

2024 年度 薬物治療塾 D コース後期 第1回目勉強会要旨

開催日時:2025 年 6 月 1 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ザビセフタ®配合点滴静注用(アビバクタムナトリウム・セフトアジジム水和物)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2024 年 11 月改訂(第 2 版))、審査報告書(別紙 審査報告(1)令和 6 年 4 月 22 日、審査報告(2)令和 6 年 5 月 13 日)、申請資料概要

論文名 :Ceftazidime–avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program

Clinical Infectious Diseases 2016;63(6):754–62

検討理由:

- 治療の位置付けを知りたい。
- 腎機能障害時の用量調整や耐性菌対策の最新データの検討をしたい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): 注射用アビバクタムナトリウム・セフトアジジム水和物

製品名(医薬品名): ザビセフタ®配合点滴静注用

参照資料: ①IF(2024 年 11 月改訂(第 2 版)) ②審査報告書(別紙 審査報告(1)令和 6 年 4 月 22 日、審査報告(2)令和 6 年 5 月 13 日) ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

<アビバクタムナトリウム>

パラメータ	値	情報源
F	1.0	静注用製剤
Ae (%)	95	① p.84 <アビバクタム・セフトアジジム併用> アビバクタム及びセフトアジジムは主に尿中に未変化体として排泄される。日本人健康成人男性 7 例にアビバクタム 0.5g とセフトアジジム 2g を併用して 1 日 3 回反復点滴静注したとき、最終投与開始後 24 時間までの尿中未変化体の排泄率(幾何平均値)はアビバクタムで 95%、セフトアジジムで 96%であった。
CLtot(mL/min)	183.3	③2.7.6 個々の試験のまとめ 7. D4280C00010 試験(5.3.3.3, 評価資料) CAZ–AVI Treatment Group CL(L/h)=11.0
Vss(L)	18.3	③2.7.6 個々の試験のまとめ 7. D4280C00010 試験(5.3.3.3, 評価資料) CAZ–AVI Treatment Group Vss(L)=18.3
fuP	0.918	③ 7.非臨床概要 (2)薬物動態 672212000_30600AMX00154_I100_1.pdf p.14 4.1. 蛋白結合および血球移行性 ヒト血漿蛋白へのアビバクタムの結合は低く、動物とは異なり試験した濃度で類似していた。ヒト血漿に対する非結合型分率には 91.8%を用いた。
B/P	(0.5)	③ 2.7.2 臨床薬理試験 AVI について、p.29 ヒトにおける[14C]AVI の ex vivo 血液/血漿分配について、[14C]AVI 500 mg を 60

		分けて静脈内投与時に検討した(D4280C00008 試験)。静脈内投与後 8 時間までの全血中総放射能濃度は血漿中総放射能濃度より低く, [14C]AVI は赤血球にほとんど移行しないことが示された。 →上記記載内容から、赤血球に分布しない薬物として B/P $\approx$ 0.5 とする。
--	--	--

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。

<セフトアジジム>

パラメータ	値	情報源
F	1.0	静注用製剤
Ae(%)	96	① p.84 <アビバクタム・セフトアジジム併用> アビバクタム及びセフトアジジムは主に尿中に未変化体として排泄される。日本人健康成人男性 7 例にアビバクタム 0.5g とセフトアジジム 2g を併用して 1 日 3 回反復点滴静注したとき、最終投与開始後 24 時間までの尿中未変化体の排泄率(幾何平均値)はアビバクタムで 95%、セフトアジジムで 96%であった。
CLtot(mL/min)	93.33	③2.7.6 個々の試験のまとめ 7. D4280C00010 試験(5.3.3.3, 評価資料) CAZ-AVI Treatment Group CL(L/h)=5.6
Vss(L)	12.4	③2.7.6 個々の試験のまとめ 7. D4280C00010 試験(5.3.3.3, 評価資料) CAZ-AVI Treatment Group Vss(L)=12.4
fuP	0.85	③ 7.非臨床概要 (2)薬物動態 670.852212000_30600AMX00154_I100_1.pdf 4.1. 蛋白結合および血球移行性 p.14 セフトアジジムのヒトでのタンパク結合率は 10%未満と報告されている一方で、5~22.8%との報告がある 3。PK/PD 解析で非結合型薬物濃度を用いる場合には、ヒト血漿蛋白結合率として 15%を用いた。
B/P	情報なし	③ 7.非臨床概要 (2)薬物動態 672212000_30600AMX00154_I100_1.pdf 4.1. 蛋白結合および血球移行性 4.1.2. 血球移行性 p.15 ヒトの記載なし

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。

【特徴付け】

<アビバクタムナトリウム>

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	95%	>70%	腎排泄型
Vss'	18.3/0.5=36.6(参考値)	20~50L	中間型
EH'	183.3*0.05/0.5/1600=0.011(参考値)	<0.3	消失能依存型
ER'	183.3*0.95/0.5/1200=0.29(参考値)	<0.3	消失能依存型
fuP'	0.918	>0.2	蛋白結合非依存型

<セフトアジジム>

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	96	>70%	腎排泄型
Vss'	<12.4/0.5=24.8(最大値)		推定不可能
EH'	<93.33*0.04/0.5/1600=0.0047(最大値)	<0.3	消失能依存型
ER'	<93.33*0.96/0.5/1200=0.149(最大値)	<0.3	消失能依存型
fuP	0.85	>0.2	蛋白結合非依存型

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

<アビバクタムナトリウム>

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	決定因子
Vd, Vdf	Vd
CLtot, CLtotf	CLintR
AUCiv, AUCivf	D/ CLintR
CBssave(iv), CBssavef(iv)	(D/ τ)/CLintR
t1/2	0.693* Vd /CLintR

<セフトアジジム>

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	決定因子
Vd, Vdf	推定不可能
CLtot, CLtotf	CLintR
AUCiv, AUCivf	D/ CLintR
CBssave(iv), CBssavef(iv)	(D/ τ)/CLintR
t1/2	推定不可能

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

<アビバクタムナトリウム> <セフトアジジム>

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)

	CLintR ↓
Vd	↔
CLtot	↓
AUCiv	↑
CBssave(iv)	↑
t1/2	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

<セフトアジジム>

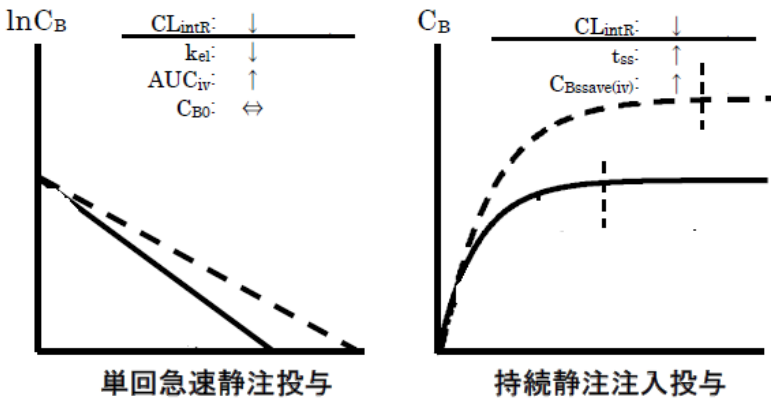
パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	変動因子の影響*（変化を↓、↑、↔で記載）
	CLintR ↓
Vd	推定不可能
CLtot	↓
AUCiv	↑
CBssave	↑
t1/2	推定不可能

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

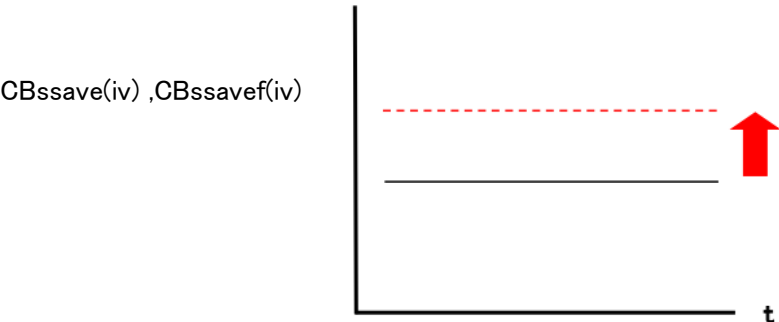
CLintR の低下

<アビバクタムナトリウム>



参照（一部改変）：『臨床薬物動態学』『F 章薬物の動態パラメータ値の特徴づけとその臨床応用』について
<https://www.maruzen-publishing.co.jp/news/n112058.html>

<セフトアジジム>



【蓄積率】

③2.7.6 個々の試験のまとめ

7. D4280C00010 試験(5.3.3.3, 評価資料)

Table 35. Summary of Single Dose Avibactam and Ceftazidime Plasma Pharmacokinetic Parameters From Day 1 (Pharmacokinetic Population)

Analyte	Treatment Group	Statistic	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)	AUC (ng.h/mL)	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	t _{1/2} (h)	V _{ss} (L)	CL (L/h)
Avibactam	Avibactam	n	6	6	6	6	6	6	6
		Geo Mean	15100	1.97	43100	42900	1.36	19.7	11.6
		GCV (%)	9.19	(1.97-1.97)	12.3	12.5	8.22	16.2	12.3
Avibactam	CAZ-AVI	n	7	7	7	7	7	7	7
		Geo Mean	15900	1.97	45500	45300	1.35	18.3	11.0
		GCV (%)	13.6	(1.97-1.97)	12.2	12.2	8.68	15.3	12.2
Ceftazidime	CAZ-AVI	n	7	7	7	7	7	7	7
		Geo Mean	110000	1.97	354000	354000	1.68	12.4	5.60
		GCV (%)	13.9	(1.97-2.25)	13.0	13.0	9.43	14.0	13.0

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve from predose (time 0) extrapolated to infinite time; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from predose (time 0) to time at last quantifiable concentration; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; GCV = geometric coefficient of variation; Geo = geometric; SD = standard deviation; t_{1/2} = terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

a. T_{max} reported as median (minimum-maximum)

GCV (%) = 100 x [exp (s²)-1]^{1/2}, where s is the SD of the data on a log scale.

Source: 総括報告書 Errata Table 1.

Table 36. Summary of Multiple Dose Avibactam and Ceftazidime Plasma Pharmacokinetic Parameters From Day 7 (Pharmacokinetic Population)

Analyte	Treatment Group	Statistic	C _{max ss} (ng/mL)	T _{max ss} ^a (h)	AUC _{ss} (ng.h/mL)	AUC _{0-4 ss} (ng.h/mL)	t _{1/2 ss} (h)	V _{ss} (L)	CL _{ss} (L/h)	Rac _(C_{max}) ^b	Rac _(AUC) ^c
Avibactam	Avibactam	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Geo Mean	14800	1.97	43500	43500	1.36	21.3	12.1	0.979	1.01
		GCV (%)	11.8	(1.97-1.97)	9.60	9.60	12.5	13.4	9.56	8.27	7.24
Avibactam	CAZ-AVI	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Geo Mean	15000	1.97	43900	43800	1.37	19.9	11.9	0.916	0.953
		GCV (%)	20.6	(1.00-1.97)	14.9	15.1	8.58	13.1	14.4	12.4	7.97
Ceftazidime	CAZ-AVI	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Geo Mean	113000	1.97	377000	377000	1.68	13.3	5.74	0.995	1.05
		GCV (%)	15.3	(1.97-1.97)	17.0	17.0	4.93	20.1	17.2	12.5	9.01

Abbreviations: AUC_{ss} = area under the concentration-time curve from predose (time 0) extrapolated to infinite time at steady state; AUC_{0-4 ss} = area under the concentration-time curve from predose (time 0) to time at last quantifiable concentration at steady state; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{ss} = steady state clearance; C_{max ss} = maximum plasma concentration at steady state; GCV = geometric coefficient of variation; Geo = geometric; Rac = accumulation ratio; SD = standard deviation; t_{1/2 ss} = terminal elimination half-life at steady state; T_{max ss} = time at maximum plasma concentration at steady state; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

Day 7 data were not available for 1 subject as he discontinued after Day 3 dosing.

a. T_{max ss} reported as median (minimum-maximum)

b. C_{max ss} Day 7 / C_{max} Day 1

c. AUC₍₀₋₂₄₎ Day 7 / AUC₍₀₋₂₄₎ Day 1

GCV (%) = 100 x [exp (s²)-1]^{1/2}, where s is the SD of the data on a log scale.

Extent of accumulation on multiple dosing:

Source: 総括報告書 Errata Table 2

補足:

申請資料概要を確認したが、AUC0-τ となっておらず、AUC は比較に利用できなかった。

③ 7. D4280C00010 試験(5.3.3.3, 評価資料)

日本人対象の第 I 相試験(CTD 5.3.3.3.3:D4280C00010 試験<2011 年 2 月~4 月>)

Table 35(Day1)、Table 36(Day7)

AUC_{ss} = area under the concentration-time curve from predose (time 0) extrapolated to infinite time at steady state;

AUC_{0-t ss} = area under the concentration-time curve from predose (time 0) to time at last quantifiable concentration at steady state;

③ 9. D4280C00011 試験(5.3.3.4, 評価資料).

海外反復投与試験(参考 CTD 5.3.3.4.1:D4280C00011 試験<2011 年 10 月~2012 年 10 月>)

Day1 :AUC = area under the plasma concentration–time curve from zero to infinity;

Dya4 :AUC(0– τ) = area under the plasma concentration–time curve during the dosing interval;

投与間隔 τ =8hr

半減期: アビバクタム 1.35 hr、セフトジジム 1.68 hr

<アビバクタム>

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n=5.93$

蓄積係数 = $1/[1-(1/2)^n]=1.02$

<セフトジジム>

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n=4.76$

蓄積係数 = $1/[1-(1/2)^n]=1.04$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

③ 7. D4280C00010 試験(5.3.3.3, 評価資料) Table35、Table36 より

<アビバクタム>

$C_{max}(\text{反復投与 7 日目})/C_{max}(\text{単回投与})=15.0/15.9=0.94$

<セフトジジム>

$C_{max}(\text{反復投与 7 日目})/C_{max}(\text{単回投与})=113/110=1.03$

③ 7.2.2. 薬物動態の結果 p.79 より

アビバクタムの単独投与およびセフトジジムとの併用投与のいずれの場合も、反復投与による蓄積は認められなかった。

∴CAZ-AVT は反復投与による蓄積なし。

【定常状態到達時間】

<アビバクタム>

定常状態到達時間 = $(4 \sim 5) \times t_{1/2} = 1.35 \times 4 \sim 1.35 \times 5 = 5.4 \sim 6.8 \text{ hr}$

<セフトジジム>

定常状態到達時間 = $(4 \sim 5) \times t_{1/2} = 1.68 \times 4 \sim 1.68 \times 5 = 6.7 \sim 8.4 \text{ hr}$

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

③ 2.2.2.3. D4280C00010 試験および D4280C00020 試験(人種の影響) P.22

AVI と併用して CAZ を単回または反復投与したときの CAZ の PK は同程度であった。CAZ-AVI を反復静脈内投与したとき、第 7 日の CAZ の $C_{ss,max}$, $AUC_{ss,\tau}$, V_{ss} および CL の幾何平均値はそれぞれ $113 \mu\text{g/mL}$, $348 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 13.3 L および 5.74 L/h であった。CAZ の平均 $t_{1/2}$ は約 1.7 時間であった。反復投与後に CAZ の血漿中濃度の蓄積は認められず、第 5 日前までに定常状態に達した。

文献評価シート

薬物名(一般名): アビバクタムナトリウム・セフトアジジム水和物

製品名(医薬品名): ザビセフタ®配合点滴静注用

論文名: Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program

Clinical Infectious Diseases 2016;63(6):754-62

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

※項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	■Y ■N □NA	Introduction には記載なし P754 Abstract の「Background」に記載されている。 論文全体には記載があるものの、Introduction には明記されていなかったため、「■Y ■N」とした。
Introduction の限界点 イントロダクションでは、カルバペネム耐性菌や ESBL 産生菌の増加により治療選択肢が限られている現状が述べられている。また、セフトアジジム・アビバクタムの薬理的特徴に加え、同薬が第 2 相試験の結果をもとに米国 FDA から cUTI 治療薬として承認され、その後、急性腎盂腎炎を含む cUTI を対象とした第 3 相 RECAPTURE 試験のデータに基づき、欧州医薬品庁(EMA)からも承認された経緯が紹介されている。 ⇒ 当論文で報告している RECAPTURE 試験が何を目的として行われたかについての明確な記述(e.g., “This study aimed to...”)が示されていない。 ⇒ FDAにおいて本薬が「迅速審査(Fast Track)」の対象であった点には触れられておらず、本薬の持つ意義やインパクトを示す記述としてはやや不十分ではないか。 ⇒ 本剤の投与量設定については根拠の記載がなく、説明不十分で唐突な印象を受ける。 ⇒ 対照薬としてドリペネムが選択されているが、この薬は当時の欧米においてもカルバペネム系の標準治療薬とは言い難い。イントロダクションに選択理由の説明がなく違和感を覚える(ディスカッションには、ドリペネムのみが cUTI に対する適応を有していたこと等、選択理由について言及されている)。 ⇒ 一方で、ドリペネムは他社製品であり、その点ではインパクトの大きさを感ずる。背景として、標準治療薬との比較は医師主導試験で多く実施される一方、近年は製薬企業が head-to-head trial を避け、自社製品間の比較を優先する傾向がある。他社製品との比較は他社批判と受け取られかねず敬遠されがちであり、新薬開発の意義が問われるところ。 ※ドリペネムは 2025 年 6 月現在、欧州および米国では販売が中止されている。		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	■Y □N □NA	P755 左 METHODS Study Design and Participants
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準(inclusion criteria)や除外基準(exclusion criteria)の記載があるか。	■Y □N □NA	P755 左 METHODS Study Design and Participants 第 2・3 パラグラフにかけて 詳細は Supplementary Appendix lists P2 ○対象に複雑性尿路感染症と腎盂腎炎の両方が含まれていることに注意が必要。耐性菌の分布によっては本剤に有利な結果となる可能性があり、慎重な評価が求められる。
主な適格基準: ○年齢 18～90 歳の患者。 ○複雑性尿路感染症(cUTI)または急性腎盂腎炎があり、重症で入院による静脈内抗菌薬治療が必要と判断された者。 ○登録から 48 時間以内に採取された尿培養で、1～2 種類のグラム陰性尿路病原菌が 10 ⁵ CFU/mL 以上かつ膿尿を認める。 ◇腎盂腎炎を伴わない cUTI の定義: 過去 7 日以内に発症または悪化した UTI 特異的症状(排尿時痛、尿意切迫、頻尿、恥骨上部痛)のうち 1 つ以上を含む 2 症状以上、かつ 1 つ以上の合併因子を有する。 ◇急性腎盂腎炎の定義: 側腹部痛(過去 7 日以内の発症または悪化)および／又は肋骨脊柱角部の圧痛があり、発熱および／又は悪心・嘔吐を伴う。		

◇尿培養結果が判明する前でも以下の条件を満たせば登録可: - 陽性尿培養が予想される。 - 試験薬が経験的治療として適切。 - 尿グラム染色でグラム陰性桿菌を認め、グラム陽性菌がない。 ◇留置カテーテルが24時間以上挿入されている場合は、ベースライン尿採取前に抜去または交換が必要(安全上問題がある場合を除く)。 Supplementary Appendix lists P2 より (d) 女性患者は、以下の基準の1つ以上を満たす必要がある。 a) 外科的不妊手術を受けていること。 b) 年齢が50歳以上であり、すべての外因性ホルモン療法を中止した後、12か月以上無月経が続く閉経後であること。 c) 年齢が50歳未満であり、黄体形成ホルモン(LH)および卵胞刺激ホルモン(FSH)の値が閉経後範囲内にあること、かつすべての外因性ホルモン療法を中止した後、12か月以上無月経が続いていることにより閉経後と判断されること(LHおよびFSHの測定値が得られない場合、患者は基準dを満たす必要がある)。 d) 以下の両方の条件を満たすこと。 - 試験参加前1日以内の血清妊娠検査(血清βヒト絨毛性ゴナドトロピン[βhCG])が陰性であること(試験薬投与前に血清βhCGの結果が得られていない場合は、尿妊娠検査が陰性であることに基づき登録可能とするが、血清βhCGは測定する必要がある)。いずれかの検査が陽性であった場合は、患者を試験から除外する。なお、受孕後数日間では尿および血清検査で妊娠を見逃す可能性があるため、月経歴および性交歴(避妊方法を含む)も考慮する。 - 試験薬投与期間中および試験治療(IVおよび経口)の最終投与後7日間は妊娠を試みないことに同意し、かつ、子宮内避妊具(銅バンドコイル付き)、レボノルゲストレル子宮内システム(例:ミレーナ®)、定期的なメドロキシプロゲステロン注射(デポプロベラ®)、精管切除を受けたパートナーとの性交、または推奨期間の完全な性交禁止といった、許容される避妊方法を使用することに同意すること。 注:セフトアジジム・アビバクタムが経口避妊薬の有効性に及ぼす影響は確立されていないため、経口避妊薬を唯一の避妊法とすることは認められない。経口避妊薬以外の許容される避妊法を併用している場合には、バリア法(男性用コンドームや殺精子剤入りペッサリーなど)を併用することができる。 主な除外基準: ○尿路のあらゆる部分の完全な閉塞 ○腎周囲または腎内の膿瘍 ○前立腺炎 ○他の疾患による可能性があるUTI症状 ○尿路変更術または膀胱尿管逆流 ○クレアチニンクリアランス(CrCl)≤30 mL/分(透析患者を含む)		○Appendix の Inclusion Criteria によると、女性患者に対しては妊娠回避のための安全確保が目的と考えられるいくつかの基準が設定されている。女性は尿路感染症の頻度が高いが、これらの基準によって妊娠可能な女性の一部が組み入れから除外されるため、本試験の generalizability には注意が必要。 ○クレアチニンクリアランス(CrCl)≤30 mL/分(透析患者を含む)が対象から除外されているが、本剤では投与時間、投与量、投与間隔(8時間毎)などが細かく設定されており、透析患者や腎機能重度低下例では投与条件に制約があるため、試験対象から除外されたのではない。
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入(治療やプロトコル)についての記載があるか。 方法: セフトアジジム-アビバクタム2000mg/500mgを8時間ごとに投与する群と、ドリペナム500mgを8時間ごとに投与する群(腎機能に応じて用量を調節)に1:1で無作為に割り付け、5日以上経過後に経口抗菌薬への切り替えが可能であった(全治療期間は最長10日間、菌血症患者の場合は最長14日間)。 研究デザインと参加者: RECAPTURE 1試験および2試験は、FDAおよびEMAのガイダンス^[24, 25]に基づいて設計された、2つの同一の第Ⅲ相、無作為化、多施設、二重盲検、ダブルダミー、並行群間試験から構成されている。 治療と移行条件: ○静脈内治療を5日以上受け、所定の臨床改善基準(補足資料参照)を満たした患者は、経口薬に切り替え可能。 ◇経口薬の選択肢: - シプロフロキサシン(500mgを12時間ごと) - フルオロキノロン耐性菌の場合は、スルファメトキサゾール・トリメトプリム(800mg/160mgを12時間ごと)	■Y □N □NA	P755 左 METHODS Study Design and Participants P754 Abstract: Methods. P755 右 Randomization and Masking 第2パラグラフ Study Procedures ○投与・観察期間については、米国感染症学会等の基準に準拠しており、標準的な試験モデルといえるのではない。ただし、論文中にはこの設定の妥当性に関する説明は記載されていない。

◇経口薬は最後の静注投与の約 8 時間後に開始。 ○総治療期間(静注＋経口)は原則 10 日間、初期菌血症がある場合は最大 14 日間。 試験手順: ○実施スケジュール(補足資料参照)には、以下が含まれる: - 尿培養(定量)および必要に応じた血液培養(ベースライン時も実施) ○病原体の同定と感受性試験は各施設で実施。 - CLSI ディスク拡散法を用いた試験薬の感受性評価を含む。 - 全菌株は中央検査機関(Covance 社)へ送付され、同定確認およびブロス希釈法による感受性試験を実施。		
5. 事前に特定され明確に定義された主要(副次的)評価項目(primary endpoint、secondary endpoints)について記載があるか FDA の共同主要評価項目: ○Day 5 時点での以下の達成率(PSAQ ベース): - 側腹部痛を除く UTI 特異的症状の消失または罹患前の状態への回復 - 側腹部痛の改善または消失 ○TOC(21-25 日後)時点での以下の両方を満たす割合(mMITT 集団): - UTI 特異的症状の完全消失または回復 - 微生物学的根絶 EMA の主要評価項目: ○TOC 時点での患者単位の微生物学的根絶(mMITT 集団) 副次評価項目: ○EOT(IV)および LFU での患者単位の微生物学的反応 ○TOC および LFU での患者・病原体単位の微生物学的反応(セフトジジム非感受性または感受性病原体) ○EOT(IV)、TOC、LFU での臨床的治癒(治験医師の判断) ○LFU での持続的臨床的治癒 ○安全性 探索的評価項目: ○10³ CFU/mL を閾値とした患者・病原体単位の微生物学的反応	■Y □N □NA	P755 右 Primary Endpoints P756 左 Secondary and Exploratory Endpoints OPSAQ について: ディスカッション中に「cUTI に対する症状評価のためのバリデートされた質問票が存在しなかったため、既存の単純性 UTI 用質問票を基に作成された PSAQ を使用した」との記載があり、本試験で使用された PSAQ の妥当性には検討の余地がある。
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	□Y □N ■NA	Supplementary Appendix lists P2 ○当試験では複雑性尿路感染症と腎盂腎炎の症例が混在している。これは、十分な症例数を確保するために複雑性尿路感染症も対象に含めたものと推察される。腎盂腎炎には重症度の判定基準が存在するが、尿路感染症全体としては標準的な重症度分類がないため、一律の重症度評価は困難と判断し、本項目は NA とした。 なお、表 1 のベースライン患者特性でも重症度による分類は行われていない。
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。 ※アウトカムの変更とは、試験開始後に主要または副次の評価項目(アウトカム)の内容・定義・評価時期などを変更・追加・削除することを指す。こうした変更は重大なプロトコル修正に該当し、バイアスが生じる可能性もあることから、正当な理由と変更内容の明示が求められる。	□Y □N ■NA	試験開始後のアウトカムの変更は無かったため「■NA」とした。
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 ○サンプルサイズは、nQuery version 7 と Newcombe-Wilson スコア法(補正なし)を用いて算出。 ○非劣性マージン(事前に設定した差): - 10.0%(FDA 基準) → 90%の検出力	■Y □N □NA	P756 左 Statistical Analysis ○当試験では対照薬としてドリベネムが選択されており、日本で標準的に使用されているカルバ

- 12.5%(EMA 基準) → 95%の検出力 ○両群の真の反応率は 73.5%以上 と仮定。 ○mMITT 集団が無作為化患者の 85%を占めると想定。 ⇒必要な総症例数は 964 例。 ○非劣性の判定には、治療効果差の両側 95%信頼区間(2-sided 95% CI) の下限が: - 「-10.0%(FDA)」より大きい - 「-12.5%(EMA)」より大きい ⇒ 検定は両側検定(2-sided)、$\alpha = 0.05$(片側 $\alpha = 0.025$)と解釈可能。		ペネム系薬であるメロペネムとは異なることに注意が必要。
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。 RECAPTURE 試験の評価項目および非劣性マージンは、FDA および EMA のガイダンスに基づいて選定された。	■Y ■N □NA	P761 左 第 3 パラグラフ 本試験では FDA で-10.0%、EMA で-12.5%の非劣性マージンが用いられており、過去の抗菌薬試験で実績のある臨床的に許容可能な値とされる。ただし、これにより得られた結果がセカンドライン治療やカルバペネム使用の削減にどの程度寄与するかについての考察は示されていないため「■Y ■N」とした。
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。 ※中間解析とは、臨床試験の途中で予定された症例数に達する前に行う中間的なデータ解析のことであり、主に以下の目的で実施される。 ① 有効性の早期確認 早期に新薬の有効性が明確になった場合、試験を早期終了する可能性がある。 ② 安全性確認 重大な有害事象が多発している場合、試験継続の可否を検討する。 ③ 無益性(futility)判断 有効性が期待できないと判断されれば、資源を無駄にせず試験を中止する。 なお、非劣性試験では新薬が既存薬に劣らないことを証明するのが目的であるため、途中段階で有効性が突出する状況はあまり想定されない。また、抗菌薬は治療効果が短期間で判明することが多く、中間解析による早期終了のメリットも限定的である。そのため、今回のような非劣性抗菌薬試験では、中間解析の実施を計画しないケースが多いと考えられる。	□Y □N ■NA	中間解析は実施されていないため「■NA」とした。
11. ブラインドについての記載があるか(患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。 ○セフトジジム・アビバクタム(2000mg/500mg を 8 時間ごと)またはドリペネム(500mg を 8 時間ごと)のいずれかに 1 対 1 で無作為に割り付け(腎機能に応じた用量調整は補足資料参照)。 ○無作為化は感染の種類(急性腎盂腎炎または cUTI)および地域(北米・西欧、東欧、その他)で層別化され、各層でブロックサイズ 4 により順次割り付け。 ○セフトジジム・アビバクタムは 2 本の 1 時間点滴で同時投与、ドリペネムは 1 時間点滴後、1 時間のプラセボ点滴を行い盲検維持。 試験参加後、IV 試験治療中に患者の推定 CrCl が参加基準の下限值(30 mL/分以下)を下回った場合、速やかに再検査を実施した。用量調整が必要と判断された際には、治験責任医師が直ちに調剤薬剤師に連絡し、薬剤師が適切な用量調整を行うことで、患者が引き続き盲検下で試験治療を継続できるように対応した。	■Y □N □NA	P755 右 Randomization and Masking P6 Supplementary Data Dose Adjustments for Patients with Moderate or Severe Renal Impairment
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 非劣性の判定基準: ○各主要評価項目において、以下の条件を満たせばセフトジジム・アビバクタムの非劣性が示されたと判断:	■Y □N □NA	P756 左 Statistical Analysis

- EMA 基準: 治療差の 95%信頼区間 (CI) 下限が-12.5%以上 - FDA 基準: 治療差の 95%信頼区間 (CI) 下限が-10.0%以上 ○感度解析 (primary endpoint に対する): - 事前に層別化された因子 (感染種別・地域・プロトコル [RECAPTURE 1 または 2]) を用いた調整 (Miettinen and Nurminen 層別法 + Cochran-Mantel-Haenszel 重み) - 判定不能な反応を有効とみなす解析 - ベースライン以降で最後に記入された質問票を用いた Day 5 の症状評価 (キャリー・フォワード法) サブグループ解析: ○以下の因子が主要有効性評価に与える影響を評価: - 試験プロトコル、年齢層、性別、人種、感染種別 (急性腎盂腎炎 or 腎盂腎炎なしの cUTI)、地域、ベースラインのクレアチニンクリアランス (CrCl)、菌血症の有無、抗菌薬の使用歴		
13. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。 本研究はアストラゼネカ社とアクタビス社の支援を受けている。セフトジジム・アビバクタムは、アストラゼネカ社とアラガン社の子会社であるアクタビス社が開発。	■Y □N □NA	P761 右 Financial support. メーカー主導
Method の限界点 ○RECAPTURE 1 試験および 2 試験は同一デザインの 2 試験で構成されているが、なぜ 2 つに分けて実施されたのか、その理由や背景については明確に記載されていない。 ○日本で標準的に使用されているカルバペネム系薬剤 (例: メロペネム) とは異なる薬剤が対照として用いられているため、日本における本薬の直接的な位置づけ (カルバペネム節減効果など) の評価には限界がある。 ※ドリペネムは 2025 年 6 月現在、欧州および米国では販売が中止されている。 ○投与期間および試験期間については、ガイドライン等を踏まえると妥当な設定であると考えられるが、本論文の中ではそれらの設定根拠が明示されていない。 ○透析患者や重度の腎機能障害 (CrCl ≤30 mL/min) が除外されており、この試験の結果のみではこれらの患者への適用は判断できない。 ○資金提供者 (製薬企業) の関与についての詳細な役割分担 (例: デザイン、解析等) の記載がなく、バイアスの可能性を否定しきれない。		

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 ○1033 人の患者が無作為化され、そのうち 1020 人が 1 回以上の静脈内試験薬を投与された。 ○mMITT 集団は 810 人。 ◇227 人 (28.0%): 腎盂腎炎を伴わない cUTI。 ◇583 人 (72.0%): 急性腎盂腎炎。 - そのうち 64 人 (7.9%): 1 つ以上の合併因子と 2 つ以上の症状を有し、cUTI の登録基準も満たす。	■Y □N □NA	P757 Figure 1.
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (脱落者) や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	■Y □N □NA	P757 Figure 1 の中に記載あり 脱落者の数や理由に大きな群間差はみられず、割り付け時のバランスもおおむね維持されていた。脱落率も 10%未満にとどまり、許容範囲内と判断される。
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 2012 年 10 月から 2014 年 8 月の間に、25 か国 160 施設で 1033 人の患者が無作為化され、1020 人が 1 回以上静脈内投与を受けた。	■Y ■N □NA	P756 右 RESULTS Patients 無作為化期間の記載はあるが、

		追跡期間の日付がないため「 ☒ Y ☒ N」とした。
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	☐ Y ☒ N ☒ NA	試験が終了した日付の記載なく、試験中止は該当しないため「 ☒ N ☒ NA」とした。
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 発症前およびベースラインの PSAQ スコアは両群で同等であった(データは非表示)。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P758 Table 1. ○全体として中年層の患者が多く、腎機能が保たれている例が大半を占めているが、本来は除外基準に該当する CrCl ≤ 30 mL/分の症例もわずかに含まれていた。ESBL 陽性率は約 2 割で、病原菌の多くは大腸菌であった。 ○登録患者の大半が東欧諸国および旧ソ連国(ルーマニア、ウクライナ、ロシアなど)に偏っており、これらの地域で全体の約 75%を占めている。一方で、北米や西ヨーロッパからの登録は非常に限られており、米国は全体のわずか約 4%、他の西欧諸国はほとんど含まれていない。地域ごとの医療体制や薬剤耐性菌の分布の違いを踏まえると、他地域への結果の一般化には注意が必要。
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。 有効性評価集団: ○mMITT(modified microbiological intention-to-treat)→ 最小の疾患基準と適格なベースライン病原体を有する無作為化患者を対象。 ○ME(microbiologically evaluable)および eME(extended ME)→ 主要解析の検証および副次・探索的解析に使用。 ○Clinically evaluable population も感度分析等に使用。 安全性評価集団: ○Safety population→ 少なくとも 1 回以上 IV 治療を受けた全患者を対象。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P756 左 Statistical Analysis mMITT、ME、 Clinically evaluable、 Safety population など適切な解析集団が目的に応じて適切に設定されている。
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P759 Table 2. P760 Table 3. 各群の結果、介入による群間差およびその 95%信頼区間に加え、平均値および標準偏差も記載されており、必要な情報は示されている。
21. 解析で得られるP値が記載されているか。	☐ Y ☒ N ☐ NA	P756 Primary Endpoints 主要評価項目の判定において 5%有意水準で優越性が示されたとの記載はあるが、具体的な P 値は示されていないため「 ☒ N」とした。 ○当試験では、95%信頼区間の下限が 0%以上であったことから、有意差が 5%水準で認められたことが示されており、具体的な P 値

		の記載はない。特に信頼区間の下限が有意水準付近にある場合や、有意性の程度を定量的に把握したい場面では、P 値の併記も参考になると考える。
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。 ○有害事象 (AE) は、セフトアジジム・アビバクタム群で 36.2%(185/511 例)、ドリペネム群で 31.0%(158/509 例)に発生。多くは軽度～中等度で、両群間でほぼ同程度。 ○重篤な AE は、セフトアジジム・アビバクタム群で 4.1%(21 例)、ドリペネム群で 2.4%(12 例)に発生し、多くは最終 IV 終了後に発生。 ○薬剤中止に至った AE は少なく、死亡例はなし。 ○2%以上の頻度で報告された AE: 頭痛、悪心、下痢、便秘 ○クロストリジウム・ディフィシル腸炎は、セフトアジジム・アビバクタム群で 2 例 (0.4%)に 3 件発生 (ドリペネム群では報告なし)。 ○臨床的に意味のある検査値、心電図、身体所見、バイタルサインの変化はほとんどみられず、両群でバランスが取れていた。	■Y ■N □NA	P761 Table 4. 有害事象の記載はあるものの、副作用や有害事象の定義が明確に示されていないため、「■Y ■N」とした。 ○胃腸障害の報告は絶対数としては多くないものの、本剤群で対照群よりやや頻度が高い印象がある。 ○クロストリジウム・ディフィシル腸炎は本剤でのみ報告されている。
Result の限界点 【有効性】 ○「臨床的改善」の評価に用いられた PSAQ は単純性 UTI 用の票を基に作成されており、全身症状を評価する項目が含まれていないこと等、cUTI の症状を的確に捉えているとは限らない。評価手法の妥当性検証についての説明も十分とはいえない。 ○ドリペネムの有効率は、一般的に報告されている水準と比較してやや低い印象を受ける。結果の評価にあたっては、両群間で耐性菌の分布に偏りがなかったかなど、対照薬群に不利となる背景因子の有無について慎重に検討する必要がある。 ○セフトアジジム非感受性菌 (約 20%) に対する有効性を示してはいるが、細菌種ごとの詳細な有効性比較が限定的。特に耐性機序 (KPC 型等) ごとの反応性データが不足しており、今後の個別化治療に生かしにくい。 【安全性】 ○有害事象の記載はあるものの、副作用や有害事象の定義が明確に示されていないため評価がしづらい。 ○Clostridioides difficile 感染症 (CDI) がセフトアジジム・アビバクタム群でのみ報告されたにもかかわらず、背景リスク (例: 既往歴、併用薬、年齢、入院期間など) や因果関係についての具体的な考察がされていない。なお、RMP では CDI が「重要な特定されたリスク」として位置付けられ、添文の「11.1 重大な副作用」中で注意喚起が行われている。		

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	□Y ■N □NA	P761 左 第 3 パラグラフ 本試験では FDA で-10.0%、EMA で-12.5%の非劣性マージンが用いられており、過去の抗菌薬試験で実績のある臨床的に許容可能な値とされる。ただし、これにより得られた結果がセカンドライン治療やカルバペネム使用の削減にどの程度寄与するかについての考察は示されていないため「■N」とした。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 セフトアジジム・アビバクタムのセフトアジジム非感受性菌に対する有効性が確認さ	■Y □N □NA	P761 右 第 3 パラグラフ

れ、カルバペネム使用を抑制する治療選択肢として臨床的価値が示唆された。		
25. 試験の限界について記載があるか。 ○cUTI に対する症状評価のための妥当性が確認された質問票が存在しなかった。→ 既存の単純性 UTI 用質問票を基に作成された PSAQ を使用したが、将来的な症状評価には有用。 ○対照薬として使用されたドリペネムは、試験実施中に欧州で承認が取り下げられていた。→ 取り下げの理由は院内肺炎での有効性・安全性に関連するものであり、cUTI の適応では米国では引き続き使用可能。 ○腎機能障害のある患者における有効性低下は本試験では認められなかったが、セフトジジム・アビバクタムの用量調整方法が現在の FDA ラベルとは異なっていた。	■ Y □ N □ NA	P761 左 第 4 パラグラフ 対照薬として用いられたドリペネムは試験期間中に欧州で承認が取り下げられており、一部地域においては臨床現場での比較対象としての妥当性に疑問が残るため、結果の一般化には限界がある。 ※ドリペネムは 2025 年 6 月現在、欧州および米国では販売が中止されている。
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 24 項「試験結果の一般化について:」参照	■ Y □ N □ NA	P761 右 第 3 パラグラフ
Discussion の限界点 ■ ザビセフタに関する臨床的位置づけと課題 ○カルバペネムの使用を抑制する治療選択肢として、ザビセフタの臨床的価値は一定程度示唆されているものの、地域差や患者背景因子が治療成績に与える影響についての検討は十分とはいえない。実際にどの程度のセカンドライン治療やカルバペネム削減につながるのかも明確ではない。なお、薬剤としての総合的な価値を判断するには、複雑性腹腔内感染症等を対象とした臨床試験も実施されていることから、これらの結果も踏まえて評価する必要がある。 ○国内外のガイドラインにおいて一定の条件下での使用が推奨されており、治療選択肢の一つとしての意義は認められる。今後、“切り札”としての使用が浸透していくためには、カルバペネム耐性菌拡大や本剤への耐性の動向、さらに追加エビデンスの蓄積を踏まえたうえで、使用場面の再検討が求められる。RMP では、有効性に関する調査として特定使用成績調査(C359N000)が計画されており、国内の臨床分離株を用いて本剤の MIC を測定し、耐性化の動向が検討される予定。 ■ 試験デザインおよび評価方法に関する課題 ○RECAPTURE 試験において、セフトジジム非感受性菌は全体の約 20%に留まっており、実臨床をある程度反映していると考えられるものの、ザビセフタの薬剤特性(耐性菌に対する効果)を最大限に評価するにはやや不足している印象も否めない。 ○非劣性マージン(FDA: -10%、EMA: -12.5%)は臨床的に許容される範囲とされるが、その設定根拠や、カルバペネム削減との直接的関連についての説明は十分でない。 ○RECAPTURE 1 および 2 試験のデータが統合されて評価されているが、その統合理由や妥当性についての説明・考察は本文中に示されていない。 ■ 腎機能と投与設計に関する懸念 RECLAIM 1 および 2 試験では、腎機能が急速に改善した患者においてセフトジジム・アビバクタムの投与量が過少となる可能性が示されており、現在の FDA ラベルではこれを踏まえた用量調整法が採用されている、と記載されているが、その背景や臨床上的問題点についての説明は十分とはいえない。 本剤は $T > MIC$ が主要な PK/PD の指標とされており、治療効果を得るためには血中濃度を一定以上に維持することが重要である。たとえば泌尿器科領域では、入院時に腎機能の低下と発熱を伴う患者がしばしば見られる。治療の開始により発熱が改善し、脱水の補正が進むことで、腎機能が徐々に回復してくるケースも少なくない。このような経過を踏まえると、腎機能低下を根拠に初期から減量を前提とした投与設計が常に適切であるとは限らず、慎重な検討が求められる。 ■ 経済的側面(薬価)と費用対効果 ザビセフタ配合点滴静注用(2.5g)の薬価は、1 瓶あたり 16,111 円と高額。 これに対し、従来から使用されている薬剤の薬価は以下の通り。 ➤ メロペン点滴用バイアル(500mg): 656 円/瓶 ➤ セフトジジム静注用 1g「VTRS」(ヴィアトリス・ヘルスケア): 686 円/瓶		

カルバペネム使用の削減という臨床的背景から、単純な価格比較は適切とはいえないが、費用対効果の観点から、ザビセフタの高薬価に見合う臨床的価値があるかどうかは今後の検証が必要。

■ 本剤の適正使用と普及に向けた今後の課題

ザビセフタは、厚生労働省の抗菌薬確保支援事業の一環として全症例を対象としたアンケート調査が実施されており、適正使用の推進が強く求められている薬剤である。

本剤の国内での使用をさらに普及させていくためには、以下の点に注目する必要があると考える。

- 耐性菌の動向の継続的な把握
- 薬剤感受性検査体制の整備と普及
- ASP (Antimicrobial Stewardship Program) チームを中心とした教育・啓発の充実
- 経済的負担の軽減(低コスト化)

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

<試験結果> ※投与 5 日目の症状消失

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	a 117	b 276	393
対照群	c 141	d 276	417
	258	552	

<結果の評価>

介入群の発生率: $a/(a+b) = 29.8\% = \text{EER}$
対照群の発生率: $c/(c+d) = 33.8\% = \text{CER}$
 $\text{RR}(\text{相対リスク}) = \text{EER}/\text{CER} = 0.88$
 $\text{RR} < 1$: 介入群の方が効果大 $\text{RR} > 1$: 介入群の方が効果が劣る(害がある)
 $\text{RRR}(\text{相対リスク減少率}) = 1 - \text{RR} = 0.12$
 $\text{ARR}(\text{絶対リスク減少率}) = \text{CER} - \text{EER} = 0.338 - 0.298 = 0.04$
 $\text{NNT}(\text{治療必要数}) = 1/\text{ARR} = 25$ (小数点以下を切り上げて整数値で表す)
⑨ NNT は必ず追跡期間を併記(追跡期間により結果が変わるため)

NNT2 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる