔カンジダ症を含む）、尿路感染 | |

| | 1%以上 | 1%未満 | 頻度不明 |
|------------------|-------|--|--|
| 血液及びリンパ系障害 | | 直接クームス試験陽性 | 白血球減少、リンパ球増加、血小板増加、好酸球増加 |
| 代謝及び栄養障害 | | 低カリウム血症、食欲減退、低ナトリウム血症 | |
| 神経系障害 | | 頭痛、浮動性めまい、錯感覚 | |
| 心臓障害 | | 頻脈 | |
| 血管障害 | | 静脈炎、高血圧 | |
| 胃腸障害 | 下痢、悪心 | 嘔吐、腹痛、口内炎、腹部膨満、便秘、味覚不全 | |
| 肝胆道系障害 | | AST増加、ALT増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能異常、肝機能検査値上昇、胆汁うっ滞 | γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | 発疹、そう痒症、紅斑、皮膚炎、蕁麻疹 | 斑状丘疹状皮疹 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | 背部痛 | |
| 腎及び尿路障害 | | 血中クレアチニン増加 | 血中尿素増加 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | 注入部位疼痛、疲労、発熱 | 注入部位静脈炎 |
| 臨床検査 | | 心電図QT延長 | |

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

本剤は血液透析により体内から部分的に除去される。[7.1、16.6.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤1バイアルにつき10mLの注射用水を加え、ゆっくりと振り溶解する。本剤溶解時に炭酸ガスが発生しバイアル内が陽圧になることから、注射針等を用いてガスを抜くこと。
- 14.1.2 溶解後速やかに、生理食塩水、5%ブドウ糖液、乳酸リンゲル液のいずれかが入った点滴ボトル/バッグに、下表を参考に、希釈後のセフトアジジムとしての最終濃度が8~40mg/mLになるように適切な量の溶解液を注入して希釈する。調製した点滴バッグは静かに転倒混和すること。バイアル内の本剤溶解開始から30分以内に調製を完了すること。1回の調製にバイアル内の全量を使用しない場合、残った溶液は廃棄すること。

| 本剤投与量 | 溶解後のバイアルから採取する容量 | 点滴ボトル/バッグ中の希釈後の最終容量 |
|-------------------------------------|------------------|---------------------|
| 2.5g（アピバクタム0.5g/セフトアジジム2g） | 全量（約12mL） | 50~250mL |
| 1.25g（アピバクタム0.25g/セフトアジジム1g） | 6mL | 25~125mL |
| 0.9375g（アピバクタム0.1875g/セフトアジジム0.75g） | 4.5mL | 19~93mL |

- 14.1.3 薬液濃度をセフトアジジムとして8mg/mLに調製後、25°Cで6時間まで、また、2~8°Cで12時間まで保存した後、25°Cで4時間まで安定性が確認されている。セフトアジジムとして8mg/mLを超え、40mg/mL以下に調製後は、25°Cで4時間まで安定性が確認されている。
- 14.1.4 他の薬剤との混合は避けること。配合変化のデータは限られている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性にアピバクタム0.5g及びセフトアジジム2gを併用して、2時間かけて単回点滴静注したときのアピバクタム及びセフトアジジムの薬物動態パラメータは以下のとおりである³⁾。

| | 例数 | C _{max} (μ g/mL) | T _{max} ^{a)} (h) | AUC _{inf} (μ g·h/mL) | t _{1/2} ^{b)} (h) |
|---------|----|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| アピバクタム | 7 | 15.9 (14) | 1.97 (1.97-1.97) | 45.5 (12) | 1.35±0.113 |
| セフトアジジム | 7 | 110 (14) | 1.97 (1.97-2.25) | 354 (13) | 1.68±0.156 |

