

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6383367号  
(P6383367)

(45) 発行日 平成30年8月29日(2018.8.29)

(24) 登録日 平成30年8月10日(2018.8.10)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/546	(2006.01)	A 61 K 31/546
A 61 K 31/439	(2006.01)	A 61 K 31/439
A 61 P 11/00	(2006.01)	A 61 P 11/00
A 61 P 31/04	(2006.01)	A 61 P 31/04

請求項の数 5 (全 53 頁)

(21) 出願番号	特願2015-556566 (P2015-556566)
(86) (22) 出願日	平成26年2月6日(2014.2.6)
(65) 公表番号	特表2016-507547 (P2016-507547A)
(43) 公表日	平成28年3月10日(2016.3.10)
(86) 國際出願番号	PCT/GB2014/050354
(87) 國際公開番号	W02014/122468
(87) 國際公開日	平成26年8月14日(2014.8.14)
審査請求日	平成29年2月6日(2017.2.6)
(31) 優先権主張番号	61/761,369
(32) 優先日	平成25年2月6日(2013.2.6)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	517264074 ファイザー・アンティーインフェクティブ ズ・アクチエボラグ スウェーデン国 191 90 ソーレン トゥーナ
(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修
(74) 代理人	100106208 弁理士 宮前 働
(74) 代理人	100120112 弁理士 中西 基晴
(74) 代理人	100122644 弁理士 寺地 拓己

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】院内肺炎の処置のための併用療法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

セフタジジムまたはその医薬的に許容できる塩の投与と組み合わせて投与する、院内肺炎感染症の処置において使用するための、アビバクタムまたはその医薬的に許容できる塩を含む、医薬組成物であって；

用量が1回当たりセフタジジムが約2000mgおよびアビバクタムが約500mgであり；

活性成分の組み合わせがおよそ8時間ごとに同時投与され、

該組み合わせがおよそ2時間の過程にわたって静脈内投与される、前記医薬組成物。

## 【請求項 2】

院内肺炎感染症が病院感染肺炎である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

院内肺炎感染症が人工呼吸器感染肺炎である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

さらに1種類以上の追加の療法剤と組み合わせて投与する、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

1種類以上の追加の療法剤が、トプラマイシン、レボフロキサシン、バンコマイシン、リネゾリド、チゲサイクリンおよびコリスチンからなる群から選択される抗細菌剤である、請求項4に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、セフトアジジム (ceftazidime) (第3世代セファロスポリン) およびアビバクタム (avibactam) (新規の - ラクタマーゼ阻害剤) の組み合わせを場合により1種類以上の追加の療法剤と共に用いた院内肺炎の処置の方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

国際的な微生物疾患および感染症のコミュニティは、抗細菌耐性の継続している進化は結果としてそれに対して現在利用可能な抗細菌剤が無効であろう細菌株をもたらし得るという深刻な懸念を表明し続けている。そのような出現の結果はかなりの罹患率および死亡率を有し得る。

10

## 【0003】

細菌感染症に対する戦いでは、ベータ - ラクタム系抗生物質が必須である。ベータ - ラクタム類は全てがそれらのコア分子構造中にベータラクタムを有する薬物の広いクラスであり、典型的には広いスペクトルのグラム陽性およびグラム陰性細菌に対して細菌の細胞壁合成を阻害することにより有効性を示す。薬物標的が真核生物の類似体を有しないため、それらの毒性は低く、それらは一般に十分に許容される。ベータ - ラクタム系抗生物質にはペニシリン誘導体 (ペナム類)、セファロスポリン類、モノバクタム類およびカルバペネム類が含まれる。それらは細菌感染と戦うために利用可能な最も広く処方される安全かつ有効な薬物の中にあるままである。しかし、それらの有効性は高度に耐性の感染性株、例えばメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) ならびに緑膿菌、アシнетバクター・バウマンニ、大腸菌、肺炎桿菌、および他の腸内細菌科の多剤耐性 (MDR) 株により制限される。そのような耐性細菌は患者の罹患率および死亡率の主因である。Helfand, -lactams Against Emerging 'Superbugs': Progress and Pitfalls, Expert Rev. Clin. Pharmacol. 1(4):559-571 (2008)。

20

## 【0004】

ベータ - ラクタム系抗生物質の有効性の向上を助けるため、いくつかのベータ - ラクタマーゼ阻害剤が開発されてきた。しかし、多くの場合において現在利用可能な - ラクタマーゼ阻害剤は - ラクタマーゼの絶えず増大している多様性に対抗するには不十分である。現在用いられている3つの最も一般的なセリンベータ - ラクタマーゼ剤 (クラブラン酸、タゾバクタムおよびスルバクタム) は特定のクラスA酵素に対してのみ活性を有し、それはそれらの有用性を厳しく制限する。現在臨床試験中のより新しいベータ - ラクタマーゼ阻害剤、例えばアビバクタムはクラスAおよびC酵素の両方に作用し、クラスDベータ - ラクタマーゼ類に対するいくらかの限られた有効性を有する。Bebrone, et al., Current Challenges in Antimicrobial Chemotherapy: Focus on -Lactamase Inhibition, Drugs, 70(6):651-679 (2010)。

30

## 【0005】

ベータ - ラクタム系抗生物質は、単独およびベータ - ラクタマーゼ阻害剤との組み合わせで、疾患と戦うために用いられる抗細菌剤の必須の部分を代表し続けている。グラム陰性感染症に関する - ラクタム耐性は主に - ラクタマーゼ活性により駆動されており；

40

- ラクタム系抗生物質への著しい依存は - ラクタマーゼの多様化および増大した蔓延をもたらしてきた。これらの - ラクタマーゼは最新の - ラクタム系抗生物質に対する耐性すら駆動している。Llarrull, et al., The Future of Beta-Lactams, Current Opinion in Microbiology, 13:551-557 (2010)。拡張スペクトル - ラクタマーゼ (ESBL) - 、 Amp C - 、 KPC - 、 NDM - および OXA - 48 - 產生腸内細菌科ならびにアシネットバクター・バウマンニおよび緑膿菌は、最も重要であり頻繁に分離される院内病原体の中にあり、しばしば多くのクラスの抗生物質に耐性である。D.M. Livermore, et al. Activities of NXL104 Combinations with Ceftazidime and Aztreonam Against Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae, Antimicrobial Agents Chemotherapy, 55 (201

50

1), pp. 390-394; S. Mushtaq, et al., In Vitro Activity of Ceftazidime + NXL104 A against *Pseudomonas aeruginosa* and other Non-Fermenter; J. Antimicrobial Chemotherapy, 65(2010) 2376-381; A. Endimiani, et al., In Vitro Activity of NXL104 in Combination with -Lactams Against *Klebsiella pneumoniae* Isolates Producing KPC Carbapenemases; Antimicrobial Agents Chemotherapy, 53 (2009) 3599-3601.

#### 【0006】

院内肺炎は病院中の患者が入院の少なくとも48～72時間後に罹患するあらゆる肺炎を指し、病院感染肺炎(HAP)および人工呼吸器関連肺炎(VAP)が含まれる。院内肺炎感染症を有する患者の中で、HAPは院内肺炎患者の約70%を占め、残りのおおよそ30%がVAPを有する。HAPを有する患者において、病院死亡率は12～35%に及ぶ(Freire et al 2010; Chung et al 2011)が、実際の比率はしばしば患者の基礎疾患と関係している。VAPを有する患者は、33～50%の範囲で言及される帰することができる死亡率を有するより深刻に病気の集団であると認識されている(Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171, pp388)。

#### 【0007】

院内肺炎において、院内肺炎において最も一般的に見付かる病原体の処置においてより有効である第1処置(経験的)選択肢に関する重大な必要性が存在する。病原体の確認には48時間に至るまでの時間がかかり、一部の臨床設定、例えばHAPでは検出率が比較的低く(およそ60%)、これは処置の選択肢が病原体および/または耐性の可能性の疑いに基づいてなされていることを意味する。グラム陰性病原体に関する既存の処置選択肢は80%未満の重要な耐性病原体に関する感受性(susceptibility)のレベルを有するため、院内肺炎において最も一般的に見付かる病原体の処置においてより有効である経験的療法選択肢に関する重大な必要性が存在する。重症のグラム陰性感染(緑膿菌、および拡張スペクトル-ラクタマーゼ(ESBL)、または肺炎桿菌カルバペネマーゼ(KPC)を発現する耐性病原体)を処置するための有効な経験的薬剤は少数しか存在しない。既存の経験的療法選択肢(例えばカルバペネム類、セファロスボリン類)の有効性の減少は、セフタジジム-アビバクタム(CAZ-AVI)の組み合わせのような薬剤に関する重大な必要性を作り出し、それは確立された処置と比較してより広いスペクトルの処置が困難な耐性病原体に対して有効である。CAZ-AVIのような新規の処置は、経験的療法が不十分である場合により高い罹患および死亡の危険に晒されている患者において処置の成功率を増大させるための経験的使用のために必要である。

#### 【0008】

驚くべきことに、そして意外にも、CAZ-AVIの組み合わせは院内肺炎の患者に関する優秀な処置選択肢を提供することが分かっている。この組み合わせのインビトロスペクトルは院内肺炎を引き起こす原因である主な細菌株の処置に関する見込みを示したが、我々の発見は、その組み合わせは標的組織中に感染を有効に処置するために十分な量で浸透することができることを示している。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0009】

【非特許文献1】Helfand, -lactams Against Emerging ‘Superbugs’: Progress and Pitfalls, Expert Rev. Clin. Pharmacol. 1(4):559-571 (2008)

【非特許文献2】Bebrone, et al., Current Challenges in Antimicrobial Chemotherapy: Focus on -Lactamase Inhibition, Drugs, 70(6):651-679 (2010)

【非特許文献3】Llarrull, et al., The Future of Beta-Lactams, Current Opinion in Microbiology, 13:551-557 (2010)

【非特許文献4】D.M. Livermore, et al. Activities of NXL104 Combinations with Ceftazidime and Aztreonam Against Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae, Antimicrobial Agents Chemotherapy, 55 (2011), pp. 390-394

【非特許文献5】S. Mushtaq, et al., In Vitro Activity of Ceftazidime + NXL104 Ag 50

ainst *Pseudomonas aeruginosa* and other Non-Fermenter; *J. Antimicrobial Chemotherapy*, 65(2010) 2376-381

【非特許文献 6】A. Endimiani, et al., In Vitro Activity of NXL104 in Combination with -Lactams Against *Klebsiella pneumonia* Isolates Producing KPC Carbapenemases; *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 53 (2009) 3599-3601

【非特許文献 7】Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171, pp388

【発明の概要】

【 0 0 1 0 】

本発明は、H A P および V A P が場合により 1 種類以上の追加の療法剤との組み合わせで含まれる、院内肺炎を処置するためのセフタジジムおよびアビバクタムの組み合わせの使用に向けられている。本発明は、それを必要とする患者における院内肺炎感染症の処置の方法であって、その患者に有効量のセフタジジムまたはその医薬的に許容できる塩およびアビバクタムまたはその医薬的に許容できる塩の組み合わせを投与することを含む方法にも向けられている。1 様様において、この組み合わせはさらにその組み合わせを 1 種類以上の追加の療法剤と共に投与することを含む。

本明細書は以下の発明の開示を包含する。

[ 1 ] 院内肺炎感染症の処置の方法であって、それを必要とする患者における患者に有効量のセフタジジムまたはその医薬的に許容できる塩およびアビバクタムまたはその医薬的に許容できる塩の組み合わせを投与することを含む前記方法。

[ 2 ] 院内肺炎感染症が 1 種類以上のベータ - ラクタマーゼを発現する 1 種類以上の病原体により引き起こされる、[ 1 ] に記載の方法。

[ 3 ] 院内肺炎感染症が単剤療法としてのセフタジジムに感受性ではない、[ 1 ] または [ 2 ] に記載の方法。

[ 4 ] 院内肺炎感染症が病院感染肺炎である、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の方法。

[ 5 ] 院内肺炎感染症が人工呼吸器感染肺炎である、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の方法。

[ 6 ] さらに 1 種類以上の追加の療法剤を投与することを含む、[ 1 ] ~ [ 5 ] のいずれかに記載の方法。

[ 7 ] 1 種類以上の追加の療法剤が抗細菌剤、ベータ - ラクタマーゼ阻害剤および抗真菌剤からなる群から選択される、[ 6 ] に記載の方法。

[ 8 ] 1 種類以上の追加の療法剤がトブラマイシン、レボフロキサシン、バンコマイシン、リネゾリド、チゲサイクリンおよびコリスチンからなる群から選択される、[ 7 ] に記載の方法。

[ 9 ] セフタジジムおよびアビバクタムの組み合わせが同時に投与される、[ 1 ] ~ [ 8 ] のいずれかに記載の方法。

[ 10 ] セフタジジムおよびアビバクタムの組み合わせが独立して配合されて同時投与される、[ 1 ] ~ [ 8 ] のいずれかに記載の方法。

[ 11 ] セフタジジムおよびアビバクタムの組み合わせが独立して配合されて順次投与される、[ 1 ] ~ [ 10 ] のいずれかに記載の方法。

[ 12 ] 有効量の組み合わせが用量あたり約 2 0 0 0 m g のセフタジジムおよび約 5 0 0 m g のアビバクタムを含む、[ 1 ] ~ [ 11 ] のいずれかに記載の方法。

[ 13 ] 有効量の組み合わせがおおよそ 8 時間ごとに投与される、[ 1 ] ~ [ 12 ] のいずれかに記載の方法。

[ 14 ] 有効量の組み合わせがおおよそ 1 2 時間ごとに投与される、[ 1 ] ~ [ 12 ] のいずれかに記載の方法。

[ 15 ] 有効量の組み合わせが静脈内投与される、[ 13 ] または [ 14 ] のどちらかに記載の方法。

[ 16 ] 有効量の組み合わせがおおよそ 1 ~ 2 時間の過程にわたって静脈内投与される、[ 15 ] に記載の方法。

10

20

30

40

50

[ 17 ] 有効量の組み合わせがおおよそ 2 時間の過程にわたって静脈内投与される、[ 16 ] に記載の方法。

[ 18 ] 有効量の組み合わせがおおよそ 1 時間の過程にわたって静脈内投与される、[ 16 ] に記載の方法。

[ 19 ] 医薬品としての使用のための、セフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせ。

[ 20 ] 院内肺炎感染症の処置における使用のための、セフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせ。

[ 21 ] 院内肺炎感染症が 1 種類以上のベータ - ラクタマーゼを発現する 1 種類以上の病原体により引き起こされる、[ 20 ] に記載の組み合わせ。 10

[ 22 ] 院内肺炎感染症が単剤療法としてのセフタジジムに感受性ではない、[ 20 ] に記載の組み合わせ。

[ 23 ] 院内肺炎感染症が病院感染肺炎 (HAP) である、[ 20 ] ~ [ 22 ] のいずれかに記載の組み合わせ。

[ 24 ] 院内肺炎感染症が人工呼吸器感染肺炎 (VAP) である、[ 20 ] ~ [ 22 ] のいずれかに記載の組み合わせ。

[ 25 ] さらに 1 種類以上の追加の療法剤を含む、[ 20 ] ~ [ 24 ] のいずれかに記載の組み合わせ。

[ 26 ] 追加の療法剤が抗細菌剤、ベータ - ラクタマーゼ阻害剤および抗真菌剤からなる群から選択される、[ 25 ] に記載の組み合わせ。 20

[ 27 ] 1 種類以上の追加の療法剤がトプラマイシン、レボフロキサシン、パンコマイシン、リネゾリド、チゲサイクリンおよびコリスチンからなる群から選択される抗細菌剤である、[ 26 ] に記載の組み合わせ。

[ 28 ] セフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせが同時に投与される、[ 20 ] ~ [ 27 ] のいずれかに記載の組み合わせ。

[ 29 ] セフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせが独立して配合されて同時投与される、[ 20 ] ~ [ 27 ] のいずれかに記載の組み合わせ。 30

[ 30 ] セフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせが独立して配合されて順次投与される、[ 20 ] ~ [ 27 ] のいずれかに記載の組み合わせ。

[ 31 ] 組み合わせが用量あたり約 2000 mg のセフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、および約 500 mg のアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩を含む、[ 20 ] ~ [ 30 ] のいずれかに記載の組み合わせ。

[ 32 ] 組み合わせがおおよそ 8 時間ごとに投与される、[ 20 ] ~ [ 31 ] のいずれかに記載の組み合わせ。

[ 33 ] 組み合わせがおおよそ 12 時間ごとに投与される、[ 20 ] ~ [ 31 ] のいずれかに記載の組み合わせ。 40

[ 34 ] 組み合わせが静脈内投与される、[ 20 ] ~ [ 31 ] のいずれかに記載の組み合わせ。

[ 35 ] 組み合わせがおおよそ 1 ~ 2 時間の過程にわたって静脈内投与される、[ 34 ] に記載の組み合わせ。

[ 36 ] 組み合わせがおおよそ 1 時間の過程にわたって静脈内投与される、[ 35 ] に記載の組み合わせ。

[ 37 ] 組み合わせがおおよそ 2 時間の過程にわたって静脈内投与される、[ 35 ] に記載の組み合わせ。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】図1. 感染した、および未感染のメスのICRマウスにおいて観察された血清曝露と比較した場合の、男性における8時間ごとの2時間注入としてのセフタジジム・アビバクタム2000-500mgに関するヒト模擬(Human simulated)血清濃度-時間プロフィール。黒線はヒトのセフタジジム曝露であり、黒丸は感染したマウスのセフタジジム血清濃度であり、黒い正方形は未感染のマウスのセフタジジム血清濃度であり、点線はヒトのアビバクタム曝露であり、白丸は感染したマウスのアビバクタム血清濃度であり、白い正方形は未感染のマウスのアビバクタム血清濃度である。

【図2】図2. 感染した、および未感染のマウスにおいて観察された、男性における8時間ごとの2時間注入としてのセフタジジム・アビバクタム2000-500mgのヒト模擬血清用量後の上皮被覆液(Epithelial lining fluid)(ELF)の濃度-時間プロフィール。A)において、黒丸は感染したメスのICRマウスにおけるELFのセフタジジム濃度であり；黒い正方形は未感染のマウスにおけるELFのセフタジジム濃度であり；B)において、黒い三角形は感染したマウスにおけるELFのアビバクタム濃度であり、そして黒いひし形は未感染のマウスにおけるELFのアビバクタム濃度である。

