

(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 I
A 6 1 K 31/546 (2006. 01) A 6 1 K 31/546
A 6 1 K 31/439 (2006. 01) A 6 1 K 31/439
A 6 1 P 11/00 (2006. 01) A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 31/04 (2006. 01) A 6 1 P 31/04

請求項の数 5 (全 53 頁)

(21) 出願番号	特願2015-556566 (P2015-556566)	(73) 特許権者	517264074
(86) (22) 出願日	平成26年2月6日 (2014. 2. 6)		ファイザー・アンティ・インフェクティブ
(65) 公表番号	特表2016-507547 (P2016-507547A)		ズ・アクチュエボラダ
(43) 公表日	平成28年3月10日 (2016. 3. 10)		スウェーデン国 1 9 1 9 0 ソーレン
(86) 国際出願番号	PCT/GB2014/050354		トゥーナ
(87) 国際公開番号	W02014/122468	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開日	平成26年8月14日 (2014. 8. 14)		弁理士 小野 新次郎
審査請求日	平成29年2月6日 (2017. 2. 6)	(74) 代理人	100118902
(31) 優先権主張番号	61/761, 369		弁理士 山本 修
(32) 優先日	平成25年2月6日 (2013. 2. 6)	(74) 代理人	100106208
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 宮前 徹
		(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】

セフト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回当たりセフトジジムが約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およそ8時間ごとに同時投与され、

該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、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抗細菌剤である、請求項4に記載の医薬組成物。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、セフトジジム (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 β -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、 β -ラクタム系抗生物質が必須である。 β -ラクタム類は全てがそれらのコア分子構造中に β -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。 β -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、アシネトバクター・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, *β -lactams Against Emerging 'Superbugs': Progress and Pitfalls*, Expert Rev. Clin. Pharmacol. 1(4):559-571 (2008)。

20

【0004】

β -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 β -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 β -ラクタマーゼ阻害剤は β -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 β -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 β -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 β -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 β -Lactamase Inhibition*, Drugs, 70(6):651-679 (2010)。

30

【0005】

β -ラクタム系抗生物質は、単独および β -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 β -ラクタム耐性は主に β -ラクタマーゼ活性により駆動されており、 β -ラクタム系抗生物質への著しい依存は β -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 β -ラクタマーゼは最新の β -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 β -ラクタマーゼ (ESBL) -、AmpC -、KPC -、NDM - およびOXA - 48 - 産生腸内細菌科ならびにアシネトバクター・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

40

50

1), pp. 390-394; S. Mushtaq, et al., In Vitro Activity of Ceftazidime + NXL104 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 β -Lactams Against *Klebsiella pneumonia* Isolates Producing KPC Carbapenemases; Antimicrobial Agents Chemotherapy, 53 (2009) 3599-3601.

【 0 0 0 6 】

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)。

【 0 0 0 7 】

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 β -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、セファロスポリン類) の有効性の減少は、セフトAziジム - アピバクタム (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。

【 0 0 0 8 】

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 】

【 0 0 0 9 】

【 非特許文献 1 】 Helfand, β -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 β -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

10

20

30

40

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 β -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トジジムおよびアピ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トジジムまたはその医薬的に許容できる塩およびアピ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 態様において、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。

10

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トジジムまたはその医薬的に許容できる塩およびアピ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。

20

【 3 】院内肺炎感染症が単剤療法としてのセフト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。

30

【 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 】セフトジジムおよびアピ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。

【 1 0 】セフトジジムおよびアピ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。

【 1 1 】セフトジジムおよびアピ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 】～【 1 0 】のいずれかに記載の方法。

40

【 1 2 】有効量の組み合わせが用量あたり約 2 0 0 0 m g のセフトジジムおよび約 5 0 0 m g のアピバクタムを含む、【 1 】～【 1 1 】のいずれかに記載の方法。

【 1 3 】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 】～【 1 2 】のいずれかに記載の方法。

【 1 4 】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 】～【 1 2 】のいずれかに記載の方法。

【 1 5 】有効量の組み合わせが静脈内投与される、【 1 3 】または【 1 4 】のどちらかに記載の方法。

【 1 6 】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、【 1 5 】に記載の方法。

50

[1 7] 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、[1 6] に記載の方法。

[1 8] 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、[1 6] に記載の方法。

[1 9] 医薬品としての使用のための、セフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアピバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせ。

[2 0] 院内肺炎感染症の処置における使用のための、セフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアピバクタム、またはその医薬的に許容できる塩の組み合わせ。

[2 1] 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、[2 0] に記載の組み合わせ。

10

[2 2] 院内肺炎感染症が単剤療法としてのセフトジジムに感受性ではない、[2 0] に記載の組み合わせ。

[2 3] 院内肺炎感染症が病院感染肺炎 (H A P) である、[2 0] ~ [2 2] のいずれかに記載の組み合わせ。

[2 4] 院内肺炎感染症が人工呼吸器感染肺炎 (V A P) である、[2 0] ~ [2 2] のいずれかに記載の組み合わせ。

[2 5] さらに 1 種類以上の追加の療法剤を含む、[2 0] ~ [2 4] のいずれかに記載の組み合わせ。

[2 6] 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、[2 5] に記載の組み合わせ。

20

[2 7] 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抗細菌剤である、[2 6] に記載の組み合わせ。

[2 8] セフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアピバクタム、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、[2 0] ~ [2 7] のいずれかに記載の組み合わせ。

[2 9] セフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアピバクタム、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、[2 0] ~ [2 7] のいずれかに記載の組み合わせ。

30

[3 0] セフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアピバクタム、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、[2 0] ~ [2 7] のいずれかに記載の組み合わせ。

[3 1] 組み合わせが用量あたり約 2 0 0 0 m g のセフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、および約 5 0 0 m g のアピバクタム、またはその医薬的に許容できる塩を含む、[2 0] ~ [3 0] のいずれかに記載の組み合わせ。

[3 2] 組み合わせがおおよそ 8 時間ごとに投与される、[2 0] ~ [3 1] のいずれかに記載の組み合わせ。

[3 3] 組み合わせがおおよそ 1 2 時間ごとに投与される、[2 0] ~ [3 1] のいずれかに記載の組み合わせ。

40

[3 4] 組み合わせが静脈内投与される、[2 0] ~ [3 1] のいずれかに記載の組み合わせ。

[3 5] 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、[3 4] に記載の組み合わせ。

[3 6] 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、[3 5] に記載の組み合わせ。

[3 7] 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、[3 5] に記載の組み合わせ。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 1 】

50

【図 1】図 1 . 感染した、および未感染のメスの I C R 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トラジウム - アピバクタム 2 0 0 0 - 5 0 0 m g に関するヒト模擬 (H u m a n s i m u l a t e d) 血清濃度 - 時間プロファイル。黒線はヒトのセフトラジウム曝露であり、黒丸は感染したマウスのセフトラジウム血清濃度であり、黒い正方形は未感染のマウスのセフトラジウム血清濃度であり、点線はヒトのアピバクタム曝露であり、白丸は感染したマウスのアピ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ピ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トラジウム - アピバクタム 2 0 0 0 - 5 0 0 m g のヒト模擬血清用量後の上皮被覆液 (E p i t h e l i a l l i n i n g f l u i d) (E L F) の濃度 - 時間プロファイル。A) において、黒丸は感染したメスの I C R マウスにおける E L F のセフトラジウム濃度であり；黒い正方形は未感染のマウスにおける E L F のセフトラジウム濃度であり；B) において、黒い三角形は感染したマウスにおける E L F のアピ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 E L F のアピバクタム濃度である。

10

【図 3】図 3 . 感染したメスの I C R マウスにおいて観察された血清の濃度 - 時間プロファイ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トラジウム - アピバクタム 2 0 0 0 - 5 0 0 m g のヒト模擬血清用量後の血清の濃度 - 時間プロファイル。黒線はヒトのセフトラジウム曝露であり、黒丸はマウスにおけるセフトラジウムの血清濃度であり、点線はヒトのアピバクタム曝露であり、白い三角形はマウスにおけるアピバクタムの血清濃度である。

20

【図 4】図 4 . 感染したメスの I C R 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トラジウム - アピバクタム 2 0 0 0 - 5 0 0 m g のヒト模擬血清用量後の上皮被覆液 (E L F) の濃度 - 時間プロファイル。黒丸はマウスにおけるセフトラジウムの E L F 濃度であり、黒い正方形はマウスにおけるアピバクタムの E L F 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トラジウム - アピバクタム 2 0 0 0 - 5 0 0 m g のヒト模擬血清用量の有効性および関係する E L F f T > M I C 。 (C A Z - A V I の M I C をそれぞれの株名の横にカッコ中に示す) 。棒は平均 \pm S D を表す。

30

【図 6】図 6 . 感染したメスの I C R 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トラジウム 2 0 0 0 m g のヒト模擬血清用量後の血清濃度 - 時間プロファイル。黒丸はマウスにおけるセフトラジウムの血清濃度であり、黒い正方形はマウスにおけるセフトラジウムの E L F 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トラジウム 2 0 0 0 m g のヒト模擬血清用量の有効性。 (C A Z の M I C をそれぞれの株名の横にカッコ中に示す) 。棒は平均 \pm S D を表す。

【図 8】図 8 . 感染したメスの I C R マウスにおいて観察された、方向付けられた E L F f T > M I C をもたらすためのセフトラジウムの計画後の血清濃度 - 時間プロファイル。黒丸はマウスにおけるセフトラジウムの血清濃度であり、黒い正方形はマウスにおけるセフトラジウムの E L F 濃度である。

40

【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トラジウムのヒト模擬血清用量の有効性 (方向付けられた E L F f T > M I C および関係する E L F f T > M I C) 。 (C A Z の M I C をそれぞれの株名の横にカッコ中に示す) 。棒は平均 \pm S D を表す。

【図 1 0】図 1 0 : セフトラジウムで 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ピバクタムの曝露応答。

【図 1 1】図 1 1 : 6 種類の緑膿菌株に関してセフトラジウムで 2 時間ごとに処置した大腿感染マウスにおけるアピバクタムの曝露応答。

【図 1 2】図 1 2 : 2 時間ごとのセフトラジウム投与および 2 または 8 時間ごとのアピバク

50

タム投与による肺感染マウスの処置。

【図 1 3】図 1 3：セフトジジムで 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ピバクタムの曝露応答。

【図 1 4】図 1 4：4 種類の緑膿菌株に関してセフトジジムで 2 時間ごとに処置した肺感染マウスにおけるアピ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sporin 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 - ラクタマーゼの産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（load）を著しく増大させなければならず、それは患者が苦しみ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 を有効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 へのアピバクタム浸透のレベル（おおよそ 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トジジムの活性を回復させるアピ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べきものであり、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トジジムまたはその医薬的に許容できる塩およびアピ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】

セフトジジムは (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 - アザピシクロ [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

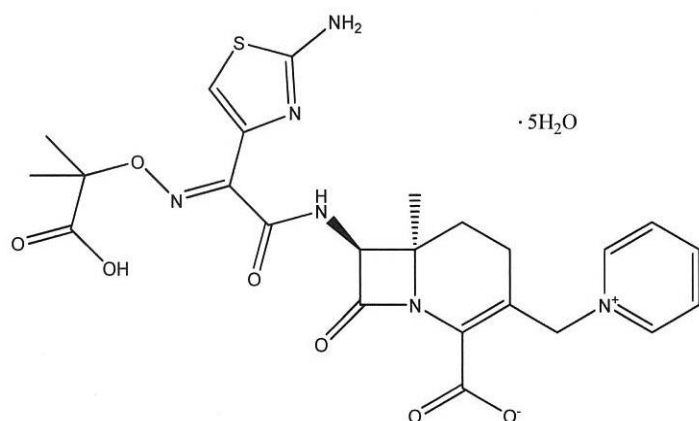
30

40

50

【 0 0 1 7 】

【 化 1 】



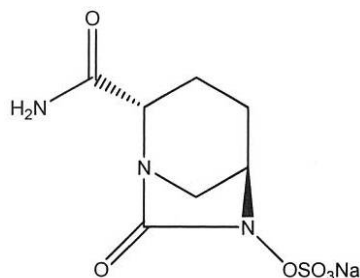
10

【 0 0 1 8 】

アピバクタムは〔(2S, 5R) - 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：

【 0 0 1 9 】

【 化 2 】



20

【 0 0 2 0 】

一部の態様によれば、本発明は、約 2 0 0 0 m g のセフトジジムおよび約 5 0 0 m g のアピ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。

30

40

【 0 0 2 1 】

一部の態様において、本発明は、本質的にセフトジジムおよびアピ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、セフトジジムおよびアピ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アー、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。

【 0 0 2 2 】

50

本発明の１態様は、医薬品としての使用のための、セフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアピバクタム、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、セフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアピバクタム、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ト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、セフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアピバクタム、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、チグ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、セフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアピバクタム、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、セフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアピバクタム、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、セフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアピバクタム、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のセフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、および約500mgのアピバクタム、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、セフトジジム、またはその医薬的に許容できる塩、およびアピバクタム、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わ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

50

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ル、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、セフトジジムおよびアピ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、適切なビヒクル、例えば非発熱性滅菌水中でその場で溶解させることが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、その組成物はセフトジジムおよびアピ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

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。

【0032】

一部の態様において、その方法にはセフトジジムおよびアピ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含まれてよい。例えば、セフトジジムおよびアピ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、セフトジジムおよびアピ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、その方法にはセフトジジムおよびアピ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含まれてよい。例えば、セフトジジムおよびアピ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。

30

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のセフトジジムおよび約500mgのアピ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のセフトジジムおよび約500mgのアピバクタムを約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のセフトジジムおよび約500mg

50

のアピバクタムを約 5 ～ 7 日間 8 時間ごとに投与することができる。

【 0 0 3 4 】

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 (h o u r s) 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

【 0 0 3 5 】

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

【 0 0 3 6 】

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】

【 0 0 3 7 】

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

30

細菌株

この試験において用いられた細菌株は、A s t r a Z e n e c a R & D B o s t o n に収容されている微生物学的培養コレクション (A s t r a Z e n e c a R e s e a r c h C o l l e c t i o n 、 A R C 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 C L S I Q C 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。

【 0 0 3 8 】

試験設計

わずかに変更した C L S I プロス微量希釈方法論を用いて M I C 値を決定した。ストック化合物のマザープレート (m o t h e r p l a t e s) を調製し、それを用いて系列 2 倍薬物希釈液の 2 μ L 分割量 (a l i q u o t s) を 96 ウェルドータープレート (d a u g h t e r p l a t e s) の縦列 1 ~ 11 に P e r k i n E l m e r M i n i T r a k (商標) M u l t i P o s i t i o n 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 C A M H B 中の 100 μ L (5×10^5 C F U / m L) の接種物量を、多チャンネル F i n n p i p e t t e (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。アピバクタムはセフトジジムとの組み合わせで試験する場合は 4 μ g / m L の一定濃度で試験した。

40

【 0 0 3 9 】

50

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 の指針に従うブロス微量希釈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。

10

【0041】

結果

様々な濃度の CAMHB 中で試験したセフトジジム、アビバクタム、セフトジジム - 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。セフトジジム、アビバクタム、またはセフトジジム - 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。

20

【0042】

セフトジジム、セフトジジム - 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。セフトジジム、セフトジジム - 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、セフトジジム、アビバクタム、またはセフトジジム - 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トジジム、アビバクタム、およびセフトジジム - 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。

30

【0044】

【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トアジジム、アピバクタム、およびセフトアジジム-アピバクタムの抗細菌活性

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 µg/mL			
				セフトアジジム	アピバクタム	CAZ-AVla	ダプトマイシン
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	ARC516	MRSA, キノロン耐性	0	>64	>64	>64	0.5
黄色ブドウ球菌	ARC516	MRSA, キノロン耐性	1	>64	>64	>64	16
黄色ブドウ球菌	ARC516	MRSA, キノロン耐性	2.5	>64	>64	>64	64
黄色ブドウ球菌	ARC516	MRSA, キノロン耐性	5	>64	>64	>64	>64
黄色ブドウ球菌	ARC516	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	-

【 0 0 4 5 】

10

20

30

40

【表 1 - 2】

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 µg/mL			
				セフトラジウム	アピバクタム	CAZ-AV1a	ダプトマイシン
大腸菌	ARC4	CLSI QC 株, ATCC 25922	10	0.25	16	0.12	-
大腸菌	ARC016	CLSI QC 株, ATCC 35218 (TEM-1)	0	0.12	16	0.12	-
大腸菌	ARC016	CLSI QC 株, ATCC 35218 (TEM-1)	1	0.12	16	0.12	-
大腸菌	ARC016	CLSI QC 株, ATCC 35218 (TEM-1)	2.5	0.12	16	0.12	-
大腸菌	ARC016	CLSI QC 株, ATCC 35218 (TEM-1)	5	0.12	16	0.12	-
大腸菌	ARC016	CLSI QC 株, ATCC 35218 (TEM-1)	10	0.12	16	0.12	-
大腸菌	ARC523	W3110	0	0.5	>64	0.25	-
大腸菌	ARC523	W3110	1	0.5	>64	0.25	-
大腸菌	ARC523	W3110	2.5	0.25	>64	0.25	-
大腸菌	ARC523	W3110	5	0.5	>64	0.25	-
大腸菌	ARC523	W3110	10	0.5	>64	0.25	-
大腸菌	ARC3690	(CTX-M-15, SHV-12)	0	64	16	0.12	-
大腸菌	ARC3690	(CTX-M-15, SHV-12)	1	64	16	0.12	-
大腸菌	ARC3690	(CTX-M-15, SHV-12)	2.5	64	16	0.12	-
大腸菌	ARC3690	(CTX-M-15, SHV-12)	5	64	16	0.12	-

【 0 0 4 6 】

10

20

30

40

【表 1 - 3】

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 µg/mL		アピバクタ ム	CAZ-AVla	ダプトマイシ ン
				セフタジジム	セフタジジム			
大腸菌	ARC3690	(CTX-M-15, SHV-12)	10	64	16	0.12	-	-
大腸菌	ARC3666	(CTX-M-15, OXA-1/30, 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 】

10

20

30

40

【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 µg/mL セフトキシム	アピバクタ ム	CAZ-AV1a	ダブトマイシ ン
肺炎桿菌	ARC1865	一次スクリーニングパネル (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パネル (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パネル (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パネル (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パネル (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 0 4 8 】

10

20

30

40

【表 1 - 5】

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 µg/mL			
				セフトキシム	アピバクタム	CAZ-AVla	ダプトマイシン
肺炎桿菌	ARC2929	(KPC-3)	0	>64	8	0.5	-
肺炎桿菌	ARC2929	(KPC-3)	1	>64	8	0.5	-
肺炎桿菌	ARC2929	(KPC-3)	2.5	>64	8	0.5	-
肺炎桿菌	ARC2929	(KPC-3)	5	>64	8	0.5	-
肺炎桿菌	ARC2929	(KPC-3)	10	>64	8	0.5	-
肺炎桿菌	ARC2945	(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)	1	64	8	0.12	-
肺炎桿菌	ARC2945	(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)	5	64	8	0.12	-
肺炎桿菌	ARC2945	(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)	0	>64	16	0.25	-
肺炎桿菌	ARC3713	(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)	2.5	>64	16	0.25	-

【 0 0 4 9 】

10

20

30

40

【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 µg/mL セフトラジウム	アビバクタ ム	CAZ-AV1a	ダプトマイシ 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	-
緑膿菌	ARC3	CLSI QC 株, ATCC 27853	0	1	>64	1	-
緑膿菌	ARC3	CLSI QC 株, ATCC 27853	1	1	>64	1	-
緑膿菌	ARC3	CLSI QC 株, ATCC 27853	2.5	2	>64	1	-
緑膿菌	ARC3	CLSI QC 株, ATCC 27853	5	1	>64	1	-
緑膿菌	ARC3	CLSI QC 株, ATCC 27853	10	2	>64	1	-
緑膿菌	ARC545	PAOI	0	1	>64	1	-
緑膿菌	ARC545	PAOI	1	1	>64	1	-
緑膿菌	ARC545	PAOI	2.5	1	>64	1	-
緑膿菌	ARC545	PAOI	5	1	>64	1	-
緑膿菌	ARC545	PAOI	10	1	>64	1	-
緑膿菌	ARC2761	臨床分離株	0	2	>64	1	-
緑膿菌	ARC2761	臨床分離株	1	2	>64	1	-
緑膿菌	ARC2761	臨床分離株	2.5	1	>64	1	-
緑膿菌	ARC2761	臨床分離株	5	2	>64	1	-
緑膿菌	ARC2761	臨床分離株	10	2	>64	1	-
緑膿菌	ARC2532	臨床分離株	0	2	>64	2	-

【 0 0 5 0 】

10

20

30

40

【表 1 - 7】

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 µg/mL セフトラジウム	アピバクタム	CAZ-AVIa	ダプトマイシン
緑膿菌	ARC2532	臨床分離株	1	2	>64	1	1
緑膿菌	ARC2532	臨床分離株	2.5	2	>64	1	1
緑膿菌	ARC2532	臨床分離株	5	2	>64	1	1
緑膿菌	ARC2532	臨床分離株	10	2	>64	1	1
緑膿菌	ARC3508	(脱抑制 AmpC)	0	32	>64	2	1
緑膿菌	ARC3508	(脱抑制 AmpC)	1	32	>64	2	1
緑膿菌	ARC3508	(脱抑制 AmpC)	2.5	32	>64	2	1
緑膿菌	ARC3508	(脱抑制 AmpC)	5	32	>64	2	1
緑膿菌	ARC3508	(脱抑制 AmpC)	10	32	>64	2	1

a CAZ-AVI=セフトラジウム・アピバクタム

【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、セフトラジウムおよびセフトラジウム - アピ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、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との間にどの

10

20

30

40

50

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トジジムおよびセフトジジム - アピバクタムの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ェ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)、セフトジジムおよびセフトジジム - アピバクタムのMIC単独をこれらの抗細菌剤の C_{max} および $0.5 \times C_{max}$ 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AmpC、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。セフトジジムまたはセフトジジム - アピ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、セフトジジムおよびセフトジジム - アピ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	参照番号 (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. フェカリス (<i>E. faecalis</i>)	基礎 MIC	
CAZ-AVI-02-075 - 26	E. フェカリス	基礎 MIC	
CAZ-AVI-02-075 - 27	E. フェカリス	基礎 MIC	

【 0 0 5 4 】

薬物製品の供給：

トブラマイシン、レボフロキサシン、バンコマイシンおよびコリスチンは S i g m a - A l 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。

【 0 0 5 5 】

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 - ヒントンブロス (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ブ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

た薬剤を用いることを除いて標準的なマイクロブ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倍で作製したセフトジジム - アピバクタムを除いて、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 - ヒントンブロス中で系列希釈した。4 mg / L の最終的なアピ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ター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、セフトジジムおよびセフトジジム - アピバクタムの 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。

【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、セフトジジムおよびセフトジジム - アピバクタムの 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。

【0059】

チェッカーボードプレート接種し、CLSI の指針 (2012b) に従って 3.5 ± 2 で周囲空気中で 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：

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

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 はセフトジジムまたはセフトジジム - アピバクタムのみの 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 はセフトジジムまたは組み合わせでのセフトジジム - アピバクタムの濃度である。

【0060】

それぞれのチェッ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 種類の薬剤に関して平均 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：

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

10

20

30

40

50

M I C データの要約を表 3 において示す。平均 F I C I データの要約を表 4 において示す。F I C I 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トジジム / セフトジジム - アピバクタムの M I C の比率を表 5 において示す。

【 0 0 6 2 】

セフトジジム

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トジジムに関する平均 F I C I 範囲は 0 . 6 4 ~ 1 . 9 9 であった。

【 0 0 6 3 】

セフト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 F I C I の事例は存在しなかった。グラム陰性分離株に対して $C_{m a x}$ および $0.5 \times C_{m a x}$ のバンコマイシンおよびリネゾリドをセフト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トジジムの M I C 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 $C_{m a x}$ および $0.5 \times C_{m a x}$ のコリスチンをセフト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トジジムの M I C 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

【 0 0 6 4 】

セフトジジム - アピバクタム

全ての抗細菌剤と組み合わせたセフトジジム - アピバクタムに関する平均 F I C I 範囲は 0 . 7 2 ~ 2 . 1 3 であった。

【 0 0 6 5 】

肺炎桿菌 0 1 2 に対するコリスチンとの組み合わせでのセフトジジム - アピバクタムは、2 . 1 3 の平均 F I C I を与えた。セフトジジム - アピ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 F I C I の唯一の例であった。

20

【 0 0 6 6 】

グラム陰性分離株に対して $C_{m a x}$ および $0.5 \times C_{m a x}$ のバンコマイシンおよびリネゾリドをセフトジジム - アピ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トジジム - アピバクタムの M I C 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 0 8 ）では、 $C_{m a x}$ のバンコマイシンと組み合わせた場合にセフトジジム - アピバクタムの M I C が 0 . 1 2 m g / L から 0 . 0 3 m g / L へと低減していた。グラム陽性分離株に対して $C_{m a x}$ および $0.5 \times C_{m a x}$ のコリスチンをセフトジジム - アピ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トジジム - アピバクタムの M I C 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

【 0 0 6 7 】

【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/分離株の組み合わせは含まれていない。

分離株 番号	種	表現型	MIC (mg/L)								
			セフトラジウム	セフトラジウム- アピバクタム	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	チガサイクリン	コロスチン	
1	E. クロアカ	基礎 MIC	0.12	0.06	0.25	0.03				0.5	0.25
2	E. クロアカ	脱抑制 AmpC	256	2	0.25	0.5				1	0.25
3	E. クロアカ	脱抑制 AmpC	128	1	0.25	0.06					0.25
4	大腸菌	基礎 MIC	0.25	0.12	0.5	0.015				0.12	0.25
5	大腸菌	CTX-M-15	64	0.12	64	16				0.25	0.5
6	大腸菌	TEM-4	8	0.06	1	0.015				0.5	0.25
7	大腸菌	SHV-12	16	0.06	1	0.015				0.5	0.5
8	大腸菌	SHV-2	1	0.06	64	16				0.25	0.25
9	肺炎桿菌	基礎 MIC	0.12	0.12	0.25	0.03				0.25	0.25
10	肺炎桿菌	TEM-4	32	0.25	4	0.03				0.25	0.5
11	肺炎桿菌	CTX-M-15	32	0.25	0.25	16				1	0.25
12	肺炎桿菌	SHV-12	64	0.12	0.25	0.03				0.5	0.25
13	肺炎桿菌	KPC-3	128	1	0.25	0.06				1	0.25
14	肺炎桿菌	KPC-3	16	0.25	8	16				0.25	0.25
15	肺炎桿菌	KPC-2	64	2	0.12	0.06				0.5	0.25
16	緑膿菌	基礎 MIC	1	1	0.25	1				16	1
17	緑膿菌	脱抑制 AmpC	8	8	0.5	8				32	0.5
18	緑膿菌	脱抑制 AmpC	64	4	0.5	0.12				32	1
19	緑膿菌	PER	128	16	1	16				32	1
20	緑膿菌	KPC-2	128	8	256	16				16	1
21	緑膿菌	KPC-2	64	2	8	32				2	2
22	黄色ブドウ球菌	基礎 MIC	8	8	0.25	0.25		1	2	0.12	
23	黄色ブドウ球菌	基礎 MIC, ペニシリン耐性 ⁺	16	16	0.5	0.12		1	2	0.12	
24	黄色ブドウ球菌	基礎 MIC, ペニシリン耐性 ⁺	8	8	0.25	0.12		1	2	0.12	
25	E. フェカリス	基礎 MIC	>512	>512	16	0.5		1	1	0.06	
26	E. フェカリス	基礎 MIC	256	256	16	1		2	2	0.06	
27	E. フェカリス	基礎 MIC	256	256	8	1		2	2	0.06	

【 0 0 6 8 】

10

20

30

40

【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 F I C I の要約。活性を有しない抗菌剤・分離株の組み合わせを含むアッセイに関しては F I C I 値を計算しなかった。

分離株番号	種	表現型	セフトラジウム						セフトラジウム-アピバクタム					
			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	TEM-4	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	TEM-4	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

【 0 0 6 9 】

10

20

30

40

【表 4 - 2】

21	緑膿菌	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	1.12	
23	黄色ブドウ球菌	基礎 MIC, ペニシリンナールゼ+	0.86	1.46	0.99	1.10	1.27	0.99	1.32	0.99	1.10	1.48	
24	黄色ブドウ球菌	基礎 MIC, ペニシリンナールゼ+	0.84	1.21	1.24	1.32	1.11	1.12	1.21	0.78	1.21	1.35	
25	E. フェカリス	基礎 MIC	0.84	1.15	1.63	1.72	1.19	0.84	0.99	1.52	1.81	1.14	
26	E. フェカリス	基礎 MIC	0.74	1.20	1.18	0.99	0.73	0.80	1.19	0.89	1.24	1.05	
27	E. フェカリス	基礎 MIC	0.99	0.78	1.38	1.64	1.16	0.99	1.11	0.94	0.87	1.08	
		平均 F I C I 範囲 低:	0.64	0.78	0.99	0.99	0.73	0.85	0.94	0.78	0.87	0.96	1.05
		平均 F I C I 範囲 高:	1.60	1.33	1.63	1.64	1.99	1.66	1.72	1.52	1.81	1.96	2.13

【 0 0 7 0 】

10

20

30

40

【表 5 - 1】

表5：グラム陰性分離株に対する $0.5 \times C_{max}$ および C_{max} のバンコマイシンおよびネリドならびにグラム陽性分離株に対する $0.5 \times C_{max}$ および C_{max} の

コリスチンの存在下および非存在下でのセフトラジウム/セフトラジウム-アピバクタムのMIC比率

分離株 番号	種	表現型	セフトラジウム						セフトラジウム-アピバクタム					
			Van		Lzd		Col		Van		Lzd		Col	
			0.5x Cmax	Cmax	0.5x Cmax	Cmax	0.5x Cmax	Cmax	0.5x Cmax	Cmax	0.5x Cmax	Cmax	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	TEM-4	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	TEM-4	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		

【 0 0 7 1 】

10

20

30

40

【表 5 - 2】

19	緑膿菌		PER	1	1	1	1	1	2	1	1	
20	緑膿菌		KPC-2	1	1	1	1	1	0.5	1	1	
21	緑膿菌		KPC-2	2	2	2	2	1	1	1	1	
22	黄色ブドウ球菌		基礎 MIC					1	1		1	1
23	黄色ブドウ球菌		基礎 MIC, ペニシリンナーゼ ⁺					2	2		1	1
24	黄色ブドウ球菌		基礎 MIC, ペニシリンナーゼ ⁺					1	1		1	1
25	E. フェカリス		基礎 MIC					1	1		1	1
26	E. フェカリス		基礎 MIC					2	2		2	2
27	E. フェカリス		基礎 MIC					2	1		2	1

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

【 0 0 7 2 】

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トジジム - 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トジジムおよびセフトジジム - 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ELFにおいて観察された薬物動態の違いは存在しなかった。2時間注入としてのセフトジジム2000mgおよびアピバクタム500mgのヒト模擬血清用量を用いて、32μg/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%信頼区間に関してELF fT>MIC 19%である。セフトジジム - アピバクタムに関するMIC₉₀が8μg/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、セフトジジムの方向付けられたELF fT>MIC試験が実施されて32μg/mLのMICに対する活性が示され、ここでELF fT>MICは12%であった。

【0073】

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%酸素キャリアー中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10⁷CFU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。

【0074】

セフトジジム - アピバクタムに関する上皮被覆液(ELF)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】

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、ELF fT>MICを上限95%信頼区間を含めて計算した。

【0076】

セフトジジムに関する上皮被覆液(ELF)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、それはセフトジジム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fT>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ELF fT>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。

10

20

30

40

50

【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、ELF fT > MICを上限95%信頼区間を含めて計算した。

【0078】

方向付けられたELF fT > MIC試験に関するセフト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トジジム-アピバクタムに関するMIC₉₀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MIC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トジジム-アピバクタムに関して得られた血液fT > MIC有効性標的はセフトジジム単剤療法ならびに他のセファロsporin類に関して得られた血液fT > MIC有効性標的とよく相関することも見出している。セフトジジムに関する相対MIC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トジジム計画を用いることを計画した。その実験の間に、ELF fT > MIC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fT > MICを識別することができないELF fT > MIC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にマウスにおいて結果として十分に低いELF fT > MIC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ト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）の間に行った。マウスを予め決められた時点において安楽死させ、上記のように血清およびBAL試料を集めた。

【0079】

インビボ有効性：セフトジジム-アピバクタム計画

28種類の緑膿菌分離株のそれぞれに関して、マウスの群に感染の開始の2時間後に始まるセフトジジム-アピバクタムの計画を施した。全ての用量は0.2 mL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、CO₂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関して得られたlog₁₀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log₁₀細菌CFU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32～4 μg/mLのセフトジジム-アピ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：セフトジジム計画

9種類の緑膿菌分離株を以前に記載された（8）このセフト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トジジム計画を施した。全ての用量は0.2 mL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。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関して得られた \log_{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 \log_{10} 細菌CFUからの変化として計算した。

【0081】

インビボ有効性：セフトジジムの方向付けられたELF fT > MIC試験。

【0082】

これらの研究に関して、9種類の緑膿菌分離株を特定のELF fT > MICをもたらしマウスにおけるCAZ計画に対して評価した。用量を試験生物の接種の2時間後に開始し、全ての用量は0.2 mL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、CO₂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関して得られた \log_{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 \log_{10} 細菌CFUからの変化として計算した。

【0083】

抗細菌物質：

商業的に入手可能なセフトジジム（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関して利用し、分析グレードのアピバクタムはAstraZeneca Pharmaceuticals（マサチューセッツ州ウォルサム）により作製された。セフト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；分析用アピ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。

【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トジジムおよびセフトジジム - アピバクタムのMICを表6において示す。

【0085】

10

20

30

【表 6 - 1】

表 6 : インピ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。

緑膿菌 CAIRD #	MIC, µg/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

【 0 0 8 6 】

【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: セフトジジム; CAZ-AVI: セフトジジム-アビバクタム; fT>MIC: 方向付けられた ELF fT>MIC 試験;

【 0 0 8 7 】

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トジジム - アビバクタムに関してインピボで決定

10

20

30

40

50

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、 $fT > MIC$ 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16～24時間)にわたるセフトキシ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。

セフトキシ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)	セフトキシム- 感染 透過比率	セフトキシム- 未感染 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 透過比率	アビバクタム- 未感染 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】

10

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トラジジム-アビバクタム 2000-500mg のヒト 模擬血清用量後のセフトラ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。

セフトラジジムおよびアビバクタムに関する薬力学的推定値

セフトラジジム- 感染			セフトラジジム- 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%

10

20

【0090】

セフトラジジム - アビバクタムに関する上皮被覆液 (ELF) 濃度の特性付け

セフトラジジム - 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ァイルを図 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ァイルがヒトにおいて観察された血清曝露プロファイルに類似しており、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 値をある範囲の 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】

セフトラジジムに関する上皮被覆液 (ELF) 濃度の特性付け

セフトラ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 薬物動態プロファイルを図 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 の範囲をもたらしない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トラ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	
PSA22	対照	0	5.99*	0.11	4
	対照	24	9.15	0.02	4
	CAZ	24	4.83	0.46	4
PSA37-8	対照	0	6.02*	0.28	10
	対照	24	8.26	0.15	9
	CAZ	24	3.8	0.54	9
PSA4-32	対照	0	5.56*	0.16	4
	対照	24	9.34	0.14	4
	CAZ	24	3.57	0.24	4
PSA8-16	対照	0	5.93*	0.15	4
	対照	24	9.94	0.18	5
	CAZ	24	5.38	0.64	4
PSA28-19	対照	0	6.46*	0.2	4
	対照	24	9.8	0.16	5
	CAZ	24	5.07	0.24	4
PSA4-36	対照	0	6.53*	0.2	4
	対照	24	9.72	0.08	4
	CAZ	24	5.01	0.79	4
PSA4-84	対照	0	6.16*	0.21	4
	対照	24	9.66	0.14	5
	CAZ	24	4.88	0.31	5
PSA1-25	対照	0	6.21*	0.42	4
	対照	24	10.01	0.13	5
	CAZ	24	6.42	0.54	4
PSA3-9	対照	0	6.45*	0.09	4
	対照	24	7.77	0.93	4
	CAZ	24	6.48	0.1	3

【0093】

セフトラ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

セフトラ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ァイルを図 8 において示す。さらに、上記の計画に関する第 3 投与間隔にわたる 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 値をある範囲の 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：セフトラジジム - アピ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 $5.98 \pm 0.44 \log_{10} \text{CFU}$ であり、24 時間後に $9.13 \pm 0.80 \log_{10} \text{CFU}$ 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 (collection) に対して、 $16 \mu\text{g/mL}$ の M I C における 1 種類の分離株を除いて、セフトラジジム - アピバクタムに関して $32 \mu\text{g/mL}$

L以下のMICを有する分離株に対する活性が観察された。64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のMIC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トラジジム-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	对照	0	5.82*	0.2	5
	对照	24	10.09	0.13	5
	CAZ-AVI	24	3.75	0.27	3
PSA4- 32	对照	0	5.56*	0.16	4
	对照	24	9.34	0.14	4
	CAZ-AVI	24	3.31	0.2	5
PSA4- 39	对照	0	5.82*	0.12	5
	对照	24	7.96	0.24	4
	CAZ-AVI	24	3.78	0.24	4
PSA2- 69	对照	0	5.38*	0.23	4
	对照	24	8.31	0.05	5
	CAZ-AVI	24	3.61	0.35	4
PSA8- 16	对照	0	5.93*	0.15	4
	对照	24	9.94	0.18	5
	CAZ-AVI	24	3.8	0.47	3
PSA24- 2	对照	0	6.13*	0.03	4
	对照	24	8.34	1.07	5
	CAZ-AVI	24	2.84	0.37	5
PSA28- 19	对照	0	6.46*	0.2	4
	对照	24	9.8	0.16	5
	CAZ-AVI	24	4.6	0.35	4
PSA 968	对照	0	5.73*	1.19	5
	对照	24	9.79	0.05	3
	CAZ-AVI	24	4.79	0.47	4
PSA 1391	对照	0	5.86*	0.09	5
	对照	24	9.28	0.06	3
	CAZ-AVI	24	4.3	1.4	4
PSA 1394	对照	0	5.49*	0.41	5
	对照	24	8.57	0.19	3
	CAZ-AVI	24	3.55	0.44	4
PSA4- 36	对照	0	6.53*	0.2	4
	对照	24	9.72	0.08	4
	CAZ-AVI	24	3.56	0.86	5
PSA4- 84	对照	0	6.16*	0.21	4
	对照	24	9.66	0.14	5
	CAZ-AVI	24	4.72	0.38	5
PSA1- 25	对照	0	6.21*	0.42	4
	对照	24	10.01	0.13	5
	CAZ-AVI	24	5.51	0.94	5

10

20

30

40

【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

10

【0098】

インビボ有効性：セフトラジジムの方向付けられた E L F f T > M I C 試験

20

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 $5.89 \pm 0.30 \log_{10} \text{CFU}$ であり、24 時間後に $8.75 \pm 0.93 \log_{10} \text{CFU}$ まで増大した。分離株を 32 および $128 \mu\text{g/mL}$ の範囲の間のセフトラジジム M I C に基づいて選択した。活性を $32 \mu\text{g/mL}$ の M I C を有する分離株に対して観察した。有効性は $64 \mu\text{g/mL}$ の M I C を有する分離株に対して変化しやすく； $128 \mu\text{g/mL}$ の M I C を有する分離株はセフトラ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】

【表 1 1】

表 1 1. 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 セフト
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

【 0 1 0 0 】

結論

マウス肺感染モデル内で、セフトジジム - 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トジジム - 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sporin 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、セフトジジム - アビバクタムは有効性をもたらさない。セフト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、

これが真実である可能性があることを実証している。

【 0 1 0 1 】

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 - ラクタマーゼ産生緑膿菌株を大腿において感染させた。2 時間後にセフトラジジム単独（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（セフトラジジム M I C 32 および 64 m g / 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 種類の緑膿菌株（セフトラジジム M I C 64 ~ 128 m g / L）に関して決定した。E_{m a x} モデルを用量および P K / P D 指数（P D I）応答に当てはめて、結果として静的作用、1 - および 2 - l o g₁₀ 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トラジジムの P D I 値を決定した。アビバクタムに関して、仮想インピボ M I C（閾値濃度、C_T）より上の投与間隔の % 時間である % f T > C_T を計算した（0.25、1 および 4 m g / L の C_T）。

【 0 1 0 2 】

単剤療法に関するセフトラジジムの静的 % f T > M I C は 0 ~ 38 % であり、一部の株はより低い % f T > M I C を必要とする。アビバクタムは全ての株に関してセフトラジジムの静的 % f T > M I C 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 P D I 相関は % f T > 1 m g / L の C_T に関して観察された。1 m g / L の C_T において、30.2 ~ 74.1 の % f T > C_T が必要とされた。別の 6 種類の株に関して、平均 % f T > C_T 1 m g / L は 36.3 % であった（14.1 ~ 62.5）。静的作用（s t a t i c e f f e c t）に関して必要とされる推定値は部分的にセフトラジジムの用量に依存していた（セフトラ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）。

【 0 1 0 3 】

アビバクタムの作用は主に閾値 % f T > C_T 1 m g / L より上の時間に依存し、セフトラジジムと同時に与えられた場合、36.3 % の平均値であった。セフトラ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。

【 0 1 0 4 】

材料および方法

抗細菌薬：

セフトラジジム（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、

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 %

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トラジジム耐性緑膿菌株を、表 1 において示したような実験において用いた。M I C をより早期のインピトロチェッカーボード試験(Berkhout & Mouton 2013 CAZ-AVI-M1-061)から得て、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。

【 0 1 0 5 】

10

20

30

40

50

動物：

4～5週齢、体重20～25gの非近交系メスCD-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(150mg/kg)、他方を1日前に(100mg/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/EEC、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(RU-DEC 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の細菌懸濁液を筋内接種した。増大する用量のセフト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0.1mL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、 $t = 24$ 時間において屠殺された。大腿を採取し、2mLのリン酸緩衝生理食塩水(PBS; NaCl 8.00g/L、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.44g/L、 KH_2PO_4 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

30

【0108】

抗生物質濃度の測定

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℃で保管した。セフト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、定量化の下限はセフトジジムに関して1.5ng/mLおよびアビバクタムに関して1.8ng/mLであった。タンパク質結合は、平衡透析チャンパー中で決定し、LC-MS/MSにより分析した際に、セフトジジムに関して10%およびアビバクタムに関して8%であった。

【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、結果としてセフトジジム処置の24時間後に特定の株の最初の接種物と比較して $1 \sim 2 \log_{10}$ のcfuの増大をもたらすセフト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。セフト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、セフトジジムに関して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 $\log_{10} [\text{cfu}/\text{大腿}]$ 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指数（PDI）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トジジムの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4 mg/LのC_Tに関して計算した。C_T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、4 mg/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カーボード試験においておよび腸内細菌科を用いた中空繊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 β -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：セフト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(nitrocefase)活性 '+++'; AmpC 転写産物過剰発現; β -ラクタマーゼ遺伝子型: <i>bla</i> _{AmpC} , <i>Dla</i> _{PoxB} ; 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ベースライン; AmpC転写産物基底; β -ラクタマーゼ遺伝子型: <i>bla</i> _{AmpC} , <i>bla</i> _{PoxB} , <i>bla</i> _{TEM-24 (CAZ-6)} , 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: <i>bla</i> _{AmpC} , <i>bla</i> _{PoxB} ; 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: <i>bla</i> _{AmpC} , <i>bla</i> _{PoxB} ; 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カーボードの結果に基づいて選択された。CAZ=セフトジジム、CAZ-AVI=セフトジジムおよびアビバクタムの組み合わせ、*4 mg/Lのアビバクタムにおいて決定されたMIC CAZ-AVI。

【0111】

【表 1 3】

表13：用量分割実験の設計。

セフトアジジムおよびアピバ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 $2 \log_{10}$ の増大に基づいて2時間ごとに一定用量のセフトアジジムおよびスケジュールに示したようなアピバ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	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。

【 0 1 1 2 】

【表 1 4】

表 1 4：セフトラ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腿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 (s t a s i s) の 2 4 時間応答と関係するアビバクタムの曝露

株	MICmg/L	用量 CAZ mg/kg	TDD AVI mg/kg	log TDD AVI	%fT>C _T 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_T1 = 1 mg/L の閾値濃度、TDD = 総 1 日量、CAZ = セフトラジジム、AVI = アビバクタム

【 0 1 1 3 】

【表 1 5】

表 1 5：マウスの 2 時間ごとのセフトラジジムおよび 2 時間ごとのアビバクタムによる処置の非線形回帰 (E_{max} 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

【 0 1 1 4 】

結果

表 1 2 において示したように、単剤療法の間のセフトラジジムの静的 % f T > M I C は 0 ~ 3 8 % 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 % f T > M I C が必要とされた。これは、より低い % f T > M I C 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トラジジムの静的 % f T > M I C を低減した。

【 0 1 1 5 】

完全用量分割試験の設計を表 1 3 において示す。図 1 0 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_{m a x}、AUC / M I C 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、% f T > 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ようであるという結論をもたらす。これは、% f T > 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 % f T > C_T を示している。% f T > C_T 1 m g / L は 0 . 2 5 m g / L および 4 m g / L よりもいくらか優れているようである。1 m g / L の濃度において、静菌作用を支持するために 3 0 . 2 (株 7) または 7 4 . 1 (株 1 8) の % f T > C_T が必要であった。

【0116】

固定されたセフト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、 $\% f T > C_T 1 \text{ mg/L}$ をそれぞれの株に関して決定した。平均 $\% f T > C_T$ 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トジジムの用量に依存していた(その株のMICに関してセフト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種類の緑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ト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 10^6 cfu で感染させた。2時間後にセフトジジム単独(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。セフトジジム単剤療法実験において $2 \log_{10}$ の増殖を許した最大曝露であったセフト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 のセフトジジムに関する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つの異なるセフト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_{max} モデルを用量およびPK/PD指数(PDI)応答に当てはめて、結果として静的作用、1-および2- \log_{10} 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トジジムのPDI値を決定した。アビバクタムに関して、仮想インビボ閾値濃度である C_T より上の投与間隔の%時間である $\% f T > C_T$ を計算した(0.25、1および4 mg/L の C_T)。

20

【0119】

アビバクタムに関する曝露応答関係($R^2 = 0.54 \sim 0.86$)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の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 $\% f T > C_T 1 \text{ mg/L}$ (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PDI相関は $\% f T > C_T 1 \text{ mg/L}$ 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トジジムの用量に依存していた(セフト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、 $\% f T > C_T 1 \text{ mg/L}$ 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；作用に関連していた主なPK/PD指数は、閾値 C_T 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 $\% f T > 1 \text{ mg/L}$ の C_T 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_T に基づいて新規の薬力学的指数を導入した。このパラメーターは、結果としてインビボ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、この試験ではセフトジジムの $\% f T > \text{MIC}$ に類似して薬力学的指数 $\% f T > C_T$ として表される。セフトジジムに類似して、 $\% f T > C_T$ の推定値は C_T 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_T 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_T 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

【 0 1 2 2 】

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、アピ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時間ごとのセフトアジジムの固定された投与頻度によるアピバクタムの曝露 - 応答関係を決定した。

【 0 1 2 3 】

材料および方法

抗細菌薬：

セフトアジジム (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、

有効期限：2 0 1 2 年 1 2 月 5 日

製造日：2 0 1 0 年 1 2 月 6 日

C A S 番号：7 8 4 3 9 - 0 6 - 2

効力：7 7 . 2 %

アピバクタム

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：2 0 1 3 年 3 月

効力：9 1 . 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トア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。MICはより早期のインビトロチェックボード試験 (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ISO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CLSI互換性である。

【 0 1 2 4 】

動物：

4 ~ 5 週齢、体重 2 0 ~ 2 5 g 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 (1 5 0 m g / k g) および1日前 (1 0 0 m g / k g) 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。

【 0 1 2 5 】

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 8 6 / 6 0 9 / E E C、1 9 8 6 年 1 1 月 2 4 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)。

【 0 1 2 6 】

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。おおよそ $10^5 \sim 10^6$ 個の細菌からなる 0 . 0 5 m L 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 . 1 m L のセフトア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、2 m L のリン酸緩衝生理食塩水 (P B S ; N a C l 8 . 0 0 g / L、N a ₂ H P O ₄ * 2 H ₂ O 1 . 4 4 g / L、K H ₂ P O ₄ 0 . 2 6 g / L、p H 7 . 2 ~ 7 . 4) を含有する予め冷却した 1 0 m L のプラスチックチ

10

20

30

40

50

ューブ (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、結果としてセフトジジム処置の 24 時間後に特定の株の最初の接種物と比較して $1 \sim 2 \log_{10}$ の cfu の増大をもたらすセフト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。セフト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、セフトジジムに関して 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} 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 指数 (PDI) 応答に当てはめて、セフトジジム単独の、および別にセフト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 4 mg/L の C_T に関して計算した。 C_T 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、 4 mg/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カーボ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トジジムの静的 $\% fT > MIC$ は $0 \sim 38 \%$ 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トジジムの静的 $\% fT > MIC$ 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)。マウスをセフト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% ($16.1 \sim 23.5$ の範囲) のアビバクタムに関する全体平均 $\% fT > C_T$ 1 mg/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。指数 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。 $\% fT > C_T$ 1 mg/L は 0.25 mg/L および 4 mg/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、部分的にセフトジジムの用量に依存していた (セフト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)。

【 0 1 3 1 】

図 1 4 は、様々な用量のセフトジジムで 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) に関するアピ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ピバクタムへの応答を示した。表 1 8 は、 $\log_{10} (cfu / \text{組織試料})$ における変化 = 0 または 2 4 時間にわたる静止に関する 4 種類の株の $\% f T > C_T 1 \text{ mg} / \text{L}$ アピ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。

【 0 1 3 2 】

10

【表 1 6】

表 1 6 : 2 時間ごとにセフトジジムならびに 2 時間ごとおよび 8 時間ごとにアピバクタムで処置したマウスにおけるアピバクタムの $\% f T > C_T 1 \text{ mg} / \text{L}$

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	$\% f T > C_T 1$ 2 時間ごと	$\% f T > C_T 1$ 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

20

C_T = 閾値濃度(仮想インビボ阻止濃度)、TDD = 総 1 日量、CAZ = セフトジジム、AVI = アピバクタム

【 0 1 3 3 】

30

【表 17】

表 17：2時間ごとにセフトラジウムおよび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（E_{max}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 ₅₀	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 ₅₀	133.30	505.80
Hill の傾き	-1.77 (0.95)	-4.92 (52.91)

10

20

【0134】

【表 18】

表 18：2時間ごとにセフトラジウ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

30

24時間における静止：すなわち $d \log_{10} cfu(E) = 0$ の点における遊離薬物濃

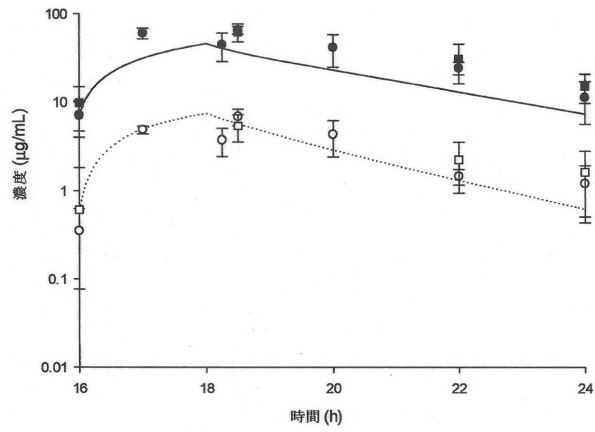
度が4mg/L（セフトラジウム）および1mg/L（アビバクタム）を超える時間の%の決定。

株	MIC mg/L	用量 CAZ mg/kg	%fT>4mg/L CAZ	TDD AVI mg/kg	log TDD AVI	%fT>C _T 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

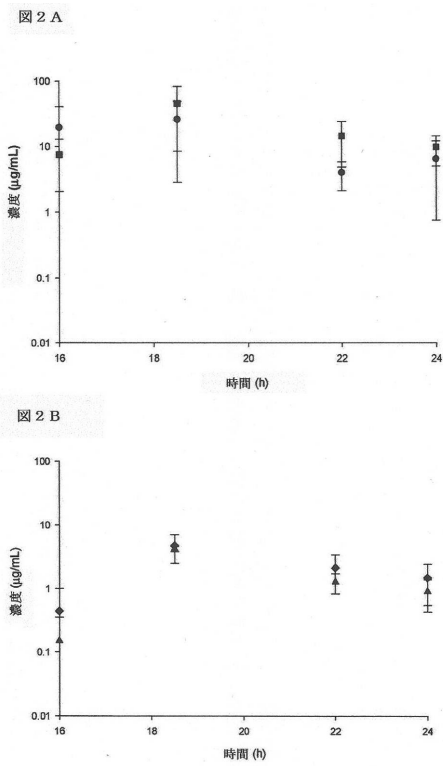
40

C_T=閾値濃度(仮想インビボ阻止濃度)、TDD = 総1日量、CAZ = セフトラジウム、AVI = アビバクタム

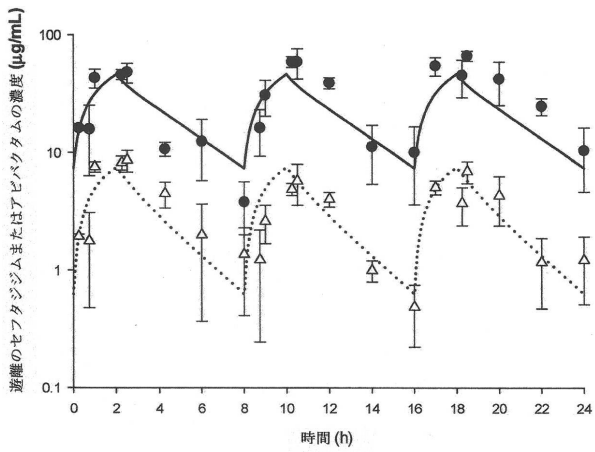
【図 1】



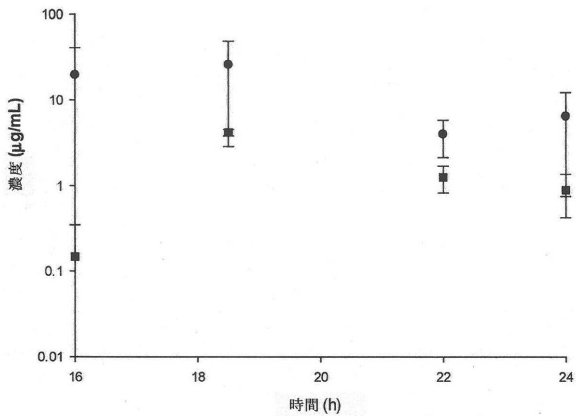
【図 2】



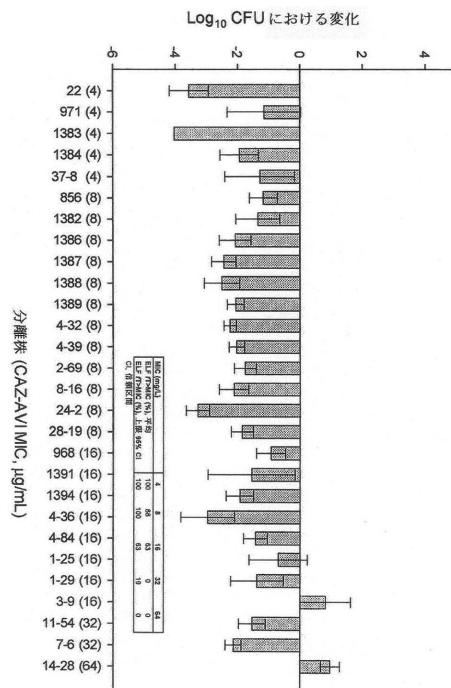
【図 3】



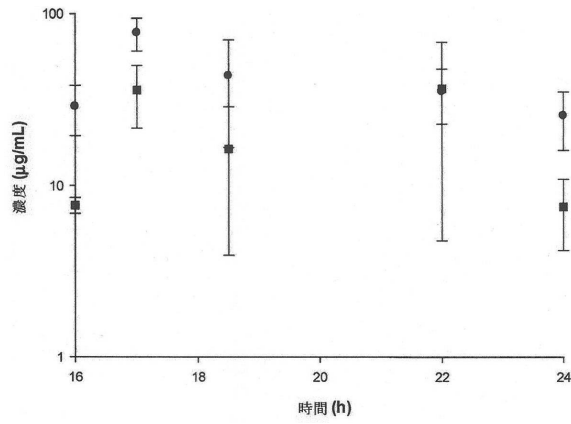
【図 4】



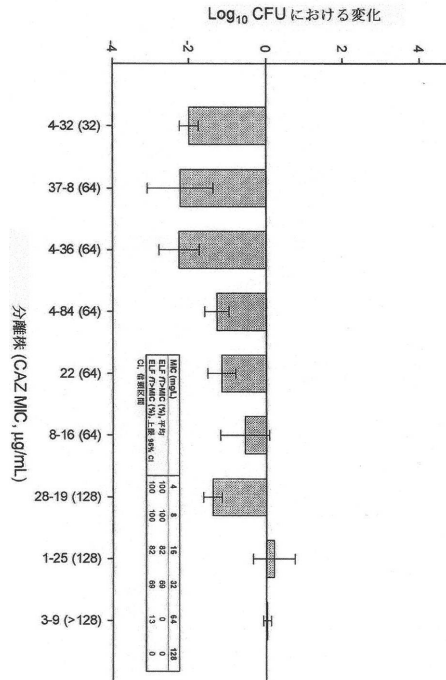
【図 5】



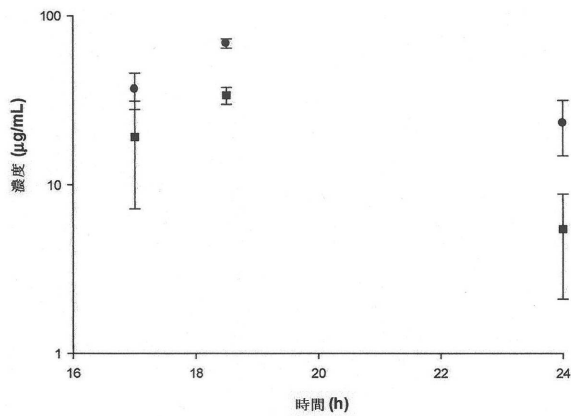
【図 6】



【図 7】



【図 8】

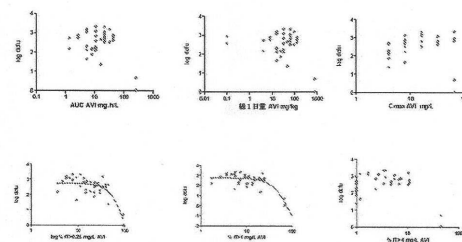


【図 10】

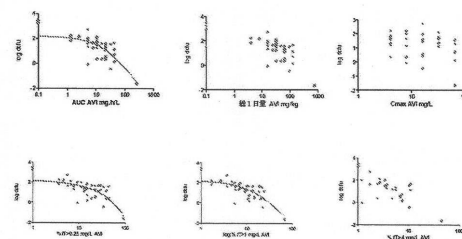
図 10：セフトジジムで 2 時間ごとに処置された大腸感染マウスにおけるアピバクタムの曝露応答：用量分割

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：緑膿菌株 18 (MIC CAZ=32 mg/L, MIC CAZ-AVI=2 mg/L)

緑膿菌 7 大腸 caz 27.2 mg/kg 2 時間ごと

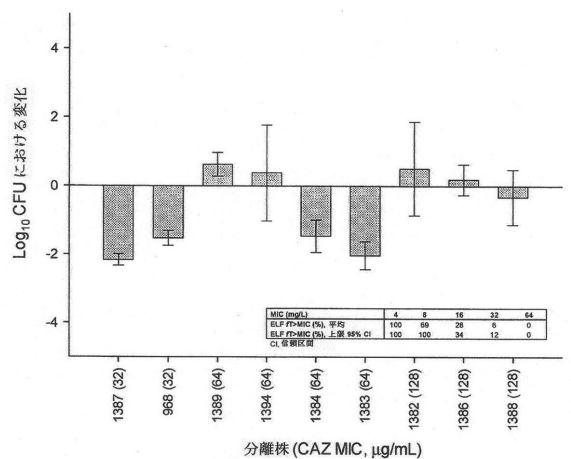


緑膿菌 18 大腸 caz 27.2 mg/kg 2 時間ごと

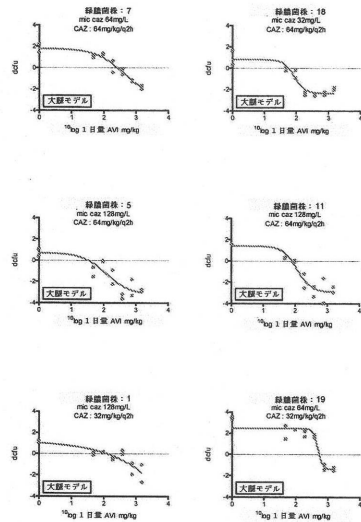


CAZ=セフトジジム、AVI=アピバクタム、
d c f u：最初の接種物と比較した c f u における変化
AUC=濃度時間曲線下面積

【図 9】

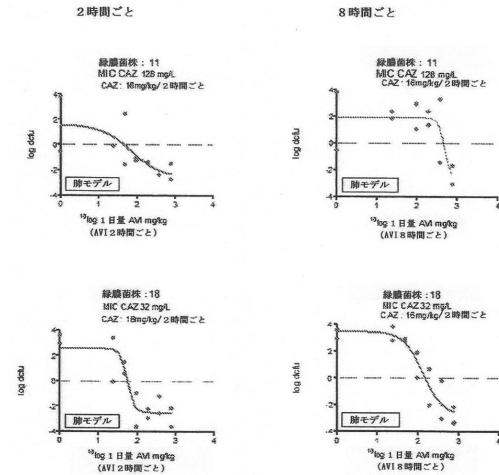


【図 1 1】



CAZ=セフトラジム、AVI=アビバクタム、
dcfu: 最初の接種物と比較したcfuにおける変化

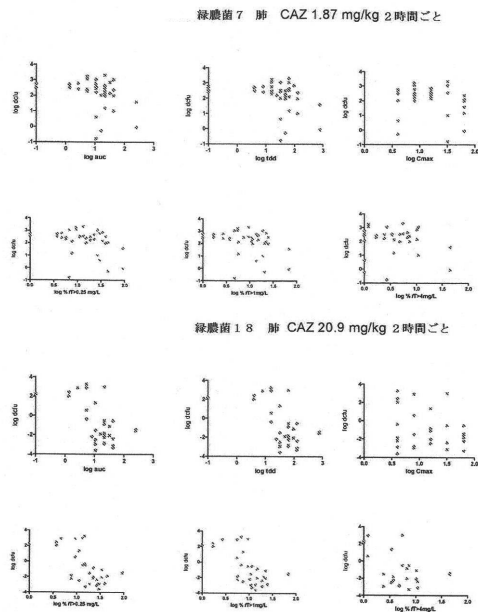
【図 1 2】



CAZ=セフトラジム、AVI=アビバクタム、
dcfu: 最初の接種物と比較したcfuにおける変化

【図 1 3】

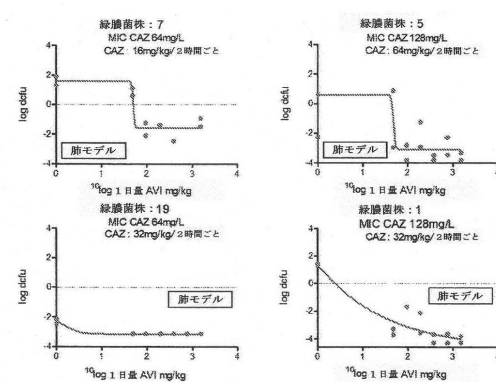
上のパネル: 緑膿菌株 7 (MIC CAZ=64 mg/L, MIC CAZ-AVI=4 mg/L)
下のパネル: 緑膿菌株 18 (MIC CAZ=32 mg/L, MIC CAZ-AVI=2 mg/L)



CAZ=セフトラジム、AVI=アビバクタム、
dcfu: 最初の接種物と比較したcfuにおける変化

【図 1 4】

図 1 4: 4 種類の緑膿菌株に関してセフトラジムで 2 時間ごとに処置された
肺感染マウスにおけるアビバクタムの曝露応答



dcfu: 最初の接種物と比較したcfu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 ティーザー, 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, ジアングオ
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 N11, 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)

A61K 9/00 - 9/72

A61K 31/00 - 31/80

A61K 33/00 - 33/44

A61K 47/00 - 47/69

A61P 1/00 - 43/00

CAPLUS / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)