幾何平均値（%幾何変動係数）

- a) 中央値 (範囲)
b) 算術平均値±標準偏差

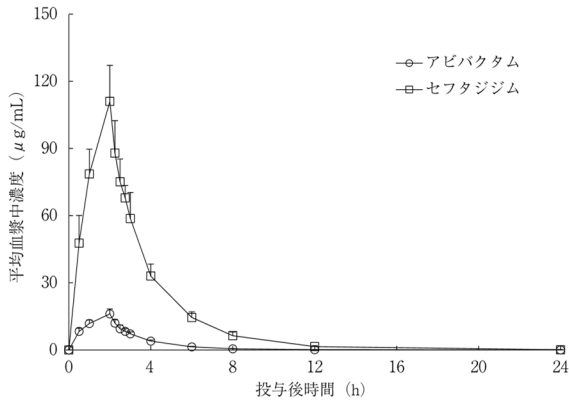


図1 日本人健康成人男性にアビバクタムとセフトラジジンを併用して単回点滴静注したときの血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差)

16.1.2 反復投与

日本人複雑性腹腔内感染症、複雑性尿路感染症及び院内肺炎患者に本剤2.5gを2時間かけて点滴静注で1日3回反復投与したときの、母集団薬物動態解析に基づく定常状態時のアビバクタム及びセフトラジジムの薬物動態パラメータは以下のとおりである⁴⁾。

| | 複雑性腹腔内感染症患者 | | 複雑性尿路感染症患者 | | 院内肺炎患者 | |
|--|-------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
| | アビバクタム | セフトラジジン | アビバクタム | セフトラジジン | アビバクタム | セフトラジジン |
| 例数 | 58 | 58 | 32 | 32 | 13 | 13 |
| C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | 13.3 (27) | 76.9 (22) | 16.9 (59) | 96.5 (19) | 14.4 (46) | 76.9 (35) |
| AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | 123 (34) | 797 (29) | 166 (51) | 1060 (22) | 160 (60) | 935 (53) |

幾何平均値 (%幾何変動係数)

16.3 分布

日本人健康成人男性7例にアビバクタム0.5gとセフトラジジン2gを併用して1日3回反復点滴静注したとき、定常状態時のアビバクタム及びセフトラジジムの分布容積(幾何平均値)はそれぞれ19.9L及び13.3Lであった³⁾。

健康成人男性43例にアビバクタムとセフトラジジンを2時間かけて1日3回反復点滴静注したとき、気管支気道上皮被覆液中のアビバクタム及びセフトラジジムの曝露量は血漿中の約30%であり、気道上皮被覆液中に移行することが示された⁵⁾ (外国人データ)。

アビバクタム及びセフトラジジムのヒト血漿タンパク結合率はそれぞれ約8%及び15%であった (*in vitro*)⁶⁾。

16.4 代謝

アビバクタム及びセフトラジジンはほとんど代謝を受けない⁷⁾。

16.5 排泄

アビバクタム及びセフトラジジンは主に尿中に未変化体として排泄される。日本人健康成人男性7例にアビバクタム0.5gとセフトラジジン2gを併用して1日3回反復点滴静注したとき、最終投与開始後24時間までの尿中未変化体の排泄率(幾何平均値)はアビバクタムで95%、セフトラジジンで96%であった³⁾。

健康成人男性6例に¹⁴C-アビバクタム0.5gを60分かけて点滴静注したとき、投与放射能の約97%が尿中、約0.2%が糞中に排泄された。血漿中及び尿中の主要な薬物関連成分は未変化体であり、アビバクタムは主に腎臓から排泄されることが示唆された。アビバクタムの腎クリアランスは糸球体ろ過量を上回っていたことから、アビバクタムの腎排泄には糸球体ろ過だけでなく能動的尿細管分泌が関与していることが示唆された⁵⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

腎機能正常患者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者並びに血液透析を要する末期腎不全患者にアビバクタム0.1gを30分かけて単回点滴静注又はセフトラジジン15mg/kgを3分かけて単回点滴静注したときの AUC_{inf} は以下のとおりであり、アビバクタム及びセフトラジジムの AUC_{inf} は腎機能障害の程度に応じて増大した。血液透析を要する末期腎不全患者では、4時間の血液透析により、アビバクタム及びセフトラジジムのいずれも約55%が除去された^{9,10)} (外国人データ)。[7.1、9.2、9.8.2、13.参照]

| 腎機能の分類 (クレアチニンクリアランス) ^{a)} | AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | | | | | |
|--|---|-------|-------|---------|-------|-------|
| | アビバクタム | | | セフトラジジン | | |
| | 例数 | 幾何平均値 | 正常との比 | 例数 | 幾何平均値 | 正常との比 |
| 腎機能正常 (81mL/min以上) | 6 | 6.68 | / | 5 | 126 | / |
| 軽度腎機能障害 (51~80mL/min) | 6 | 17.5 | 2.62 | 3 | 294 | 2.33 |
| 中等度腎機能障害 (31~50mL/min) | 6 | 25.6 | 3.83 | 2 | 342 | 2.71 |
| 重度腎機能障害 (16~30mL/min) | 4 | 48.1 | 7.20 | 5 | 760 | 6.03 |
| 重度腎機能障害 (6~15mL/min) | 2 | 45.1 | 6.75 | 4 | 1150 | 9.13 |
| 末期腎不全 (血液透析後投与) | 6 | 131 | 19.6 | 4 | 2284 | 18.1 |

a) Cockcroft-Gault式を用いて算出

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

アビバクタムはOAT1及びOAT3の基質である。*In vitro*で、プロベネシドはOAT1及びOAT3を介したアビバクタムの取り込みを56%~70%阻害した¹¹⁾。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<敗血症、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍>

17.1.1 国内第3相試験 (C3591036試験)

複雑性腹腔内感染症患者60例を対象に本剤2.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを8時間間隔で、5~14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検、非対照試験を実施した。主要評価項目である投与開始後28日目 [test of cure (TOC) 来院] での臨床効果 [clinically evaluable (CE) 集団] は、90.0% (36/40例) であった。本試験における敗血症の基準に基づく患者^{注)} 2例 (extended-microbiologically evaluable at TOC集団) の投与開始後28日目 (TOC来院) での臨床効果は、100.0% (2/2例) であった¹²⁾。

本剤及びメトロニダゾールの投与を受けた60例中7例 (11.7%) に副作用が認められた。主な副作用は下痢5例 (8.3%) であった。[7.2参照]

注) 以下の臨床基準及び微生物学的基準をいずれも満たす。

臨床基準: ICU患者ではSequential Organ Failure Assessment (SOFA) の合計スコアが2以上。非ICU患者ではquick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) の2項目以上に該当。

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

<腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍>

17.1.2 海外第3相試験 (RECLAIM試験)

複雑性腹腔内感染症患者1058例を対象に本剤2.5g及びメトロニダゾール注射液0.5gを8時間間隔で、5~14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロペネム注射液1gを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である無作為化後28日目 (TOC来院) での臨床効果 [modified intent-to-treat (MITT) 集団ならびにCE集団] は、表1のとおりであり、群間差の95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性マージン-12.5%を上回ったことから、本剤+メトロニダゾール群の対照群に対する非劣性が検証された¹³⁾。

表1

| 臨床効果 | 本剤+メトロニダゾール群 | 対照群 | 群間差 ^{a)} (95%信頼区間 ^{b)}) |
|--------|--------------|-------------|--|
| MITT集団 | N=520 | N=523 | |
| 治癒 | 429 (82.5%) | 444 (84.9%) | -2.4% (-6.90%, 2.10%) |
| CE集団 | N=410 | N=416 | |
| 治癒 | 376 (91.7%) | 385 (92.5%) | -0.8% (-4.61%, 2.89%) |

a) 群間差= (本剤+メトロニダゾール群) - 対照群

b) Miettinen-Nurminen法により信頼区間を算出した。

本剤及びメトロニダゾールの投与を受けた529例中35例 (6.6%) に副作用が認められた。主な副作用は下痢9例 (1.7%)、悪心6例 (1.1%) であった。[7.2参照]

〈膀胱炎、腎盂腎炎〉

17.1.3 国際共同第3相試験 (RECAPTURE試験)

複雑性尿路感染症（急性腎盂腎炎又はそれ以外の複雑性下部尿路感染症）患者1020例（無作為化例として日本人患者55例、うち本剤群32例を含む）を対象に、治験薬 [本剤2.5gまたは対照薬（ドリベネム注射液0.5g）] を8時間間隔で、10日間投与した [5日間以上治験薬を点滴静注した後有効性基準を満たした場合は、規定の経口抗菌薬への切り換えが可能。試験登録時に菌血症を有する場合は最長14日間投与が可能] ときの有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である無作為化後21日目（TOC来院）の患者ごとの微生物学的効果 [microbiological modified intent-to-treat (mMITT) 集団] は本剤群77.4% (304/393例) 及び対照群71.0% (296/417例) であり、群間差 (95%信頼区間) は6.4% (0.33%, 12.36%) であった。群間差の95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性マージン-12.5%を上回ったことから、本剤群の対照群に対する非劣性が検証された¹⁴⁾。本剤の投与を受けた511例中40例 (7.8%) に副作用が認められた。主な副作用は頭痛8例 (1.6%)、下痢6例 (1.2%) であった。

〈肺炎〉

17.1.4 国際共同第3相試験 (REPROVE試験)

院内肺炎患者808例 [このうち人工呼吸器関連肺炎患者は280例 (34.7%)] (無作為化例として日本人21例、うち本剤投与11例を含む) を対象に、本剤2.5gを8時間間隔で、7~14日間点滴静注したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、メロベネム注射液1gを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である無作為化後21日目（TOC来院）での臨床効果 [clinically modified intent-to-treat (cMITT) 集団ならびにCE集団] は、表2のとおりであり、群間差の95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性マージン-12.5%を上回ったことから、本剤群の対照群に対する非劣性が検証された¹⁵⁾。

表2

| 臨床効果 | 本剤群 | 対照群 | 群間差 ^{a)} (95%信頼区間 ^{b)}) |
|---------|-------------|-------------|--|
| cMITT集団 | N=356 | N=370 | |
| 治癒 | 245 (68.8%) | 270 (73.0%) | -4.2% (-10.76%, 2.46%) |
| CE集団 | N=257 | N=270 | |
| 治癒 | 199 (77.4%) | 211 (78.1%) | -0.7% (-7.86%, 6.39%) |

a) 群間差=本剤群-対照群

b) Miettinen-Nurminen法により信頼区間を算出した。

本剤の投与を受けた405例中66例 (16.3%) に副作用が認められた。主な副作用は下痢17例 (4.2%)、AST上昇8例 (2.0%)、ALT上昇7例 (1.7%)、悪心4例 (1.0%)、嘔吐4例 (1.0%) であった。[5.2参照]

〈腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍、膀胱炎、腎盂腎炎〉

17.1.5 海外第3相試験 (REPRIS試験)

セフトジジム耐性グラム陰性菌による複雑性腹腔内感染症患者27例及び複雑性尿路感染症（急性腎盂腎炎又はそれ以外の複雑性下部尿路感染症）患者305例を対象に本剤2.5gを8時間間隔で、5~21日間投与した時の有効性及び安全性を検討することを目的として、利用可能な最善の治療法を対照とした非盲検無作為化試験を実施した。本剤群の複雑性腹腔内感染症患者はメトロニダゾール注射液0.5gを8時間間隔で併用した。主要評価項目である治験薬の最終投与7~10日後（TOC来院）での臨床効果 (mMITT集団) は本剤群90.9% (140/154例) 及び対照群91.2% (135/148例) [複雑性腹腔内感染症患者では本剤群80.0% (8/10例) 及び対照群54.5% (6/11例)、複雑性尿路感染症患者では本剤群91.7% (132/144例) 及び対照群94.2% (129/137例)] であった¹⁶⁾。

本剤の投与を受けた164例中14例 (8.5%) に副作用が認められた。主な副作用は外陰部膿カンジダ症3例 (1.8%)、悪心2例 (1.2%)、錯覚2例 (1.2%) であった。[7.2参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アビバクタムは非β-ラクタム系β-ラクタマーゼ阻害薬であり、β-ラクタマーゼと共有結合を形成し、加水分解に対して安定な付加体を形成することによりβ-ラクタマーゼを阻害する。また、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ、KPC型カルバペネマーゼ及びAmpC型β-ラクタマーゼを含むAmlerクラスA及びクラスCのβ-ラクタマーゼを阻害する。さらに、セフトジジムの加水分解への関与が低いクラスDのカルバペネマーゼであるOXA-48も阻害する。セフトジジムは細菌のペニシリン結合蛋白質に結合し、細胞壁のペプチドグリカン合成を阻害して溶菌により殺菌作用を示す。

18.2 抗菌作用

本剤は、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌に対して抗菌作用を示す。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 アビバクタムナトリウム

一般的名称：アビバクタムナトリウム (Avibactam Sodium)

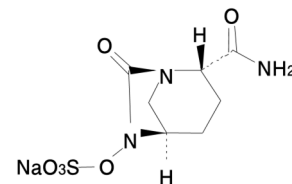
化学名：Monosodium (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-carbamoyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate

分子式：C₇H₁₀N₂NaO₆S

分子量：287.23

性状：白色~微黄色の結晶性の粉末で、水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

化学構造式：



分配係数 (logP)：-4以下 (1-オクタノール/水)

19.2 セフトジジム水和物

一般的名称：セフトジジム水和物 (Ceftazidime Hydrate)

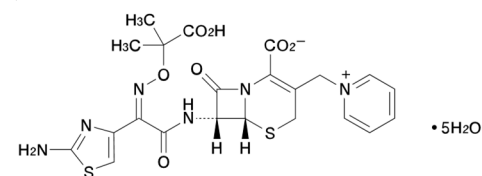
化学名：(6*R*, 7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetyl-amino]-3-(pyridinium-1-ylmethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate pentahydrate

分子式：C₂₂H₂₂N₆O₇S₂ · 5H₂O

分子量：636.65

性状：白色~淡黄色の結晶性の粉末で、水に溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール (95) に極めて溶けにくい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

10バイアル

23. 主要文献

- 1) ラット及びウサギを用いたアビバクタムの胎盤通過に関する試験 (2024年6月24日承認 CTD2.6.4.4.3)
- 2) ラットを用いたアビバクタムの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (2024年6月24日承認 CTD2.6.6.6.4.2)

- 3) 日本人健康成人の単回及び反復投与試験 (2024年6月24日承認 CTD2.7.2.2.2.2.3)
- 4) 母集団薬物動態解析 (2024年6月24日承認 CTD2.7.2.3.4.3.5)
- 5) 気道上皮被覆液への移行試験 (2024年6月24日承認 CTD2.7.2.2.1.4)
- 6) Crandon JL, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2012 ; 56 (12) : 6137-46.
- 7) 代謝及び排泄 (2024年6月24日承認 CTD2.7.2.3.1.1.4)
- 8) マスバランス試験 (2024年6月24日承認 CTD2.7.2.2.1.3)
- 9) 腎機能障害の影響試験 (2024年6月24日承認 CTD2.7.2.2.2.2)
- 10) Leroy A, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1984 ; 25 (5) : 638-42.
- 11) Vishwanathan K, et al. : Drug Metab Dispos. 2014 ; 42 (5) : 932-42.
- 12) 国内第3相試験 (C3591036試験) (2024年6月24日承認 CTD2.7.6)
- 13) 海外第3相試験 (RECLAIM試験) (2024年6月24日承認 CTD2.7.6)
- 14) 国際共同第3相試験 (RECAPTURE試験) (2024年6月24日承認 CTD2.7.6)
- 15) 国際共同第3相試験 (REPROVE試験) (2024年6月24日承認 CTD2.7.6)
- 16) 海外第3相試験 (REPRISE試験) (2024年6月24日承認 CTD2.7.6)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL 0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7