【図3】図3. 感染したメスのICRマウスにおいて観察された血清の濃度-時間プロフィールと比較した場合の、男性における8時間ごとの2時間注入としてのセフタジジム・アビバクタム2000-500mgのヒト模擬血清用量後の血清の濃度-時間プロフィール。黒線はヒトのセフタジジム曝露であり、黒丸はマウスにおけるセフタジジムの血清濃度であり、点線はヒトのアビバクタム曝露であり、白い三角形はマウスにおけるアビバクタムの血清濃度である。

【図4】図4. 感染したメスのICRマウスにおいて観察された、男性における8時間ごとの2時間注入としてのセフタジジム・アビバクタム2000-500mgのヒト模擬血清用量後の上皮被覆液(ELF)の濃度-時間プロフィール。黒丸はマウスにおけるセフタジジムのELF濃度であり、黒い正方形はマウスにおけるアビバクタムのELF濃度である。

【図5】図5. 院内肺感染モデルにおける緑膿菌に対する8時間ごとの2時間注入としてのセフタジジム・アビバクタム2000-500mgのヒト模擬血清用量の有効性および関係するELF fT > MIC。(CAZ-AVIのMICをそれぞれの株名の横にカッコ中に示す)。棒は平均±SDを表す。

【図6】図6. 感染したメスのICRマウスにおいて観察された、男性における8時間ごとの2時間注入としてのセフタジジム2000mgのヒト模擬血清用量後の血清濃度-時間プロフィール。黒丸はマウスにおけるセフタジジムの血清濃度であり、黒い正方形はマウスにおけるセフタジジムのELF濃度である。

【図7】図7. 院内肺感染モデルにおける緑膿菌に対する8時間ごとの2時間注入としてのセフタジジム2000mgのヒト模擬血清用量の有効性。(CAZのMICをそれぞれの株名の横にカッコ中に示す)。棒は平均±SDを表す。

【図8】図8. 感染したメスのICRマウスにおいて観察された、方向付けられたELF fT > MICをもたらすためのセフタジジムの計画後の血清濃度-時間プロフィール。黒丸はマウスにおけるセフタジジムの血清濃度であり、黒い正方形はマウスにおけるセフタジジムのELF濃度である。

【図9】図9. 院内肺感染モデルにおける緑膿菌に対するセフタジジムのヒト模擬血清用量の有効性(方向付けられたELF fT > MICおよび関係するELF fT > MIC)。(CAZのMICをそれぞれの株名の横にカッコ中に示す)。棒は平均±SDを表す。

【図10】図10:セフタジジムで2時間ごと(用量分割)に処置した大腿感染マウスにおけるアビバクタムの曝露応答。

【図11】図11:6種類の緑膿菌株についてセフタジジムで2時間ごとに処置した大腿感染マウスにおけるアビバクタムの曝露応答。

【図12】図12:2時間ごとのセフタジジム投与および2または8時間ごとのアビバク

10

20

30

40

50

タム投与による肺感染マウスの処置。

【図13】図13：セフタジジムで2時間ごと（用量分割）に処置した肺感染マウスにおけるアビバクタムの曝露応答。

【図14】図14：4種類の緑膿菌株に関してセフタジジムで2時間ごとに処置した肺感染マウスにおけるアビバクタムの曝露応答。

【発明を実施するための形態】

【0012】

C A Z - A V I の組み合わせは、拡張スペクトルセファロスポリン類、ピペラシリン / タゾバクタムおよびカルバペネム類に E S B L 、 K P C 類、 A m p C または O X A - 4 8 - ラクタマーゼの產生により耐性であるグラム陰性病原体が含まれる臨床的に重要なグラム陰性病原体（例えば緑膿菌ならびに肺炎桿菌およびエンテロバクター属の種が含まれる腸内細菌科）に対する著しい活性を示す。C A Z - A V I はまた、多剤耐性株が含まれる一般的に用いられる抗生物質に耐性の株が含まれる重要な局所性グラム陰性病原体（例えば緑膿菌および肺炎桿菌が含まれる腸内細菌科）に対して、標準治療の抗生物質に対してより高い感受性の比率を示す。

【0013】

この強力なスペクトルは院内肺炎感染症を有する患者の大部分に関して可能性のある有効な適用範囲を提供し得るが、それはその薬物が実際に感染の部位に臨床的に有効なレベルで浸透することができる場合のみである。関連する可能性のある病原体有効性を有する数多くの薬剤が、それらが感染の部位に有効な量で到達する（上皮被覆液（E L F ）を透過する）ことができないことに基づいて、院内肺炎感染症を有効に処置することができない。しばしば、有効量の薬物を感染の部位に提供するために薬物の装填量（1 o a d ）を著しく増大させなければならず、それは患者が苦しむ可能性のある副作用を増大させ、それは今度は投与スケジュールに関する服薬非遵守または処置の中止につながり得る。院内肺炎に関する可能性のある処置は有効な E L F 浸透を必要とするだけでなく、有効薬剤はその抗細菌活性を肺表面活性物質の存在下で保持し、処置計画全体において患者に同時投与され得る追加の療法剤との有害な薬物間相互作用を被らない必要もある。これらのかなりのハードルのいずれも、魅力的である可能性のある抗細菌剤を H A P および V A P のような院内肺炎感染症の処置に利用できなくする可能性がある。

【0014】

我々は驚くべきことに、そして意外にも、C A Z - A V I の組み合わせは院内感染症をうまく処置するための必要とされるプロフィールを有し、それは院内肺炎感染症を引き起こす主な病原体に対する魅力的なプロフィールを提供するだけでなく、それは E L F を有效地に透過して感染の部位に達することができ、肺表面活性物質の存在下で有効性を失わず、そしてこの極度に病気の患者集団に関する総処置計画に関する多くの一般的な薬剤と共にうまく投与することができることを見出している。ヒト E L F へのアビバクタム浸透のレベル（およそ 30 % ）および肺表面活性物質は院内肺炎感染症の部位において身体における他の部位での感染症を処置するために用いられるのと同じ用量レベルにおいてさえもセフタジジムの活性を回復させるアビバクタムの有効性に影響を及ぼさないという事実は驚くものであり、N P 患者に関する可能な処置選択肢における大きな進歩である。

【0015】

本発明の1観点は、患者に有効量のセフタジジムまたはその医薬的に許容できる塩およびアビバクタムまたはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む、それを必要とする患者において院内肺炎を処置する方法である。

【0016】

セフタジジムは ( 6 R , 7 R ) - 7 - [ [ ( 2 Z ) - 2 - ( 2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) オキシイミノアセチル ] アミノ ] - 8 - オキソ - 3 - ( ピリジン - 1 - イウム - 1 - イルメチル ) - 5 - チア - 1 - アザビシクロ [ 4 . 2 . 0 ] オクタ - 2 - エン - 2 - カルボキシレート 5 水和物である。その化学構造を下記に示す：

10

20

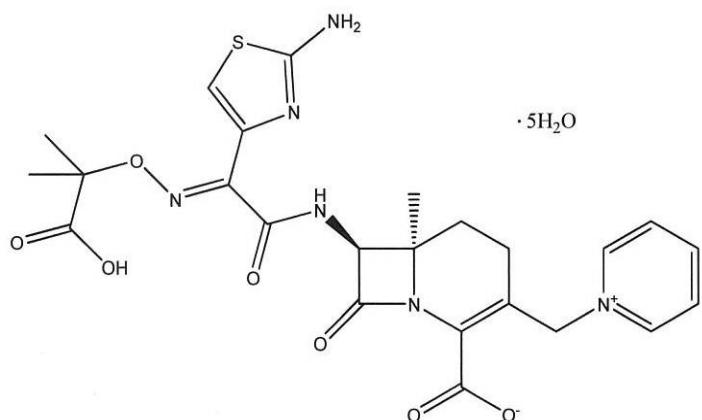
30

40

50

【0017】

【化1】

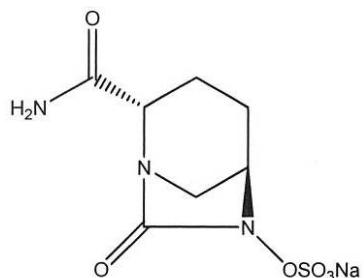


【0018】

アビバクタムは [ ( 2 S , 5 R ) - 2 - カルバモイル - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 6 - イル ] 水素サルフェートである。その化学構造を下記に示す：

【0019】

【化2】



【0020】

一部の態様によれば、本発明は、約 2000 mg のセフタジジムおよび約 500 mg のアビバクタムを含む剤形を提供することによりそれを必要とする患者において院内肺炎感染症を処置するための方法を提供する。この態様において、剤形の投与はある用量のその組み合わせを投与することを構成する。この態様の 1 観点において、患者はある用量のその組み合わせを 8 時間ごとに与えられる。この態様の 1 観点において、患者はその組み合わせのそれぞれの用量を静脈内注入により与えられる。この態様の 1 観点において、患者はその組み合わせのそれぞれの用量を静脈内注入により与えられ、それはおよそ 2 時間の過程にわたって投与される。この態様の 1 観点において、患者はその組み合わせのそれぞれの用量を静脈内注入により与えられ、それはおよそ 1 時間の過程にわたって投与される。この態様の 1 観点において、患者はその組み合わせを 1 回の注入で与えられる。この態様の 1 観点において、患者はその組み合わせを一連の注入で与えられる。

【0021】

一部の態様において、本発明は、本質的にセフタジジムおよびアビバクタムまたはそのどちらかもしくは両方の構成要素の医薬的に許容できる塩の組み合わせからなる組成物を提供する。そのような組成物において、セフタジジムおよびアビバクタムが唯一の有効成分である。本明細書で定義されるような有効成分は、院内肺炎感染症の処置に有効である成分である。そのような組成物は、不活性である、および / または抗細菌剤、抗微生物剤ではない他の成分を有し得る。そのような成分の例には、1種類以上の医薬的に許容できるキャリヤー、賦形剤、添加剤、または組成物の配合において有用な他の成分が含まれるが、それらに限定されない。

【0022】

10

20

30

40

50

本発明の1態様は、医薬品としての使用のための、セフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせである。

#### 【0023】

本発明の1態様は、院内肺炎感染症の処置における使用のための、セフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせである。この態様の1観点において、その組み合わせは1種類以上のベータ-ラクタマーゼを発現する1種類以上の病原体により引き起こされる院内肺炎感染症の処置における使用のためのものである。この態様の1観点において、その組み合わせは単剤療法としてのセフタジジムに感受性ではない院内肺炎感染症の処置のために用いられる。この発明の1観点において、その組み合わせは病院感染肺炎（HAP）である院内肺炎感染症の処置のために用いられる。この発明の1観点において、その組み合わせは人工呼吸器感染肺炎（ventilator acquired pneumonia）（VAP）である院内肺炎感染症の処置のために用いられる。10

#### 【0024】

本発明の1態様において、セフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせは、さらに1種類以上の追加の療法剤を含む。この態様の1観点において、その組み合わせはさらに、抗細菌剤、ベータ-ラクタマーゼ阻害剤および抗真菌剤からなる群から選択される追加の療法剤を含む。この態様の1観点において、その組み合わせはさらに、トブライマイシン、レボフロキサン、パンコマイシン、リネゾリド、チゲサイクリンおよびコリスチンからなる群から選択される抗細菌剤を含む。20

#### 【0025】

本発明の1態様において、セフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせは同時に投与される。本発明の別の態様において、セフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせは独立して配合されて同時投与される。本発明の別の態様において、セフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせは独立して配合されて順次投与される。本発明の上記の態様のいずれにおいても、その組み合わせは用量あたり約2000mgのセフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、および約500mgのアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩を含む。これらの態様の1観点において、その組み合わせはおおよそ8時間ごとに投与される。これらの態様のいずれかの1観点において、その組み合わせはおおよそ12時間ごとに投与される。30

#### 【0026】

本発明の1態様において、セフタジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアビバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせは静脈内投与される。この態様の1観点において、その組み合わせはおおよそ1~2時間の過程にわたって静脈内投与される。この態様の1観点において、その組み合わせはおおよそ1時間の過程にわたって静脈内投与される。この態様の異なる観点において、その組み合わせはおおよそ2時間の過程にわたって静脈内投与される。40

#### 【0027】

上記の態様および態様の観点のいずれも、あらゆる他の態様および態様の観点と組み合させて本発明の追加の意図される態様を形成することができる。

#### 【0028】

本発明に従う化合物を投与するのに適した様々な組成物を調製するための手順を記載した数多くの標準的な参考文献が利用可能である。可能性のある組成物および製剤の例が例えばHandbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association(最新版); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, 編者) 最新版、Marcel Dekker, Inc.による出版、ならびにRemington's Pharmaceutical

Sciences (Arthur Osol, 編者), 1553-1593 (最新版)に含まれている。

**【0029】**

その組成物は固体でも液体でもよく、例えば素錠または糖衣錠、ゼラチンカプセル、顆粒、坐剤、注射用製剤、軟膏、クリーム、ゲルのような医薬形態で提供されてよく、通常の方法に従って調製されてよい。有効成分(単数または複数)は、これらの医薬組成物において通常用いられる賦形剤、例えばタルク、アラビアガム、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、カカオバター、水性または非水性のビヒクリ、動物または植物由来の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール類、様々な湿潤、分散または乳化剤および保存剤と共に組み込むことができる。本発明の1態様において、セフタジジムおよびアビバクタムの組み合わせの用量は静脈内投与される。

10

**【0030】**

その組成物は、適切なビヒクリ、例えば非発熱性滅菌水中でその場で溶解させることができ意図された凍結乾燥物の形態で提供することができる。例えば、その組成物は投与前に希釈剤を用いて構成されるべき固体剤形、例えば乾燥粉末として配合することができる。典型的な態様において、その組成物はセフタジジムおよびアビバクタムの組み合わせを含む乾燥粉末として配合することができる。その乾燥粉末は、投与前に無菌の希釈剤、例えば水を用いて構成して構成された溶液を形成することができる。構成された溶液のpHは約4～約10であることができる。他の態様において、構成された溶液のpHは約5.6～約7であることができる。構成された溶液を、投与前に適切な溶液、例えば輸液を用いてさらに希釈することができる。そのような輸液の例は、0.9%塩化ナトリウム(通常生理食塩水)、5%デキストロース、2.5%デキストロースおよび0.45%塩化ナトリウムならびに乳酸加リソゲル溶液である。

20

**【0031】**

その組成物は、水性および非水性の溶液、エマルジョン、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが含まれる様々な液体経口剤形で配合することができる。そのような剤形は、当該技術で既知の適切な不活性希釈剤、例えば水、および当該技術で既知の適切な賦形剤、例えば保存剤、湿潤剤、甘味料、香味料、ならびに本発明の化合物を乳化および/または懸濁するための薬剤も含有することができる。本発明の組成物は、例えば静脈内に等張無菌溶液の形態で注射することができる。他の製剤も可能である。

30

**【0032】**

一部の態様において、その方法にはセフタジジムおよびアビバクタムの組み合わせを4時間ごと、6時間ごと、8時間ごと、12時間ごと、18時間ごとまたは24時間ごとに投与することができる。例えば、セフタジジムおよびアビバクタムの組み合わせを8時間ごとにおおよそ1時間にわたる注入により静脈内投与することができる。例えば、セフタジジムおよびアビバクタムの組み合わせを8時間ごとにおおよそ2時間にわたる注入により静脈内投与することができる。他の態様において、その方法にはセフタジジムおよびアビバクタムの組み合わせを連続的な注入または延長された注入により投与することができる。例えば、セフタジジムおよびアビバクタムの組み合わせを3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間または12時間にわたる注入により投与することができる。他の態様において、注入の期間は12時間より長い時間、例えば13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間または22時間、23時間または24時間であることができる。

40

**【0033】**

処置の期間は、感染の重症度ならびに患者の臨床的および細菌学的進行、ならびに患者が有し得るあらゆる併存症に依存し得る。一部の態様において、処置は約5～14日間続けることができる。他の態様において、処置は約5～7日間続けることができる。例えば、約2000mgのセフタジジムおよび約500mgのアビバクタムの組み合わせを約5～14日間8時間ごとに投与することができる。さらなる態様において、約2000mgのセフタジジムおよび約500mgのアビバクタムを約5～10日間8時間ごとに投与することができる。他の態様において、約2000mgのセフタジジムおよび約500mg

50

のアビバクタムを約5～7日間8時間ごとに投与することができる。

#### 【0034】

用語“約”または“およそ”は当業者により決定されるような特定の値に関する許容可能な誤差の範囲内を意味し、それは部分的にどのようにその値が測定または決定されるか、すなわち測定系の限界に依存するであろう。例えば、“約”は当該技術における実施につき1標準偏差以内または1標準偏差より大きい範囲を意味し得る。あるいは、組成物に関する“約”はプラスまたはマイナス20%まで、好ましくは10%まで、より好ましくは5%までの範囲を意味し得る。あるいは、特に生物学的系またはプロセスに関して、その用語は値の1桁以内、好ましくは5倍以内、より好ましくは2倍以内を意味し得る。特定の値が本出願および特許請求の範囲において記載された場合、別途記載しない限り、用語“約”はその特定の値に関する許容可能な誤差の範囲内を意味する。例えば、時間の期間、例えば時間(hours)に言及する場合、示した値( $\pm 20\%$ )がより適用可能である。従って、6時間は例えば4.8時間、5.5時間、6.5時間、7.2時間、ならびに通常の6時間であることができる。10

#### 【0035】

用語“処置する”、“処置”、および“処置すること”は、以下の1以上を指す：対象における細菌感染症の少なくとも1つの症状を軽減または緩和すること；対象が経験する細菌感染症の徴候の強度および/または期間を軽減または緩和すること；ならびに細菌感染症を停止する、細菌感染症の開始(すなわち感染症の臨床徴候前の期間)を遅らせる、および/または細菌感染症が発現もしくは悪化する危険性を低減すること。20

#### 【0036】

用量または量に適用される用語“療法的に有効な”は、それを必要とする哺乳類に投与した際に結果として所望の活性をもたらすために十分である化合物または医薬組成物の量を指す。“有効量”は、感染症または疾患を処置するために患者に投与した際にそのような処置を達成するために十分である本発明に従う化合物の量を意味する。“有効量”は、有効成分、感染の状態、処置すべき疾患または病気およびその重症度、ならびに処置すべき哺乳類の年齢、体重、体調および応答に応じて異なるであろう。

#### 【実施例】

#### 【0037】

##### 実施例1 - 肺表面活性物質におけるC A Z - A V I のインビトロ効力

##### 細菌株

この試験において用いられた細菌株は、AstraZeneca R&D Bostonに収容されている微生物学的培養コレクション(AstraZeneca Research Collection、ARCと呼ばれる)の一部であった。この試験のために用いられた細菌分離株のパネルは5種類のCLSI QC参照株で構成され、残りは - ラクタマーゼを発現する最近の臨床分離株または一次細菌スクリーニングパネルからの分離株のどちらかであった。

#### 【0038】

##### 試験設計

わずかに変更したCLSIプロス微量希釈方法論を用いてMIC値を決定した。ストック化合物のマザープレート(mother plates)を調製し、それを用いて系列2倍薬物希釈液の2 $\mu$ L分割量(aliquots)を96ウェルドータープレート(daughter plates)の縦列1～11にPerkin Elmer Mini Trak(商標)MultiPositionディスペンサーを用いてスポットした。縦列12は薬物を含有せず、増殖対照の役目を果たした。0、1、2.5、5、または10%肺表面活性物質を含有するCAMHB中の100 $\mu$ L( $5 \times 10^5$ CFU/mL)の接種物量を、多チャンネルFinnpipette(登録商標)を用いて96ウェルプレートのそれぞれのウェルに添加した。アビバクタムはセフタジジムとの組み合わせで試験する場合は4 $\mu$ g/mLの一定濃度で試験した。40

#### 【0039】

### 実験手順

それぞれの生物 / 薬物の組み合わせに対する最小阻止濃度 (MIC) の値を、CLSI の指針に従うプロス微量希釀方法論を用いて決定した。それぞれの試験群および参照化合物に関する推奨される参照細菌株をそれぞれの試験に組み込んだ。グラム陰性菌に関して、参照細菌株は大腸菌 ATCC 25922、大腸菌 ATCC 35218、肺炎桿菌 ATCC 700603、および緑膿菌 ATCC 27853 であった。黄色ブドウ球菌 ATCC 29213 がグラム陽性菌に関する参照細菌株であった。

### 【0040】

#### データ分析

個々の分離株に関する MIC 値を目視で読み取った。肺表面活性物質中のそれぞれの化合物または組み合わせに関する MIC を CAMHB 単独中で試験したその化合物または組み合わせと比較した。

### 【0041】

#### 結果

様々な濃度の CAMHB 中で試験したセフタジジム、アビバクタム、セフタジジム - アビバクタム、およびダプトマイシンの抗細菌活性を表 1 において列挙する。セフタジジム、アビバクタム、またはセフタジジム - アビバクタムに関して、10 %までの肺表面活性物質中で試験したグラム陽性またはグラム陰性細菌株のいずれに対しても、MIC における時々の (+ / -) 2 倍の一過性の変動の他に MIC の増大は観察されなかった。対照的に、ダプトマイシンの MIC は試験した黄色ブドウ球菌株に対して実質的に増大した (32 ~ > 128 倍)。1 % もの少ない肺表面活性物質でも結果としてダプトマイシンの黄色ブドウ球菌株の MIC における 32 倍の増大をもたらした。

### 【0042】

セフタジジム、セフタジジム - アビバクタムおよびダプトマイシンに関する CLSI QC 参照細菌株に関する MIC のデータを列挙する。セフタジジム、セフタジジム - アビバクタムおよびダプトマイシンに関する MIC 値はそれぞれの株に関する CLSI QC の範囲内であった。

### 【0043】

#### 結論

10 % に至るまでの肺表面活性物質の存在下で、セフタジジム、アビバクタム、またはセフタジジム - アビバクタムに関して、試験した細菌株のいずれに対しても表面活性物質に関連する MIC の増大は観察されなかった。様々な濃度の肺表面活性物質の存在下でのセフタジジム、アビバクタム、およびセフタジジム - アビバクタムの一貫した抗細菌活性は、特に呼吸器感染症の処置に関して考えられ得る薬物に関して注目に値する。予想されたように、ダプトマイシン陽性対照に関する MIC は、肺表面活性物質濃度が増大するにつれて黄色ブドウ球菌株に対して有意に増大した。

### 【0044】

10

20

30

【表 1 - 1】

表1 様々な濃度の肺表面活性物質の存在下でのセフタジム、アビバクタム、およびセフタジム-アビバクタムの抗菌活性

属種	株コード	説明 (β-ラクタマーゼの内容)	表面活性物質 濃度(%)	MIC $\mu\text{g/mL}$			
				セフタジム	アビバクタム	CAZ-AVIA	ダブトマイシン
黄色ブドウ球菌	ARC12	CLSI QC 株, ATCC 29213	0	8	>64	8	0.5
黄色ブドウ球菌	ARC12	CLSI QC 株, ATCC 29213	1	16	>64	8	16
黄色ブドウ球菌	ARC12	CLSI QC 株, ATCC 29213	2.5	16	>64	16	64
黄色ブドウ球菌	ARC12	CLSI QC 株, ATCC 29213	5	8	>64	8	>64
黄色ブドウ球菌	ARC12	CLSI QC 株, ATCC 29213	10	8	>64	8	64
黄色ブドウ球菌	ARCS16	MRSA, キノロン耐性	0	>64	>64	>64	0.5
黄色ブドウ球菌	ARCS16	MRSA, キノロン耐性	1	>64	>64	>64	16
黄色ブドウ球菌	ARCS16	MRSA, キノロン耐性	2.5	>64	>64	>64	64
黄色ブドウ球菌	ARCS16	MRSA, キノロン耐性	5	>64	>64	>64	>64
黄色ブドウ球菌	ARCS16	MRSA, キノロン耐性	10	>64	>64	>64	>64
大腸菌	ARC4	CLSI QC 株, ATCC 25922	0	0.25	32	0.25	-
大腸菌	ARC4	CLSI QC 株, ATCC 25922	1	0.25	32	0.12	-
大腸菌	ARC4	CLSI QC 株, ATCC 25922	2.5	0.25	32	0.12	-
大腸菌	ARC4	CLSI QC 株, ATCC 25922	5	0.25	16	0.12	-

【0045】

【表 1 - 2】

0 0 4 6	属種	株コード	説明 (β-ラクタマーゼの内容)	表面活性物質 濃度(%)				MIC $\mu\text{g/mL}$	セフタジジム ム	アビペクタ ム	CAZ-AVIA a	ダブトマイシ ン
				CLSI QC 株 ATCC 25922	CLSI QC 株 ATCC 35218 (TEM-1)	CLSI QC 株 ATCC 35218 (TEM-1)	CLSI QC 株 ATCC 35218 (TEM-1)					
大腸菌	ARC4	ARC016	CLSI QC 株 ATCC 25922	10	0	0.25	16	0.12	-	-	-	
大腸菌			CLSI QC 株 ATCC 35218 (TEM-1)	0	0.12	0.12	16	0.12	-	-	-	
大腸菌	ARC016	ARC016	CLSI QC 株 ATCC 35218 (TEM-1)	1	0.12	0.12	16	0.12	-	-	-	
大腸菌			CLSI QC 株 ATCC 35218 (TEM-1)	2.5	0.12	0.12	16	0.12	-	-	-	
大腸菌	ARC016	ARC016	CLSI QC 株 ATCC 35218 (TEM-1)	5	0.12	0.12	16	0.12	-	-	-	
大腸菌			CLSI QC 株 ATCC 35218 (TEM-1)	10	0.12	0.12	16	0.12	-	-	-	
大腸菌	ARC016	ARC523	CLSI QC 株 ATCC 35218 (TEM-1)	W3110	0	0.5	>64	0.25	-	-	-	
大腸菌		ARC523	W3110	W3110	1	0.5	>64	0.25	-	-	-	
大腸菌	ARC523	ARC523	W3110	W3110	2.5	0.25	>64	0.25	-	-	-	
大腸菌		ARC523	W3110	W3110	5	0.5	>64	0.25	-	-	-	
大腸菌	ARC523	ARC3690	W3110	W3110	10	0.5	>64	0.25	-	-	-	
大腸菌		ARC3690	(CTX-M-15, SHV-12)	0	64	64	16	0.12	-	-	-	
大腸菌	ARC3690	ARC3690	(CTX-M-15, SHV-12)	1	64	64	16	0.12	-	-	-	
大腸菌		ARC3690	(CTX-M-15, SHV-12)	2.5	64	64	16	0.12	-	-	-	
大腸菌	ARC3690	ARC3690	(CTX-M-15, SHV-12)	5	64	64	16	0.12	-	-	-	

【0  
0  
4  
6】

【表 1 - 3】

属種	株コード	説明 (P-ラクタマーゼの内容)	表面活性物質 濃度(%)	MIC $\mu\text{g/mL}$	セフタジム アビバクタ CAZ-AV <sup>a</sup>	ダナトマイシ ン
大腸菌	ARC3690	(CTX-M-15, SHV-12) (CTX-M-15, OXA-1/30,	10	64	16	0.12
大腸菌	ARC3666	SHV-31, TEM-1)	0	32	8	0.12
大腸菌	ARC3666	(CTX-M-15, OXA-1/30, SHV-31, TEM-1)	1	32	8	0.12
大腸菌	ARC3666	(CTX-M-15, OXA-1/30, SHV-31, TEM-1)	2.5	32	8	0.12
大腸菌	ARC3666	(CTX-M-15, OXA-1/30, SHV-31, TEM-1)	5	32	8	0.12
大腸菌	ARC3666	(CTX-M-15, OXA-1/30, SHV-31, TEM-1)	10	32	8	0.12
肺炎桿菌	ARC561	CLSI QC 株 ATCC 700603 (SHV-18, OXA-2, OKP-6)	0	32	>64	0.5
肺炎桿菌	ARC561	CLSI QC 株 ATCC 700603 (SHV-18, OXA-2, OKP-6)	1	32	>64	0.5
肺炎桿菌	ARC561	CLSI QC 株 ATCC 700603 (SHV-18, OXA-2, OKP-6)	2.5	32	>64	0.5
肺炎桿菌	ARC561	CLSI QC 株 ATCC 700603 (SHV-18, OXA-2, OKP-6)	5	32	64	0.5
肺炎桿菌	ARC561	CLSI QC 株 ATCC 700603 (SHV-18, OXA-2, OKP-6)	10	32	64	0.5

【0 0 4 7】

【表 1 - 4】

属種	株コード	説明 (β-ラクタマーゼの内容)	表面活性物質 濃度(%)	MIC $\mu\text{g/mL}$	セフタジシム アビバクタ ム	CAZ-AVa	ダブトマイシン
肺炎桿菌	ARC1865	一次スクリーニング/ペネル (配列決定されていない)		0.5	>64	0.25	-
肺炎桿菌	ARC1865	一次スクリーニング/ペネル (配列決定されていない)	1	0.25	>64	0.25	-
肺炎桿菌	ARC1865	一次スクリーニング/ペネル (配列決定されていない)	2.5	0.5	64	0.25	-
肺炎桿菌	ARC1865	一次スクリーニング/ペネル (配列決定されていない)	5	0.5	>64	0.25	-
肺炎桿菌	ARC1865	一次スクリーニング/ペネル (配列決定されていない)	10	0.5	>64	0.25	-
肺炎桿菌	ARC2528	臨床分離株 (配列決定されていない)	0	1	64	1	-
肺炎桿菌	ARC2528	臨床分離株 (配列決定されていない)	1	2	64	1	-
肺炎桿菌	ARC2528	臨床分離株 (配列決定されていない)	2.5	1	64	1	-
肺炎桿菌	ARC2528	臨床分離株 (配列決定されていない)	5	1	64	1	-
肺炎桿菌	ARC2528	臨床分離株 (配列決定されていない)	10	1	32	1	-

【0 4 8】

【表 1 - 5】

0 0 4 9	属種	株コード	説明 (β-ラクタマーゼの内容)	表面活性物質 濃度(%)		MIC $\mu\text{g/mL}$	セフタジム アビバクタ CAZ-AVIA ム	ダブトマイシ ン
				0	>64			
肺炎桿菌	ARC2929	(KPC-3)	(KPC-3)	0	>64	8	0.5	-
肺炎桿菌	ARC2929	(KPC-3)	(KPC-3)	1	>64	8	0.5	-
肺炎桿菌	ARC2929	(KPC-3)	(KPC-3)	2.5	>64	8	0.5	-
肺炎桿菌	ARC2929	(KPC-3)	(KPC-3)	5	>64	8	0.5	-
肺炎桿菌	ARC2929	(KPC-3)	(KPC-2, SHV-11, TEM-1, OXA-9)	10	>64	8	0.5	-
肺炎桿菌	ARC2945	(KPC-2, SHV-11, TEM-1, OXA-9)	(KPC-2, SHV-11, TEM-1, OXA-9)	0	64	8	0.12	-
肺炎桿菌	ARC2945	(KPC-2, SHV-11, TEM-1, OXA-9)	(KPC-2, SHV-11, TEM-1, OXA-9)	1	64	8	0.12	-
肺炎桿菌	ARC2945	(KPC-2, SHV-11, TEM-1, OXA-9)	(KPC-2, SHV-11, TEM-1, OXA-9)	2.5	64	8	0.12	-
肺炎桿菌	ARC2945	(KPC-2, SHV-11, TEM-1, OXA-9)	(KPC-2, SHV-11, TEM-1, OXA-9)	5	64	8	0.12	-
肺炎桿菌	ARC2945	(KPC-2, SHV-11, TEM-1, OXA-9)	(KPC-2, SHV-11, TEM-1, OXA-9)	10	64	8	0.12	-
肺炎桿菌	ARC3713	(CTX-M-15, OXA-1/30, SHV-5, TEM-1)	(CTX-M-15, OXA-1/30, SHV-5, TEM-1)	0	>64	16	0.25	-
肺炎桿菌	ARC3713	(CTX-M-15, OXA-1/30, SHV-5, TEM-1)	(CTX-M-15, OXA-1/30, SHV-5, TEM-1)	1	>64	16	0.25	-
肺炎桿菌	ARC3713	(CTX-M-15, OXA-1/30, SHV-5, TEM-1)	(CTX-M-15, OXA-1/30, SHV-5, TEM-1)	2.5	>64	16	0.25	-

【0  
0  
4  
9】

【表 1 - 6】

属種	株コード	説明 (β-ラクタマーゼの内容)	表面活性物質 濃度(%)	MIC $\mu\text{g/mL}$	セフタジジム $\mu\text{M}$	アビバクタ $\mu\text{M}$	CAZ-AVIA	ダブトマイシン
肺炎桿菌	ARC3713	(CTX-M-15, OXA-1/30, SHV-5, TEM-1)	5	>64	16	0.25	-	-
肺炎桿菌	ARC3713	(CTX-M-15, OXA-1/30, SHV-5, TEM-1)	10	>64	16	0.25	-	-
綠膿菌	ARC3	CLSI QC 株 ATCC 27853	0	1	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC3	CLSI QC 株 ATCC 27853	1	1	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC3	CLSI QC 株 ATCC 27853	2.5	2	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC3	CLSI QC 株 ATCC 27853	5	1	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC3	CLSI QC 株 ATCC 27853	10	2	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC545	PAO1	0	1	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC545	PAO1	1	1	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC545	PAO1	2.5	1	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC545	PAO1	5	1	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC545	PAO1	10	1	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC2761	臨床分離株	0	2	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC2761	臨床分離株	1	2	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC2761	臨床分離株	2.5	1	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC2761	臨床分離株	5	2	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC2761	臨床分離株	10	2	>64	1	-	-
綠膿菌	ARC2532	臨床分離株	0	2	>64	2	-	-

【0 0 5 0 0】

【表1-7】

属種	株コード	説明 ( $\beta$ -ラクタマーゼの内容)	表面活性物質 濃度(%)	MIC $\mu\text{g/mL}$	セフタジジム	アビバクタ ム	CAZ-AVI <sup>a</sup>	ダナトマイシ ン
绿膿菌	ARC2532	臨床分離株	1	2	>64	1	1	—
绿膿菌	ARC2532	臨床分離株	2.5	2	>64	1	1	—
绿膿菌	ARC2532	臨床分離株	5	2	>64	1	1	—
绿膿菌	ARC2532	臨床分離株	10	2	>64	1	1	—
绿膿菌	ARC3508	(脱抑制 AmpC)	0	32	>64	2	—	—
绿膿菌	ARC3508	(脱抑制 AmpC)	1	32	>64	2	—	—
绿膿菌	ARC3508	(脱抑制 AmpC)	2.5	32	>64	2	—	—
绿膿菌	ARC3508	(脱抑制 AmpC)	5	32	>64	2	—	—
绿膿菌	ARC3508	(脱抑制 AmpC)	10	32	>64	2	—	—

<sup>a</sup> CAZ-AVI=セフタジジム・アビバクタム

## 【0051】

実施例2 - 他の一般的に同時投与される薬剤との可能性のある薬物相互作用  
 チェッカーボードアッセイを用いて、存在する場合、セフタジジムおよびセフタジジム・アビバクタムの組み合わせが6種類の確立された抗細菌剤：トブラマイシン、レボフロキサシン、パンコマイシン、リネゾリド、チゲサイクリンおよびコリスチンとの間にどの

のような相互作用を有するかを決定した。様々な濃度のこれらの抗細菌剤の存在下および非存在下でのセフタジジムおよびセフタジジム - アビバクタムのMICを比較して、一連の分数阻止濃度指数 (fractional inhibitory concentration index) (FICI) 値を与えた。平均FICIをそれぞれの組み合わせチエッカーボードから得て、受け入れられた基準に従って解釈した。抗細菌剤が作用を有しなかった場合 (グラム陰性分離株に対するバンコマイシンおよびリネゾリド; グラム陽性分離株に対するコリスチン)、セフタジジムおよびセフタジジム - アビバクタムのMIC単独をこれらの抗細菌剤のC<sub>max</sub> および 0.5 × C<sub>max</sub> と組み合わせたMICと比較した。4種類の高度に発現されるAMP C、2種類のCTX-M-15が含まれる8種類の拡張スペクトルベータ-ラクタマーゼ (ESBL) および5種類のKPCを産生する腸内細菌科および緑膿菌が含まれ、基礎MICを有するそれぞれの種からの代表も含まれていた。3種類の黄色ブドウ球菌および3種類のE.フェカリス (E. faecalis) も含まれていた。セフタジジムまたはセフタジジム - アビバクタムおよびいずれかの他の抗細菌剤の間の相互作用 (相乗的または拮抗的) は観察されなかった。この実験から、セフタジジムおよびセフタジジム - アビバクタムは組み合わせで用いた場合に試験した薬物のいずれとも不利に微生物学的に相互作用しないであろうと結論付けられた。  
10

【0052】

試験した株を下記で表2において列挙する。

【0053】

## 【表2】

表2

分離株番号	生物	表現型	参考番号 (適用可能である場合)
CAZ-AVI-02-075-01	E. クロアカ ( <i>E. cloacae</i> )	基礎 MIC	
CAZ-AVI-02-075-02	E. クロアカ	脱抑制 AmpC	
CAZ-AVI-02-075-03	E. クロアカ	脱抑制 AmpC	
CAZ-AVI-02-075-04	大腸菌	基礎 MIC	ATCC 25922
CAZ-AVI-02-075-05	大腸菌	CTX-M-15	
CAZ-AVI-02-075-06	大腸菌	TEM-4	
CAZ-AVI-02-075-07	大腸菌	SHV-12	
CAZ-AVI-02-075-08	大腸菌	SHV-2	
CAZ-AVI-02-075-09	肺炎桿菌	基礎 MIC	
CAZ-AVI-02-075-10	肺炎桿菌	TEM-4	
CAZ-AVI-02-075-11	肺炎桿菌	CTX-M-15	
CAZ-AVI-02-075-12	肺炎桿菌	SHV-12	
CAZ-AVI-02-075-13	肺炎桿菌	KPC-3	
CAZ-AVI-02-075-14	肺炎桿菌	KPC-3	
CAZ-AVI-02-075-15	肺炎桿菌	KPC-2	
CAZ-AVI-02-075-16	緑膿菌	基礎 MIC	ATCC 27853
CAZ-AVI-02-075-17	緑膿菌	脱抑制 AmpC	
CAZ-AVI-02-075-18	緑膿菌	脱抑制 AmpC	
CAZ-AVI-02-075-19	緑膿菌	PER	
CAZ-AVI-02-075-20	緑膿菌	KPC-2	
CAZ-AVI-02-075-21	緑膿菌	KPC-2	
CAZ-AVI-02-075-22	黄色ブドウ球 菌	基礎 MIC	ATCC 29213
CAZ-AVI-02-075-23	黄色ブドウ球 菌	ペニシリナーゼ陽性	
CAZ-AVI-02-075-24	黄色ブドウ球 菌	ペニシリナーゼ陽性	
CAZ-AVI-02-075-25	E. フエカリス ( <i>E. faecalis</i> )	基礎 MIC	
CAZ-AVI-02-075-26	E. フエカリス	基礎 MIC	
CAZ-AVI-02-075-27	E. フエカリス	基礎 MIC	

## 【0054】

薬物製品の供給 :

トブラマイシン、レボフロキサシン、パンコマイシンおよびコリスチンは Sigma - A 1 d r i c h ( 英国ドーセット ) から供給された。リネゾリドおよびトブラマイシンは M o l e k u l a ( 英国ドーセット ) から供給された。

## 【0055】

インビトロ感受性試験の方法 :

チェッカーボードアッセイにおいて実施された M I C 決定が含まれる全ての M I C 決定は、陽イオン調整ミューラー - ヒントンプロス ( B e c t o n D i c k i n s o n 、 英国オックスフォードから購入した ) 中で行った。最初の M I C のデータを C L S I ( 2 0 1 2 b ) により推奨されるようなマイクロプロス希釈法により決定した。チェッカーボードを、Pillai et.al., Antimicrobial Combinations in Antibiotics, LABORATORY MEDICINE ( Lorian 編集、第 5 版 (2005) ) p. 365-440 により示される方法に従って、組み合わせ

10

20

30

40

50

た薬剤を用いることを除いて標準的なマイクロプロス希釈試験のように作製した。

【0056】

ストック溶液を作製し、両方の薬剤を必要とされる濃度の8倍で作製したセフタジジム - アビバクタムを除いて、作製されるべき抗細菌剤希釈液を説明する (account for) ために必要とされる濃度の4倍の濃度で陽イオン調整ミューラー - ヒントンプロス中で系列希釈した。4mg/Lの最終的なアビバクタム濃度を試験全体を通して用いた。抗細菌剤をEvolution III液体取り扱いシステムを用いて組み合わせてマイクロタイプレート中に入れた。

【0057】

バンコマイシンおよびリネゾリドに対するグラム陰性分離株の場合、セフタジジムおよびセフタジジム - アビバクタムのMIC単独を $C_{max}$ および $0.5 \times C_{max}$ のバンコマイシン(Baxter Healthcare Corp., 2008)およびリネゾリド(MacGowan, Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Profile of Linezolid in Healthy Volunteers and Patients with Gram-Positive Infections, JAC, 51 (補遺S2):ii17-1125 (2003))の存在下でのMICと比較した。

10

【0058】

コリスチンに対するグラム陽性分離株の場合、Couet et.al, Clinical Microbiology and Infection, Colistin Pharmacokinetics: the Fog is Lifting, CMI 18:30-39 (2011)において言及されているように、セフタジジムおよびセフタジジム - アビバクタムのMIC単独を $C_{max}$ および $0.5 \times C_{max}$ のコリスチンの存在下でのMICと比較した。

20

【0059】

チェックカーボードプレートを接種し、CLS Iの指針(2012b)に従って $35 \pm 2$ で周囲空气中で16~20時間保温した。次の日に、全ての目視可能な増殖を阻害するために必要な最低濃度または濃度の組み合わせとしてMICを記録した。そのMICデータから、Meletiadis et.al., Defining Fractional Inhibitory Concentration Index Cutoffs for Additive Interactions Based on Self-Drug Additive Combinations, Monte Carlo Simulation Analysis and in vitro-in vivo Correlation Data for Antifungal Drug Combinations Against Aspergillus fumigatus, AAC 54:602-09 (2010)の方法に従ってそれぞれのチェックカーボードに関してFICIを計算した。MICに対応するそれぞれのウェルは、次の式により計算されるFICIを有していた：

30

$$FICI = FIC_A + FIC_B = (C_A / MIC_A) + (C_B / MIC_B)$$

ここで $MIC_A$ は組み合わせ抗微生物剤のみのMICであり、 $MIC_B$ はセフタジジムまたはセフタジジム - アビバクタムのみのMICである。 $C_A$ は組み合わせでの組み合わせ薬物の濃度であり、 $C_B$ はセフタジジムまたは組み合わせでのセフタジジム - アビバクタムの濃度である。

【0060】

それぞれのチェックカーボードがいくつかのFICI値を与えるため、全ての値から算術平均を計算し、1種類の分離株に対して組み合わせられた2種類の薬剤について平均FICIを与えた。平均FICIはOdds (2003)により与えられた以下の規準により解釈され、それは今日ほとんどの学術雑誌により受け入れられている基準である：

40

0.5 相乗作用

0.51~4 中立 (Indifference)

>4 拮抗作用

中立の相互作用を解釈するための広いFICI範囲は、倍加希釈スキームにおけるMICの結果の本来備わっている変動性のためである(Pillai et al. 2005)。Meletiadisら(2010)は、2より大きいFICIは拮抗的と解釈されるべきであるが、そのような解釈はこの変動性のため慎重に扱われるべきであると提案している。

【0061】

結果

50

MICデータの要約を表3において示す。平均FICIデータの要約を表4において示す。FICIの計算が可能ではない場合の単独および組み合わせでのセフタジジム/セフタジジム・アビバクタムのMICの比率を表5において示す。

#### 【0062】

##### セフタジジム

それが計算された場合の全ての抗細菌剤に関する第2の薬剤と組み合わせたセフタジジムに関する平均FICI範囲は0.64~1.99であった。

#### 【0063】

セフタジジムとの全ての組み合わせにおいて、2より大きい平均FICIの事例は存在しなかった。グラム陰性分離株に対して $C_{\text{min}} \times$ および $0.5 \times C_{\text{min}} \times$ のバンコマイシンおよびリネゾリドをセフタジジムと組み合わせた場合、単独および組み合わせでのセフタジジムのMICは全ての事例において1回の倍加希釈の範囲内に留まっていた。同様に、グラム陽性分離株に対して $C_{\text{min}} \times$ および $0.5 \times C_{\text{min}} \times$ のコリスチンをセフタジジムと組み合わせた場合、単独および組み合わせでのセフタジジムのMICは全ての事例において1回の倍加希釈の範囲内に留まっていた。10

#### 【0064】

##### セフタジジム・アビバクタム

全ての抗細菌剤と組み合わせたセフタジジム・アビバクタムに関する平均FICI範囲は0.72~2.13であった。

#### 【0065】

肺炎桿菌012に対するコリスチンとの組み合わせでのセフタジジム・アビバクタムは、2.13の平均FICIを与えた。セフタジジム・アビバクタムとの全ての組み合わせに関して、これは2より大きい平均FICIの唯一の例であった。20

#### 【0066】

グラム陰性分離株に対して $C_{\text{min}} \times$ および $0.5 \times C_{\text{min}} \times$ のバンコマイシンおよびリネゾリドをセフタジジム・アビバクタムと組み合わせた場合、単独および組み合わせでのセフタジジム・アビバクタムのMICは1つを除く全ての事例において1回の倍加希釈の範囲内に留まっていた。この事例(大腸菌08)では、 $C_{\text{min}} \times$ のバンコマイシンと組み合わせた場合にセフタジジム・アビバクタムのMICが $0.12 \text{ mg/L}$ から $0.03 \text{ mg/L}$ へと低減していた。グラム陽性分離株に対して $C_{\text{min}} \times$ および $0.5 \times C_{\text{min}} \times$ のコリスチンをセフタジジム・アビバクタムと組み合わせた場合、単独および組み合わせでのセフタジジム・アビバクタムのMICは全ての事例において1回の倍加希釈の範囲内に留まっていた。30

#### 【0067】

【表3】

表3：全ての分離株に対する全ての抗細菌剤に関するMICデータの要約。活性を有しない抗細菌剤分離株の組み合せは含まれていなさい。

【068】

分離株 番号	種	表現型	MIC (mg/L)					
			セフタジシム アビカタム	セフタジシム アピカタム	トブラマイシン	レボフロキサン	パンコマイシン	リネクリド
1	E. クロアカ	基礎 MIC	0.12	0.06	0.25	0.03		0.5
2	E. クロアカ	脱抑制 AmpC	256	2	0.25	0.5		1
3	E. クロアカ	脱抑制 AmpC	128	1	0.25	0.06		0.5
4	大腸菌	基礎 MIC	0.25	0.12	0.5	0.015		0.12
5	大腸菌	CTX-M-15	64	0.12	64	16		0.25
6	大腸菌	TEM-4	8	0.06	1	0.015		0.5
7	大腸菌	SHV-12	16	0.06	1	0.015		0.5
8	大腸菌	SHV-2	1	0.06	64	16		0.25
9	肺炎桿菌	基礎 MIC	0.12	0.12	0.25	0.03		0.25
10	肺炎桿菌	TEM-4	32	0.25	4	0.03		0.25
11	肺炎桿菌	CTX-M-15	32	0.25	0.25	16		1
12	肺炎桿菌	SHV-12	64	0.12	0.25	0.03		0.5
13	肺炎桿菌	KPC-3	128	1	0.25	0.06		0.25
14	肺炎桿菌	KPC-3	16	0.25	8	16		1
15	肺炎桿菌	KPC-2	64	2	0.12	0.06		0.25
16	綠膿菌	基礎 MIC	1	1	0.25	1		16
17	綠膿菌	脱抑制 AmpC	8	8	0.5	8		32
18	綠膿菌	脱抑制 AmpC	64	4	0.5	0.12		1
19	綠膿菌	PER	128	16	1	16		32
20	綠膿菌	KPC-2	128	8	256	16		16
21	綠膿菌	KPC-2	64	2	8	32		2
22	黄色ブドウ球菌	基礎 MIC	8	8	0.25	0.25	1	2
23	黄色ブドウ球菌	基礎 MIC, ベニシリナセ+	16	16	0.5	0.12	1	0.12
24	黄色ブドウ球菌	基礎 MIC, ベニシリナセ+	8	8	0.25	0.12	1	0.12
25	E. フエカリス	基礎 MIC	>512	>512	16	0.5	1	0.06
26	E. フエカリス	基礎 MIC	256	256	16	1	2	0.06
27	E. フエカリス	基礎 MIC	256	256	8	1	2	0.06

【表4-1】

表4：全ての組み合わせ（適用可能である場合）に関する平均FICIの要約。活性を有しない抗細菌剤分離株の組み合わせを含むアッセイに関してはFICI値を計算しなかった。

分離株番号	種	表現型	セフタジシム、アビブクタム											
			Tob	Lev	Van	Lzd	Tig	Col	Tob	Lev	Van	Lzd	Tig	Col
1	E. クロアカ	基礎 MIC	1.28	1.33			1.24	1.25	1.03	1.17			1.24	1.48
2	E. クロアカ	脱抑制 AmpC	1.17	0.99			0.93	1.54	1.28	1.24			1.67	1.17
3	E. クロアカ	脱抑制 AmpC	0.73	0.81			1.05	1.12	0.98	1.23			0.99	1.21
4	大腸菌	基礎 MIC	1.17	1.17			1.41	1.35	1.14	1.39			1.25	1.25
5	大腸菌	CTX-M-15	1.05	1.05			1.12	1.23	1.14	1.12			1.77	1.58
6	大腸菌	TEM4	0.99	1.05			1.27	1.26	1.34	1.06			1.82	1.45
7	大腸菌	SHV-12	1.19	1.18			0.95	1.66	1.74	1.16			1.96	1.24
8	大腸菌	SHV-2	0.91	1.11			1.10	1.54	0.76	1.72			1.89	1.78
9	肺炎桿菌	基礎 MIC	1.55	0.96			1.16	1.25	1.13	1.65			1.12	1.17
10	肺炎桿菌	TEM4	0.64	1.13			1.32	0.85	1.35	1.26			1.60	1.60
11	肺炎桿菌	CTX-M-15	1.05	1.21			0.94	1.54	1.04	1.21			1.60	1.48
12	肺炎桿菌	SHV-12	1.04	1.16			0.97	1.40	1.31	1.66			1.14	2.13
13	肺炎桿菌	KPC-3	1.12	1.24			1.99	1.26	1.05	1.21			1.79	1.23
14	肺炎桿菌	KPC-3	0.91	1.26			0.74	1.05	1.23	1.23			1.87	1.42
15	肺炎桿菌	KPC-2	1.05	1.26			1.23	1.25	1.18	1.14			1.24	1.24
16	緑膿菌	基礎 MIC	1.11	1.19			1.05	1.24	1.23	1.19			1.24	1.24
17	緑膿菌	脱抑制 AmpC	1.05	1.10			1.23	1.21	0.98	1.12			1.23	1.05
18	緑膿菌	脱抑制 AmpC	0.89	1.21			1.15	1.23	0.81	1.41			0.96	1.21
19	緑膿菌	PER	0.70	0.99			1.13	1.43	0.73	0.94			1.10	1.09
20	緑膿菌	KPC-2	0.97	1.13			1.40	1.21	0.91	1.13			1.26	1.21

【0069】

【表4-2】

	21	網膜菌	KPC-2	0.97	1.12	1.23	1.34	0.72	1.60	1.57	1.82
22	黄色ブドウ球菌	基礎 MIC	1.60	0.98	1.23	1.43	1.13	1.23	1.21	0.85	1.21
23	黄色ブドウ球菌	基礎 MIC, ペニシリナーゼ+	0.86	1.46	0.99	1.10	1.27	0.99	1.32	0.99	1.10
24	黄色ブドウ球菌	基礎 MIC, ペニシリナーゼ+	0.84	1.21	1.24	1.32	1.11	1.12	1.21	0.78	1.21
25	E. フエカリス	基礎 MIC	0.84	1.15	1.63	1.72	1.19	0.84	0.99	1.52	1.81
26	E. フエカリス	基礎 MIC	0.74	1.20	1.18	0.99	0.73	0.80	1.19	0.89	1.24
27	E. フエカリス	基礎 MIC	0.99	0.78	1.38	1.64	1.16	0.99	1.11	0.94	0.87
	平均FICI範囲 低:		0.64	0.78	0.99	0.99	0.73	0.85	0.72	0.94	0.78
	平均FICI範囲 高:		1.60	1.33	1.63	1.64	1.99	1.66	1.74	1.72	1.52

【0070】

10

20

30

40

【表5-1】

表5：グラム陰性分離株に対する0.5×C<sub>max</sub>およびC<sub>max</sub>/MICのシコマイシンおよびAmpCによるノドならびにグラム陽性分離株に対する0.5×C<sub>max</sub>およびC<sub>max</sub>/MICのセフタジムアビバクタムのMIC比率

0 コリスチンの存在下および非存在下でのセフタジム/セフタジム-アビバクタムのMIC比率

分離株 番号	種	表現型	セフタジム						セフタジム-アビバクタム					
			Van		Lzd		Col		Van		Lzd		Col	
			0.5x Cmax	Cmax										
1	E. クロアカ	基礎 MIC	1	1	2	1			1	0.5	1	1		
2	E. クロアカ	脱抑制 AmpC	2	2	1	1			1	1	1	1		
3	E. クロアカ	脱抑制 AmpC	1	2	1	1			0.5	0.5	1	1		
4	大腸菌	基礎 MIC	1	1	1	1			1	0.5	1	0.5		
5	大腸菌	CTX-M-15	1	1	1	1			1	1	1	1		
6	大腸菌	TEM4	1	1	1	1			1	0.5	2	2		
7	大腸菌	SHV-12	1	1	1	0.5			2	1	2	2		
8	大腸菌	SHV-2	1	2	1	1			0.5	0.25	2	1		
9	肺炎桿菌	基礎 MIC	2	1	1	1			1	0.5	1	1		
10	肺炎桿菌	TEM4	1	2	1	1			1	1	1	1		
11	肺炎桿菌	CTX-M-15	2	2	1	0.5			1	1	1	1		
12	肺炎桿菌	SHV-12	1	1	1	1			1	1	1	1		
13	肺炎桿菌	KPC-3	2	1	2	1			1	1	1	1		
14	肺炎桿菌	KPC-3	2	1	1	1			2	2	1	2		
15	肺炎桿菌	KPC-2	2	2	1	1			1	1	1	1		
16	緑膿菌	基礎 MIC	1	0.5	1	1			1	1	1	1		
17	緑膿菌	脱抑制 AmpC	1	1	1	1			1	1	1	1		
18	緑膿菌	脱抑制 AmpC	1	1	1	1			1	1	1	1		

【表5-1】

【表5-2】

	細胞膜 菌	PFR	KPC-2	KPC-2			2	1	2	1	1
19	細胞膜菌	1	1	1	1	1					
20	細胞膜菌	1	1	1	1	1	0.5	1	1	1	1
21	細胞膜菌	KPC-2	2	2	2	2		1	1	1	1
22	黄色ブドウ球菌	基礎MIC					1	1			
23	黄色ブドウ球菌	基礎MIC, ベニシリナーゼ+					2	2			
24	黄色ブドウ球菌	基礎MIC, ベニシリナーゼ+					1	1			
25	E. フェカリス	基礎MIC					1	1			
26	E. フェカリス	基礎MIC					2	2			
27	E. フェカリス	基礎MIC					2	1			

組み合わせでのcaz/caz-avilのMICを単独でのcaz/caz-avilのMICで割ることにより計算された比率

【0072】

実施例3 - C A Z - A V I の E L F 中への透過

感染および未感染マウス内でのセフタジジム・アビバクタムの肺沈着を説明するために薬物動態試験を実施した。次いで、緑膿菌分離株に対するセフタジジムおよびセフタジジム・アビバクタムの有効性試験を好中球減少性肺感染モデルを用いて行った。感染および

未感染マウスの間で、血清またはE L Fにおいて観察された薬物動態の違いは存在しなかつた。2時間注入としてのセフタジジム2000mgおよびアビバクタム500mgのヒト模擬血清用量を用いて、32 $\mu$ g / mLのMICを有するそれらの分離株に対して最大活性が記録され、ここで上限95%信頼区間に關してE L F f T > MIC 19%である。セフタジジム・アビバクタムに関するMIC<sub>90</sub>が8 $\mu$ g / mLであることを考慮すると、より高いMICを有する分離株は少数しか存在せず、マウスの肺感染モデル内で増殖することができる分離株はさらに少数しか存在しない。従って、セフタジジムの方向付けられたE L F f T > MIC試験が実施されて32 $\mu$ g / mLのMICに対する活性が示され、ここでE L F f T > MICは12%であった。

## 【0073】

10

## 好中球減少性肺感染モデル

病原体を有しない体重おおよそ25gのメスのICRマウスをHarlan Sprague Dawley, Inc. (インディアナ州インディアナポリス) から獲得し、これらの実験全体を通して利用した。動物は国家研究会議の推奨に従って維持および使用し、飼料および水を自由に提供した。マウスをそれぞれ接種の1および4日前に与えた100および250mg / kgのシクロホスファミド(Cytosan(登録商標); Bristol-Myers Squibb、ニュージャージー州プリンストン)の腹腔内注射により好中球減少性にした。接種の3日前に、マウスに1回の5mg / kgの硝酸ウラニルの腹腔内注射も与えた。これは予測可能な程度の腎機能障害をもたらして薬物の排出を遅くする。抗微生物療法の開始の2時間前に、マウスをイソフルラン(isoflurane)(100%酸素キャリヤー中2.5%v/v)を用いて目視検査で呼吸速度が低下するまで軽度に麻酔した。通常生理食塩水中3%ムチン中で懸濁した試験分離株の10<sup>7</sup>CFU接種物0.05mLの滴下注入により肺炎を誘発した。マウスが麻酔されている間に、接種物を動物の口腔内に送達し、鼻孔を塞いでマウスを縦向姿勢で保持した。細菌の肺中への吸入は、動物が自発呼吸し始めた際に起こった。酸素に富むチャンバー中で麻酔から完全に回復させた後、接種したマウスをランダムに対照群(0および24時間)および処置群(CAZおよびCAZ-AVI)に分けた。

20

## 【0074】

30

## セフタジジム・アビバクタムに関する上皮被覆液(E L F)濃度の特性付け

これらの試験において、我々は上記で記載した以前に決定された投与計画を利用した。確証的血清薬物動態試験を感染したマウスにおいて行った。これらの試験に関して、感染した好中球減少マウスに上記の計算された計画により投与し、標的曝露を確実にするために6匹のマウスの群を24時間の期間全体を通して多数の時点において安楽死させた。血液を心臓穿刺により集め、血清試料を分析まで-80で保管した。

## 【0075】

40

薬物動態試験を行って、感染したマウスにおける上皮被覆液濃度を記載した。これらの試験に関して、感染した好中球減少マウスに上記の計算された計画により投与し、6匹のマウスの群を第3投与期間(すなわち16~24時間)全体を通して多数の時点において安楽死させた。一度安楽死させたら、血清およびBAL試料を上記のように集めた。血清およびBAL試料を分析まで-80で保管した。BAL濃度時間プロフィールを利用して、E L F f T > MICを上限95%信頼区間を含めて計算した。

## 【0076】

50

## セフタジジムに関する上皮被覆液(E L F)濃度の特性付け

我々はマウスにおいて以前に決定された投与計画を利用し、それはセフタジジム2000mgを8時間ごとに2時間注入として与えた男性において観察された血清f T > MICを模擬実験していた(8)。確証的薬物動態試験を感染したマウスにおいてを行い、結果として得られた濃度・時間プロフィールから薬力学的分析およびE L F f T > MICの評価を行った。これらの試験から、感染した好中球減少マウスに上記の計算された計画により投与し、標的曝露を確実にするため、6匹のマウスの群を第3投与間隔(すなわち16~24時間)全体を通して多数の時点において安楽死させた。

## 【0077】

薬物動態試験を行って、感染したマウスにおける上皮被覆液濃度を記載した。これらの試験に関して、感染した好中球減少マウスに上記の計算された計画により投与し、6匹のマウスの群を第3投与期間（すなわち16～24時間）全体を通して多数の時点において安樂死させた。一度安樂死させたら、血清およびB A L試料を上記のように集めた。血清およびB A L試料を分析まで-80で保管した。B A L濃度時間-プロフィールを利用して、E L F f T > M I Cを上限95%信頼区間を含めて計算した。

## 【0078】

## 方向付けられたE L F f T &gt; M I C試験に関するセフタジジム投与計画の決定

監視研究において、緑膿菌に対するセフタジジム・アビバクタムに関するM I C<sub>90</sub>は8 μg / mLであることが観察されている(10～12)。これを考慮すれば、より高いM I Cを有する分離株は少数しか存在せず、マウス肺感染モデル内で増殖するであろう数はさらに少ない。以前の文献は、緑膿菌に対するセフタジジム・アビバクタムに関して得られた血液f T > M I C有効性標的はセフタジジム単剤療法ならびに他のセファロスボリン類に関して得られた血液f T > M I C有効性標的とよく相關することも見出している。セフタジジムに関する相対M I Cが容易に32 μg / mL以上であることを考慮して、我々は有効性および細菌増殖の間の薬力学的断絶へのさらなる洞察を提供するために上記のヒト化セフタジジム計画を用いることを計画した。その実験の間に、E L F f T > M I Cが予想されたよりも有意に大きく、我々が有効性に関して必要とされるf T > M I Cを識別することができないE L F f T > M I Cをもたらすことが観察された。従って、これらの試験は、我々が肺感染モデル内の有効性の喪失を観察することができるようマウスにおいて結果として十分に低いE L F f T > M I Cをもたらす計画を設計するために実施された。上記の以前のヒト化計画の用量は投与期間全体を通して減少し、さらなる薬物動態試験が実施された。これらの試験では、マウスに24時間の期間にわたるセフタジジムの計画を投与し、試料採取を3つの期間の最後（すなわち16～24時間）の間に行つた。マウスを予め決められた時点において安樂死させ、上記のように血清およびB A L試料を集めた。

## 【0079】

## インビボ有効性：セフタジジム・アビバクタム計画

28種類の緑膿菌分離株のそれぞれについて、マウスの群に感染の開始の2時間後に始まるセフタジジム・アビバクタムの計画を施した。全ての用量は0.2mL皮下注射として投与され、3回の8時間投与間隔（すなわち24時間）で構成されていた。対照動物の役目を果たすため、追加のマウスの群に通常生理食塩水を処置計画と同じ体積、経路、および頻度で投与した。全ての動物からの肺を療法の開始の24時間後に回収し；24時間生存できなかったマウスは満了(expiration)の時点で回収した。全ての試験マウスに関する回収手順は、CO<sub>2</sub>曝露、続いて頸椎脱臼による安樂死により開始された。屠殺後、肺を取り出し、個々に通常生理食塩水中でホモジナイズした。肺のホモジネートの系列希釈物をC F U決定のために5%ヒツジ血液を含むトリプチケースソイ寒天上にまいた。上記で言及した処置および対照群に加えて、別の6匹の感染、未処置マウスの群を投与の開始時に回収し、それは0時間対照の役目を果たした。細菌密度における変化として示される有効性を、24時間後に処置されたマウスについて得られた10g<sub>10</sub>細菌C F Uにおける0時間対照動物において観察されたその出発密度の10g<sub>10</sub>細菌C F Uからの変化として計算した。耐性の発現を、そのホモジネートの直接接種物を32～4μg / mLのセフタジジム・アビバクタムを含有するプレート上にまくことによっても試験した。

## 【0080】

## インビボ有効性：セフタジジム計画

9種類の緑膿菌分離株を以前に記載された(8)このセフタジジム計画に対して試験した。マウスの群に感染の開始の2時間後に始まるセフタジジム計画を施した。全ての用量は0.2mL皮下注射として投与され、3回の8時間投与間隔（すなわち24時間）で構

10

20

30

40

50

成されていた。対照動物の役目を果たすため、追加のマウスの群に通常生理食塩水を処置計画と同じ体積、経路、および頻度で投与した。それぞれの動物からの肺の回収および処理を前に記載したように行い、有効性を24時間後に処置されたマウスについて得られた $10\text{g}_{10}$ 細菌CFUにおける0時間対照動物において観察されたその出発密度の $10\text{g}_{10}$ 細菌CFUからの変化として計算した。

#### 【0081】

インビボ有効性：セフタジジムの方向付けられたELF fT > MIC試験。

#### 【0082】

これらの研究について、9種類の緑膿菌分離株を特定のELF fT > MICをもたらすマウスにおけるCAZ計画に対して評価した。用量を試験生物の接種の2時間後から開始し、全ての用量は0.2mL皮下注射として投与され、3回の8時間投与間隔（すなわち24時間）で構成されていた。対照動物の役目を果たすため、追加のマウスの群に通常生理食塩水を処置計画と同じ体積、経路、および頻度で投与した。全ての試験マウスに関する回収手順は、CO<sub>2</sub>曝露、続いて頸椎脱臼による安楽死により開始された。屠殺後、肺を取り出し、個々に通常生理食塩水中でホモジナイズした。肺のホモジネートの系列希釈物をCFU決定のために5%ヒツジ血液を含むトリプチケースソイ寒天上にまいた。上記で言及した処置および対照群に加えて、別の6匹の感染、未処置マウスの群を投与の開始時に回収し、それは0時間対照の役目を果たした。細菌密度における変化として示される有効性を、24時間後に処置されたマウスについて得られた $10\text{g}_{10}$ 細菌CFUにおける0時間対照動物において観察されたその出発密度の $10\text{g}_{10}$ 細菌CFUからの変化として計算した。

10

#### 【0083】

抗細菌物質：

商業的に入手可能なセフタジジム（Fortaz（登録商標）、ロット：L716、GlaxoSmithKline Research Triangle Park、米国ノースカロライナ州）をハートフォード病院薬剤部から得て、全てのインビボ試験について利用し、分析グレードのアビバクタムはAstraZeneca Pharmaceuticals（マサチューセッツ州ウォルサム）により作製された。セフタジジムの臨床用バイアルを処方情報において記載されている通りに再構成し、適宜希釈して所望の濃度を達成した；分析用アビバクタム粉末を必要とされる濃度を達成するために十分な量で量り分け、使用の直前に再構成した。

20

#### 【0084】

結果

細菌分離株

有効性試験中に含まれる28種類の分離株に関するセフタジジムおよびセフタジジム-アビバクタムのMICを表6において示す。

30

#### 【0085】

## 【表 6 - 1】

表6：インビボ有効性試験の間に利用された29種類のグラム陰性分離株に関する表現型データ。

細胞菌 CAIRD #	MIC, $\mu\text{g/mL}$		試験		
	CAZ-AVI	CAZ	CAZ	CAZ fT>MIC	CAZ-AVI
PSA 22	4	64	x		x
PSA 971	4	16			x
PSA 1383	4	64		x	x
PSA 1384	4	64		x	x
PSA 37-8	4	64	x		x
PSA 856	8	8			x
PSA 1382	8	128		x	x
PSA 1386	8	128		x	x
PSA 1387	8	32		x	x
PSA 1388	8	128		x	x
PSA 1389	8	64		x	x
PSA 4-32	8	32	x		x
PSA 4-39	8	32			x
PSA 2-69	8	64			x
PSA 8-16	8	64	x		x
PSA 24-2	8	32			x
PSA 28-19	8	128	x		x
PSA 968	16	32		x	x
PSA 1391	16	128			x
PSA 1394	16	64		x	x
PSA 4-36	16	64	x		x
PSA 4-84	16	64	x		x
PSA 1-25	16	128	x		x
PSA 1-29	16	32			x

## 【0086】

## 【表 6 - 2】

PSA 3-9	16	>128	x		x
PSA 11-54	32	32			x
PSA 7-6	32	128			x
PSA 14-28	64	128			x

CAZ: セフタジジム; CAZ-AVI: セフタジジムーアビバクタム; fT>MIC: 方向付けられたELF fT>MIC 試験;

## 【0087】

薬物動態プロフィールにおける宿主感染状態の決定

感染および未感染マウスにおいてセフタジジム - アビバクタムに関してインビボで決定

された遊離薬物の血清およびE L F濃度 - 時間プロフィールを図1および図2において示す。感染および未感染マウスに関する透過率は、表7において記載されているように互いに類似していた。さらに、計算された薬力学的原理、 $f T > M I C$ は感染および未感染マウスの間で比較可能であった（表8）。

【0088】

【表7】

表7. 感染および未感染マウスにおける、血清濃度と比較した第3投与間隔（すなわち1

6～24時間）にわたるセフタジジムおよびアビバクタムに関する上皮被覆液（E L F）

時点透過比率。

10

セフタジジムおよびアビバクタムに関するE L F時点透過比率

時間 (h)	セフタジジム- 感染		セフタジジム- 未感染	
	透過比率		透過比率	
16	2.13		1.02	
18.5	0.8		0.8	
22	0.3		0.51	
24	0.95		0.64	

時間 (h)	アビバクタム- 感染		アビバクタム- 未感染	
	透過比率		透過比率	
16	0.59		0.86	
18.5	0.66		0.74	
22	0.69		0.93	
24	0.8		0.95	

【0089】

20

## 【表8】

表8. 感染および未感染マウスにおいて観察された値と比較した場合の、男性における8時間ごとの2時間注入としてのセフタジジム-アビバクタム2000-500mgのヒト模擬血清用量後のセフタジジムおよびアビバクタムに関する上皮被覆液(ELF)および血清の薬力学的推定値。

## セフタジジムおよびアビバクタムに関する薬力学的推定値

10

セフタジジム- 感染			セフタジジム- 未感染	
fT > MIC	ELF	血清	ELF	血清
4	100%	100%	100%	100%
8	88%	88%	97%	100%
16	63%	75%	63%	78%
32	0%	50%	34%	62%
64	0%	0%	0%	0%

アビバクタム- 感染			アビバクタム- 未感染	
fT > MIC	ELF	血清	ELF	血清
1	84%	88%	88%	88%
2	50%	56%	75%	75%
4	3%	34%	19%	19%
8	0%	0%	0%	0%

## 【0090】

セフタジジム - アビバクタムに関する上皮被覆液(ELF)濃度の特性付け

セフタジジム - アビバクタムに関してインビボで決定された遊離薬物の血清薬物動態プロフィールを図3において示す。これらの図から、マウスの血清曝露プロフィールがヒトにおいて観察された血清曝露プロフィールに類似しており、重要なことだが、試験したMICの範囲にわたるこれらの計画に関して達成された血清中のfT>MICは全て比較可能であったことは明らかである。第3投与間隔にわたるELF濃度を図4において示す。これらのデータから、fT>MIC値のある範囲のMICに対して決定した。平均および上限95%信頼区間を図5において記載する。

30

## 【0091】

セフタジジムに関する上皮被覆液(ELF)濃度の特性付け

セフタジジムに関してインビボで決定された遊離薬物の血清およびELF薬物動態プロフィールを図6において示す。その試験の実施の間に、この計画は有効性における急変(break)を観察するために十分なELF内のfT>MICの範囲をもたらさないであろうことが決定された。従って、表9および図7において記載した、および示した有効性データは薬力学的決定のためには一切用いられなかった。

40

## 【0092】

## 【表9】

表9. 好中球減少性肺感染モデルにおけるセフタジジム計画を利用したインビボ有効性試験の結果。\*投与の開始時の細菌密度を表す0時間の対照データ。

分離株番号	群	時点(h)	変化log CFU*		肺 の数
			平均	SD	
PSA 22	対照	0	5.99*	0.11	4
	対照	24	9.15	0.02	4
	CAZ	24	4.83	0.46	4
PSA 37-8	対照	0	6.02*	0.28	10
	対照	24	8.26	0.15	9
	CAZ	24	3.8	0.54	9
PSA 4-32	対照	0	5.56*	0.16	4
	対照	24	9.34	0.14	4
	CAZ	24	3.57	0.24	4
PSA 8-16	対照	0	5.93*	0.15	4
	対照	24	9.94	0.18	5
	CAZ	24	5.38	0.64	4
PSA 28-19	対照	0	6.46*	0.2	4
	対照	24	9.8	0.16	5
	CAZ	24	5.07	0.24	4
PSA 4-36	対照	0	6.53*	0.2	4
	対照	24	9.72	0.08	4
	CAZ	24	5.01	0.79	4
PSA 4-84	対照	0	6.16*	0.21	4
	対照	24	9.66	0.14	5
	CAZ	24	4.88	0.31	5
PSA 1-25	対照	0	6.21*	0.42	4
	対照	24	10.01	0.13	5
	CAZ	24	6.42	0.54	4
PSA 3-9	対照	0	6.45*	0.09	4
	対照	24	7.77	0.93	4
	CAZ	24	6.48	0.1	3

## 【0093】

セフタジジムに関する方向付けられたE L F f T > M I C 試験に関する投与計画の決定

セフタジジム単独に関してインビボで決定された遊離薬物の薬物動態プロフィールを図8において示す。さらに、上記の計画に関する第3投与間にわたるE L F濃度も図8において示す。これらのデータから、f T > M I C 値のある範囲のM I Cに対して決定した。平均および上限95%信頼区間を図9において記載する。

## 【0094】

インビボ有効性：セフタジジム - アビバクタムヒト模擬血清試験

好中球減少動物において試験を実施した。投与の開始時の対照マウスにおけるそれぞれの細菌密度は $5.98 \pm 0.44$  log<sub>10</sub> CFUであり、24時間後に $9.13 \pm 0.80$  log<sub>10</sub> CFUまで増大した。好中球減少試験の結果を表10および図5において示す。緑膿菌のコレクション(c o l l e c t i o n)に対して、16 μg / mLのM I Cにおける1種類の分離株を除いて、セフタジジム - アビバクタムに関して32 μg / m

10

20

30

40

50

L 以下の M I C を有する分離株に対する活性が観察された。64 µg / mL の M I C を有する 1 種類の分離株に対しては活性が観察されなかった。直接のホモジネートを薬物含有プレート上にまいた後、耐性の発現が存在しないことを示す増殖は観察されなかった。

【0095】

【表 10 - 1】

表 10. 好中球減少性肺感染モデルにおけるセフタジジムーアビバクタム計画を利用した

インビボ有効性試験の結果。\*投与の開始時の細菌密度を表す 0 時間の対照データ。

分離株番号	群	時点(h)	変化 log CFU*		肺 の数
			平均	SD	
PSA 22	対照	0	5.99*	0.11	4
	対照	24	9.15	0.02	4
	CAZ-AVI	24	2.42	0.63	5
PSA 971	対照	0	6.27*	0.09	4
	対照	24	9.13	0.31	5
	CAZ-AVI	24	5.12	1.18	4
PSA 1383	対照	0	6.04*	0.1	4
	対照	24	8.13	0.08	4
	CAZ-AVI	24	2	0	5
PSA 1384	対照	0	5.9*	0.11	4
	対照	24	8.15	0.04	4
	CAZ-AVI	24	3.95	0.61	5
PSA 37-8	対照	0	6.02*	0.28	10
	対照	24	8.26	0.15	9
	CAZ-AVI	24	4.38	0.68	9
PSA 856	対照	0	6.11*	0.44	5
	対照	24	9.9	0.17	5
	CAZ-AVI	24	4.93	0.45	4
PSA 1382	対照	0	6.06*	0.22	5
	対照	24	9.42	0.08	5
	CAZ-AVI	24	4.7	0.71	4
PSA 1386	対照	0	5.91*	0.18	3
	対照	24	9.93	0.11	5
	CAZ-AVI	24	3.82	0.51	4
PSA 1387	対照	0	6.34*	0.32	5
	対照	24	9.84	0.15	4
	CAZ-AVI	24	3.89	0.39	4
PSA 1388	対照	0	6.13*	0.14	4
	対照	24	9.3	0.25	5
	CAZ-AVI	24	3.61	0.56	5

【0096】

【表10-2】

PSA 1389	対照	0	5.82*	0.2	5	10
	対照	24	10.09	0.13	5	
	CAZ-AVI	24	3.75	0.27	3	
PSA4- 32	対照	0	5.56*	0.16	4	20
	対照	24	9.34	0.14	4	
	CAZ-AVI	24	3.31	0.2	5	
PSA4- 39	対照	0	5.82*	0.12	5	30
	対照	24	7.96	0.24	4	
	CAZ-AVI	24	3.78	0.24	4	
PSA2- 69	対照	0	5.38*	0.23	4	30
	対照	24	8.31	0.05	5	
	CAZ-AVI	24	3.61	0.35	4	
PSA8- 16	対照	0	5.93*	0.15	4	30
	対照	24	9.94	0.18	5	
	CAZ-AVI	24	3.8	0.47	3	
PSA24- 2	対照	0	6.13*	0.03	4	30
	対照	24	8.34	1.07	5	
	CAZ-AVI	24	2.84	0.37	5	
PSA28- 19	対照	0	6.46*	0.2	4	40
	対照	24	9.8	0.16	5	
	CAZ-AVI	24	4.6	0.35	4	
PSA 968	対照	0	5.73*	1.19	5	40
	対照	24	9.79	0.05	3	
	CAZ-AVI	24	4.79	0.47	4	
PSA 1391	対照	0	5.86*	0.09	5	40
	対照	24	9.28	0.06	3	
	CAZ-AVI	24	4.3	1.4	4	
PSA 1394	対照	0	5.49*	0.41	5	40
	対照	24	8.57	0.19	3	
	CAZ-AVI	24	3.55	0.44	4	
PSA4- 36	対照	0	6.53*	0.2	4	40
	対照	24	9.72	0.08	4	
	CAZ-AVI	24	3.56	0.86	5	
PSA4- 84	対照	0	6.16*	0.21	4	40
	対照	24	9.66	0.14	5	
	CAZ-AVI	24	4.72	0.38	5	
PSA1- 25	対照	0	6.21*	0.42	4	40
	対照	24	10.01	0.13	5	
	CAZ-AVI	24	5.51	0.94	5	

【0097】

【表 10 - 3】

PSA 1-29	対照	0	6.28*	0.52	5
	対照	24	9.4	0.09	4
	CAZ-AVI	24	4.89	0.85	4
PSA 3-9	対照	0	6.45*	0.09	4
	対照	24	7.77	0.93	4
	CAZ-AVI	24	7.26	0.91	4
PSA 11-54	対照	0	6.02*	0.1	4
	対照	24	9.88	0.08	5
	CAZ-AVI	24	4.46	0.43	3
PSA 7-6	対照	0	5.34*	0.65	4
	対照	24	8.78	0.41	5
	CAZ-AVI	24	3.19	0.26	4
PSA 14-28	対照	0	5.55*	0.31	5
	対照	24	7.9	0.01	4
	CAZ-AVI	24	6.52	0.31	5

## 【0098】

インビボ有効性：セフタジジムの方向付けられた E L F f T &gt; M I C 試験

方向付けられた E L F f T > M I C 有効性試験の結果を表 11 および図 9 において示す。試験は好中球減少動物において実施された。投与の開始時の対照マウスにおけるそれぞれの細菌密度は  $5.89 \pm 0.301 \log_{10} CFU$  であり、24時間後に  $8.75 \pm 0.931 \log_{10} CFU$  まで増大した。分離株を 32 および  $128 \mu g / mL$  の範囲の間のセフタジジム M I C に基づいて選択した。活性を  $32 \mu g / mL$  の M I C を有する分離株に対して観察した。有効性は  $64 \mu g / mL$  の M I C を有する分離株に対して変化しやすく；  $128 \mu g / mL$  の M I C を有する分離株はセフタジジム単剤療法計画を用いた際にほとんど～全く活性を示さなかった。

## 【0099】

10

20

## 【表11】

表11. 好中球減少性肺感染モデルにおける方向付けられたE L F f T > M I C セフタジジム計画を利用したインビボ有効性試験の結果。\*投与の開始時の細菌密度を表す0時間の対照データ。

分離株番号	群	時点(h)	変化 log CFU*		肺の数
			平均	SD	
PSA 1384	対照	0	5.86*	0.14	5
	対照	24	7.61	0.16	4
	CAZ	24	4.4	0.48	4
PSA 1383	対照	0	5.77*	0.09	4
	対照	24	7.29	0.48	4
	CAZ	24	3.73	0.42	5
PSA 1386	対照	0	5.79*	0.4	5
	対照	24	9.67	0.12	5
	CAZ	24	5.98	0.44	6
PSA 1388	対照	0	5.86*	0.05	4
	対照	24	8.39	0.17	5
	CAZ	24	5.54	0.8	3
PSA 968	対照	0	5.98*	0.29	5
	対照	24	9.76	0.07	5
	CAZ	24	4.45	0.22	5
PSA 1387	対照	0	6.39*	0.19	5
	対照	24	9.45	0.3	5
	CAZ	24	4.23	0.17	3
PSA 1389	対照	0	5.68*	0.21	4
	対照	24	9.67	0.06	5
	CAZ	24	6.3	0.34	4
PSA 1382	対照	0	5.91*	0.23	4
	対照	24	8.64	0.31	5
	CAZ	24	6.42	1.37	5
PSA 1394	対照	0	5.58*	0.09	3
	対照	24	7.73	0.28	5
	CAZ	24	5.96	1.4	5

## 【0100】

## 結論

マウス肺感染モデル内で、セフタジジム - アビバクタムの組み合わせは宿主の免疫状態に関わらず肺内でのかなりの濃度をもたらす。以前に決定されたセフタジジム - アビバクタムの計画を利用して、M I C 3 2 μ g / m L である分離株に対して有効性を観察し、ここで E L F f T > M I C 1 9 % であった。これらの観察を考慮すると、肺内での必要とされる f T > M I C は以前にセファロスポリン類に関して考えられたおおよそ 6 0 % より小さくてよい。確かに、注目すべき E L F f T > M I C が存在しない場合、その組み合わせに関する 6 4 μ g / m L の M I C において、セフタジジム - アビバクタムは有効性をもたらさない。セフタジジムの方向付けられた E L F f T > M I C の結果も、E L F f T > M I C が 1 2 % である 3 2 μ g / m L の M I C に対して観察された活性ならびに 6 4 および 1 2 8 μ g / m L の M I C において活性が変化しやすい - ないことにより、

10

20

30

40

50

これが真実である可能性があることを実証している。

【0101】

実施例4：好中球減少大腿モデル

C D - 1 好中球減少マウスにおおよそ  $10^6$  c f u の - ラクタマーゼ産生綠膿菌株を大腿において感染させた。2時間後にセフタジジム単独（様々な用量で2時間ごと）を用いる24時間の処置を開始し、c f u を大腿において決定してその曝露応答関係を確立した。アビバクタムの完全用量分割試験を2種類の株（セフタジジムMIC32および64 mg / L）に関して実施した。2時間ごとのアビバクタムの曝露応答を別の6種類の綠膿菌株（セフタジジムMIC64～128 mg / L）に関して決定した。E<sub>max</sub> モデルを用量およびPK/PD指數（PDI）応答に当てはめて、結果として静的作用、1および2-10g<sub>10</sub> 殺菌をもたらす単独およびアビバクタムとの組み合わせでのセフタジジムのPDI値を決定した。アビバクタムに関して、仮想インビポMIC（閾値濃度、C<sub>T</sub>）より上の投与間隔の%時間である%fT > C<sub>T</sub> を計算した（0.25、1および4 mg / L の C<sub>T</sub>）。

【0102】

単剤療法に関するセフタジジムの静的%fT > MICは0～38%であり、一部の株はより低い%fT > MICを必要とする。アビバクタムは全ての株に関してセフタジジムの静的%fT > MICを低減した。用量分割試験において、アビバクタムに関する最高のPDI相関は%fT > 1 mg / L の C<sub>T</sub> に関して観察された。1 mg / L の C<sub>T</sub> において、30.2～74.1の%fT > C<sub>T</sub> が必要とされた。別の6種類の株に関して、平均%fT > C<sub>T</sub> 1 mg / L は36.3%であった（14.1～62.5）。静的作用（static effect）に関して必要とされる推定値は部分的にセフタジジムの用量に依存していた（セフタジジムの用量がより高い場合、より低い値が必要とされた）。

【0103】

アビバクタムの作用は主に閾値%fT > C<sub>T</sub> 1 mg / L より上の時間に依存し、セフタジジムと同時に与えられた場合、36.3%の平均値であった。セフタジジムのより低い用量において、相対的に高い曝露が必要とされた。

【0104】

材料および方法

抗細菌薬：

セフタジジム（CAZ）

AstraZeneca (ex GSK) により提供された

ロット番号：G263770、

有効期限：2012年12月5日

製造日：2010年12月6日

CAS番号：78439-06-2

効力：77.2%

アビバクタム

AstraZeneca (ex Dr Reddy)

ロット番号：AFCH005151 (07113P028)、分析番号：A1002C

Q055

有効期限：2013年3月

効力：91.7%

細菌株および感受性試験：

様々な臨床的に関連する源から得られた7種類の十分に特性付けられたセフタジジム耐性綠膿菌株を、表1において示したような実験において用いた。MICをより早期のインビトロチエッカーボード試験(Berkhout & Mouton 2013 CAZ-AVI-M1-061)から得て、それはISOの指針（SIO2006）に従う微量希釈により決定された。この方法はCLS/I互換性である。

【0105】

10

20

30

40

50

**動物：**

4 ~ 5 週齢、体重 20 ~ 25 g の非近交系メス C D - 1 マウス (Charles River、オランダ) をその実験において用いた。感染実験の前に果粒球減少を 2 用量の皮下のシクロホスファミド (一方を 4 日前に (150 mg / kg) 、他方を 1 日前に (100 mg / kg) ) により誘導した。

**【0106】**

その動物を、飲料および飼料を自由に供給する標準的な条件下で収容し、1 日 1 回、および免疫抑制後に 1 日あたり 2 ~ 3 回調べた。動物試験は欧州共同体の推奨 (指令 86/609/E E C、1986 年 11 月 24 日) に従って実施され、全ての動物の手順はラドバウド大学動物福祉委員会により承認された (R U - D E C 2012 - 003)。

10

**【0107】****感染：**

好中球減少マウスに、動物あたり 2 種類の緑膿菌株を、一方を左大腿において、一方を右大腿において感染させた。およそ  $10^5 \sim 10^6$  個の細菌からなる 0.05 mL の細菌懸濁液を筋内接種した。増大する用量のセフタジジムまたは生理食塩水 (対照) を用いた処置 (全ての用量は皮下投与される 0.1 mL である) を、 $t = 0$  時間 (感染の開始の 2 時間後) において、24 時間の期間の間継続する 2 時間ごとの投与計画により開始した。全ての投与計画は少なくとも 2 匹の動物において実施された。 $t = 0$  時間ににおいて、2 匹のマウスを人道的に屠殺して処置の直前の最初の接種物を決定した。全ての他の動物は、動物福祉規則に従って、動物の福祉がより早期の終了が必要であることを示さない限り、 $t = 24$  時間ににおいて屠殺された。大腿を採取し、2 mL のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS; NaCl 8.00 g / L, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> \* 2H<sub>2</sub>O 1.44 g / L, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.26 g / L, pH 7.2 ~ 7.4) を含有する予め冷却した 10 mL のプラスチックチューブ (Transport Tube, Omnilabo, NL) に移した。続いて、大腿を Ultra-Turrax (IKA Labortechnik、ドイツ) を用いてすり潰した。10 倍希釈系列を調製し、希釈あたり  $3 \times 10 \mu\text{L}$  をまいた (Chromagar, Biomerieux, NL)。次の日に、コロニーを計数して大腿あたりの cfu の数を計算した。次いで薬物の作用を  $t = 24$  時間および  $t = 0$  時間ににおける  $\log_{10} [\text{cfu} / \text{大腿}]$  値 (2 匹のマウスの平均値) 間の差として決定し、“dcfu” として表した。

20

**【0108】****抗生素質濃度の測定**

血液を血漿から冷却遠心分離機を用いて分離した。試料を分けて -80 °C で保管した。セフタジジムおよびアビバクタムの濃度が AstraZeneca (マサチューセッツ州ウォルサム) の薬物代謝および薬物動態グループにより決定され、定量化的下限はセフタジジムに関して 1.5 ng / mL およびアビバクタムに関して 1.8 ng / mL であった。タンパク質結合は、平衡透析チャンバー中で決定し、LC-MS / MS により分析した際に、セフタジジムに関して 10 % およびアビバクタムに関して 8 % であった。

30

**【0109】****組み合わせ投与スキームの評価および検証**

40

実験的大腿感染を有する好中球減少マウスにおけるアビバクタムの曝露 - 応答関係を、結果としてセフタジジム処置の 24 時間後に特定の株の最初の接種物と比較して 1 ~ 210 g<sub>10</sub> の cfu の増大をもたらすセフタジジムの固定された投与計画による処置の下で決定した。この計画は、アビバクタムの作用における変化に対する感受性のために選択された。投与されるアビバクタムの量は頻度および用量において変動した。セフタジジムおよびアビバクタムの曝露を、MicLab 2.36 (Medimatics、マーストリヒト、オランダ) を用いて、薬物動態研究から得た薬物動態パラメーターの推定値を用いて決定した。模擬実験において、セフタジジムに関して 10 % およびアビバクタムに関して 8 % のタンパク質結合が用いられた。薬物の作用を  $t = 24$  時間および  $t = 0$  時間ににおける  $\log_{10} [\text{cfu} / \text{大腿}]$  値 (2 匹のマウスの平均値) 間の差として決定し、d

50

$c_{f,u}$ として表した。遊離薬物濃度を全ての計算において用いた。 $E_{max}$ モデル（または線形回帰）を用量およびPK/PD指數（PD<sub>I</sub>）応答に当てはめて、結果として静的（または特定の明記されたlog-殺菌）作用をもたらす単独およびアビバクタムとの組み合わせでのセフタジジムのPD<sub>I</sub>値を決定した。アビバクタムに関して、閾値濃度C<sub>T</sub>より上の投与間隔の%時間である%<sub>fT</sub> > C<sub>T</sub>を、0.25、1および4mg/LのC<sub>T</sub>に関して計算した。C<sub>T</sub>値はインビトロでのアビバクタムの活性に基づいて選択され、4mg/Lが感受性試験において用いられたが、より低い濃度もインビトロチェックカード試験においておよび腸内細菌科を用いた中空纖維モデルにおいて決定した際に有効であった(Nichols W, Levasseur P, Li J, Das S. 2012. A threshold concentration of avibactam (AVI) during the pharmacokinetic decline phase, below which -lactamase inhibition in Enterobacteriaceae becomes ineffective. 第52回抗微生物剤および化学療法に関する科学間(Inter science)会議における口演、カリフォルニア州サンフランシスコ、Abstract #A 1760)。

【0110】

【表12】

表12：セフタジジムおよびアビバクタムの薬力学的試験のために用いられた緑膿菌株

分離株番号	耐性の要約（既知である場合）	MIC CAZ mg/L	MIC CAZ-AVI* mg/L	静的 %fT > MIC (CAZ)
1	ニトロセフィナーゼ(nitrocefinase)活性'++'; AmpC転写産物過剰発現; β-ラクタマーゼ遺伝子型: bla <sub>AmpC</sub> , bla <sub>PoxB</sub> ; クラスA-, クラスB-	128	8	作用なし
3	ニトロセフィナーゼ活性ペースライン: AmpC転写産物基底; β-ラクタマーゼ遺伝子型: bla <sub>AmpC</sub> , bla <sub>PoxB</sub> , bla <sub>TEM-24(CAZ-6)</sub> , クラスB-	64	2	0
5	ニトロセフィナーゼ活性'++++'; AmpC転写産物過剰発現; β-ラクタマーゼ遺伝子型: bla <sub>AmpC</sub> , bla <sub>PoxB</sub> ; クラスA-, クラスB-	128	8	3
7	ニトロセフィナーゼ活性'+++'; AmpC転写産物過剰発現; β-ラクタマーゼ遺伝子型: bla <sub>AmpC</sub> , bla <sub>PoxB</sub> ; クラスA-, クラスB-	64	4	7.2
11	OprD-, AmpCcon, クラスA-, クラスB-	128	16	作用なし
18	OprD-, AmpCind?, クラスA-, クラスB-	32	2	9
19	OprD-, AmpCcon, クラスA-, クラスB-	64	4	38

実験において用いられた緑膿菌株は、インビトロにおけるMICおよびインビトロにおけるチェックカードの結果に基づいて選択された。CAZ=セフタジジム、CAZ-AV<sub>I</sub>=セフタジジムおよびアビバクタムの組み合わせ、\*4mg/Lのアビバクタムにおいて決定されたMIC CAZ-AV<sub>I</sub>。

【0111】

10

20

30

40

## 【表13】

表13：用量分割実験の設計。

セフタジジムおよびアビパクタムの組み合わせた計画による好中球減少CD-1メスマウスの処置に関する用

量分割の設計の例。それぞれの群は2匹のマウスからなり、最初の接種物と比較して $210g_{10}$ の増大に基づ

いて2時間ごとに一定用量のセフタジジムおよびスケジュールに示したようなアビパクタムを与えられた。

実時間群	12uur	14uur	16uur	18uur	20uur	22uur	24uur	2uur	4uur	6uur	8uur	10uur
Gr 1	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gr 2	64	0	0	0	0	0	64	0	0	0	0	0
Gr 3	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
Gr 4	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gr 5	32	0	0	0	0	0	32	0	0	0	0	0
Gr 6	32	0	0	32	0	0	32	0	0	32	0	0
Gr 7	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gr 8	16	0	0	0	0	0	16	0	0	0	0	0
Gr 9	16	0	0	16	0	0	16	0	0	16	0	0
Gr 10	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0
Gr 11	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gr 12	8	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0
Gr 13	8	0	0	8	0	0	8	0	0	8	0	0
Gr 14	8	8	0	8	8	0	8	8	0	8	8	0
Gr 15	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gr 16	4	0	0	4	0	0	4	0	0	4	0	0
Gr 17	4	0	4	0	4	0	4	0	4	0	4	0
Gr 18	4	4	0	4	4	0	4	4	0	4	4	0
Gr 19	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Gr 20	C2hrs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gr 21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gr 22	FZ	FZ	FZ	FZ	FZ	FZ						

Gr、群；FZ、生理食塩水；uur、時間(hour)；C、対照。用量の単位はmg/kgである。

## 【0112】

10

20

30

## 【表14】

表14：セフタジジムの予め決定された一定の投与と組み合わせた場合の大腸感染マウスの処置における緑膿菌の6種類の株に関する静止(stasis)の24時間応答と関係するアビバクタムの曝露

株	MIC mg/L	用量 CAZ mg/kg	TDD AVI mg/kg	log TDD AVI	%fT>C <sub>T</sub> 1
7	64	64	267.47	2.43	50.4
18	32	64	58.91	1.77	24.2
5	128	64	33.59	1.53	14.1
11	128	64	77.88	1.89	29.1
1	128	32	123.70	2.09	37.2
19	64	32	541.34	2.73	62.5
平均					36.3
標準偏差					17.8

C<sub>T</sub>1 = 1 mg/L の閾値濃度、TDD = 総1日量、CAZ = セフタジジム、AVI = アビバクタム

## 【0113】

## 【表15】

表15：マウスの2時間ごとのセフタジジムおよび2時間ごとのアビバクタムによる処置の非線形回帰(E<sub>max</sub>モデル)の結果

株	1	5	7	11	18	19
最大	1.26 (1.44)	=0.70	1.81 (0.29)	1.40 (0.50)	0.83 (0.36)	2.46 (0.22)
最小	=-727.5 (=605114)	-3.25 (0.95)	-2.83 (1.41)	-2.95 (0.41)	-2.36 (0.23)	-1.42 (0.46)
EC50	=8.14e9	123.00	417.90	113.50	88.34	491.00
Hillの傾き (Hill slope)	=-0.35)	-1.185 (0.86)	-1.01 (0.41)	-1.98 (0.86)	-2.60 (1.16)	-5.75 (3.57)

カッコ内は標準誤差

## 【0114】

## 結果

表12において示したように、単剤療法の間のセフタジジムの静的%fT>MICは0~38%であった。最も耐性の高い株に関しては作用を観察することができず、より低い%fT>MICが必要とされた。これは、より低い%fT>MICが一部の高度に耐性な株に関して必要であることを示している。アビバクタムは全ての株に関してセフタジジムの静的%fT>MICを低減した。

## 【0115】

完全用量分割試験の設計を表13において示す。図10は、アビバクタムの完全用量分割試験に提出された2種類の株の結果を示す。指数C<sub>max</sub>、AUC/MICおよび用量のそれぞれがいくらかの相関を示したが、図の目視検査は、%fT>C<sub>T</sub>はいくらかより優れた予測因子であるが、かなりの変動が存在するようであるという結論をもたらす。これは、%fT>C<sub>T</sub>がこの設定における結果を決定する唯一の因子ではないことを示している。図はC<sub>T</sub>の3つの濃度に関する%fT>C<sub>T</sub>を示している。%fT>C<sub>T</sub> 1 mg/Lは0.25 mg/Lおよび4 mg/Lよりもいくらか優れているようである。1 mg/Lの濃度において、静菌作用を支持するために30.2(株7)または74.1(株18)の%fT>C<sub>T</sub>が必要であった。

10

20

30

40

50

## 【0116】

固定されたセフタジジムの投与計画と共に様々な用量のアビバクタムを用いて静的作用に達するために必要とされる用量を、6種類の株に関して決定した（図11）。これらの結果から、% f T > C<sub>T</sub> 1 mg / L をそれぞれの株に関して決定した。平均% f T > C<sub>T</sub> は 36.3 % であった（14.1 ~ 62.5）（表14）。静的作用のために必要とされる推定値は部分的にセフタジジムの用量に依存していた（その株のMICに関してセフタジジムの用量が比較的高かった場合、より低い値が必要とされた）。

## 【0117】

表15は、6種類の綠膿菌株に関する非線形回帰分析の結果を示す。その推定値は一部の場合においてかなりの標準誤差を示している。

10

## 【0118】

実施例5：実験的肺炎を有する好中球減少メスCD-1マウスにおけるセフタジジムおよびアビバクタムの薬力学

CD-1好中球減少マウスに、軽度の麻酔下で鼻孔を通す滴下注入により肺においておよそ 10<sup>6</sup> cfu で感染させた。2時間後にセフタジジム単独（様々な用量で2時間ごと）を用いる24時間の処置を開始し、cfuを肺において決定してその曝露応答関係を確立した。セフタジジム単剤療法実験において 210 g<sub>10</sub> の増殖を許した最大曝露であったセフタジジム曝露において、アビバクタムをそれぞれ 32 および 128 mg / L のセフタジジムに関するMICを有する2種類の株に関して2倍に増大する用量で2時間ごとまたは8時間ごとに与えた。アビバクタムの完全用量分割試験を2種類の株に関して2つの異なるセフタジジムの用量レベルで実施し；加えて、2時間ごとのアビバクタムの有効性を別の2種類の株に関して決定した。E<sub>max</sub> モデルを用量およびPK/PD指數（PD<sub>I</sub>）応答に当てはめて、結果として静的作用、1-および 2-10 g<sub>10</sub> 殺菌をもたらす単独およびアビバクタムとの組み合わせでのセフタジジムのPD<sub>I</sub> 値を決定した。アビバクタムに関して、仮想インビポ閾値濃度であるC<sub>T</sub>より上の投与間隔の%時間である% f T > C<sub>T</sub> を計算した（0.25、1 および 4 mg / L の C<sub>T</sub>）。

20

## 【0119】

アビバクタムに関する曝露応答関係（R<sup>2</sup> = 0.54 ~ 0.86）は、2時間ごとは8時間ごとよりも有効であり、2種類の株に関してその組み合わせの静的作用を得るために1日量を2.7および10.1倍低減することを示した。これは 20.1 の平均% f T > C<sub>T</sub> 1 mg / L (16.1 ~ 23.5 の範囲) に対応する。用量分割試験において、アビバクタムに関する最高のPD<sub>I</sub> 相関は% f T > C<sub>T</sub> 1 mg / L に関して観察された。静的作用のために必要なアビバクタム曝露の推定値は部分的にセフタジジムの用量に依存していた（セフタジジムの用量がより高い場合、より低い値が必要とされる）。2種類の対照株に関して、% f T > C<sub>T</sub> 1 mg / L の推定値は 22.4 および 21.6 % であった。

30

## 【0120】

結論として、アビバクタムの作用は用量頻度に依存し；低下した頻度により低下した作用が観察された；作用に相關していた主なPK/PD指數は、閾値 C<sub>T</sub> より上の時間であった。ほとんどの株に関して、静的作用に関する% f T > 1 mg / L の C<sub>T</sub> は 16 ~ 25 % であった。

40

## 【0121】

アビバクタムの最小作用濃度を定めるため、閾値濃度 C<sub>T</sub> に基づいて新規の薬力学的指數を導入した。このパラメーターは、結果としてインビポで有意な作用をもたらすアビバクタムの閾値濃度を表す。結果的に、薬力学的作用のために必要であるアビバクタムの曝露をこのパラメーターを用いて表すことができる。従って、アビバクタムの曝露は - ラクタム、この試験ではセフタジジムの% f T > MIC に類似して薬力学的指數% f T > C<sub>T</sub> として表される。セフタジジムに類似して、% f T > C<sub>T</sub> の推定値は C<sub>T</sub> 自体に依存する。しかし、- ラクタムのMICは通常はインビトロのデータから既知であるが、C<sub>T</sub> は既知ではない。本明細書で示した実験において、経験的に最適値を選択するために、C<sub>T</sub> の試験値が用いられた： 0.25、1 および 4 mg / L。理論値は現在既知ではない。

50

## 【0122】

この試験において、肺感染症を有する好中球減少マウスモデルを用いて、アビバクタムの異なる投与計画を比較することにより緑膿菌に関する2時間ごとのセフタジジムの固定された投与頻度によるアビバクタムの曝露・応答関係を決定した。

## 【0123】

材料および方法

抗細菌薬：

セフタジジム（C A Z）

A s t r a Z e n e c a ( e x G S K ) により提供された

ロット番号：G 2 6 3 7 7 0、

10

有効期限：2012年12月5日

製造日：2010年12月6日

C A S 番号：7 8 4 3 9 - 0 6 - 2

効力：77.2%

アビバクタム

A s t r a Z e n e c a ( e x D r R e d d y )

ロット番号：A F C H 0 0 5 1 5 1 ( 0 7 1 1 3 P 0 2 8 )、分析番号：A 1 0 0 2 C

Q 0 5 5

有効期限：2013年3月

効力：91.7%

20

細菌株および感受性試験：

様々な臨床的に関連する源から得られた7種類の十分に特性付けられたセフタジジム耐性緑膿菌株を、示したような実験において用いた。M I C はより早期のインビトロチエッカーボード試験（A s t r a Z e n e c a 研究報告番号 C A Z - A V I - M 1 - 0 6 1 ）において決定され、それはI S O の指針（S I O 2 0 0 6 ）に従う微量希釈により決定された。この方法はC L S I 互換性である。

## 【0124】

動物：

4～5週齢、体重20～25gの非近交系メスC D - 1マウス（C h a r l e s R i v e r、オランダ）をその実験において用いた。感染実験の4日前（150mg/kg）および1日前（100mg/kg）に果粒球減少を2用量の皮下のシクロホスファミドにより誘導した。

30

## 【0125】

その動物を、飲料および飼料を自由に供給する標準的な条件下で収容し、1日1回、および免疫抑制後に1日あたり2～3回調べた。動物試験は欧州共同体の推奨（指令86/609/E E C、1986年11月24日）に従って実施され、全ての動物の手順はラドバウド大学動物福祉委員会により承認された（R U - D E C 2 0 1 2 - 0 0 3 ）。

## 【0126】

感染：

好中球減少マウスに、動物あたり1種類の緑膿菌株を感染させた。およそ $10^5 \sim 10^6$ 個の細菌からなる0.05mLの細菌懸濁液をイソフルランによる軽度の麻酔下で注射器を用いて鼻内に接種した。皮下投与される増大する用量の0.1mLのセフタジジムまたは生理食塩水（対照）を用いた処置を、感染の開始の2時間後（t = 0時間）において、24時間の期間の間継続する2時間ごとの投与計画により開始した。全ての投与計画は少なくとも2匹の動物において実施された。t = 0時間において、2匹のマウスを人道的に屠殺して処置を開始する直前の最初の接種物を決定した。全ての他の動物は、動物福祉規則に従って、動物の福祉がより早期の終了が必要であることを示さない限り、t = 24時間において屠殺された。肺を採取し、2mLのリン酸緩衝生理食塩水（P B S；NaCl 8.00g/L、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>\*2H<sub>2</sub>O 1.44g/L、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.26g/L、pH 7.2～7.4）を含有する予め冷却した10mLのプラスチックチ

40

50

ユーブ(Transport Tube, Omnilabo, NL)に移した。続いて、肺をUltra-Turrax(IKA Labortechnik、ドイツ)を用いてすり潰した。10倍希釀系列を調製し、希釀あたり $3 \times 10 \mu\text{L}$ をまいた(Chromagar, Biomerieux, NL)。次の日に、コロニーを計数して肺あたりのcfuの数を計算した。

#### 【0127】

##### データ分析：

実験的肺炎を有する好中球減少マウスにおけるアビバクタムの曝露-応答関係を、結果としてセフタジジム処置の24時間後に特定の株の最初の接種物と比較して $1 \sim 210 \log_{10}$ のcfuの増大をもたらすセフタジジムの最高用量の固定された投与計画による処置の下で決定した。この計画は、アビバクタムの作用における変化に対する感受性のために選択された。投与されるアビバクタムの量は頻度および用量において変動した。セフタジジムおよびアビバクタムの曝露を、MicLab 2.36ソフトウェア(Medimatics、マーストリヒト、オランダ)を用いて、薬物動態研究(AstraZeneca研究報告番号CAZ-AVI-M1-061)から得た薬物動態パラメーターの推定値を用いて決定した。模擬実験において、セフタジジムに関して10%およびアビバクタムに関して8%のタンパク質結合が用いられた。薬物の作用を $t = 24$ 時間および $t = 0$ 時間における $\log_{10} \text{cfu}$ 値(2匹のマウスの平均値)間の差として決定し、dcfuとして表した。遊離薬物濃度を全ての計算において用いた。 $E_{max}$ モデル(または線形回帰)を用量およびPK/PD指數(PDI)応答に当てはめて、セフタジジム単独の、および別にセフタジジムとの組み合わせでのアビバクタムのPDI値を決定した。アビバクタムに関して、閾値濃度 $C_T$ より上の投与間隔の%時間である%FT >  $C_T$ を、0.25、1および4mg/Lの $C_T$ に関して計算した。 $C_T$ 値はインピトロでのアビバクタムの活性に基づいて選択され、4mg/Lが感受性試験において用いられたが、より低い濃度もインピトロチェックカード試験において決定した際に有効であった。

#### 【0128】

##### 結果

表11は、用いた株の特徴および単剤療法の有効性を示す。単剤療法の間のセフタジジムの静的%FT > MICは0~38%であった。最も耐性の高い株に関しては作用を観察することができなかった。一方で、より低い%FT > MICが一部の高度に耐性の株に関して必要であるようであった。アビバクタムは全ての株に関してセフタジジムの静的%FT > MICを低減した。

#### 【0129】

2時間ごとまたは8時間ごとのアビバクタムに関する曝露応答曲線( $R^2 = 0.54 \sim 0.86$ )は、2時間ごとの計画は8時間ごとの計画よりも有効であることを示した(図12)。マウスをセフタジジムに曝露した際に結果として静的作用をもたらすアビバクタムの1日量は、2時間ごとのアビバクタムに関して8時間ごとよりも、株11および18に関してそれぞれ2.7および10.1倍低かった。これは20.1%(16.1~23.5の範囲)のアビバクタムに関する全体平均%FT >  $C_T$  1mg/Lに対応していた(表16)。表17は、 $E_{max}$ モデル当てはめのパラメーターの推定値を示す。

#### 【0130】

図13は、アビバクタムの完全用量分割試験に提出された2種類の株の結果を示す。指數 $C_{max}$ 、AUC/MICおよび用量のそれぞれがいくらかの相関を示したが、図の目視検査は、%FT >  $C_T$ はいくらかより優れた予測因子であるがかなりの変動が存在するという結論をもたらした。これは、%FT >  $C_T$ がこの設定における結果を決定する唯一の因子ではないことを示している。図は $C_T$ の3つの濃度に関する%FT >  $C_T$ を示している。%FT >  $C_T$  1mg/Lは0.25mg/Lおよび4mg/Lよりもいくらか優れた予測因子であるようであった。しかし、厳密な閾値をこの図から決定することはできない。静的作用のために必要とされる推定値は、部分的にセフタジジムの用量に依存していた(セフタジジムの用量がより高い場合、より低い値が必要とされた)。

10

20

30

40

50

## 【0131】

図14は、様々な用量のセフタジジムで2時間ごとに処置した際の4種類の緑膿菌株(7、5、19および1)に関するアビバクタムの曝露応答関係を示す。4種類の緑膿菌株の2種類は、下の2つのパネルから観察されるように、予想されたよりも大きいアビバクタムへの応答を示した。表18は、 $\log_{10} (c_f u / \text{組織試料})$ における変化=0または24時間にわたる静止に関する4種類の株の% $fT > C_T 1 \text{ mg/L}$ アビバクタムの推定値を提供する。予測されたよりも優れた作用を示した株1および19に関しては、これを信頼できるように推定することができなかった。他の2種類の株に関しては、それは21.4および19.4%であった。

## 【0132】

10

## 【表16】

表16：2時間ごとにセフタジジムならびに2時間ごとおよび8時間ごとにアビバクタムで処置したマウスにおけるアビバクタムの% $fT > C_T 1 \text{ mg/L}$

株	MIC mg/L	用量 CAZ mg/kg	TDD AVI 2時間ごと mg/kg	log TDD AVI 2時間ごと mg/kg	TDD AVI 8時間ごと mg/kg	log TDD AVI 8時間ごと mg/kg	% $fT > C_T 1$ 2時間ごと	% $fT > C_T 1$ 8時間ごと
18	32	16	56.65	1.75	150.57	2.18	23.5	16.1
11	128	16	45.65	1.66	463.29	2.67	19.7	20.9
平均							21.6	18.5
標準偏差							2.7	3.4

$C_T$ =閾値濃度(仮想インピボ阻止濃度)、TDD= 総1日量、CAZ= セフタジジム、AVI= アビバクタム

## 【0133】

20

30

## 【表17】

表17：2時間ごとにセフタジジムおよび2時間ごとまたは8時間ごとにアビバクタムを用いた処置による作用の非線形回帰（Emaxモデル）パラメーター推定値（SE）

2時間ごと		
株	18	11
最大	2.56 (0.68)	1.60 (1.15)
最小	-2.51 (0.53)	-2.57 (1.92)
EC <sub>50</sub>	56.38	69.55
Hill の傾き	-4.62 (4.11)	-1.13 (1.55)

8時間ごと		
株	18	11
最大	3.45 (0.66)	1.91 (0.73)
最小	-2.79 (1.11)	-2.93 (23.38)
EC <sub>50</sub>	133.30	505.80
Hill の傾き	-1.77 (0.95)	-4.92 (52.91)

## 【0134】

## 【表18】

表18：2時間ごとにセフタジジムおよびアビバクタムを用いて処置したマウスに関する

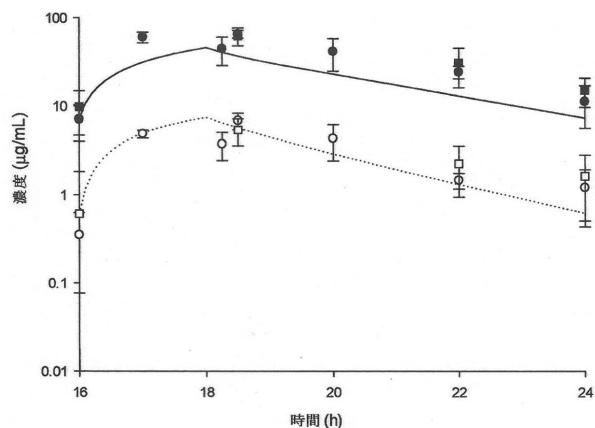
4種類の緑膿菌株の曝露一応答

24時間における静止：すなわち  $d_{10} \text{ mg } f_u (E) = 0$  の点における遊離薬物濃度が  $4 \text{ mg/L}$  (セフタジジム) および  $1 \text{ mg/L}$  (アビバクタム) を超える時間の%の決定。

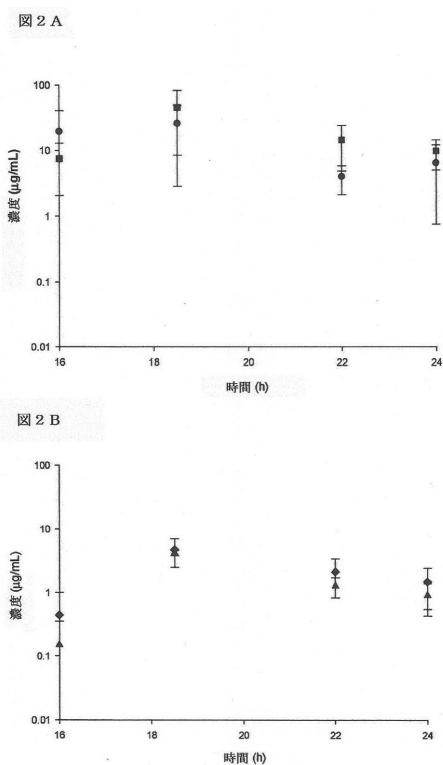
株	MIC mg/L	用量 CAZ mg/kg	%fT>4mg/L CAZ	TDD AVI mg/kg	log TDD AVI	%fT>C <sub>T</sub> 1
7	64	16	34.6	50.12	1.7	21.4
5	128	64	63.5	44.9	1.65	19.4
19	64	32	49.3			-
1	128	32	49.3	2.38	0.38	-
平均			49.1			20.4
標準偏差			11.8			1.4

C<sub>T</sub> = 閾値濃度(仮想インピボ阻止濃度)、TDD = 総1日量、CAZ = セフタジジム、AVI = アビバクタム

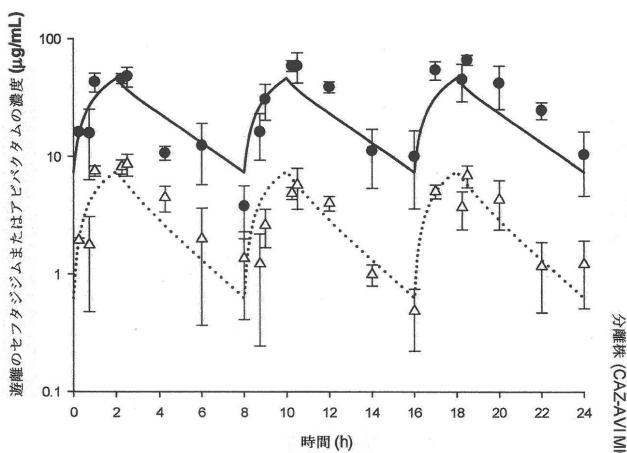
【図1】



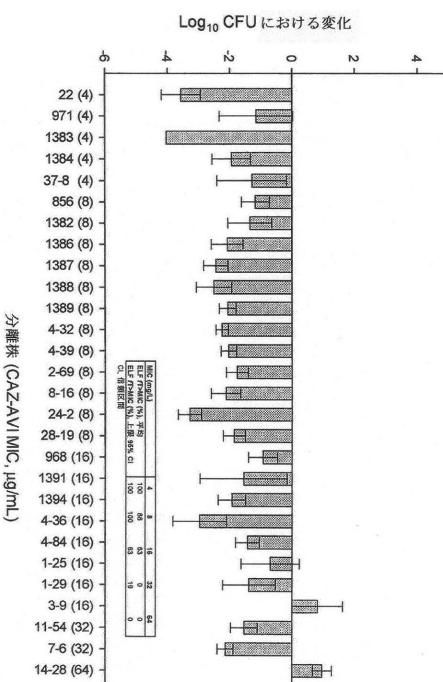
【図2】



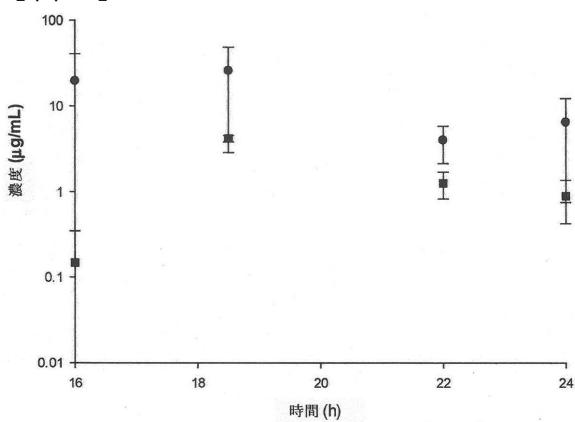
【図3】



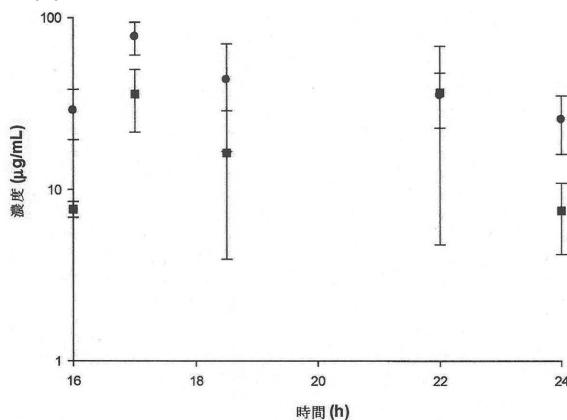
【図5】



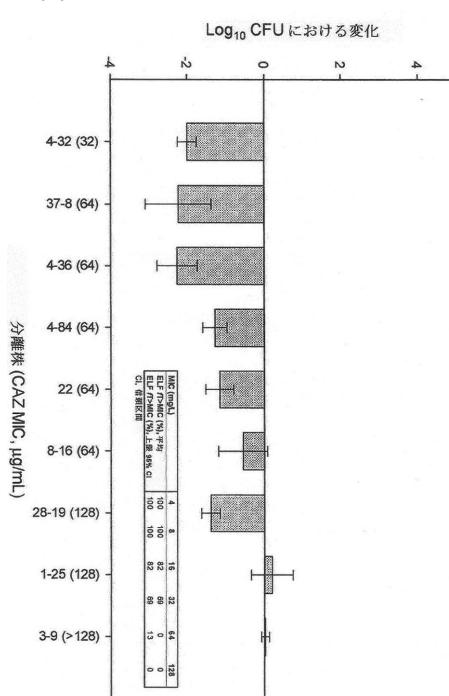
【図4】



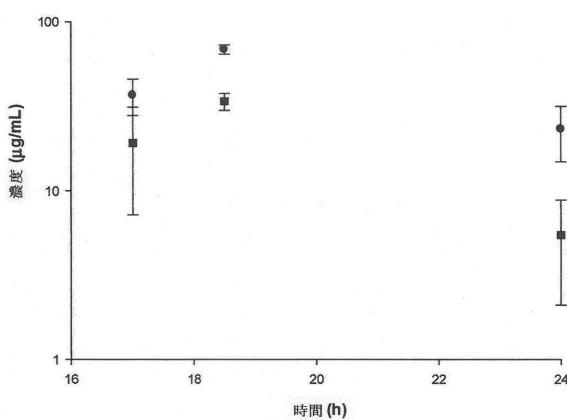
【図6】



【図7】



【図8】

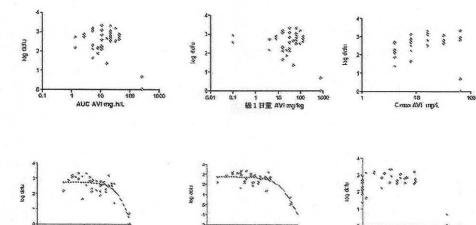


【図10】

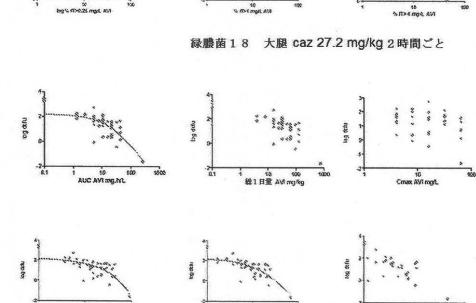
図10：セフタジムで2時間ごとに処置された大腿感染マウスにおけるアビパクタムの曝露応答：用量分割

上のパネル：緑膿菌株7 (MIC CAZ=64 mg/L, MIC CAZ-AVI=4 mg/L)  
下のパネル：綠膿菌株18 (MIC CAZ=32 mg/L, MIC CAZ-AVI=2 mg/L)

緑膿菌7 大腿 caz 27.2 mg/kg 2時間ごと



緑膿菌18 大腿 caz 27.2 mg/kg 2時間ごと

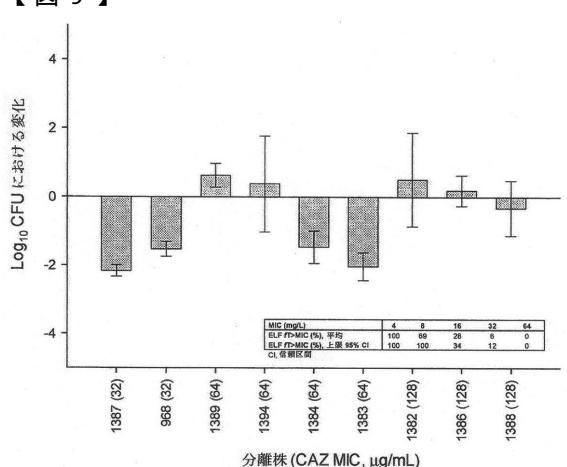


C A Z = セフタジム、A V I = アビパクタム。

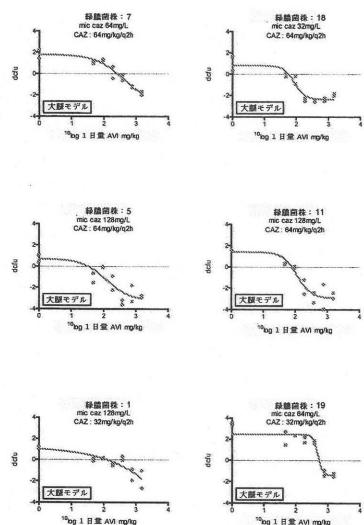
d c f u : 最初の接種物と比較した c f u における変化

A U C = 濃度時間面積下面積

【図9】



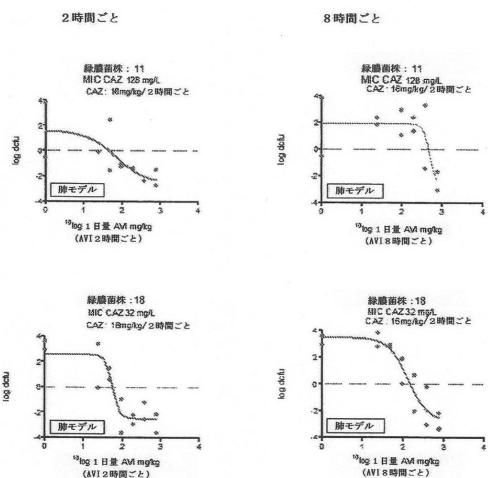
【図11】



CAZ = セフタジム、AVI = アビパクタム、

d c f u : 最初の接種物と比較した c f u における変化

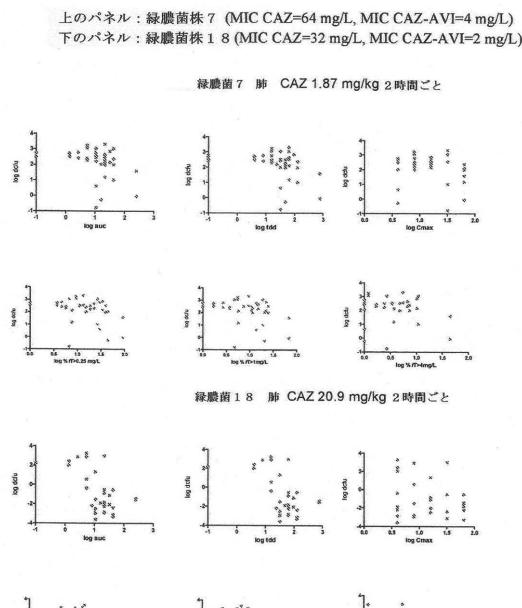
【図12】



CAZ = セフタジム、AVI = アビパクタム、

d c f u : 最初の接種物と比較した c f u における変化

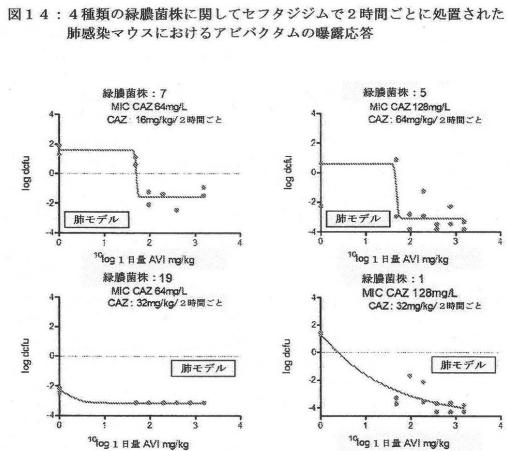
【図13】



CAZ = セフタジム、AVI = アビパクタム、

d c f u : 最初の接種物と比較した c f u における変化

【図14】



d c f u : 最初の接種物と比較した c f u における変化

---

フロントページの続き

- (72)発明者 ダス , シャンパ  
イギリス国チェシャー エスケイ 10・4ティージー , マックルズフィールド , オルダリー・パーク , アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー
- (72)発明者 リ , ジアンゴ  
アメリカ合衆国デラウェア州 19850 , ウィルミントン , コンコード・パイク 1800 , アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ウィルミントン
- (72)発明者 ムートン , ジョアン・ウィレム  
オランダ国 エンエル - 6525 ヘーアー ネイメーヘン , ゲールト・フロー・テ・ブライン - ザイト 10 , ルート 777 , ラドバウド・ユニバーシティ・メディカル・センター・ラドバウド・ユニバーシティ・ネイメーヘン
- (72)発明者 ニコラス , ライト  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 02451 , ウォルサム , ゲートハウス・ドライブ 35 , アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

審査官 今村 明子

(56)参考文献 特表2012-522009 (JP, A)

- BRESSOLLE F , ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY , 1992年 , V36 N7 , P1404-1411
- LORENTE L , CLINICAL THERAPEUTICS , 米国 , EXCERPTA MEDICA , 2007年11月 1日 , V29 N 11 , P2433-2439
- International Journal of Antimicrobial Agents , 2006年 , Vol.28 , p.582-585
- International Journal of Antimicrobial Agents , 2001年 , Vol.17 , p.497-504
- S M DRAWZ , CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS , 2010年 1月 1日 , V23 N1 , P160-201
- BONNEFOY ALAIN , JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY , 英国 , OXFORD UNIVERSITY PRESS , 2004年 1月 1日 , V54 N2 , P410-417
- LEVASSEUR P , F-127 , ABSTRACTS BOOK , INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS & CHEMOTHERAPY , 米国 , 2006年 1月 1日 , V46 , P198
- LEVASSEUR PREMAVATHY , ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY , 2012年 3月 , V56 N3 , P1606-1608

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

- A 61 K 9 / 00 - 9 / 72
- A 61 K 31 / 00 - 31 / 80
- A 61 K 33 / 00 - 33 / 44
- A 61 K 47 / 00 - 47 / 69
- A 61 P 1 / 00 - 43 / 00
- C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )