

## CTD 第2部

### 2.4 非臨床試験の概括評価

MSD 株式会社

## 目次

	頁
表一覧.....	3
略号及び用語の定義.....	4
2.4 非臨床試験の概括評価.....	6
2.4.1 非臨床試験計画概略.....	6
2.4.2 薬理試験.....	10
2.4.2.1 効力を裏付ける試験.....	10
2.4.2.2 副次的薬理試験.....	12
2.4.2.3 安全性薬理試験.....	13
2.4.3 薬物動態試験.....	14
2.4.3.1 In vivo 薬物動態.....	14
2.4.3.2 分布.....	15
2.4.3.3 代謝.....	16
2.4.3.3.1 セフトロザン.....	16
2.4.3.3.2 タゾバクタム.....	17
2.4.3.3.3 タゾバクタム M1.....	17
2.4.3.4 排泄.....	18
2.4.3.5 その他の薬物動態試験.....	19
2.4.3.5.1 トランスポーター.....	19
2.4.3.5.2 新生児薬物動態試験.....	20
2.4.4 毒性試験.....	20
2.4.4.1 単回投与毒性試験.....	20
2.4.4.2 反復投与毒性試験.....	22
2.4.4.3 遺伝毒性試験.....	24
2.4.4.4 がん原性試験.....	26
2.4.4.5 生殖発生毒性試験.....	26
2.4.4.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験.....	27
2.4.4.5.2 胚・胎児発生に関する試験.....	27
2.4.4.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験.....	28
2.4.4.5.4 幼若動物を用いた試験.....	29
2.4.4.6 局所刺激性試験.....	30
2.4.4.7 その他の毒性試験.....	31
2.4.4.7.1 抗原性試験.....	31
2.4.4.7.2 免疫原性試験.....	31
2.4.4.7.3 毒性発現の機序に関する試験.....	32

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.4.7.4	依存性試験 .....	32
2.4.4.7.5	代謝物の毒性試験 .....	33
2.4.4.7.6	不純物の毒性試験 .....	33
2.4.4.7.7	その他の試験 .....	34
2.4.5	総括及び結論 .....	34
2.4.6	参考文献 .....	41

## 表一覧

	頁
表 2.4-1	
それぞれの種における単回静脈内投与後のセフトロザンとタゾバクタムの 終末相半減期、クリアランス及び分布容積.....	15

## 略号及び用語の定義

略号	定義	
	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistant protein	乳癌耐性蛋白
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CHL	Chinese hamster lung	チャイニーズハムスター肺
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cIAI	Complicated intra-abdominal infections	複雑性腹腔内感染症
C <sub>max</sub>	Maximum (peak) plasma drug concentration	最高血漿中濃度
cUTI	Complicated urinary tract infections	複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
ESBL	Extended-spectrum $\beta$ -lactamase	基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ
F <sub>0</sub>	Parental generation (refers to reproduction studies)	親世代
F <sub>1</sub>	First generation offspring	第1世代
F <sub>2</sub>	Second generation offspring	第2世代
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	<i>Human ether-à-go-go related gene</i>	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV	HPLC-ultraviolet	高速液体クロマトグラフィー・紫外分光法
<i>Hprt</i>	<i>Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase</i>	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
IC <sub>50</sub>	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
MATE	Multidrug and toxic extrusion	—
MDR	Multidrug-resistant	多剤耐性
MIC <sub>x</sub>	Minimum concentration that inhibits x% of the microbial strains	分離株の x%を阻害する最小発育阻止濃度
MLA	Mouse lymphoma assay	マウスリンフォーマ試験
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MRP2	Multidrug resistance protein 2	多剤耐性関連蛋白2
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OprD	Outer membrane protein D	外膜蛋白質ポーリン
PBP	Penicillin binding protein	ペニシリン結合蛋白
PD	Pharmacodynamic	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PWG	expert Pathology Working Group	病理学専門家ワーキンググループ
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	終末相半減期

2.4 非臨床試験の概括評価

略号	定義	
	英語	日本語
T <sub>max</sub>	Time to reach maximum (peak) plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
%T>MIC	Time that plasma concentrations remain above the MIC	薬物濃度が最小発育阻止濃度（MIC）を超えている時間の割合
UDS	Unscheduled deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis	不定期 DNA 合成

## 2.4 非臨床試験の概括評価

### 2.4.1 非臨床試験計画概略

抗菌薬に対する耐性菌の増加は、世界中で深刻な問題となっている。*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae* 又は *Pseudomonas aeruginosa* 等の治療が困難な病原菌に起因する感染症を治療するための新たな抗菌薬の開発が強く求められている。セフトロザン／タゾバクタム (CXA-201、MK-7625A) は、*Pseudomonas* 属に対する活性を有する新規のセファロスポリン系抗菌薬セフトロザン (CXA-101、CB-500,101、FR264205、XXXXXXXXXX 又は MK-7625) と、現在市販されている注射用タゾバクタム・ピペラシリンの組成成分で十分な使用経験のある  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬であるタゾバクタムを組み合わせた抗菌薬である。セフトロザン／タゾバクタムは、グラム陰性及び陽性菌に起因する複雑性腹腔内感染症 (cIAI) に対する強力な治療法として、また、多剤耐性菌 (MDR) を含むグラム陰性菌及び基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生の腸内細菌科細菌の多くを含む他の一般的なグラム陰性菌に起因する複雑性尿路感染症 (cUTI; 腎盂腎炎を含む) に対する強力な治療法として開発された。臨床推奨用法・用量は、1.5 g (セフトロザン1 g/タゾバクタム0.5 g) を8時間ごとに1時間かけて静脈内投与し、投与期間は最長で14日間である。母集団薬物動態モデルから、日本人患者での血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの  $AUC_{0-24\text{ hr}}$  [1日当たりの AUC として、承認申請用量 (セフトロザン1 g+タゾバクタム0.5 g、クレアチニンクリアランスが50 mL/min 以下の患者ではセフトロザン500 mg+タゾバクタム250 mg) を8時間ごとに反復投与した時の  $AUC_{\tau,ss}$  の幾何平均を3倍して算出] 及び  $C_{\max}$  の幾何平均は、セフトロザンではそれぞれ591  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  及び67.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、タゾバクタムではそれぞれ95.7  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  及び18.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった (014及び013試験) [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。また、タゾバクタムの主要代謝物である M1の日本人患者での曝露量は算出していないが、日本人健康被験者での  $C_{\max}$  の幾何平均は0.61  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1日3回投与のため1日当たりの曝露量の概算値として  $AUC_{0-\text{last}}$  を3倍した値は13.2  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であった (CXA-EB-13-05試験) [2.7.2 項]。

### 非臨床試験の計画

セフトロザンは半合成の注射用セファロスポリン系抗菌薬である。セフトロザンの分子量は、764.77 (一硫酸塩) 又は666.69 (遊離塩基) である。タゾバクタムは半合成のペニシラン酸スルホン誘導体で、分子量は322.28 (ナトリウム塩) 又は300.30 (遊離酸) である。セフトロザン／タゾバクタムは cUTI 及び cIAI の治療を目的として開発された。

セフトロザン単剤及びタゾバクタムとの併用による薬理、薬物動態及び毒性は、in vitro 及び in vivo での広範な非臨床試験により明らかにされている。大部分の試験は、藤沢薬品工業株式会社 (現アステラス製薬株式会社) 及び Calixa Therapeutics 社により実施され、最近の試験は Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A 及び Cubist Pharmaceuticals 社により実施された。また、日本の臨床分離株を用いた2つの感受性試験は、Cubist Pharmaceutical 社及び MSD 株式会社が XXXXXXXXXX 社へ委託して実施した。

セフトロザン単剤及びタゾバクタムと併用したセフトロザン／タゾバクタムを用いた非臨床試験は、関連する医薬品規制調和国際会議 (ICH) の各種ガイダンス又は Good Scientific Practice に

準拠して適切に実施した。海外での効力を裏付ける試験はすべて CPMP/EWP/558/95 rev. 2 「細菌感染症治療を適応とする医薬品の評価に関するガイダンス」に従って実施した。タゾバクタムは、現在市販されている注射用タゾバクタム・ピペラシリンの組成成分の1つであり、臨床で長期間使用されてきた実績があるため、安全性に関する非臨床試験の大部分は、新規候補薬であるセフトロザンに重点を置いて実施した。タゾバクタムの薬理、吸収、分布、代謝及び排泄、並びに毒性に関する情報は、申請者による試験、注射用タゾバクタム・ピペラシリンの添付文書[資料4.3: 319]又は公表文献から得た。

セフトロザン単独投与及びセフトロザンとタゾバクタムを併用投与した際の活性を検討するため、一連の詳細な *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した[2.6.2 項]。これらの試験において、主要な薬理学的作用機序、耐性発現及び耐性機序、抗菌活性スペクトル、殺菌活性、*in vitro* 薬物相互作用、PK/PD 試験及び *in vivo* 感染防御試験での有効性を評価した。海外の33,000を超える臨床分離株（2008～2012年）に対して、固定濃度のタゾバクタム（4 µg/mL）を用いてセフトロザン／タゾバクタムの感受性試験を実施した。これらの試験では、米国で2008年に分離・同定した4,000を超える株、2011年及び2012年に分離・同定した10,000を超える株、欧州連合（EU）で2011年及び2012年に分離・同定した11,000を超える株を使用した。日本でも、固定濃度のタゾバクタム（4 µg/mL）を用いて、主に2012年から2013年に国内で分離・同定した約630の臨床分離株、さらに、2016年に分離・同定した約2,050株の臨床分離株を用いた2つの感受性試験を同様に実施した。また、様々なマウス感染症モデルを用いて、セフトロザン及びセフトロザン／タゾバクタムの *in vivo* における有効性を評価した。

副次的薬理試験として、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタムの主要代謝物 M1の標的外分子（約130種類の受容体／酵素パネル）に対する活性を評価した（非 GLP 試験）。

心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対するセフトロザンの影響は、ICH S7A 及び ICH S7B に準拠し、雄のラット及びイヌを用いて、特性が十分に明らかにされている単回投与の GLP 試験で評価した[2.6.2項]。

各動物種に非放射性標識体又は放射性標識体セフトロザンを静脈内投与し、セフトロザンの *in vivo* 薬物動態、分布、代謝及び排泄、並びに薬物相互作用の可能性を検討した[2.6.4 項]。生体試料中のセフトロザン及びタゾバクタム濃度は、高感度で定量的な高速液体クロマトグラフィー・紫外分光法、高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法、微生物学的定量法及び／又は放射分析法を用いて測定した[2.6.4.2 項]。セフトロザンと血漿蛋白との結合については、限外ろ過法により *in vitro* で検討した。

*In vivo* 薬物動態については、セフトロザンの単回及び反復静脈内投与薬物動態試験で、毒性試験に用いた同じ系統の動物である CD-1（ICR）マウス、Sprague Dawley ラット及びビーグル犬を用いた。有色ラットで実施したセフトロザンの光毒性試験の裏付けとするため Long Evans ラットを用いた試験も実施した。また、ウサギを用いて *in vivo* 薬物動態及び分布試験を実施した。セフトロザンとタゾバクタムを併用で静脈内投与したときの薬物動態を検討する試験をラット及びイヌで実施した。さらに、ラットにセフトロザン／タゾバクタムを皮下及び腹腔内投与したときの

薬物動態を検討し、生後4日の新生児ラットを用いた薬物動態及び毒性試験の実施に適切な投与経路を検討した。セフトロザンの蛋白結合試験をマウス、ラット、イヌ及びヒトの血清及び血漿を用いて実施した。<sup>14</sup>C-セフトロザンを Sprague Dawley ラットに投与し、in vivo での分布、代謝及び排泄を評価した。マウス、ラット及びイヌを用いた毒性学的検討のため、各動物種における腎臓中のセフトロザン濃度を測定した。セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタムの M1代謝物がチトクロム P450 (CYP) 及び薬物トランスポーターを介して薬物相互作用の可能性を in vitro で検討した[2.6.4.5.1.2 項] [2.6.4.5.2.2 項] [2.6.4.8.1 項]。

セフトロザンの毒性については、セフトロザン単独及びタゾバクタムとの併用による広範な一連の非臨床試験において、被験物質に関連する重要な変化の発現時期、程度、持続期間及び用量依存性並びに当該変化の回復性を明らかにし、十分に特徴づけた[2.6.6 項]。単回及び反復投与毒性試験では、主にラット及びイヌを用いた。ラット及びイヌは、代謝プロファイル及び PK プロファイルが妥当であること、並びに、既に実施されているタゾバクタム[資料4.3: 314]、[資料4.3: 315]、及び他のセファロスポリン系抗菌薬[資料4.3: 334]、[資料4.3: 335]、[資料4.3: 311]、[資料4.3: 339]の非臨床安全性試験でも用いられていることから、適切な動物種として選択した。

セフトロザン単独及びタゾバクタムとの併用における遺伝毒性は、in silico 解析を含む一連の広範な in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験で十分に特徴づけた。生殖発生に対するセフトロザンの影響は、ラット及びマウスを用いて評価した。ウサギに抗生物質を投与すると、腸内フローラの変化による重度の下痢とその二次的影響として脱水が認められるなど、敏感に反応することが知られているため、胚・胎児発生に関する試験ではマウスを第2の動物種として用いた[資料4.3: 322]。幼若動物を用いた試験では、イヌよりもラットの腎臓で硝子滴形成の感受性が高かったため、ラットを用いた。セフトロザンの局所刺激性は、マウス、ラット及びイヌを用いてセフトロザンを単独又はタゾバクタムと併用投与した単回投与試験、反復投与試験及び生殖発生毒性試験で評価した。セフトロザンの光毒性及び抗原性はげっ歯類を用いて評価した。免疫毒性は、げっ歯類及びイヌを用いて評価した。ヒトの赤血球に対する溶血性は、in vitro で評価した。

安全性に関する重要な試験は、全て GLP に準拠して実施した。重要な毒性試験では、適切に検証された投与液及び生体試料の測定、並びにトキシコキネティクス (TK) 解析も実施した。投与液は、高速液体クロマトグラフィー・紫外分光法 (HPLC-UV) で測定した。生体試料の測定は、まず HPLC-UV で実施し、その後、質量解析法を用いた液体クロマトグラフィーを開発して利用した。GLP 試験成績を裏付けるため、種々の水溶液、有機溶媒あるいは投与液中のセフトロザン単独及びタゾバクタムと併用した際の安定性を検証された高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて評価した。In vivo 試験では、被験物質のセフトロザン硫酸塩及びタゾバクタム酸を、いずれも投与前に生理食塩液に溶解した。生理食塩液中に溶解した際の pH は低い (セフトロザン硫酸塩で pH 2未満、タゾバクタム酸で約 pH 2) ため、静脈内投与に適切ではなかった。このため、動物への投与前に、水酸化ナトリウムを用いて投与液の pH を pH 5~6に調整した。実施した非臨床試験の多く (全ての重要な毒性試験を含む) では、動物への投与前に、投与液中の純度及び力価を調整した。

セフトロザン／タゾバクタムの市販製剤1バイアル中には、セフトロザン（遊離塩基）として1,000 mg、タゾバクタム（遊離酸）として500 mg、無水クエン酸21 mg、塩化ナトリウム487 mg及びpH調節剤としてL-アルギニンが含まれている。本剤の臨床用量（セフトロザン3,000 mg及びタゾバクタム1,500 mg）における無水クエン酸、塩化ナトリウム及びL-アルギニンの1日摂取量は、本邦における使用前例の範囲内である。ほとんどの毒性試験ではセフトロザン及びタゾバクタムそのものの毒性検索に重点を置いたため、セフトロザン及びタゾバクタムの原薬（正確には、セフトロザン硫酸塩及びタゾバクタム酸）を生理食塩液に溶解して用いた。一部の毒性試験[2.6.6.8.6 項]では、不純物及び分解物の安全性を確認するため、強制劣化させたセフトロザンを使用した。不純物の安全性確認の試験に用いた強制劣化させたセフトロザン（Lot ██████████）の被験物質では、セフトロザン1,000 mg あたり ██████████ 2,000 mg、塩化ナトリウム ██████████ mg、無水クエン酸20 mg を添加した（L-アルギニンは添加せず）。

臨床で予定される投与経路に合わせて、ほとんどの *in vivo* 毒性試験は静脈内投与で実施したが、例外として、幼若ラットを用いた毒性試験では、体が小さく静脈内投与が困難であったため、皮下投与で実施した。臨床では60分間の点滴静脈内投与であるが[2.7.3 項]、イヌの1試験[2.6.7.7.3B 項]（CXA201-T-005）を除く全ての毒性試験では急速静脈内投与し、最高血中濃度（ $C_{max}$ ）に関連する所見を評価した。セフトロザン／タゾバクタムは臨床では1日3回投与であるが、非臨床試験では動物に1日3回の静脈内投与を行うと、ストレスにより被験物質に関連のない所見が現れると考えられたため、イヌを用いた1試験（15分間の静脈内投与を1日2回）を除いて1日1回投与とした。また、反復投与試験でのラット及びイヌへの投与を1日1回としても、臨床用量におけるヒトでの曝露量（AUC）を超えた1日曝露量が得られている（セフトロザンについては約2.0から6.0倍）。GLP適用下の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験での最高用量は、当該試験の条件下で投与可能な最高用量又は毒性により制限される用量とした。

非臨床試験は、十分な動物数を用いて実施し、適切な評価項目を調査した。毒性試験では、セフトロザンに関連する所見の評価に、標準的な病理組織学的検査に加えて電子顕微鏡検査も含めた[2.6.6 項]。セフトロザンの反復投与毒性試験では、被験物質に関連する所見の回復性を検討するために4週間の休薬期間を設定した。

ラットの4週間静脈内投与毒性試験及び一部の遺伝毒性試験 [in vitro マウスリンフォーマ *Tk* (MLA) 試験 (15-9036) 及び in vitro *hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase* (*Hprt*) 試験 (15-9028及び16-9019) (2.4.4.3 項参照)] を除き、全ての毒性試験は臨床試験（第3相試験を含む）で用いた製剤と同じ工程で製造されたセフトロザンを用いて実施した。この製造工程を非臨床資料では「開発時の工程」と記載している。製造工程はその後、より頑健な製造販売用の工程に変更された。ラットを用いた4週間投与（ブリッジング）毒性試験[2.6.7.7.1B 項] [2.6.7.17.3 項]（CX.101.TX.031）は、開発時の工程及び新規の製造販売用工程で製造されたセフトロザンを用いて実施し、同等性を実証するとともに安全性を確認した。先に例外として記述した遺伝毒性試験では、製造販売用工程で製造したセフトロザンを用いた。

セフトロザンに関連する全ての分解物／不純物の安全性は、*in silico* 変異原性解析に加え、ICH Q3A (R2) 及び Q3B (R2) を参考に、最も感受性の高い非臨床動物種であるラットを用いた反復

投与毒性試験及び遺伝毒性試験で確認した[2.6.6.8.6 項]。タゾバクタムに関連する不純物としては、安全性確認の閾値を超える不純物が1つ認められた。この不純物は、日本薬局方タゾバクタムで規定されている類縁物質であり[資料4.3: 332]、変異原性の *in silico* 解析でも警告構造が認められなかったことから、安全性は確認されていると考えられた。セフトロザン原薬の製造時出発物質、溶媒、試薬、構造的に関連する中間体、並びにセフトロザンの構造的に関連する及び構造的に関連しない不純物はいずれも、適切に管理されていると考えられ、患者に臨床用量として1日3,000 mg を投与することに安全性上の懸念は認められなかった。ICH M7の「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」を参考に、重篤なグラム陰性菌感染症の治療に短期間（14日以内）投与したときの許容限度値を超えるセフトロザンに関連する変異原性不純物は、セフトロザン原薬に認められなかった[3.2.S.2.2 項]、[3.2.S.2.6 項]。セフトロザン／タゾバクタム製剤の製造過程で、新たに生じたセフトロザン及びタゾバクタムに関連する不純物はない。タゾバクタムナトリウムの不純物の管理及び監視に関する情報は、原薬等登録原簿（MF 登録番号：229MF10179、平成29年9月21日）に記載されている。

以上、セフトロザン単独及びタゾバクタムと併用したときの薬理、薬物動態及び毒性は、広範な一連の *in vitro* 及び *in vivo* での非臨床試験で明らかにした。これらの試験では、セフトロザン／タゾバクタムの主要な微生物学的／薬理学的特徴、薬物動態、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用の可能性、並びに毒性所見及びその回復性を評価した。これらの非臨床試験成績より、細菌感染による cUTI 及び cIAI 患者におけるセフトロザン／タゾバクタム（1 g / 0.5 g）の1日3回14日間までの静脈内投与が支持された。

## 2.4.2 薬理試験

### 2.4.2.1 効力を裏付ける試験

#### 作用機序と耐性機構

セフトロザンはペニシリン結合蛋白質（PBP）に結合して、細胞壁の合成を阻害して細胞死を引き起こすことにより、迅速な殺菌作用を示す[2.6.2.2.1.1 項]。セフトロザンは *P. aeruginosa* の細胞壁合成、細胞複製及び細胞の生存に必須である PBP3を強力に阻害する。タゾバクタムは一般的なクラス A の  $\beta$ -ラクタマーゼの大部分及びクラス C の  $\beta$ -ラクタマーゼの一部に対し、その活性部位に結合することにより強力な阻害作用を示し、セフトロザンが加水分解されるのを防ぐ。このタゾバクタムの  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害作用によりセフトロザンの抗菌スペクトルが広がり、セフトロザン／タゾバクタムは多くの ESBL 産生腸内細菌科細菌を阻害することができる[2.6.2.2.3 項]。

*In vitro* における一段階及び多段階継代培養による耐性菌選択試験及び10日間の中空糸モデルにおいて、*P. aeruginosa* 及び ESBL 産生 *E. coli* のセフトロザン／タゾバクタム耐性菌が出現する可能性は低いことが示された[2.6.2.2.2.1項]。セフトロザンは *P. aeruginosa* の AmpC 酵素に対する親和性が低いため、AmpC による加水分解を受けず安定であった。さらに、セフトロザンは菌体

外膜蛋白質ポーリン (OprD) の欠損による影響を受けず、また、排出ポンプの基質でもなかった [2.6.2.2.2.3項] [2.6.2.2.2.4項]。

#### 抗菌活性スペクトル

海外の33,000以上 (2008～2012年) の臨床分離株について、固定濃度のタゾバクタム (4 µg/mL) を用いてセフトロザン／タゾバクタムの感受性試験を実施した [2.6.2.2.3項]。これらの試験では、米国で2008年に分離・同定した4,000以上の分離株、2011～2012年に分離・同定した10,000以上の分離株、欧州で2011～2012年に採取した11,000以上の分離株を対象とした。その結果、セフトロザン／タゾバクタムは、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* 等の腸内細菌科細菌や *P. aeruginosa* 等のブドウ糖非発酵菌を含む臨床的に重要な多くのグラム陰性菌、*Streptococcus pneumoniae* や *Streptococcus pyogenes* 等のグラム陽性菌、及び *Bacterioides fragilis* 等の嫌気性菌を含む広範な抗菌スペクトルを示した。また、カルバペネム系、セファロスポリン系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系抗菌薬に耐性の *P. aeruginosa* 株 (多くの多剤耐性分離株を含む) に対する活性を示した。一連の *P. aeruginosa* 株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC<sub>50/90</sub> (0.5/4 µg/mL) は、全身投与されるすべての抗 *P. aeruginosa* 薬剤の中で、コリスチンを除いて最も低かった。セフトロザン／タゾバクタムは大半の腸内細菌科細菌に対して活性を示し、*E. coli* に対する MIC<sub>50/90</sub> は 0.25/0.5 µg/mL、ESBL 産生 *E. coli* に対する MIC<sub>50/90</sub> は 0.5/4 µg/mL であった [表 2.6.2-10]。

日本国内の臨床分離株に対しても、海外と同様に、固定濃度のタゾバクタム (4 µg/mL) を用いてセフトロザン／タゾバクタムの感受性試験を2回実施した。これらの試験では、2012年から2013年に日本国内で分離・同定した約630の臨床分離株、さらに、2016年1月から9月に分離・同定した約2,050の臨床分離株を用いた。セフトロザン／タゾバクタムは、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* 等の腸内細菌科細菌や *P. aeruginosa* 等のブドウ糖非発酵菌を含む臨床的に重要な多くのグラム陰性菌に対して活性を示した。また、*S. pneumoniae* や *S. pyogenes* 等のグラム陽性菌ならびに *B. fragilis* 等の嫌気性菌に対して活性を示した。特にイミペネム非感性及び AmpC 産生菌を含む *P. aeruginosa* に対して強い活性を示した。国内臨床分離株を用いた2回の感受性試験からは同様の結果が得られ、両試験間に差異はみられなかった。また、海外臨床分離株を用いた感受性試験と概ね同様の結果であった。

セフトロザンの活性スペクトルは、全般的にセフトリジンと類似しているが、セフトロザンの抗 *P. aeruginosa* 活性は、現在市販されているセファロスポリン系及びカルバペネム系を含むすべてのβ-ラクタム系抗菌薬の中で最も強力である。特にセフトロザンがカルバペネム系、セファロスポリン系、フルオロキノロン系又はアミノグリコシド系抗菌薬に耐性の *P. aeruginosa* (多くの多剤耐性分離株を含む) に対する活性を示していることは重要である。セフトロザンは、*P. aeruginosa* の AmpC 酵素による加水分解に比較的安定であり、排出ポンプの過剰発現や外膜蛋白質ポーリン (OprD) の欠損といった *P. aeruginosa* の耐性機構による影響もほとんど受けないため、薬剤耐性 *P. aeruginosa* に対し強力な活性を有する。タゾバクタムは、ESBL 産生グラム陰性桿菌の大部分及び *B. fragilis* 等の重要な嫌気性病原菌に対するセフトロザンの *in vitro* 抗菌活性を増強させる [資料4.3: 101]。他のセファロスポリン系抗菌薬と同様に、セフトロザン／タゾバクタムの

腸球菌及びブドウ球菌に対する活性は限定的であった。

#### PK/PD 試験による評価

他のセファロsporin系抗菌薬と同じく、セフトロザンの *in vivo* での有効性と最も関連する PK 指標は、血漿中薬物濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を超えている時間の割合 (%T>MIC) であることが示された[2.6.2.2.8項]。有効性に関する%T>MICの値は、セフトロザンは他のβ-ラクタム系薬剤よりも低かった。In vivo 試験に基づき、静菌及び1 log 殺菌に必要な平均%T>MIC (中間値) は、それぞれ25.2% (24.8%) 及び31.5% (32.2%) であった[資料4.3:135]。セフトロザンの蛋白結合率は低く、また MIC に対する血清の影響はないことから、セフトロザンの PK/PD パラメータのターゲット値は約30%の T>MIC であることが支持された。

In vitro 及び in vivo の試験から、セフトロザン存在下でのタゾバクタムの効果は%T>thresholdに関連していることが示された。In vivo 試験からは、タゾバクタムの PK/PD ターゲットは、閾値濃度1 µg/mL に対して約20%T>threshold であった。

#### In vivo 感染防御試験

セフトロザン及びセフトロザン／タゾバクタムの *in vivo* での有効性を、敗血症、肺炎、尿路感染症、熱傷及び大腿部感染等、マウスを用いた様々な感染症モデルにより評価した[2.6.2.2.9項]。その結果、セフトロザン及びセフトロザン／タゾバクタムは、多剤耐性株を含めた *P. aeruginosa* 及び ESBL 産生株を含めた腸内細菌科細菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae* 等) を接種させた様々な感染症モデルにおいて優れた有効性を示した。また、試験対象としたすべての病原菌に対してセフトロザン及びセフトロザン／タゾバクタムは、全般的に対照薬と同程度又はそれ以上の有効性を示した。

#### 薬力学的薬物相互作用試験

セフトロザン及びタゾバクタムの単独投与又は併用投与による薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。様々な *in vitro* 試験の結果から、セフトロザン／タゾバクタムは併用投与される可能性のある他の抗菌薬の活性に影響を及ぼさず、また、影響を受けることはないことが示唆されている[2.6.2.2.7 項]。セフトロザン/タゾバクタムをグラム陰性菌感染症の治療に用いる可能性のある他の薬剤と併用した際に、グラム陰性菌に対して最も多くみられた相互作用は、相乗効果及び相加効果であった。

#### 2.4.2.2 副次的薬理試験

128~130種類の標的外の分子(受容体及び酵素)パネルに対して、セフトロザン(766 µg/mL)、タゾバクタム(448 µg/mL)及びタゾバクタム M1代謝物(30 µg/mL)の *in vitro* 結合阻害活性(無血清下)を検討した。セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム M1代謝物は、それぞれ合計16種類、1種類及び2種類の分子に対する結合を50%超で阻害した。この無血清アッセイで用いたセフトロザン及びタゾバクタムの濃度は、日本人患者における平均臨床 C<sub>max</sub> のそれぞれ約11倍

及び24倍であった。タゾバクタム M1代謝物の濃度は、日本人健康被験者の  $C_{max}$  の49倍であった[2.7.2項]。認められた阻害が比較的軽微であったこと（大半は60%未満）、また、これらの影響が平均臨床  $C_{max}$  値の11～49倍の濃度で認められていることから、上記の受容体及び酵素に対する  $IC_{50}$  値を求めるための追加試験は実施しなかった。さらに、ラット又はイヌを用いて実施したセフトロザン（タゾバクタム存在又は非存在下）の *in vivo* 安全性薬理試験及び一般毒性試験で、これらの分子に関連する可能性のある明らかな影響は認められなかった。

### 2.4.2.3 安全性薬理試験

セフトロザンは、臨床的に意義がある血漿中濃度で、心血管系、呼吸系及び中枢神経系の機能に影響を及ぼさなかった。セフトロザンを用いて実施した心血管系及び呼吸系の安全性薬理試験では、セフトロザンの  $C_{max}$  を直接測定していないが、ラット及びイヌを用いて GLP 適用下で実施した重要な毒性試験で測定された投与初日の  $C_{max}$  に基づいて、間接的に推定した[2.6.7.7.1A 項] (TX ■ 3006)、[2.6.7.7.1D 項] (TX ■ 3013)。

セフトロザンは無血清培地の条件下で最高濃度の667  $\mu\text{g}/\text{mL}$  まで *Human ether-à-go-go related gene (hERG)* チャネルに影響を及ぼさなかった[2.6.3.4 項] (080125.DMK)。この濃度は臨床用量での平均  $C_{max}$  と比較して約9.8倍高かった。雄の Wistar ラット又はイヌ（ビーグル）にセフトロザンを100  $\text{mg}/\text{kg}$  の用量で静脈内投与しても、心血管機能に有意な影響は認められず[2.6.3.4 項] (PH ■ 0247)、(CXA101-T-001)、この用量での  $C_{max}$  は、ラット及びイヌの GLP 毒性試験の投与初日ではそれぞれ220及び244  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、臨床用量での平均  $C_{max}$  の約3.2～3.6倍に相当した。

ラットにセフトロザンを320  $\text{mg}/\text{kg}$  の用量で急速静脈内投与したところ、心拍数が投与前値と比較してわずかではあるが統計学的に有意に減少（11%）した。1,000  $\text{mg}/\text{kg}$  では、投与前値と比較して統計学的に有意な心拍数の減少（22%）及び平均血圧の低下（27%）がみられた。イヌでは、セフトロザンを静脈内投与すると、300  $\text{mg}/\text{kg}$  群の1例で一過性の心拍数の増加（37%）が認められたが、心電図に変化は認められなかった。これらの変化が認められた用量での推定  $C_{max}$  は、ラット（雄）では728～2,028  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、イヌ（雄）では793  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、臨床用量での平均  $C_{max}$  の約11～30倍に相当した。臨床試験では臨床用量の3倍まで投与しても、心血管系機能への影響は認められなかった[2.7.2 項] (CXA-QT-10-02)。

セフトロザンは、最高用量の689  $\text{mg}/\text{kg}$  までの用量で雄の SD ラットに投与しても、呼吸系[2.6.3.4 項] (CXA101-T-003) 及び中枢神経系 (CXA101-T-002) への影響を及ぼさず、このときの推定  $C_{max}$  は1397  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、臨床  $C_{max}$  の約21倍に相当した。

セフトロザンをマウス及びラットの脳室内に投与したときの痙攣誘発の50%作用量 ( $ED_{50}$ ) を、販売されているセファロsporin系抗菌薬のセフォセリスと比較すると、それぞれ24及び7.4倍高かった[2.6.3.4 項] (PH ■ 1444)。In vitro において、セフトロザンを3,000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  までの濃度でヒトの末梢血白血球とインキュベートしても、ヒスタミンの放出は認められなかった[2.6.3.4 項] (PH ■ 1574)。

セフトロザンの腎臓への影響に関する安全性薬理試験は、ラット及びイヌに最長4週間反復投与しても懸念すべき変化が認められなかったため、実施しなかった[2.6.7.7.1B 項] (TX ■ 3014)。

[2.6.7.7.1C 項] (CX.101.TX.031)、[2.6.7.7.1D 項] (TX-3013)。セフトロザンの反復静脈内投与毒性試験で近位尿細管に硝子滴がラット（関連する腎重量の増加も認められた）及びイヌで認められたが、最高用量の1,000 mg/kg/日においても、この変化の毒性学的意義はほとんどないと考えられた。この結論は、腎尿細管に毒性学的に意義がある変性や壊死が認められなかったこと、腎機能に対する影響〔血液尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、無機リン、尿量に生物学的に意義のある変化〕がなかったこと、尿中に細胞円柱及び顆粒円柱がみられなかったこと、全身毒性を示す一般状態の変化が認められなかったことに基づいている[2.6.6.3 項] (CX.101.TX.032)。

タゾバクタムは、現在製造販売されている注射用タゾバクタム・ピペラシリンの組成成分の1つであり、臨床で長期間使用されてきた実績がある、十分に安全性が確立されたβ-ラクタマーゼ阻害薬であることから、タゾバクタム及びその主要代謝物 M1の安全性薬理試験は実施しなかった。

ICH M3 (R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」では、一般的に臨床試験の実施や製造販売承認のための配合剤を用いた安全性薬理試験の実施は推奨されていないことから、セフトロザン／タゾバクタムの安全性薬理試験は実施しなかった。医薬品の種類、薬理学的作用機序、タゾバクタム及びその M1代謝物で知られている臨床での安全性プロファイル、セフトロザンの安全性薬理試験で懸念される所見が認められなかったこと、並びに、臨床的に意義がある曝露量でセフトロザン及びタゾバクタムに標的以外の薬理作用は認められなかったことを考慮すると、安全性薬理評価において相乗的又は相加的な影響を及ぼすことはないと考えられた。また、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は、両薬物を併用投与しても変化しないため[2.6.4.3.1.3 項]、各単剤を投与した場合と比較して、セフトロザン／タゾバクタムの併用投与で心血管系、呼吸系及び中枢神経系の機能への影響が変化することはないと考えられた。

### 2.4.3 薬物動態試験

セフトロザン及びタゾバクタムは、単剤でも併用でも、ともに薬物動態は用量比例性を示し、性差はなく、反復投与による全身曝露量の変化も認められなかった。セフトロザンは、静脈内投与後、各組織に分布し、蛋白結合率は低かった。セフトロザンは、主に腎臓から排泄され、ほとんど代謝されなかった。タゾバクタムは、蛋白結合率が低く、主要代謝物 M1に代謝されるが、この代謝物は薬理活性を有さない。セフトロザンとタゾバクタムを動物に併用投与したとき、両化合物の間に薬物動態学的な相互作用は認められなかった。In vitro では、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタムの M1代謝物は臨床用量での血漿中濃度に相当する濃度において CYP 及び／又は薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を示す可能性は低いことが示唆された。

#### 2.4.3.1 In vivo 薬物動態

一般に、セフトロザンは、10～2,000 mg/kg の用量で単回又は1日1回反復静脈内投与したとき、マウス、ラット及びイヌのいずれの動物種でも薬物動態は用量比例性を示し、性差は認められず、反復投与による全身曝露量の変化も認められなかった[2.6.4.3.1.1 項]。

単回静脈内投与後のセフトロザンのクリアランス (CL) 値は、マウス、ラット、及びイヌでそれぞれ976～1053、281～801、及び178～249 mL/hr/kg であった[表 2.4-1]。分布容積は、非臨床試験の動物種全体では190～581 mL/kg で、細胞外液量と同程度であり、血管外への分布が示唆された[表 2.4-1]。静脈内投与後の終末相半減期 ( $t_{1/2}$ ) は、非臨床試験の動物種全体で0.18～1.35時間であった。

表 2.4-1 それぞれの種における単回静脈内投与後のセフトロザンとタゾバクタムの終末相半減期、クリアランス及び分布容積

動物種	セフトロザン			タゾバクタム <sup>†</sup>		
	$t_{1/2}$ (時間)	CL (mL/hr/kg)	$V_{ss}$ (mL/kg)	$t_{1/2}$ (時間)	CL (mL/hr/kg)	$V_{ss}$ (mL/kg)
マウス	0.18～0.41	976～1053	532～581	0.06	4056	310
ラット	0.29～1.35	281～801	194～360	0.18～1.5	2010～2683	288～670
イヌ	0.78～1.19	178～249	190～371	0.58～0.87	315～384	233～360

<sup>†</sup> タゾバクタムのデータは治験依頼者が実施した試験から得た値及び文献の報告値[資料4.3: 202] [資料4.3: 204]。  
<sup>‡</sup>  $t_{1/2}$  = 終末相半減期;  $V_{ss}$  = 定常状態時の分布容積

タゾバクタムをラット及びイヌに静脈内投与したときの薬物動態は、セフトロザンとタゾバクタムを併用したときの薬物動態試験で評価した。各動物種の試験において、タゾバクタム単独投与群を設定してタゾバクタム単剤の薬物動態を評価した。また、本項に記載した一部のマウス、ラット及びイヌにおけるタゾバクタムの薬物動態に関する情報は、文献を引用している[資料4.3: 202]。

タゾバクタムをラット及びイヌに単回又は反復静脈内投与したとき、広範な用量範囲で薬物動態は用量比例性を示し、性差及び反復投与による全身曝露量の変化は認められなかった[2.6.4.3.1.2 項]。

セフトロザンとタゾバクタムをイヌに単回静脈内投与[2.6.5.3.3C 項]、ラットに反復静脈内投与[2.6.5.4.3A 項]及びイヌに反復静脈内投与[2.6.5.4.3B 項]したとき、両化合物の間に薬物動態学的な相互作用は認められなかった。セフトロザン／タゾバクタムの全身曝露量は、検討した用量範囲 (10/5～1,000/500 mg/kg) でほぼ用量に比例した。セフトロザン及びタゾバクタムのいずれも、両動物種で速やかに排泄され、 $t_{1/2}$ は短かった (1.1時間未満)。セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態には、ラット及びイヌでともに性差はなく、1日1回の反復投与により曝露量に変化は認められなかった。

### 2.4.3.2 分布

セフトロザンの分布容積は細胞外液量と同程度であり、血管外への分布が示唆された[表 2.4-1]。ラットに放射性同位体で標識した<sup>14</sup>C-セフトロザンを静脈内投与した際、<sup>14</sup>C-セフトロザン由来の放射能は、主に腎臓及び膀胱に分布し、最も放射能濃度が低かったのは脳であった[2.6.5.5.1C 項] [資料4.3: 203]。投与後5分の腎臓／血漿濃度比は3.1、膀胱／血漿濃度比は2.4であり、静脈内投与

後、セフトロザンはこれらの組織に速やかに分布することが示された。腎臓におけるセフトロザン由来の放射能濃度の半減期は約76時間で、反復投与による腎臓への蓄積が示唆された。この結果と一貫して、ラットにセフトロザンを100及び300 mg/kg/日の用量で1、3及び5日間反復静脈内投与したところ、腎臓中セフトロザン濃度は経時的に増加した[2.6.5.5.1D 項]。セフトロザン100及び300 mg/kg/日の用量での初回投与後の腎臓中セフトロザン濃度は、それぞれ約40及び134 µg/g、5日間反復投与後の腎臓中セフトロザン濃度は、それぞれ約157及び248 µg/gであった。1日2回（マウス）又は1日1回（ラット及びイヌ）反復静脈内投与したとき、マウス、ラット及びイヌの腎臓中に高濃度のセフトロザンが認められ、ラットにおける腎臓中セフトロザン濃度は複数の試験間で同程度であった [2.6.5.5 項]。

マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて、セフトロザンの血清蛋白結合率は38%未満、血漿蛋白結合率は21%未満であった[2.6.5.6.1A 項] [2.6.5.6.1B 項]。また、ヒト及び各動物種でのセフトロザンの血球移行率は17%未満であった[2.6.5.8.1A 項]。

タゾバクタムの分布について既に評価され、承認されていることから、動物を用いたタゾバクタム及びタゾバクタム M1の新たな分布試験を実施しなかった。また、セフトロザン及びタゾバクタムは蛋白結合率が低く、各化合物の組織分布プロファイルから、セフトロザンとタゾバクタムを併用した場合の分布は変化しないと考えられるため、セフトロザンとタゾバクタムを併用した際の分布試験は実施しなかった。

セフトロザンの胎盤通過試験は実施しなかったが、一部のセファロスポリン系の化合物は胎盤関門を通過することが報告されている[資料4.3: 207] [資料4.3: 210]。

### 2.4.3.3 代謝

#### 2.4.3.3.1 セフトロザン

##### 代謝

Sprague Dawley ラットにセフトロザンを単回静脈内投与したとき、in vivo でほとんど代謝されなかった。

雄 Sprague Dawley ラットに<sup>14</sup>C-セフトロザンを単回静脈内投与し、血漿、胆汁、糞、尿及び腎臓ホモジネートを採用してセフトロザンの代謝物プロファイルの検討を行った[2.6.5.3.1E 項] [2.6.5.9.1A 項] [2.6.5.9.1B 項] [2.6.5.13.1B 項] [2.6.5.14.1A 項]。その結果、血漿、尿、糞、胆汁及び腎臓ホモジネートから全体として、未変化体及び13種類の未同定代謝物が検出されたが、検出された代謝物は投与した放射能の1%～5.1%以下であった。検出された代謝物の曝露量が投与薬物に関連するすべての化合物の総曝露量の10%未満であったため、ICH ガイダンス文書「ICH M3 (R2) 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス」に従い、各代謝物構造は同定しなかった。尿及び胆汁試料の加水分解酵素処理の有無によるセフトロザン濃度に差は認められなかったことから、尿及び胆汁中にセフトロザンのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体はないことが示唆された。

##### CYP の阻害／誘導

セフトロザンは臨床用量での血漿中薬物濃度で薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

セフトロザンは、ヒト肝ミクロソームにおいて、検討した最高濃度の6,000 µg/mLまで、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4に対して可逆的又は時間依存的な阻害作用を示さなかった[2.6.5.12.1A 項][2.6.5.12.1B 項][2.6.5.12.1C 項]。この濃度(6,000 µg/mL)は、臨床用量でのセフトロザンのC<sub>max</sub>(67.8 µg/mL)の約88倍に相当する[2.7.2 項][資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

セフトロザンは、in vitro のヒト初代肝細胞において、1,000 µg/mLまで、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった[2.6.5.12.1D 項][2.6.5.12.1E 項][2.6.5.12.1F 項][2.6.5.12.1G 項]。一方、セフトロザンは、1,000 µg/mLの濃度で、CYP1A2及び2B6活性は溶媒対照値の0.39～1.1倍、CYP1A2、2B6及び3A4の mRNA 発現量は溶媒対照値の0.26～0.81倍であった。この濃度(1,000 µg/mL)は、臨床用量でのセフトロザンのC<sub>max</sub>(67.8 µg/mL)の約15倍に相当する[2.7.2 項][資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

#### 2.4.3.3.2 タゾバクタム

##### 代謝

タゾバクタムの代謝について既に評価され、承認されていることから、動物を用いたタゾバクタムの新たな代謝試験は実施しなかった。なお、タゾバクタム M1は、タゾバクタムからβ-ラクタム環の加水分解によって生成し、薬理活性を有さない[資料4.3: 201]。

##### CYP の阻害／誘導

タゾバクタムが臨床用量での血漿中薬物濃度で薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

タゾバクタムは、ヒト肝ミクロソームにおいて、検討した最高濃度2,000 µg/mL [臨床用量でのタゾバクタムのC<sub>max</sub>(18.3 µg/mL)の約109倍に相当]まで、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び2D6に対して可逆的阻害作用を示さなかった[2.6.5.12.2A 項][2.6.5.12.2B 項]。一方、タゾバクタムは、1,000 µg/mLで、CYP3A4を25%～59%可逆的に阻害し、IC<sub>50</sub>値は500 µg/mL超であった。この濃度(1,000 µg/mL)は、臨床用量でのタゾバクタムのC<sub>max</sub>(18.3 µg/mL)の約55倍に相当する[2.7.2 項][資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

タゾバクタムは、in vitro のヒト初代肝細胞において、1,250 µg/mL濃度まで、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった[2.6.5.12.2C 項][2.6.5.12.2D 項]。この濃度(1,250 µg/mL)は、タゾバクタムのC<sub>max</sub>(18.3 µg/mL)の約68倍に相当する[2.7.2 項][資料5.3.4.2: 04SQ2L]。一方、タゾバクタムは、1,250 µg/mLの濃度で、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4の mRNA 発現量を溶媒対照と比較して減少させ、溶媒対照値の0.44～0.75倍であった。酵素活性はCYP1A2及びCYP2B6では溶媒対照と比較して減少させたが、CYP3A4活性は減少させなかった。

#### 2.4.3.3.3 タゾバクタム M1

##### CYP の阻害／誘導

タゾバクタムの M1代謝物は臨床用量での血漿中薬物濃度で薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

タゾバクタム M1は、ヒト肝ミクロソームにおいて、検討した最高濃度150 µg/mL まで、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4に対して阻害作用を示さなかった[2.6.5.12.3A 項]。この濃度 (150 µg/mL) は、臨床用量でのタゾバクタム M1の  $C_{max}$  (0.61 µg/mL) の約246倍に相当する[2.7.2 項]。

タゾバクタム M1は、in vitro のヒト初代肝細胞において、検討した最高濃度75 µg/mL まで、CYP1A2、3A4及び2B6を誘導しなかった[2.6.5.12.3B 項]。この検討に用いた濃度は、タゾバクタム M1の臨床用量での  $C_{max}$  (0.61 µg/mL) の約123倍に相当する。一方、タゾバクタム M1は、30及び75 µg/mL の濃度で、CYP1A2、2B6及び3A4の活性を溶媒対照値の0.11～0.73倍に、mRNA 発現量を溶媒対照値の0.062～0.62倍に濃度依存的に減少させた。この濃度 (30及び75 µg/mL) は、タゾバクタム M1の臨床用量での  $C_{max}$  (0.61 µg/mL) のそれぞれ約49及び123倍に相当する[2.7.2 項]。

#### 2.4.3.4 排泄

セフトロザンをラット及びイヌに静脈内投与したとき、セフトロザンは主に腎臓から排泄された。

ラット及びイヌに放射能非標識セフトロザンを単回静脈内投与したとき、24時間までに投与したセフトロザンの76.20%～76.84%が尿中に排泄され、そのほとんどは投与後3時間以内に排泄された[2.6.5.13.1A 項] [2.6.5.13.1C 項]。これらの結果と一貫して、<sup>14</sup>C-セフトロザンを雄ラットに単回静脈内投与したとき、投与後96時間までの累積で、投与した放射能の96.5%が尿中に、2.2%が糞中に排泄された[2.6.5.13.1B 項]。投与後8時間以内に投与した放射能の94.1%は尿中に排泄され、尿中に排泄された放射能の81.4%はセフトロザンの未変化体であった[2.6.5.9.1A 項]。

タゾバクタムの排泄について既に評価され、承認されていることから、動物を用いたタゾバクタム及びタゾバクタム M1の排泄試験を新たに実施しなかった。また、動物を用いたセフトロザン／タゾバクタムの排泄試験も実施しなかった。

セフトロザンとタゾバクタムを併用した際のセフトロザンとタゾバクタムの排泄は、セフトロザンとタゾバクタムを単独投与したときと類似していると考えられる。タゾバクタム及びセフトロザンはともに腎臓から非飽和性過程である糸球体ろ過により排泄される。また、タゾバクタムは有機アニオントランスポーター (OAT) 1及び OAT3による腎上皮を介した輸送でも排泄されるが、セフトロザンの排泄にはこのような能動輸送の関与はない。タゾバクタムの腎臓からの排泄には OAT1及び OAT3が関わっていることから[2.4.3.5.1.2 項]、OAT1又は OAT3を誘導又は阻害する薬剤は、タゾバクタムの血中濃度に影響する可能性がある。

セフトロザンの動物での乳汁中移行を検討する試験は実施しなかったが、一部のセファロスポリン系化合物は乳汁中に移行することが知られている[資料4.3: 208] [資料4.3: 210]。

### 2.4.3.5 その他の薬物動態試験

#### 2.4.3.5.1 トランスポーター

##### 2.4.3.5.1.1 セフトロザン

セフトロザンは、*in vitro*において、臨床用量での血漿中薬物濃度に相当する濃度で関連するトランスポーターを阻害せず、トランスポーターの基質でもなかった。

セフトロザンが OAT1、OAT3、有機カチオントランスポーター (OCT) 1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、P-糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)、胆汁酸塩排出ポンプ (BSEP)、multidrug and toxic extrusion (MATE) 1及び2-K、並びに多剤耐性関連蛋白 (MRP) 2を阻害する可能性について *in vitro* で検討した。ヒト P-gp 及び BCRP の基質認識性も検討した。なお、セフトロザンの腎クリアランスが糸球体ろ過量と同程度であり、尿細管からの能動的分泌の寄与はないことが示唆されたため、他の腎トランスポーター (OCT2、OAT1及び OAT3) の基質認識性は検討しなかった[2.7.2 項]。

セフトロザンは、いずれのトランスポーターに対しても、1,000 µg/mL (MRP2) ~2,500 µg/mL (MRP2以外の全トランスポーター) までの濃度で、阻害作用を示さなかった[2.6.5.16.1B 項] [2.6.5.16.1C 項] [2.6.5.16.1D 項]。また、セフトロザンは3、10、100及び1,000 µg/mL の濃度で、ヒト P-gp 及び BCRP の基質ではなかった[2.6.5.16.1D 項]。検討した1,000~2,500 µg/mL の濃度範囲は、臨床用量でのセフトロザンの  $C_{max}$  (67.8 µg/mL) の約15~37倍に相当する[2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

##### 2.4.3.5.1.2 タゾバクタム

タゾバクタムは、*in vitro*において、ヒト OAT1及び OAT3を阻害し、基質でもあった。

タゾバクタムは、検討した最高濃度900 µg/mL まで、ヒト OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP 及び BSEP に対して阻害作用を示さなかった[2.6.5.16.2B 項] [2.6.5.16.2C 項]。この濃度は、タゾバクタムの臨床用量での  $C_{max}$  (18.3 µg/mL) の約49倍に相当する [2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。一方、タゾバクタムは、ヒト OAT1及び OAT3を阻害し、 $IC_{50}$ 値はそれぞれ118及び 147 µg/mL であった。

タゾバクタムは、5~500 µg/mL の濃度で、ヒト P-gp、BCRP 及び OCT2の基質にならなかった [2.6.5.16.2B 項] [2.6.5.16.2D 項]。一方、タゾバクタムは、OAT1及び OAT3の基質であることが確認され、タゾバクタムが糸球体ろ過及び尿細管分泌により腎排泄されることと合致していた [資料4.3: 212] [資料4.3: 213]。

##### 2.4.3.5.1.3 タゾバクタム M1

タゾバクタム M1は、検討した最高濃度75 µg/mL まで、ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP 及び BSEP に対して阻害作用を示さなかった[2.6.5.16.3B 項]。75 µg/mL の濃度で OAT1が44%阻害されたが、この濃度は、タゾバクタム M1の臨床用量での  $C_{max}$  (0.61 µg/mL) の約123倍に相当する [2.7.2 項]。

#### 2.4.3.5.2 新生児薬物動態試験

新生児ラットを用いた14日間投与による毒性試験の用量設定のため、生後4日の新生児ラットにセフトロザンとタゾバクタムを2対1の用量比で併用による単回皮下投与薬物動態試験を実施した。生後4日の新生児ラットへの静脈内投与には技術的に困難であったため、セフトロザン／タゾバクタムを皮下投与した。その結果、セフトロザン／タゾバクタムの AUC 及び  $C_{max}$  は、100/50、300/150 及び 600/300 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加し、性差は認められなかった [2.6.5.16.4A 項]。

生後4日の新生児ラットにセフトロザン／タゾバクタムを50/25、300/150及び1,000/500 mg/kg の用量で1日1回、14日間反復皮下投与したときのトキシコキネティクスを検討した [2.6.5.16.4B 項]。その結果、セフトロザン及びタゾバクタムの曝露量はほぼ用量に比例して増加し、いずれの化合物にも性差は認められなかった。

#### 2.4.4 毒性試験

セフトロザン単独又はタゾバクタムと併用投与したマウス、ラット及びイヌの試験において、高用量まで投与したが、標的臓器毒性は認められなかった。セフトロザン及びタゾバクタムの単独投与に関連する変化がそれぞれ腎臓及び肝臓で認められたが、毒性学的に意義がある変化ではなかった。セフトロザン／タゾバクタムを併用投与しても、新規の所見及び予測できない毒性は認められなかった。遺伝毒性試験の証拠 (in vivo 試験の陰性結果を含む) の重み付けから、臨床使用において、セフトロザン単独及びタゾバクタムとの併用が遺伝毒性のリスクをもたらすことはないと考えられた。セフトロザンは、げっ歯類で局所刺激性を示したが、イヌでは示さなかった。抗原性を有する可能性及び生殖発生毒性を発現する可能性は低く、光毒性、免疫毒性又は溶血性は認められなかった。

##### 2.4.4.1 単回投与毒性試験

死亡は、マウスでのみ、2,000 mg/kg の投与で痙攣後に認められた。投与に関連する一般状態あるいは体重の変化が、マウスでは1,500 mg/kg 以上で、ラットでは1,000 mg/kg 以上で、イヌでは300 mg/kg 以上で認められた。

マウスの単回静脈内投与試験では、1,500 mg/kg 以上の群で体重の減少が認められ、2,000 mg/kg 群では痙攣及び死亡が認められた [2.6.7.17.3 項] (TX-7055、セフトロザンの強制劣化品を用いた)。2,000 mg/kg 群で認められた変化はセフトロザンの高い  $C_{max}$  (推定  $C_{max}$  は6,740 µg/mL : PH-0332試験) によるものと考えられ、臨床用量での日本人 cUTI 及び cIAI 患者における平均  $C_{max}$  の約99倍であった。ラットの単回静脈内投与試験では、1,000 mg/kg 以上の群で一過性の体重減少が認められたが、2,000 mg/kg 群まで死亡はみられなかった [2.6.7.5.1 項] (TX-1008)。1,000 mg/kg 群で認められた一過性の体重の減少はセフトロザンの曝露 (推定  $C_{max}$  : 1,845 µg/mL 及び推定 AUC : 1,282 µg·hr/mL) に関連するものであり、これらの値は日本人 cUTI 及び cIAI 患者での平均  $C_{max}$  の約27倍、平均 AUC の約2.2倍であった。

イヌの単回静脈内投与試験では、300 mg/kg 以上の群で嘔吐が認められ、500 mg/kg 以上の群で

は耳介及び口腔粘膜の潮紅が認められた[2.6.7.5.1 項] (TX●1007)、(TX●9019)。さらに、2,000 mg/kg 群の雄の一般状態及び血清生化学的検査で、腹臥位、自発運動の低下、頭部腫脹、皮膚の暗紫色化、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加及び血清カルシウムの減少が認められた。2,000 mg/kg 群でみられた所見の程度は高く、セフトロザンの曝露 (推定  $C_{max}$  : 5,674  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び推定 AUC : 9,497  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) に関連するものであり、これらの値は日本人 cUTI 及び cIAI 患者での平均  $C_{max}$  の約84倍、平均 AUC の約16倍であった。300 mg/kg での推定  $C_{max}$  は 769  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、推定 AUC は1,209  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であり、これらの値は臨床用量での平均  $C_{max}$  の約11倍、平均 AUC の約2.0倍であった。

上述した、イヌで認められたセフトロザン関連の所見と同様の変化は、現在製造販売されている他の数種のセファロスポリン系抗菌薬でもイヌに静脈内投与した試験で報告されている[資料4.3: 301]、[資料4.3: 302]、[資料4.3: 303]、[資料4.3: 304]、[資料4.3: 305]、[資料4.3: 311]。

これらの所見は、イヌの感受性が非常に高いことによるセファロスポリン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられた。イヌの単回静脈内投与試験で認められた所見は、 $C_{max}$  に関連し、ヒスタミンを介した肥満細胞の直接的な活性化反応である[資料4.3: 306]、[資料4.3: 307]、[資料4.3: 308]、[資料4.3: 309]。セフトロザンを単回静脈内投与したイヌで、血漿中ヒスタミン濃度の上昇が観察され、この仮説が直接裏付けられた[2.6.7.5.1 項] (TX●9019)、[2.6.7.6.1 項] (TX●9054)。

タゾバクタムの急性毒性に関する情報は文献から入手した[資料4.3: 310]。タゾバクタムの単回投与毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて静脈内投与により実施されている。マウス、ラット及びイヌに5,000 mg/kg で単回静脈内投与した結果、自発運動の低下、呼吸系への影響、眼瞼下垂 (上目蓋の下垂)、体重あるいは体重増加量の減少、軟便あるいは下痢が認められた。5,000 mg/kg で投与したマウス及びラットでは、さらに、尾の壊死あるいは痂皮形成が認められた。マウスでのみ観察された所見として、死亡、チアノーゼ、体温低下、うずくまり姿勢、腎臓の退色、肺の充血及び水腫もみられた。イヌでのみ認められた所見は、血尿、嘔吐、振戦、鼻端の乾燥、呼吸時の震え、結膜充血、皮膚の発赤、膀胱粘膜下の赤色点又は斑状出血及び摂餌量の減少であった。非臨床動物でタゾバクタム関連のこれらの所見が認められた用量は、体表面積 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) に基づくヒト等価用量に換算すると、臨床での1日投与量1.5 g/日 (平均体重を70 kg と仮定すると約21 mg/kg) の約19~129倍に相当した。

セフトロザン／タゾバクタム併用の単回投与毒性試験は実施していないが、単回投与毒性を併用反復投与毒性試験の初回投与後の結果より評価した。ラットでは1,000/500 mg/kg までを、イヌでは300/150 mg/kg までを静脈内投与しても、死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量にセフトロザン／タゾバクタム併用投与による変化は認められなかった。ラットに1,000/500 mg/kg を初回投与した際の AUC 及び  $C_{max}$  はそれぞれ1,228  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  及び2,315  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、それぞれ日本人 cUTI 及び cIAI 患者での曝露量の約2.1及び34倍に相当した (タゾバクタムではそれぞれ192  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  及び533  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、それぞれ約2.0及び29倍に相当)。イヌに300/150 mg/kg を初回投与した際の AUC 及び  $C_{max}$  はそれぞれ1,510  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  及び783  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、それぞれ日本人 cUTI 及び cIAI 患者での曝露量の約2.6及び12倍に相当した (タゾバクタムではそれぞれ458  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  及び283  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、それぞれ約4.8及び15倍に相当)。

#### 2.4.4.2 反復投与毒性試験

ラット又はイヌにセフトロザンを1,000 mg/kg/日（試験での最高用量）までの用量で14～28日間反復静脈内投与しても、一般状態に毒性所見は認められなかった。セフトロザンに関連する所見としては、病理組織学的検査で、腎臓の近位尿細管に硝子滴が認められたが、毒性学的意義がほとんどない変化であった。ラット及びイヌで認められたタゾバクタム関連の所見としては、主として肝細胞細胞質におけるグリコーゲンの蓄積であり、毒性学的意義がほとんどない変化であった。セフトロザン及びタゾバクタムの投与に関連する所見は、投与終了により回復性のある変化であった。セフトロザン／タゾバクタムを2:1の用量比で併用投与しても、個々の薬物を単独投与した場合と比較して、新規の所見又は予測できない毒性は認められなかった。

ラット及びイヌにセフトロザンをそれぞれ300及び1,000 mg/kg/日の用量で1日1回28日間反復静脈内投与した結果、近位尿細管に硝子滴が認められ、電子顕微鏡検査によって二次リソソームであることが確認された[2.6.7.7.1B 項] (TX-3014)、[2.6.7.7.1C 項] (CX.101.TX.031)、[2.6.7.7.1D 項] (TX-3013)。これらの用量で、ラットでは腎臓重量の増加が併せて認められたが、イヌでは認められなかった。これらの影響に関して、ラットはイヌより感受性が高く、雌に比べて雄のラットでより感受性が高かった。イヌに比べて、全身曝露量（血漿中 AUC 及び C<sub>max</sub>）が低い用量を投与したラットで硝子滴が検出された[2.6.7.7.1A 項] (TX-3006)、[2.6.7.7.1D 項] (TX-3013)。硝子滴の程度は、300 mg/kg/日群ではごく軽度で、1,000 mg/kg/日群ではごく軽度から中等度までの上昇であったことから、ラット及びイヌで認められたセフトロザンに関連する所見は緩徐な用量反応性を示す変化であった。イヌでは、セフトロザンを静脈内投与した期間を2週間から4週間に延長すると、硝子滴の発現頻度及び程度が上昇したことから、この腎臓の変化は投与期間に依存して増加する可能性がある[2.6.7.6.1 項] (TX-9054)、[2.6.7.7.1D 項] (TX-3013)。重要なこととして、病理組織学的検査で尿細管に変性や壊死が認められず、BUN、クレアチニン、無機リン、尿量に生物学的に意義がある変化は認められないことから、腎機能にも毒性学的に意義のある影響は認められなかった。ラット及びイヌのいずれにおいてセフトロザンに関連した腎臓の変化は、28日間の休薬後に回復又は回復途中として観察された。セフトロザンを反復投与したラット及びイヌの腎臓で硝子滴が認められたことは、セフトロザンが腎臓で排泄され、腎臓での比較的長い半減期（約76時間）とも整合している[2.6.5.13.1B 項] (CRD-0182)。

イヌのみで、セフトロザンに関連する所見として、300及び1,000 mg/kg/日投与時に耳介及び口腔粘膜の潮紅、頭部腫脹、嘔吐、流涎、側臥位等がみられた。これらの変化は、肥満細胞の脱顆粒によるヒスタミンの放出に起因する所見と一致しており、セファロスポリン系抗菌薬でよく知られたイヌに対するクラスエフェクトである[資料4.3: 301]、[資料4.3: 302]、[資料4.3: 303]、[資料4.3: 304]、[資料4.3: 305]、[資料4.3: 311]。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン値及び赤血球数の減少が、ラット及びイヌの各1試験の1,000 mg/kg/日群（イヌでは雌1例）で認められた。また、注射部位局所への影響として、血管周囲線維化、出血、内膜の肥厚及び炎症性細胞の浸潤などが、げっ歯類の100～1,000 mg/kg/日の用量（濃度：20～200 mg/mL）で認められたが、イヌでは認められなかった。これに対して臨床で

の cIAI 及び cUTI 治療ではセフトロザン濃度は約9 mg/mL である。

盲腸への影響（一部肥大を伴う重量増加）が、ラットの100～1,000 mg/kg/日群で認められた。一部盲腸肥大を伴う重量増加は、抗菌薬を投与したげっ歯類で以前から報告されている[資料4.3: 301]、[資料4.3: 312]、[資料4.3: 313]。この所見は腸内フローラの変化によるものであり、ヒトに対して毒性学的な意義があるとは考えられていない。

ラット及びイヌに4週間投与した重要な GLP 試験の報告書[2.6.7.7.1B 項] (TX 3014)、[2.6.7.7.1D 項] (TX 3013) では、腎臓に変性や壊死といった病理組織学的所見及び腎機能への影響は認められなかったものの、腎重量の増加及び病理組織学的検査でこれの関連する硝子滴が観察されたことから、無毒性量はいずれも100 mg/kg/日と記載された。

しかし、腎臓の病理学的な評価を専門とする4名の認定病理学者で構成する独立した病理学専門家ワーキンググループ (PWG) が、ラット及びイヌにおけるこれらの腎臓の変化を再調査し、それぞれの試験についての病理学的な解釈を討議し、これら所見の臨床的な意義についての専門的な指針を提示した。PWG は、ラット及びイヌにおける腎皮質の尿細管上皮細胞のセフトロザン投与に関連する硝子滴について、1,000 mg/kg/日まで用量で毒性学的な意義はないと結論づけた。これは、硝子滴がみられた尿細管に毒性学的に意義のある変性や壊死がなかったこと、腎機能に関連する BUN、クレアチニン、無機リン、尿量に生物学的に意義がある変化がみられなかったこと、尿中に細胞又は顆粒円柱が観察されなかったこと、全身毒性を示す一般状態の変化も認められなかったことに基づき判断された[資料 4.2.3.2.9] (CX.101.TX.032)。GLP に準拠したイヌの4週間反復投与毒性試験については、PWG は、無毒性量を300 mg/kg/日と結論づけた。これは、1,000 mg/kg/日群でセファロスポリン系抗菌薬が誘発するヒスタミンの放出に関連する一般状態の毒性変化（耳介及び口腔粘膜の潮紅、頭部腫脹、嘔吐、流涎、側臥位）に基づいて判断された (CX.101.TX.032)。

ほとんどの毒性試験は、開発時の工程で製造されたセフトロザンを用いて実施した。GLP に準拠したラットの28日間反復投与毒性試験では、製造販売用の工程で製造されたセフトロザンを用いた[2.6.7.17.3 項]、[2.6.7.7.1C 項] (CX.101.TX.031)。この試験で認められた所見は、臨床試験用に製造されたセフトロザンと同じ開発時の工程で製造されたセフトロザンを用いた試験で認められた所見と一致した。とりわけ、この試験でもみられた腎臓の所見（腎重量の増加及び病理組織学的検査での硝子滴及び空胞化）は、PWG の結論と同様に、毒性学的意義はないと考えられた。したがって、無毒性量は最高用量である1,000 mg/kg/日であった。

タゾバクタムに関連する主要な所見は、ラット及びイヌの肝臓（グリコーゲンの蓄積）で観察された。タゾバクタムの毒性学的な情報は主に文献から入手した[資料4.3: 314]、[資料4.3: 315]。ラット及びイヌにタゾバクタムを80又は160 mg/kg/日の用量で1日2回6ヵ月間反復腹腔内又は静脈内投与した結果、病理組織学的検査で肝細胞に回復性のグリコーゲンの蓄積が認められた。ラットでは、80及び160 mg/kg/日群でグリコーゲンの蓄積に関連する回復性の肝臓重量の増加が認められた。肝臓で認められた所見は、さらにイヌで電子顕微鏡により解析された結果、肝細胞内の滑面小胞体及びグリコーゲン顆粒の増加と関連することが示された。ラットのみでみられたタゾバクタムに関連する他の変化は、雌雄での用量依存性のない摂餌量の増加、80及び160 mg/kg/日群の雌での網状赤血球の増加、160 mg/kg/日群の雄及びタゾバクタム群の雌でのトリグリセリ

ドの減少、及び160 mg/kg/日群の雌での盲腸拡張であった。当該文献では、ラット及びイヌにおける無毒性量は肝臓の病理組織学的所見に基づき40 mg/kg/日であった[資料4.3: 314]、[資料4.3: 315]。しかし、これらの試験では肝細胞に変性や壊死がみられず、血清肝酵素に変化が認められなかったことから、観察された肝臓の変化は、適応性変化であり、毒性学的意義はないと考えられた。

セフトロザン／タゾバクタムを用量比2：1でラットに併用投与した結果、個々の薬物を単独投与した場合と比較して、新規の所見又は予測できない毒性は観察されなかった[2.6.7.7.3A 項] (CXA201-T-001)。併用投与で認められた所見の発現頻度及び程度は、単独投与した場合とおおむね同様であった。

ラット及びイヌの反復投与毒性試験結果から日本人 cUTI 及び cIAI 患者におけるセフトロザンの安全域を算出すると、AUC では約2.0～6.0倍、C<sub>max</sub> では約11.3～118倍であった[表 2.6.6-15]。タゾバクタムの安全域は、AUC では約0.9～5.7倍、C<sub>max</sub> では約12.5～18.5倍であった[表 2.6.6-16]。セフトロザン及びタゾバクタムの安全域は、以下の理由から、セフトロザン／タゾバクタム (1,000 mg/500 mg) 1日3回 (1日用量は3,000 mg/1,500 mg) 14日間までの静脈内投与を支持する十分な成績と考えられた。

1. GLP 反復投与毒性試験でのセフトロザンの無毒性量は、ラットで1,000 mg/kg/日 (投与した最高用量であり、この用量での臨床曝露比は AUC で2.1～6.0倍、C<sub>max</sub> で32.5～118倍)、イヌで300 mg/kg/日 (投与した中間用量であり、この用量での臨床曝露比は AUC で2.0～3.2倍、C<sub>max</sub> で11.3～13.7倍) であったこと
2. セフトロザンによる腎臓の所見 (硝子滴) は、ごく軽度かつ回復性の変化であり、腎機能に影響はなく、独立した PWG では毒性学的に意義はないと結論づけたこと
3. セフトロザンに関連する腎臓の所見は、既存のセファロスポリン系抗菌薬でよく特徴づけられていること
4. セフトロザンはセファロスポリン系抗菌薬であり、このクラスの抗菌薬は臨床で40年以上にわたって広く使用されており、安全性、有効性及び抗菌プロファイルはよく特徴づけられていること
5. タゾバクタム (β-ラクタマーゼ阻害薬) は、既に市販されている注射用タゾバクタム・ピペラシリンの組成成分の一つであり、作用機序、薬物動態及び安全性プロファイルは動物及びヒトで特徴づけられ、確立していること
6. 細菌による重篤な感染症の治療のための臨床投与期間は14日以下であること

#### 2.4.4.3 遺伝毒性試験

臨床使用において、セフトロザンの単独及びタゾバクタムとの併用投与が遺伝毒性のリスクをもたらすことはないと考えられた。

In silico の解析、セフトロザン単独又はタゾバクタムとの併用による4つの予備試験及び11の重要な GLP 遺伝毒性試験を実施した。遺伝毒性は、DEREK 及び Leadscope を用いた in silico 解析、細菌を用いた変異原性試験、ほ乳動物細胞を用いた染色体異常試験、MLA 試験、げっ歯類を用い

た小核試験、及びラット肝での *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験の成績により評価した。タゾバクタム単独の遺伝毒性については、公表文献[資料4.3: 318] [資料4.3: 320]及び注射用タゾバクタム・ピペラシリンの米国添付文書より得た[資料4.3: 319]。

DEREK (Lhasa Limited, Leeds, UK) 及び Leadscope (Leadscope Inc., Columbus, OH, USA) の2つの異なる *in silico* システムで評価した結果、セフトロザン及びタゾバクタムに変異原性の警告構造は認められなかった[2.6.7.17.3 項] (CX.101.TX.034)。細菌を用いた変異原性試験でも、セフトロザン及びタゾバクタムはいずれも陰性であった[2.6.7.8A 項] (TX-7148) [資料4.3: 320]。タゾバクタムの細菌を用いた変異原性試験成績は、注射用タゾバクタム・ピペラシリンの米国添付文書に記載されている[資料4.3: 319]。MLA 試験では、セフトロザン単独を5,000 µg/mL で3時間処理した結果、弱い陽性、328 µg/mL 以上で24時間処理した結果、陽性を示した[2.6.7.8B 項] [7689 (148-095)]。これらの陽性結果は、臨床用量での平均  $C_{max}$  の4.8から74倍に相当するセフトロザン濃度でみられたが、現行の ICH S2 (R1) 及び OECD 490ガイドラインに従って実施したセフトロザン単独の2回の独立した MLA 試験[2.6.7.8C 項] (15-9036)、及びセフトロザンとタゾバクタムを併用した MLA 試験で認められなかった。総合的な結論として、ICH S2 (R1) 及び OECD 490ガイドラインに従って実施したセフトロザン単独の試験及びタゾバクタムと臨床的に意義がある併用条件で実施した試験で陽性結果は再現されなかったことから、MLA 試験の結果は陰性と判断した。加えて、セフトロザンが変異原性を有さないことは、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた *Hprt* 遺伝子への前進突然変異誘発能を検出する試験を実施し結果が陰性であったことから確認した[2.6.7.8F 項] (16-9019)。タゾバクタムの MLA 試験では、3,000 µg/mL 以上の濃度で陽性であったことが報告されている[資料4.3: 319]。このタゾバクタム濃度は、臨床用量での平均  $C_{max}$  の約164倍に相当し、現行の ICH S2 (R1) ガイダンスで試験が可能な最高濃度を超過していた。また、セフトロザン／タゾバクタムを併用した MLA 試験では、高濃度 (5,000/2,500 µg/mL) で4時間処理しても陰性であった[2.6.7.8E 項] (CXA201-T-003)。さらに、ほ乳動物細胞を用いた *Hprt* 試験で、タゾバクタムは5,000 µg/mL まで陰性であった[資料4.3: 319]。

チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いたセフトロザン単独の染色体異常試験では、細胞毒性 (細胞増殖及び有糸分裂指数の低下) を指標に試験可能な濃度 (処理時間により500から5,000 µg/mL) まで、染色体異常の誘発は認められなかった[2.6.7.8D 項] (TX-7143)。タゾバクタム単独では、CHL 細胞を用いた染色体異常試験で3,000 µg/mL まで、陰性であったことが報告されている[資料4.3: 319]。セフトロザン及びタゾバクタム併用の染色体異常試験では、CHO 細胞にセフトロザンとタゾバクタムを2:1の濃度比で添加して評価した。セフトロザン／タゾバクタムを代謝活性化系の存在下4時間処理した結果、1,000/500 µg/mL で染色体の構造異常を有する細胞の割合が対照群と比較して統計学的有意に増加し、施設背景値より高かった[2.6.7.8G 項] (CXA-201-T-002)。染色体の数的異常に変化はみられなかった。代謝活性化系の非存在下20時間処理した結果では、3,000/1,500 µg/mL で染色体の構造異常を有する細胞の割合が対照群と比較して有意に増加し、施設背景値より高かった。数的異常に変化はみられなかった。同様の濃度範囲で検討した各薬物単独の試験では、染色体異常の誘発は認められていないことから、セフトロザン／タゾバクタム併用による染色体異常試験の結果の意義には疑問の余地がある。加えて、構造

異常の増加は著しい細胞毒性に関連しており、3,000/1500 µg/mL で20時間処理したときの細胞増殖の抑制率は58%、1,000/500 µg/mL で4時間処理したときでは66%であり、ICH S2 (R1) で推奨されている本試験での増殖抑制率の50%を超え、また推奨されている最高濃度 (500 µg/mL) も超えていた[資料4.3: 342]。セフトロザンは単独、タゾバクタム単独及びセフトロザン／タゾバクタム併用のげっ歯類を用いた *in vivo* 小核試験では、高用量 (2,000 mg/kg の静脈内投与) まで染色体異常の誘発は認められなかった[2.6.7.9A 項] (TX-7139)、[資料4.3: 320]、[2.6.7.9C 項] (CXA201-T-004)。この用量でのセフトロザンの  $C_{max}$  (4,845 µg/mL) 及び AUC (1,531 µg·hr/mL) [マウスを用いた試験 (CX.101.TK.002) から推定] は、日本人 cUTI 及び cIAI 患者の平均  $C_{max}$  及び AUC のそれぞれ約71及び2.6倍に相当した。タゾバクタム単独では、げっ歯類に5,000 mg/kg までの用量で静脈内投与しても、染色体異常の誘発は認められていない[資料4.3: 319] [資料4.3: 320]。さらに、セフトロザンの単独投与で実施したラット肝臓の *in vivo* UDS 試験のセフトロザンの結果は、陰性であった[2.6.7.9B 項] [7690 (148-096)]。

証拠の重み付けより、臨床使用において、セフトロザン及びタゾバクタムに遺伝毒性のリスクはないことが示された。証拠としては、変異原性の *in silico* 解析で両薬物とも陰性、細菌を用いた変異原性試験で両薬物とも陰性、MLA 試験のセフトロザン単独及びタゾバクタムの併用で陰性 (タゾバクタム単独では陽性)、*Hprt* 試験で両薬物とも陰性、*in vitro* 染色体異常試験で両薬物とも陰性 (併用では ICH S2 (R1) で推奨される濃度を超え、細胞毒性を認める高い濃度で陽性)、*in vivo* 小核試験 (*in vivo* 染色体異常試験) では両薬物単独及び併用のいずれも陰性、*in vivo* UDS 試験で高用量 (セフトロザンは2,000 mg/kg の静脈内投与、タゾバクタムは5,000 mg/kg の静脈内投与) まで陰性であったことを考慮した。

以上より、*in silico* 解析並びに *in vitro* 及び *in vivo* の広範な遺伝毒性試験成績より得られた証拠の重み付けより、臨床使用において、セフトロザン及びタゾバクタムはそれぞれの単独及び併用投与が遺伝毒性のリスクをもたらすことはないと考えられた。

#### 2.4.4.4 がん原性試験

セフトロザン単独及びタゾバクタムとの併用のがん原性試験は実施していない。ICH S1A「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス」では、がん原性試験が必要となる最小の臨床使用期間は6ヵ月とされている。本剤による治療は短期間(14日以下)を想定しているため、がん原性試験は不要と判断した。

#### 2.4.4.5 生殖発生毒性試験

セフトロザン及びタゾバクタムをげっ歯類にそれぞれを単独で反復静脈内投与しても、受胎能、生殖能、及び胚・胎児発生に影響はみられず、催奇形性を示唆する変化は認められなかった。セフトロザンを単独で F<sub>0</sub>ラット (母動物) の妊娠期及び授乳期に投与した結果、300及び1,000 mg/kg/日の投与で生後60日の F<sub>1</sub>出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。タゾバクタムをラットに反復静脈内投与した結果、640 mg/kg/日で着床数及び生存胎児数の減少、死産児数の増加並びに腎臓の発生に回復性のある遅延が認められた。個々の薬物で実施した試験結果より、ICH M3 (R2)

「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に従ってセフトロザン及びタゾバクタム併用の生殖発生毒性試験は実施しなかった。

幼若動物を用いて、セフトロザン及びタゾバクタムを併用投与した反復投与毒性試験を実施した。本試験では、幼若ラットの生後4～31日に、セフトロザン／タゾバクタムを2：1の用量比で、1日1回皮下投与した。その結果、欧州及び米国の小児開発計画（それぞれ Pediatric Investigation Plan 及び Pediatric Study Plan）に従って小児を対象とする臨床試験を妨げる所見は認められなかった。

#### 2.4.4.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

セフトロザンを SD ラットに1,000 mg/kg/日までの用量で交配前から交尾（雄）又は着床（雌）まで1日1回静脈内投与しても、雌雄受胎能、生殖能、及び子宮内での生存性に影響は認められず、無毒性量は最高用量の1,000 mg/kg/日であった[2.6.7.12A 項] (CX.101.TX.002)。反復投与試験成績 [表 2.6.6-4] (TX 3006) から推定される同用量での  $C_{max}$  は、雄及び雌でそれぞれ2,239及び2,174  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-24\text{hr}}$  は雄及び雌でそれぞれ1,605及び1,360  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であった。

タゾバクタムを雌雄 SD ラットに40、160及び640 mg/kg/日の用量で1日2回腹腔内投与した試験で、母動物に毒性（盲腸の隆起及び変色、体重及び摂餌量の減少）が認められたが、受胎能及び生殖能に影響は認められなかったことが報告されている[資料4.3: 324]。受胎能についての無毒性量は、最高用量の640 mg/kg/日であった。本試験では、TK は評価されていない。無毒性量でのヒト等価用量は104 mg/kg/日（[資料4.3: 317]に記載されたラット体表面積に基づく係数0.162を640 mg/kg/日に乗じて算出）であった。

セフトロザンのラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験成績に基づく日本人 cUTI 及び cIAI 患者でのセフトロザンの安全域は、AUC で約2.5倍、 $C_{max}$  で約32.5倍であった[表 2.6.6-17]。また、タゾバクタムのラット受胎能試験の無毒性量でのヒト等価用量に基づく cIAI 及び cUTI 患者でのタゾバクタムの安全域は、約5倍であった[表 2.6.6-18]。

#### 2.4.4.5.2 胚・胎児発生に関する試験

セフトロザンをマウスの妊娠6～15日に投与可能な最大用量の2,000 mg/kg/日まで1日1回静脈内投与した結果、母動物及び胚・胎児に毒性は認められず、催奇形性を示唆する変化も認められなかった。無毒性量は、2,000 mg/kg/日であった[2.6.7.13A 項] (CX.101.TX.001)。無毒性量での曝露量を別途実施した TK 試験成績から推定すると、母動物の妊娠15日の  $C_0$ 及び  $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ9,506  $\mu\text{g/mL}$  及び3,538  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であった[2.6.5.7.1A 項] (CX.101.TK.002)。

セフトロザンを SD ラットの妊娠6～17日に最大用量の1,000 mg/kg/日まで1日1回静脈内投与した結果、胚・胎児に毒性は認められず、催奇形性を示唆する変化も認められなかった[2.6.7.13B 項] (CXA101-T-006)。1,000 mg/kg/日群の母動物では、体重減少が認められた。胚・胎児発生に関する無毒性量は1,000 mg/kg/日であり、同用量での母動物の妊娠17日の  $C_0$ 及び  $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ5,015  $\mu\text{g/mL}$  及び2,013  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であった[2.6.5.7.1B 項] (CX.101.TK.001の TK 試験成績から推定)。本試験での母動物の無毒性量は300 mg/kg/日であり、同用量での母動物の妊娠17日の  $C_0$ 及び  $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1,759  $\mu\text{g/mL}$  及び678  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であった（同 TK 試験成績から推定）。

タゾバクタムをラットの妊娠7～17日に125、500、及び3,000 mg/kg/日の用量で1日2回静脈内投与した試験で、3,000 mg/kg/日で母動物毒性（体重及び摂餌量の減少）が認められたが、胚・胎児発生毒性及び催奇形性は認められなかったことが報告されている[資料4.3: 325]。本試験では、TKは評価されていない。無毒性量でのヒト等価用量は486 mg/kg/日（[資料4.3: 317]に記載されたラット体表面積に基づく係数0.162を3,000 mg/kg/日に乗じて算出）であった。

セフトロザンのマウス及びラットの胚・胎児発生毒性試験成績[表 2.6.6-17]に基づく日本人cUTI及びcIAI患者でのセフトロザンの安全域は、AUCで約3.4～6.0倍、C<sub>max</sub>で約74～140倍であった。また、タゾバクタムのラットの胚・胎児発生毒性試験の無毒性量[表 2.6.6-18]でのヒト等価用量に基づくcIAI及びcUTI患者でのタゾバクタムの安全域は、約23倍であった。

#### 2.4.4.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

セフトロザンをSDラットの妊娠6日～授乳20日に100、300及び1,000 mg/kg/日の用量で1日1回静脈内投与した結果、発生毒性は認められなかった[2.6.7.14A 項]（CX.101.TX.012）。

母動物にセフトロザンを投与しても、F<sub>1</sub>出生児の生後生存率、体重、発達指標、学習及び記憶能力、生殖能並びに腎臓の病理検査に変化は認められなかった。F<sub>1</sub>出生児の生後60日に聴覚性驚愕反応への影響（最大強度及び平均強度の低下、反応時間の延長）が300及び1,000 mg/kg/日群で認められたが、生後20日では同所見は認められず、他の神経行動学的パラメータに影響は認められなかった。同所見の臨床的意義については疑問の余地がある。重要なこととしては、聴覚性驚愕反応への影響は、母動物へのセフトロザンの投与終了直後である生後20日では認められず、投与終了の約40日後の生後60日でのみ認められた。加えて、幼若ラットの生後4～31日にセフトロザンとタゾバクタムとを直接皮下投与した試験では、生後25及び50日に検査した聴覚性驚愕反応に影響は認められなかった[2.6.6.6.4 項] [2.4.4.5.4 項]。母動物にセフトロザンを投与しても、F<sub>2</sub>出生児のケージ越しの一般状態観察で異常は認められず、成長及び生存にも影響は認められなかった。母動物についての総合的な無毒性量は、1,000 mg/kg/日で外側尾静脈の投与部位局所に変化が認められたことから、300 mg/kg/日と考えられた。母動物の全身毒性についての無毒性量は、1,000 mg/kg/日で全身性の毒性が認められなかったことから、最高用量である1,000 mg/kg/日と考えられた。F<sub>1</sub>世代の発生、新生児期の毒性、親動物としての毒性、生殖毒性及び腎臓病理並びにF<sub>2</sub>世代の新生児期の毒性に関する無毒性量は、最高用量である1,000 mg/kg/日と考えられた。聴覚性驚愕反応への影響については疑問の余地があるが、F<sub>1</sub>世代の神経行動についての保守的に見積もった無毒性量は、100 mg/kg/日と考えられた。

タゾバクタムの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する影響の評価は、タゾバクタムの生殖発生毒性試験の一部として実施されている[資料4.3: 324]、[資料4.3: 326]。タゾバクタム（40、160及び640 mg/kg/日）を雌ラットに、交配前15日から交配期間、妊娠期間及び授乳期間を通して1日2回腹腔内投与した結果、640 mg/kg/日群で着床数及び生存胎児数のごく軽度の減少、死産児数の増加及び腎臓の発生に回復性のある遅延が認められ、無毒性量は160 mg/kg/日であった[資料4.3: 324]。F<sub>1</sub>世代の出生後の生育、発達、交尾行動及び生殖能に影響は認められなかった。タゾバクタムをラットの妊娠17日から授乳21日まで40、320及び1,280 mg/kg/日の用量で1日2回腹

腔内投与した結果、母動物毒性（全投薬群で摂餌量減少、1,280 mg/kg/日群で体重減少）が認められた[資料4.3: 326]。本試験の F<sub>1</sub>世代では、320 mg/kg/日以上群で、授乳期の体重減少及び死産児数の増加が認められ、1,280 mg/kg/日群で離乳後早期の体重減少が認められた。両試験成績より、出生前及び出生後の発生に関する無毒性量は160 mg/kg/日であった。両試験では、TK は評価されていない。無影響量でのヒト等価用量は約26 mg/kg/日（[資料4.3: 317]に記載されたラット体表面積に基づく係数0.162を160 mg/kg/日に乗じて算出）であった。

セフトロザンのラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験成績[表 2.6.6-17]に基づく生殖毒性についてのセフトロザンの安全域は、AUC で約3.4倍、C<sub>max</sub> で約74倍であり、神経行動についてのセフトロザンの安全域は、AUC で約0.39倍、C<sub>max</sub> で約9.0倍であった（CX101.TK.001の TK 試験成績から推定）。タゾバクタムのラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験成績に基づく cIAI 及び cUTI 患者でのタゾバクタムの安全域は、無毒性量でのヒト等価用量[表 2.6.6-18]より約1.2倍であった。

#### 2.4.4.5.4 幼若動物を用いた試験

幼若動物を用いたセフトロザン／タゾバクタムの併用投与毒性試験の成績から、欧州及び米国の小児開発計画（それぞれ Pediatric Investigation Plan 及び Pediatric Study Plan）に従って実施する小児の臨床試験は妥当と考えられた。

セフトロザン／タゾバクタムを幼若 SD ラットの生後4日から1日1回14日間皮下投与する用量設定試験を実施した結果、1,000/500 mg/kg/日群で一般状態の変化（自発運動の低下、傾き／立ち直り反射異常、運動失調）、肝臓及び腎臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大並びに腎臓近位尿細管上皮の細胞質空胞化が認められた[2.6.7.11 項]（CXA.101.TX.033）。同群では、さらに成熟ラットの試験でもみられた腎臓の硝子滴（雄のみ）、尿細管好塩基性化及び線維化が認められた。300/150 mg/kg/日群では、肝臓及び腎臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大並びに腎臓近位尿細管上皮の細胞質空胞化が認められた。50/25 mg/kg/日では被験物質に関連する変化は認められなかった。本試験での無毒性量は300/150 mg/kg/日と考えられ、同用量での生後17日のセフトロザン／タゾバクタムの AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>max</sub> はそれぞれ657/145 µg·hr/mL 及び416/184 µg/mL であり、AUC 及び C<sub>max</sub> に基づくセフトロザンの安全域はそれぞれ1.1及び6.1倍、タゾバクタムの安全域はそれぞれ1.5及び10.1倍であった[表 2.6.6-19] [表 2.6.6-20]。本試験の結果から、GLP 適用下で実施する生後4日のラットを用いた28日間投与毒性試験のセフトロザン／タゾバクタムの用量を0/0、50/25、300/150及び1,000/500 mg/kg/日とした。

GLP 適用下で実施した毒性試験[2.6.7.15A 項]（CX.101.TX.038）では、幼若 SD ラットの生後4～31日にセフトロザン／タゾバクタムを2：1の用量比（0/0、50/25、300/150及び1,000/500 mg/kg/日）で、1日1回皮下投与した。その結果、300/150及び1,000/500 mg/kg/日群で一般状態の変化（自発運動の低下及び立ち直り反射異常）が認められ、1,000/500 mg/kg/日群での所見は毒性と判断した。臨床検査では、1,000/500 mg/kg/日群の雌雄の生後32日に、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められたが、懸念すべき変化ではないと考えられた。病理検査では、1,000/500 mg/kg/日群で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、懸念すべき変化ではないと考えら

れた。これらの所見は、28日間の休薬後、回復又は回復途中として観察された。1,000/500 mg/kg/日群で一般状態に変化が認められたことから、無毒性量は300/150 mg/kg/日であり、同用量での生後4日のセフトロザン／タゾバクタムの  $AUC_{last}$  及び  $C_{max}$  はそれぞれ1,520/426  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  及び525/257  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、生後31日の  $AUC_{last}$  及び  $C_{max}$  はそれぞれ296/33.0  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  及び294/59.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。日本人 cUTI 及び cIAI 患者での  $AUC$  及び  $C_{max}$  に基づくセフトロザンの安全域（生後4日）はそれぞれ2.6及び7.7倍であった[表 2.6.6-19]。同様に、タゾバクタムの安全域はそれぞれ4.5及び14倍であった[表 2.6.6-20]。

#### 2.4.4.6 局所刺激性試験

セフトロザン単独及びセフトロザン／タゾバクタム併用投与の独立した局所刺激性試験は実施しなかった。局所刺激性はセフトロザン単独及びセフトロザン／タゾバクタム併用で実施した単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の成績で評価した。

セフトロザンをマウス及びラットに100～2,000 mg/kg/日の用量（投与液濃度は10～200 mg/mL）で1日1回反復静脈内投与した結果、外側尾静脈の投与局所に回復性のある変化（紅斑、浮腫、落屑、皮下出血、血管周囲出血、痂皮、血管周囲線維化、内膜肥厚、炎症性細胞浸潤、紫色化）が認められた[2.6.7.6.1 項] (TX-9055)、[2.6.7.7.1B 項] (TX-3014)、[2.6.7.12A 項] (CX.101.TX.002)、[2.6.7.13A 項] (CX.101.TX.001)、[2.6.7.14A 項] (CX.101.TX.012)。なお、臨床では、セフトロザンは約9 mg/mL（点滴注射液111.4 mL 中に1,000 mg）の投与液濃度で1日3回投与される。イヌの28日間反復静脈内投与毒性試験では、1,000 mg/kg/日（投与液濃度は200 mg/mL）まで1日1回投与しても投与部位局所に変化は認められなかった[2.6.7.6.1 項] (TX-9054)、[2.6.7.7.1D 項] (TX-3013)。

タゾバクタムをマウス及びラットに非常に高い用量の5,000 mg/kg（投与液濃度は40%、約400 mg/mL）で単回静脈内投与した試験で、投与後の尾部に痂皮、壊死及び欠落が認められたことが報告されている[資料4.3: 310]。これらの変化は、投与後14日の剖検でも観察された。

セフトロザン／タゾバクタムを、ラットに1,000/500 mg/kg/日までの用量で投与した28日間1日1回反復静脈内投与試験[2.6.7.7.3A 項] (CXA201-T-001) 及びイヌに300/150 mg/kg/日までの用量で投与した14日間1日2回反復静脈内投与試験[2.6.7.7.3B 項] (CXA201-T-005) では、投与部位局所に変化は認められなかった。投与液中のセフトロザン／タゾバクタムの濃度は、ラットの試験では200/100 mg/mL、イヌの試験では30/15 mg/mL であった。

セフトロザン／タゾバクタムを、幼若 SD ラットの生後4～31日に50/25、300/150及び1,000/500 mg/kg/日の用量（用量比2:1）で1日1回皮下投与した試験では、対照群と比較して全ての投薬群の投与部位に皮下出血及び皮下組織への各種細胞浸潤がみられ、その程度及び頻度に用量依存性が認められたが、28日間の休薬後には回復が認められた。セフトロザン／タゾバクタムの皮下投与がある程度の刺激性を有することが示唆されたが、これらの所見は懸念すべき毒性ではないと考えられた。本試験での投与液中セフトロザン／タゾバクタム濃度は5/2.5～100/50 mg/mL であった (CX.101.TX.038)。

臨床試験成績からは、セフトロザン／タゾバクタムの併用投与により血栓性静脈炎又は静注に

関連し治療下で発現する有害事象が生じる可能性は低いことが示唆されている[2.7.4 項]。

#### 2.4.4.7 その他の毒性試験

##### 2.4.4.7.1 抗原性試験

セフトロザン及びタゾバクタムをそれぞれ単独でマウス及びモルモットに感作性増強条件（フロイントアジュバント）の非存在下で投与しても抗原性は認められなかった[2.6.7.17.1 項]（TX-2007）、（48-42）、（TX-2004）、（TX-2009）、（TX-2001）、（TX-2005）、（TX-2008）、（TX-2017）、（TX-2012）、（48-24）、[資料4.3: 331]。

セフトロザンはフロイントアジュバントなどの強力な感作性増強物質の存在下では、モルモットで抗原性が認められた。モルモットで認められる抗原によるアナフィラキシー反応は、ヒトでの反応を予測させるものではないと考えられており[資料4.3: 329]、[資料4.3: 330]、本試験結果は、セフトロザンがヒトで抗原による反応を誘導するリスクは低いことを示している。セフトロザンを投与したヒトで、抗原性を示唆する重篤な有害事象は認められていない[2.5 項]。

タゾバクタムは弱い抗原性を有している。タゾバクタムを単独又はペペラシリンと併用投与した BALB/c マウス、C3H/He マウス及びモルモットの受動皮膚アナフィラキシー試験で、アレルギー又はアレルギーを示唆する変化は認められなかった[資料4.3: 331]。加えて、モルモットを用いた能動全身アナフィラキシー試験で、タゾバクタムによるアナフィラキシー反応は認められなかった。モルモットを用いた受動皮膚アナフィラキシー試験で、感作及び惹起抗原としてタンパク質と結合させた場合に、陽性反応が認められた。

セフトロザン／タゾバクタム併用の抗原性試験は、各薬物の抗原性が低いこと、セフトロザン／タゾバクタムの反復投与毒性試験で抗原性によるものと考えられる所見が認められていないことから、実施していない。

日本人の cUTI 及び cIAI 患者を対象とした第3相試験（それぞれ014及び013試験）でも、アナフィラキシー及び過敏症の有害事象は報告されていない[2.5 項]。

##### 2.4.4.7.2 免疫原性試験

セフトロザンを単独又はタゾバクタムと併用投与しても、免疫系細胞に一貫した影響は認められず、免疫毒性はないと考えられた。

GLP 非適用下で実施したマウスの膝窩リンパ節試験で、セフトロザンの免疫毒性は認められなかった[2.6.7.17.2 項]（800524）。また、ラット及びイヌの28日間反復静脈内投与毒性試験で、免疫系組織にセフトロザンによる一貫した影響は認められなかった。複数の試験を通して、血液中白血球数並びに脾臓及び胸腺重量への一貫した影響も認められなかった。さらに、病理組織学的検査でも、脾臓、胸腺及びリンパ節にセフトロザンによる一貫した影響は認められなかった。

タゾバクタムについては、ラット及びイヌに最大6ヵ月間反復投与した毒性試験で、免疫毒性を示唆する変化は認められなかったことが報告されている[資料4.3: 314]、[資料4.3: 315]。

セフトロザン／タゾバクタムを用量比2：1の併用で、ラットに1日1回28日間反復静脈内投与[2.6.7.7.3A 項]（CXA201-T-001）又はイヌに1日2回14日間反復静脈内投与[2.6.7.7.3B 項]

(CXA201-T-005) しても、免疫系組織への影響は認められなかった。セフトロザン／タゾバクタムの併用投与による血液中白血球数、脾臓及び胸腺重量並びに病理組織学的検査での脾臓、リンパ節及び胸腺に影響は認められなかった。このため、ICH S8の「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」に従い、追加の試験は不要と判断した。

#### 2.4.4.7.3 毒性発現の機序に関する試験

セフトロザン単独、タゾバクタム単独及びセフトロザン／タゾバクタム併用の毒性発現の機序に関する試験は実施していない。

#### 2.4.4.7.4 依存性試験

In vitro 及び in vivo 試験成績より、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタムの主要代謝物 M1は、身体的依存又は薬物乱用を引き起こす可能性はほとんどないと考えられた。

セフトロザンの in vitro 受容体／酵素スクリーニング試験で、無血清条件下、セフトロザンは 766 µg/mL の濃度で、オピオイド  $\mu$  (89%)、 $\kappa$  (57%)、及び  $\delta$  (51%) 受容体の結合を50%以上阻害した[2.6.3.3 項] (CX.101.SP.001)。この濃度は、日本人 cUTI 及び cIAI 患者での平均  $C_{max}$  と比較して約11.3倍高かった。薬物乱用に関連することが知られている他の神経伝達物質受容体 [ $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA)、カンナビノイド (CB)、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 及びドパミン受容体など] の結合で、セフトロザンが50%を超える阻害率を示した受容体はなかった[資料 4.2.1.2.2] (CX.101.SP.001)。

タゾバクタムの in vitro 受容体／酵素スクリーニング試験で、無血清条件下、448 µg/mL の濃度で、薬物乱用に関連することが知られている神経伝達物質受容体 (GABA、CB、NMDA 及びドパミン受容体など) の結合で、50%を超える阻害は認められなかった[2.6.3.3 項] (CX.101.SP.002)。タゾバクタムの M1代謝物は30 µg/mL の濃度で CB1受容体の結合を約57%阻害した[2.6.3.3 項] (CX.101.SP.003)。これらの濃度は、臨床用量での平均  $C_{max}$  と比較してそれぞれ約24及び49倍高かった。

認められた阻害が比較的軽微であった (大半は60%未満) こと、これらの阻害が臨床用量での平均  $C_{max}$  の11.3~49倍の高い濃度で認められたことから、上述の受容体に対する50%阻害濃度を求めるための追加試験は実施しなかった。被験物質の動物での身体的依存性を評価するようにデザインされていないものの、ラット及びイヌを用いたセフトロザン単独又はタゾバクタムとの併用の反復投与毒性試験では、依存性又は退薬症候を示唆する明らかな徴候は認められなかった。また、重篤な細菌感染症に対してセフトロザンは短期間 (14日以内) の投与が予定されている。加えて、セフトロザンは、長期の臨床経験で薬物乱用との関連が認められていないクラス (セファロsporin系抗菌薬) に属する薬物であり、ラットにセフトロザンを静脈内投与しても脳への移行はほとんどなく (PH 0485 ; CRD 0182)、作用機序は細菌の細胞壁合成に関する細菌由来酵素阻害のみである。

#### 2.4.4.7.5 代謝物の毒性試験

セフトロザンは、*in vivo* で代謝を受けにくく、臨床で投与薬物に関連する総ての物質の曝露量の10%を超える代謝物がないことから、ICH M3 (R2) ガイダンスに従いセフトロザンの代謝物を用いた毒性試験は実施しなかった。ラット[2.6.5.9.1A 項] (CRD 0183)、[2.6.5.13.1B 項] (CRD 0182) 及びヒト[2.7.2 項]で、セフトロザンは主に未変化体として腎臓より排泄されることが示されている。

タゾバクタムは、静脈内投与後、 $\beta$ -ラクタム環が開環し、薬理及び抗菌活性を有さない主要代謝物 M1のみ生成される[資料4.3: 201]。

タゾバクタムの M1代謝物の安全性情報は注射用タゾバクタム・ピペラシリンの米国添付文書[資料4.3: 319]に記載されている。M1代謝物は、安全性薬理試験及びイヌの3週間反復静脈内投与毒性試験で評価され、臨床的に意義がある用量／血漿中濃度で懸念がなかったことが注射用タゾバクタム・ピペラシリンの米国新薬承認審査資料に記載されている[資料4.3: 318]。加えて、タゾバクタムの M1代謝物の安全性は、タゾバクタムの長期にわたる臨床使用実績により裏付けられている。

#### 2.4.4.7.6 不純物の毒性試験

セフトロザン及びタゾバクタムの原薬はいずれも半成品である。セフトロザン及びタゾバクタムの各原薬及び配合剤に含まれる全ての不純物及び分解物は、ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理」ガイドライン、ICHQ3A (R2) 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」及び ICH Q3B (R2) 「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」に従って評価した。各原薬及び製剤とも、重篤な細菌感染症治療のために予定される短期 (14日以内) の薬物投与に許容される量を上回る遺伝毒性不純物は存在しない。

セフトロザンに関連する全ての不純物及び分解物について、反復投与毒性試験、*in silico* 変異原性解析及び遺伝毒性試験の結果に基づいて安全性を確認した[2.6.7.17.3 項] (CX.101.TX.036)、[3.2.S.3.2 項]。

タゾバクタムに関連する不純物としては、安全性の閾値を超える不純物が1つ認められた。この不純物 (構造的にタゾバクタムの主要代謝物 M1と同じ) は、日本薬局方タゾバクタムで規定されている類縁物質であること[資料4.3: 332]、*in silico* 解析で変異原性の警告構造が認められなかったこと、臨床でタゾバクタムの静脈内投与した際に M1代謝物に十分に曝露されていることから、その安全性は確認されていると考えられた (タゾバクタム原薬及びセフトロザン／タゾバクタム配合剤での規格は1.0%以下)。

セフトロザン原薬製造時のすべての出発物質、溶媒、試薬、構造的に関連する中間体、並びに、セフトロザンの原薬中に存在する構造的に関連する不純物及び構造的に無関係の不純物は、適切に管理されていると考えられ、1日あたり3,000 mg のセフトロザンを投与される患者に対する安全性上の懸念はないと考えられる[2.6.7.17.3 項] (CX.101.TX.034)、[3.2.S.3.2 項]、[3.2.S.2.6 項]。ICH M7ガイドラインに基づき、セフトロザン原薬に、重篤な細菌感染症治療のために予定される

## 2.4 非臨床試験の概括評価

短期（14日以内）の薬物投与に許容される量を上回る遺伝毒性不純物は存在しない。セフトロザン／タゾバクタム配合剤の製造過程で、セフトロザンに関連する新たな不純物の産生も認められなかった。

## 2.4.4.7.7 その他の試験

## 2.4.4.7.7.1 光毒性試験

セフトロザンは波長290～700 nmの光を吸収するため、Long Evans 有色ラットを用いて光毒性を検討する試験を実施した。Long Evans ラットにセフトロザンを最高1,000 mg/kg/日までの用量で1日1回4日間反復静脈内投与した結果、光毒性は認められなかった[2.6.7.17.4 項] (CX.101.TX.013)。高用量でのセフトロザンの  $C_0$  及び  $AUC_{0-24 \text{ hr}}$  は、Long Evans ラット（雌）を用いた薬物動態試験成績[2.6.5.3.1G 項] (CXA.101.PK.001) よりそれぞれ4,970  $\mu\text{g/mL}$  及び1,540  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であり、日本人 cUTI 及び cIAI 患者での平均  $C_{\text{max}}$  及び AUC と比較してそれぞれ約73倍及び2.6倍高かった。タゾバクタムは波長290～700 nmの光を吸収しないため、光毒性はないと考えられた。

## 2.4.4.7.7.2 溶血性試験

ヒト赤血球を用いた *in vitro* 溶血性試験で、セフトロザンを3,000  $\mu\text{g/mL}$  までの濃度で検討した結果、溶血性は認められなかった[2.6.7.17.4 項] (PH-1574)。3,000  $\mu\text{g/mL}$  は、臨床用量での平均  $C_{\text{max}}$  と比較して約44倍高かった。

## 2.4.4.7.7.3 労働者安全性試験

労働者安全性試験として、セフトロザン原薬をウサギの皮膚に単回投与後、ドレイズの判定基準に従って評価した結果、刺激性は認められなかった[2.6.7.17.4 項] (CX.101.TX.028)。モルモットを用いた感作性試験では、セフトロザンは非感作性物質と判定された[2.6.7.17.4 項] (CX.101.TX.027)。ウサギの眼に対するセフトロザン原薬の刺激性は検討していない。セフトロザン原薬は、溶解時の pH が低いことから、眼に対して刺激性を有することが予想される。

## 2.4.5 総括及び結論

セフトロザン単独及びタゾバクタムと併用した際の薬理、薬物動態及び毒性に関する非臨床データから、cUTI 及び cIAI 患者へのセフトロザン／タゾバクタムの用法・用量は、セフトロザン1 g／タゾバクタム500 mg を8時間ごとに1時間かけて静脈内投与し、投与期間は最長で14日間とすることが支持された。

セフトロザン／タゾバクタムの非臨床データから、多剤耐性菌株を含む *P. aeruginosa*、ESBL 産生腸内細菌科細菌の多くを含む他の一般的なグラム陰性病原菌に対して、セフトロザン／タゾバクタムは強力な活性を有することが示された。また、セフトロザンは細菌の生存に必須の PBP に結合して細胞壁合成を阻害することにより速やかな殺菌活性を示すことが示された。さらに、セ

フトロザン／タゾバクタム耐性菌が発現する可能性は低いことが示された。臨床試験では、セフトロザン／タゾバクタムは cUTI を対象とした試験において、細菌学的効果がレボフロキサシンと比較して有意に高かった。また、cIAI を対象とした試験において、メロペネムによる治療と比較して臨床効果が同程度であることが示された。

128～130種類の標的外の分子（受容体及び酵素）パネルに対して、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム M1代謝物は、それぞれ合計16種類、1種類及び2種類の分子に対する結合を50%超で阻害した（無血清アッセイ）。用いたセフトロザン及びタゾバクタムの濃度は、日本人患者における臨床用量での平均  $C_{max}$  のそれぞれ約11倍及び24倍であった。タゾバクタム M1代謝物の濃度は、日本人健康被験者の平均  $C_{max}$  の49倍であった[2.7.2項]。認められた阻害が比較的軽微であったこと（大半は60%未満）、また、これらの影響が平均  $C_{max}$  値の11～49倍の濃度で認められていることから、上記の受容体及び酵素に対する  $IC_{50}$  値を求めるための追加試験は実施しなかった。さらに、ラット又はイヌを用いて実施したセフトロザン（タゾバクタム存在又は非存在下）の *in vivo* 安全性薬理試験及び一般毒性試験で、これらの分子に関連する可能性のある明らかな影響は認められなかった。

マウス、ラット、及びイヌを用いた安全性薬理試験において、セフトロザンは臨床的に意義ある血中濃度で、心血管系、呼吸系及び中枢神経系の機能に影響を及ぼさなかった。セフトロザンは *hERG* チャネルを阻害しなかったが、臨床用量を超える用量（300～1,000 mg/kg）では、ラットにおいて軽度で一過性の心拍数の減少及び平均血圧の低下、イヌにおいて心拍数の増加が認められた。これらの影響が認められた用量での推定  $C_{max}$  は、臨床用量での平均  $C_{max}$  と比較して約11～30倍高かった。臨床と比較してセフトロザンの高い用量及び血中濃度でラット及びイヌの心血管系機能に影響が認められたが、ヒトでは心血管系機能への影響を示唆する所見は認められなかった。セフトロザン／タゾバクタムの心血管系の安全性については、ヒト被験者を対象とした QT/QTc 評価試験で評価されており、この臨床試験成績から、臨床で意義ある用量（セフトロザン 1 g 及びタゾバクタム 0.5 g）及びその3倍量でも QTc 間隔、心臓再分極、心拍数及び心電図に臨床的に意義ある影響がないことが実証された[2.7.2 項] (CXA-QT-10-02)。加えて、臨床試験で、投与に関連した用量依存性の傾向、又は臨床的に意義がある変化は認められなかった。

非臨床薬物動態試験により、セフトロザン及びタゾバクタムは、単剤でも併用のいずれでも、薬物動態は用量比例性を示し、いずれの化合物、用法・用量で性差はなく、反復投与により全身曝露量に変化は認められないことが確認された。セフトロザンは、静脈内投与したとき、細胞外液に分布し、蛋白結合率は低かった。セフトロザンは主に腎臓から排泄され、ほとんど代謝されず、 $t_{1/2}$ はマウス、ラット及びイヌでは0.18～1.35時間であった。タゾバクタムは、蛋白結合率が低く、 $t_{1/2}$ はマウス、ラット及びイヌでは0.06～1.5時間であった。タゾバクタムは主要代謝物 M1 に代謝されるが、この代謝物は薬理活性を有さない。セフトロザンとタゾバクタムを動物に併用投与したとき、両化合物の間で薬物動態学的な相互作用は認められなかった。セフトロザンとタゾバクタムの非臨床薬物動態データは、概して臨床データと一致している。ヒトにおいて、セフトロザン／タゾバクタム単回投与で1.5 g 及び3 g の用量で薬物動態は線形性示し、主に細胞外液に分布し、蛋白結合率は約20%であった。タゾバクタム及びセフトロザンは、ほとんど代謝されず、

未変化体として主に腎臓から排泄され、 $t_{1/2}$ はセフトロザン及びタゾバクタムでそれぞれ約2～3及び1時間であった[2.7.2 項]。ヒトでの  $t_{1/2}$ から、反復投与による蓄積の可能性は低いと考えられる。ただし、セフトロザン及びタゾバクタムは主に腎臓から排泄されるため、腎障害を有する患者では用量調節が必要である。

In vitro では、セフトロザン／タゾバクタム及びタゾバクタムの M1代謝物が臨床用量での血漿中薬物濃度に相当する濃度で CYP 及び／又はトランスポーターを介した薬物相互作用を示す可能性は低い。しかし、臨床用量での血漿中薬物濃度を超える濃度では、in vitro で CYP 及び／又は関連するトランスポーターに対する影響が認められた。ヒト初代肝細胞を用いた評価において、セフトロザンは1,000  $\mu\text{g/mL}$  で、CYP1A2及び2B6の活性並びに CYP1A2、2B6及び3A4の mRNA 発現量を減少させた。このセフトロザンの濃度は、臨床用量でのセフトロザンの  $C_{\text{max}}$  (67.8  $\mu\text{g/mL}$ ) の約15倍に相当する。ヒト肝ミクロソームを用いた評価において、タゾバクタムは1,000  $\mu\text{g/mL}$  で、CYP3A4を可逆的に阻害した。このタゾバクタム濃度は、臨床用量でのタゾバクタムの  $C_{\text{max}}$  (18.3  $\mu\text{g/mL}$ ) の約55倍に相当する。また、ヒト初代肝細胞を用いた評価において、タゾバクタムは1,250  $\mu\text{g/mL}$  で、CYP1A2及び2B6の酵素活性並びに CYP1A2、2B6及び3A4の mRNA 発現量を減少させた。このタゾバクタム濃度は、臨床用量でのタゾバクタムの  $C_{\text{max}}$  の約68倍に相当する。タゾバクタムは、ヒト OAT1及び OAT3を阻害するとともに、これらトランスポーターの基質でもあり、このことは、糸球体ろ過に加えて尿細管分泌が腎排泄経路に関与していることと合致していた[資料4.3: 212] [資料4.3: 213]。ヒト初代肝細胞を用いた検討において、タゾバクタム M1は30及び75  $\mu\text{g/mL}$  で、CYP1A2、2B6及び3A4の活性並びに mRNA 発現量を濃度依存的に減少させた。これらのタゾバクタム M1濃度は、臨床用量でのタゾバクタム M1の  $C_{\text{max}}$  (0.61  $\mu\text{g/mL}$ ) のそれぞれ約49及び123倍に相当する。また、タゾバクタム M1は75  $\mu\text{g/mL}$  で OAT1を阻害した。このタゾバクタム M1濃度は、臨床用量でのタゾバクタム M1の  $C_{\text{max}}$  の約123倍に相当する。ヒト初代肝細胞を用いて実施した評価で認められた CYP 酵素活性及び／又は mRNA 発現量の減少については、用いたセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム M1の濃度が高かったこと及び肝細胞がこの薬物濃度で合計72時間にわたって長時間曝露されていたことを考慮すると、実際に臨床でセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム M1が CYP 及び／又はトランスポーターを介した薬物相互作用を示す可能性は低い。薬物相互作用の可能性は低かったが、セフトロザン又はタゾバクタムが CYP1A2、CYP3A4及び OAT1又は OAT3のプロープ基質の薬物動態に与える影響を評価するために臨床薬物相互作用試験 (CXA-DDI-12-10試験) を実施した[2.7.2 項]。この薬物相互作用試験では、非日本人健康被験者に、OAT1又は OAT3 (フロセミド)、CYP1A2 (カフェイン) 及び CYP3A4 (ミダゾラム) のプロープ基質を単独又はセフトロザン／タゾバクタム 1 g/0.5 g と併用で単回投与した。この臨床試験の結果から、臨床用量では臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性はほとんどないことが示された。しかし、OAT1及び OAT3は腎臓からのタゾバクタムの排泄に関与していることから、OAT1及び／又は OAT3を誘導又は阻害する薬剤は、タゾバクタムの血中濃度に影響を与える可能性がある。

セフトロザン単独又はタゾバクタムと併用投与した毒性試験において、標的臓器毒性は認められなかった。セフトロザン及びタゾバクタムの単独投与に関連する病理組織学的な変化がそれぞ

れ腎臓及び肝臓で認められたが、毒性学的に意義がある変化ではなかった。セフトロザン／タゾバクタムを併用投与しても新規の所見及び予測できない毒性は認められなかった。遺伝毒性試験の証拠 (in vivo 試験の陰性結果を含む) の重み付けから、臨床使用において、セフトロザン単独及びタゾバクタムとの併用が、遺伝毒性のリスクをもたらすことはないと考えられた。セフトロザンは、げっ歯類において局所刺激性がみられたが、抗原性を有する可能性及び生殖発生毒性を発現する可能性は低く、光毒性、免疫毒性又は溶血性は認められなかった。

ラット及びイヌの一般毒性試験結果から日本人 cUTI 及び cIAI 患者での曝露量に基づくセフトロザンの安全域を算出すると、AUC では約2.0～6.0倍、C<sub>max</sub> では約11.3～118倍であった[表2.6.6-15]。タゾバクタムの日本人 cUTI 及び cIAI 患者での曝露量に基づく安全域は AUC では約0.9～5.7倍、C<sub>max</sub> では約12.5～18.5倍であった[表 2.6.6-16]。セフトロザンに関連する腎臓への影響及びタゾバクタムに関連する肝臓への影響に関して、ラットはイヌよりも感受性が高かった。

ラット又はイヌにセフトロザンを1,000 mg/kg/日までの用量で14～28日間反復静脈内投与しても、重篤又は回復性のない毒性所見は認められなかった。セフトロザンに関連する所見は、300及び1,000 mg/kg/日群の病理組織学的検査で認められた腎臓の近位尿細管における硝子滴 (電子顕微鏡検査によって二次リソソームであることが確認された) のみであり、懸念すべき変化ではなく、回復性の変化であった。硝子滴は、毒性学的又は臨床的に重要な安全性の問題を含む変化ではなく、投与されたセファロsporinを処理するための身体の適応性変化と考えられた[資料4.3: 301]、[資料4.3: 333]。この結論を裏付けとして、1,000 mg/kg/日までの用量で投与したラット及びイヌにおいて、病理組織学的検査で尿細管に変性及び壊死が認められず、腎機能に対する影響 (BUN、クレアチニン、無機リン、尿量に生物学的に意義がある変化) も認められず、尿中に細胞円柱又は顆粒円柱もみられなかった。加えて、腎臓の病理学的な評価を専門とする4名の認定病理学者で構成される独立した PWG も、この腎臓での硝子滴は懸念すべき変化でないと評価した[資料 4.2.3.2.9] (CX.101.TX.032)。腎臓の硝子滴はセファロsporin系抗菌薬で報告されているクラスエフェクトである。セファロsporin系又はラクタム系抗菌薬である Cephacetrile [資料4.3: 334]、cephalothin [資料4.3: 334]、cephaloridine [資料4.3: 334]、ceftazadime [資料4.3: 335]、cefoperazone [資料4.3: 336]、cefotiam [資料4.3: 311]及び cefulprenam [資料4.3: 337]で腎臓の硝子滴が報告されている。セフトロザンを28日間反復投与したラット及びイヌで、尿細管の病理組織学的検査に変性及び壊死並びに腎機能への影響は確認されていないが、硝子滴の存在は、より高い細胞内濃度では変性変化を誘導し、腎機能に有害な影響を及ぼす可能性のある連続性変化の一部であることが知られている[資料4.3: 334]。重要なこととして、実施したいずれの臨床試験でも、腎臓への影響を示唆するセフトロザン／タゾバクタムに関連する所見は認められなかった。第3相試験成績を統合すると、急性腎不全の発現頻度は低く、セフトロザン／タゾバクタム群と対照群とで類似していた[2.7.4 項]。これらの臨床試験成績は、現在のセファロsporin系抗菌薬で臨床的に重篤な腎臓での副作用はまれである[資料4.3: 343]、[資料4.3: 344]ことと一致する。

反復投与後に認められたセフトロザンに関連する他の所見として、げっ歯類では盲腸への影響、イヌではヒスタミンを介する影響 (嘔吐、耳介及び口腔粘膜の潮紅、流涎、側臥位及び頭部腫脹) が認められた。げっ歯類では、抗菌薬投与後、盲腸に一部肥大を伴う重量増加がみられることは、

以前から報告されている[資料4.3: 301]、[資料4.3: 312]、[資料4.3: 313]。盲腸重量の増加は腸内フローラの変化によるものであり、ヒトに対して毒性学的な意義があるとは考えられていない。イヌで認められた一般状態の変化は、肥満細胞の脱顆粒によるヒスタミンの放出に起因する所見と一致している[資料4.3: 306]、[資料4.3: 307]、[資料4.3: 308]、[資料4.3: 309]。この結論は、セフトロザンを静脈内投与したイヌで血中ヒスタミン濃度が上昇したことにより裏付けられた[2.6.6.3 項] (TX●9019)、(TX●9054)。これらのヒスタミンの放出による影響は、セファロスポリン系抗菌薬でよく知られているイヌでのクラスエフェクトであり、臨床的な意義は低い[資料4.3: 301]、[資料4.3: 302]、[資料4.3: 303]、[資料4.3: 304]、[資料4.3: 305]、[資料4.3: 311]。

試験間で一貫性はないものの、赤血球系パラメータに変化が認められた。ラットに4週間投与した用量設定試験の1試験で雄にヘマトクリット及びヘモグロビンの用量依存的な減少が認められた。ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少は、1,000 mg/kg/日群で統計学的に有意であったが[2.6.6.3.2 項] (TX●9055)、変化の程度は軽度で、試験施設の背景値の範囲内であった。赤血球系パラメータの減少は、1,000 mg/kg/日を投与したイヌの雌1例でも認められた[2.6.6.3.8 項] (TX●3013)。赤血球系パラメータの減少は、幼若ラットを用いた評価試験で最高用量(1,000/500 mg/kg/日)群の雌雄の生後32日に認められたが、回復性があり、懸念すべき変化ではないと考えられた[2.6.6.6.4 項]。

動物で観察されたタゾバクタムに関連する主な所見は、肝細胞細胞質での回復性のグリコーゲンの蓄積であり、懸念すべき変化ではないと考えられた。肝臓での変化としては、細胞質の変化(肝細胞の細胞質内に弱い好酸性の泡沫状又は微細な空胞の蓄積)及びこれに関連する肝臓重量の増加が認められた。細胞質の変化が認められた肝細胞に変性や壊死は認められなかったこと、関連する血清生化学的パラメータ(ALT及びAST)に生物学的に意義がある変化が認められなかったことから、これらの所見は懸念すべき変化ではないと考えられた。申請者が実施した試験で認められたタゾバクタムに関連する肝臓での所見は、文献で報告されているタゾバクタムの毒性データと一致する[資料4.3: 314]、[資料4.3: 315]。重要なこととして、ラット及びイヌにセフトロザン及びタゾバクタムを用量比2:1で併用投与しても、新規の所見又は予測できない毒性は認められなかった。臨床試験では、肝酵素(AST及びALT)の増加の発現頻度は低く、セフトロザン／タゾバクタム群と対照群とで類似していた[2.7.4 項]。

セフトロザンをマウス及びラットに100~2,000 mg/kg/日の用量(投与液濃度は10~200 mg/mL)で1日1回反復静脈内投与した結果、投与部位局所に回復性のある変化が認められた。イヌでは、同様の変化は認められていない。

投与部位局所の回復性のある変化は、セフトロザン／タゾバクタムを2:1の用量比で、幼若SDラットの生後4~31日に、50/25、300/150及び1,000/500 mg/kg/日の用量(投与液のセフトロザン／タゾバクタム濃度は5/2.5~100/50 mg/mL)で1日1回反復皮下投与した試験でも認められた。

しかしながら、セフトロザン／タゾバクタムをラットに1,000/500 mg/kg/日までの用量(投与液の最高濃度は200/100 mg/mL)で1日1回28日間静脈内投与した試験では、投与部位局所に変化は認められなかった。げっ歯類では投与部位局所にセフトロザンに関連した変化が認められたが、セフトロザン／タゾバクタムの第3相臨床試験における投与部位局所の所見及び血栓性静脈炎の発

現頻度は低く（1%未満）、各処置群間でも類似していたことから、臨床でセフトロザン／タゾバクタム併用した際に、点滴部位局所に有害影響が発現する可能性は低いことが示唆された[2.7.4項]。

セフトロザン単独及びタゾバクタムとの併用時におけるセフトロザン遺伝毒性は、*in silico* 解析を含む一連の広範な *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験で十分に特徴づけられている。各試験から得られた証拠の総合的な重み付けから、臨床使用において、セフトロザン単独及びタゾバクタムとの併用投与が、遺伝毒性のリスクをもたらすことはないと考えられた。証拠としては、変異原性の *in silico* 解析で両薬物とも陰性、細菌を用いた復帰突然変異試験で両薬物とも陰性、MLA試験のセフトロザン単独及びタゾバクタムの併用で陰性（タゾバクタム単独では陽性）、*Hprt* 試験で両薬物とも陰性、*in vitro* 染色体異常試験で両薬物とも陰性 [併用では ICH S2 (R1) で推奨される濃度を超え、細胞毒性を認める高い濃度で陽性]、*in vivo* 小核試験（*in vivo* 染色体異常試験）では両薬物及び併用のいずれも陰性、*in vivo* UDS 試験で高用量（セフトロザンは2,000 mg/kgの静脈内投与、タゾバクタムは5,000 mg/kgの静脈内投与）まで陰性であったことを考慮した。

セフトロザンをげっ歯類にそれぞれ最大2,000及び1,000 mg/kg/日の用量で反復静脈内投与しても、受胎能、生殖能、及び胚・胎児発生への影響は認められず、投与した最高用量が無毒性量であった。セフトロザンを単独で F<sub>0</sub>ラット（母動物）の妊娠期及び授乳期に投与した結果、300及び1,000 mg/kg/日の投与で生後60日の F<sub>1</sub>出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。神経行動についてのセフトロザンの無毒性量は100 mg/kg/日と考えられた。その他の出生前及び出生後のパラメータについての無毒性量は1,000 mg/kg/日であった。ラットにおける300 mg/kg/日（妊娠17日の AUC<sub>0-∞</sub>は678 µg·hr/mL）は、臨床用量でのセフトロザンの1日あたりの AUC に基づいて換算すると、ヒトの用量では1 g に相当する。神経行動についての無毒性量での AUC に基づくセフトロザンの安全域は、約0.4であった。しかし、この所見の臨床的な意義については疑問の余地がある。重要なこととして、聴覚性驚愕反応への影響は、母動物へのセフトロザンの投与終了直後である生後20日では認められず、その約40日後の生後60日でのみ認められた。加えて、幼若ラットの生後4～31日にセフトロザンを直接皮下投与した試験では、生後25及び50日に検査した聴覚性驚愕反応に影響は認められなかった。

文献に記載された試験成績では、タゾバクタムをげっ歯類に640及び3,000 mg/kg/日までの用量で反復投与しても、受胎能、生殖能、及び胚・胎児発生への影響は認められず、投与した最高用量が無毒性量であった。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、タゾバクタムをラットに反復静脈内投与した試験で、640 mg/kg/日で着床数及び生存児数の減少、死産児数の増加並びに腎臓の発生に回復性のある遅延が認められたことが報告されている。出生前及び出生後の発生に関するタゾバクタムの無毒性量は160 mg/kg/日であった。無毒性量でのヒト等価用量に基づくタゾバクタムの安全域は約1.2倍であった[資料4.3: 324]、[資料4.3: 325]、[資料4.3: 326]。

幼若ラットを用いてセフトロザン／タゾバクタムを併用投与した GLP 非適用下の14日間投与用量設定試験及び GLP 適用下の28日間投与評価試験で認められた主な所見は、1,000/500 mg/kg/日群での一般状態の変化（自発運動の低下、傾き／立ち直り反射異常、運動失調）であった。こ

これらの変化は投与後短時間で発現し、急速に消失したことから、発達的に発現したのではなく、 $C_{max}$ に関連していると考えられた。これらの一般状態の変化は、ラットを用いた機能観察総合評価での結果と一致するものではなく、臨床用量での  $C_{max}$  と比較して高い濃度で認められ、関連する病理組織学的所見もなく、臨床的にモニター可能な回復性の変化である。加えて、GLP 非適用下の用量設定試験（生後4～17日に投与）では、試験の初期に腎尿細管に変性が発現した可能性を示唆する腎臓の毒性所見が認められた。同所見は、皮質の尿細管好塩基性化及び線維化（程度は概してごく軽度又は軽度、頻度は低い限局性の線維化）であった。しかし、これらの毒性所見は、幼若ラットに同じ用量で、より長い投与期間（生後4～31日）、より多くの動物に投与した GLP 適用下の28日間投与評価試験で再現されなかった。加えて、用量設定試験で認められた前述の所見と同様の腎臓所見（皮質の尿細管好塩基性化及び線維化）は、幼若動物を用いた評価試験の対照群でも認められた。ラットにおける生後4日は、ヒトでは late preterm の発生時期に相当する。出生時の腎臓はヒトと比較してラットでは未熟であることから[資料4.3: 328]、幼若動物の生後4～17日（腎臓の発生に重要な時期）に投与した用量設定試験で認められた腎臓の所見は、成熟ラット及びイヌを用いた非臨床試験で腎臓の変性を示唆する変化が認められていないこととの比較において、late preterm の児を除き、ヒトのリスク評価における意義は低い。

セフトロザン及びタゾバクタムに光毒性、免疫毒性、溶血性及び抗原性／感作性（強力な感作増強物質の非存在下）は認められなかった。

実施した非臨床試験及び解析の結果は、販売用セフトロザン／タゾバクタムの製造工程及び出荷規格を支持するものであった。セフトロザン及びタゾバクタムは半合成医薬品であり、ICH Q3A (R2) 及び Q3B (R2) の適用外であるものの、セフトロザン／タゾバクタムの各原薬及び配合剤に含まれる全ての不純物及び分解物について安全性が確認されている。また、ICH M7の「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドラインに基づき、原薬及び製剤とも、重篤な細菌感染症治療のために予定される短期（14日以内）の薬物投与に許容される量を上回る遺伝毒性不純物は存在しない。

結論として、セフトロザン単独及びタゾバクタムと併用投与したときの薬理、薬物動態及び毒性は、広範な一連の in vitro 及び in vivo の非臨床試験により十分に明らかにした。これらの試験で、セフトロザン／タゾバクタムの主要な薬理学的特性、薬物動態、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用の可能性、並びに毒性所見及びその回復性を評価した。非臨床試験成績より、cUTI 及び cIAI 患者に対してリスクを上回るベネフィットが示され、セフトロザン／タゾバクタム (1 g / 0.5 g) の1日3回14日間までの静脈内投与が支持された。

## 2.4.6 参考文献

- [資料4.3:101] Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, et al. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 2390-4.
- [資料4.3: 135] Craig WA, Andes DR. In vivo activities of ceftolozane, a new cephalosporin, with and without tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*, including strains with extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, in the thighs of neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 1577-82.
- [資料4.3: 201] Halstenson CE, Wong MO, Johnson CA, Zimmerman SW, Onorato JJ, Keane WF, et al. Pharmacokinetics of tazobactam M1 metabolite after administration of piperacillin/tazobactam in subjects with renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 1994; 34(12): 1208-17.
- [資料4.3: 202] Sörgel F, Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 31 Suppl A: 39-60.
- [資料4.3: 203] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res.* 1993; 10(7): 1093-5.
- [資料4.3: 207] Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006; 44(2): 57-63.
- [資料4.3: 208] Shyu WC, Shah VR, Campbell DA, Venitz J, Jaganathan V, Pittman KA, et al. Excretion of cefprozil into human breast milk. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36(5): 938-41.
- [資料4.3: 210] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*, ninth edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2011. p. 219-42.
- [資料4.3: 212] Komuro M, Maeda T, Kakuo H, Matsushita H, Shimada J. Inhibition of the renal excretion of tazobactam by piperacillin. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 34(4): 555-64.
- [資料4.3: 213] Wise R, Logan M, Cooper M, Andrews JM. Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam administered alone and with piperacillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35(6): 1081-4.
- [資料4.3: 301] von Eberstein M, Froberg H, Gemhardt C, et al. Short- and long-term toxicological studies on cefazedone. *Arzneimittelforschung.* 1979; 29: 424-30.
- [資料4.3: 302] 渡辺 信夫, 岩波 黄葵, 藤井 登志之. Cefazolin sodium の毒性および胎仔への影響. *Chemotherapy.* 1970; 18: 528-43.
- [資料4.3: 303] Welles JS, Froman RO, Gibson WR, et al. The toxicity, distribution, and excretion of cephalixin in laboratory animals. *Int J Clin Pharmacol.* 1970; 36-41.
- [資料4.3: 304] Moe JB, Piper RC, Tanase H, et al. Preclinical safety studies of cefmetazole. *J Antimicrob Chemother.* 1989; 23 Suppl D: 125-9.
- [資料4.3: 305] 加藤 育雄, 西村 清一, 上野 元伸, 他. 塩酸セフマチレン水和物 (S-1090) の毒性試験 (第2報) -イヌにおける単回経口投与毒性試験-. *J Toxicol Sci.* 2001; 26 Suppl 1: 5-12.
- [資料4.3: 306] Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. *N Engl J Med.* 1991; 324: 1785-90.
- [資料4.3: 307] Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ.* 2003; 169: 307-11.
- [資料4.3: 308] Botana LM, Orallo F, Espinosa J, et al. In vivo inhibition of polymyxin B-induced hypotension: evidence of  $\beta$ -adrenergic inhibitory activity on rat mast cells. *Gen Pharmac.* 1986; 17: 615-8.
- [資料4.3: 309] Kaliner M, Sigler R, Summers R, et al. Effects of infused histamine: analysis of the effects of H-1 and H-2 histamine receptor antagonists on cardiovascular and pulmonary responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1981; 68: 365-71.
- [資料4.3: 310] 林 泰司, 矢田 英昭, 穴井 真紀子, 他. Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam の単回投与毒性試験. *J Toxicol Sci.* 1994; 19 Suppl 2: 145-53.
- [資料4.3: 311] 高野 喜一. Cefotiam (SCE-963)の亜急性および慢性毒性試験. *Chemotherapy.* 1979; 27 Suppl 3: 163-71.
- [資料4.3: 312] Butterworth KR, Lake BG, Mason PL, et al. Proceedings: Enlargement of the caecum in the rat. *Br J Pharmacol.* 1975; 55: 260P.

- [資料4.3: 313] Savage DC, Dubos R. Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. *J Exp Med.* 1968; 128: 97-110.
- [資料4.3: 314] 林 泰司, 矢田 英昭, Auletta CS, et al. Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam のラット腹腔内投与による6ヵ月間反復投与毒性試験. *J Toxicol Sci.* 1994; 19 Suppl 2: 155-76.
- [資料4.3: 315] 林 泰司, 矢田 英昭, Blair M, et al. Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam のイヌ静脈内投与による6ヵ月間反復投与毒性試験. *J Toxicol Sci.* 1994; 19 Suppl 2: 177-97.
- [資料4.3: 317] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry -Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical trials for Therapeutics in Adults Healthy Volunteers.
- [資料4.3: 318] U.S. Food and Drug Administration: Review and Evaluation of Pharmacology and Toxicology Data, Division of Anti-Infective Drug Products, HFD-520. NDA 50-684 Tazobactam Sodium/Piperacillin Sodium Injectable (Astat), 1993.
- [資料4.3: 319] Zosyn® 米国添付文書 Revised May, 2012.
- [資料4.3: 320] 大内田 昭信, 谷口 明美, 河内 泰英, 他. Tazobactam と Piperacillin の配合剤、Tazobactam および Piperacillin の変異原性試験. *J Toxicol Sci.* 1994; 19 Suppl 2: 263-80.
- [資料4.3: 322] Irlbeck NA. How to feed the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) gastrointestinal tract. *J Anim Sci.* 2001; 79(E. Suppl.): 343-6.
- [資料4.3: 324] 佐藤 利和, Lochry EA, Hoberman AM, et al. Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam の生殖・発生毒性試験 (第1報) -ラット腹腔内投与による受胎能および一般生殖能試験-. *J Toxicol Sci.* 1994; 19 Suppl 2: 199-214.
- [資料4.3: 325] 佐藤 利和, Lochry EA, Hoberman AM, et al. Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam の生殖・発生毒性試験 (第2報) -ラット静脈内投与による胎児の器官形成期投与試験-. *J Toxicol Sci.* 1994; 19 Suppl 2: 215-32.
- [資料4.3: 326] 佐藤 利和, Hoberman AM, Christian MS. Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam の生殖・発生毒性試験 (第3報) -ラット腹腔内投与による周産期および授乳期投与試験-. *J Toxicol Sci.* 1994; 19 Suppl 2: 233-47.
- [資料4.3: 328] Zoetis T, Hurtt ME. Species comparison of anatomical and functional renal development. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2003; 68: 111-20.
- [資料4.3: 329] Nauta A, Knippels L, Garssen J, et al. Animal models of anaphylaxis; Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2007; 7: 355-359.
- [資料4.3: 330] Immunotoxicology of Drugs and Chemicals: an Experimental and Clinical Approach - Volume I: Principles and Methods of Immunotoxicology; Chapter 7 Nonclinical evaluation of the potential for hypersensitivity. 2004 (1):219-42.
- [資料4.3: 331] 竹本 稔, 松尾 弘也, 小黒 元春, 他. Tazobactam と Piperacillin の配合剤、Tazobactam および Piperacillin の抗原性試験. *J Toxicol Sci.* 1994; 19 Suppl 2: 249-62.
- [資料4.3: 332] 第十七改正日本薬局方 タゾバクタム
- [資料4.3: 333] Lewis RW, Billington R, Debryune E, et al. Recognition of adverse and nonadverse effects in toxicity studies. *Toxicol Pathol.* 2002; 30: 66-74.
- [資料4.3: 334] Watanabe M. Drug-induced lysosomal changes and nephrotoxicity in rats. *Acta Pathol Jpn.* 1978; 28: 867-89.
- [資料4.3: 335] 長谷川 隆司, 細川 常通, 野村 章, 他. Cefazidime の安全性に関する研究 (II): ラットにおける静脈内投与亜急性毒性試験 *Chemotherapy.* 1983; 31 Suppl 3: 842-63.
- [資料4.3: 336] 米田 豊昭, 柴田 哲夫, 正谷 博之, 他. Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第2報) -ラット腹腔内投与亜急性、慢性毒性試験-. *Chemotherapy.* 1980; 28: 189-219.
- [資料4.3: 337] 知本 忠士, 早川 和宏, 本岡 覚, 他. セフルプレナムのラットにおける13週間静脈内投与による反復投与毒性試験. *Jpn Pharmacol Ther.* 1997; 25(S6): 147-70.
- [資料4.3: 339] Birkhead HA, Briggs GB, Saunders LZ. Toxicology of cefazolin in animals. *J Infect Dis.* 1973; 128: Suppl: S379-81.
- [資料4.3: 342] Greenwood SK, Hill RB, Sun JT, et al. Population doubling: a simple and more accurate estimation of cell growth suppression in the in vitro assay for chromosomal aberrations that reduces irrelevant positive results. *Environ Mol Mutagen.* 2004; 43: 36-44.
- [資料4.3: 343] Thompson JW, Jacobs RF. Adverse effects of newer cephalosporins. An update. *Drug Saf.* 1993; 9: 132-42.

[資料4.3: 344]

Fekety FR. Safety of parenteral third-generation cephalosporins. Am J Med. 1990; 88(4A): 38S-44S.