CTD 第 2 部
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.4 薬物動態試験の概要文

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
図一覧 5
略号及び用語の定義 6
2.6.4　薬物動態試験の概要文 8
2.6.4.1　まとめ 8
2.6.4.2　分析法 18
2.6.4.3　In vivo 薬物動態 22
2.6.4.3.1　静脈内投与 22
2.6.4.3.1.1　セフトロザン 22
2.6.4.3.1.2　タゾバクタム 32
2.6.4.3.1.3　セフトロザン／タゾバクタム 34
2.6.4.3.2　腹腔内投与 39
2.6.4.3.2.1　セフトロザン 39
2.6.4.3.2.2　タゾバクタム 39
2.6.4.3.2.3　セフトロザン／タゾバクタム 39
2.6.4.3.3　皮下投与 39
2.6.4.3.3.1　セフトロザン 39
2.6.4.3.3.2　タゾバクタム 39
2.6.4.3.3.3　セフトロザン／タゾバクタム 40
2.6.4.4　分布 40
2.6.4.4.1　セフトロザン 40
2.6.4.4.2　タゾバクタム 42
2.6.4.4.3　タゾバクタム M1 42
2.6.4.4.4　セフトロザン／タゾバクタム 42
2.6.4.5　代謝 42
2.6.4.5.1　セフトロザン 42
2.6.4.5.1.1　In vivo 代謝 43
2.6.4.5.1.2　CYP の誘導及び阻害 43
2.6.4.5.2　タゾバクタム 45
2.6.4.5.2.1　In vivo 代謝 45
2.6.4.5.2.2　CYP の誘導及び阻害 46
2.6.4.5.3　タゾバクタム M1 46
2.6.4.5.4　セフトロザン／タゾバクタム 48
2.6.4.6　排泄 48

Confidential

2.6.4.6.1　セフトロザン……48
2.6.4.6.2　タゾバクタム……48
2.6.4.6.3　タゾバクタム M1……48
2.6.4.6.4　セフトロザン／タゾバクタム……49
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用……49
2.6.4.8　その他の薬物動態試験……49
2.6.4.8.1　トランスポーター……49
2.6.4.8.1.1　セフトロザン……49
2.6.4.8.1.2　タゾバクタム……50
2.6.4.8.1.3　タゾバクタム M1……51
2.6.4.8.2　新生児薬物動態試験……51
2.6.4.8.2.1　セフトロザン……51
2.6.4.8.2.2　タゾバクタム……51
2.6.4.8.2.3　セフトロザン／タゾバクタム……52
2.6.4.9　考察及び結論……53
2.6.4.10　参考文献……55

C Confidential

表一覧

頁

表 2.6.4-1　各動物種にセフトロザン及びタゾバクタムを単回静脈内投与した際の 薬物動態パラメータ 10
表 2.6.4-2　セフトロザンについての非臨床薬物動態試験一覧 12
表 2.6.4-3　タゾバクタムについての非臨床薬物動態試験一覧 15
表 2.6.4-4　タゾバクタム M1についての非臨床薬物動態試験一覧 16
表 2.6.4-5　セフトロザンとタゾバクタムの併用投与についての非臨床薬物動態試験一覧 17
表 2.6.4-6　セフトロザン及びタゾバクタムの非臨床薬物動態試験で用いられた分析方法の一覧 19
表 2.6.4-7　マウスにセフトロザンを単回静脈内投与した際の セフトロザンの薬物動態パラメータ 22
表 2.6.4-8　妊娠マウスにセフトロザンを単回又は反復静脈内投与した際の セフトロザンの薬物動態パラメータ 23
表 2.6.4-9　ラットにセフトロザンを単回静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ 24
表 2.6.4-10　雌雄ラットにセフトロザンを単回又は反復静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ 26
表 2.6.4-11　妊娠ラットにセフトロザンを単回又は反復静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ 27
表 2.6.4-12　イヌにセフトロザンを単回静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ 29
表 2.6.4-13　イヌにセフトロザンを単回及び反復静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ 31
表 2.6.4-14　タゾバクタムをラットに単回静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ 32
表 2.6.4-15　タゾバクタムをイヌに単回静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ 32
表 2.6.4-16　タゾバクタムをラット及びイヌに単回及び反復静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ 33
表 2.6.4-17　文献で報告されているタゾバクタムを各動物種に単回静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ 34
表 2.6.4-18　ラットにセフトロザンを単独又はタゾバクタムと併用で1日1回28日間反復静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ 35
表 2.6.4-19　ラットにタゾバクタムを単独又はセフトロザンと併用で1日1回28日間反復

C Confidential

静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ 35
表 2.6.4-20　雌雄イヌにセフトロザンを単独又はタゾバクタムと併用で単回静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ 36
表 2.6.4-21　雌雄イヌにタゾバクタムを単独又はセフトロザンと併用で単回静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ 36
表 2.6.4-22　雌雄イヌにセフトロザンを単独又はタゾバクタムと併用で反復静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ 38
表 2.6.4-23　雌雄イヌにタゾバクタムを単独又はセフトロザンと併用で反復静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ 38
表 2.6.4-24　各動物種にセフトロザンを反復静脈内投与した際の腎臓中セフトロザン濃度 41

C Confidential

図一覧

頁

図 2.6.4-1　雄ラットにセフトロザンを20 mg/kg の用量で単回静脈内投与した際のセフトロザンの平均血漿中濃度推移 25
図 2.6.4-2　イヌにセフトロザンを20 mg/kg の用量で単回急速静脈内投与又は1時間静脈内持続投与した際のセフトロザンの平均血漿中濃度推移 30
図 2.6.4-3　タゾバクタム M1の化学構造式 45

Confidential

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
$AUC_{0\text{-}8hr}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 8 hours	0時間から8時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0時間から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
B/P	Blood to plasma concentration ratio	血漿中薬物濃度に対する血液中薬物濃度の比
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
C_0	Initial or back-extrapolated plasma drug concentration at time zero following bolus intravenous injection	急速静脈内投与した際の0時間における血漿中薬物濃度
Caco-2	Colorectal adenocarcinoma cells	ヒト結腸がん由来細胞
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL	Clearance from plasma	血漿クリアランス
C_{max}	Maximum (peak) plasma drug concentration	最高血漿中濃度
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
eq	Equivalent	当量
GLP	Good laboratory practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-RI	HPLC-radiochromatography	放射能検出器を装備した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
IC_{50}	50% Inhibition concentration	50%阻害濃度
K_i	Inhibitoion constant	阻害定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLC-PK1	Lilly Laboratories cell-porcine kidney 1	ブタ腎臓近位尿細管由来の上皮細胞株
MATE	Multidrug and toxic extrusion	－
MDCKII	Madine-Darby canine kidney II	イヌ腎尿細管上皮 II
MDR1	Multidrug resistant protein 1	多剤耐性蛋白1
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP2	Multidrug resistance-associated protein 2	多剤耐性関連蛋白2
N/A	Not applicable	該当なし
NC	Not calculated	算出せず
ND	Not documented	算出せず
NR	Not reported	報告値なし
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
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetic	薬物動態

C Confidential

略号	定義	
	英語	日本語
$t_{1/2}$	Elimination half-life	終末相半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to reach maximum (peak) plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	Volume of distribution at steady state after intravenous administration	定常状態時の分布容積
V_z	Volume of distribution during terminal phase	終末相分布容積

C Confidential

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

セフトロザン（CXA-101、CB-500,101又はFR264205）及びβ-ラクタマーゼ阻害剤のタゾバクタムは、単剤投与及び併用投与でも、ともに薬物動態は用量比例性を示し、性差はなく、反復投与による蓄積も認められなかった。セフトロザンは、各組織に分布し、蛋白結合率は低く、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示さない。セフトロザンとタゾバクタムをラット及びイヌ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代謝物が臨床用量での血漿中薬物濃度でチトクロムP450（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ことが示された。これらの非臨床薬物動態データは、複雑性尿路感染症（cUTI）及び複雑性腹腔内感染症（cIAI）の治療におけるセフトロザン／タゾバクタムの静脈内投与の妥当性を支持するものである。

本項では、セフトロザン単剤又はセフトロザンとタゾバクタム併用投与したときのin vivo薬物動態、分布、代謝及び排泄について検討した非臨床試験の結果を記載する。セフトロザン及び／又はタゾバクタムの薬物動態パラメータは、毒性試験と同じ動物種（マウス、ラット及びイヌ）を用いて検討した。セフトロザンのin vivo薬物動態及び分布については、ウサギでも検討した。ほとんどのin vivo薬物動態試験では、セフトロザン硫酸塩及び／又はタゾバクタムナトリウムを投与しており、その投与経路は臨床と同じ静脈内投与を採用した。生体マトリックス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（HPLC-UV）、高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC/MS/MS）、微生物学的定量方法及び／又は放射分析法を用いて測定した。セフトロザン／タゾバクタム又はタゾバクタムのM1代謝物がCYP及び関連トランスポーターを介して薬物相互作用を引き起こす可能性もin vitroで検討した。

In vivo薬物動態（セフトロザン；[2.6.4.3.1.1　項]）

セフトロザンは、広範な用量（10～2000 mg/kg）で単回又は1日1回反復静脈内投与した際、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、性差は認められなかった。血漿クリアランス（CL）はマウス、ラット及びイヌのいずれにおいても低かった（平均肝血流量の8.5%～24.2%）[表 2.6.4-1]。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 2.6.4-1]。終末相半減期（$t_{1/2}$）は短く、マウス、ラット及びイヌでは0.18～1.35時間であった。ラット及びイヌに1日1回28日間反復静脈内投与したとき、AUCの変化は認められなかった。

分布（セフトロザン；[2.6.4.4.1　項]）

セフトロザンは、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて、血清蛋白結合率は38%未満、血球移行率は17%未満、ヒト血漿蛋白結合率は21%未満であった。ラットに静脈内投与した際、セフ

C Confidential

トロザンは全身に広く分布し、特に腎臓及び膀胱に分布した。セフトロザン由来の放射能の消失から、ラットの腎臓での $t_{1/2}$は約76時間であり、反復投与による腎臓への蓄積の可能性が示唆された。

代謝（セフトロザン；[2.6.4.5.1 項]）

セフトロザンは、ラットに静脈内投与したとき、ほとんど代謝されなかった。^{14}C 標識セフトロザンを投与したラットの血漿、尿、糞、胆汁及び腎臓ホモジネート中に合計13種類の代謝物が認められた。これらの代謝物は少量で、最も多くみられた代謝物でも投与した放射能の5.1%以下であり、ほとんどの代謝物は約1%以下であった。

排泄（セフトロザン；[2.6.4.6.1 項]）

セフトロザンは、主に腎臓から排泄され、胆汁を介した排泄はほとんどみられなかった。^{14}C 標識セフトロザンをラットに単回静脈内投与した際、投与後96時間以内に投与した放射能の約96.5%が尿中に、2.2%が糞中に排泄された。静脈内投与後24時間以内に投与した放射能の94.9%～95.2%は尿中に排泄され、体内からの速やかな排泄が示唆された。

薬物相互作用（セフトロザン；[2.6.4.5.1.2 項] [2.6.4.8.1.1 項]）

In vitro 試験の結果から、臨床用量での血漿中薬物濃度を超えた濃度では CYP1A2、2B6及び3A4に関連した薬物相互作用の可能性が示唆されたが、セフトロザンが臨床用量での血漿中濃度で薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された。ヒト初代肝細胞を用いた in vitro での CYP の誘導の検討において、セフトロザンは臨床用量での血漿中薬物濃度を超える1000 μg/mL で CYP1A2と CYP2B6の活性及び mRNA 発現量並びに CYP3A4の mRNA 発現量を減少させた[2.6.4.5.1.2 項]。この濃度は、日本人 cUTI 及び cIAI 患者における臨床用量でのセフトロザンの C_{max}（67.8 μg/mL）の約15倍に相当する。ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害作用の検討では、7種類の CYP 分子種（1A2、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は認められなかった。また、ヒト初代肝細胞を用いた誘導作用の評価において、セフトロザンは CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった。さらに、臨床用量での血漿中薬物濃度でセフトロザンは薬物トランスポーター［有機アニオントランスポーター（OAT）1、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、MATE2-K 及び多剤耐性関連蛋白（MRP2）］の基質ではなく、また、これらのトランスポーターを阻害しないことが示された[2.6.4.8.1 項]。

In vivo 薬物動態（タゾバクタム）

タゾバクタムの薬物動態の情報は、申請者が実施した試験及び／又は文献から得た。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 AUC の変化は認められなかった[2.6.4.3.1.2 項]。タゾバク

C Confidential

タムの CL は、イヌで低く（肝血流量の17.0%～20.7%）、げっ歯類では高かった（肝血流量の60.7%～81.0%）[表 2.6.4-1]。分布容積は細胞内液／総体内水分量と同程度であり、全身への分布が示唆された[表 2.6.4-1]。$t_{1/2}$は短く（特にマウス及びラット）、検討した動物種全体では0.06～1.5時間であった。また、ヒトでの血漿蛋白結合率は約30%であった[資料5.4: 118]。タゾバクタムは代謝物 M1に代謝されるが、この代謝物は薬理活性を示さず、ほとんど蛋白に結合しなかった[2.6.4.5.2.1 項]。

表 2.6.4-1　各動物種にセフトロザン及びタゾバクタムを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

動物種	セフトロザン				タゾバクタム†			
	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	平均肝血流量に対する CL の割合 (%)‡	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	平均肝血流量に対する CL の割合 (%)‡	V_{ss} (mL/kg)
マウス	0.18-0.41	976-1053	18.1-19.5	532-581	0.06	4056	75.1	310
ラット	0.29-1.35	281-801	8.5-24.2	194-360	0.18-1.5	2010-2683	60.7-81.0	288-670
イヌ	0.78-1.19	178-249	9.6-13.4	190-371	0.58-0.87	315-384	17.0 -20.7	233-360

† タゾバクタムの値は申請者が実施した試験データ及び文献での報告値を用いた[資料4.3: 202] [資料4.3: 204]。
‡ 平均肝血流量に対する CL の割合は、CL を mL/hr/kg から mL/min/kg に換算し、この値を平均肝血流量で除することによって算出した。平均肝血流量及び平均体重は文献値[資料4.3: 203]を用いた。例えば、マウスで CL が976 mL/hr/kg の場合、CL は976 mL/hr/kg ÷ 60 = 16.27 mL/min/kg で、平均肝血流量に対する割合は16.27 mL/min/kg ÷ (1.8 mL/min ÷ 0.02 kg) × 100 = 18.1%と算出した。

薬物相互作用（タゾバクタム及びタゾバクタム M1）

In vitro 試験の結果から、臨床用量での血漿中薬物濃度を超えた濃度では、CYP3A4並びにヒト OAT1及び OAT3に関連した薬物相互作用の可能性が示唆されたが、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ことが示された。タゾバクタムは、ヒト初代肝細胞で CYP を誘導しなかったが、ヒト肝ミクロソームを用いた検討で CYP3A4活性を可逆的に阻害し、その IC_{50}値は500 µg/mL 超であった[2.6.4.5.2.2 項]。この濃度は、臨床用量での日本人 cUTI 及び cIAI 患者のタゾバクタムの C_{max}（18.3 µg/mL）の約27倍に相当する。また、タゾバクタムは、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[2.6.4.8.1.2 項]。これらの濃度は、日本人 cUTI 及び cIAT 患者における臨床用量でのタゾバクタムの C_{max} の約6～8倍に相当する。さらに、タゾバクタムは OAT1及び OAT3の基質であり、この結果は、タゾバクタムが糸球体ろ過に加えて尿細管でも分泌されるという、タゾバクタムの既知の腎排泄メカニズム[資料4.3: 211] [資料4.3: 212]と合致していた。

In vitro 試験の結果から、タゾバクタムの主要代謝物 M1も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、検討した CYP 分子種及び薬物トランスポーターを阻害しなかった[2.6.4.5.3 項] [2.6.4.8.1.3 項]。また、タゾバクタム M1は、ヒト初代肝細胞で CYP を誘導しなかったが、5～75 µg/mL の濃度で CYP1A2、2B6及び3A4の活性及び／又は mRNA 発現量を濃度依存的に減少させた。タゾバクタム M1は30及び75 µg/mL の濃度で、CYP 活性及び mRNA 発現量を減少させたが[2.6.4.5.3 項]、このタゾバクタム M1濃度は、日本人健康

C Confidential

被験者における臨床用量での C_{max}（0.61 μg/mL）のそれぞれ約49及び123倍に相当する。

薬物相互作用（セフトロザン及びタゾバクタム；[2.6.4.7 項]）

セフトロザンとタゾバクタムをラット及びイヌ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／タゾバクタムを10/5 mg/kg～1000/500 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、セフトロザン及びタゾバクタムのいずれの薬物動態も、各化合物を単独で投与したときと比較して変化はみられなかった。

セフトロザン及びβ-ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタムは、単剤と併用のいずれでも、薬物動態は用量比例性を示し、検討した動物種で性差はなく、反復投与による AUC の変化も認められなかった。セフトロザンは、全身に広く分布し、蛋白結合率は低く、ほとんど代謝されず、主に腎臓から排泄された。タゾバクタムは、蛋白結合率が低く、代謝物 M1に代謝されるが、この代謝物は薬理活性を示さなかった。セフトロザンとタゾバクタムを併用投与したとき、両化合物間で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薬物濃度で 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ことが示された。

以上のセフトロザン及びタゾバクタムについて得られた非臨床薬物動態データは、cUTI 及び cIAI の治療において、これらの化合物を併用で静脈内投与することの妥当性を支持している。

セフトロザン、タゾバクタム、タゾバクタム M1及びセフトロザンとタゾバクタムの併用について申請者が実施した非臨床薬物動態試験の一覧を[表 2.6.4-2] [表 2.6.4-3] [表 2.6.4-4]及び[表 2.6.4-5]に示す。

Confidential

表 2.6.4-2　　セフトロザンについての非臨床薬物動態試験一覧

試験番号	試験の種類／投与期間	GLP	投与経路	投与量	動物種又は試料
In vivo 薬物動態					
PH[redacted]0332 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	急速静脈内投与	20 mg/kg	マウス
PH[redacted]1245 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	急速静脈内投与	20 mg/kg	ラット
PH[redacted]0485 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	急速静脈内投与	500、1000、1500 mg/kg	ラット
CRD[redacted]0017[評価資料]	PK；単回	Non-GLP	急速静脈内投与	20 mg/kg	ラット
CRD[redacted]0008 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	急速静脈内投与	20 mg/kg	ラット
CXA.101.PK.001 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	1～2分間の静脈内持続投与	100、300、1000 mg/kg	ラット
CXA201-P-002 [参考資料]	PK；単回	Non-GLP	60分間の静脈内持続投与	16.7 mg/kg	ウサギ
PH[redacted]1531 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	急速静脈内投与	20 mg/kg	イヌ
CRD[redacted]0018 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	急速静脈内投与又は 60分間の静脈内持続投与	10、20、40 mg/kg	イヌ
CXA201-P-001 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	15分間の静脈内持続投与	10、50、100 mg/kg	イヌ
CX.101.TK.002 [評価資料]	TK；1日1回、妊娠6～15日	GLP	1分以上の静脈内持続投与	300、1000、2000 mg/kg/日	妊娠マウス
TX[redacted]3006 [評価資料]	TK；1日1回、4週間	GLP	静脈内投与	100、300、1000 mg/kg/日	ラット
CXA201-T-001 [評価資料]	TK；1日1回、28日間	GLP	2分間の静脈内持続投与	1000 mg/kg/日	ラット
CX.101.TK.001 [評価資料]	TK；1日1回、妊娠6～17日	GLP	1分以上の静脈内持続投与	100、300、1000 mg/kg/日	妊娠ラット
CX.101.TX.031 [評価資料]	TK；Day 1	GLP	1～2分間の静脈内持続投与	100、300、1000 mg/kg/日†	ラット
TX[redacted]9054 [評価資料]	TK；1日1回、2週間	Non-GLP	10 mL/分の静脈内持続投与	100、300、1000 mg/kg/日	イヌ
CXA201-T-005 [評価資料]	TK；1日2回、2週間	GLP	15分間の静脈内持続投与	300 mg/kg/日	イヌ
TX[redacted]3013 [評価資料]	TK；1日1回、4週間	GLP	10 mL/分の静脈内持続投与	100、300、1000 mg/kg/日	イヌ

C Confidential

表 2.6.4-2　　セフトロザンについての非臨床薬物動態試験一覧（続き）

試験番号	試験の種類／投与期間	GLP	投与経路	投与量	動物種又は試料
分布					
PH[redacted]1095 [評価資料]	組織分布；1日2回、5日間	Non-GLP	静脈内投与	600 mg/kg/日	マウス
PH[redacted]0485 [評価資料]	組織分布；単回	Non-GLP	急速静脈内投与	500、1000、1500 mg/kg	ラット
CRD[redacted]0008 [評価資料]	組織分布；単回	Non-GLP	急速静脈内投与	20 mg/kg	ラット
PH[redacted]1094 [評価資料]	組織分布；1日1回、1、3、5日間	Non-GLP	静脈内投与	100、300 mg/kg/日	ラット
PH[redacted]1092 [評価資料]	組織分布；1日1回、4週間	Non-GLP	静脈内投与	100、300、1000 mg/kg/日	ラット
MB[redacted]0101 [評価資料]	組織分布；1日1回、4週間	Non-GLP	静脈内投与	100、300 mg/kg/日	ラット
CRD[redacted]0342 [評価資料]	組織分布；1日1回、4週間	Non-GLP	2 mL/分の静脈内持続投与	100、300、1000 mg/kg/日	ラット
CXA201-P-002 [評価資料]	組織分布；単回	Non-GLP	60分間の静脈内持続投与	16.7 mg/kg	ウサギ
CRD[redacted]0343 [評価資料]	組織分布；1日1回、4週間	Non-GLP	10 mL/分の静脈内持続投与	100、300、1000 mg/kg/日	イヌ
PH[redacted]1246 [評価資料]	血清蛋白結合率	Non-GLP	In vitro	10 µg/mL	マウス、ラット又はイヌ血清又はヒト血清アルブミン
CRD[redacted]0178 [評価資料]	血清又は血漿蛋白結合率	Non-GLP	In vitro	0.5、5、50 µg/mL	マウス、ラット、イヌ及びヒト血清又はヒト血漿
CRD[redacted]0179 [評価資料]	血球移行	Non-GLP	In vitro	0.5、5、50 µg/mL	マウス、ラット、イヌ及びヒト血液又は血漿

C Confidential

表 2.6.4-2　　セフトロザンについての非臨床薬物動態試験一覧（続き）

試験番号	試験の種類／投与期間	GLP	投与経路	投与量	動物種又は試料
代謝					
CRD[redacted]0010 [評価資料]	代謝物プロファイル；単回	Non-GLP	静脈内投与	20 mg/kg	ラット（腎臓）
CRD[redacted]0009 [評価資料]	代謝物プロファイル；単回	Non-GLP	静脈内投与	20 mg/kg	ラット（血漿、尿、糞及び胆汁）
CXA101-P-001 [評価資料]	CYP 阻害	Non-GLP	In vitro	1、10、20、50、100、200、300 µM (0.7、6.7、13、33、66.7、133、200 µg/mL)	ヒト肝ミクロソーム
CX.101.DM.009 [評価資料]	CYP 阻害（可逆的阻害）	Non-GLP	In vitro	1000、3000、6000 µg/mL	ヒト肝ミクロソーム
CX.101.DM.017 [評価資料]	CYP 阻害（時間依存的阻害）	Non-GLP	In vitro	10、50、100、500、1000、3000、6000 µg/mL	ヒト肝ミクロソーム
CX.101.DM.001 [評価資料]	CYP 誘導	Non-GLP	In vitro	100、300、1000 µg/mL	ヒト肝細胞
CX.101.DM.002 [評価資料]	CYP 誘導	Non-GLP	In vitro	100、300、1000 µg/mL	ヒト肝細胞
CX.101.DM.013 [評価資料]	CYP 誘導（CYP2B6）	Non-GLP	In vitro	100、300、1000 µg/mL	ヒト肝細胞
CX.101.DM.021 [評価資料]	CYP 誘導	Non-GLP	In vitro	100、500、1000 µg/mL	ヒト肝細胞
排泄					
CRD[redacted]0008 [評価資料]	排泄	Non-GLP	急速静脈内投与	20 mg/kg	ラット（尿、糞及び胆汁）
PH[redacted]1244 [評価資料]	排泄	Non-GLP	静脈内投与	20 mg/kg	ラット
PH[redacted]1583 [評価資料]	排泄	Non-GLP	静脈内投与	20 mg/kg	イヌ
その他の薬物動態試験					
CX.101.DM.014 [評価資料]	ミクロソーム蛋白結合	Non-GLP	In vitro	1000 µg/mL	ヒト肝ミクロソーム
CX.101.DM.004 [評価資料]	トランスポーター阻害	Non-GLP	In vitro	15、30、60、125、250、500、1000 µg/mL 15.6、31.3、62.5、125、250、500、1000 µg/mL（MRP2）	CHO 又は HEK293細胞
CX.101.DM.015 [評価資料]	トランスポーター基質／阻害	Non-GLP	In vitro	3、9、30、100、300、900、2500 µg/mL	Caco-2、MDR1-LLC-PK1細胞、昆虫細胞反転膜小胞
CX.101.DM.019 [評価資料]	トランスポーター阻害	Non-GLP	In vitro	2500 µg/mL	CHO 又は HEK293細胞
CX.101.DM.023 [評価資料]	トランスポーター阻害	Non-GLP	In vitro	3、10、30、100、300、1000、2500 µg/mL	CHO 又は MDCKII 細胞

† 100、300、1000 mg/kg/日では市販製剤用ロット及び市販予定製剤を加速度試験で安定性評価に使用したロットを投与した。さらに、1000 mg/kg/日では臨床試験用ロットも使用した。
Caco-2= ヒト結腸がん由来、CHO = チャイニーズハムスター卵巣、HEK = ヒト胚性腎、MDR1-LLC-PK1 =多剤耐性蛋白1発現-ブタ腎臓近位尿細管由来の上皮細胞株、CYP= チトクロム P450、PK =薬物動態、TK = トキシコキネティクス

C Confidential

表 2.6.4-3　　タゾバクタムについての非臨床薬物動態試験一覧

試験番号	試験の種類／投与期間	GLP	投与経路	投与量	動物種又は試料
In vivo 薬物動態					
CXA201-P-001 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	15分間の静脈内持続投与	5、25、50 mg/kg	イヌ
CX.101.PK.005 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	皮下投与又は 腹腔内投与	75 mg/kg	ラット
CXA201-T-001 [評価資料]	TK；1日1回、28日間	GLP	2分間の静脈内持続投与	500 mg/kg/日	ラット
CXA201-T-005 [評価資料]	TK；1日2回、14日間	GLP	15分間の静脈内持続投与	150 mg/kg/日	イヌ
分布；タゾバクタムについての分布の試験は実施しなかった					
代謝					
CX.101.DM.007 [評価資料]	CYP 誘導	Non-GLP	In vitro	15、50、150、500 µg/mL	ヒト肝細胞
CX.101.DM.008 [評価資料]	CYP 阻害	Non-GLP	In vitro	10、25、50、100、250、500 、1000 µg/mL	ヒト肝ミクロソーム
CX.101.DM.018 [評価資料]	CYP 阻害	Non-GLP	In vitro	2000 µg/mL	ヒト肝ミクロソーム
CX.101.DM.020 [評価資料]	CYP 誘導	Non-GLP	In vitro	50、250、1250 µg/mL	ヒト肝細胞
排泄；タゾバクタムについての排泄の試験は実施しなかった					
その他の薬物動態試験					
CX.101.DM.014 [評価資料]	ミクロソーム蛋白結合	Non-GLP	In vitro	500、1000 µg/mL	ヒト肝ミクロソーム
CX.101.DM.006 [評価資料]	トランスポーター基質／阻害	Non-GLP	In vitro	7.81、15.63、31.25、62.5、125、250、500、900 µg/mL	CHO 又は HEK293細胞
CX.101.DM.016 [評価資料]	トランスポーター阻害	Non-GLP	In vitro	1、3、10、30、100、300、900 µg/mL	Caco-2及び MDR1-LLC-PK1細胞又は昆虫細胞反転膜小胞
CX.101.DM.022 [評価資料]	トランスポーター基質	Non-GLP	In vitro	5、50、500 µg/mL	Caco-2細胞

Caco-2＝ ヒト結腸がん由来、CHO＝ チャイニーズハムスター卵巣、HEK＝ ヒト胚性腎、MDR1-LLC-PK1 =多剤耐性蛋白1発現-ブタ腎臓近位尿細管由来の上皮細胞株、CYP=チトクロム P450、PK＝ 薬物動態、TK＝ トキシコキネティクス

C Confidential

表 2.6.4-4　　タゾバクタム M1 についての非臨床薬物動態試験一覧

試験番号	試験の種類／投与期間	GLP	投与経路	投与量	動物種又は試料
In vivo 薬物動態：タゾバクタム M1についての in vivo 薬物動態試験は実施しなかった					
分布：タゾバクタム M1についての分布の試験は実施しなかった					
代謝					
CX.101.DM.011 [評価資料]	CYP 阻害試験	Non-GLP	In vitro	2、5、10、20、35、75、150 µg/mL	ヒト肝ミクロソーム
CX.101.DM.010 [評価資料]	CYP 誘導試験	Non-GLP	In vitro	5、30、75 µg/mL	ヒト肝細胞
排泄：タゾバクタム M1についての排泄の試験は実施しなかった					
その他の薬物動態試験					
CX.101.DM.014 [評価資料]	ミクロソーム蛋白結合	Non-GLP	In vitro	3 µg/mL	ヒト肝ミクロソーム
CX.101.DM.012 [評価資料]	トランスポーター阻害	Non-GLP	In vitro	1.25、2.5、5、10、20、40、75 µg/mL	Caco-2、MDCKII-BCRP、CHO 又は HEK293細胞及び昆虫細胞反転膜小胞
Caco-2= ヒト結腸がん由来、CHO = チャイニーズハムスター卵巣、HEK = ヒト胚性腎、MDCKII-BCRP = イヌ腎尿細管上皮細胞 II-乳癌耐性蛋白、CYP= チトクロム P450					

C Confidential

表 2.6.4-5　　セフトロザンとタゾバクタムの併用投与についての非臨床薬物動態試験一覧

試験番号	試験の種類／投与期間	GLP	投与経路	投与量 (セフトロザン／タゾバクタム)	動物種又は試料
In vivo 薬物動態					
CX.101.PK.002 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	皮下投与	30/15、100/50、300/150 mg/kg	ラット
CX.101.PK.005 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	皮下投与又は 腹腔内投与	皮下投与150/75 mg/kg、 腹腔内投与150/75 mg/kg	ラット
CXA201-P-001 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	15分間の静脈内持続投与	10/5、50/25、100/50 mg/kg	イヌ
CXA201-T-001 [評価資料]	TK；1日1回、28日間	GLP	2分間の静脈内持続投与	100/50、250/125、1000/500 mg/kg/日	ラット
CXA201-T-005 [評価資料]	TK；1日2回、14日間	GLP	15分間の静脈内持続投与	100/50、300/150 mg/kg/日	イヌ
分布；セフトロザン／タゾバクタム併用についての分布の試験は実施しなかった					
代謝；セフトロザン／タゾバクタム併用についての代謝の試験は実施しなかった					
排泄；セフトロザン／タゾバクタム併用についての排泄の試験は実施しなかった					
その他の薬物動態試験					
CX.101.PK.003 [評価資料]	PK；単回	Non-GLP	皮下投与	100/50、300/150、600/300 mg/kg	ラット （生後4日の新生児）
CXA.101.TX.033 [評価資料]	TK；1日1回、14日間	Non-GLP	皮下投与	50/25、300/150、1000/500 mg/kg/日	ラット （生後4日の新生児）
CX.101.TX.038 [評価資料]	TK；1日1回、28日間	GLP	皮下投与	50/25、300/150、1000/500 mg/kg/日	ラット （生後4日の新生児）
PK＝ 薬物動態、TK＝ トキシコキネティクス					

C Confidential

2.6.4.2　　分析法

マウス、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での非臨床試験で使用した分析方法の概要を[表 2.6.4-6]に示す。主要な GLP 毒性試験で使用したすべての分析方法についてはバリデーションを実施した。

ウサギを用いた薬物動態試験1試験（CXA201-P-002試験）では、*Klebsiella pneumoniae ozaenae* に対する抗菌活性の微生物学的定量法によって血漿中セフトロザン濃度を測定した。

^{14}C 標識セフトロザンは、[redacted]（[redacted] 英国）で合成し、放射化学純度は98%、比放射能は592 MBq/mmol であった[資料4.2.2.1.3]。生体試料中のセフトロザン由来放射能の測定には標準的なシンチレーション測定法を用い、検出限界はバックグラウンドレベルの2倍に設定した。

代謝物プロファイルの分析では、セフトロザン未変化体の放射能を、[redacted]カラム（[redacted]）並びに20 mmol/L 酢酸緩衝液（pH 5.0）及びメタノールなる成る移動相を用い、グラジエント法で流速1 mL/min の条件で、放射能検出器を装備した HPLC（HPLC-RI）により測定した（CRD[redacted]0009試験、CRD[redacted]0010試験）[2.6.5.9 項]。分布及び排泄試験では、セフトロザンの未変化体の放射能を、[redacted]カラム（[redacted]）並びに10 mmol/L 過塩素酸緩衝液（pH 2.5）及びアセトニトリルなる成る移動相、又は[redacted]カラム（[redacted]）並びに20 mmol/L 過塩素酸緩衝液（pH 3.0）／アセトニトリル／2-プロパノール及びアセトニトリルなる成る移動相を用い、グラジェント法で HPLC-RI 法により測定した（CRD[redacted]0008試験）[2.6.5.5 項]。血漿及び組織中のセフトロザンとその主要代謝物の組成は、HPLC-RI 法で測定した。

In vitro でのセフトロザンと血清及び血漿蛋白との結合については、限外ろ過法を用いて検討した。^{14}C 標識セフトロザンの比放射能は2.81 kBq/mL（104 μCi/mL）、HPLC 法で求めた放射化学純度は98.0%であった[資料4.2.2.1.3]。

また、in vitro トランスポーター試験で用いた Hanks 緩衝塩溶液、Krebs 緩衝液及びメタノール／水中でのセフトロザン又はタゾバクタムの安定性を評価した[資料4.2.2.1.20] [資料4.2.2.1.21] [資料4.2.2.1.25]。

文献で報告されているタゾバクタムの薬物動態試験では、主に HPLC-UV 法を用いて生体試料中のタゾバクタム濃度を測定した[資料4.3: 202] [資料4.3: 204] [資料4.3: 205][資料4.3: 206]。

Confidential

表 2.6.4-6　　セフトロザン及びタゾバクタムの非臨床薬物動態試験で用いられた分析方法の一覧

動物種／マトリックス	測定対象化合物	測定方法番号	試験番号	測定方法	検量線範囲 (μg/mL)	抗凝固剤	安定性	測定施設
ラット血漿	セフトロザン	N/A	CRD[redacted]0156 [参考資料]	HPLC-UV	0.4～100	Na-ヘパリン	前処理後抽出物室温、24時間	[redacted]
		N/A	CRD[redacted]0167 [参考資料]	HPLC-UV	1.60～400	Na-ヘパリン	-80°C、13日間 凍結融解3サイクル	[redacted]
		N/A	CRD[redacted]0007 [参考資料]	HPLC-UV	0.1～100	Na-ヘパリン	-80°C、14日間 凍結融解3サイクル	[redacted]
		MN[redacted]143	MC[redacted]B0348 [参考資料]	LC/MS/MS	0.1～50	Na-ヘパリン	-20°C 及び-70°C、35日間 凍結融解5サイクル	[redacted] 米国
			MC[redacted]B0053 [参考資料]	LC/MS/MS	0.1～50	Na-ヘパリン	-70°C、91日間	[redacted] 米国
	タゾバクタム	MN[redacted]143	MC[redacted]B0349 [参考資料]	LC/MS/MS	0.02～10	Na-ヘパリン	-70°C、35日間 凍結融解3サイクル	[redacted] 米国
			MC[redacted]B0054 [参考資料]	LC/MS/MS	0.02～10	Na-ヘパリン	-70°C、93日間	[redacted] 米国
ラット腎臓ホモジネート	セフトロザン	N/A	CRD[redacted]0325 [参考資料]	HPLC-UV	0.1～100	N/A	-80°C、14日間、凍結融解3サイクル	[redacted]

C Confidential

表 2.6.4: 6　　セフトロザン及びタゾバクタムの非臨床薬物動態試験で用いられた分析方法の一覧（続き）

動物種／マトリックス	測定対象化合物	測定方法番号	試験番号	測定方法	検量線範囲(μg/mL)	抗凝固剤	安定性	測定施設
新生児ラット血漿	セフトロザン	MN[redacted]070	MC[redacted]B0105 [参考資料]	LC/MS/MS	0.1～50	Na-ヘパリン	-20°C 及び-70°C、35日間凍結融解5サイクル	[redacted] 米国
			MC[redacted]B0006 [参考資料]	LC/MS/MS	0.1～50	Na-ヘパリン	-70°C、142日間	[redacted] 米国
	タゾバクタム	MN[redacted]071	MC[redacted]B0106 [参考資料]	LC/MS/MS	0.02～10	Na-ヘパリン	-20°C 及び-70°C、35日間凍結融解5サイクル	[redacted] 米国
			MC[redacted]B0271 [参考資料]	LC/MS/MS	0.02～10	Na-ヘパリン	-70°C、147日間	[redacted] 米国
マウス血漿	セフトロザン	MN[redacted]049	MC[redacted]B0094 [参考資料]	LC/MS/MS	0.1～50	Na-ヘパリン	-20°C、25日間及び-70°C、77日間凍結融解5サイクル（氷上）	[redacted] 米国
			MC[redacted]B0215 [参考資料]	LC/MS/MS	0.1～50	Na-ヘパリン	タゾバクタム及びM1による妨害の影響評価	[redacted] 米国

C Confidential

表 2.6.4: 6　　セフトロザン及びタゾバクタムの非臨床薬物動態試験で用いられた分析方法の一覧（続き）

動物種／マトリックス	測定対象化合物	測定方法番号	試験番号	測定方法	検量線範囲 (µg/mL)	抗凝固剤	安定性	測定施設
イヌ血漿	セフトロザン	N/A	CRD[redacted]0189 [参考資料]	HPLC-UV	1.6～400	Na-ヘパリン	-80°C、32日間 凍結融解3サイクル	[redacted]
		N/A	CRD[redacted]0344 [参考資料]	HPLC-UV	0.1～100	Na-ヘパリン	-80°C、14日間 凍結融解3サイクル	[redacted]
		MN[redacted]141	MC[redacted]B0302 [参考資料]	LC/MS/MS	0.1～50	Na-ヘパリン	-20°C 及び-70°C、37日間 凍結融解4サイクル	[redacted] 米国
			MC[redacted]B0051 [参考資料]	LC/MS/MS	0.1～50	Na-ヘパリン	-70°C、91日間	[redacted] 米国
	セフトロザン／タゾバクタム	MN[redacted]141	MC[redacted]B0065 [参考資料]	LC/MS/MS	0.1～50/ 0.02～10	Na-ヘパリン	試料前処理方法及び移動相の変更	[redacted] 米国
	タゾバクタム	MN[redacted]141	MC[redacted]B0339 [参考資料]	LC/MS/MS	0.02～10	Na-ヘパリン	-70°C、37日間 凍結融解4サイクル	[redacted] 米国
			MC[redacted]B0052 [参考資料]	LC/MS/MS	0.02～10	Na-ヘパリン	-70°C、91日間	[redacted] 米国
イヌ腎臓ホモジネート	セフトロザン	N/A	CRD[redacted]0324 [参考資料]	HPLC-UV	0.1～100	N/A	-80°C、14日間 凍結融解3サイクル	[redacted]

HPLC-UV= 高速液体クロマトグラフィー・紫外分光法、LC/MS/MS=高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法、Na＝ ナトリウム、N/A＝ 該当なし

C Confidential

2.6.4.3　In vivo 薬物動態

本項では、臨床投与経路である静脈内投与でのセフトロザンとタゾバクタムの各動物での in vivo 薬物動態の概要について述べる。静脈内投与を予定しているため、吸収についての評価は行わなかった。

2.6.4.3.1　静脈内投与

2.6.4.3.1.1　セフトロザン

セフトロザンは、マウス、ラット及びイヌに単回又は1日1回反復静脈内投与したとき、いずれの動物においても薬物動態は用量比例性を示し、性差は認められず、ラット及びイヌで1日1回28日間の反復投与による AUC についても変化は認められなかった。単回静脈内投与後の CL は、マウス、ラット及びイヌのいずれにおいても低かった（平均肝血流量の8.5%～24.2%）[表 2.6.4-1] [資料4.3: 203]。分布容積は、検討した動物種で190～581 mL/kg であり、細胞外液量と同程度であることから血管外への分布が示唆された[資料4.3: 203]。静脈内投与後の $t_{1/2}$は、マウス、ラット及びイヌでそれぞれ0.18～0.41時間、0.29～1.35時間及び0.78～1.19時間であった[表 2.6.4-7] [表 2.6.4-9] [表 2.6.4-12]。

マウス

セフトロザンを雄 CD-1マウスに20 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、急速静脈内投与した際の0時間における血漿中薬物濃度（C_0）は67.4 µg/mL、AUC は17.1 µg·hr/mL、$t_{1/2}$は0.18時間であった[表 2.6.4-7]。

セフトロザンを妊娠マウスに単回又は1日1回反復静脈内投与したとき、曝露量はほぼ用量に比例して増加した。単回静脈内投与後の CL は976～1053 mL/hr/kg、分布容積は532～581 mL/kg、$t_{1/2}$は0.35～0.41時間であった[表 2.6.4-7] [表 2.6.4-8]。

表 2.6.4-7　マウスにセフトロザンを単回静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	C_0又は C_{max} (µg/mL)	AUC (µg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_z (mL/kg)
20†	67.4	17.1	0.18	ND	ND
300‡	1240	307	0.41	976	581
1000‡	4704	1019	0.41	981	580
2000‡	8494 (4845)§	1899 (1531)§	0.35	1053 (1306)§	532 (660)§

† 雄 CD-1マウス（PH[redacted]0332試験）[2.6.5.3.1A 項]
‡ 妊娠 CD-1マウス（CX.101.TK.002試験） [2.6.5.7.1A 項]
§ 括弧内の値は、妊娠6日のマウスに投与した際に半減期が0.083時間であった雌マウスの値を含めて算出した値
ND = 算出せず

セフトロザンを妊娠 CD-1マウスに300、1000及び2000 mg/kg の用量で単回（妊娠6日）又は1日1回反復（妊娠6～15日）静脈内投与したとき、C_0及び $AUC_{0-\infty}$に用量比例性が認められた[表 2.6.4-8]

C Confidential

（CX.101.TK.002試験）[2.6.5.7.1A 項]。妊娠6日と妊娠15日の間で、セフトロザンの曝露量に大きな差は認められなかった。

表 2.6.4-8　妊娠マウスにセフトロザンを単回又は反復静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)†	単回（妊娠6日）					妊娠15日				
	C_0 (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_z (mL/kg)	C_0 (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_z (mL/kg)
300	1240	307	0.41	976	581	1672	520	0.46	577	387
1000	4704	1019	0.41	981	580	5191	1648	0.41	607	362
2000	8494 (4845)‡	1899 (1531)‡	0.35	1053 (1306)‡	532 (660)‡	9506	3538	0.36	565	296

† CX.101.TK.002試験データ[2.6.5.7.1A 項]
‡ 括弧内の値は、妊娠6日のマウスに投与した際に半減期が0.083時間であった雌マウスの値を含めて算出した値

ラット

セフトロザンをラットに20～1000 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、C_0 又は C_{max} 及び AUC は、ともに用量に比例して増加した。検討した用量全体で CL は281～832 mL/hr/kg、分布容積は194～372 mL/kg、$t_{1/2}$は0.29～1.35時間であった。セフトロザンの薬物動態に性差はなく、1日1回、28日間反復静脈内投与しても、AUC に大きな変化は認められなかった[表 2.6.4-9] [表 2.6.4-10] [表 2.6.4-11]。

セフトロザンを雄及び非妊娠雌 Sprague Dawley ラットに20～1000 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、薬物動態を検討した。また、Long Evans ラットでの光毒性試験の投与量の設定のため、同じ系統のラットを用い、100、300 及び 1000 mg/kg の用量で薬物動態試験を実施した（CXA.101.PK.001試験）[2.6.5.3.1G 項]。これらの試験における単回投与後のセフトロザンの薬物動態パラメータの概要を[表 2.6.4-9]に示す。また、雄 Sprague Dawley ラットでの血漿中セフトロザン濃度の経時的推移を[図 2.6.4-1]に示す。セフトロザンの C_0又は C_{max} 及び AUC はともに、検討した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。

C Confidential

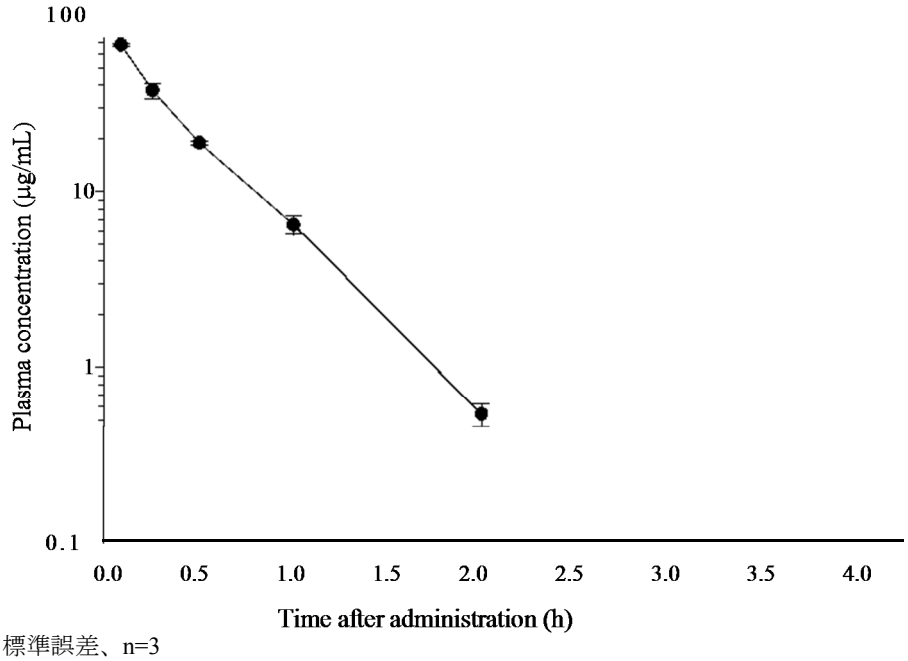
表 2.6.4-9　　ラットにセフトロザンを単回静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)†	性別／系統	C_0又は C_{max} (μg/mL)	T_{max} (min)‡	AUC (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)	試験番号
20	雄 / SD	39.19	15	30.4	0.32	ND	ND	PH[redacted]1245 [2.6.5.3.1B 項]
	雄 / SD	67.78	5	32.48	0.29	518.4§	194	CRD[redacted]0017 [2.6.5.3.1D 項]
100	雄 / SD‖	220.1	10	129.7	ND	ND	ND	TX[redacted]3006 [2.6.5.4.1B 項]
	雌 / SD‖	226.2	10	144.7	ND	ND	ND	TX[redacted]3006 [2.6.5.4.1B 項]
	雌 / LE	594	5	198	1.16	510§	254	CXA.101.PK.001 [2.6.5.3.1G 項]
	雄 / SD¶	442	5	187	0.37	534	287	CX.101.TX.031 [2.6.5.3.1F 項]
	雌 / SD¶	433	5	155	0.30	644	279	CX.101.TX.031 [2.6.5.3.1F 項]
300	雄 / SD‖	682.3	10	420.8	ND	ND	ND	TX[redacted]3006 [2.6.5.4.1B 項]
	雌 / SD‖	568.8	10	340.4	ND	ND	ND	TX[redacted]3006 [2.6.5.4.1B 項]
	雌 / LE	1680	5	552	1.35	548§	217	CXA.101.PK.001 [2.6.5.3.1G 項]
	雄 / SD¶	1380	5	523	0.37	574	306	CX.101.TX.031 [2.6.5.3.1F 項]
	雌 / SD¶	993	5	448	0.37	670	360	CX.101.TX.031 [2.6.5.3.1F 項]
1000	雄 / SD	3638.09	5	1400.89	0.31	714§	300	PH[redacted]0485 [2.6.5.3.1C 項]
	雄 / SD‖	2027.6	10	1441.3	ND	ND	ND	TX[redacted]3006 [2.6.5.4.1B 項]
	雄 / SD‖	2626.67	5	1396.91	0.91	716	274	CXA201-T-001 [2.6.5.4.3A 項]
	雌 / SD‖	1662.7	10	1122.8	ND	ND	ND	TX[redacted]3006 [2.6.5.4.1B 項]
	雌 / SD‖	2576.67	5	1248.62	1.08	801	260	CXA201-T-001 [2.6.5.4.3A 項]
	雌 / LE	4970	5	1540	1.16	654§	266	CXA.101.PK.001 [2.6.5.3.1G 項]
	雄 / SD	4650	5	1820	NR	NR	NR	CX.101.TX.031 [2.6.5.3.1F 項]
	雄 / SD¶	11200	5	3560	0.74	281	301	CX.101.TX.031 [2.6.5.3.1F 項]
	雌 / SD	10000	5	2750	NR	NR	NR	CX.101.TX.031 [2.6.5.3.1F 項]
	雌 / SD¶	3970	5	1640	NR	NR	NR	CX.101.TX.031 [2.6.5.3.1F 項]

† 急速静脈内投与
‡ T_{max} は静脈内投与後に最初に血液試料を採取した時点を示す。
§ 報告書中では mL/min/kg で表記したが、mL/hr/kg に換算した（mL/min/kg×60分 = mL/hr/kg）
‖ 反復投与したときの投与初日のデータ
¶ 製造販売用の工程で製造したセフトロザンを投与した。それ以外の動物は臨床試験用製剤のセフトロザンを投与した。
LE = Long Evans ラット、ND = 算出せず、NR = 報告値なし、SD = Sprague Dawley ラット

C Confidential

図 2.6.4-1　　雄ラットにセフトロザンを 20 mg/kg の用量で単回静脈内投与した際のセフトロザンの平均血漿中濃度推移



算術平均 ± 標準誤差、n=3
Source:（CRD[redacted]0017試験）[2.6.5.3.1D 項].

セフトロザンを雄及び非妊娠雌ラットに100～1000 mg/kg/日の用量で1日1回反復静脈内投与したとき、C_0又はC_{max}及び AUC は用量に比例して増加した[表 2.6.4-10]。ラットに対する1日1回28日間の反復静脈内投与において、性差及び反復投与による AUC の変化は認められなかった。CL 及び分布容積は投与1日目と28日目で同程度であり、CL は281～832 mL/hr/kg、分布容積は260～360 mL/kg であった。

^{14}C 標識セフトロザンをラットに20 mg/kg の用量で単回静脈内投与した際の、薬物動態パラメータを算出した（CRD[redacted]0008試験）[2.6.5.3.1E 項]。血漿中放射能濃度の C_0は80.96 µg eq/mL、$AUC_{0-\infty}$は57.01 µg eq·hr/mL であった。

セフトロザンを妊娠 Sprague Dawley ラットに100～1000 mg/kg/日の用量で単回（妊娠6日）又は1日1回反復（妊娠6～17日）静脈内投与したときの薬物動態データを[表 2.6.4-11]に示す。妊娠 Sprague Dawley ラットのC_0及び AUC は100～1000 mg/kg/日の用量範囲でほぼ用量に比例して増加し、反復投与による AUC の大きな変化は認められなかった[表 2.6.4-11]。

C Confidential

表 2.6.4-10　雌雄ラットにセフトロザンを単回又は反復静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別	単回（投与1日目）					反復（投与28日目）				
		C_0又は C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)	C_0又は C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
100†	雄	220.1‡	129.7	ND	ND	ND	221.9‡	155.0	ND	ND	ND
	雌	226.2‡	144.7	ND	ND	ND	194.8‡	124.5	ND	ND	ND
100§‖	雄	442	187	0.37	534	287	ND	ND	ND	ND	ND
	雌	433	155	0.30	644	279	ND	ND	ND	ND	ND
300†	雄	682.3‡	420.8	ND	ND	ND	683.1‡	471.1	ND	ND	ND
	雌	568.8‡	340.4	ND	ND	ND	628.9‡	403.2	ND	ND	ND
300§‖	雄	1380	523	0.37	574	306	ND	ND	ND	ND	ND
	雌	993	448	0.37	670	360	ND	ND	ND	ND	ND
1000†	雄	2027.6‡	1441.3	ND	ND	ND	2238.7‡	1604.9	ND	ND	ND
	雌	1662.7‡	1122.8	ND	ND	ND	2173.6‡	1359.6	ND	ND	ND
1000#	雄	2626.67¶	1396.91	0.91	716	274	2690.00¶	1584.87	0.80	631	288
	雌	2576.67¶	1248.62	1.08	801	260	2196.67¶	1201.77	0.94	832	320
1000§	雄	4650	1820	NR	NR	NR	ND	ND	ND	ND	ND
	雌	10000	2750	NR	NR	NR	ND	ND	ND	ND	ND
1000§‖	雄	11200	3560	0.74	281	301	ND	ND	ND	ND	ND
	雌	3970	1640	NR	NR	NR	ND	ND	ND	ND	ND

† TX[redacted]3006試験データ [2.6.5.4.1B 項].
‡ 投与後10分の血漿中濃度
§ CX.101.TX.031試験データ [2.6.5.3.1F 項].
‖ 製造販売用の工程で製造したセフトロザンを投与した。それ以外の動物は臨床試験用製剤のセフトロザンを投与した。
¶ 投与後5分の血漿中濃度
# CXA201-T-001試験データ [2.6.5.4.3A 項].
ND = 算出せず、NR = 報告値なし

Confidential

表 2.6.4-11　妊娠ラットにセフトロザンを単回又は反復静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)†	単回（妊娠6日）					妊娠17日				
	C_0 (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_Z (mL/kg)	C_0 (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_Z (mL/kg)
100	332	169	0.41	590	348	612	230	0.40	436	250
300	1062	522	0.45	575	372	1759	678	0.40	443	257
1000	3977	1770	0.44	565	362	5015	2013	0.46	497	330

† CX.101.TK.001試験データ [2.6.5.7.1B 項]

C Confidential

ウサギ

ウサギを用いてセフトロザンの単回静脈内投与による薬物動態試験を実施した。雌ウサギにセフトロザンを16.7 mg/kg の用量で60分間かけて単回静脈内投与した（CXA201-P-002試験）[2.6.5.3.1H 項]。血漿中セフトロザン濃度は、*Klebsiella pneumoniae ozaenae* に対する抗菌活性の微生物学的定量法によって算出した。その結果、セフトロザンの C_{max} は62.86 µg/mL、$AUC_{0\text{-}8hr}$ は110.0 µg·hr/mL、$t_{1/2}$は0.75時間であった。

イヌ

セフトロザンを雌及び雄ビーグル犬に10～1000 mg/kg の用量で単回又は1日1回、14～28日間反復静脈内投与し、薬物動態を評価した。これらの試験における単回又は反復投与後のセフトロザンの薬物動態パラメータを[表 2.6.4-12]及び[表 2.6.4-13]に示す。また、単回投与時の血漿中セフトロザン濃度の経時的推移を[図 2.6.4-2]に示す。

セフトロザンをイヌに10～1000 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、C_0又は C_{max} 及び AUC は、ともに用量に比例して増加した。検討した用量範囲で CL 値は178～249 mL/hr/kg であり、分布容積は190～371 mL/kg、$t_{1/2}$は0.78～1.19時間であった。薬物動態に性差は認められなかった。

セフトロザンをイヌに 1 日 1 回、14 又は 28 日間反復静脈内投与したとき、C_0 又は C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した[表 2.6.4-13]。各試験の 14 日目又は 28 日目のセフトロザンの半減期は 0.84～0.99 時間、CL は 210 mL/hr/kg、分布容積は 215 mL/kg であった。また、$t_{1/2}$、CL 及び分布容積は雌雄イヌで類似していた（CXA201-T-005 試験）[2.6.5.4.3B 項]。

C Confidential

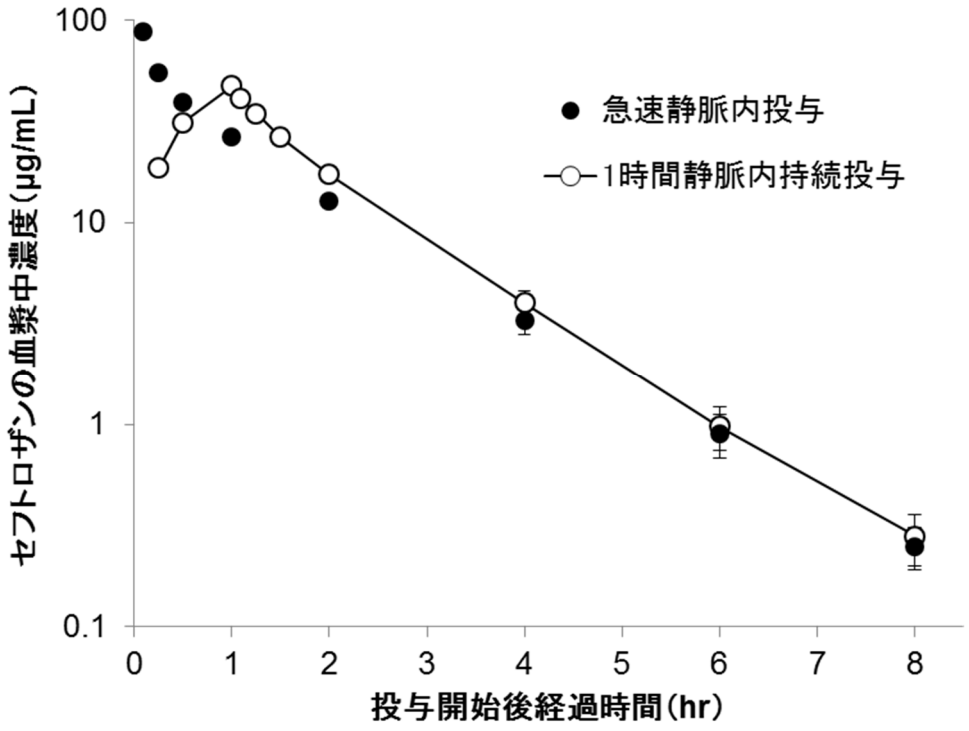
表 2.6.4-12　イヌにセフトロザンを単回静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別	投与方法	C_0又は C_{max} (μg/mL)	T_{max}[†] (min)	AUC (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)	試験番号
10	雄	急速静脈内投与	38.77	5	44.4	1.0	192[‡]	234.6	CRD[redacted]0018 [2.6.5.3.1J 項]
	雄 ＋ 雌	15分間持続投与	40.10	16.2	48.37	0.78	210[§]	236	CXA201-P-001 [2.6.5.3.3C 項]
20	雄	急速静脈内投与	54.0	ND	80.7	1.19	249[‡]	370.8	PH[redacted]1531 [2.6.5.3.1I 項]
			88.04	5	90.1	1.0	186[‡]	231.3	CRD[redacted]0018 [2.6.5.3.1J 項]
		60分間持続投与	47.55	60	85.0	1.0	204[‡]	235.6	CRD[redacted]0018 [2.6.5.3.1J 項]
40	雄	急速静脈内投与	163.07	5	174.6	1.0	192[‡]	236.5	CRD[redacted]0018 [2.6.5.3.1J 項]
50	雄 ＋ 雌	15分間持続投与	211.75	15	236.41	0.79	219[§]	245	CXA201-P-001 [2.6.5.3.3C 項]
100[‖]	雄 ＋ 雌	急速静脈内投与	185.30	15	263	0.95	ND	ND	TX[redacted]9054 [2.6.5.4.1E 項]
	雄		243.9	15	379.4	ND	ND	ND	TX[redacted]3013 [2.6.5.4.1G 項]
	雌		252.1	15	401.6	ND	ND	ND	TX[redacted]3013 [2.6.5.4.1G 項]
100	雄 ＋ 雌	15分間持続投与	462.25	17.4	475.39	0.93	220[§]	287	CXA201-P-001 [2.6.5.3.3C 項]
300[‖]	雄 ＋ 雌	急速静脈内投与	717.87	15	1238	0.91	ND	ND	TX[redacted]9054 [2.6.5.4.1E 項]
	雄		793.1	15	1142.5	ND	ND	ND	TX[redacted]3013 [2.6.5.4.1G 項]
	雌		745.4	15	1275.2	ND	ND	ND	TX[redacted]3013 [2.6.5.4.1G 項]
150[‖]	雄 ＋ 雌	15分間持続投与	903	13.8	856	0.88	178[§]	190	CXA201-T-005 [2.6.5.4.3B 項]
1000[‖]	雄 ＋ 雌	急速静脈内投与	2272.11	15	3460	0.85	ND	ND	TX[redacted]9054 [2.6.5.4.1E 項]
	雄		2870.1	15	5070.1	ND	ND	ND	TX[redacted]3013 [2.6.5.4.1G 項]
	雌		2803.7	15	4427.0	ND	ND	ND	TX[redacted]3013 [2.6.5.4.1G 項]

† T_{max}は静脈内投与後に最初に血液試料を採取した時点を示す。
‡ 報告書中では mL/min/kg で表記したが、mL/hr/kg に換算した（mL/min/kg × 60分 ＝mL/hr/kg）
§ 報告書中では L/hr/kg で表記したが、mL/hr/kg に換算した（L/hr/kg × 1000 mL = mL/hr/kg）
‖ 反復投与したときの投与初日のデータ
ND = 算出せず

C Confidential

図 2.6.4-2　　イヌにセフトロザンを 20 mg/kg の用量で単回急速静脈内投与又は 1 時間静脈内持続投与した際のセフトロザンの平均血漿中濃度推移



Confidential

表 2.6.4-13　イヌにセフトロザンを単回及び反復静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別	単回（投与1日目）					14日目又は28日目				
		C_0又は C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)	C_0又は C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
100[†§]	雄 ＋ 雌	185.30[‖]	263	0.95	ND	ND	235.43[‖]	343	0.84	ND	ND
100[¶#]	雄	243.9[‖]	379.4	ND	ND	ND	242.6[‖]	383.3	ND	ND	ND
	雌	252.1[‖]	401.6	ND	ND	ND	273.6[‖]	432.9	ND	ND	ND
300[†§]	雄 ＋ 雌	717.87[‖]	1238	0.91	ND	ND	674.37 [‖]	1053	0.99	ND	ND
300[¶#]	雄	793.1[‖]	1142.5	ND	ND	ND	739.9[‖]	1106.1	ND	ND	ND
	雌	745.4[‖]	1275.2	ND	ND	ND	798.0[‖]	1316.4	ND	ND	ND
300[§,††,‡‡]	雄 ＋ 雌	903[§§]	856	0.882	178[‖‖]	190	817[§§]	736	0.906	210[‖‖]	215
1000[†§]	雄 ＋ 雌	2272.11[‖]	3460	0.85	ND	ND	2148.25[‖]	3133	0.88	ND	ND
1000[¶#]	雄	2870.1[‖]	5070.1	ND	ND	ND	2529.7[‖]	3885.8	ND	ND	ND
	雌	2803.7[‖]	4427.0	ND	ND	ND	2651.6[‖]	3931.9	ND	ND	ND

† TX[redacted]9054試験データ [2.6.5.4.1E 項]
§ 14日間反復投与後のデータ
‖ 投与後15分の血漿中濃度
¶ TX[redacted]3013試験データ [2.6.5.4.1G 項]
# 28日間反復投与後のデータ
†† CXA201-T-005試験データ [2.6.5.4.3B 項] [資料4.2.3.2.11]
‡‡ セフトロザンは150 mg/kg の投与量で1日2回、15分間の静脈内持続投与し、1日当たり300 mg/kg/日と表記した。各投与日において約8時間空けて投与した。
§§ 15分持続投与したときの投与完了時点の血漿中濃度
‖‖ 試験報告書中では L/hr/kg で表記したが、mL/hr/kg に換算した（L/hr/kg × 1000 mL = mL/hr/kg）
ND = 算出せず

C Confidential

2.6.4.3.1.2　　タゾバクタム

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試験で評価した。各動物種での試験において、タゾバクタム単独投与群を設定してタゾバクタムの薬物動態を評価した。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] [資料4.3: 204]。

タゾバクタムをラットに500 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを[表 2.6.4-14]に示す。ラットにおいてタゾバクタムの薬物動態に性差は認められなかった。

タゾバクタムをイヌに5～75 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はともにほぼ用量に比例して増加し、$t_{1/2}$は0.58～0.87時間であった[表 2.6.4-15]。イヌにおいてもタゾバクタムの薬物動態に性差は認められなかった。

タゾバクタムをラットに1日1回28日間反復静脈内投与したとき及びイヌに1日2回14日間静脈内投与したときの薬物動態パラメータを[表 2.6.4-16]に示す。ラット及びイヌにおいてタゾバクタムの薬物動態に性差は認められなかった。また、いずれの動物種でも反復静脈内投与により AUC に変化は認められなかった[表 2.6.4-16]。ラットにおける CL は2182～5192 mL/hr/kg、$t_{1/2}$は0.18～0.52時間であった。イヌにおける CL はラットより低く（315～353 mL/hr/kg）、$t_{1/2}$は0.749～0.808時間であった。

表 2.6.4-14　タゾバクタムをラットに単回静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
500†	雄	493.33‡	186.34	0.41	2683	440
	雌	631.00‡	229.17	0.52	2182	288

† CXA201-T-001試験データ [2.6.5.4.3A 項].
‡ 投与後5分における血漿中濃度

表 2.6.4-15　タゾバクタムをイヌに単回静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
5†	雄 ＋ 雌	17.48‡	10.80	0.58
25†	雄 ＋ 雌	78.60‡	60.91	0.64
50†	雄 ＋ 雌	180.25‡	137.59	0.87
75§	雄 ＋ 雌	289‡	251	0.749

† CXA201-P-001試験データ [2.6.5.3.3C 項].
‡ 15分持続投与したときの投与完了時点の血漿中濃度
§ CXA201-T-005試験データ [2.6.5.4.3B 項] [資料4.2.3.2.11].

C Confidential

表 2.6.4-16　タゾバクタムをラット及びイヌに単回及び反復静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	性別	単回（投与1日目）					投与14日目又は投与28日目				
			C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
ラット†,‡,§	500	雄	493.33‖	186.34	0.41	2683	440	257.00‖	96.37	0.19	5192	810
		雌	631.00‖	229.17	0.52	2182	288	298.67‖	113.97	0.18	4390	682
イヌ¶,#,††	75	雄+ 雌	289‡‡	251	0.749	315§§	233	284‡‡	219	0.808	353§§	287

† CXA201-T-001試験データ [2.6.5.4.3A 項].
‡ 静脈内投与（2 mL/min、5 mL/kg）
§ 1日1回、28日間反復投与
‖ 投与後5分における血漿中濃度
¶ CXA201-T-005試験データ [2.6.5.4.3B 項] [資料4.2.3.2.11].
# 15分間持続投与
†† 1日2回、14日間反復投与（1日当たり150 mg/kg）
‡‡ 15分持続投与したときの投与完了時点の血漿中濃度
§§ 報告書中では L/hr/kg で表記したが、mL/hr/kg に換算した（L/hr/kg×1000 mL = mL/hr/kg）

C Confidential

タゾバクタムの薬物動態に関する追加情報を文献から得た[資料4.3: 202]。タゾバクタムの薬物動態パラメータの概要を[表 2.6.4-17]に示す。文献で報告されているラット及びイヌでの薬物動態データは、申請者が実施した試験で得られた薬物動態データと類似していた。

表 2.6.4-17　文献で報告されているタゾバクタムを各動物種に単回静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ

動物種	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
マウス	0.06	4056	310
ラット	0.18	2010	670
イヌ	0.63	384	360

タゾバクタムの薬物動態パラメータは文献での報告値 [資料4.3: 202]。

タゾバクタムを麻酔下の雄 Wistar ラットに15、30及び60 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、15及び30 mg/kg では用量に比例して AUC が増加したが、60 mg/kg では用量比を上回る AUC の増加がみられた[資料4.3: 204]。このとき $t_{1/2}$は15 mg/kg で51分（0.85時間）、30 mg/kg で43分（0.72時間）と同程度であったが、60 mg/kg では90分（1.5時間）で15及び30 mg/kg より長かった。

2.6.4.3.1.3　セフトロザン／タゾバクタム

ラット及びイヌにセフトロザンとタゾバクタムを併用投与したとき、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。セフトロザン／タゾバクタムを10/5 mg/kg～1000/500 mg/kg の用量で単回又は反復静脈内投与したとき、セフトロザン及びタゾバクタムのいずれの薬物動態も、各化合物を単独投与したときの薬物動態と比較して概して類似していた。セフトロザン及びタゾバクタムの AUC は、検討した用量範囲でほぼ用量に比例していた。いずれの動物種でも、セフトロザン及びタゾバクタムは速やかに消失し、$t_{1/2}$は1.1時間未満と短かった。また、ラット及びイヌともに、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に性差はなく、1日1回の反復投与による AUC は概して類似していた。

ラット

ラットにセフトロザンとタゾバクタムを2対1の用量比で併用又は対応する用量のセフトロザンを単独で1日1回、28日間反復静脈内投与したときのセフトロザンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8\ hr}$ は類似していた[表 2.6.4-18]。

また、セフトロザンとタゾバクタムを2対1の用量比で併用又は対応する用量のタゾバクタムを単独でラットに1日1回、28日間反復静脈内投与したときのタゾバクタムの薬物動態は類似していた[表 2.6.4-19]。

C Confidential

表 2.6.4-18　ラットにセフトロザンを単独又はタゾバクタムと併用で 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ

セフトロザンの用量 (mg/kg)†	タゾバクタムの用量 (mg/kg)†	性別	単回（投与1日目）					投与28日目				
			C_{max} (μg/mL)‡	$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
1000	0	雄	2626.67	1396.59	0.91	716	274	2690.00	1584.87	0.80	631	288
		雌	2576.67	1248.25	1.08	801	260	2196.67	1201.77	0.94	832	320
100	50	雄	232.33	125.49	0.44	799	322	312.33	170.98	0.43	586	233
		雌	259.33	123.86	0.47	809	265	311.67	152.77	0.41	655	215
250	125	雄	537.33	304.94	0.40	821	339	765.67	419.12	0.88	596	236
		雌	621.33	318.26	0.40	786	272	730.00	359.48	0.37	696	228
1000	500	雄	2416.67	1309.61	0.98	763	301	2480.00	1366.67	0.88	732	302
		雌	2213.33	1147.22	1.04	871	310	2133.33	1094.28	0.99	914	321

† CXA201-T-001試験データ [2.6.5.4.3A 項]
‡ 投与後5分における血漿中濃度

表 2.6.4-19　ラットにタゾバクタムを単独又はセフトロザンと併用で 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ

セフトロザンの用量 (mg/kg)†	タゾバクタムの用量 (mg/kg)†	性別	単回（投与1日目）					投与28日目				
			C_{max} (μg/mL)‡	$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
0	500	雄	493.33	186.40	0.41	2683	440	257.00	96.37	0.19	5192	810
		雌	631.00	229.26	0.52	2182	288	298.67	113.97	0.18	4390	682
100	50	雄	32.60	11.53	0.21	4340	463	32.87	12.48	0.25	4015	640
		雌	42.07	14.83	0.70	3373	362	44.73	16.56	0.54	3021	449
250	125	雄	86.17	31.75	0.22	3941	559	127.67	48.35	NC	NC	NC
		雌	123.33	43.79	0.23	2858	317	117.90	43.52	0.20	2875	402
1000	500	雄	523.33	193.18	0.63	2589	370	231.67	89.30	0.19	5604	877
		雌	543.33	191.53	0.55	2611	260	226.00	87.05	0.18	5749	934

† CXA201-T-001試験データ [2.6.5.4.3A 項]
‡ 投与後5分における血漿中濃度
NC = 算出せず

Confidential

イヌ

セフトロザンとタゾバクタムをイヌ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。

雌雄のイヌにセフトロザンとタゾバクタムを2対1の用量比で併用又は対応する用量のセフトロザンとタゾバクタムを単独で単回静脈内投与したとき、セフトロザン及びタゾバクタムの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$は類似していた[表 2.6.4-20] [表 2.6.4-21]。

表 2.6.4-20　雌雄イヌにセフトロザンを単独又はタゾバクタムと併用で単回静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ

セフトロザンの用量 (mg/kg)	タゾバクタムの用量 (mg/kg)	セフトロザン単独			セフトロザンとタゾバクタムの併用		
		C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
10	5	40.10	48.37	0.78	38.90	41.69	0.84
50	25	211.75	236.41	0.79	169.25	214.63	0.84
100	50	462.25	475.39	0.93	410.25	411.25	0.85
CXA201-P-001試験データ[2.6.5.3.3C 項]							

表 2.6.4-21　雌雄イヌにタゾバクタムを単独又はセフトロザンと併用で単回静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ

タゾバクタムの用量 (mg/kg)	セフトロザンの用量 (mg/kg)	タゾバクタム単独			タゾバクタムとセフトロザンの併用		
		C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
5	10	17.48	10.80	0.58	18.7	11.77	0.56
25	50	78.60	60.91	0.64	73.10	60.75	0.77
50	100	180.25	137.59	0.87	171.00	136.03	0.52
CXA201-P-001試験データ [2.6.5.3.3C 項]							

イヌにセフトロザンとタゾバクタムを2対1の用量比で併用又は対応する用量のセフトロザンを単独で1日2回、14日間静脈内投与したとき、セフトロザンの薬物動態は類似していた[表 2.6.4-22]。セフトロザンの C_{max} 及び1日あたりの AUC は、100 mg/kg/日と300 mg/kg/日（1回量としてそれぞれ50 mg/kg 及び150 mg/kg）の間でほぼ用量比に相当する曝露量の増加が認められた。14日間の投与期間中、セフトロザンの薬物動態に性差は認められず、単回投与と反復投与のセフトロザンの AUC は概して類似していた。セフトロザンの CL は165～210 mL/hr/kg、分布容積は177～215 mL/kg、$t_{1/2}$は0.85～0.96時間で、検討した用量範囲で類似していた。

イヌにタゾバクタムとセフトロザンを1対2の用量比で併用又は対応する用量のタゾバクタムを単独で1日2回、14日間静脈内投与したとき、タゾバクタムの薬物動態は類似していた[表 2.6.4-23]。タゾバクタムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、50 mg/kg/日と150 mg/kg/日の間でほぼ用量比に相当する曝露量の増加が認められた。14日間の投与期間中、タゾバクタムの薬物動態に性差は認められず、単

C Confidential

回投与と反復投与のタゾバクタムの AUC は概して類似していた。タゾバクタムの CL は275～366 mL/hr/kg、分布容積は233～287 mL/kg、$t_{1/2}$は0.62～0.81時間で検討した用量範囲で類似していた。

C Confidential

表 2.6.4-22　雌雄イヌにセフトロザンを単独又はタゾバクタムと併用で反復静脈内投与した際のセフトロザンの薬物動態パラメータ

セフトロザンの用量 (mg/kg/日)[†]	タゾバクタムの用量 (mg/kg/日)[†]	単回（投与1日目）[‡]					投与14日目[‡]				
		C_{max} (μg/mL)	1日当たりの $AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)[§]	$t_{1/2}$ (hr)	$CL^{\|}$ (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)	C_{max} (μg/mL)	1日当たりの $AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)[§]	$t_{1/2}$ (hr)	$CL^{\|}$ (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
300	0	903	1713	0.88	178	190	817	1471	0.91	210	215
100	50	342	587	0.86	175	177	300	543	0.96	189	188
300	150	783	1513	0.85	203	204	931	1871	0.90	165	186

† CXA201-T-005試験データ[2.6.5.4.3B 項] [資料4.2.3.2.11].
‡ 薬物動態について性差は認められなかったので、各値は雌雄の値を併せて算出した。試験報告書中では投与0日及び投与13日と記載している。
§ 1日2回投与した際の1日当たりの $AUC_{0-\infty}$は、算出された $AUC_{0-\infty}$を2倍した値を用いた。
‖ 試験報告書中では L/hr/kg で表記したが、mL/hr/kg に換算した（L/hr/kg×1000 mL = mL/hr/kg）

表 2.6.4-23　雌雄イヌにタゾバクタムを単独又はセフトロザンと併用で反復静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ

セフトロザンの用量 (mg/kg/日)[†]	タゾバクタムの用量 (mg/kg/日)[†]	単回（投与1日目）[‡]					投与14日目[‡]				
		C_{max} (μg/mL)	1日当たりの $AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)[§]	$t_{1/2}$ (hr)	$CL^{\|}$ (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)	C_{max} (μg/mL)	1日当たりの $AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)[§]	$t_{1/2}$ (hr)	$CL^{\|}$ (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
0	150	289	502	0.75	315	233	284	438	0.81	353	287
100	50	117	151	0.62	347	235	99.9	147	0.79	366	251
300	150	283	458	0.74	334	258	339	550	0.79	275	239

† CXA201-T-005試験データ [2.6.5.4.3B 項] [資料4.2.3.2.11].
‡ 薬物動態について性差は認められなかったので、各値は雌雄の値を併せて算出した。試験報告書中では投与0日及び投与13日と記載している。
§ 1日2回投与した際の1日当たりの $AUC_{0-\infty}$は、算出された $AUC_{0-\infty}$を2倍した値を用いた。
‖ 試験報告書中では L/hr/kg で表記したが、mL/hr/kg に換算した（L/hr/kg×1000 mL = mL/hr/kg）

C Confidential

2.6.4.3.2　　腹腔内投与

新生児ラットの毒性試験における適切な投与経路の選択のため、ラットを用いてタゾバクタム単独及びセフトロザンとの併用で単回腹腔内投与による薬物動態試験を実施した。しかし、腹腔内投与では皮下投与と比較して $AUC_{0-\infty}$が低かったこと、及び1日1回の反復投与で新生児ラットの腹腔を傷つける可能性があったことから、新生児ラットの毒性試験では腹腔内投与を選択しなかった。

2.6.4.3.2.1　　セフトロザン

腹腔内投与によるセフトロザン単独の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.3.2.2　　タゾバクタム

ラットを用いてタゾバクタム単独及びセフトロザンとの併用で単回腹腔内投与による薬物動態試験を実施した（CX.101.PK.005試験）[2.6.5.3.3B 項]。雄 Sprague Dawley ラットに、タゾバクタム75 mg/kg を単独で単回腹腔内投与した。タゾバクタムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ30.0 µg/mL 及び27.1 µg·hr/mL であり、T_{max} は0.333時間であった。

2.6.4.3.2.3　　セフトロザン／タゾバクタム

[2.6.4.3.2.2 項]で述べた CX.101.PK.005試験で[2.6.5.3.3B 項]、雄 Sprague Dawley 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（150/75 mg/kg）で併用により単回腹腔内投与したとき、セフトロザンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ147 µg/mL 及び233 µg·hr/mL であり、T_{max} は0.5時間であった。タゾバクタムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ28.1 µg/mL 及び19.9 µg·hr/mL であり、T_{max} は0.139時間であった。

2.6.4.3.3　　皮下投与

新生児ラットの毒性試験における適切な投与経路の選択のため、ラットを用いてタゾバクタム単独及びセフトロザンとの併用で単回皮下投与による薬物動態試験を実施した。その結果、皮下投与の方が腹腔内投与と比較して $AUC_{0-\infty}$が高かったため[2.6.4.3.2.2 項]、新生児ラットの毒性試験では皮下投与を選択した。新生児ラットでの皮下投与薬物動態試験の結果を[2.6.4.8.2 項]に示す。

2.6.4.3.3.1　　セフトロザン

皮下投与によるセフトロザン単剤の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.3.3.2　　タゾバクタム

ラットを用いてタゾバクタム単剤及びセフトロザンとの併用での単回皮下投与による薬物動態試験を実施した（CX.101.PK.005試験）[2.6.5.3.3B 項]。雄 Sprague Dawley ラットに、タゾバクタ

C Confidential

ム75 mg/kg を単独で単回皮下投与したとき、タゾバクタムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ58.2 µg/mL 及び35.4 µg·hr/mL であり、T_{max} は0.250時間であった。

2.6.4.3.3.3　　セフトロザン／タゾバクタム

雄 Sprague Dawley 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（150/75 mg/kg）で併用により単回皮下投与した（CX.101.PK.005試験）[2.6.5.3.3B 項]。セフトロザンの C_{max} は259 µg/mL、$AUC_{0-\infty}$は409 µg·hr/mL、T_{max} は0.42時間であった。タゾバクタムの C_{max} は41.3 µg/mL、$AUC_{0-\infty}$は29.0 µg·hr/mL、T_{max} は0.194時間であった。

雄ラットにセフトロザンとタゾバクタムを併用で皮下投与したときの薬物動態を検討する追加試験を実施した（CX.101.PK.002試験）[2.6.5.3.3A 項]。ラットにセフトロザン／タゾバクタムを30/15、100/50及び300/150 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、各用量でのセフトロザンの C_{max} はそれぞれ43.3、97.5及び249 µg/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ52.8、121及び335 µg·hr/mL であった。本試験では試料の取扱い上の技術的な理由から、タゾバクタムの C_{max} 及び AUC は算出できなかった。

2.6.4.4　　分布

2.6.4.4.1　　セフトロザン

セフトロザンは、動物及びヒトでの血清蛋白結合率は38%未満、ヒト血漿蛋白結合率は21%未満で、血球移行率は17%未満であった。マウス、ラット及びイヌにセフトロザンを単回又は反復静脈内投与した際、セフトロザンは主に腎臓に分布した。分布容積は細胞外液量と同程度であり、血管外への移行が示唆された。

セフトロザンは、ラットに静脈内投与後、主に腎臓及び膀胱に分布した。放射性同位体標識した^{14}C-セフトロザンを雄ラットに20 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、その分布を検討した（CRD[redacted]0008試験）[2.6.5.5.1C 項]。最高放射能濃度は全組織で投与後5分（最初の試料採取時点）に認められ、96時間までの評価期間中、放射能濃度は徐々に減少した。放射能濃度が最も高かったのは腎臓及び膀胱であった。投与後5分の腎臓及び膀胱における放射能濃度は、それぞれ188.65及び127.98 µg eq/mL であった。また、投与後5分の腎臓／血漿濃度比は3.05、膀胱／血漿濃度比は2.36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を示していた（CRD[redacted]0008試験）[資料4.2.2.2.5]。評価したその他の組織では、いずれも投与後5分の組織中濃度は血漿中濃度より低く、組織／血漿濃度比は0.01～0.41であった。濃度が最も低かったのは脳であり、PH[redacted]0485試験でも静脈内投与後、セフトロザンはほとんど脳へ分布しないことが示された [2.6.5.5.1B 項]。投与後96時間には検討した組織のほぼ半数で放射能は検出されなかった。腎臓中濃度は経時的に減少したが、投与後336時間でも放射能が検出された[資料4.2.2.2.5]。投与後144～336時間に採取したデータから、腎臓におけるセフトロザン由来の放射能濃度の $t_{1/2}$は76.03時間と推定され、反復投与による腎臓への蓄積の可能性が示唆された。ラットを用いた別の試験（PH[redacted]1094試験）でセフトロザンの腎臓への蓄積を評価した[2.6.5.5.1D 項]。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

C Confidential

経時的に増加し、100及び300 mg/kg/日の用量での腎臓中のセフトロザン濃度は、初回投与後はそれぞれ40.40及び134.09 µg/g、5日間反復投与後がそれぞれ156.60及び247.79 µg/g であった。

セフトロザンをマウス、ラット及びイヌに反復投与し、その腎臓中濃度を[表 2.6.4-24]に示した。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、いずれの動物においても腎臓中に高濃度のセフトロザンが認められ、このうちラットにおける濃度は複数の試験間で類似していた。ラット及びイヌにおいて、腎臓中セフトロザン濃度は用量にほぼ比例して増加した。また、雌ラットと比較して、雄ラットの腎臓中セフトロザン濃度がやや高い傾向がみられたが、その差は2倍以内であり、イヌでは腎臓中セフトロザン濃度に明らかな性差は認められなかった。

表 2.6.4-24　各動物種にセフトロザンを反復静脈内投与した際の腎臓中セフトロザン濃度

動物種	用量（mg/kg）	投与期間	腎臓中セフトロザン濃度（µg/g）		試験番号
			雄	雌	
マウス	300	1日2回、5日間	62.40	N/A	PH[redacted]1095 [2.6.5.5.1A 項]
ラット	100	1日1回、4週間	84.22	56.08	MB[redacted]0101 [2.6.5.5.1F 項]
			161.65	147.44	PH[redacted]1092 [2.6.5.5.1E 項]
			141.3	107.3	CRD[redacted]0342 [2.6.5.5.1G 項]
	300	1日1回、4週間	218.74	133.13	MB[redacted]0101 [2.6.5.5.1F 項]
			392.97	246.25	PH[redacted]1092 [2.6.5.5.1E 項]
			366.4	247.8	CRD[redacted]0342 [2.6.5.5.1G 項]
	1000	1日1回、4週間	1000.20	804.79	PH[redacted]1092
			1175.3	691.7	CRD[redacted]0342†[2.6.5.5.1G 項]
イヌ	100	1日1回、4週間	96.0	73.8	CRD[redacted]0343 [2.6.5.5.1I 項]
	300	1日1回、4週間	161.7	240.1	CRD[redacted]0343 [2.6.5.5.1I 項]
	1000	1日1回、4週間	738.0	739.3	CRD[redacted]0343†[2.6.5.5.1I 項]

† 投与終了から4週間後セフトロザンは腎臓中では検出されなかった。
N/A＝ 該当なし

ウサギにセフトロザンを単回で1時間かけて持続静脈内投与したとき、セフトロザンの肺、骨及び骨髄への分布が認められた（CXA201-P-002試験）[2.6.5.5.1H 項]。

セフトロザンの分布容積は、マウス、ラット及びイヌでは190～581 mL/kg で、細胞外液量と同程度であり、血管外への移行が示唆された[2.6.4.3.1.1 項]。

いずれの動物種においてもセフトロザンの血清及び血漿蛋白結合率は低かった。10 µg/mL の濃度のとき、マウス、ラット及びイヌの血清蛋白結合率は、それぞれ7.6%、14.7%及び37.1%であった（PH[redacted]1246試験）[2.6.5.6.1A 項]。CRD[redacted]0178試験[2.6.5.6.1B 項]では、^{14}C-セフトロザンの血清及び血漿蛋白結合率を0.5、5及び50 µg/mL の濃度で検討した。その結果、検討したいずれの動物種でも^{14}C-セフトロザンの蛋白結合率は小さく、血清蛋白結合率はマウスで7.35%～9.64%、ラットで8.10%～11.10%、イヌで15.96%～17.48%及びヒトで14.57%～16.76%であった。ヒト血漿蛋白結合率は16.27%～20.84%であり、ヒト血清蛋白結合率よりわずかに高かった。

いずれの動物種においてもセフトロザンの血球移行率は小さかった。CRD[redacted]0179試験で^{14}C-セフトロザンの in vitro での血液／血漿（B/P）濃度比を検討した結果、B/P 濃度比は、マウスで0.61

Confidential

～0.63、ラットで0.62～0.69、イヌで0.55～0.58及びヒトで0.60～0.61であった[2.6.5.8.1A 項]。いずれの動物種でも血球移行率は小さく、マウスで9.2%～13.7%、ラットで6.6%～16.0%、イヌで4.3%～9.1%及びヒトで8.3%～9.8%であり、セフトロザンの血球への移行は少ないことが示唆された。^{14}C-セフトロザンを用いて実施したラット in vivo 試験（CRD[redacted]0008試験）[2.6.5.5.1C 項]において投与後5分～96時間の B/P 濃度比は0.60～0.81であり、ラットにおける in vitro の B/P 濃度比（0.62～0.69）と類似していた。

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]。

2.6.4.4.2　　タゾバクタム

タゾバクタムの分布について承認時に十分に評価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分布試験を実施しなかった。

2.6.4.4.3　　タゾバクタム M1

タゾバクタムの分布について承認時に十分に評価されていることから、動物を用いたタゾバクタムの M1代謝物の新たな分布試験を実施しなかった。

2.6.4.4.4　　セフトロザン／タゾバクタム

セフトロザン及びタゾバクタムはいずれも蛋白結合率が低く、各化合物の組織分布プロファイルを考えると、セフトロザンとタゾバクタムを併用した際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。

2.6.4.5　　代謝

2.6.4.5.1　　セフトロザン

セフトロザンについて in vitro での代謝プロファイルの評価は実施しなかった。また、in vivo 試験でセフトロザンをラットに単回静脈内投与したとき、セフトロザンはほとんど代謝されなかった。血液、尿、胆汁、糞及び腎臓中に検出された代謝物はいずれも微量で、それぞれ投与した放射能の5.1%未満であった。

セフトロザンによる CYP の阻害及び誘導を in vitro で評価した結果、1000 µg/mL までの濃度で CYP1A2、2B6及び3A4の3分子種の CYP を誘導せず、6000 µg/mL までの濃度で CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4の7分子種の CYP 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。セフトロザンは、ヒト初代肝細胞において、臨床用量での血漿中薬物濃度を超える1000 µg/mL の濃度で、CYP1A2と CYP2B6の活性及び mRNA 発現量並びに CYP3A4の mRNA 発現量を減少させた。この1000 µg/mL という濃度は、014試験及び013試験での日本人 cUTI 及び cIAI 患者のセフトロザンの C_{max}（67.8 µg/mL）の約15倍に相当する[2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。したがって、セフトロザン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

C Confidential

い。

2.6.4.5.1.1　　In vivo 代謝

Sprague Dawley ラットにセフトロザンを静脈内投与したとき、セフトロザンはほとんど代謝されなかった。雄ラットを用いた in vivo 試験（CRD[redacted]0008試験、CRD[redacted]0009試験）で生理的条件下でのセフトロザンの代謝物プロファイルを検討した。CRD[redacted]0008試験で^{14}C-セフトロザンを雄 Sprague Dawley ラットに20 mg/kg の用量で単回静脈内投与し[2.6.5.3.1E 項]、血漿、尿、糞及び胆汁を採取した[2.6.5.13.1B 項] [2.6.5.14.1A 項]。さらに CRD[redacted]0009試験で採取した試料中のセフトロザンの代謝物プロファイルを HPLC 法により分析した[2.6.5.9.1A 項]。

セフトロザンをラットに単回静脈内投与したとき、血漿、尿、糞又は胆汁で未変化体及び11種類の構造未同定の代謝物が検出された。セフトロザン投与後5及び15分に1種類の代謝物（MH-3）が血漿中に検出されたが、血漿中総放射能の0.7%以下であった。投与後8時間以内に投与した放射能の94.1%が尿中に排泄され、投与した放射能の81.4%は未変化体であった。尿中には合計8種類の構造未同定の代謝物（MH-3、MH-4、MH-6、MH-7、MH-8、MH-9、MH-10及び MH-13）が検出され、それぞれ投与した放射能の5.1%以下であった。投与後48時間までに糞中で検出されたのは未変化体のみで、投与した放射能の1.0%であった。投与後8時間までに胆汁中に排泄された放射能のほとんどは未変化体（投与した放射能の0.2%）であった。4種類の構造未同定の代謝物（MH-5、MH-10、MH-11及び MH-12）も検出されたが、いずれも未変化体の1/10以下であった。分析した生体試料中に検出された代謝物濃度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、各代謝物の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存在しないことが示唆された。

セフトロザンが高濃度に腎臓に分布することを考慮し[2.6.4.4.1 項]、CRD[redacted]0008試験のラット腎臓ホモジネートを用いて、腎臓中代謝物プロファイルを HPLC 法により分析した（CRD[redacted]0010試験）[2.6.5.9.1B 項]。その結果、腎臓ではセフトロザンの未変化体及び4種類の未同定代謝物（MH-1、MH-2、MH-7及び MH-11）が検出された。セフトロザン投与後5分の腎臓中の未変化体の割合はホモジネート中総放射能の80.9%であり、代謝物 MH-1、MH-2及び MH-11の割合はそれぞれ総放射能の4.3%、0.7%及び2.0%であった。投与後15分では、未変化体は総放射能の81.6%を占め、MH-1、MH-7及び MH-11はそれぞれ1.2%、3.4%及び1.1%で、MH-2は検出されなかった。以後、投与後96時間までのいずれの試料採取時点でも、代謝物は検出されなかった。

以上のラットでの結果から、セフトロザンは in vivo でほとんど代謝されないことが示唆された。

2.6.4.5.1.2　　CYP の誘導及び阻害

母集団薬物動態モデルから推定した014試験及び013試験の日本人 cUTI 及び cIAI 患者におけるセフトロザンの C_{max} に基づいて、セフトロザンによる CYP を介した薬物相互作用の可能性を評

C Confidential

価した[2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

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、in vitro のヒト肝ミクロソームを用いた検討において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4を阻害せず、ヒト初代肝細胞を用いた検討で CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった。一方、ヒト初代肝細胞を用いた検討で、セフトロザンの臨床用量での血漿中薬物濃度を超える1000 µg/mL の濃度で、CYP1A2と CYP2B6の活性及び mRNA 発現量並びに CYP3A4の mRNA 発現量を減少させた。この1000 µg/mL という濃度は、014試験及び013試験での臨床用量（セフトロザンとして1000 mg）における日本人 cUTI 及び cIAI 患者の C_{max}（67.8 µg/mL）の約15倍に相当する[2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。したがって、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と考えられる。

薬物相互作用ガイドライン［医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）平成26年7月8日；Guideline on the Investigation of Drug Interactions（EMA）、最終版、2013年； Guidance for Industry - Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations（FDA）、Draft、2012年］に準拠してセフトロザンが薬物相互作用を引き起こす可能性を in vitro で検討した。

セフトロザンが CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4を可逆的又は時間依存的に阻害する可能性について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。その結果、セフトロザンは検討した最高濃度の6000 µg/mL まで、いずれの CYP 分子種に対しても可逆的阻害作用を示さなかった（CXA101-P-001試験、CX.101.DM.009試験）[2.6.5.12.1A 項] [2.6.5.12.1B 項]。ただし、6000 µg/mL では、複数の CYP 分子種で5%～32%の軽度の阻害作用がみられた。この検討に用いた6000 µg/mL という濃度は、日本人 cUTI 及び cIAI 患者における臨床用量でのセフトロザンの C_{max}（67.8 µg/mL）の約88倍に相当する。セフトロザンは、時間依存的な CYP 阻害の検討において、最高濃度6000 µg/mL でのプレインキュベーション後でも、検討した7種類の CYP 分子種のいずれの IC_{50}値のシフトはみられなかった（CX.101.DM.017試験）[2.6.5.12.1C 項]。

非結合型薬物の阻害定数 K_i を算出するため、セフトロザンのヒト肝ミクロソーム蛋白に対する蛋白結合率を推定した。1000 µg/mL の濃度でのセフトロザンのヒト肝ミクロソーム蛋白に対する結合率は21%であった（CX.101.DM.014試験）[2.6.5.16.1A 項]。

セフトロザンは、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった。セフトロザンが CYP1A2、2B6及び3A4を誘導する可能性について、無血清条件下、ヒト初代肝細胞を用いて in vitro で検討した。その結果、セフトロザンを最高濃度1000 µg/mL で72時間ヒト初代肝細胞に曝露したとき、検討したいずれの CYP 分子種でも CYP の誘導は認められなかった（CX.101.DM.001試験、CX.101.DM.002試験、CX.101.DM.013試験、CX.101.DM.021試験）[2.6.5.12.1D 項] [2.6.5.12.1E 項] [2.6.5.12.1F 項] [2.6.5.12.1G 項]。CYP の誘導はみられなかったが、セフトロザンは、1000 µg/mL の濃度で、検討した3例全例の細胞で、CYP1A2活性を溶媒対照値の0.39～1.1倍に、CYP1A2の mRNA 発現量を0.27～0.76倍に減少させた（CX.101.DM.001試験、CX.101.DM.002試験）[2.6.5.12.1D 項] [2.6.5.12.1E 項]。CYP2B6については、セフトロザンを1000 µg/mL で72時間、ヒト初代肝細胞に曝露させたとき、検討した6例中4例の細胞において、CYP2B6活性を0.60～0.79倍に減少させ、6例中3例の細胞にお

C Confidential

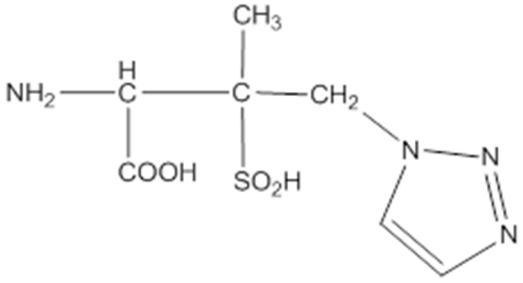
いて、CYP2B6の mRNA 発現量を溶媒対照値の0.36～0.81倍に減少させた（CX.101.DM.013試験、CX.101.DM.021試験）[2.6.5.12.1F 項] [2.6.5.12.1G 項]。さらに、CYP3A4については、セフトロザンは、1000 µg/mL の濃度で、検討した3例中1例の細胞において、CYP3A4の mRNA 発現量を溶媒対照値の0.26倍に減少させた（CX.101.DM.002試験）[2.6.5.12.1E 項]。この検討に用いた1000 µg/mL という濃度は、日本人 cUTI 及び cIAI 患者における臨床用量でのセフトロザンの C_{max}（67.8 µg/mL）の約15倍に相当する[2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

以上の in vitro での CYP 阻害及び誘導試験の結果から、セフトロザン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。なお、セフトロザンとタゾバクタムの併用による、臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）において、セフトロザンとタゾバクタムはCYP1A2及び CYP3A4のプローブ基質の薬物動態に影響を与えなかった[2.7.2 項]。

2.6.4.5.2　タゾバクタム

タゾバクタムはほとんど代謝されず、1種類の代謝物 M1のみが生成する[図 2.6.4-3]。なお、タゾバクタム M1は薬理活性を示さない[資料4.3: 201]。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、in vitro で検討した最高濃度1250 µg/mL 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]。また、最高濃度2000 µg/mL まで、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び2D6に対して可逆的阻害作用は認められなかった。タゾバクタムは、1000 µg/mL の濃度で、CYP3A4を25%～59%可逆的に阻害し、IC_{50}値は500 µg/mL 超であった。検討に用いた500及び1000 µg/mL という濃度は、014試験及び013試験での臨床用量（タゾバクタムとして500 mg）における日本人 cUTI 及び cIAI 患者でのタゾバクタムの C_{max}（18.3 µg/mL）のそれぞれ約27及び55倍に相当する[2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

図 2.6.4-3　タゾバクタム M1 の化学構造式



[資料4.3: 205]

2.6.4.5.2.1　In vivo 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、タゾバクタムの β-ラクタム環の加水分解によって生成し、薬理活性は示さない[資料4.3: 201]。

C Confidential

2.6.4.5.2.2　　CYP の誘導及び阻害

母集団薬物動態モデルから推定した014試験及び013試験の日本人 cUTI 及び cIAI 患者におけるタゾバクタムの C_{max} に基づいて、タゾバクタムによる CYP を介した薬物相互作用の可能性を評価した[2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

タゾバクタムの CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4に対する可逆的な阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した（CX.101.DM.008試験、CX.101.DM.018試験）[2.6.5.12.2A 項][2.6.5.12.2B 項]。その結果、タゾバクタムは、検討した最高濃度2000 μg/mL まで、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び2D6を阻害しなかった。ただし、2000 μg/mL では、CYP1A2、2B6、2C8及び2C9で18%～38%の軽度な阻害作用がみられた。この2000 μg/mL という濃度は、014試験及び013試験で得られた臨床用量での日本人 cUTI 及び cIAI 患者の C_{max}（18.3 μg/mL）の約109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、1000 μg/mL で CYP3A4を25%（基質：テストステロン）～59%（基質：ミダゾラム）阻害し、ミダゾラムを基質に用いたときの IC_{50}及び K_i 値はそれぞれ500 μg/mL 超及び250 μg/mL 超であった（CX.101.DM.008試験）[2.6.5.12.2A 項]。250、500及び1000 μg/mL という濃度は、臨床用量での日本人 cUTI 及び cIAI 患者のタゾバクタムの C_{max}（18.3 μg/mL）のそれぞれ約14、27及び55倍に相当する。非結合薬物の K_i を算出するため、タゾバクタムのヒト肝ミクロソーム蛋白に対する蛋白結合率を推定した。タゾバクタムのヒト肝ミクロソームに対する蛋白結合率は低く、500 μg/mL の濃度で7.8%、1000 μg/mL では結合は認められなかった（0%）（CX.101.DM.014試験）[2.6.5.16.2A 項]。

タゾバクタムが CYP1A2、2B6及び3A4を誘導する可能性について、無血清条件下、ヒト初代肝細胞を72時間 in vitro で培養して検討した（CX.101.DM.007試験、CX.101.DM.020試験）[2.6.5.12.2C 項] [2.6.5.12.2D 項]。その結果、タゾバクタムは、最高濃度1250 μg/mL まで、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった。この検討に用いた1250 μg/mL という濃度は、014試験及び013試験で得られた臨床用量での日本人 cUTI 及び cIAI 患者の C_{max}（18.3 μg/mL）の約68倍に相当する[2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。CYP の誘導はみられなかったが、タゾバクタムは、1250 μg/mL の濃度で、CYP1A2 と CYP2B6 の mRNA 発現量及び酵素活性を溶媒対照と比較して減少させた（CX.101.DM.020試験）[2.6.5.12.2D 項]。mRNA 発現量は、検討した3例中全例の細胞で、CYP1A2で溶媒対照値の0.46～0.75倍、CYP2B6で溶媒対照値の0.60～0.67倍であった。また、1250 μg/mL の濃度で CYP3A4の mRNA 発現量は溶媒対照値と比較して0.44～0.71倍に減少したが、CYP3A4活性は減少しなかった（CX.101.DM.020試験）[2.6.5.12.2D 項]。

これらの結果から、タゾバクタム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。なお、セフトロザンとタゾバクタムの併用による、臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）において、セフトロザンとタゾバクタムは CYP1A2及び CYP3A4のプローブ基質の薬物動態に影響を与えなかった[2.7.2 項]。

2.6.4.5.3　　タゾバクタム M1

日本人患者におけるタゾバクタム M1代謝物の曝露量は推定していないことから、CXA-EB-13-05試験の日本人健康被験者におけるタゾバクタム M1代謝物の C_{max} に基づいて、タゾ

C Confidential

バクタム M1による CYP を介した薬物相互作用の可能性を評価した[2.7.2 項] [資料5.3.3.1.5: 13-05]。

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、最高濃度150 μg/mL まで、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4を阻害せず[2.6.5.12.3A 項]、最高濃度75 μg/mL まで、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった[2.6.5.12.3B 項]。75及び150 μg/mL という濃度は、cUTI 及び cIAI 治療での MK-7625A の臨床用量1500 mg におけるタゾバクタム M1の C_{max}（0.61 μg/mL）の約246及び123倍に相当する（CXA-EB-13-05試験）[2.7.2 項] [資料5.3.3.1.5: 13-05]。一方、タゾバクタム M1は、ヒト初代肝細胞において、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。

タゾバクタム M1が CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4を可逆的に阻害する可能性について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した（CX.101.DM.011試験）[2.6.5.12.3A 項]。その結果、タゾバクタム M1は、検討した最高濃度150 μg/mL まで、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4を阻害しなかった。ただし、150 μg/mL では、CYP2B6及び2D6で22%～24%の軽度の阻害作用がみられた。この150 μg/mL という濃度は、臨床用量での日本人健康被験者のタゾバクタム M1の C_{max}（0.61 μg/mL）の約246倍に相当する。非結合型薬物の K_i を算出するため、タゾバクタム M1のヒト肝ミクロソーム蛋白に対する蛋白結合率を推定した。タゾバクタム M1は3 μg/mL の濃度でヒト肝ミクロソームに結合しなかった（CX.101.DM.014試験）[2.6.5.16.3A 項]。

タゾバクタム M1が CYP1A2、2B6及び3A4を誘導する可能性について、無血清条件下、ヒト初代肝細胞を5、30、及び75 μg/mL の濃度で72時間 in vitro で培養して検討した（CX.101.DM.010試験）[2.6.5.12.3B 項]。その結果、タゾバクタム M1は、最高濃度75 μg/mL まで、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった。この濃度は、CXA-EB-13-05試験で得られた臨床用量での日本人健康被験者のタゾバクタム M1の C_{max}（0.61 μg/mL）の約123倍に相当する[2.7.2 項] [資料5.3.3.1.5: 13-05]。CYP の誘導はみられなかったが、タゾバクタム M1は、CYP1A2、2B6及び3A4の活性及び mRNA 発現量を濃度依存的に減少させた。検討した3例の細胞で CYP1A2活性は、30及び75 μg/mL の濃度で溶媒対照値のそれぞれ0.28及び0.16倍、CYP2B6活性は、それぞれ0.21及び0.11倍、CYP3A4活性はそれぞれ0.73及び0.67倍に低下した細胞がみられた。また、CYP1A2の mRNA 発現量は、30及び75 μg/mL 濃度で溶媒対照値のそれぞれ0.3及び0.15倍、CYP2B6の mRNA 発現量は、それぞれ0.16及び0.062倍、CYP3A4の mRNA 発現量はそれぞれ0.62及び0.47倍に低下した細胞がみられた。検討に用いた30及び75 μg/mL という濃度は、臨床用量での日本人健康被験者のタゾバクタム M1の C_{max}（0.61 μg/mL）のそれぞれ約49及び123倍に相当する。

これらの結果から、タゾバクタム M1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。なお、セフトロザンとタゾバクタムの併用による、臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）において、セフトロザンとタゾバクタムは CYP1A2及び3A4のプローブ基質の薬物動態に影響を与えなかった [2.7.2 項]。

C Confidential

2.6.4.5.4　　セフトロザン／タゾバクタム

セフトロザンはほとんど代謝されないことから、セフトロザンをタゾバクタムと併用投与してもセフトロザンの薬物動態は変化しないと考えられる。したがって、セフトロザンとタゾバクタムを併用した際の代謝試験は実施しなかった。

2.6.4.6　　排泄

2.6.4.6.1　　セフトロザン

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。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24時間までに投与量の76.2%が尿中に排泄され、そのほとんど（75.8%）は投与後3時間以内に排泄された（PH[redacted]1244試験）[2.6.5.13.1A 項]。同様に、^{14}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、屍体に0.2%、ケージ洗浄液に0.1%の放射能が検出された（CRD[redacted]0008試験）[2.6.5.13.1B 項] [資料4.2.2.2.5]。投与した放射能の大部分は投与後24時間以内に尿中に排泄され、24時間までの累積で、投与した放射能の94.9%～95.2%が尿中に、0.4%が胆汁中に、0.1%～1.6%が糞中に排泄された[2.6.5.13.1B 項] [2.6.5.14.1A 項]。投与後8時間以内に投与した放射能の93.7%～94.1%は尿中に排泄され[2.6.5.13.1B 項] [2.6.5.14.1A 項]、尿中に排泄された放射能のほとんどは未変化体であり、投与した放射能の81.4%はセフトロザンの未変化体であった（CRD[redacted]0009試験）[2.6.5.9.1A 項]。

セフトロザンをイヌに単回静脈投与したときの主な排泄経路も腎臓からの排泄であった。投与後24時間までに累積で76.84%のセフトロザンがイヌの尿中に排泄され、投与後3時間以内に66.97%が排泄された（PH[redacted]1583試験）[2.6.5.13.1C 項]。

これらの結果から、セフトロザンを静脈内投与したときのセフトロザンの主要排泄経路が腎排泄で、未変化体として排泄されることを示している。

動物でのセフトロザン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報告されている[資料4.3: 208] [資料4.3: 210]。

2.6.4.6.2　　タゾバクタム

タゾバクタムの排泄について既に承認時に十分に評価されていることから、タゾバクタムの新たな排泄試験を実施しなかった。なお、ヒトにおけるタゾバクタムの排泄は、主に腎排泄によるものである[2.7.2 項] [資料4.3: 211] [資料4.3: 212] [資料4.3: 213]。

2.6.4.6.3　　タゾバクタム M1

タゾバクタムの排泄について既に承認時に十分に評価されていることから、タゾバクタム M1代謝物の排泄試験を実施しなかった。なお、ヒトにおけるタゾバクタム M1の排泄は、主に腎排泄によるものである [2.7.2 項] [資料4.3: 212] [資料4.3: 213]。

C Confidential

2.6.4.6.4　　セフトロザン／タゾバクタム

併用したセフトロザンとタゾバクタムの排泄は、各化合物を単独で投与したときと比較して変化しないと考えられることから、セフトロザンとタゾバクタムを併用した際の排泄試験は実施しなかった。タゾバクタムとセフトロザンはいずれも腎臓から糸球体ろ過（非飽和性過程）で排泄される。また、タゾバクタムは腎上皮を介した輸送でも排泄されるが[資料4.3: 212]、セフトロザンはこのような輸送経路を介した排泄はない[2.6.4.8.1 項]。

2.6.4.7　　薬物動態学的薬物相互作用

ラット及びイヌにセフトロザンとタゾバクタムを併用投与したとき、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[2.6.4.3.1.3 項]。

セフトロザンとタゾバクタムを併用でラットに反復静脈内投与（CXA201-T-001試験）[2.6.5.4.3A 項]並びにビーグル犬に単回静脈内投与（CXA201-P-001試験）[2.6.5.3.3C 項]及び反復静脈内投与（CXA201-T-005試験）[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。

ラット及びイヌにセフトロザン／タゾバクタムを10/5 mg/kg～1000/500 mg/kg の用量で単回又は反復静脈内投与したとき、セフトロザン及びタゾバクタムのいずれの薬物動態も、各化合物を対応する用量で単独投与したときのそれぞれの薬物動態と比較して差がみられなかった[2.6.4.3.1 項]。

タゾバクタムは、Sprague Dawley ラットに皮下及び腹腔内経路で単独投与しても、セフトロザンと併用投与しても、C_{max} 及び AUC は類似していた（CX.101.PK.005試験）[2.6.5.3.3B 項]。

2.6.4.8　　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　　トランスポーター

2.6.4.8.1.1　　セフトロザン

母集団薬物動態モデルから推定した014試験及び013試験の日本人 cUTI 及び cIAI 患者におけるセフトロザンの C_{max} に基づいて、セフトロザンによる薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を評価した[2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

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薬物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、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP、BSEP、MATE1、MATE2-K 及び MRP2を阻害する可能性について in vitro で検討した。またヒト P-gp 及び BCRP の基質認識性についても検討した。セフトロザンの腎クリアランスは糸球体ろ過量と同程度で、尿細管分泌による寄与はないことが示唆されたため、腎臓に発現するトランスポーターである OCT2、OAT1及び OAT3の基質認識性は検討しなかった（CXA-101-01試験、CXA-101-02試験）[2.7.2 項]。セフトロザンの OAT1、OAT3、OCT2、OCT1、OATP1B1及び OATP1B3に対する阻害試験は、それぞれのトランスポーターを安定的に発現させたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）

C Confidential

由来細胞又はヒト胎児由来腎臓（HEK）293細胞を用いて実施した。P-gp 及び BCRP の阻害及び基質認識性の評価は、Caco-2細胞及び MDR1-LLC-PK1細胞を用いて実施した。BSEP 及び MRP2 の阻害作用は、それぞれのバキュロウイルスによりトランスポーターを発現させた昆虫細胞の反転膜小胞を用いて検討した。MATE1及び2-K の阻害は、CHO 細胞又はイヌ腎尿細管上皮 II 細胞を用いて検討した。

セフトロザンは、いずれのトランスポーターに対しても、1000 μg/mL（MRP2）～2500 μg/mL（MRP2以外の全トランスポーター）までの濃度で阻害しなかった（CX.101.DM.004試験、CX.101.DM.019試験、CX.101.DM.015試験）[2.6.5.16.1B 項] [2.6.5.16.1C 項] [2.6.5.16.1D 項]。なお、OATP1B3、OAT1、OCT1及び OCT2に対しては1000 μg/mL の濃度で15%～36%の阻害作用がみられた（CX.101.DM.004試験）[2.6.5.16.1B 項]。しかし、それより高い2500 μg/mL の濃度では、OATP1B3及びOAT1に対してそれぞれ25%及び23%の軽度の阻害作用を示し（CX.101.DM.019試験）[2.6.5.16.1C 項]、高濃度での阻害作用の増強はないことを確認した。また、セフトロザンは、3、10、100及び1000 μg/mL の濃度で、ヒト P-gp 及び BCRP により輸送されなかった（CX.101.DM.015試験）[2.6.5.16.1D 項]。なお、セフトロザンは、2500 μg/mL の濃度まで用量依存的に MATE1及び MATE2-K に対して阻害作用を示した。MATE1及び MATE2-K に対する阻害率は、最高でそれぞれ32.5%及び39.8%であり、IC_{50}値はそれぞれ2500 μg/mL 超であった（CX.101.DM.023試験）[2.6.5.16.1E 項]。検討に用いた1000及び2500 μg/mL という濃度は、014試験及び013試験での日本人 cUTI 及び cIAI 患者のセフトロザンの C_{max}（67.8 μg/mL）のそれぞれ約15及び37倍に相当する[2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

これらの結果から、セフトロザンが臨床用量での血漿中薬物濃度で、薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

2.6.4.8.1.2　　タゾバクタム

母集団薬物動態モデルから推定した014試験及び013試験の日本人 cUTI 及び cIAI 患者におけるタゾバクタムの C_{max} に基づいて、タゾバクタムによる薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を評価した[2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

タゾバクタムは、in vitro において、ヒト OAT1及び OAT3を阻害するとともに、これらの基質でもあった。タゾバクタムが、ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP 及び BSEP を阻害する可能性について in vitro で検討した（CX.101.DM.006試験、CX.101.DM.016試験）[2.6.5.16.2B 項] [2.6.5.16.2C 項]。また、タゾバクタムのヒト P-gp、BCRP、OCT2、OAT1及び OAT3に対する基質認識性についても検討した（CX.101.DM.006試験、CX.101.DM.022試験）[2.6.5.16.2B 項] [2.6.5.16.2D 項]。

タゾバクタムは、最高900 μg/mL の濃度まで、ヒト OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP 及び BSEP を阻害しなかった。この検討に用いた900 μg/mL という濃度は、014試験及び013試験で得られた臨床用量での日本人 cUTI 及び cIAI 患者のタゾバクタムの 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]。なお、タゾバクタムは900 μg/mL で OCT1、OATP1B3及び BCRP に対して8%～27%の軽度の阻害作用がみられた。タゾバクタムは、ヒト OAT1

C Confidential

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 で、ヒト P-gp、BCRP 及び OCT2の基質ではなかったが、OAT1及びOAT3の基質であることが確認された[2.6.5.16.2B 項] [2.6.5.16.2C 項]。このことは、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]。

これらの結果から、タゾバクタムは OAT1及び OAT3を介した薬物相互作用を引き起こす可能性が示された。しかし、セフトロザンとタゾバクタムの併用による臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）において、セフトロザンとタゾバクタムは CYP1A2、CYP3A4及びOAT1/OAT3のプローブ基質の薬物動態に影響を与えなかった[2.7.2 項]。

2.6.4.8.1.3　　タゾバクタム M1

日本人患者におけるタゾバクタム M1代謝物の曝露量は推定していないことから、CXA-EB-13-05試験の日本人健康被験者におけるタゾバクタム M1代謝物の C_{max} に基づいて、タゾバクタム M1による薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を評価した[2.7.2 項] [資料5.3.3.1.5: 13-05]。

タゾバクタム M1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薬物トランスポーターを阻害しなかった。

タゾバクタム M1が、ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP及び BSEP を阻害する可能性について in vitro で検討した。タゾバクタム M1は、最高75 μg/mL の濃度まで、各トランスポーターを介した輸送を阻害しなかった（CX.101.DM.012試験）[2.6.5.16.3B 項]。なお、75 μg/mL の濃度では OAT1がやや阻害された（44%）が、この検討に用いた75 μg/mL という濃度は、CXA-EB-13-05試験で得られた日本人健康被験者のタゾバクタム M1の C_{max}（0.61 μg/mL）の約123倍に相当する[2.7.2 項] [資料5.3.3.1.5: 13-05]。

これらの結果から、タゾバクタム M1が薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

2.6.4.8.2　　新生児薬物動態試験

新生児での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 Sprague Dawley 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による薬物動態試験を実施した。

2.6.4.8.2.1　　セフトロザン

新生児動物を用いたセフトロザン単剤の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.8.2.2　　タゾバクタム

新生児動物を用いたタゾバクタム単剤の薬物動態試験は実施しなかった。

C Confidential

2.6.4.8.2.3　　セフトロザン／タゾバクタム

新生児ラットを用いた14日間投与による毒性試験での適切な用量を設定するため、生後4日の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による薬物動態試験（CX.101.PK.003）を実施した[2.6.5.16.4A 項]。生後4日の雌雄の Sprague Dawley ラットに、セフトロザン／タゾバクタムを100/50、300/150及び600/300 mg/kg の用量で単回皮下投与した。その結果、セフトロザンの $AUC_{0-\infty}$は、雄ラットでそれぞれ386、1250及び2100 μg·hr/mL、雌ラットでそれぞれ429、1340及び2780 μg·hr/mL であった。セフトロザンの C_{max} は、雄ラットでそれぞれ140、406及び781 μg/mL、雌ラットでそれぞれ183、435及び931 μg/mL であった。タゾバクタムの $AUC_{0-\infty}$ は、雄ラットでそれぞれ83.5、281及び595 μg·hr/mL、雌ラットでそれぞれ86.7、348及び621 μg·hr/mL であった。タゾバクタムの C_{max} は、雄ラットでそれぞれ53.1、171及び296 μg/mL、雌ラットでそれぞれ55.3、208及び295 μg/mL であった。セフトロザンとタゾバクタムの AUC 及び C_{max} は検討した用量範囲でほぼ用量に比例して増加し、いずれの化合物の性差は認められなかった[2.6.5.16.4A 項]。

用量設定のための毒性試験においてセフトロザン／タゾバクタムを新生児 Sprague Dawley ラットに反復皮下投与し、そのトキシコキネティクスを検討した（CXA.101.TX.033試験）[2.6.5.16.4B 項]。この試験では、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1000/500 mg/kg の用量で1日1回、14日間反復皮下投与した。トキシコキネティクスの検討は生後17日に行った。その結果、雌雄ラットのセフトロザンの C_{max} はそれぞれ81.5、416及び1280 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ124、657及び2250 μg·hr/mL であった。雌雄ラットのタゾバクタムの C_{max} は32.9、184及び644 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ29.7、145及び641 μg·hr/mL であった。セフトロザンとタゾバクタムの曝露量はほぼ用量に比例して増加し、いずれの化合物の曝露量に性差は認められなかった。

主要な GLP 毒性試験においてセフトロザン／タゾバクタムを新生児 Sprague Dawley ラットに反復投与し、そのトキシコキネティクスを検討した（CX.101.TX.038試験）[2.6.5.16.4C 項]。この試験では、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1000/500 mg/kg の用量で1日1回、28日間反復皮下投与した。トキシコキネティクスの検討は生後4日及び31日に行った。その結果、生後4日及び31日のいずれも、セフトロザンの AUC_{0-last} 及び C_{max} は50～1000 mg/kg/日の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。タゾバクタムの AUC_{0-last} は、生後4日には25～500 mg/kg/日の用量範囲で用量比例性をやや上回って増加する傾向にあったが、用量で標準化した AUC_{0-last} は2倍以内であり、生後4日の C_{max} は用量に比例して増加した。生後31日のタゾバクタムの AUC_{0-last} 及び C_{max} は用量に比例して増加した。生後4日及び31日のセフトロザンとタゾバクタムの AUC_{0-last} 及び C_{max} には、いずれの用量でも性差は認められなかった。セフトロザン及びタゾバクタム曝露量を生後31日と4日で比較したところ、雌雄ラットでいずれの用量でも AUC_{0-last} 及び C_{max} は生後31日の方が生後4日より低く、セフトロザンの生後31日の AUC_{0-last} 及び C_{max} は生後4日のそれぞれ約1/6～1/5及び約1/3～1/2、タゾバクタムの生後31日の AUC_{0-last} 及び C_{max} は生後4日のそれぞれ約1/15～1/9及び約1/4～1/3であった。新生児ラットの腎臓の発達は出生時から離乳以降まで続くため、CL が生後31日まで増加した結果、生後31日の曝露量が生後4日よ

C Confidential

り低くなった可能性が考えられる[資料4.3: 209]。

2.6.4.9　　考察及び結論

セフトロザン及びタゾバクタムは、検討した用量範囲で薬物動態は用量比例性を示し、薬物動態に性差は認められなかった。また、反復投与による曝露量の変化も認められなかった。セフトロザンは、各組織に分布し、蛋白結合率は低かった。また、セフトロザンはほとんど代謝されず、主に腎臓から排泄された。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。各動物種にセフトロザンとタゾバクタムを併用投与したとき、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。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引き起こす可能性は低いことが示された。

セフトロザン単独又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は、高感度で頑健な分析法を用いた in vitro 及び in vivo 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の薬物動態、分布、代謝及び排泄、並びに薬物相互作用の可能性が十分に評価された。

セフトロザンは、単回又は反復静脈内投与したとき、マウス、ラット及びイヌでいずれも広範な用量範囲（10～2000 mg/kg）で薬物動態は用量比例性を示し、薬物動態に性差はなく、反復投与による曝露量の変化も認められなかった。非臨床試験の動物種のいずれにおいても CL は低く（肝血流量の8.5%～24.2%）、分布容積は細胞外液量と同程度であった。

セフトロザンの $t_{1/2}$は、検討した動物種全体で0.18～1.35時間であった。マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて血球移行率は17%未満で、ヒト血漿蛋白結合率は21%未満であった。ラットに静脈内投与後は全身に広く分布し、特に腎臓及び膀胱に分布した。セフトロザンは、ラットに静脈内投与したとき、in vivo ではほとんど代謝されず、主に腎臓から排泄された。

セフトロザンの分布容積は細胞外液量と同程度であることに加え、CL が低く、蛋白にほとんど結合せず、代謝されにくいことから、セフトロザンは遊離型の薬理活性本体が組織に移行しやすいことが示唆され、複雑性腹腔内感染症に対する有効性が期待される。これらの薬物動態的な特徴に加え、主な排泄経路が腎臓であることから、セフトロザンが複雑性尿路感染症の治療にも適していると考えられる。

タゾバクタムは、単回又は反復静脈内投与したとき、薬物動態は用量比例性を示し、性差は認められず、反復投与による曝露量の変化は認められなかった。また、タゾバクタムは、細胞内液又は体内水分量と同程度の分布容積及び比較的短い $t_{1/2}$を示した。ヒト血漿蛋白結合率は約30%であった[資料5.4: 118]。タゾバクタムは1種類の代謝物 M1に代謝されるが、この M1代謝物は薬理活性を示さない[資料4.3: 201]。

タゾバクタムとセフトロザンを2対1の用量比で併用によりラット及びイヌに静脈内投与したとき、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。ラット及びイヌにセフトロザンとタゾバクタムを単独投与したときと併用投与したときの薬物動態は類似していた。

セフトロザン／タゾバクタム及びタゾバクタム M1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。In vitro で認められた CYP1A2、2B6及び3A4並びに／又はヒト

C Confidential

OAT1及び OAT3を介した薬物相互作用は主に予定臨床用量での血漿中薬物濃度を超える濃度におけるものであった。

セフトロザンの臨床用量での薬物濃度を超える1000 µg/mL でヒト初代肝細胞を72時間曝露したとき、CYP1A2と CYP2B6の活性及び mRNA 発現量並びに CYP3A4の mRNA 発現量をやや減少させた。この検討に用いた濃度は、014試験及び013試験での用量（セフトロザンとして1 g）における日本人 cUTI 及び cIAI 患者のセフトロザンの C_{max}（67.8 µg/mL）の約15倍に相当する[2.7.2 項] [資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

タゾバクタムは1000 µg/mL で CYP3A4を25%～59%阻害し、ミダゾラムを基質に用いたときの IC_{50}及び K_i 値はそれぞれ500 µg/mL 超及び250 µg/mL 超であった。検討に用いた250、500及び1000 µg/mL という濃度は、014試験及び013試験で得られた臨床用量での日本人 cUTI 及び cIAI 患者のタゾバクタムの C_{max}（18.3 µg/mL）の約14、27及び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、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 OAT1及び OAT3の基質であることが確認され、このことは、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]。

ヒト初代肝細胞にタゾバクタム M1を5、30及び75 µg/mL の濃度で72時間曝露したとき、タゾバクタム M1は 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、この作用は主に30及び75 µg/mL で認められた。この30及び75 µg/mL という濃度は、CXA-EB-13-05試験で得られた臨床用量での日本人健康被験者のタゾバクタム M1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] [資料5.3.3.1.5: 13-05]。

なお、セフトロザン／タゾバクタムの併用による臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）において、CYP1A2、CYP3A4及び OAT1/OAT3のプローブ基質の薬物動態に影響を与えなかった[2.7.2 項]。したがって、これらの臨床成績は、予定臨床用量においてセフトロザン及びタゾバクタムはこれら CYP 及びトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性がほとんどないことを示している。

以上、セフトロザン単独又はセフトロザンとタゾバクタムを併用したときのセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は、高感度で頑健な分析法を用いた in vitro 及び in vivo 非臨床薬物動態試験で、薬物動態、分布、代謝、及び排泄、並びに薬物相互作用を引き起こす可能性を十分に評価できていると考える。上記の非臨床薬物動態データは、複雑性尿路感染症及び複雑性腹腔内感染症の治療におけるセフトロザン／タゾバクタムの静脈内投与の妥当性を支持するものである。

C Confidential

2.6.4.10　参考文献

[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: 204] Dalla Costa T, Nolting A, Kovar A, Derendorf H. Determination of free interstitial concentrations of piperacillin-tazobactam combinations by microdialysis. J Antimicrob Chemother. 1998; 42(6): 769-78.

[資料4.3: 205] Marunaka T, Maniwa M, Matsushima E, Minami Y. High-performance liquid chromatographic determination of a new β-lactamase inhibitor and its metabolite in combination therapy with piperacillin in biological materials. J Chromatogr. 1988; 431(1): 87-101.

[資料4.3: 206] Ocampo AP, Hoyt KD, Wadgaonkar N, Carver AH, Puglisi CV. Determination of tazobactam and piperacillin in human plasma, serum, bile and urine by gradient elution reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr. 1989; 496(1): 167-79.

[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: 209] Zoetis T, Hurtt ME. Species comparison of anatomical and functional renal development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003; 68(2):111-20.

[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: 211] 第17改正日本薬局方解説書、廣川書店、2016、C2939-43.

[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5.4: 118] Package Insert -Zosyn (Piperacillin and Tazobactam for Injection, USPI), Wyeth Pharmaceuticals, Inc. a subsidiary of Pfizer, Inc., Prescribing Information. 5/2017.

C Confidential

CTD 第 2 部
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5 薬物動態試験概要表

MSD 株式会社

目次

頁

2.6.5　薬物動態試験の概要表 3
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション報告書 16
2.6.5.3　単回投与時の薬物動態 17
2.6.5.3.1　セフトロザン 17
2.6.5.3.2　タゾバクタム 28
2.6.5.3.3　セフトロザン／タゾバクタム 29
2.6.5.4　反復投与 33
2.6.5.4.1　セフトロザン 33
2.6.5.4.2　タゾバクタム 37
2.6.5.4.3　セフトロザン／タゾバクタム 37
2.6.5.5　組織分布 44
2.6.5.5.1　セフトロザン 44
2.6.5.5.2　タゾバクタム 54
2.6.5.5.3　セフトロザン／タゾバクタム 54
2.6.5.6　血清蛋白結合率 55
2.6.5.6.1　セフトロザン 55
2.6.5.6.2　タゾバクタム 56
2.6.5.6.3　セフトロザン／タゾバクタム 56
2.6.5.7　妊娠動物 57
2.6.5.7.1　セフトロザン 57
2.6.5.7.2　タゾバクタム 59
2.6.5.7.3　セフトロザン／タゾバクタム 59
2.6.5.8　その他の分布試験 59
2.6.5.8.1　セフトロザン 59
2.6.5.8.2　タゾバクタム 60
2.6.5.8.3　セフトロザン／タゾバクタム 60
2.6.5.9　In vivo 代謝 61
2.6.5.9.1　セフトロザン 61
2.6.5.9.2　タゾバクタム 64
2.6.5.9.3　セフトロザン／タゾバクタム 64
2.6.5.10　In vitro 代謝 64
2.6.5.11　推定代謝経路 64
2.6.5.12　薬物代謝酵素の阻害／誘導 65

Confidential

2.6.5.12.1　セフトロザン 65
2.6.5.12.2　タゾバクタム 72
2.6.5.12.3　タゾバクタム M1 76
2.6.5.12.4　セフトロザン／タゾバクタム 78
2.6.5.13　排泄 78
2.6.5.13.1　セフトロザン 78
2.6.5.13.2　タゾバクタム 81
2.6.5.13.3　セフトロザン／タゾバクタム 81
2.6.5.14　胆汁中排泄 82
2.6.5.14.1　セフトロザン 82
2.6.5.14.2　タゾバクタム 83
2.6.5.14.3　セフトロザン／タゾバクタム 83
2.6.5.15　薬物相互作用 83
2.6.5.15.1　セフトロザン 83
2.6.5.15.2　タゾバクタム 83
2.6.5.15.3　セフトロザン／タゾバクタム 84
2.6.5.16　その他の試験 85
2.6.5.16.1　セフトロザン 85
2.6.5.16.2　タゾバクタム 91
2.6.5.16.3　タゾバクタム M1 96
2.6.5.16.4　セフトロザン／タゾバクタム 99

C Confidential

2.6.5　薬物動態試験の概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1A セフトロザンの薬物動態試験の一覧

被験物質：セフトロザン

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
in vivo 薬物動態－単回投与					
PK	Mouse (CD-1)	Intravenous	[redacted] Japan	PH[redacted]0332 [評価資料]	[資料4.2.2.2.1][a]
PK	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted] Japan	PH[redacted]1245 [評価資料]	[資料4.2.2.2.2][a]
PK	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted] Japan	PH[redacted]0485 [評価資料]	[資料4.2.2.2.3][a]
PK	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted] Japan	CRD[redacted]0017 （英語版：CRD[redacted]0001） [評価資料]	[資料4.2.2.2.4][a]
PK	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted] apan	CRD[redacted]0008 （英語版：CRD[redacted]0182） [評価資料]	[資料4.2.2.2.5][a]
TK	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted] USA	CX.101.TX.031 [評価資料]	[資料4.2.3.2.6]
PK	Rat (Long Evans)	Intravenous	Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, Massachusetts, USA	CXA.101.PK.001 [評価資料]	[資料4.2.2.2.6][a]

C Confidential

2.6.5.1A セフトロザンの薬物動態試験の一覧（続き）

被験物質：セフトロザン

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
in vivo 薬物動態－単回投与					
PK	Rabbit (New Zealand White)	Intravenous	[redacted] France	CXA201-P-002 [参考資料]	[資料4.2.2.2.7][a]
PK	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted] Japan	PH[redacted]1531 [評価資料]	[資料4.2.2.2.8][a]
PK	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted] Japan	CRD[redacted]0018 （英語版：CRD[redacted]0002） [評価資料]	[資料4.2.2.2.9][a]
PK	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted], Canada	CXA201-P-001 [評価資料]	[資料4.2.2.2.10][a]
in vivo 薬物動態－反復投与					
TK	Mouse (CD-1)	Intravenous	[redacted], USA	CX.101.TK.002 [評価資料]	[資料4.2.2.2.11]
TK	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted] Japan	TX[redacted]3006 (英語版：GLR[redacted]0748) [評価資料]	[資料4.2.3.2.5]
TK	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted] Canada	CXA201-T-001 [評価資料]	[資料4.2.3.2.10]
TK	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted], USA	CX.101.TK.001 [評価資料]	[資料4.2.2.2.12]
TK	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted] Japan	TX[redacted]9054 （英語版：GLR[redacted]0697） [評価資料]	[資料4.2.3.2.7][a]

C Confidential

2.6.5.1A セフトロザンの薬物動態試験の一覧（続き）

被験物質：セフトロザン

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
in vivo 薬物動態－反復投与					
TK	Dog (Beagle)	Intravenous	, USA	CXA201-T-005 [評価資料]	[資料4.2.3.2.11]
TK	Dog (Beagle)	Intravenous	Japan	TX 3013 （英語版：GLR 0729） [評価資料]	[資料4.2.3.2.8]
分布					
Organ Distribution	Mouse (CD-1)	Intravenous	Japan	PH 1095 [評価資料]	[資料4.2.2.3.1][a]
Organ Distribution	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	apan	PH 0485 [評価資料]	[資料4.2.2.2.3][a]
Organ Distribution	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	apan	CRD 0008 （英語版：CRD 0182） [評価資料]	[資料4.2.2.2.5][a]
Organ Distribution	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	Japan	PH 1094 [評価資料]	[資料4.2.2.3.2][a]
Organ Distribution	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	Japan	PH 1092 [評価資料]	[資料4.2.2.3.3][a]
Organ Distribution	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	Japan	ME 0101 [評価資料]	[資料4.2.2.3.4][a]
Organ Distribution	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	Japan	CRD 0342 （英語版：CRD 0003） [評価資料]	[資料4.2.2.3.5][a]

C Confidential

2.6.5.1A セフトロザンの薬物動態試験の一覧（続き）

被験物質：セフトロザン

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
分布					
Organ Distribution	Rabbit (New Zealand White)	Intravenous	[redacted], France	CXA201-P-002 [参考資料]	[資料4.2.2.2.7][a]
Organ Distribution	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted] Japan	CRD[redacted]0343 （英語版：CRD[redacted]0004） [評価資料]	[資料4.2.2.3.6][a]
Organ Distribution	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted] Japan	TX[redacted]9054 （英語版：GLR[redacted]0697） [評価資料]	[資料4.2.2.3.7][a]
血清蛋白結合率					
Serum Protein Binding	Mouse, rat, or dog serum or human serum albumin	In vitro	[redacted] Japan	PH[redacted]1246 [評価資料]	[資料4.2.2.3.7][a]
Protein Binding	Mouse, rat, dog, and human serum, and human plasma	In vitro	[redacted] Japan	CRD[redacted]0178 （英語版：CRD[redacted]0181） [評価資料]	[資料4.2.2.3.8][a]
Transfer to Blood Cells	Mouse, rat, dog, and human blood	In vitro	[redacted] Japan	CRD[redacted]0179 （英語版：CRD[redacted]0180） [評価資料]	[資料4.2.2.3.9][a]
妊娠動物を用いた分布試験					
TK	Mouse (CD-1)	Intravenous	[redacted], USA	CX.101.TK.002 [評価資料]	[資料4.2.2.2.11]
TK	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted], USA	CX.101.TK.001 [評価資料]	[資料4.2.2.2.12]

C Confidential

2.6.5.1A セフトロザンの薬物動態試験の一覧（続き）

被験物質：セフトロザン

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
代謝					
Composition of Metabolites	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted]apan	CRD[redacted]0009 （英語版：CRD[redacted]0183） [評価資料]	[資料4.2.2.4.1][a]
Composition of Metabolites	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted]apan	CRD[redacted]0010 （英語版：CRD[redacted]0184） [評価資料]	[資料4.2.2.4.2][a]
P450 Inhibition	Human liver microsomes	In vitro	[redacted], USA	CXA101-P-001 [評価資料]	[資料4.2.2.4.3][a]
P450 Inhibition	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]USA	CX.101.DM.009 [評価資料]	[資料4.2.2.4.4][a]
P450 Inhibition	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]USA	CX.101.DM.017 [評価資料]	[資料4.2.2.4.5][a]
P450 Induction	Human hepatocytes	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.001 [評価資料]	[資料4.2.2.4.6][a]
P450 Induction	Human hepatocytes	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.002 [評価資料]	[資料4.2.2.4.7][a]
P450 Induction	Human hepatocytes	In vitro	[redacted]USA	CX.101.DM.013 [評価資料]	[資料4.2.2.4.8][a]

C Confidential

2.6.5.1A セフトロザンの薬物動態試験の一覧（続き）

被験物質：セフトロザン

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
代謝					
P450 Induction	Human hepatocytes	In vitro	[redacted] USA	CX.101.DM.021 [評価資料]	[資料4.2.2.4.9][a]
排泄					
Excretion	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted] Japan	PH[redacted]1244 [評価資料]	[資料4.2.2.5.1][a]
Excretion	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted] Japan	CRD[redacted]0008 （英語版：CRD[redacted]0182） [評価資料]	[資料4.2.2.2.5][a]
Excretion	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted] Japan	PH[redacted]1583 [評価資料]	[資料4.2.2.5.2][a]
薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）					
該当なし					
その他の薬物動態試験					
Microsome Binding	Human liver microsomes	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.014 [評価資料]	[資料4.2.2.7.1][a]
Transporter Inhibition	CHO or HEK293 cells	In vitro	[redacted] Hungary	CX.101.DM.004 [評価資料]	[資料4.2.2.7.2][a]
Transporter Inhibition	CHO or Flp-In-293 cells	In vitro	[redacted], Hungary	CX.101.DM.019 [評価資料]	[資料4.2.2.7.3][a]

C Confidential

2.6.5.1A セフトロザンの薬物動態試験の一覧（続き）

被験物質：セフトロザン

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
その他の薬物動態試験					
Transporter Inhibition/Substrate	Caco-2 and MDR1-LLC-PK1 cells; insect cell membrane vesicles	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.015 [評価資料]	[資料4.2.2.7.4][a]
Transporter Inhibition	CHO or MDCKII cells	In vitro	[redacted] Hungary	CX.101.DM.023 [評価資料]	[資料4.2.2.7.5][a]

a Not performed to Good Laboratory Practice (GLP) standards.
Abbreviations: CHO = Chinese hamster ovary; HEK = Human embryonic kidney; MDCKII = Madine-Darby canine kidney; MDR1 = Multi drug resistance protein 1; PK = pharmacokinetics; TK = toxicokinetics.

C Confidential

2.6.5.1B タゾバクタムの薬物動態試験の一覧

被験物質：タゾバクタム

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
in vivo 薬物動態－単回投与					
PK	Rat (Sprague Dawley)	SC or IP	[redacted], USA	CX.101.PK.005 [評価資料]	[資料4.2.2.2.13][a]
PK	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted], Canada	CXA201-P-001 [評価資料]	[資料4.2.2.2.10][a]
in vivo 薬物動態－反復投与					
TK	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted], Canada	CXA201-T-001 [評価資料]	[資料4.2.3.2.10]
TK	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted], USA	CXA201-T-005 [評価資料]	[資料4.2.3.2.11]
分布					
該当なし					
代謝					
P450 Inhibition	Human liver microsomes	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.008 [評価資料]	[資料4.2.2.4.10][a]
P450 Inhibition	Human liver microsomes	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.018 [評価資料]	[資料4.2.2.4.11][a]
P450 Induction	Human hepatocytes	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.007 [評価資料]	[資料4.2.2.4.12][a]

C Confidential

2.6.5.1B タゾバクタムの薬物動態試験の一覧（続き）

被験物質：タゾバクタム

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
代謝					
P450 Induction	Human hepatocytes	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.020 [評価資料]	[資料4.2.2.4.13][a]
排泄					
タゾバクタムについて排泄試験は実施しなかった。					
薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）					
該当なし					
その他の薬物動態試験					
Microsome Binding	Human liver microsomes	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.014 [評価資料]	[資料4.2.2.7.1][a]
Transporter Inhibition/Substrate Potential	CHO or HEK293 cells	In vitro	[redacted], Hungary	CX.101.DM.006 [評価資料]	[資料4.2.2.7.6][a]
Transporter Inhibition Potential	Caco-2 and MDR1-LLC-PK_1 cells; insect cell membrane vesicles	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.016 [評価資料]	[資料4.2.2.7.7][a]
Transporter Substrate Potential	Caco-2 cells	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.022 [評価資料]	[資料4.2.2.7.8][a]

[a] Not performed to Good Laboratory Practice (GLP) standards.
Abbreviations: CHO = Chinese hamster ovary; HEK = Human embryonic kidney; IP = intraperitoneal; MDR1 = Multi drug resistance protein 1; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetics.

C Confidential

2.6.5.1C タゾバクタム M1 の薬物動態試験の一覧

被験物質：タゾバクタム M1

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
in vivo 薬物動態－単回投与					
タゾバクタム M1について単回投与試験は実施しなかった。					
in vivo 薬物動態－反復投与					
タゾバクタム M1について反復投与試験は実施しなかった。					
分布					
タゾバクタム M1について分布試験は実施しなかった。					
代謝					
P450 Inhibition	Human liver microsomes	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.011 [評価資料]	[資料4.2.2.4.14][a]
P450 Induction	Human hepatocytes	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.010 [評価資料]	[資料4.2.2.4.15][a]
排泄					
タゾバクタム M1について排泄試験は実施しなかった。					
薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）					
タゾバクタム M1について薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。					

C Confidential

2.6.5.1C タゾバクタム M1 の薬物動態試験の一覧（続き）

被験物質：タゾバクタム M1

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
その他の薬物動態試験					
Microsome Binding	Human liver microsomes	In vitro	[redacted], USA	CX.101.DM.014 [評価資料]	[資料4.2.2.7.1][a]
Transporter Inhibition	CHO or HEK293;Caco-2 or MDCKII-BCRP cells or MDCKII-MDR1 cells	In vitro	[redacted], Hungary	CX.101.DM.012 [評価資料]	[資料4.2.2.4.16][a]

a Not performed to Good Laboratory Practice (GLP) standards.
Abbreviations: CHO = Chinese hamster ovary; HEK = Human embryonic kidney; MDCKII - BCRP = Madine-Darby canine kidney - breast cancer resistance protein; MDCKII-MDR1 = Madine-Darby canine kidney-multidrug resistance protein1; P450 = cytochrome P450

C Confidential

2.6.5.1D セフトロザン／タゾバクタムの薬物動態試験の一覧

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
in vivo 薬物動態－単回投与					
PK	Rat (Sprague Dawley)	SC	Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, Massachusetts, USA	CX.101.PK.002 [評価資料]	[資料4.2.2.2.14][a]
PK	Rat (Sprague Dawley)	SC or IP	[redacted], USA	CX.101.PK.005 [評価資料]	[資料4.2.2.2.13][a]
PK	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted] Canada	CXA201-P-001 [評価資料]	[資料4.2.2.2.10][a]
in vivo 薬物動態－反復投与					
TK	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted], Canada	CXA201-T-001 [評価資料]	[資料4.2.3.2.10]
TK	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted] USA	CXA201-T-005 [評価資料]	[資料4.2.3.2.11]
分布					
タゾバクタムとセフトロザンの併用で分布試験は実施しなかった。					
代謝					
タゾバクタムとセフトロザンの併用で代謝試験は実施しなかった。					
排泄					
タゾバクタムとセフトロザンの併用で排泄試験は実施しなかった。					

C Confidential

2.6.5.1D セフトロザン／タゾバクタムの薬物動態試験の一覧（続き）

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

試験の種類	試験系	投与方法／試験方法	実施施設	試験報告書番号	記載箇所
薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）					
PK	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted] Canada	CXA201-P-001 [評価資料]	[資料4.2.2.2.10][a]
TK	Rat (Sprague Dawley)	Intravenous	[redacted], Canada	CXA201-T-001 [評価資料]	[資料4.2.3.2.10]
TK	Dog (Beagle)	Intravenous	[redacted] USA	CXA201-T-005 [評価資料]	[資料4.2.3.2.11]
その他の薬物動態試験					
PK	PND4 Neonatal Rat (Sprague Dawley)	SC	[redacted], USA	CX.101.PK.003 [評価資料]	[資料4.2.2.7.9][a]
TK	PND4 Neonatal Rat (Sprague Dawley)	SC	[redacted], USA	CXA.101.TX.033 [評価資料]	[資料4.2.2.7.10][a]
TK	PND4 Neonatal Rat (Sprague Dawley)	SC	[redacted] USA	CX.101.TX.038 [評価資料]	[資料4.2.2.7.11]

a Not performed to Good Laboratory Practice (GLP) standards.
Abbreviations: IP = intraperitoneal; PK = pharmacokinetics; PND = postnatal day; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetics.

C Confidential

2.6.5.2　　分析方法及びバリデーション報告書

セフトロザン及びタゾバクタムの非臨床薬物動態試験で用いられた分析方法の一覧を[2.6.4.2 項]に示した。

C Confidential

2.6.5.3　単回投与時の薬物動態

2.6.5.3.1　セフトロザン

2.6.5.3.1A　Ceftolozane Absorption: Single-Dose, Mouse: Blood Plasma Concentrations of FR264205 (Ceftolozane) in Mice (20 mg/kg, IV) (Study PH[redacted]0332)

被験物質：セフトロザン

Blood Plasma Concentrations of FR264205 in Mice (20 mg/kg, IV)	Module/Study Number: [資料4.2.2.2.1]/PH[redacted]0332
Species:	Mouse [CD-1(ICR)]
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 3
Feeding condition:	NR
Vehicle/Formulation:	Saline
Method of Administration:	IV
Dose (mg/kg):	20
Sample:	Plasma
Analyte:	Ceftolozane
Assay:	HPLC

PK parameter	Mean PK Parameter Measurements
$t_{1/2}$ (min)	10.6
C_0 (µg/mL)	67.4
AUC (µg·hr/mL)[a]	17.1

a The PK parameter AUC was generated by SAS statistical software.
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_0 = back-extrapolated plasma drug concentration at time zero; hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; min = minute; NR = not reported; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug.

C Confidential

2.6.5.3.1B　Ceftolozane Absorption: Single-Dose, Rat: Plasma Concentration of FR264205 (Ceftolozane) in Rats (Study PH[redacted]1245)

被験物質：セフトロザン

Plasma Concentration of FR264205 in Rats		Module/Study Number: [資料4.2.2.2.2]/PH[redacted]1245
Species:	Rat (Sprague Dawley)	
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 3	
Feeding condition:	NR	
Vehicle/Formulation:	Physiological saline	
Method of Administration:	IV	
Dose (mg/kg):	20	
Sample	Plasma	
Analyte:	Ceftolozane	
Assay:	HPLC	

PK parameters	Mean PK Parameter Measurements
$t_{1/2}$ (min)	19.1
T_{max} (min)	15
C_{max} (µg/mL)	39.19
AUC (µg·hr/mL) [a]	30.4

a Value obtained from Figure 1 of study report.
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum (peak) plasma drug concentration; hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; min = minute; NR = not reported in study report; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

C Confidential

2.6.5.3.1C　Ceftolozane Absorption: Single-Dose, Rat: Transport of FR264205 (Ceftolozane) into the Brain (Measurement of Concentrations in Rat Brain and Plasma) (Study PH[redacted]0485)

被験物質：セフトロザン

Transport of FR264205 into the Brain (Measurement of Concentrations in Rat Brain and Plasma)	Module/Study Number: [資料4.2.2.2.3]/PH[redacted]0485
Species:	Rat (Sprague Dawley)
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 4 per group
Feeding condition:	NR
Vehicle/Formulation:	Sodium carbonate in saline
Method of Administration:	IV
Dose (mg/kg):	500, 1000, 1500
Sample:	Plasma
Analyte:	Ceftolozane
Assay:	HPLC

PK parameters	Mean PK Parameter Measurements
C_0 (µg/mL)	3638.09
C_{max} (µg/g)	NR
T_{max} (hr)	NR
$t_{1/2}$ (hr)	0.31
AUC (µg·hr/mL)	1400.89
CL_t (mL/min/kg)	11.90
V_{dss} (L/kg)	0.30

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum (peak) plasma drug concentration; C_0 = back-extrapolated plasma drug concentration at time zero; CL_t = total clearance; hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; NR = not reported; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decrease in concentration of the drug; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; V_{dss} = apparent volume of distribution at steady state.

C Confidential

2.6.5.3.1D　Ceftolozane Absorption: Single-Dose, Rat: Non-Clinical Pharmacokinetics: Pharmacokinetics of FR264205 (Ceftolozane) after Intravenous Administration in Rats (Study CRD[redacted]0017)被験物質：セフトロザン

Non-Clinical Pharmacokinetics: Pharmacokinetics of FR264205 after Intravenous Administration in Rats		Module/Study Number: [資料4.2.2.2.4]/CRD[redacted]0017（英語版：CRD[redacted]0001）
Species:	Rat (Sprague Dawley)	
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 30 (3 per time point)	
Feeding condition:	Non-fasted	
Vehicle/Formulation:	Physiological saline	
Method of Administration:	IV	
Dose (mg/kg):	20	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Ceftolozane	
Assay:	HPLC	
PK parameters		Mean PK Parameter Measurements
$t_{1/2}$ (hr)		0.29
C_{5min} (µg/mL)		67.78
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)		32.25
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)		32.48
CL_t (mL/min/kg)		8.64
V_{dss} (mL/kg)		193.96
$MRT_{0-\infty}$ (hr)		0.37

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measured concentration; C_{5min} = concentration at 5 minutes post dose; CL_t = total clearance; hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = Male; $MRT_{0-\infty}$ = mean residency time from time zero to infinity; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; V_{dss} = apparent volume of distribution at steady state.

C Confidential

2.6.5.3.1E　Ceftolozane Absorption: Single-Dose, Rat: Distribution and Excretion of ^{14}C-FR264205 (Ceftolozane) after Single Intravenous Dosing in Rats (Study CRD[redacted]0008)

被験物質：セフトロザン

Distribution and Excretion of ^{14}C-FR264205 after Single Intravenous Dosing in Rats	Module/Study Number: [資料4.2.2.2.5]/CRD[redacted]0008 (英語版：CRD[redacted]0182)	
Species:	Rat (Sprague Dawley)	
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 3 per group	
Feeding condition:	Solid feed (CRF-1, Oriental Yeast Co., Ltd.) was given *ad libitum*. During testing period, feeding resumed 8 hours postdose. Thereafter, rats were allowed free access to solid feed.	
Vehicle/Formulation:	Physiological saline	
Method of Administration:	IV	
Dose (mg/kg):	20	
Sample:	Plasma and blood	
Analyte:	^{14}C-ceftolozane	
Assay:	Liquid scintillation counter	
	Mean PK Parameter Measurements	
PK parameters	Plasma	Blood
C_0 (µg eq./mL)	80.96	48.61
$t_{1/2}$ (hr) 0 to 2 hr	0.35	0.35
$t_{1/2}$ (hr) 48 to 96 hr	59.45	54.89
$AUC_{0\text{-}96hr}$ (µg eq.·hr/mL)	50.28	33.44
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg eq.·hr/mL)	57.01	38.16

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}96hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 96 hours post dose; C_0 = back-extrapolated plasma drug concentration at time zero; ^{14}C = radiolabeled carbon; hr = hour; IV = intravenous; M = male; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug.

C Confidential

2.6.5.3.1F　Ceftolozane Absorption: Single-Dose, Rat: Ceftolozane (CXA-101): A 28-Day Intravenous (Slow-Push) Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period (Study CX.101.TX.031)

被験物質：セフトロザン

Ceftolozane (CXA-101) : A 28-Day Intravenous (Slow-Push) Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period									Module/Study Number: [資料4.2.3.2.6]/CX.101.TX.031
Species:	Rat (Sprague Dawley)								
Gender (M/F)/ Number of animals:	M / 9 per group F / 9 per group								
Feeding condition:	Not-fasted								
Vehicle/Formulation:	Sterile saline (0.9% NaCl) pH adjusted								
Method of Administration:	IV slow bolus over 1-2 minutes								
Dose (mg/kg/day):	Clinical development manufacturing process:1000; Commercial manufacturing process : 100, 300, 1000								
Sample:	Plasma								
Analyte:	Ceftolozane								
Assay:	LC/MS/MS								
	Mean PK Parameter Measurements								
	Clinical Development Manufacturing Process		Commercial Manufacturing Process						
	1000 mg/kg/day		100 mg/kg/day		300 mg/kg/day		1000 mg/kg/day		
PK Parameters	M	F	M	F	M	F	M	F	
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	1820	2750	187	154	522	448	3560	1640	
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	NR	NR	187	155	523	448	3560	NR	
C_0 (µg/mL)	4650	10000	442	433	1380	993	11200	3970	
C_{max} (µg/mL)	3530	6600	351	329	1050	784	7990	3080	

C Confidential

2.6.5.3.1F　Ceftolozane Absorption: Single-Dose, Rat: Ceftolozane (CXA-101): A 28-Day Intravenous (Slow-Push) Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period (Study CX.101.TX.031)（続き）

被験物質：セフトロザン

Ceftolozane (CXA-101) : A 28-Day Intravenous (Slow-Push) Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period							Module/Study Number: [資料4.2.3.2.6]/CX.101.TX.031	
	Clinical Development Manufacturing Process		Commercial Manufacturing Process					
	1000 mg/kg		100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
PK Parameters	M	F	M	F	M	F	M	F
T_{max} (hr)	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
$t_{1/2}$ (hr)	NR	NR	0.37	0.30	0.37	0.37	0.74	NR
CL (mL/hr/kg)	NR	NR	534	644	574	670	281	NR
V_z (mL/kg)	NR	NR	287	279	306	360	301	NR

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-last} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measured concentration; C_0 = back-extrapolated plasma drug concentration at time zero; C_{max} = maximum plasma drug concentration; CL = total body clearance from plasma; F = female; hr = hour; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; NR= not reportable; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; V_z = apparent volume of distribution.

C Confidential

2.6.5.3.1G　Ceftolozane Absorption: Single-Dose, Rat: CXA-101 (Ceftolozane): A Non-GLP Single IV Dose Pharmacokinetic Study in Female Long Evans Rats (Study CXA.101.PK.001)

被験物質：セフトロザン

CXA-101: A Non-GLP Single IV Dose Pharmacokinetic Study in Female Long Evans Rats			Module/Study Number: [資料4.2.2.2.6]/CXA.101.PK.001
Species:	Rat (Long Evans)		
Gender (M/F)/ Number of animals:	F / 4 per group		
Feeding condition:	Non-Fasted		
Vehicle/Formulation:	Sterile saline (0.9% NaCl) pH adjusted		
Method of Administration:	IV (slow bolus over 1-2 minutes)		
Dose (mg/kg):	100, 300, and 1000		
Sample:	Plasma		
Analyte:	Ceftolozane		
Assay:	LC/MS/MS		
	Mean ± SD PK Parameter Measurements		
PK parameter (non-compartmental analysis)	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
$t_{1/2}$ (hr)	1.16 ± 0.40	1.35 ± 0.44	1.16 ± 0.60
T_{max} (hr)	0.0833 ± 0.0	0.0833 ± 0.0	0.0833 ± 00
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (µg·hr/mL)	198 ± 21	552 ± 60	1540 ± 180
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	198 ± 21	552 ± 60	1540 ± 180
C_0 (µg/mL)[a]	594 ± 250	1680 ± 320	4970 ± 820
CL (mL/min/kg)	8.50 ± 0.95	9.14 ± 1.0	10.9 ± 1.4
V_{ss} (L/kg)	0.254 ± 0.16	0.217 ± 0.016	0.266 ± 0.048

a C_0 was back-extrapolated from the first two observed plasma concentrations (at time points 0.083 and 0.25 hours) with a log-linear curve fit.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; C_0 = back-extrapolated plasma drug concentration at time zero; CL = Total body clearance from plasma; F = female; hr = hour; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state.
Note: There was a dose proportional increase in systemic exposure to ceftolozane across the dose range assessed. Half-life, mean volume of distribution, and mean clearance were comparable across dose levels.

C Confidential

2.6.5.3.1H　Ceftolozane Absorption: Single-Dose, Rabbit: Pharmacokinetic Study of an Investigational Cephalosporin, CXA-101 (Ceftolozane): Plasma Kinetic, Computer-Controlled Simulation, and Tissue Concentration in Lung, Bone, and Bone Marrow (Study CXA201-P-002)

被験物質：セフトロザン

Pharmacokinetic Study of an Investigational Cephalosporin, CXA-101: Plasma Kinetic, Computer-controlled Simulation, and Tissue Concentration in Lung, Bone, and Bone Marrow	Module/Study Number: [資料4.2.2.2.7]/CXA201-P-002
Species:	Rabbit (New Zealand White)
Gender (M/F)/Number of animals:	F / 5
Feeding condition:	NR
Vehicle/Formulation:	NR
Method of Administration:	IV (60-minute infusion)
Dose (mg/kg):	16.7
Sample:	Plasma
Analyte:	Ceftolozane
Assay:	Microbiologic assay with *Klebsiella pneumoniae ozaenae* as the test organism and antibiotic medium No. 2 as the diffusion medium
PK parameters	(Mean) PK Parameter Measurements
$t_{1/2}$ (hr)	0.75
C_{max} (µg/mL)	62.86
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (µg·hr/mL)	110.0
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}8hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 8 hours; C_{max} = maximum (peak) plasma drug concentration; F=female; hr = hour; IV = intravenous; NR= not reported; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug	

C Confidential

2.6.5.3.1l　Ceftolozane Absorption: Single-Dose, Dog: Blood Plasma Concentration of FR264205 (Ceftolozane) in Dogs (PK) (Study PH[redacted]1531)

被験物質：セフトロザン

Blood Plasma Concentration of FR264205 in Dogs (PK)		Module/Study Number: [資料4.2.2.2.8]/PH[redacted]1531
Species:	Dog (Beagle)	
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 3	
Feeding condition:	NR	
Vehicle/Formulation:	Normal saline with sodium bicarbonate	
Method of Administration:	IV	
Dose (mg/kg):	20	
Sample	Plasma	
Analyte:	Ceftolozane	
Assay:	HPLC	
PK parameters		Mean (±SE) PK Parameter Measurements
$t_{1/2}$ (hr)		1.19 ± 0.09
C_0 (µg/mL)		54.0 ± 1.27
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)		80.7 ± 3.8
V_d (mL/kg)		370.8 ± 8.8
CL_t (mL/min/kg)		4.15 ± 0.19

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; C_0 = back-extrapolated plasma drug concentration at time zero; CL_t = total clearance; hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; min = minute; NR = not reported; PK=pharmacokinetic; SE = standard error; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; V_d = apparent volume of distribution.

C Confidential

2.6.5.3.1J　Ceftolozane Absorption: Single-Dose, Dog: Non-Clinical Pharmacokinetics: Pharmacokinetics of FR264205 (Ceftolozane) in Dogs (Study CRD[redacted]0018)

被験物質：セフトロザン

Non-Clinical Pharmacokinetics: Pharmacokinetics of FR264205 in Dogs				Module/Study Number: [資料4.2.2.2.9]/CRD[redacted]0018 (英語版：CRD[redacted]0002)
Species:	Dog (Beagle)			
Gender (M/F)/ Number of animals:	M / 9 (3/group)			M / 3
Feeding condition:	Non-fasting			Non-fasting
Vehicle/Formulation:	Physiological saline with sodium carbonate			Physiological saline with sodium carbonate
Method of Administration:	IV bolus			IV 1 h infusion
Dose (mg/kg):	10, 20, and 40			20
Sample:	Plasma			Plasma
Analyte:	Ceftolozane			Ceftolozane
Assay:	HPLC			HPLC
PK parameter	Mean (± SD) PK Parameter Measurements			
	Bolus 10 mg/kg	Bolus 20 mg/kg	Bolus 40 mg/kg	1-hr Infusion 20 mg/kg
$t_{1/2}$ (hr)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1
T_{max} (hr)	ND	ND	ND	1.0 ± 0.0
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	44.2 ± 2.8	89.7 ± 6.0	173.9 ± 15.5	84.6 ± 9.6
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	44.4 ± 2.8	90.1 ± 6.2	174.6 ± 15.8	85.0 ± 9.8
CL_t (mL/min/kg)	3.2 ± 0.2	3.1 ± 0.2	3.2 ± 0.3	3.4 ± 0.4
V_{dss} (mL/kg)	234.6 ± 15.1	231.3 ± 9.1	236.5 ± 7.5	235.6 ± 14.6
$MRT_{0-\infty}$ (hr)	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.1
C_{5min} (µg/mL)	38.77 ± 1.63	88.04 ± 1.16	163.07 ± 3.91	ND
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	ND	47.55 ± 2.01

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measured concentration; CL_t = total clearance; C_{5min} = concentration at 5 minutes postdose; CL_t = total clearance; C_{max} = maximum concentration; hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; $MRT_{0-\infty}$ = mean residence time from time zero to infinity; ND = not determined; PK=pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; V_{dss} = apparent volume of distribution at steady state.
Note: The purpose of this study was to determine whether the method of drug administration (IV bolus versus 1-hour IV infusion) affected drug PK.　The same dogs were used for both methods of administration, with a 1-week washout period in between.

C Confidential

2.6.5.3.1K　Ceftolozane Absorption: Single-Dose, Dog

被験物質：セフトロザン

重複を避けるため CXA201-P-001 試験のデータを[2.6.5.3.3.C 項]に示す。

2.6.5.3.2　タゾバクタム

2.6.5.3.2A　Tazobactam Absorption: Single-Dose, Rat

被験物質：タゾバクタム

重複を避けるため CX.101.PK.005試験のデータを[2.6.5.3.3.B 項]に示す。

2.6.5.3.2B　Tazobactam Absorption: Single-Dose, Dog

被験物質：タゾバクタム

重複を避けるため CXA201-P-001 試験のデータを[2.6.5.3.3.C 項]に示す。

C Confidential

2.6.5.3.3　セフトロザン／タゾバクタム

2.6.5.3.3A　Ceftolozane/Tazobactam Absorption: Single-Dose, Rat: CXA-101 (Ceftolozane): A Non-GLP Pharmacokinetic Study in Male Sprague Dawley Rats (Study CX.101.PK.002)

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

CXA-101: A Non-GLP Pharmacokinetic Study in Male Sprague Dawley Rats			Module/Study Number: [資料4.2.2.2.14]/CX.101.PK.002
Species:	Rat (Sprague Dawley)		
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3 per group	M/3 per group	M/3 per group
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	Sterile saline (0.9% NaCl) pH adjusted	Sterile saline (0.9% NaCl) pH adjusted	Sterile saline (0.9% NaCl) pH adjusted
Method of Administration:	SC	SC	SC
Dose (mg/kg):	30 Ceftolozane / 15 tazobactam	100 Ceftolozane / 50 tazobactam	300 Ceftolozane / 150 tazobactam
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Ceftolozane[a]	Ceftolozane[a]	Ceftolozane[a]
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK parameter (non-compartmental analysis)	Mean ± SD PK Parameter Measurements		
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	52.8 ± 3.6	121 ± 2.6	335 ± 120
AUC_{0-16hr} (µg·hr/mL)	52.4 ± 3.5	120 ± 2.6	333 ± 120
C_{max} (µg/mL)	43.3 ± 4.9	97.5 ± 13	249 ± 42
T_{max} (hr)	0.25 ± 0	0.42 ± 0.1	0.50 ± 0
$t_{1/2}$ (hr)	0.54 ± 0.1	0.55 ± 0.02	0.59 ± 0.05

a Exposure to tazobactam are not reported for this study as a result of potential technical reasons in sample handling related to the length of time required for processing and freezing of plasma samples.
Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-16hr} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 16 hours; C_{max} = maximum (peak) plasma drug concentration; hr = hour; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; SD = standard deviation ; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

C Confidential

2.6.5.3.3B　Ceftolozane / Tazobactam Absorption: Single-Dose, Rat: Tazobactam: A Non-GLP Single Dose Pharmacokinetic Study in the Presence or Absence of CXA-101 (Ceftolozane) Following a Single Subcutaneous or Intraperitoneal Administration to Male Sprague Dawley Rats (Study CX.101.PK.005)

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

Tazobactam: A Non-GLP Single Dose Pharmacokinetic Study in the Presence or Absence of CXA-101 Following a Single Subcutaneous or Intraperitoneal Administration to Male Sprague Dawley Rats					Module/Study Number: [資料4.2.2.2.13]/CX.101.PK.005	
Species:	Rat (Sprague Dawley)					
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 3	M / 3	M / 3		M / 3	
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed		Fed	
Vehicle/Formulation:	Sterile saline (0.9% NaCl) pH adjusted	Sterile saline (0.9% NaCl) pH adjusted	Sterile saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Sterile saline (0.9% NaCl) pH adjusted	
Method of Administration:	SC	IP	SC		IP	
Dose (mg/kg):	75 Tazobactam	75 Tazobactam	75 Tazobactam / 150 Ceftolozane		75 Tazobactam / 150 Ceftolozane	
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma		Plasma	
Analyte:	Tazobactam	Tazobactam	Tazobactam / ceftolozane		Tazobactam / ceftolozane	
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS		LC/MS/MS	
PK parameter (non-compartmental analysis)	Mean ± SD PK Parameter Measurements					
	Tazobactam (alone, SC)	Tazobactam (alone, IP)	Tazobactam (with ceftolozane, SC)	Ceftolozane (with tazobactam, SC)	Tazobactam (with ceftolozane, IP)	Ceftolozane (with tazobactam, IP)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	35.4 ± 5.8	27.1 ± 23	29.0 ± 1.7	409 ± 27	19.9 ± 17	233 ± 190
AUC_{0-8hr} (μg·hr/mL)	35.4 ± 5.8	27.1 ± 23	29.0 ± 1.7	409 ± 27	19.9 ± 17	233 ± 190
C_{max} (μg/mL)	58.2 ± 9.1	30.0 ± 26	41.3 ± 5.6	259 ± 34	28.1 ± 25	147 ± 120
T_{max} (hr)	0.250 ± 0.0	0.333 ± 0.14	0.194 ± 0.096	0.417 ± 0.14	0.139 ± 0.096	0.500 ± 0.43
$t_{1/2}$ (hr)	0.378 ± 0.11	0.841 ± 0.82	0.471 ± 0.034	0.641 ± 0.032	1.20 ± 1.4	0.804 ± 0.038

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-8hr} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 8 hours; C_{max} = maximum (peak) plasma drug concentration; hr = hour; IP = intraperitoneal; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

C Confidential

2.6.5.3.3C　Ceftolozane / Tazobactam Absorption: Single-Dose, Dog: Intravenous Infusion

Pharmacokinetic Study of CXA-101 (Ceftolozane) and Tazobactam in Beagle Dogs (Study CXA201-P-001)被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

Intravenous Infusion Pharmacokinetic Study of CXA-101 and Tazobactam in Beagle Dogs							Module/Study Number: [資料4.2.2.2.10]/CXA201-P-001					
Species:	Dog (Beagle)											
Gender (M/F)/Number:	M / 2 ; F / 2 per group			M / 2 ; F / 2 per group			M / 2 ; F / 2 per group					
Feeding condition:	Fed			Fed			Fed					
Vehicle/Formulation:	Sterile 0.9% NaCl with NaOH			Sterile 0.9% NaCl with NaOH			Sterile 0.9% NaCl with NaOH					
Method of Administration:	15-minute IV infusion			15-minute IV infusion			15-minute IV infusion					
Dose (mg/kg):	5, 25, 50 tazobactam			10, 50, 100 ceftolozane			Ceftolozane/ tazobactam:10/5; 50/25; 100/50					
Sample:	Plasma			Plasma			Plasma					
Analyte:	Tazobactam			Ceftolozane			Ceftolozane/tazobactam					
Assay:	LC/MS/MS			LC/MS/MS			LC/MS/MS					
	Mean[a] (%CV) PK Parameter Measurements											
	Tazobactam Alone			Ceftolozane Alone			Ceftolozane / tazobactam					
							Tazobactam Values			Ceftolozane Values		
PK parameter	5	25	50	10	50	100	10/5	50/25	100/50	10/5	50/25	100/50
C_{max} (µg/mL)	17.48 (22.9)	78.60 (20.3)	180.25 (23.3)	40.10 (7.4)	211.75 (18.2)	462.25 (2.3)	18.7 (22.3)	73.10 (40.7)	171.00 (11.5)	38.90 (6.5)	169.25 (25.6)	410.25 (8.6)
T_{max} (hr)	0.25 (0.0)	0.25 (0)	0.25 (0)	0.27 (14.8)	0.25 (0)	0.29 (15.9)	0.27 (14.8)	0.25 (0)	0.29 (15.9)	0.27 (14.8)	0.25 (0)	0.29 (15.9)
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	10.76 (25.8)	60.87 (16.4)	137.29 (13.5)	48.15 (14.2)	235.15 (21)	472.88 (23)	11.73 (20.6)	60.69 (19.8)	135.86 (21)	41.27 (10.7)	213.44 (14.7)	409.64 (12.6)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	10.80 (25.9)	60.91 (16.4)	137.59 (13.6)	48.37 (14.4)	236.41 (21.3)	475.39 (23.3)	11.77 (20.6)	60.75 (19.8)	136.03 (21.1)	41.69 (9.9)	214.63 (14.8)	411.25 (12.7)
CL (L/hr/kg)	0.487 (25.8)	0.419 (16.3)	0.369 (14.8)	0.210 (13.9)	0.219 (21)	0.220 (24.2)	0.438 (19.7)	0.423 (18.7)	0.381 (22.2)	0.242 (10)	0.237 (16.2)	0.246 (13.1)
V_z (L/kg)	0.400 (19.3)	0.393 (33.4)	0.463 (25.3)	0.236 (10.3)	0.245 (10)	0.287 (11)	0.348 (13.4)	0.473 (19.9)	0.281 (13.2)	0.294 (17)	0.285 (12.5)	0.300 (13.9)
$t_{1/2}$ (hr)	0.58 (8.8)	0.64 (22.1)	0.87 (18)	0.78 (7.3)	0.79 (13)	0.93 (19.1)	0.56 (7.4)	0.77 (3.8)	0.52 (11.8)	0.84 (8.6)	0.84 (7.3)	0.85 (12.5)
a Data for males and females were combined.												

C Confidential

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measured concentration; C_{max} = maximum (peak) plasma drug concentration; CL = plasma clearance; %CV = percent coefficient of variation; F = female; hr = hour; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; V_z = apparent volume of distribution.
Note: The study was conducted in three phases, as a crossover design with a 3 to 7 day washout period between doses.

C Confidential

2.6.5.4　反復投与

2.6.5.4.1　セフトロザン

2.6.5.4.1A　Ceftolozane Absorption: Repeated Dose Toxicokinetics, Pregnant Mice

被験物質：セフトロザン

重複を避けるため CX.101.TK.002 試験のデータを[2.6.5.7.1A 項]に示す。

2.6.5.4.1B　Ceftolozane Absorption: Repeated Dose, Rat: 4-Week Intravenous Dose Toxicokinetic Study of FR264205 (Ceftolozane) in Rats (Study TX[redacted]3006)

被験物質：セフトロザン

4-Week Intravenous Dose Toxicokinetic Study of FR264205 in Rats							Module/Study Number: [資料4.2.3.2.5]/TX[redacted]3006					
Species:	Rat (Sprague Dawley)											
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 9		F / 9		M / 9		F / 9		M / 9		F / 9	
Feeding condition:	Fed		Fed		Fed		Fed		Fed		Fed	
Vehicle/Formulation:	Physiological Saline pH adjusted		Physiological Saline pH adjusted		Physiological Saline pH adjusted		Physiological Saline pH adjusted		Physiological Saline pH adjusted		Physiological Saline pH adjusted	
Method of Administration:	IV (over ~2.5 min; QD)		IV (over ~2.5 min; QD)		IV (over ~2.5 min; QD)		IV (over ~2.5 min; QD)		IV(over ~2.5 min; QD)		IV (over ~2.5 min; QD)	
Dose (mg/kg/day):	100		100		300		300		1000		1000	
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma		Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	Ceftolozane		Ceftolozane		Ceftolozane		Ceftolozane		Ceftolozane		Ceftolozane	
Assay:	HPLC		HPLC		HPLC		HPLC		HPLC		HPLC	
TK parameter	Mean TK Parameter Measurements											
	Day 1	Wk 4	Day 1	Wk 4	Day 1	Wk 4	Day 1	Wk 4	Day 1	Wk 4	Day 1	Wk 4
C_{max} (µg/mL)	220.1	221.9	226.2	194.8	682.3	683.1	568.8	628.9	2027.6	2238.7	1662.7	2173.6
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (µg·hr/mL)	129.7	155.0	144.7	124.5	420.8	471.1	340.4	403.2	1441.3	1604.9	1122.8	1359.6
T_{max} (hr)	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours; C_{max} = maximum (peak) plasma drug concentration; F = female; hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; min = minutes; TK = toxicokinetic; QD = once daily; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; Wk = week.
Note: Plasma samples for TK analysis were obtained on Day 1 and during Week 4 at predose (except on Day 1), 10 minutes, 1, 2, 4, and 24 hours after dosing.

C Confidential

2.6.5.4.1C　Ceftolozane Absorption: Repeated Dose, Rat

被験物質：セフトロザン

重複を避けるため CXA201-T-001 試験のデータを[2.6.5.4.3A　項]に示す。

2.6.5.4.1D　Ceftolozane Absorption: Repeated Dose Toxicokinetics, Pregnant Rats

被験物質：セフトロザン

重複を避けるため CX.101.TK.001 試験のデータを[2.6.5.7.1B　項]に示す。

C Confidential

2.6.5.4.1E　Ceftolozane Absorption: Repeated Dose, Dog: Preliminary 2-Week Intravenous Dose Toxicity Study of FR264205 (Ceftolozane) in Dogs (Study TX[redacted]9054)

被験物質：セフトロザン

Preliminary 2-Week Intravenous Dose Toxicity Study of FR264205 in Dogs					Module/Study Number: [資料4.2.3.2.7]/TX[redacted]9054	
Species:	Dog (Beagle)					
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 2; F / 2		M / 2; F / 2		M / 2; F / 2	
Feeding conditions:	Fed		Fed		Fed	
Vehicle/Formulation:	Physiological saline or WFI with sodium carbonate		Physiological saline or WFI with sodium carbonate		Physiological saline or WFI with sodium carbonate	
Method of Administration:	IV (QD)		IV (QD)		IV (QD)	
Dose (mg/kg/day):	100		300		1000	
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	Ceftolozane		Ceftolozane		Ceftolozane	
Assay:	HPLC		HPLC		HPLC	
TK Parameters	Mean[a] ± SD TK Parameter Measurements					
	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14
$C_{0.25hr}$ (µg/mL)	185.30 ± 30.849	235.43 ± 24.724	717.87 ± 77.858	674.37 ± 74.466	2272.11 ± 140.047	2148.25 ± 328.776
AUC_{0-24hr} (µg·hr/mL)	263 ± 11.1	343 ± 28.0	1238 ± 256.4	1053 ± 192.8	3460 ± 389.4	3133 ± 644.9
$t_{1/2}$ (hr)	0.95 ± 0.115	0.84 ± 0.032	0.91 ± 0.061	0.99 ± 0.104	0.85 ± 0.047	0.88 ± 0.076

a Data for males and females were combined.
Abbreviations: AUC_{0-24hr} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours; $C_{0.25hr}$ = concentration at the 15-minute time point; F = female; hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; TK = toxicokinetic; QD = once daily; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; WFI = water for injection.

C Confidential

2.6.5.4.1F　Ceftolozane Absorption: Repeated Dose, Dog

被験物質：セフトロザン

重複を避けるため CXA201-T-005 試験のデータを[2.6.5.4.3B 項]に示す。

2.6.5.4.1G　Ceftolozane Absorption: Repeated Dose, Dog: 4-Week Intravenous Dose Toxicity Study of FR264205 (Ceftolozane) in Dogs Followed by a 4-Week Recovery Period (Study TX[redacted]3013)

被験物質：セフトロザン

4-Week Intravenous Dose Toxicity Study of FR264205 in Dogs Followed by a 4-Week Recovery Period									Module/Study Number: [資料4.2.3.2.8]/TX[redacted]3013（英語版：GLR[redacted]0729）			
Species:	Dog (Beagle)											
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 3		F / 3		M / 3		F / 3		M / 6		F / 6	
Feeding condition:	Fed		Fed		Fed		Fed		Fed		Fed	
Vehicle/Formulation:	Physiological Saline pH adjusted		Physiological Saline pH adjusted		Physiological Saline pH adjusted		Physiological Saline pH adjusted		Physiological Saline pH adjusted		Physiological Saline pH adjusted	
Method of Administration:	IV (QD)		IV (QD)		IV (QD)		IV (QD)		IV (QD)		IV (QD)	
Dose (mg/kg/day):	100		100		300		300		1000		1000	
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma		Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	Ceftolozane		Ceftolozane		Ceftolozane		Ceftolozane		Ceftolozane		Ceftolozane	
Assay:	HPLC		HPLC		HPLC		HPLC		HPLC		HPLC	
	Mean ± SD TK Parameter Measurements											
TK parameters	Day 1	Wk 4	Day 1	Wk 4	Day 1	Wk 4	Day 1	Wk 4	Day 1	Wk 4	Day 1	Wk 4
C_{max} (μg/mL)	243.9 ± 18.8	242.6 ± 22.0	252.1 ± 15.9	273.6 ± 16.8	793.1 ± 22.6	739.9 ± 24.8	745.4 ± 52.6	798.0 ± 21.7	2870.1 ± 369.8	2529.7 ± 34.2	2803.7 ± 183.5	2651.6 ± 360.8
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	379.4 ± 49.9	383.3 ± 22.8	401.6 ± 20.6	432.9 ± 49.2	1142.5 ± 165.2	1106.1 ± 160.2	1275.2 ± 241.4	1316.4 ± 162.8	5070.1 ± 1682.5	3885.8 ± 188.4	4427.0 ± 265.0	3931.9 ± 415.4
T_{max} (hr)	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.25 ± 0.00

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours; C_{max} = maximum concentration; F = female; hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; QD = once daily; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration (First sampling point); Wk = weeks.

C Confidential

2.6.5.4.2　タゾバクタム

2.6.5.4.2A　Tazobactam Absorption: Repeated Dose, Rat

被験物質：タゾバクタム

重複を避けるため CXA201-T-001 試験のデータを[2.6.5.4.3A 項]に示す。

2.6.5.4.2B　Tazobactam Absorption: Repeated Dose, Dog

被験物質：タゾバクタム

重複を避けるため CXA201-T-005 試験のデータを[2.6.5.4.3B 項]に示す。

2.6.5.4.3　セフトロザン／タゾバクタム

2.6.5.4.3A　Ceftolozane/Tazobactam Absorption: Repeated Dose, Rat: CXA-101 (Ceftolozane): A 28 Day Intravenous Toxicity Study in the Sprague Dawley Rat (Study CXA201-T-001)

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

CXA-101: A 28 Day Intravenous Toxicity Study in the Sprague Dawley Rat			Module/Study Number: [資料4.2.3.2.10]/CXA201-T-001
Species:	Rat (Sprague Dawley)		
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 9 ; F / 9 (3 per TK time point)	M / 9 ; F / 9 (3 per TK time point)	M / 9 ; F / 9 (3 per TK time point)
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	0.9% NaCl pH adjusted	0.9% NaCl pH adjusted	0.9% NaCl pH adjusted
Method of Administration:	IV (2 mL/min; 5 mL/kg; QD)	IV (2 mL/min; 5 mL/kg; QD)	IV (2 mL/min; 5 mL/kg; QD)
Dose (mg/kg):	500 tazobactam	1000 ceftolozane	Ceftolozane / tazobactam:100/50; 250/125; 1000/500
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Tazobactam	Ceftolozane	Ceftolozane / tazobactam
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS

C Confidential

2.6.5.4.3A　Ceftolozane/Tazobactam Absorption: Repeated Dose, Rat: CXA-101 (Ceftolozane): A 28 Day Intravenous Toxicity Study in the Sprague Dawley Rat (Study CXA201-T-001)（続き）

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

CXA-101: A 28 Day Intravenous Toxicity Study in the Sprague Dawley Rat									Module/Study Number: [資料4.2.3.2.10]/CXA201-T-001			
Mean Ceftolozane Alone (1000 mg/kg)												
	Male						Female					
PK Parameter	Day 1[a]		Day 28				Day 1[a]		Day 28[a]			
T_{max} (hr)	0.083		0.083				0.083		0.083			
C_{max} (µg/mL)	2626.67		2690.00				2576.67		2196.67			
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	1396.59		1584.87				1248.25		1201.77			
AUC_{0-8hr} (µg·hr/mL)	1396.59		1584.87				1248.25		1201.77			
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	1396.91		NR				1248.62		NR			
$t_{1/2}$ (hr)	0.91		0.80				1.08		0.94			
CL (mL/hr/kg)	716		631				801		832			
V_{ss} (mL/kg)	274		288				260		320			
Mean Ceftolozane PK Parameters at 3 Combination Doses (mg/kg ceftolozane/tazobactam)												
	100/50				250/125				1000/500			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
PK Parameter	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28[a]	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28[a]
T_{max} (hr)	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
C_{max} (µg/mL)	232.33	312.33	259.33	311.67	537.33	765.67	621.33	730.00	2416.67	2480.00	2213.33	2133.33
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	125.06	170.61	123.44	152.53	304.24	419.12	317.78	359.09	1309.61	1366.67	1147.22	1094.28
AUC_{0-8hr} (µg·hr/mL)	125.49	170.98	123.86	152.77	304.94	419.12	318.26	359.48	1309.61	1366.67	1147.22	1094.28
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	125.20	NR	123.58	NR	304.44	NR	317.92	NR	1309.98	NR	1147.50	NR
$t_{1/2}$ (hr)	0.44	0.43	0.47	0.41	0.40	0.88	0.40	0.37	0.98	0.88	1.04	0.99
CL (mL/hr/kg)	799	586	809	655	821	596	786	696	763	732	871	914
V_{ss} (mL/kg)	322	233	265	215	339	236	272	228	301	302	310	321

C Confidential

2.6.5.4.3A　Ceftolozane/Tazobactam Absorption: Repeated Dose, Rat: CXA-101 (Ceftolozane): A 28 Day Intravenous Toxicity Study in the Sprague Dawley Rat (Study CXA201-T-001)（続き）

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

CXA-101: A 28 Day Intravenous Toxicity Study in the Sprague Dawley Rat			Module/Study Number: [資料4.2.3.2.10]/CXA201-T-001	
Mean Tazobactam Alone (500 mg/kg)				
	Male		Female	
PK Parameter	Day 1 [a]	Day 28	Day 1 [a]	Day 28
T_{max} (hr)	0.083	0.083	0.083	0.083
C_{max} (µg/mL)	493.33	257.00	631.00	298.67
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	186.31	96.28	229.12	113.87
AUC_{0-8hr} (µg·hr/mL)	186.40	96.37	229.26	113.97
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	186.34	NR	229.17	NR
$t_{1/2}$ (hr)	0.41	0.19	0.52	0.18
CL (mL/hr/kg)	2683	5192	2182	4390
V_{ss} (mL/kg)	440	810	288	682

C Confidential

2.6.5.4.3A　Ceftolozane/Tazobactam Absorption: Repeated Dose, Rat: CXA-101 (Ceftolozane): A 28 Day Intravenous Toxicity Study in the Sprague Dawley Rat (Study CXA201-T-001)（続き）

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

CXA-101: A 28 Day Intravenous Toxicity Study in the Sprague Dawley Rat									Module/Study Number: [資料4.2.3.2.10]/CXA201-T-001			
Mean Tazobactam PK Parameters at 3 Combination Doses (mg/kg ceftolozane / tazobactam)												
	100/50				250/125				1000/500			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
PK Parameter	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28 [a]	Day 1	Day 28 [b]	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28 [a]	Day 1 [a]	Day 28
T_{max} (hr)	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
C_{max} (µg/mL)	32.60	32.87	42.07	44.73	86.17	127.67	123.33	117.90	523.33	231.67	543.33	226.00
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	11.52	12.44	14.81	16.55	31.70	48.35	43.72	43.46	193.10	89.20	191.43	86.95
AUC_{0-8hr} (µg·hr/mL)	11.53	12.48	14.83	16.56	31.75	48.35	43.79	43.52	193.18	89.30	191.53	87.05
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	11.52	NR	14.82	NR	31.72	NR	43.74	NR	193.14	NR	191.47	NR
$t_{1/2}$ (hr)	0.21	0.25	0.70	0.54	0.22	NC	0.23	0.20	0.63	0.19	0.55	0.18
CL (mL/hr/kg)	4340	4015	3373	3021	3941	NC	2858	2875	2589	5604	2611	5749
V_{ss} (mL/kg)	463	640	362	449	559	NC	317	402	370	877	260	934

a: Due to an R^2 value <0.90 or an AUC extrapolation of greater than 20%, a regression could not be calculated and values related to the regression ($AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, V_{ss} and CL) are presented for information only.
b: There was no elimination phase therefore a regression could not be calculated and values related to the regression ($AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, V_{ss} and CL) were not estimated.
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measured concentration; AUC_{0-8hr} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 8 hours post dose; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; C_{max} = maximum plasma drug concentration; CL = clearance; F = female; hr = hour; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; NC = not calculated; NR = not reported; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; TK = toxicokinetics; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; V_{ss} = Volume of distribution at steady state.

C Confidential

2.6.5.4.3B　Ceftolozane/Tazobactam Absorption: Repeated Dose, Dog: A 14-Day Twice Daily Intravenous (15 Minute) Infusion Combination Toxicity Study of CXA-101 (Ceftolozane) and Tazobactam in Beagle Dogs (Study CXA201-T-005)

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

A 14-Day Twice Daily Intravenous (15 Minute) Infusion Combination Toxicity Study of CXA-101 and Tazobactam in Beagle Dogs			Module/Study Number: [資料4.2.3.2.11]/CXA201-T-005
Species:	Dog (Beagle)		
Gender (M/F)/Number:	M / 3 ; F / 3	M / 3 ; F / 3	M / 3 ; F / 3 per group
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	0.9% NaCl pH adjusted	0.9% NaCl pH adjusted	0.9% NaCl pH adjusted
Method of Administration:	IV (15 minute infusion; BID)	IV (15 minute infusion; BID)	IV (15 minute infusion; BID)
Dose (mg/kg/dose)[a]:	75 tazobactam	150 ceftolozane	Ceftolozane / tazobactam: 50/25; 150/75
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Tazobactam	Ceftolozane	Ceftolozane / tazobactam
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS

PK Parameter	Ceftolozane Alone (150 mg/kg/dose) Mean (%CV)			
	Male		Female	
	Day 0	Day 13	Day 0	Day 13
T_{max} (hr)[b]	0.23 (0.23 to 0.23)	0.23 (0.23 to 0.23)	0.22 (0.22 to 0.23)	0.23 (0.23 to 0.23)
C_{max} (µg/mL)	969.0 (8.0)	880.0 (14.9)	837.7 (21.0)	753.3 (11.6)
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (µg·hr/mL)	944.8 (8.7)	833.6 (17.2)	765.4 (8.3)	635.4 (3.1)
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·hr/mL)	944.8 (8.7)	833.6 (17.2)	765.4 (8.3)	635.4 (3.1)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	946.2 (8.7)	834.9 (17.3)	766.3 (8.2)	636.3 (3.1)
$t_{1/2}$ (hr)	0.9055 (9.7)	0.9016 (5.8)	0.8584 (7.4)	0.9106 (4.9)
CL_{ss} (L/hr/kg)	0.1593 (8.3)	0.1835 (17.0)	0.1966 (8.0)	0.2362 (3.0)
V_{ss} (L/kg)	0.1725 (2.3)	0.1970 (7.3)	0.2074 (11.2)	0.2328 (1.5)

C Confidential

2.6.5.4.3B　Ceftolozane/Tazobactam Absorption: Repeated Dose, Dog: A 14-Day Twice Daily Intravenous (15 Minute) Infusion Combination Toxicity Study of CXA-101 (Ceftolozane) and Tazobactam in Beagle Dogs (Study CXA201-T-005)（続き）

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

A 14-Day Twice Daily Intravenous (15 Minute) Infusion Combination Toxicity Study of CXA-101 and Tazobactam in Beagle Dogs					Module/Study Number: [資料4.2.3.2.11]/CXA201-T-005			
	Ceftolozane PK Parameters at Combination Doses (mg/kg/dose ceftolozane / tazobactam) Mean (%CV)							
	50/25 mg/kg/dose				150/75 mg/kg/dose			
	Male		Female		Male		Female	
PK Parameter	Day 0	Day 13	Day 0	Day 13	Day 0	Day 13	Day 0	Day 13
T_{max} (hr)[b]	0.24 (0.22 to 0.28)	0.22 (0.22 to 0.23)	0.30 (0.23 to 0.33)	0.23 (0.22 to 0.23)	0.23 (0.22 to 0.23)	0.24 (0.23 to 0.25)	0.22 (0.22 to 0.23)	0.23 (0.22 to 0.23)
C_{max} (µg/mL)	277.3 (6.3)	294.3 (17.5)	407.3 (50.3)	305.0 (10.6)	741.0 (10.1)	980.3 (23.9)	824.7 (2.4)	881.3 (21.6)
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (µg·hr/mL)	261.9 (12.5)	253.4 (12.6)	324.5 (16.5)	288.6 (18.9)	783.2 (24.2)	1027 (18.4)	727.5 (10.0)	839.8 (7.4)
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·hr/mL)	261.9 (12.5)	253.4 (12.6)	324.5 (16.5)	288.6 (18.9)	783.2 (24.2)	1027 (18.4)	727.5 (10.0)	839.8 (7.4)
$AUC_{0\text{-}\infty}$(µg·hr/mL)	262.2 (12.5)	253.8 (12.7)	324.8 (16.6)	289.7 (19.0)	784.5 (24.3)	1029 (18.5)	728.3 (10.0)	841.7 (7.6)
$t_{1/2}$ (hr)	0.8823 (6.5)	0.9159 (8.7)	0.8352 (8.4)	1.008 (14.7)	0.8518 (15.4)	0.8670 (13.4)	0.8495 (12.7)	0.9352 (16.1)
CL_{ss} (L/hr/kg)	0.1929 (13.5)	0.1995 (12.9)	0.1571 (18.3)	0.1775 (19.2)	0.1991 (24.8)	0.1496 (19.8)	0.2073 (10.1)	0.1793 (7.5)
V_{ss} (L/kg)	0.1948 (7.0)	0.1892 (14.1)	0.1584 (15.8)	0.1859 (18.7)	0.2008 (3.0)	0.1697 (9.1)	0.2071 (6.1)	0.2024 (10.6)
	Tazobactam Alone (75 mg/kg/dose) Mean (%CV)							
	Male				Female			
PK Parameter	Day 0		Day 13		Day 0		Day 13	
T_{max} (hr)[b]	0.22 (0.22 to 0.23)		0.24 (0.23 to 0.25)		0.22 (0.22 to 0.23)		0.23 (0.22 to 0.23)	
C_{max} (µg/mL)	316.3 (7.8)		293.3 (27.9)		261.0 (16.8)		274.0 (15.0)	
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (µg·hr/mL)	260.2 (9.0)		204.4 (21.8)		242.1 (40.5)		233.3 (13.3)	
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·hr/mL)	260.2 (9.0)		204.4 (21.8)		242.1 (40.5)		233.3 (13.3)	
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	260.2 (9.0)		204.5 (21.8)		242.2 (40.5)		233.5 (13.3)	
$t_{1/2}$ (hr)	0.7414 (8.0)		0.7927 (6.4)		0.7573 (5.8)		0.8239 (7.6)	
CL_{ss} (L/hr/kg)	0.2897 (8.5)		0.3805 (24.7)		0.3399 (33.0)		0.3250 (12.4)	
V_{ss} (L/kg)	0.2032 (13.5)		0.2918 (17.3)		0.2634 (24.2)		0.2829 (6.1)	

C Confidential

2.6.5.4.3B　Ceftolozane/Tazobactam Absorption: Repeated Dose, Dog: A 14-Day Twice Daily Intravenous (15 Minute) Infusion Combination Toxicity Study of CXA-101 (Ceftolozane) and Tazobactam in Beagle Dogs (Study CXA201-T-005)（続き）

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

A 14-Day Twice Daily Intravenous (15 Minute) Infusion Combination Toxicity Study of CXA-101 and Tazobactam in Beagle Dogs					Module/Study Number: [資料4.2.3.2.11]/CXA201-T-005			
	Tazobactam PK Parameters at Combination Doses (mg/kg/dose ceftolozane / tazobactam) Mean (%CV)							
	50/25				150/75			
	Male		Female		Male		Female	
PK Parameter	Day 0	Day 13	Day 0	Day 13	Day 0	Day 13	Day 0	Day 13
T_{max} (hr)[b]	0.24 (0.22 to 0.28)	0.22 (0.22 to 0.23)	0.26 (0.22 to 0.33)	0.23 (0.22 to 0.23)	0.23 (0.22 to 0.23)	0.24 (0.23 to 0.25)	0.22 (0.22 to 0.23)	0.23 (0.22 to 0.23)
C_{max} (µg/mL)	92.77 (12.7)	96.87 (22.0)	141.2 (57.5)	102.9 (10.2)	266.3 (11.0)	349.0 (24.4)	299.3 (3.6)	328.3 (22.6)
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (µg·hr/mL)	67.52 (24.1)	67.01 (23.4)	83.88 (18.6)	74.84 (21.9)	229.5 (22.2)	285.6 (11.0)	228.6 (9.1)	263.7 (8.9)
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·hr/mL)	67.20 (24.2)	66.86 (23.7)	83.35 (18.6)	74.84 (21.9)	229.5 (22.2)	285.6 (11.0)	228.6 (9.1)	263.7 (8.9)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	67.37 (24.1)	66.95 (23.6)	83.57 (18.6)	82.94 (15.5)[c]	229.5 (22.2)	285.7 (11.0)	228.7 (9.1)	263.9 (9.0)
$t_{1/2}$ (hr)	0.6175 (24.9)	0.7267 (19.8)	0.6211 (19.8)	0.8732 (20.9)[c]	0.7341 (10.6)	0.7743 (9.3)	0.7418 (9.9)	0.8058 (14.4)
CL_{ss} (L/hr/kg)	0.3879 (27.1)	0.3860 (21.6)	0.3070 (20.6)	0.3450 (22.0)	0.3381 (22.9)	0.2649 (11.7)	0.3299 (9.6)	0.2859 (8.6)
V_{ss} (L/kg)	0.2682 (15.0)	0.2595 (19.1)	0.2022 (21.4)	0.2373 (3.4)[c]	0.2561 (4.2)	0.2253 (15.4)	0.2603 (4.4)	0.2535 (12.3)

a Doses were administered twice daily, 8 h apart, as 15-minute infusions.　Toxicokinetic samples were collected after the end of the first daily infusion.
b Median (min to max).
c N = 2.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}8hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 8 hours post dose; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; BID = twice daily; C_{max} = maximum plasma drug concentration; CL_{ss} = clearance at steady state; %CV = percent coefficient of variation; F = female; hr = hour; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state.

C Confidential

2.6.5.5　組織分布

2.6.5.5.1　セフトロザン

2.6.5.5.1A　Ceftolozane Distribution: Mouse: Intrarenal Concentrations of Anti-*Pseudomonas aeruginosa* Cephem [Drug] after 10 Consecutive Doses in Mice (Study PH[redacted]1095)

被験物質：セフトロザン

Intrarenal Concentrations of Anti-*Pseudomonas aeruginosa* Cephem [Drug] after 10 Consecutive Doses in Mice	Module/Study Number: [資料4.2.2.3.1]/PH[redacted]1095
Species:	Mouse (CD-1)
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 10
Feeding condition:	NR
Vehicle/Formulation:	7% Meylon (sodium bicarbonate) saline solution (additive)
Method of Administration:	IV
Dose (mg/kg):	300 twice/day for 5 days (10 doses in total)
Sample:	Kidney
Analyte:	Ceftolozane
Assay:	HPLC
Mean renal concentration[a] (µg/g):	62.40

a Measurements were taken 24 hours following the final dose.
Abbreviations: HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; NR = not reported.

C Confidential

2.6.5.5.1B　Ceftolozane Distribution: Rat: Transport of FR264205 (Ceftolozane) into the Brain (Measurement of Concentrations in Rat Brain and Plasma) (Study PH[redacted]0485)

被験物質：セフトロザン

Transport of FR264205 into the Brain (Measurement of Concentrations in Rat Brain and Plasma)						Module/Study Number: [資料4.2.2.2.3]/PH[redacted]0485
Species:	Rat (Sprague Dawley)					
Gender (M/F)/Number of animals:	M/4 per group					
Feeding condition:	NR					
Vehicle/Formulation:	Sodium carbonate in saline					
Method of Administration:	IV					
Dose (mg/kg):	500, 1000, or 1500 (single dose)					
Assay:	HPLC					
Analyte:	Ceftolozane					
Tissue or organ	Mean (± SD) Concentration of ceftolozane					
	0.083 hr	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	3 hr	6 hr
500 mg/kg[a]						
Plasma (µg/mL)	-	861.60 ± 160.85	-	-	-	-
Brain (µg/g)	-	1.79 ± 0.43	-	-	-	-
1000 mg/kg						
Plasma (µg/mL)	2671.45 ± 484.13	1435.09 ± 266.03	757.19 ± 124.62	262.86 ± 49.32	2.92 ± 0.91	ND[b]
Brain (µg/g)	3.04 ± 0.63	3.00 ± 0.16	2.97 ± 0.77	2.18 ± 0.38	1.66 ± 0.30	1.15 ± 0.20
1500 mg/kg[a]						
Plasma (µg/mL)	-	2313.03 ± 82.99	-	-	-	-
Brain (µg/g)	-	5.12 ± 1.29	-	-	-	-

a Sampled only at the 0.25 hr time point.
b Concentration was below the limit of quantification (0.39 µg/mL).
Abbreviations: hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; NR= not reported; ND= not determined; SD = standard deviation.
Note: Area under the curve (AUC), estimated concentration immediately post dose, estimated half- life, total clearance, and apparent volume of distribution for plasma was determined to be 1400.89 mg·hr/mL, 3638.09 µg/mL, 0.31 hours, 11.90 mL/min/kg, and 0.30 L/kg respectively. AUC, maximum concentration, time to reach maximum concentration, and estimated half-life for brain was determined to be 18.63 µg·hr/g, 3.04 µg/g, 0.083 hours, and 3.38 hours respectively, demonstrating limited distribution of ceftolozane to the brain following IV administration.

C Confidential

2.6.5.5.1C　Ceftolozane Distribution: Rat: Distribution and Excretion of ^{14}C-FR264205 (Ceftolozane) after Single Intravenous Dosing in Rats (Study CRD[redacted]0008)

被験物質：セフトロザン

Distribution and Excretion of ^{14}C-FR264205 after Single Intravenous Dosing in Rats					Module/Study Number: [資料4.2.2.2.5]/CRD[redacted]0008 (英語版：CRD[redacted]0182)
Species:	Rat (Sprague Dawley)				
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 3 per group (66 animals total)				
Feeding Conditions:	Solid feed (CRF-1, Oriental Yeast Co., Ltd.) was given *ad libitum*. During testing period, feeding resumed 8 hours postdose. Thereafter, rats were allowed free access to solid feed.				
Vehicle/Formulation:	Physiological saline				
Method of Administration:	IV				
Dose (mg/kg):	20 (single dose)				
Radionuclide:	^{14}C-labeled Ceftolozane				
Specific Activity:	592 MBq/mmol				
Sampling Time:	5 min to 96 hr				
Tissue or Organ	Mean ± SE[a] Radioactivity Concentration (µg eq/mL or g of ceftolozane)				
	5 min	15 min	2 hr	8 hr	96 hr
Plasma	60.70 ± 5.35	34.00 ± 2.01	1.20 ± 0.17	0.43 ± 0.01	0.08 ± 0.01
Blood	37.45 ± 3.31	22.16 ± 1.26	0.76 ± 0.10	0.26 ± 0.01	0.06 ± 0.00
Brain	0.82 ± 0.04	0.48 ± 0.04	ND	ND	ND
Hypophysis	8.67 ± 1.05	4.06 ± 0.54	ND	ND	ND
Eye ball	7.97 ± 0.73	5.39 ± 0.15	0.48 ± 0.06	0.19 ± 0.02	0.04 ± 0.00
Harderian gland	8.66 ± 0.29	4.24 ± 0.47	0.40 ± 0.04	0.25 ± 0.03	0.06 ± 0.00
Parotid gland	13.78 ± 2.04	8.81 ± 2.31	0.63 ± 0.14	0.33 ± 0.01	0.10 ± 0.01
Sublingual gland	8.44 ± 1.17	4.67 ± 0.42	0.71 ± 0.30	0.34 ± 0.02	0.09 ± 0.00
Submandibular gland	9.06 ± 0.37	5.70 ± 0.19	0.49 ± 0.08	0.30 ± 0.03	ND
Thyroid gland	14.21 ± 2.22	5.87 ± 0.87	0.65 ± 0.09	0.36 ± 0.08	0.07 ± 0.07
Thymus	4.26 ± 0.08	2.33 ± 0.17	0.21 ± 0.10	ND	ND
Heart	10.82 ± 0.60	6.40 ± 0.94	0.35 ± 0.07	ND	ND
Lung	20.23 ± 1.29	11.96 ± 0.31	0.87 ± 0.12	0.40 ± 0.01	ND

C Confidential

2.6.5.5.1C　Ceftolozane Distribution: Rat: Distribution and Excretion of ^{14}C-FR264205 (Ceftolozane) after Single Intravenous Dosing in Rats (Study CRD[redacted]0008)（続き）

被験物質：セフトロザン

Distribution and Excretion of ^{14}C-FR264205 after Single Intravenous Dosing in Rats	Module/Study Number: [資料4.2.2.2.5]/CRD[redacted]0008（英語版：CRD[redacted]0182）

Tissue or Organ	Mean ± SE[a] Radioactivity Concentration (µg eq/mL or g of ceftolozane)				
	5 min	15 min	2 hr	8 hr	96 hr
Liver	7.25 ± 0.30	4.38 ± 0.09	0.91 ± 0.10	0.50 ± 0.03	ND
Kidney	188.65 ± 32.31	91.04 ± 2.91	23.65 ± 4.40	18.28 ± 0.74	6.41 ± 0.55
Adrenal gland	9.69 ± 0.46	6.19 ± 0.36	0.55 ± 0.04	0.38 ± 0.01	0.11 ± 0.01
Spleen	5.52 ± 0.34	4.21 ± 0.24	0.54 ± 0.03	0.37 ± 0.01	ND
Pancreas	7.21 ± 0.81	4.73 ± 0.49	0.33 ± 0.06	0.08 ± 0.08	ND
White fat	4.37 ± 0.98	2.43 ± 0.32	0.16 ± 0.03	0.09 ± 0.01	0.01 ± 0.01
Muscle	8.15 ± 0.99	3.52 ± 0.51	0.22 ± 0.05	0.13 ± 0.01	0.02 ± 0.01
Skin	25.18 ± 0.22	18.67 ± 0.90	0.93 ± 0.14	0.52 ± 0.03	0.14 ± 0.01
Testis	5.85 ± 0.21	4.59 ± 0.44	0.29 ± 0.02	0.07 ± 0.07	ND
Prostate gland	5.67 ± 0.62	3.53 ± 0.28	0.27 ± 0.27	ND	ND
Urinary bladder	127.98 ± 74.28	103.89 ± 43.03	5.85 ± 3.78	0.58 ± 0.04	0.23 ± 0.04
Stomach	11.55 ± 1.70	5.55 ± 1.08	0.60 ± 0.31	0.19 ± 0.01	0.05 ± 0.01
Jejunum	6.72 ± 0.59	4.14 ± 0.32	0.59 ± 0.08	0.21 ± 0.02	0.05 ± 0.00
Colon	11.54 ± 1.08	5.92 ± 1.58	0.55 ± 0.22	0.80 ± 0.24	0.08 ± 0.01
Femur	5.39 ± 0.46	2.58 ± 0.45	0.34 ± 0.08	0.18 ± 0.03	0.05 ± 0.00

Hours post dose	Mean ± SE[a] ratio of concentration of ceftolozane in blood relative to plasma											
	0.083	0.25	0.5	1	2	4	6	8	24	48	72	96
Blood / Plasma ratio	0.61 ± 0.00	0.64 ± 0.00	0.66 ± 0.00	0.64 ± 0.00	0.63 ± 0.01	0.63 ± 0.01	0.62 ± 0.02	0.60 ± 0.01	0.71 ± 0.04	0.80 ± 0.05	0.81 ± 0.04	0.77 ± 0.02

a Each value represents the mean ± SE of 3 rats.
Abbreviations: F = female; hr = hour; IV = intravenous; M = male; MBq = megabecquerel; mmol = millimole; min = minute; ND: not detected; SE=standard error.
Note: The concentration of radioactivity in kidney and plasma was also assessed after the IV administration of ^{14}C-ceftolozane to male rats at a dose of 20 mg/kg. The radioactivity concentrations in the kidney were 13.68, 3.80, 1.53, and 0.66 µg eq/mL or g of ceftolozane at 48, 144, 240, and 336 hours, respectively. The radioactivity concentrations in plasma were 0.24 and 0.06 µg eq/mL or g of ceftolozane at 48 and 144 hours, respectively. The kidney to plasma concentration ratio at 48 and 144 hours post dose was 57.23 and 71.75, respectively. The elimination half-life value between the 144-336 hour time points was 76.03 hours in the kidney.

C Confidential

2.6.5.5.1D　Ceftolozane Distribution: Rat: Accumulation of FR264205 (Ceftolozane) in the Rat Kidney (Study PH[redacted]1094)

被験物質：セフトロザン

Accumulation of FR264205 in the Rat Kidney				Module/Study Number: [資料4.2.2.3.2]/PH[redacted]1094		
Species:	Rat (Sprague Dawley)					
Gender (M/F)/Number of animals:	M/6 per group					
Feeding condition:	NR					
Vehicle/Formulation:	Saline with Meylon					
Method of Administration:	IV					
Dose (mg/kg):	100 or 300 administered daily after 1, 3, or 5 days					
Sample:	Kidney					
Analyte:	Ceftolozane					
Assay:	HPLC					
	100 mg/kg			300 mg/kg		
Number of administrations	1	3	5	1	3	5
Mean renal concentration[a] (µg/g)	40.40	87.44	156.60	134.09	289.66	247.79

a Measurements were taken 24 hours following the last dose administration.
Abbreviations: HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; NR= not reported.

C Confidential

2.6.5.5.1E　Ceftolozane Distribution: Rat: Toxicokinetics of FR264205 (Ceftolozane) in a 4-Week Preliminary Toxicity Test in Rats (Study PH[redacted]1092)

被験物質：セフトロザン

Toxicokinetics of FR264205 in a 4-Week Preliminary Toxicity Test in Rats						Module/Study Number: [資料4.2.2.3.3]/PH[redacted]1092[a]
Species:	Rat (Sprague Dawley)					
Gender (M/F)/Number of animals:	M/5 per group, F/5 per group					
Feeding condition:	Fed					
Vehicle/Formulation:	Saline with or without sodium carbonate					
Method of Administration:	IV (QD)					
Dose (mg/kg):	100, 300, 1000 for 4 weeks					
Assay:	HPLC					
Analyte:	Ceftolozane					
	Mean Concentration of ceftolozane (µg/g)					
	100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
Tissue or Organ	M	F	M	F	M	F
Liver	1.39	1.43	3.38	3.45	10.04	12.96
Kidney	161.65	147.44	392.97	246.25	1000.20	804.79

a In-life portion of this study was conducted under study number TX[redacted]9055 [資料4.2.3.2.2].
Abbreviations: F = female; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; QD = once daily.
Note: Concentrations in the blood plasma were also measured but were below the limit of quantification (0.39 µg/mL) for all doses.

C Confidential

2.6.5.5.1F　Ceftolozane Distribution: Rat: FR264205 (Ceftolozane) Concentrations in Rat Plasma, Liver, and Kidneys at Necropsy in a 4-Week Toxicity Trial (Study MB[redacted]0101)

被験物質：セフトロザン

FR264205 Concentrations in Rat Plasma, Liver, and Kidneys at Necropsy in a 4-Week Toxicity Trial			Module/Study Number: [資料4.2.2.3.4]/MB[redacted]0101[a]	
Species:	Rat (Sprague Dawley)			
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 5 per group,　F / 5 per group			
Feeding condition:	Fed			
Vehicle/Formulation:	Physiological saline with sodium carbonate			
Method of Administration:	IV			
Dose (mg/kg):	100 or 300 for 4 weeks (QD)			
Assay:	HPLC			
Analyte:	Ceftolozane			
	Mean Concentration of ceftolozane (µg/g)			
	100 mg/kg		300 mg/kg	
Tissue or Organ	M	F	M	F
Liver	2.07	2.14	4.18	3.95
Kidney	84.22	56.08	218.74	133.13

a In-life portion of this study conducted under study number TX[redacted]9067 [資料4.2.3.2.3].
Abbreviations: F = female; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; QD = once daily.
Note: Concentrations in the blood plasma were also measured but were below the limit of quantification (0.39 µg/mL) for all doses.

C Confidential

2.6.5.5.1G　Ceftolozane Distribution: Rat: Non-Clinical Pharmacokinetics: Determination of FR264205 (Ceftolozane) Concentration in Rat Kidney in “Four-Week Intravenous Dose Toxicity Study of FR264205 in Rats Followed by a 4-Week Recovery Period” (Study CRD[redacted]0342)

被験物質：セフトロザン

Non-Clinical Pharmacokinetics: Determination of FR264205 Concentration in Rat Kidney in “Four-Week Intravenous Dose Toxicity Study of FR264205 in Rats Followed by a 4-Week Recovery Period”				Module/Study Number: [資料4.2.2.3.5]/CRD[redacted]0342（英語版：CRD[redacted]0003）
Species:	Rat (Sprague Dawley)			
Method of Administration:	IV (at 2 mL/min and 5 mL/kg), once daily for 4 weeks			
Dose (mg/kg/day):	100, 300, and 1000			
Vehicle:	Physiological saline			
Sample:	Kidney			
Assay:	HPLC			
Analyte:	Ceftolozane			
	Concentration of ceftolozane (Mean ± SE) in kidney tissue after 4 weeks of dosing (µg/g tissue)			
Gender (M/F) / Number of animals	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	1000 mg/kg[a]
M / 5	141.3 ± 8.7	366.4 ± 14.6	1175.3 ± 66.2	0.0 ± 0.0
F / 5	107.3 ± 10.5	247.8 ± 21.9	691.7 ± 62.2	0.0 ± 0.0

a Concentration of ceftolozane was measured in the tissue after a 4 week treatment free period following the 4 weeks of dose administration.
Abbreviation: F = female; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; min = minute; SE = standard error.

C Confidential

2.6.5.5.1H　Ceftolozane Distribution: Rabbit: Pharmacokinetic Study of an Investigational Cephalosporin, CXA-101 (Ceftolozane): Plasma Kinetic, Computer-Controlled Simulation, and Tissue Concentrations in Lung, Bone, and Bone Marrow (Study CXA201-P-002)

被験物質：セフトロザン

Pharmacokinetic Study of an Investigational Cephalosporin, CXA-101: Plasma Kinetic, Computer-Controlled Simulation, and Tissue Concentrations in Lung, Bone, and Bone Marrow	Module/Study Number: [資料4.2.2.2.7]/CXA201-P-002
Species:	Rabbit (New Zealand White)
Gender (M/F)/Number of animals:	F / 30 (3/time point)
Feeding condition:	NR
Vehicle/Formulation:	NR
Method of Administration:	IV, 1-hr infusion
Dose (mg/kg):	16.7 ceftolozane
Assay:	Microbiologic assay with *Klebsiella pneumoniae ozaenae* as the test organism and antibiotic medium No. 2 as the diffusion medium

	Concentration of ceftolozane (mg/kg) (Mean ± SD)					Penetration of ceftolozane (%)[a] (Mean ± SD)				
Tissue	0 hr	1 hr[b]	1.5 hr	2 hr	3 hr	0 hr	1 hr[b]	1.5 hr	2 hr	3hr
Right lung	0.0 ± 0.0	7.3 ± 1.4	5.1 ± 1.4	3.9 ± 0.5	1.4 ± 0.5	0.0 ± 0.0	14.5 ± 2.3	19.2 ± 3.5	18.0 ± 1.9	9.4 ± 3.6
Left lung	0.0 ± 0.0	7.6 ± 0.8	4.3 ± 1.2	3.1 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.0 ± 0.0	14.8 ± 0.4	15.8 ± 1.8	13.6 ± 0.8	7.7 ± 1.7
Bone Marrow	0.0 ± 0.0	4.1 ± 1.1	4.1 ± 0.4	2.7 ± 0.8	1.0 ± 0.7	0.0 ± 0.0	7.9 ± 2.1	14.1 ± 1.4	11.7 ± 3.4	6.8 ± 4.4
Bone	0.0 ± 0.0	2.7 ± 0.2	1.8 ± 0.6	1.3 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	5.2 ± 0.4	6.1 ± 2.2	5.6 ± 1.1	0.0 ± 0.0

a Penetration is the ratio between homogenized tissue concentration of ceftolozane and plasma concentration of ceftolozane.
b Measurement started after the end of 1 hour infusion.
Abbreviations: F = female; hr = hour; IV = intravenous; NR= not reported; SD = standard deviation.
Note: Diffusion of ceftolozane to bone tissues is limited, similar to other β-lactams.　Pharmacokinetic data results are $AUC_{0\text{-}8hr}$, C_{max}, and $t_{1/2}$ were 110.0 µg•hr/mL, 62.86 µg/mL, and 0.75 hr, respectively, and are reported in [2.6.5.3.1H 項].

C Confidential

2.6.5.5.1l　Ceftolozane Distribution: Dog: Non-Clinical Pharmacokinetics: Determination of FR264205 (Ceftolozane) Concentrations in Dog Kidney in “Four-Week Intravenous Dose Toxicity Study of FR264205 in Dogs Followed by a 4-Week Recovery Period” (Study CRD[redacted]0343)

被験物質：セフトロザン

Non-Clinical Pharmacokinetics: Determination of FR264205 Concentrations in Dog Kidney in “Four-Week Intravenous Dose Toxicity Study of FR264205 in Dogs Followed by a 4-Week Recovery Period”				Module/Study Number: [資料4.2.2.3.6]/CRD[redacted]0343（英語版：CRD[redacted]0004）
Species:	Dog (Beagle)			
Method of Administration:	IV (at 10 mL/min and 5 mL/kg), once daily for 4 weeks			
Dose (mg/kg):	100, 300, and 1000			
Vehicle:	Physiological saline			
Sample:	Kidney			
Assay:	HPLC			
Analyte:	Ceftolozane			
	Concentration of ceftolozane (Mean ± SE) in kidney tissue after 4 weeks of dosing (µg/g tissue)			
Gender (M/F) / Number of animals	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	1000 mg/kg[a]
M / 3	96.0 ± 10.0	161.7 ± 40.9	738.0 ± 97.3	0.0 ± 0.0
F / 3	73.8 ± 24.2	240.1 ± 64.7	739.3 ± 50.8	0.0 ± 0.0

a Concentration of ceftolozane was measured in the tissue after 4 weeks of administration followed by a 4 week treatment free period following the 4 weeks of dose administration.
Abbreviation: F = female; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; SE = standard error.

C Confidential

2.6.5.5.1J　Ceftolozane Distribution: Repeated Dose, Dog: Preliminary 2-Week Intravenous Dose Toxicity Study of FR264205 (Ceftolozane) in Dogs (Study TX[redacted]904)

被験物質：セフトロザン

Preliminary 2-Week Intravenous Dose Toxicity Study of FR264205 in Dogs			Module/Study Number: [資料4.2.3.2.7]/TX[redacted]9054 （英語版：GLR[redacted]0697）
Species:	Dog (Beagle)		
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 2; F / 2	M / 2; F / 2	M / 2; F / 2
Feeding conditions:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	Physiological saline or WFI with sodium carbonate	Physiological saline or WFI with sodium carbonate	Physiological saline or WFI with sodium carbonate
Method of Administration:	IV (QD)	IV (QD)	IV (QD)
Dose (mg/kg/day):	100	300	1000
Analyte:	Ceftolozane	Ceftolozane	Ceftolozane
Assay:	HPLC	HPLC	HPLC
Organ	Mean[a] ± SD ceftolozane concentration (µg/g)		
Liver Kidney	3.83 ± 0.777 79.85 ± 29.878	10.62 ± 3.695 304.66 ± 115.152	45.38 ± 14.105 786.18 ± 305.551

a Data for males and females were combined.
Abbreviations: F = female; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; QD = once daily; SD = standard deviation; WFI = water for injection.

2.6.5.5.2　タゾバクタム

タゾバクタムについて組織分布試験は実施しなかった。

2.6.5.5.3　セフトロザン／タゾバクタム

セフトロザンとタゾバクタムの併用での組織分布試験は実施しなかった。

C Confidential

2.6.5.6　血清蛋白結合率

2.6.5.6.1　セフトロザン

2.6.5.6.1A　Ceftolozane Serum Protein Binding In Vitro: Serum Protein Binding of FR264205 (Ceftolozane) (Study PH[redacted]1246)

被験物質：セフトロザン

Serum Protein Binding of FR264205	Module/Study Number: [資料4.2.2.3.7]/PH[redacted]1246
Target entity, Test system, method and measurement:	Ceftolozane, Serum, Ultrafiltration, HPLC
Species	% Protein Bound at a concentration of 10 µg/mL[a]
Mouse serum	7.6
Rat serum	14.7
Dog serum	37.1
4% Human serum albumin	3.5

a Mean values from two measurements.
Abbreviations: HPLC = high performance liquid chromatography.

C Confidential

2.6.5.6.1B　Ceftolozane Protein Binding In Vitro: Non-Clinical Pharmacokinetics: In Vitro Protein Binding of FR264205 (Ceftolozane) in Mouse, Rat, Dog, and Human Serum and in Human Plasma (Study CRD[redacted]0178)

被験物質：セフトロザン

Non-Clinical Pharmacokinetics: In Vitro Protein Binding of FR264205 in Mouse, Rat, Dog, and Human Serum and in Human Plasma			Module/Study Number: [資料4.2.2.3.8]/CRD[redacted]0178（英語版：CRD[redacted]0181）
Target entity, Test system, method, and measurement:	^{14}C-ceftolozane, Serum or plasma, Ultrafiltration, Liquid scintillation analyzer		
Species (males)	Protein Bound (Mean ± SE) (%) for 3 Concentrations of ceftolozane		
	0.5 (µg/mL)	5 (µg/mL)	50 (µg/mL)
Mouse serum	8.25 ± 1.89	7.35 ± 0.24	9.64 ± 0.26
Rat serum	8.10 ± 1.41	10.59 ± 0.91	11.10 ± 0.80
Dog serum	17.02 ± 0.89	15.96 ± 0.52	17.48 ± 0.27
Human serum	14.63 ± 2.05	16.76 ± 0.36	14.57 ± 0.34
Human plasma	20.84 ± 1.65	16.27 ± 1.61	19.67 ± 0.19
Abbreviation: SE = standard error.			

2.6.5.6.2　タゾバクタム

タゾバクタムについて蛋白結合試験は実施しなかった。

2.6.5.6.3　セフトロザン／タゾバクタム

セフトロザンとタゾバクタムの併用での蛋白結合試験は実施しなかった。セフトロザン及びタゾバクタムそれぞれの血清又は血漿に対する蛋白結合率は低いことから、併用した際にセフトロザン及びタゾバクタムの蛋白結合率は変化しないと考えられる。

C Confidential

2.6.5.7　妊娠動物

2.6.5.7.1　セフトロザン

2.6.5.7.1A　Ceftolozane Absorption: Repeated Dose Toxicokinetics, Pregnant Mice: CB-500,101 (Ceftolozane): A GLP Intravenous Toxicokinetic Study in Pregnant CD-1 Mice (Study CX.101.TK.002)

被験物質：セフトロザン

CB-500,101: A GLP Intravenous Toxicokinetic Study in Pregnant CD-1 Mice					Module/Study Number: [資料4.2.2.2.11]/CX.101.TK.002	
Species:	Pregnant mice (CD-1)					
Gender (M/F)/Number of animals:	F / 36 (3/time point)		F / 36 (3/time point)		F / 36 (3/time point)	
Feeding Condition:	Fed		Fed		Fed	
Vehicle/Formulation:	Sterile Saline pH adjusted		sterile Saline pH adjusted		Sterile Saline pH adjusted	
Method of Administration:	IV (≥1 minute) QD on GD 6 to 15		IV (≥1 minute) QD on GD 6 to 15		IV (≥1 minute) QD on GD 6 to 15	
Dose (mg/kg/day):	300		1000		2000	
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	Ceftolozane		Ceftolozane		Ceftolozane	
Assay:	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
	Mean TK Parameter Measurements for 3 Groups					
TK Parameter	GD 6	GD 15	GD 6	GD 15	GD 6	GD 15
C_0 (µg/mL)[a]	1240	1672	4704	5191	8494 (4845)[b]	9506
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	307	519	1019	1647	1899 (1531)[b]	3536
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	307	520	1019	1648	1899 (1531)[b]	3538
$t_{1/2}$ (hr)	0.41	0.46	0.41	0.41	0.35	0.36
CL (mL/hr/kg)	976	577	981	607	1053 (1306)[b]	565
V_z (mL/kg)	581	387	580	362	532 (660)[b]	296

a C_0 was extrapolated by linear regression of the log concentrations of the first two data points (at time points 5 and 15 minutes).
b Bracketed values include a single outlier following dose administration on gestation day 6.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; C_0 = back-extrapolated plasma drug concentration at time zero; CL = clearance; GD = gestation day; F=female; hr = hour; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; QD = once daily; TK = toxicokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; V_z = apparent volume of distribution.
Note: Gestation day 6 was the first day of dose administration.

C Confidential

2.6.5.7.1B　Ceftolozane Absorption: Repeated Dose Toxicokinetics, Pregnant Rats: CB-500,101 (Ceftolozane): A GLP Intravenous Toxicokinetic Study in Pregnant Sprague Dawley Rats (Study CX.101.TK.001)

被験物質：セフトロザン

CB-500,101: A GLP Intravenous Toxicokinetic Study in Pregnant Sprague Dawley Rats					Module/Study Number: [資料4.2.2.2.12]/CX.101.TK.001	
Species:	Pregnant rats (Sprague Dawley)					
Gender (M/F)/Number of animals:	F / 8 (4/time point)		F / 8 (4/time point)		F / 8 (4/time point)	
Feeding Condition:	Fed		Fed		Fed	
Vehicle/Formulation:	Sterile Saline pH adjusted		Sterile Saline pH adjusted		Sterile Saline pH adjusted	
Method of Administration:	IV ≥1 minute QD from GD 6 to 17		IV ≥1 minute QD from GD 6 to 17		IV ≥1 minute QD from GD 6 to 17	
Dose (mg/kg/day):	100		300		1000	
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	Ceftolozane		Ceftolozane		Ceftolozane	
Assay:	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
	Mean TK Parameter Measurement for 3 Groups					
TK Parameter	GD 6	GD 17	GD 6	GD 17	GD 6	GD 17
C_0 (µg/mL)[a]	332	612	1062	1759	3977	5015
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	169	229	521	677	1767	2010
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	169	230[b]	522	678[b]	1770	2013[b]
$t_{1/2}$ (hr)	0.41	0.40	0.45	0.40	0.44	0.46
CL (mL/hr/kg)	590	436	575	443	565	497
V_z (mL/kg)	348	250	372	257	362	330

a C_0 was extrapolated by linear regression of the log concentrations of the first two data points (at time points 5 and 15 minutes).
b For gestation day 17, $AUC_{0\text{-}24hr}$ (area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours) was presented instead of $AUC_{0\text{-}\infty}$.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; C_0 = back-extrapolated plasma drug concentration at time zero; CL = clearance; GD = gestation day; F=female; hr = hour; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; QD = once daily; TK = toxicokinetic; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; V_z = apparent volume of distribution
Note: Gestation day 6 was the first day of dose administration.

C Confidential

2.6.5.7.2　タゾバクタム

タゾバクタムについて妊娠動物又は授乳動物での薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.5.7.3　セフトロザン／タゾバクタム

セフトロザンとタゾバクタムの併用での妊娠動物又は授乳動物を用いた薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.5.8　その他の分布試験

2.6.5.8.1　セフトロザン

2.6.5.8.1A　Penetration of Ceftolozane into Blood Cells: Non-Clinical Pharmacokinetics: In Vitro Transfer of FR264205 (Ceftolozane) into Blood Cells in Mice, Rats, Dogs, and Humans (Study CRD[redacted]0179)

被験物質：セフトロザン

Non-Clinical Pharmacokinetics: In Vitro Transfer of FR264205 into Blood Cells in Mice, Rats, Dogs, and Humans				Module/Study Number: [資料4.2.2.3.9]/CRD[redacted]0179（英語版：CRD[redacted]0180）		
Assay:	Liquid scintillation analyzer					
	In vitro Blood to Plasma Concentration Ratio of ^{14}C-labeled Ceftolozane (Mean ± SE) for 3 Concentrations of Ceftolozane			Percent Transfer of ^{14}C-labeled Ceftolozane into Blood Cells in vitro (Mean ± SE) for 3 Concentrations of Ceftolozane		
Species (male)	0.5 (µg/mL)	5 (µg/mL)	50 (µg/mL)	0.5 (µg/mL)	5 (µg/mL)	50 (µg/mL)
Mouse	0.63 ± 0.00	0.61 ± 0.00	0.61 ± 0.00	13.7 ± 0.4	9.5 ± 0.5	9.2 ± 0.3
Rat	0.69 ± 0.00	0.64 ± 0.01	0.62 ± 0.00	16.0 ± 0.2	9.0 ± 1.1	6.6 ± 0.0
Dog	0.58 ± 0.00	0.58 ± 0.00	0.55 ± 0.00	9.1 ± 0.6	8.8 ± 0.3	4.3 ± 0.4
Human	0.61 ± 0.00	0.60 ± 0.00	0.61 ± 0.00	9.8 ± 0.3	8.3 ± 0.2	9.8 ± 0.2
Abbreviation: SE = standard error.						

C Confidential

2.6.5.8.2　　タゾバクタム

タゾバクタムについてその他の分布試験は実施しなかった。

2.6.5.8.3　　セフトロザン／タゾバクタム

セフトロザンとタゾバクタムの併用でのその他の分布試験は実施しなかった。

C Confidential

2.6.5.9　In vivo 代謝

2.6.5.9.1　セフトロザン

2.6.5.9.1A　Ceftolozane Metabolism In Vivo: Rats: Composition of Metabolites in Plasma, Urine, Feces, and Bile of Rats after Intravenous Dosing of ^{14}C-FR264205 (Ceftolozane) (Study CRD[redacted]0009)

被験物質：セフトロザン

Composition of Metabolites in Plasma, Urine, Feces, and Bile of Rats after Intravenous Dosing of ^{14}C-FR264205		Module/Study Number: [資料4.2.2.4.1]/CRD[redacted]0009[a]（英語版：CRD[redacted]0183）										
Species:		Rat (Sprague Dawley)										
Gender (M/F)/Number of animals:		M / 3 per time point										
Feeding Condition:		Solid feed (CRF-1, Oriental Yeast Co., Ltd.) was given *ad libitum*. During the testing period, feeding resumed 8 hours post-dose. Thereafter, rats were allowed free access to solid feed.										
Vehicle/Formulation:		Physiological saline										
Method of Administration:		IV										
Dose (mg/kg):		20										
Radionuclide:		^{14}C-labeled ceftolozane										
Specific Activity:		592 MBq/mmol										
Sample	Sampling Time or Period	Parent Drug and Metabolites: Plasma (% of sample), Urine/Bile/Feces (% of administered radioactivity)									Recovery (%)[b]	Excretion (%)[c]
		Parent	MH-3	MH-4	MH-5	MH-7	MH-10	MH-11	MH-12	MH-13		
Plasma	5 min	72.4 (97.6)[d]	0.7 (0.9)[d]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	74.2	NA
	15 min	73.3 (98.1)[d]	0.5 (0.7)[d]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	74.8	NA
	2 hr	23.1 (97.3)[d]	–	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23.8	NA
	8 hr	–	–	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0[e]	NA
Urine	0-8 hr	81.4	5.1	2.8	–	1.3	–	–	–	1.1	–[f]	94.1
Bile	0-8 hr	0.2	–	–	0.0[e]	–	0.0[e]	0.0[e]	0.0[e]	–	97.3	0.3
Feces	0-48 hr	1.0	–	–	–	–	–	–	–	–	60.3	2.0

C Confidential

2.6.5.9.1A　Ceftolozane Metabolism In Vivo: Rats: Composition of Metabolites in Plasma, Urine, Feces, and Bile of Rats after Intravenous Dosing of ^{14}C-FR264205 (Ceftolozane) (Study CRD[redacted]0009)（続き）

被験物質：セフトロザン

Composition of Metabolites in Plasma, Urine, Feces, and Bile of Rats after Intravenous Dosing of ^{14}C-FR264205											Module/Study Number: [資料4.2.2.4.1]/CRD[redacted]0009[a]（英語版：CRD[redacted]0183）	
Sample	Sampling Time or Period	Parent	MH-3	MH-4	MH-6	MH-7	MH-8	MH-9	MH-10	MH-11	Recovery (%)[b]	Excretion (%)[c]
Urine												
Non-treatment	24 hr	85.3	5.5	—	—	—	—	3.2	—	NA	NA	NA
Control	24 hr	60.4	30.5	—	1.7	0.9	—	4.6	—	NA	NA	NA
Hydrolyzed with β-glucuronidase	24 hr	64.8	27.3	1.6	0.8	—	1.3	2.1	1.1	NA	NA	NA
Hydrolyzed with β-glucuronidase/ arylsulfatase	24 hr	56.7	38.2	—	—	0.8	1.1	—	—	NA	NA	NA
Bile												
Non-treatment	24 hr	63.7	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	6.4	97.3	NA
Control	24 hr	66.7	9.5	8.6	NA	NA	NA	NA	NA	—	100.0	NA
Hydrolyzed with β-glucuronidase	24 hr	65.8	11.4	—	NA	NA	NA	NA	NA	6.1	100.0	NA
Hydrolyzed with β-glucuronidase/ arylsulfatase	24 hr	65.6	21.3	—	NA	NA	NA	NA	NA	—	94.5	NA

a In-life portion of study was conducted under study CRD[redacted]0008 [資料4.2.2.2.5].
b Recovery was calculated as the percentage of radioactivity in the eluate after solid-phase extraction from the sample (bile and plasma) or supernatant in the sample (feces).
c Excretion was calculated as the percentage of the administered radioactivity.
d Values in parentheses represent the percentage of the metabolite in the eluate.
e 0.0 = < 0.05%.
f Urine was injected into the HPLC column without treatment.
Abbreviations: HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; MBq = megabecquerel; mmol = millimole MH = metabolite; — = no peak; NA = not applicable.
Note: Metabolites were analyzed by HPLC. Plasma and bile samples were extracted by solid phase extraction and the eluates were injected into HPLC. The feces homogenate was centrifuged and the supernatants were injected into HPLC. Urine samples were injected directly into HPLC. For plasma samples, percentages for MH-3 only were given.

C Confidential

2.6.5.9.1B　Ceftolozane Metabolism In Vivo: Rat Kidney: Composition of Metabolites in Kidney of Rats after Intravenous Dosing of ^{14}C-FR264205 (Ceftolozane) (Study CRD[redacted]0010)

被験物質：セフトロザン

Composition of Metabolites in Kidney of Rats after Intravenous Dosing of ^{14}C- FR264205	Module/Study Number: [資料4.2.2.4.2]/CRD[redacted]0010[a]（英語版：CRD[redacted]0184）
Species:	Rat (Sprague Dawley)
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 3 per time point
Feeding Condition:	Solid feed (CRF-1, Oriental Yeast Co., Ltd.) was given *ad libitum*. During the testing period, feeding resumed 8 hours post-dose. Thereafter, rats were allowed free access to solid feed.
Vehicle/Formulation:	Physiological saline
Method of Administration:	IV
Dose (mg/kg):	20
Radionuclide:	^{14}C-labeled ceftolozane
Specific Activity:	592 MBq/mmol

Sample	Concentration of Parent Drug and Metabolites in Supernatant of Kidney Homogenates (%)[b]						
	Sampling Time or Period	Parent	MH-1	MH-2	MH-7	MH-11	Recovery (%)[c]
Kidney	5 min	80.9 (90.7)	4.3 (4.8)	0.7 (0.7)	–	2.0 (2.3)	89.2
	15 min	81.6 (93.0)	1.2 (1.4)	–	3.4 (3.9)	1.1 (1.2)	87.7
	2 hr	82.0 (98.9)	–	–	–	–	82.9
	8 hr	84.7 (98.6)	–	–	–	–	85.9
	96 hr	80.0 (100)	–	–	–	–	80.0

a In-life portion of study was conducted under study number CRD[redacted]0008 [資料4.2.2.2.5].
b Values in parentheses represent the percentage of the metabolite in the supernatant from the homogenized sample following HPLC analysis.
c Recovery is expressed as the percentage of radioactivity in the supernatant from the homogenized sample.
Abbreviations: hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; MBq = megabecquerel; mmol = millimole; MH = metabolite; min = minute; – = no peak.

C Confidential

2.6.5.9.2　　タゾバクタム

タゾバクタムについて in vivo 代謝試験は実施しなかった。

2.6.5.9.3　　セフトロザン／タゾバクタム

セフトロザンとタゾバクタムの併用での in vivo 代謝試験は実施しなかった。

2.6.5.10　In vitro 代謝

セフトロザン、タゾバクタム又はセフトロザンとタゾバクタムの併用での in vitro 代謝試験は実施しなかった。

2.6.5.11　推定代謝経路

セフトロザン、タゾバクタム又はセフトロザンとタゾバクタムの併用での代謝経路の推定は実施しなかった。

C Confidential

2.6.5.12　薬物代謝酵素の阻害／誘導

2.6.5.12.1　セフトロザン

2.6.5.12.1A　Ceftolozane: Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes: In Vitro Evaluation of CXA-101 (Ceftolozane) as a Direct Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes (Study CXA101-P-001)

被験物質：セフトロザン

In Vitro Evaluation of CXA-101 as a Direct Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes									Module/Study Number: [資料4.2.2.4.3]/CXA101-P-001
Type of study:	CYP450 Inhibition (reversible)								
Method:	LC/MS/MS								
Tabulated results:	In vitro evaluation of ceftolozane as an inhibitor of human CYP enzymes								
			Mean[a] % Remaining Activity (compared to vehicle control)						
Enzyme	Substrate Reaction	IC_{50} (μg/mL)[b]	0.7 μg/mL[b] (1 μM)	6.7 μg/mL[b] (10 μM)	13 μg/mL[b] (20 μM)	33 μg/mL[b] (50 μM)	66.7 μg/mL[b] (100 μM)	133 μg/mL[b] (200 μM)	200 μg/mL[b] (300 μM)
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	> 200	101	108	107	108	103	102	117
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	> 200	111	123	120	132	129	121	138
CYP2C8	Amodiaquine *N*-dealkylation	> 200	100	99.5	102	105	100	98.7	94.9
CYP2C9	Diclofenac 4′-hydroxylation	> 200	95.5	95.6	102	111	105	104	102
CYP2C19	(S)-Mephenytoin 4′-hydroxylation	> 200	96.5	110	117	107	112	110	104
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	> 200	97.0	104	103	108	102	103	102
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	> 200	96.9	88.3	101	102	101	85.3	95.0
CYP3A4/5	Midazolam 1′-hydroxylation	> 200	102	106	96.3	105	104	106	106

a Mean of two replicates.
b The μg/mL values were calculated from the μM concentration using the ceftolozane free base molecular weight of 666.69.
Abbreviations: CYP450 = cytochrome P450; IC_{50} = concentration resulting in 50% of the maximum inhibition; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry.
Note: Ceftolozane direct inhibition was evaluated using a pool of human liver microsomes incubated in the presence or absence of ceftolozane for 5 minutes.

C Confidential

2.6.5.12.1B　Ceftolozane: Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes: CXA-101 (Ceftolozane): A Non-GLP Evaluation of Inhibition Potential of Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes (Study CX.101.DM.009)

被験物質：セフトロザン

CXA-101: A Non-GLP Evaluation of Inhibition Potential of Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes					Module/Study Number: [資料4.2.2.4.4]/CX.101.DM.009
Type of study:	CYP450 Inhibition (reversible)				
Method:	LC/MS/MS				
Tabulated results:	In vitro evaluation of ceftolozane as an inhibitor of human CYP enzymes				
Enzyme	Substrate	IC_{50} (µg/mL)	Mean[a] % Remaining Activity (compared to vehicle control)		
			1000 µg/mL	3000 µg/mL	6000 µg/mL
CYP1A2	Phenacetin	>6000	93	85	71
CYP2B6	Bupropion	>6000	88	86	68
CYP2C8	Amodiaquine	>6000	96	98	82
CYP2C9	Diclofenac	>6000	89	87	83
CYP2C19	(S)-Mephenytoin	>6000	106	86	68
CYP2D6	Dextromethorphan	>6000	95	98	95
CYP3A4	Midazolam	>6000	103	90	116
CYP3A4	Testosterone	>6000	102	112	99

a Mean of two replicates

Abbreviations: CYP450 = cytochrome P450; IC_{50} = concentration resulting in 50% of the maximum inhibition; Ki = inhibition constant; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NAPDH = β-nicotinamide adenine dinucleotide 2′-phosphate hydrate.

Note: Inhibition was evaluated using a pool of human liver microsomes with a NADPH-regenerating system incubated in the presence or absence of ceftolozane. The Ki value for all CYP isoforms test in this study is considered to be >3000 µg/mL based on an IC_{50} value of >6000 µg/mL.

C Confidential

2.6.5.12.1C　Ceftolozane: Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes: CXA-101 (Ceftolozane): A Non-GLP In Vitro Evaluation of Time-Dependent Inhibition Potential of Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes (Study CX.101.DM.017)

被験物質：セフトロザン

CXA-101: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Time-Dependent Inhibition Potential of Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes															Module/Study Number: [資料4.2.2.4.5]/CX.101.DM.017
Type of study:	CYP450 Inhibition (time-dependent)														
Method:	LC/MS/MS														
Tabulated results:	In vitro evaluation of ceftolozane as an inhibitor of human CYP enzymes														
Enzyme	Substrate	Mean[a] % Remaining Activity (compared to vehicle control) at preincubation concentrations[b]													
		10 µg/mL		50 µg/mL		100 µg/mL		500 µg/mL		1000 µg/mL		3000 µg/mL		6000 µg/mL	
Pre-incubated with (+)[c] or without (-)[d] NAPDH		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
CYP1A2	Phenacetin	102	106	99	104	92	99	101	102	96	105	93	94	93	90
CYP2B6	Bupropion	102	96	110	99	107	88	103	86	98	83	99	91	86	77
CYP2C8	Amodiaquine	101	100	103	90	105	98	106	93	101	93	93	77	78	46
CYP2C9	Diclofenac	98	95	114	111	113	110	112	104	123	114	108	104	84	77
CYP2C19	(S)-Mephenytoin	106	105	102	107	106	100	106	106	106	102	98	95	93	88
CYP2D6	Dextromethorphan	103	95	96	92	100	91	103	96	103	92	110	97	101	78
CYP3A4	Midazolam	95	102	95	109	107	114	92	102	92	93	90	84	84	77
CYP3A4	Testosterone	102	98	102	100	95	95	103	97	99	95	97	94	100	87

a Mean of two replicates.
b IC_{50} with and without NADPH was >550 µg/mL for all CYP isoforms at all concentrations.　IC_{50} values were calculated based on the final inhibitor concentration after 5-fold (CYP2C19 only) or 10-fold dilution to the secondary incubation mixture containing the probe substrate.
c Ceftolozane preincubated in the presence of an NADPH-regenerating system.
d Ceftolozane preincubated without the presence of an NADPH-regenerating system.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; IC_{50} = concentration resulting in 50% of the maximum inhibition;
LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NADPH = β-nicotinamide adenine dinucleotide 2′-phosphate hydrate.
Note: Inhibition was evaluated using a pool of human liver microsomes with or without an NADPH-regenerating system pre-incubated in the presence of ceftolozane at concentrations of up to 6000 µg/mL.　This incubation mixture was diluted by 5 to 10-fold in a secondary incubation containing the probe substrate.

C Confidential

2.6.5.12.1D　Ceftolozane: Induction of Drug-Metabolizing Enzymes in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes: CXA-101 (Ceftolozane): A Non-GLP Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms by CXA-101 in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes (Study CX.101.DM.001)

被験物質：セフトロザン

CXA-101: A Non-GLP Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms by CXA-101 in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes	Module/Study Number: [資料4.2.2.4.6]/CX.101.DM.001
Type of study:	CYP450 Induction
Method:	LC/MS/MS
Tabulated results:	In vitro evaluation of ceftolozane as an inducer of human CYP enzymes using primary human hepatocytes (3 individuals).

Enzyme	Substrate	Positive Control
CYP1A2	Phenacetin	β-Naphthoflavone
CYP2B6	(S)-Mephenytoin	Phenobarbital
CYP3A4	Testosterone	Rifampicin

	Catalytic Activity Assay[a]						
	Fold Change[b] of Vehicle Control				% of Positive Control		
Enzyme	Positive Control	100 µg/mL	300 µg/mL	1000 µg/mL	100 µg/mL	300 µg/mL	1000 µg/mL
CYP1A2	35, 74, 30	1.1, 1.1, 1.1	0.86, 0.75, 0.98	0.53, 0.39, 0.65	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1 , <1, <1
CYP2B6	10, 22, 5.4	0.84, 0.80, 0.88	1.1, 0.96, 1.0	1.0, 0.97, 1.1	<1, <1, <1	2, <1, 1	<1, <1, 3
CYP3A4	26, 82, 90	1.0, 0.95, 1.2	1.0, 0.85, 0.99	0.96, 0.70, 0.87	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1

a Catalytic activity was measured using the probe substrates specific for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 after treatment of primary hepatocytes with ceftolozane.
b Fold induction is shown as the mean of 3 wells from each of the three individual hepatocyte donors.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry.
Note: Induction was evaluated by exposing primary human hepatocytes to ceftolozane for 72 hours.　Fold-induction is shown for each of the three individuals.

C Confidential

2.6.5.12.1E　Ceftolozane: Induction of Drug-Metabolizing Enzymes in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes: CXA-101 (Ceftolozane): A Non-GLP Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms 1A2 and 3A4 by CXA-101 in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes (Study CX.101.DM.002)

被験物質：セフトロザン

CXA-101: A Non-GLP Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms 1A2 and 3A4 by CXA-101 in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes	Module/Study Number: [資料4.2.2.4.7]/CX.101.DM.002
Type of study:	CYP450 Induction
Method:	LC/MS/MS, RT-PCR
Tabulated results:	In vitro evaluation of ceftolozane as an inducer of human CYP enzymes using primary human hepatocytes (3 individuals).

Enzyme	Substrate	Positive Control
CYP1A2 CYP3A4	Phenacetin Testosterone	β-Naphthoflavone Rifampicin

Enzyme	Catalytic Activity Assay[a]							mRNA Expression[b]						
	Fold Induction[c] Relative to Vehicle Control				% of Positive Control			Fold Induction[c] Relative to Vehicle Control				% of Positive Control		
	Positive Control	100 µg/mL	300 µg/mL	1000 µg/mL	100 µg/mL	300 µg/mL	1000 µg/mL	Positive Control	100 µg/mL	300 µg/mL	1000 µg/mL	100 µg/mL	300 µg/mL	1000 µg/mL
CYP1A2	28, 20, 27	1.2, 0.96, 1.3	1.4, 0.93, 1.5	0.69, 0.60, 1.1	<1, <1, <1	1, <1, 1	<1, <1, <1	15, 19, 13	0.87, 1.1, 0.85	0.69, 1.0, 0.71	0.27, 0.76, 0.30	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1
CYP3A4	87, 62, 22	1.0, 0.95, 1.1	0.92, 0.95, 1.3	0.94, 0.97, 1.1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	583, 1862, 494	1.3 0.86, 1.2	1.1, 0.89, 1.5	0.26, 0.83, 1.3	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1

a Catalytic activity was measured using probe substrates specific for CYP1A2 and CYP3A4 after treatment of primary hepatocytes with ceftolozane.
b mRNA expression was determined by RT-PCR after treatment of primary hepatocytes with ceftolozane and isolation of mRNA directly from the hepatocytes.
c Fold induction is shown as the mean of 3 wells from each of the three individual hepatocyte donors.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid; RT-PCR = real-time polymerase chain reaction.
Note: Induction was evaluated by exposing primary human hepatocytes to ceftolozane for 72 hours. Fold-induction as compared to vehicle control is shown for each of the three individuals.
Cytotoxicity testing indicated that ceftolozane was not cytotoxic to cultured hepatocytes (cell viability ≥81%) at 1000 µg/mL using 24-hour treatment intervals over 3 days of incubation.

C Confidential

2.6.5.12.1F　Ceftolozane: Induction of Drug-Metabolizing Enzymes in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes: CXA-101 (Ceftolozane): A Non-GLP In Vitro Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoform 2B6 by CXA-101 in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes (Study CX.101.DM.013)　被験物質：セフトロザン

CXA-101: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoform 2B6 by CXA-101 in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes	Module/Study Number: [資料4.2.2.4.8]/CX.101.DM.013
Type of study:	CYP450 Induction
Method:	LC/MS/MS, RT-PCR
Tabulated results:	In vitro evaluation of ceftolozane as an inducer of human CYP enzymes using primary human hepatocytes (3 individuals).

Enzyme	Substrate	Positive Control
CYP2B6	Bupropion	Phenobarbital

Enzyme	Catalytic Activity Assay[a]							mRNA Expression[b]						
	Fold Induction[c] Relative to Vehicle Control				% of Positive Control			Fold Induction[c] Relative to Vehicle Control				% of Positive Control		
	Positive Control	100 µg/mL	300 µg/mL	1000 µg/mL	100 µg/mL	300 µg/mL	1000 µg/mL	Positive Control	100 µg/mL	300 µg/mL	1000 µg/mL	100 µg/mL	300 µg/mL	1000 µg/mL
CYP2B6	12, 12, 16	1.7, 1.1, 1.7	1.6, 1.2, 1.7	0.98, 0.79, 1.4	5, <1, 5	4, 2, 4	<1, <1, 2	17, 18, 42	2.2, 1.2, 1.3	2.2, 1.0, 1.2	1.1, 1.7, 0.67	8, 1, <1	8, <1, <1	<1, 4, <1

a Catalytic activity was measured using probe substrates specific for CYP2B6 after treatment of primary hepatocytes with ceftolozane.
b mRNA expression was determined after treatment of primary hepatocytes with ceftolozane and isolation of mRNA directly from the hepatocytes.
c Fold induction is shown as the mean of 3 wells from each of the three individual hepatocyte donors.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid; RT-PCR = real-time polymerase chain reaction.
Note: Induction was evaluated by exposing primary human hepatocytes to ceftolozane for 72 hours.　Fold-induction is shown for each of the three individuals. Cytotoxicity testing on the same lots of human hepatocytes were conducted in a separate study [2.6.5.12.1E 項] and indicated that ceftolozane was not cytotoxic to cultured hepatocytes up to a concentration of 1000 µg/mL.

C Confidential

2.6.5.12.1G　Ceftolozane: Induction of Drug-Metabolizing Enzymes in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes: CXA-101 (Ceftolozane): A Non-GLP In Vitro Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoform 2B6 by CXA-101 in Cultured Cryopreserved Primary Human Hepatocytes (Study CX.101.DM.021)

被験物質：セフトロザン

CXA-101: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoform 2B6 by CXA-101 in Cultured Cryopreserved Primary Human Hepatocytes							Module/Study Number: [資料4.2.2.4.9]/CX.101.DM.021						
Type of study:	CYP450 Induction												
Method:	LC/MS/MS, RT-PCR												
Tabulated results:	In vitro evaluation of ceftolozane as an inducer of human CYP enzymes using primary human hepatocytes (3 individuals).												
Enzyme				Substrate				Positive Control					
CYP2B6				Bupropion				Phenobarbital					
Enzyme	Catalytic Activity Assay[a]							mRNA Expression[b]						
	Fold Induction[c] Relative to Vehicle Control				% of Positive Control			Fold Induction[c] Relative to Vehicle Control				% of Positive Control		
	Positive Control	100 µg/mL	500 µg/mL	1000 µg/mL	100 µg/mL	500 µg/mL	1000 µg/mL	Positive Control	100 µg/mL	500 µg/mL	1000 µg/mL	100 µg/mL	500 µg/mL	1000 µg/mL
CYP2B6	13, 7.1, 12	1.0, 1.1, 1.2	0.87, 0.90, 1.1	0.60, 0.79, 0.79	<1, 1, 2	<1, <1, <1	<1, <1, <1	17, 17, 14	0.69, 1.1, 1.2	0.64, 0.98, 0.76	0.36, 1.3, 0.81	<1, <1, 2	<1, <1, <1	<1, 2, <1
a Catalytic activity was measured using the probe substrates specific for CYP2B6 after treatment of primary hepatocytes with ceftolozane. b mRNA expression was determined after treatment of primary hepatocytes with ceftolozane and isolation of mRNA directly from the hepatocytes. c Fold induction is shown as the mean of 3 wells from each of the three individual hepatocyte donors. Abbreviations: CYP = cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid; RT-PCR = real-time polymerase chain reaction. Note: Induction was evaluated by exposing primary human hepatocytes to ceftolozane for 72 hours.														

C Confidential

2.6.5.12.2　タゾバクタム

2.6.5.12.2A　Tazobactam: Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes: Tazobactam: A Non-GLP Evaluation of Inhibition Potential of Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes (Study CX.101.DM.008)　被験物質：タゾバクタム

Tazobactam: A Non-GLP Evaluation of Inhibition Potential of Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes									Module/Study Number: [資料4.2.2.4.10]/CX.101.DM.008
Type of study:	CYP450 Inhibition (reversible)								
Method:	LC/MS/MS								
Tabulated results:	In vitro evaluation of tazobactam (at concentration range of 10 to 1000 µg/mL) as an inhibitor of human CYP enzymes in human liver microsomes								
			Mean[a] % of Remaining Vehicle Control Activity						
Enzyme	Substrate Reaction	IC_{50} (µg/mL)	10 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	100 µg/mL	250 µg/mL	500 µg/mL	1000 µg/mL
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	NA[b]	109	107	106	108	106	102	104
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	NA[b]	101	103	103	105	106	105	109
CYP2C8	Amodiaquine *N*-dealkylation	NA[b]	105	97	102	98	93	94	85
CYP2C9	Diclofenac 4′-hydroxylation	NA[b]	102	97	107	109	107	110	103
CYP2C19	(S)-Mephenytoin 4′-hydroxylation	NA[b]	104	96	108	100	99	101	105
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	NA[b]	98	99	100	100	104	99	102
CYP3A4	Midazolam 1′-hydroxylation	>500	97	92	90	86	67	55	41
CYP3A4	Testosterone 6β-hydroxylation	NA[b]	106	98	95	95	89	80	75

a Mean of two replicates.
b IC_{50} was not determined as less than 50% inhibition was observed.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; IC_{50} = concentration resulting in 50% of the maximum inhibition; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NA = not applicable; NADPH = β-nicotinamide adenine dinucleotide 2′-phosphate hydrate.
Note: Inhibition was evaluated using a pool of human liver microsomes incubated with tazobactam for 5 or 10 minutes with a NADPH-regenerating system. Tazobactam inhibited CYP3A4 by 25% (testosterone as substrate) to 59% (midazolam as substrate) at 1000 µg/mL with associated IC_{50} and Ki values of >500 µg/mL and >250 µg/mL for midazolam, respectively.

C Confidential

2.6.5.12.2B　Tazobactam: Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes: Tazobactam: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Reversible Inhibition Potential of Six Major Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes (Study CX.101.DM.018)

被験物質：タゾバクタム

Tazobactam: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Reversible Inhibition Potential of Six Major Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes		Module/Study Number: [資料4.2.2.4.11]/CX.101.DM.018
Type of study:	CYP450 Inhibition (reversible)	
Method:	LC/MS/MS	
Tabulated results:	In vitro evaluation of tazobactam (2000 µg/mL) as an inhibitor of human CYP enzymes in human liver microsomes	
Enzyme	Substrate	Mean[a] % of Remaining Vehicle Control Activity at 2000 µg/mL
CYP1A2	Phenacetin	82
CYP2B6	Bupropion	81
CYP2C8	Amodiaquine	62
CYP2C9	Diclofenac	82
CYP2C19	(S)-Mephenytoin	101
CYP2D6	Dextromethorphan	102

a Mean of two replicates.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NADPH = β-nicotinamide adenine dinucleotide 2′-phosphate hydrate.
Note: Inhibition was evaluated using a pool of human liver microsomes incubated with tazobactam for 5 or 10 minutes with a NADPH-regenerating system. CYP3A4 was excluded in this study as tazobactam inhibited CYP3A4 by 25% (testosterone as substrate) to 59% (midazolam as substrate) at 1000 µg/mL with associated IC_{50} and K_i values of >500 µg/mL and >250 µg/mL for midazolam, respectively [2.6.5.12.2A 項].

C Confidential

2.6.5.12.2C　Tazobactam: Induction of Drug-Metabolizing Enzymes in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes: Tazobactam: A Non-GLP Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6, and 3A4 by Tazobactam in Cultured Cryopreserved Primary Human Hepatocytes (Study CX.101.DM.007)　被験物質：タゾバクタム

Tazobactam: A Non-GLP Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6, and 3A4 by Tazobactam in Cultured Cryopreserved Primary Human Hepatocytes	Module/Study Number: [資料4.2.2.4.12]/CX.101.DM.007
Type of study:	CYP450 Induction
Method:	LC/MS/MS, RT-PCR
Tabulated results:	In vitro evaluation of tazobactam as an inducer of human CYP enzymes using primary human hepatocytes (3 individuals).

Enzyme	Substrate	Positive Control
CYP1A2	Phenacetin	Omeprazole
CYP2B6	Bupropion	Phenobarbital
CYP3A4	Testosterone	Rifampicin

Enzyme	Catalytic Activity Assay[a]									mRNA Expression[b]								
	Fold Induction[c] Relative to Vehicle Control					% of Positive Control				Fold Induction[c] Relative to Vehicle Control					% of Positive Control			
	Positive Control	15 µg/mL	50 µg/mL	150 µg/mL	500 µg/mL	15 µg/mL	50 µg/mL	150 µg/mL	500 µg/mL	Positive Control	15 µg/mL	50 µg/mL	150 µg/mL	500 µg/mL	15 µg/mL	50 µg/mL	150 µg/mL	500 µg/mL
CYP1A2	87, 38, 88	1.1, 1.1, 0.88	1.1, 1.3, 1.1	1.2, 1.2, 0.97	0.88, 1.1, 1.0	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	12, 46, 54	1.1, 1.1, 1.1	0.89, 1.0, 0.80	1.0, 0.98, 0.68	0.74, 0.65, 0.63	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1
CYP2B6	18, 17, 22	0.92, 0.95, 0.96	1.1, 1.1, 0.98	0.90, 1.1, 0.99	0.82, 0.87, 0.84	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	11, 28, 27	1.2, 1.3, 1.4	0.81, 1.0, 1.1	0.75, 0.88, 0.85	0.63, 0.69, 0.73	2, 1, 2	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1
CYP3A4	120, 74, 35	1.1, 1.1, 1.0	1.2, 1.2, 1.2	1.1, 1.3, 0.91	1.3, 1.7, 1.1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	438, 1331, 392	1.5, 1.1, 1.0	0.93, 0.98, 0.83	1.3, 1.2, 0.71	0.84, 1.0, 0.80	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1

a Catalytic activity was measured using probe substrates specific for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 after treatment of primary hepatocytes with tazobactam.
b mRNA expression was determined after treatment of primary hepatocytes with tazobactam and isolation of mRNA directly from the hepatocytes.
c Fold induction is shown as the mean of 3 wells from each of the three individual hepatocyte donors.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid; RT-PCR = real-time polymerase chain reaction.
Note: Induction was evaluated by exposing primary human hepatocytes to tazobactam for 72 hours. Positive controls for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 were omeprazole, phenobarbital, and rifampicin, respectively.　Fold-induction is shown for each of the three individuals.

C Confidential

2.6.5.12.2D　Tazobactam: Induction of Drug-Metabolizing Enzymes in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes: Tazobactam: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6, and 3A4 by Tazobactam in Cultured Cryopreserved Primary Human Hepatocytes (Study CX.101.DM.020)

被験物質：タゾバクタム

Tazobactam: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6, and 3A4 by Tazobactam in Cultured Cryopreserved Primary Human Hepatocytes	Module/Study Number: [資料4.2.2.4.13]/CX.101.DM.020
Type of study:	CYP450 Induction
Method:	LC/MS/MS, RT-PCR
Tabulated results:	In vitro evaluation of tazobactam as an inducer of human CYP enzymes using primary human hepatocytes (3 individuals).

Enzyme	Substrate	Positive Control
CYP1A2	Phenacetin	Omeprazole
CYP2B6	Bupropion	Phenobarbital
CYP3A4	Testosterone	Rifampicin

Enzyme	Catalytic Activity Assay[a]							mRNA Expression[b]						
	Fold Induction[c] Relative to Vehicle Control				% of Positive Control			Fold Induction[c] Relative to Vehicle Control				% of Positive Control		
	Positive Control	50 µg/mL	250 µg/mL	1250 µg/mL	50 µg/mL	250 µg/mL	1250 µg/mL	Positive Control	50 µg/mL	250 µg/mL	1250 µg/mL	50 µg/mL	250 µg/mL	1250 µg/mL
CYP1A2	31, 31, 16	0.93, 0.86, 0.97	1.1, 1.1, 0.97	0.74, 0.75, 0.63	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	17, 75, 11	0.82, 0.75, 0.75	1.2, 1.3, 0.86	0.75, 0.46, 0.57	<1, <1, <1	1, <1, <1	<1, <1, <1
CYP2B6	17, 15, 13	0.98, 0.74, 0.82	0.95, 0.91, 0.99	0.65, 0.72, 0.74	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	17, 17, 14	0.77, 0.83, 0.95	1.2, 1.5, 0.86	0.67, 0.64, 0.60	<1, <1, <1	1, 3, <1	<1, <1, <1
CYP3A4	16, 32, 14	1.0, 0.94, 1.1	1.4, 1.3, 1.9	1.7, 1.7, 2.9	<1, <1, <1	2, <1, 6	3, 2, 12	34, 73, 83	0.93, 0.62, 0.72	0.97, 0.88, 0.97	0.71, 0.44, 0.71	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1

a Catalytic activity was measured using the probe substrates specific for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 after treatment of primary hepatocytes with tazobactam.
b mRNA expression was determined after treatment of primary hepatocytes with tazobactam and isolation of mRNA directly from the hepatocytes.
c Fold induction is shown as the mean of 3 wells from each of the three individual hepatocyte donors.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid; RT-PCR = real-time polymerase chain reaction.
Note: Induction was evaluated by exposing primary human hepatocytes to tazobactam for 72 hours.

C Confidential

2.6.5.12.3　タゾバクタム M1

2.6.5.12.3A　Tazobactam M1: CYP Inhibition Potential of Tazobactam M-1 Metabolite: Tazobactam M-1: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Inhibition Potential of Seven Major Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes (Study CX.101.DM.011)

被験物質：タゾバクタム M1

Tazobactam M-1: A Non-GLP In Vitro Evaluation of Inhibition Potential of Seven Major Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes								Module/Study Number: [資料4.2.2.4.14]/CX.101.DM.011
Type of study:	CYP450 Inhibition (reversible)							
Method:	LC/MS/MS							
Tabulated results:	In vitro evaluation of tazobactam M1 (at concentration range of 2 to 150 µg/mL) as an inhibitor of human CYP enzymes in human liver microsomes							
Enzyme	Substrate	Mean[a] (%)[b] Inhibition						
		2 µg/mL	5 µg/mL	10 µg/mL	20 µg/mL	35 µg/mL	75 µg/mL	150 µg/mL
CYP1A2	Phenacetin	-2	-11	-4	-5	-18	-8	-3
CYP2B6	Bupropion	-3	-11	-4	-7	-5	4	22
CYP2C8	Amodiaquine	-4	-6	-3	-8	-4	-4	0
CYP2C9	Diclofenac	-6	-7	-4	3	-1	-6	2
CYP2C19	(S)-Mephenytoin	-13	-7	8	7	2	-9	-31
CYP2D6	Dextromethorphan	5	3	8	13	16	12	24
CYP3A4	Midazolam	-2	9	6	1	5	1	-15
CYP3A4	Testosterone	1	11	4	7	-8	-7	-6

a Mean of two replicates.
b Percent inhibition is calculated with the following formula and data of tazobactam M1: Inhibition (%) = $[1-(C_{+I}/C_{-I})]*100$ where C_{+I} and C_{-I} is the concentration of the probe substrate metabolite in the presence and absence of inhibitor, respectively. C_{+I} is concentration of probe substrate metabolite formed in presence of inhibitor and C_{-I} is concentration of probe substrate metabolite formed in absence of inhibitor.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; IC_{50} = concentration resulting in 50% of the maximum inhibition; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NADPH = β-nicotinamide adenine dinucleotide 2′-phosphate hydrate.
Note: Inhibition was evaluated using a pool of human liver microsomes incubated with tazobactam M1 for 5 or 10 minutes with a NADPH-regenerating system. Tazobactam M1 concentrations >150 µg/mL would be required to assess the IC_{50} of the CYP isoforms tested.

C Confidential

2.6.5.12.3B　Tazobactam M1: CYP Induction Potential of Tazobactam M1 Metabolite: Tazobactam M-1: A Non-GLP Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6, and 3A4 by Tazobactam M-1 in Cultured Cryopreserved Primary Human Hepatocytes (Study CX.101.DM.010)

被験物質：タゾバクタム M1

Tazobactam M-1: A Non-GLP Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms 1A2, 2B6, and 3A4 by Tazobactam M-1 in Cultured Cryopreserved Primary Human Hepatocytes	Module/Study Number: [資料4.2.2.4.15]/CX.101.DM.010
Type of study:	CYP450 Induction
Method:	LC/MS/MS, RT-PCR
Tabulated results:	In vitro Evaluation of tazobactam M1 as an inducer of human CYP enzymes using primary human hepatocytes (3 individuals).

Enzyme	Substrate	Positive Control
CYP1A2	Phenacetin	Omeprazole
CYP2B6	Bupropion	Phenobarbital
CYP3A4	Testosterone	Rifampicin

Enzyme	Catalytic Activity Assay[a]							mRNA Expression[b]						
	Fold Induction[c] Relative to Vehicle Control				% of Positive Control			Fold Induction[c] Relative to Vehicle Control				% of Positive Control		
	Positive Control	5 µg/mL	30 µg/mL	75 µg/mL	5 µg/mL	30 µg/mL	75 µg/mL	Positive Control	5 µg/mL	30 µg/mL	75 µg/mL	5 µg/mL	30 µg/mL	75 µg/mL
CYP1A2	95, 86, 43	0.80, 0.87, 0.88	0.28, 0.73, 0.61	0.16, 0.41, 0.17	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	70, 231, 23	0.95, 1.0, 1.1	0.30, 0.98, 0.65	0.15, 0.78, 0.28	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1
CYP2B6	13, 11, 12	0.75, 0.86, 0.96	0.21, 0.48, 0.44	0.12, 0.31, 0.11	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	14, 13, 7.9	0.63, 0.71, 0.76	0.16, 0.73, 0.36	0.062, 0.21, 0.10	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1
CYP3A4	37, 63, 33	0.91, 0.89, 0.97	0.84, 0.80, 0.73	0.73, 0.67, 0.81	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1	76, 344, 106	0.87, 0.76, 0.77	0.98, 0.80, 0.62	0.51, 0.47, 0.60	<1, <1, <1	<1, <1, <1	<1, <1, <1

a Catalytic activity was measured using the probe substrates specific for CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 after treatment of primary hepatocytes with tazobactam M1.

b mRNA expression was determined after treatment of primary hepatocytes with tazobactam M1 and isolation of mRNA directly from the hepatocytes.

c Fold induction is shown as the mean of 3 wells from each of the three individual hepatocyte donors.

Abbreviations: CYP = cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid; RT-PCR = real-time polymerase chain reaction.

Note: Induction was evaluated by exposing primary human hepatocytes to tazobactam M1 for 72 hours. Positive controls for CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 were omeprazole, phenobarbital and rifampicin, respectively. Fold-induction is shown for each of the three individuals. Cytotoxicity testing indicated that tazobactam M1 was not cytotoxic to cultured hepatocytes (cell viability was ≥72%) at concentrations up to 150 µg/mL.

C Confidential

2.6.5.12.4　セフトロザン／タゾバクタム

セフトロザンとタゾバクタムの併用での薬物代謝酵素の阻害又は誘導試験は実施しなかった。

2.6.5.13　排泄

2.6.5.13.1　セフトロザン

2.6.5.13.1A　Ceftolozane Excretion: Rat: Excretion of FR264205 (Ceftolozane) in the Urine and Bile of Rats (Study PH[redacted]1244)

被験物質：セフトロザン

Excretion of FR264205 in the Urine and Bile of Rats	Module/Study Number: [資料4.2.2.5.1]/PH[redacted]1244
Species:	Rat (Sprague Dawley)
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3
Feeding condition:	NR
Vehicle/Formulation:	Physiological saline
Method of Administration:	IV
Dose (mg/kg):	20
Analyte:	Ceftolozane
Assay:	HPLC
Time	Mean (± SD) Excretion in Urine (% of dose)
0-3 hr	75.84 ± 1.30
3-6 hr	0.25 ± 0.23
6-24 hr	0.11 ± 0.06
Total (0-24 hr)	76.20 ± 1.49

Abbreviations: hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; NR = not reported; SD = standard deviation.
Note: Excretion in bile was also investigated but separation of biogenic substances was not possible and measurements were below the limit of detection (1.2 µg/mL).

C Confidential

2.6.5.13.1B　Ceftolozane Excretion: Rat: Distribution and Excretion of ^{14}C-FR264205 (Ceftolozane) after Single Intravenous Dosing in Rats (Study CRD[redacted]0008)

被験物質：セフトロザン

Distribution and Excretion of ^{14}C-FR264205 after Single Intravenous Dosing in Rats	Module/Study Number: [資料4.2.2.2.5]/CRD[redacted]0008（英語版：CRD[redacted]0182）		
Species:	Rat (Sprague Dawley)		
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 3		
Feeding condition:	Solid feed (CRF-1, Oriental Yeast Co., Ltd.) was given *ad libitum*. During testing period, feeding resumed 8 hours post-dose. Thereafter, rats were allowed free access to solid feed.		
Vehicle/Formulation:	Physiological saline		
Method of Administration:	IV		
Dose (mg/kg):	20		
Analyte:	^{14}C-labeled ceftolozane		
Specific radioactivity:	592 MBq/mmol		
Assay:	LSC		
	Mean ± Standard Error[a] Cumulative Excretion by Route (% of dose)		
Time	Urine	Feces	Total
0-4 hr	92.5 ± 1.4	NA	92.5
0-8 hr	94.1 ± 1.6	NA	94.1
0-24 hr	94.9 ± 1.8	1.6 ± 0.3	96.5
0-48 hr	95.8 ± 1.4	2.0 ± 0.3	97.8
0-72 hr	96.3 ± 1.3	2.2 ± 0.3	98.5
0-96 hr	96.5 ± 1.2	2.2 ± 0.4	99.0[b]

a Values represent mean ± standard error of three rats.
b Includes total recovery of urine, feces, cage wash, gastro-intestinal contents, and carcass up to 96 hours post dose.
Abbreviations: hr = hour; IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; M = male; MBq = megabecquerel; mmol = millimole; NA = not applicable.

C Confidential

2.6.5.13.1C　Ceftolozane Excretion: Dog: Urinary Excretion of FR264205 (Ceftolozane) in Dogs (Study PH[redacted]1583)

被験物質：セフトロザン

Urinary Excretion of FR264205 in Dogs		Module/Study Number: [資料4.2.2.5.2]/PH[redacted]1583
Species:	Dog (Beagle)	
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3	
Feeding condition:	NR	
Vehicle/Formulation:	Normal Saline	
Method of Administration:	IV	
Dose (mg/kg):	20	
Analyte:	Ceftolozane	
Assay:	HPLC	
Time	Mean ± Standard Error[a] Excretion in Urine (% of dose)	
0-3 hr	66.97 ± 6.86	
3-6 hr	9.03 ± 1.52	
6-24 hr	0.84 ± 0.32	
Total (0-24 hr)	76.84 ± 8.58	

a Values represent mean ± standard error of three dogs.
Abbreviations: hr = hour; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; M = male; NR = not reported.

C Confidential

2.6.5.13.2　　タゾバクタム

タゾバクタムについて排泄試験は実施しなかった。

2.6.5.13.3　　セフトロザン／タゾバクタム

セフトロザンとタゾバクタムの併用での排泄試験は実施しなかった。

C Confidential

2.6.5.14　胆汁中排泄

2.6.5.14.1　セフトロザン

2.6.5.14.1A　Ceftolozane Excretion into Bile: Rat: Distribution and Excretion of ^{14}C-FR264205 (Ceftolozane) after Single Intravenous Dosing in Rats (Study CRD[redacted]0008)

被験物質：セフトロザン

Distribution and Excretion of ^{14}C-FR264205 after Single Intravenous Dosing in Rats				Module/Study Number: [資料4.2.2.2.5]/CRD[redacted]0008（英語版：CRD[redacted]0182）
Species:	Rat (Sprague Dawley)			
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 3			
Feeding condition:	Solid feed (CRF-1, Oriental Yeast Co., Ltd.) was given *ad libitum*. During testing period, feeding resumed 8 hours post-dose. Thereafter, rats were allowed free access to solid food.			
Vehicle/Formulation:	Physiological saline			
Method of Administration:	IV			
Dose (mg/kg):	20			
Analyte:	^{14}C-labeled Ceftolozane			
Specific Radioactivity:	592 MBq/mmol			
Assay:	LSC			
	Cumulative Excretion by Route (% of dose)[a]			
Time	Bile	Urine	Feces	Total
0-4 hr	0.3 ± 0.1	87.7 ± 3.1	NA	88
0-8 hr	0.3 ± 0.1	93.7 ± 1.1	NA	94
0-24 hr	0.4 ± 0.1	95.2 ± 1.1	0.1 ± 0.0	95.7
0-48 hr	0.4 ± 0.1	96.0 ± 1.1	0.1 ± 0.0	98.0[b]

a Vale represents mean ± SE of three rats.
b Includes total recovery of bile, urine, feces, gastro-intestinal contents, and carcass up to 48 hours postdose.
Abbreviations; hr = hour; IV = intravenous; LSC = liquid scintillation counting; M = male; MBq = megabecquerel; mmol = millimole; NA = not applicable; SE = standard error.

C Confidential

2.6.5.14.2　タゾバクタム

タゾバクタムについて胆汁中排泄試験は実施しなかった。

2.6.5.14.3　セフトロザン／タゾバクタム

セフトロザンとタゾバクタムの併用での胆汁中排泄試験は実施しなかった。

2.6.5.15　薬物相互作用

2.6.5.15.1　セフトロザン

セフトロザンについて非臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.5.15.2　タゾバクタム

タゾバクタムについて非臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

C Confidential

2.6.5.15.3　セフトロザン／タゾバクタム

2.6.5.15.3A　Ceftolozane / Tazobactam: Single-Dose, Dog

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

重複を避けるため CXA201-P-001 試験のデータを[2.6.5.3.3C 項]に示す。

2.6.5.15.3B　Ceftolozane / Tazobactam: Repeat-Dose, Rat

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

重複を避けるため CXA201-T-001 試験のデータを[2.6.5.4.3A 項]に示す。

2.6.5.15.3C　Ceftolozane / Tazobactam: Repeat-Dose, Dog

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

重複を避けるため CXA201-T-005 試験のデータを[2.6.5.4.3B 項]に示す。

C Confidential

2.6.5.16　その他の試験

2.6.5.16.1　セフトロザン

2.6.5.16.1A　Ceftolozane: Protein Binding to Human Liver Microsomes: Determination of Binding of Tazobactam, Tazobactam M-1, and CXA-101 (Ceftolozane) to Human Liver Microsomal Proteins (Study CX.101.DM.014)

被験物質：セフトロザン

Determination of Binding of Tazobactam, Tazobactam M-1, and CXA-101 to Human Liver Microsomal Proteins	Module/Study Number: [資料4.2.2.7.1]/CX.101.DM.014
Type of study:	Binding to pooled human liver microsomal proteins under conditions similar to CYP inhibition assays
Method:	LC/MS/MS
Tabulated results:	In Vitro evaluation of ceftolozane to bind to human liver microsomes
Compound (Concentration)	% Protein Bound (± SD)
Ceftolozane (1000 µg/mL)	21.0[a] ± 8.7

a Low protein binding.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; SD = standard deviation.
Note: Protein binding was measured by a rapid equilibrium dialysis (RED) method where free compound is separated from protein-bound compound by dialysis across a semipermeable membrane. Test compound was spiked in microsome solutions containing human liver microsomes prior to performing the RED assay. Experimental controls chlorpromazine, imipramine, and warfarin were used to assess compound recovery and to assess whether equilibrium was reached across the dialysis membrane. The control articles confirmed the validity of the assay.

C Confidential

2.6.5.16.1B　Ceftolozane: Inhibition of Human Membrane Transporter Proteins: CXA-101: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 Uptake Transporters (CX.101.DM.004)

被験物質：セフトロザン

CXA-101: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 Uptake Transporters	Module/Study Number: [資料4.2.2.7.2]/CX.101.DM.004
Type of study:	Inhibition of transporter proteins
Method:	Relative Fluorescence (use of transporter-selective fluorescent substrates) or liquid scintillation counting of radiolabeled substrate probes.
Tabulated results:	In vitro evaluation of ceftolozane (15 to 1000 µg/mL) as an inhibitor of human transporter proteins expressed in CHO or HEK293 cells.

Direct Inhibition

Transporter	Substrate	IC_{50}	Mean Relative Transport (% of control[a])						
		>1000 µg/mL	15 µg/mL	30 µg/mL	60 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	500 µg/mL	1000 µg/mL
OATP1B1	Estrone-3-sulfate	ND[b]	92.22 ± 0.38	91.96 ± 1.46	106.33 ± 2.3	118.31 ± 1.12	111.04 ± 6.13	106.5 ± 4.48	92.99 ± 0.88
OATP1B3	Fluo-3[c]	ND[b]	106.04 ± 2.03	113.79 ± 0.19	115.24 ± 6.63	115.44 ± 2.83	112.96 ± 1.4	92.88 ± 2.83	74.56 ± 1
OAT1	p-Aminohippuric acid	ND[b]	100.78 ± 3.14	98.97 ± 0.82	96.64 ± 4.04	89.92 ± 1.16	89.41 ± 11.69	85.27 ± 2.92	64.34 ± 4.75
OAT3	Estrone-3-sulfate	No interaction	105.93 ± 0.77	104.06 ± 9.49	102 ± 2.61	105.09 ± 3.38	97.38 ± 1.44	101.87 ± 1.88	104.9 ± 3.53
OCT1	Tetraethyl-ammonium chloride	ND[b]	104.31 ± 2.23	100.59 ± 0.39	102.74 ± 1.38	91.59 ± 0.88	92.17 ± 2.01	97.06 ± 0.88	82.19 ± 1.41
OCT2	Metformin	ND[b]	96.27 ± 1.04	97.51 ± 1.17	93.46 ± 1.91	98.76 ± 2.43	96.06 ± 8.51	92.43 ± 1.32	84.96 ± 1.91

a Incubation in saline without ceftolozane served as control.
b IC_{50} was not determined as less than 50% inhibition was observed.
c Fluo-3 is {[2-(2-{2-[Bis(carboxymethyl)amino]-5-(2,7-dichloro-6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-9-yl)phenoxy}ethoxy)-4-methylphenyl](carboxymethyl)amino}acetic acid.
Abbreviations: CHO = Chinese hamster ovary; HEK = human embryonic kidney; IC_{50} = concentration resulting in 50% of the maximum inhibition; ND = not determined; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion-transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter.
Note: Inhibition was evaluated by measuring the translocated amount of substrate in the presence or absence of ceftolozane.

C Confidential

2.6.5.16.1C　Ceftolozane: Inhibition of Human Membrane Transporter Proteins: CXA-101 (Ceftolozane): A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2 Transporters at a Single High Concentration (Study CX.101.DM.019)

被験物質：セフトロザン

CXA-101: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2 Transporters at a Single High Concentration		Module/Study Number: [資料4.2.2.7.3]/CX.101.DM.019	
Type of study:	Inhibition of transporter proteins		
Method:	Relative Fluorescence (use of transporter-selective fluorescent substrates) or liquid scintillation counting of radiolabeled substrate probes.		
Tabulated results:	In vitro evaluation of ceftolozane (2500 µg/mL) as an inhibitor of human transporter proteins expressed in CHO or Flp-In-293 cells.		
Transporter	Substrate	Direct Inhibition	
		IC_{50} (µg/mL)	Relative Transport at 2500 µg/mL ceftolozane (% of control[a])
OATP1B1	^{3}H-estrone-3-sulfate	>2500[b]	101.94 ± 3.49
OATP1B3	Fluo-3[c]	>2500[b]	75.08 ± 12.51
OAT1	^{3}H-p-aminohippuric acid	>2500[b]	76.8 ± 6.38
OAT3	^{3}H-estrone-3-sulfate	>2500[b]	97.1 ± 8.44
OCT1	^{14}C-metformin hydrochloride	>2500[b]	98.31 ± 16.52
OCT2	^{14}C-metformin hydrochloride	>2500[b]	102.34 ± 10.17

a Incubation in saline without ceftolozane served as control.
b IC_{50} was not determined as less than 50% inhibition was observed.
c Fluo-3 is {[2-(2-{2-[Bis(carboxymethyl)amino]-5-(2,7-dichloro-6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-9-yl)phenoxy}ethoxy)-4-methylphenyl](carboxymethyl)amino}acetic acid.
Abbreviations: CHO = Chinese hamster ovary; IC_{50} = concentration resulting in 50% of the maximum inhibition; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion-transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter.
Note: Inhibition was evaluated by measuring the translocated amount of substrate in the presence or absence of ceftolozane.

C Confidential

2.6.5.16.1D　Ceftolozane: Inhibition and Substrate Potential for Human Membrane Transporter Proteins: CXA-101 (Ceftolozane): A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor and/or Substrate Potential on Human P-gp, BCRP, BSEP, and MRP2 Transporters (Study CX.101.DM.015)

被験物質：セフトロザン

CXA-101: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor and/or Substrate Potential on Human P-gp, BCRP, BSEP, and MRP2 Transporters	Module/Study Number: [資料4.2.2.7.4]/CX.101.DM.015
Type of study:	Inhibition and substrate potential for transporter proteins
Method:	Liquid scintillation counting of radiolabeled ceftolozane, positive controls, comparators, and probe substrates.
Tabulated results:	In vitro evaluation of ceftolozane as an inhibitor of human transporter proteins P-gp (expressed in Caco-2 and MDR1-LLC-PK_1 cells), BCRP (expressed in Caco-2 cells), and BSEP and MRP2 (expressed in reverse orientation in membrane vesicles of baculovirus infected insect cells). In vitro evaluation of ceftolozane as a substrate for P-gp and BCRP (using Caco-2 cells).

Inhibition Potential of Ceftolozane

Transporter	Substrate	% Inhibition[a] after Incubation with ceftolozane						
		3 µg/mL	9 µg/mL	30 µg/mL	100 µg/mL	300 µg/mL	900 µg/mL	2500 µg/mL
P-gp (Caco-2 cells)	^{3}H-Digoxin	-13	3	-23	-14	-30	-29	-34
P-gp (MDR1-LLC-PK_1 cells)	^{3}H-Digoxin	44	20	18	48	33	38	8
BCRP	^{3}H-Estrone-3-sulfate	-29	-26	3	5	-4	-24	4
BSEP	^{3}H-Taurocholic acid	-1	-2	4	2	17	9	18
		15.6 µg/mL	31.3 µg/mL	62.5 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	500 µg/mL	1000 µg/mL
MRP2	^{3}H-Estradiol-17β-glucuronide	11	23	25	12	16	12	21

C Confidential

2.6.5.16.1D　Ceftolozane: Inhibition and Substrate Potential for Human Membrane Transporter Proteins: CXA-101 (Ceftolozane): A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor and/or Substrate Potential on Human P-gp, BCRP, BSEP, and MRP2 Transporters (Study CX.101.DM.015)（続き）

被験物質：セフトロザン

CXA-101: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor and/or Substrate Potential on Human P-gp, BCRP, BSEP, and MRP2 Transporters		Module/Study Number: [資料4.2.2.7.4]/CX.101.DM.015
Substrate potential of ceftolozane for P-gp and BCRP		
Concentration of ^{14}C-ceftolozane (µg/mL)	Incubation time (min)	Efflux ratio
3	45	NC[b]
	90	NC[b]
	120	1.2
10	45	NC[b]
	90	0.74
	120	0.96
100	45	0.46
	90	0.75
	120	1.0
1000	45	0.88
	90	1.8
	120	1.3

a Inhibitory potential was determined by comparison of probe substrates in the presence of ceftolozane to probe substrates in the absence of ceftolozane.
b Disintegration per minute values for ceftolozane were less than the lower limit of quantitation.
Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; min = minute; MRP = multidrug resistance-associated protein; NC = not calculated; P-gp = P-glycoprotein
Note: Inhibition of P-gp and BCRP was evaluated using bi-directional transport assays. In this assay, permeability of probe substrates from apical to basolateral, and basolateral to apical chambers was measured in order to calculate the efflux ratio. Inhibition of BSEP and MRP2 was assessed using membrane vesicles from baculovirus infected insect cells expressing the appropriate transporter in reverse orientation.

C Confidential

2.6.5.16.1E　Ceftolozane: Inhibition of Human MATE1 and MATE2-K: Ceftolozane: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential of Human MATE1 and MATE2-K Transporters (Study CX.101.DM.023)

被験物質：セフトロザン

Ceftolozane (CXA-101): A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human MATE1 and MATE2-K Transporters	Module/Study Number: [資料4.2.2.7.5]/CX.101.DM.023
Type of study:	Inhibition potential for transporter proteins
Method:	Liquid scintillation counting of radiolabeled Metformin.
Tabulated results:	In vitro evaluation of ceftolozane as an inhibitor of human transporter proteins MATE1 (expressed in CHO cells) and MATE2-K (expressed MDCKII cells).

Inhibition potential of Ceftolozane

Transporter	Substrate	IC_{50} (µg/mL)	Mean Relative Transport (% of control[a]) ± SD						
			3 µg/mL	10 µg/mL	30 µg/mL	100 µg/mL	300 µg/mL	1000 µg/mL	2500 µg/mL
MATE1	^{14}C-Metformin	>2500[b]	105.21 ± 6.37	104.81 ± 4.79	103.21 ± 7.83	100.96 ± 7.10	89.42 ± 4.79	78.04 ± 4.61	67.47 ± 3.39
MATE2-K	^{14}C-Metformin	>2500[b]	99.20 ± 10.11	97.47 ± 11.21	91.90 ± 10.24	92.82 ± 8.67	89.09 ± 8.46	77.31 ± 7.93	60.20 ± 5.64

a Incubation in saline without ceftolozane served as control.
b IC_{50} was not determined as less than 50% inhibition was observed.
Abbreviations: CHO = Chinese hamster ovary; IC_{50} = concentration resulting in 50% of the maximum inhibition; MATE = multidrug and toxic extrusion; MDCKII = Madine-Darby canine kidney.
Note: Inhibition was evaluated by measuring the translocated amount of substrate in the presence or absence of ceftolozane.

C Confidential

2.6.5.16.2　タゾバクタム

2.6.5.16.2A　Tazobactam: Protein Binding to Human Liver Microsomes: Determination of Binding of Tazobactam, Tazobactam M-1, and CXA-101 (Ceftolozane) to Human Liver Microsomal Proteins (Study CX.101.DM.014)

被験物質：タゾバクタム

Determination of Binding of Tazobactam, Tazobactam M-1, and CXA-101 to Human Liver Microsomal Proteins	Module/Study Number: [資料4.2.2.7.1]/CX.101.DM.014
Type of study:	Binding to pooled human liver microsomal proteins under conditions similar to CYP inhibition assays
Method:	LC/MS/MS
Tabulated results:	In vitro evaluation of tazobactam to bind to human liver microsomes
Compound (Concentration)	% Protein Bound (± SD)
Tazobactam (500 µg/mL)	7.8[a] ± 23.2
Tazobactam (1000 µg/mL)	-0.4[a] ± 11.2

a Values are within the range of experimental variability for little-to-no binding.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; SD = standard deviation.
Note: Protein binding was measured by a rapid equilibrium dialysis (RED) method where free compound is separated from protein-bound compound by dialysis across a semi-permeable membrane. Test compounds were spiked in microsome solutions containing human liver microsomes prior to performing the RED assay. Experimental controls chlorpromazine, imipramine, and warfarin were used to assess compound recovery and to assess whether equilibrium was reached across the dialysis membrane. The control articles confirmed the validity of the assay.

C Confidential

2.6.5.16.2B　Tazobactam: Inhibition and Substrate Potential for Human Membrane Transporter Proteins: Tazobactam: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 and of Substrate Potential on Human OAT1, OAT3, and OCT2 Uptake Transporters (Study CX.101.DM.006)

被験物質：タゾバクタム

Tazobactam: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 and of Substrate Potential on Human OAT1, OAT3, and OCT2 Uptake Transporters									Module/Study Number: [資料4.2.2.7.6]/CX.101.DM.006
Type of study:	Inhibition and substrate potential for transporter proteins								
Method:	Relative fluorescence (use of transporter-selective fluorescent substrates) or liquid scintillation counting of radiolabeled substrate probes.								
Tabulated results:	In vitro evaluation of tazobactam as an inhibitor and substrate for human transporter proteins expressed in CHO or HEK293 with FlpIn technology (FlpIn293) cells.								
Inhibition potential of tazobactam									
Transporter	Substrate	IC_{50} (μg/mL)	Relative Transport (% of vehicle control)						
			7.81 μg/mL	15.63 μg/mL	31.25 μg/mL	62.5 μg/mL	125 μg/mL	250 μg/mL	500 μg/mL	900 μg/mL
OATP1B1	Estrone-3-sulfate	>900[a]	97.03 ± 2.2	100.61 ± 4.46	109.8 ± 1.03	93.24 ± 2.59	97.63 ± 1.94	99.05 ± 4.13	103.04 ± 3.09	100.37 ± 5.78
OATP1B3	Fluo-3[b]	>900[a]	98.25 ± 2.96	95.37 ± 0.51	93.67 ± 4.12	98.61 ± 4.71	81.02 ± 1.54	71.85 ± 1.61	67.69 ± 2.96	72.83 ± 4.65
OAT1	p-Aminohippuric acid	117.8	98.51 ± 6.06	96.81 ± 3.67	90.64 ± 6.09	67.02 ± 5.42	52.98 ± 2.35	34.68 ± 3.96	20.21 ± 2.96	NT
OAT3	Estrone-3-sulfate	146.7	108.04 ± 5.25	115.32 ± 6.89	99.41 ± 2.79	80.63 ± 2.82	62.5 ± 0.87	44.84 ± 2.68	29.69 ± 1.21	NT
OCT1	Tetraethylammonium chloride	>900[a]	103.04 ± 1.45	97.3 ± 0.24	96.46 ± 0.34	95.78 ± 0.75	92.41 ± 9.07	82.46 ± 2.62	80.44 ± 0.86	91.75 ± 4.27
OCT2	Metformin	>900[a]	110.84 ± 5.18	109.19 ± 3.84	113.1 ± 8.12	113.86 ± 16.19	110.99 ± 0.88	111.14 ± 0.3	110.54 ± 6.61	97.3 ± 4.42

C Confidential

2.6.5.16.2B　Tazobactam: Inhibition and Substrate Potential for Human Membrane Transporter Proteins: Tazobactam: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 and of Substrate Potential on Human OAT1, OAT3, and OCT2 Uptake Transporters (Study CX.101.DM.006)（続き）

被験物質：タゾバクタム

Tazobactam: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 and of Substrate Potential on Human OAT1, OAT3, and OCT2 Uptake Transporters			Module/Study Number: [資料4.2.2.7.6]/CX.101.DM.006
Substrate potential of tazobactam			
Transporter	Concentration of Tazobactam (µg/mL)	Incubation time (min)	Fold accumulation (compared to parental cell control)
OAT1	5	2 20	1.89 3.54
	50	2 20	0.87 2.05
OAT3	5	2 20	3.07 2.8
	50	2 20	2.89 2.83
OCT2	5	2 20	1.19 1.18
	25	2 20	1.02 1.21
	50	2 20	0.41 0.53
	100	2 20	0.78 0.81

a IC_{50} was not determined as less than 50% inhibition was observed up to 900 µg/mL.
b Fluo-3 is {[2-(2-{2-[Bis(carboxymethyl)amino]-5-(2,7-dichloro-6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-9-yl)phenoxy}ethoxy)-4-methylphenyl](carboxymethyl)amino}acetic acid.
Abbreviations: CHO = Chinese hamster ovary; IC_{50} = concentration resulting in 50% of the maximum inhibition; HEK = Human embryonic kidney;
NA = not applicable; NT = not tested; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion-transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter.
Note: Inhibition was evaluated by measuring the translocated amount of substrate in the presence or absence of tazobactam.

C Confidential

2.6.5.16.2C　Tazobactam: Inhibition of Human Transporter Substrate Potential: Tazobactam: A Non-GLP in Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human P-gp, BCRP, and BSEP Transporters (Study CX.101.DM.016)

被験物質：タゾバクタム

Tazobactam: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human P- gp, BCRP, and BSEP Transporters								Module/Study Number: [資料4.2.2.7.7]/CX.101.DM.016
Type of study:	Inhibition potential for transporter proteins							
Method:	Liquid scintillation counting of radiolabeled tazobactam, positive controls, comparators, and probe substrates.							
Tabulated results:	In vitro evaluation of tazobactam as an inhibitor of human transporter proteins P-gp (expressed in Caco-2 and MDR1-LLC-PK_1 cells), BCRP (expressed in Caco-2 cells), and BSEP (expressed in reverse orientation in membrane vesicles of baculovirus infected insect cells).							
% Inhibition[a] after Incubation with tazobactam								
Transporter	Substrate	1 µg/mL	3 µg/mL	10 µg/mL[b]	30 µg/mL	100 µg/mL	300 µg/mL	900 µg/mL
P-gp (Caco-2 cells)	^{3}H-Digoxin	-22	-38	-21	-3	-2	-14	-4
P-gp (MDR1-LLC-PK_1 cells)	^{3}H-Digoxin	-59	12	-24	-21	-55	-8	-5
BCRP	^{3}H-Estrone-3-sulfate	-5	-15	6	8	-6	-8	21
BSEP	^{3}H-Taurocholic acid	3	-1	-5	-5	2	-4	5

a IC_{50} was not determined as less than 50% inhibition was observed up to 900 µg/mL.
b 9 µg/mL for P-gp (Caco-2 cells).
Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; MDR1 = multidrug resistance protein 1; P-gp = P-glycoprotein.
Note: Inhibition of P-gp and BCRP was evaluated using bi-directional transport assays. In this assay, permeability of probe substrates from apical to basolateral, and basolateral to apical chambers was measured in order to calculate the efflux ratio. Inhibition of BSEP was assessed using membrane vesicles from baculovirus infected insect cells expressing the appropriate transporter in reverse orientation.

C Confidential

2.6.5.16.2D　Tazobactam: Inhibition of Human Transporter Substrate Potential: Tazobactam: A Non- GLP In Vitro Assessment of Substrate Potential by Human P-gp and BCRP Transporters (Study CX.101.DM.022)

被験物質：タゾバクタム

Tazobactam: A Non- GLP In Vitro Assessment of Substrate Potential By Human P-gp and BCRP Transporters		Module/Study Number: [資料4.2.2.7.8]/CX.101.DM.022
Type of study:	Substrate potential for transporter proteins	
Method:	LC/MS/MS	
Tabulated results:	In vitro evaluation of tazobactam as a substrate for P-gp and BCRP (using Caco-2 cells).	

Substrate potential of tazobactam for P-gp and BCRP

Concentration of Tazobactam (µg/mL)	Incubation time (min)[a]	Efflux ratio
5	60	1.4
50	60	1.4
500	60	1.2
5	60	1.5
5 + 0.5 µM valspodar	60	1.5
5 + 10 µM Kol43	60	1.2

a The P_{app} were calculated using concentrations obtained at the 60-minute time point because some of the P_{app} values of Lucifer Yellow were higher than 0.8×10^{-6} cm/s in many cell monolayer calculated using 90-minute and 120-minute time points especially when dosing concentrations were 50 and 500 µg/mL.
Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; min = minute; P_{app} = apparent permeability coefficient; P-gp = P-glycoprotein.

C Confidential

2.6.5.16.3　タゾバクタム M1

2.6.5.16.3A　Tazobactam M1: Protein Binding to Human Liver Microsomes: Determination of Binding of Tazobactam, Tazobactam M-1, and CXA-101 (Ceftolozane) to Human Liver Microsomal Proteins (Study CX.101.DM.014)

被験物質：タゾバクタム M1

Determination of Binding of Tazobactam, Tazobactam M-1, and CXA-101 to Human Liver Microsomal Proteins	Module/Study Number: [資料4.2.2.7.1]/CX.101.DM.014
Type of study:	Binding to pooled human liver microsomal proteins under conditions similar to CYP inhibition assays
Method:	LC/MS/MS
Tabulated results:	In vitro evaluation of tazobactam M1 to bind to human liver microsomes
Compound (Concentration)	% Protein Bound (± SD)
Tazobactam M1 (3 µg/mL)	-9.8[a] ± 7.1

a Values are within the range of experimental variability for little-to-no binding.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; SD = standard deviation.
Note: Protein binding was measured by a rapid equilibrium dialysis (RED) method where free compound is separated from protein-bound compound by dialysis across a semi-permeable membrane. Test compounds were spiked in microsome solutions containing human liver microsomes prior to performing the RED assay. Experimental controls chlorpromazine, imipramine, and warfarin were used to assess compound recovery and to assess whether equilibrium was reached across the dialysis membrane. The control articles confirmed the validity of the assay.

C Confidential

2.6.5.16.3B　Tazobactam M1: Tazobactam M1 Metabolite : Inhibition of Human Transporter Protein: Tazobactam M-1: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human MDR1, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2 Transporters (Study CX.101.DM.012)

被験物質：タゾバクタム M1

Tazobactam M-1: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human MDR1, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2 Transporters								Module/Study Number: [資料4.2.2.4.16]/CX.101.DM.012
Type of study:	Inhibition potential for transporter proteins							
Method:	Relative fluorescence (use of transporter-selective fluorescent substrates) or liquid scintillation counting of radiolabeled substrate probes.							
Tabulated results:	In vitro evaluation of tazobactam M1 metabolite as an inhibitor of human transporter proteins BSEP (expressed in membrane vesicles of baculovirus infected insect cells), OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2 [expressed in CHO cells or HEK293 with FlpIn technology (FlpIn293) cells], MDR1 (expressed in Caco-2 and MDCKII cells) and BCRP (expressed in MDCKII cells).							
		Mean Relative Transport (% of control)						
Transporter	Substrate	1.25 µg/mL	2.5 µg/mL	5 µg/mL	10 µg/mL	20 µg/mL	40 µg/mL	75 µg/mL
BSEP	^{3}H-Taurocholate	105.33 ± 7.61	106.99 ± 8.58	105.2 ± 6.64	94.62 ± 9.01	107.8 ± 12.23	91.84 ± 10.53	100.11 ± 12.54
OATP1B1	^{3}H-Estrone-3-sulfate	109.33 ± 15.28	99.08 ± 13.42	103.11 ± 13.71	112.09 ± 14.51	105.34 ± 13.23	103.76 ± 14.64	97.81 ± 12.65
OATP1B3	Fluo-3[b]	97.28 ± 14.59	89.06 ± 10.8	84.39 ± 10.2	92.02 ± 11.63	94.49 ± 12.91	92 ± 10.42	89.23 ± 13.2
OAT1	^{3}H-p-Aminohippuric acid	97 ± 8.19	96.88 ± 6.54	101.76 ± 7.81	89.29 ± 5.61	83.33 ± 6.13	67.63 ± 6.53	56.24 ± 5
OAT3	^{3}H-Estrone-3-sulfate	100.59 ± 10.81	102.49 ± 9.17	97.1 ± 7.98	92.39 ± 8.63	89.72 ± 8.28	89.79 ± 10.51	99.46 ± 9.01
OCT1	^{14}C-Metformin	106.44 ± 12.82	100.38 ± 12.89	105.87 ± 13.23	107.95 ± 10.05	114.77 ± 11.25	104.73 ± 8.93	115.34 ± 9.66
OCT2	^{14}C-Metformin	108.23 ± 6.64	109.5 ± 6.8	109.95 ± 7.5	105.01 ± 9.99	119 ± 8.87	111.22 ± 7.67	102.77 ± 8.22

C Confidential

2.6.5.16.3B　Tazobactam M1: Tazobactam M1 Metabolite : Inhibition of Human Transporter Protein: Tazobactam M-1: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human MDR1, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2 Transporters (Study CX.101.DM.012)（続き）

被験物質：タゾバクタム M1

Tazobactam M-1: A Non-GLP In Vitro Assessment of Inhibitor Potential on Human MDR1, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2 Transporters		Module/Study Number: [資料4.2.2.4.16]/CX.101.DM.012
Transporter	Substrate	Efflux ratio at tazobactam M1 metabolite concentration of 75 µg/mL
MDR1 (Caco-2 cells)	^{3}H-Digoxin	13.72 ± 4.34
MDR1 (MDCKII cells)	^{3}H-Digoxin	2.35[a] ± 1.14
BCRP	^{3}H-Prazosin	11.65[a] ±1.69

a Efflux ratio was corrected for background efflux ratio in parental cells.
b Fluo-3 is {[2-(2-{2-[Bis(carboxymethyl)amino]-5-(2,7-dichloro-6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthen-9-yl)phenoxy}ethoxy)-4-methylphenyl](carboxymethyl)amino}acetic acid.
Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; CHO = Chinese hamster ovary; HEK = human embryonic kidney; MDCKII = Madine-Darby canine kidney; MDR1 = multidrug resistance protein 1; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion-transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter.
Note: Inhibition of BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2 was evaluated by measuring the translocated amount of substrate in the presence or absence of tazobactam M1. Inhibition of MDR1 and BCRP was evaluated using bi-directional transport assays. In this assay, permeability of probe substrates from apical to basolateral, and basolateral to apical chambers was measured in order to calculate the efflux ratio. The efflux ratios of MDR1 and BCRP were similar in the presence (data presented in the table above) or absence of tazobactam M1 [efflux ratios of 10.1, 3.84, and 12 were calculated for MDR1 (Caco-2 cells), MDR1 (MDCKII cells), and BCRP in the absence of tazobactam M1, respectively].

C Confidential

2.6.5.16.4　セフトロザン／タゾバクタム

2.6.5.16.4A　Ceftolozane/Tazobactam: Single Dose in Neonatal Rats: CXA-201 (Ceftolozane / Tazobactam): A Non-GLP Subcutaneous Pharmacokinetic Study of CXA-101 and Tazobactam in Post Natal Day (PND) 4 Sprague Dawley Rats (Study CX.101.PK.003)

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

CXA-201: A Non-GLP Subcutaneous Pharmacokinetic Study of CXA-101 and Tazobactam in Post Natal Day (PND) 4 Sprague Dawley Rats							Module/Study Number: [資料4.2.2.7.9]/CX.101.PK.003					
Species:	Rat (Sprague Dawley)											
Gender (M/F)/Number of animals:	M/48 F/48 (6/sex/time point)[a]		M/48 F/48 (6/sex/time point)[a]		M/48 F/48 (6/sex/time point)[a]		M/48 F/48 (6/sex/time point)[a]		M/48 F/48 (6/sex/time point)[a]		M/48 F/48 (6/sex/time point)[a]	
Feeding condition:	Fed		Fed		Fed		Fed		Fed		Fed	
Vehicle/Formulation:	Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted	
Method of Administration:	SC (slow bolus)		SC (slow bolus)		SC (slow bolus)		SC (slow bolus)		SC (slow bolus)		SC (slow bolus)	
Dose (mg/kg):	100 ceftolozane / 50 tazobactam		100 ceftolozane / 50 tazobactam		300 ceftolozane / 150 tazobactam		300 ceftolozane / 150 tazobactam		600 ceftolozane / 300 tazobactam		600 ceftolozane / 300 tazobactam	
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma		Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	Ceftolozane		Tazobactam		Ceftolozane		Tazobactam		Ceftolozane		Tazobactam	
Assay:	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
PK parameter (non-compartmental analysis)	PK Parameter Measurements											
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	386	429	83.5	86.7	1250	1340	281	348	2100	2780	595	621
C_{max} (µg/mL)	140	183	53.1	55.3	406	435	171	208	781	931	296	295
T_{max} (hr)	1.0	1.0	0.25	0.25	1.0	1.0	0.50	0.50	1.0	1.0	0.50	0.50
$t_{1/2}$ (hr)	1.1	1.4	0.75	1.3	1.2	1.3	0.87	0.92	1.5	1.5	1.1	1.4

a Blood samples for pharmacokinetic evaluations were collected at approximately 5, 15, and 30 minutes, and 1, 2, 4, 6, and 8 hours postdose on postnatal day 4.
Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; C_{max} = maximum (peak) plasma drug concentration; F = female; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; NaCl = sodium chloride; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration.
Note: Treatment was administered once on postnatal day 4 to male and female Sprague Dawley rats.

C Confidential

2.6.5.16.4B　Ceftolozane/Tazobactam: Repeat Dose in Neonatal Rats: Ceftolozane/Tazobactam: A Non-GLP Subcutaneous 14-Day Dose-Range Finding Juvenile Toxicity and Toxicokinetic Study in Postnatal Day (PND) 4 Sprague-Dawley Rats (Study CXA.101.TX.033)

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

Ceftolozane/Tazobactam: A Non-GLP Subcutaneous 14-Day Dose-Range Finding Juvenile Toxicity and Toxicokinetic Study in Postnatal Day (PND) 4 Sprague-Dawley Rats												Module/Study Number: [資料4.2.2.7.10]/CXA.101.TX.033
Species:	Rat (Sprague Dawley)											
Gender (M/F)/Number of animals:	M/18 F/18 (3/sex/time point)[a]		M/18 F/18 (3/sex/time point)[a]		M/18 F/18 (3/sex/time point)[a]		M/18 F/18 (3/sex/time point)[a]		M/18 F/18 (3/sex/time point)[a]		M/18 F/18 (3/sex/time point)[a]	
Feeding condition:	Fed		Fed		Fed		Fed		Fed		Fed	
Vehicle / Formulation:	Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted	
Method of Administration:	SC (QD)		SC (QD)		SC (QD)		SC (QD)		SC (QD)		SC (QD)	
Dose (mg/kg/day):	50 ceftolozane / 25 tazobactam		50 ceftolozane / 25 tazobactam		300 ceftolozane / 150 tazobactam		300 ceftolozane / 150 tazobactam		1000 ceftolozane / 500 tazobactam		1000 ceftolozane / 500 tazobactam	
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma		Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	Ceftolozane		Tazobactam		Ceftolozane		Tazobactam		Ceftolozane		Tazobactam	
Assay:	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
PK Parameter (Non-compartmental analysis)	PK Parameter Measurements											
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	111	127	31.8	27.5	690	623	164	125	2200	2290	630	650
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	116	132	31.9	27.6	691	623	164	125	2210	2290	631	650
C_{max} (µg/mL)	78.7	84.2	34.7	33.4	409	423	194	174	1250	1320	617	670
T_{max} (hr)	0.50	0.50	0.50	0.25	0.50	0.50	0.25	0.25	0.50	0.25	0.25	0.25
$t_{1/2}$ (hr)	0.62	0.61	0.31	0.32	0.75	0.71	0.79	0.72	0.71	0.70	0.79	0.81

a Blood samples for toxicokinetic analysis were collected prior to administration of the last dose and approximately 0.25, 0.5, 1, 3, and 8 hours following administration of the last dose on postnatal day 17.

Abbreviations: $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last time point; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; C_{max} = maximum (peak) plasma drug concentration; F = female; hr = hour; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; NaCl = sodium chloride; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

C Confidential

2.6.5.16.4C　Ceftolozane/Tazobactam: Repeat Dose in Neonatal Rats: Ceftolozane/Tazobactam: A GLP 28-Day Subcutaneous Toxicity Study Including Toxicokinetics with a 28-Day Recovery Period in Neonatal Sprague-Dawley Rats (Study CX.101.TX.038)

被験物質：セフトロザン／タゾバクタム

Ceftolozane/Tazobactam: A GLP 28-Day Subcutaneous Toxicity Study Including Toxicokinetics with a 28-Day Recovery Period in Neonatal Sprague-Dawley Rats												Module/Study Number: [資料4.2.2.7.11]/CX.101.TX.038
Species:	Rat (Sprague Dawley)											
Gender (M/F)/Number of animals:	M/15-36 F/15-36 (3/sex/time point)[a]		M/15-36 F/15-36 (3/sex/time point)[a]		M/15-36 F/15-36 (3/sex/time point)[a]		M/15-36 F/15-36 (3/sex/time point)[a]		M/15-36 F/15-36 (3/sex/time point)[a]		M/15-36 F/15-36 (3/sex/time point)[a]	
Feeding condition:	Fed		Fed		Fed		Fed		Fed		Fed	
Vehicle/ Formulation:	Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted		Saline (0.9% NaCl) pH adjusted	
Method of Administration:	SC (QD)		SC (QD)		SC (QD)		SC (QD)		SC (QD)		SC (QD)	
Dose (mg/kg/day):	50 ceftolozane / 25 tazobactam		50 ceftolozane / 25 tazobactam		300 ceftolozane / 150 tazobactam		300 ceftolozane / 150 tazobactam		1000 ceftolozane / 500 tazobactam		1000 ceftolozane / 500 tazobactam	
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma		Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	Ceftolozane		Tazobactam		Ceftolozane		Tazobactam		Ceftolozane		Tazobactam	
Assay:	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
PK Parameter (Non-compartmental analysis)	PK Parameter Measurements											
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
PND 4												
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	289	263	61.4	58.5	1470	1580	437	416	5950	6410	2250	2470
$AUC_{0\text{-24hr}}$ (µg·hr/mL)	314	283	61.7	58.7	1470	1580	438	418	5950	6410	2250	NR
C_{max} (µg/mL)	103	90.9	31.8	37.4	532	517	291	224	1370	1490	730	723
T_{max} (hr)	1.0	1.0	0.5	0.25	0.5	1.0	0.5	0.25	1.0	1.0	1.0	1.0
$t_{1/2}$ (hr)	NC	NC	0.782	0.738	2.64	2.56	0.721	0.75	2.37	2.34	1.45	NC
PND 31												
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	44.2	50.7	7.28	5.95	312	280	33.9	32.2	951	1050	153	157
$AUC_{0\text{-24hr}}$ (µg·hr/mL)	44.8	51.7	NR	NR	316	284	34.0	32.2	953	1050	153	157
C_{max} (µg/mL)	42.0	51.5	10.2	10.8	287	300	54.4	65.1	727	894	248	266
T_{max} (hr)	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25
$t_{1/2}$ (hr)	NR	NR	NR	NR	0.350	0.345	0.284	0.259	0.674	0.630	0.658	0.561

C Confidential

a Blood samples for toxicokinetic analysis were collected prior to administration of the last dose and approximately 0.25, 0.5, 1, 3, 8, and 24 hours following administration on postnatal day 4 and 31. On PND 4 a total of 6 pups/sex/group/time point were used for blood collection.

Abbreviations: $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last time point; $AUC_{0\text{-24hr}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours; C_{max} = maximum (peak) plasma drug concentration; F = female; hr = hour; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; NaCl = sodium chloride; NC = not calculable; NR = not reportable; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$=elimination half-life: time required for 50% decreases in concentrations of the drug; T_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

C Confidential