CTD 第 2 部
2.4 非臨床試験の概括評価

MSD 株式会社

目次

頁
略号及び用語の定義 2
2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 3
2.4.2　薬理試験 3
2.4.3　薬物動態試験 3
2.4.3.1　代謝 4
2.4.3.1.1　セフトロザン 4
2.4.3.1.2　タゾバクタム 4
2.4.3.1.3　タゾバクタム代謝物 M1 4
2.4.3.2　その他の薬物動態試験 5
2.4.3.2.1　トランスポーター 5
2.4.4　毒性試験 6
2.4.5　総括及び結論 13
2.4.6　参考文献 13

略号及び用語の定義

略号	定義	
	英語	日本語
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
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
C_{max}	Maximum plasma drug concentration	最高血漿中薬物濃度
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
ESBL	Extended-spectrum β-lactamase	基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ
HED	Human equivalent dose	ヒト等価用量
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
MATE	Multidrug and toxin extrusion	－
MDR	Multidrug-resistant	多剤耐性
MRP2	Multidrug resistance-associated protein 2	多剤耐性関連蛋白2
NOAEL	No-observed-adverse-effect level	無毒性量
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
VNP	Ventilated nosocomial pneumonia	人工呼吸器を装着している院内肺炎

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

MK-7625A［タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩 注射剤（以下、本剤）］は、新規のセファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザンと β-ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタムを組み合わせた固定用量配合剤である。MK-7625A は、複雑性腹腔内感染症（cIAI）及び複雑性尿路感染症（cUTI）の患者の治療に1.5 g を1日3回、60分かけて点滴静注［1日用量として4.5 g（セフトロザン3 g／タゾバクタム1.5 g）］する用法・用量で承認されている。

本剤は *Pseudomonas aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae などのグラム陰性菌による人工呼吸器を装着している院内肺炎及び敗血症の治療に対する適応追加を目的として開発中である。この適応での推奨臨床用量・用法は、肺炎及び敗血症患者に対して8～14日間にわたり MK-7625A 3 g を1日3回1時間かけて点滴静注［1日用量として9 g（タゾバクタム3 g／セフトロザン6 g）］としている。

非臨床薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の成績は、初回申請時の cIAI 及び cUTI の適応承認取得の際に評価されている。本剤の非臨床薬物動態及び毒性プロファイルは提出済みの試験成績により十分に明らかにされていることから、本適応追加申請のために新たな非臨床薬物動態試験及び毒性試験は実施しなかった。また、非臨床薬理試験についても、国内の臨床分離株を用いた感受性試験、マウス敗血症及び肺炎モデルを用いた in vivo 感染防御試験の成績は評価済みである。今回、肺炎及び敗血症の適応のために追加で実施した非臨床薬理試験の結果は、[2.7.2.4 項]に記載した。したがって、MK-7625A の非臨床試験成績を示す2.6 項は作成しなかった。評価済みの非臨床試験成績は eCTD 受付番号300215001、2.6 項に示す。

2.4.2　薬理試験

本剤の効力を裏付ける試験成績（作用機序、国内外の臨床分離株に対する抗菌活性スペクトル、耐性発現及び耐性機構、in vivo 感染防御試験等）については、先に cIAI/cUTI を適応症とした申請資料に記載し提出した。肺炎及び敗血症を適応症とするために実施した追加の非臨床薬理試験及び臨床細菌学的試験は、[2.7.2.4 項]に記載した。

本申請のための新たな安全性薬理試験は実施しなかった。先に提出した安全性薬理試験成績の概要、及び肺炎及び敗血症患者の治療のための新用法・用量に基づいた評価は、[2.4.4 項]に記載した。

2.4.3　薬物動態試験

セフトロザン及びタゾバクタムの非臨床薬物動態試験の結果は初回申請の際に既に提出済みであり、本申請のために新たに実施した非臨床薬物動態試験はない。初回申請では、本剤の用量は1.5 g（セフトロザン1 g／タゾバクタム0.5 g）であったが、本申請では肺炎及び敗血症患者に本剤3 g（セフトロザン2 g／タゾバクタム1 g）を投与するため、本剤3 g 投与時の薬物相互作用（DDI）の可能性を評価した。

セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1（タゾバクタムの β-ラクタム環の加水分解によって生成する。薬理活性は示さない）は、いずれも臨床用量での血漿中薬物濃度でチトクロム P450（CYP）又は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。

2.4.3.1　代謝

2.4.3.1.1　セフトロザン

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。セフトロザンは、ヒト肝ミクロソームにおいて、検討した最高濃度の6,000 µg/mL まで、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4に対して可逆的又は時間依存的な阻害作用を示さなかった（eCTD 受付番号300215001、2.6.5.12.1A 項、2.6.5.12.1B 項及び2.6.5.12.1C 項）。この検討に用いた濃度（6,000 µg/mL）は、臨床用量でのセフトロザンの C_{max} 96.1 µg/mL の約62倍に相当する[2.7.2.3 項]。

2.4.3.1.2　タゾバクタム

タゾバクタムが臨床用量での血漿中薬物濃度で薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。タゾバクタムは、ヒト肝ミクロソームにおいて、検討した最高濃度2,000 µg/mL［臨床用量でのタゾバクタムの C_{max}（24.2 µg/mL）の約83倍に相当］まで、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び2D6に対して可逆的阻害作用を示さなかった（eCTD 受付番号300215001、2.6.5.12.2A 項及び2.6.5.12.2B 項）。一方、タゾバクタムは、1,000 µg/mL で、CYP3A4を可逆的に25%～59%阻害し、IC_{50}値は500 µg/mL 超であった。この検討に用いた濃度（1,000 µg/mL）は、臨床用量でのタゾバクタムの C_{max} 24.2 µg/mL の約41倍に相当する [2.7.2.3 項]。

タゾバクタムは、in vitro のヒト初代肝細胞において、1,250 µg/mL 濃度まで、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった（eCTD 受付番号300215001、2.6.5.12.2C 項及び2.6.5.12.2D 項）。この検討に用いた濃度（1,250 µg/mL）は、タゾバクタムの C_{max} 24.2 µg/mL の約52倍に相当する [2.7.2.3 項]。

2.4.3.1.3　タゾバクタム代謝物 M1

タゾバクタム代謝物 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。タゾバクタム代謝物 M1は、ヒト肝ミクロソームにおいて、検討した最高濃度150 µg/mL まで、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4に対して阻害作用を示さなかった（eCTD 受付番号300215001、2.6.5.12.3A 項）。この検討に用いた濃度（150 µg/mL）は、臨床用量でのタゾバクタム代謝物 M1の C_{max} 2.84 µg/mL の約53倍に相当する[資料5.3.3.2: P007]。

タゾバクタム代謝物 M1は、in vitro のヒト初代肝細胞において、検討した最高濃度75 µg/mL まで、CYP1A2、3A4及び2B6を誘導しなかった（eCTD 受付番号300215001、2.6.5.12.3B 項）。この検討に用いた濃度（75 µg/mL）は、タゾバクタム代謝物 M1の臨床用量での C_{max} 2.84 µg/mL の約26倍に相当する。

2.4.3.2　その他の薬物動態試験

2.4.3.2.1　トランスポーター

2.4.3.2.1.1　セフトロザン

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

セフトロザンが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及び2-K、並びに多剤耐性関連蛋白（MRP）2を阻害する可能性について in vitro で検討した。P-gp 及び BCRP の基質認識性も検討した。なお、セフトロザンの腎クリアランスが糸球体ろ過量と同程度であり、尿細管からの能動的分泌の寄与はないことが示唆されたため、他の腎トランスポーター（OCT2、OAT1及び OAT3）の基質認識性は検討しなかった（eCTD 受付番号300215001、2.7.2 項）。

セフトロザンは、3～1000 μg/mL の濃度で、P-gp 及び BCRP の基質にならなかった（eCTD 受付番号300215001、2.6.5.16.1D 項）。セフトロザンは、いずれのトランスポーターに対しても、1,000 μg/mL（MRP2）～2,500 μg/mL（MRP2以外の全トランスポーター）までの濃度で、阻害作用を示さなかった（eCTD 受付番号300215001、2.6.5.16.1B 項、2.6.5.16.1C 項及び2.6.5.16.1D 項）。検討した1,000～2,500 μg/mL の濃度範囲は、臨床用量でのセフトロザンの C_{max} 96.1 μg/mL の約10～26倍に相当する[2.7.2.3 項]。

2.4.3.2.1.2　タゾバクタム

タゾバクタムは、in vitro において、OAT1及び OAT3を阻害し、かつ基質であった。タゾバクタムは、検討した最高濃度900 μg/mL まで、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP 及び BSEP に対して阻害作用を示さなかった（eCTD 受付番号300215001、2.6.5.16.2B 項及び 2.6.5.16.2C 項）。この検討に用いた濃度（900 μg/mL）は、タゾバクタムの臨床用量での C_{max} 24.2 μg/mL の約37倍に相当する[2.7.2.3 項]。

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。これら IC_{50}値（118及び147 μg/mL）は、タゾバクタムの臨床用量での C_{max} 24.2 μg/mL の約5～6倍に相当する。

タゾバクタムは、5～500 μg/mL の濃度で、P-gp、BCRP 及び OCT2の基質にならなかった（eCTD 受付番号300215001、2.6.5.16.2B 項及び2.6.5.16.2D 項）。一方、タゾバクタムは、OAT1及び OAT3 の基質であることが確認され、タゾバクタムが糸球体ろ過及び尿細管分泌により腎排泄されることと合致していた [資料4.3: 4101] [資料4.3: 4102]。

2.4.3.2.1.3　タゾバクタム代謝物 M1

タゾバクタム代謝物 M1は、検討した最高濃度75 μg/mL まで、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP 及び BSEP に対して阻害作用を示さなかった（eCTD 受付番号

300215001、2.6.5.16.3B 項)。75 μg/mL の濃度で OAT1が44%阻害されたが、この濃度は、タゾバクタム代謝物 M1の臨床用量での C_{max} 2.84 μg/mL の約26倍に相当する[資料5.3.3.2: P007]。

2.4.4　毒性試験

本申請のための新たな非臨床安全性試験は実施しなかった。cIAI/cUTI の適応承認申請時に提出した安全性試験成績（eCTD 受付番号300215001、2.6.2.4 項、2.6.3.4 項、2.6.6 項及び2.6.7 項）から本剤の毒性プロファイルは十分に明らかにされており、本剤を投与したときの忍容性は概して良好であることが示された。同安全性試験成績より、肺炎及び敗血症患者の治療のための用法・用量も支持される。なお、肺炎及び敗血症患者の治療では、cIAI/cUTI 患者の治療用に市販されているものと同一の製剤を使用する。cIAI/cUTI 患者の治療では1本のバイアルを用いるところ、肺炎及び敗血症患者の治療では2本のバイアルを100 mL の点滴バッグに注入し1日3回60分かけて点滴静注する。そのため、肺炎及び敗血症患者の治療で投与する際のセフトロザン及びタゾバクタムの濃度は cIAI/cUTI 患者の治療での濃度のおおむね2倍である。

本剤については広範な非臨床試験を実施し、セフトロザン単独及びタゾバクタムとの併用での毒性プロファイルを十分に明らかにした。タゾバクタムは、現在製造販売されている注射用タゾバクタム・ピペラシリンの組成成分の1つである十分に確立された β-ラクタマーゼ阻害薬である。注射用タゾバクタム・ピペラシリンは臨床で長期間安全に使用されてきた実績がある。肺炎患者に対しては、ピペラシリン4 g 及びタゾバクタム0.5 g が1日最大4回投与され、タゾバクタムの1日最大用量は2 g である。ピペラシリンとタゾバクタムを投与した際のタゾバクタムの血漿中濃度（$AUC_{0-\infty}$の4倍：189.6 μg·hr/mL、C_{max}：36.3 μg/mL）[資料4.3: 4201]は、人工呼吸器を装着している院内肺炎（VNP）患者を対象とした本剤の第Ⅲ相臨床試験（008試験）[2.7.2.3.1 項]でのタゾバクタムの曝露量とおおむね類似していた。この臨床試験では、肺炎及び敗血症患者のための臨床推奨用量（セフトロザン6 g 及びタゾバクタム3 g の1日用量を、セフトロザン2 g 及びタゾバクタム1 g に分割して8時間ごとに投与）で、タゾバクタムの1日あたりの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ は168.3 μg·hr/mL で、C_{max} は24.2 μg/mL であった。

非臨床安全性試験として、セフトロザンについては、安全性薬理試験、遺伝毒性試験、ラット及びイヌの14及び28日間反復静脈内投与による一般毒性試験並びにマウスあるいはラットの生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）を実施した。加えて、セフトロザンとタゾバクタムとを併用投与した際の毒性を、遺伝毒性試験、ラット及びイヌのそれぞれ14及び28日間反復静脈内投与による一般毒性試験、並びに幼若ラットを用いた皮下投与毒性試験を実施して評価した。単回及び反復投与毒性試験では、主にラット及びイヌを用いた。ラット及びイヌは、代謝プロファイル及び PK プロファイルが妥当であること、並びに既に実施されているタゾバクタム及び他のセファロスポリン系抗菌薬の非臨床安全性試験でも用いられていることから、適切な動物種として選択した。

VNP 患者に本剤の臨床推奨用量（セフトロザン2 g 及びタゾバクタム1 g）を8時間ごとに投与したところ、クレアチニンクリアランスが50 mL/min 超の患者では、セフトロザンの1日あたりの

$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} はそれぞれ1,023 µg·hr/mL 及び96.1 µg/mL で、タゾバクタムの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} はそれぞれ168.3 µg·hr/mL 及び24.2 µg/mL であった(008試験) [2.7.2.3.1 項]。肺炎及び敗血症患者で推定される臨床曝露量と比較したときの重要な毒性試験での安全域を表 2.4-1及び表 2.4-2に示す。セフトロザンの反復投与毒性試験で用いた静脈内又は皮下投与での最高用量は、投与可能な最高用量あるいは最大耐量に基づいて設定した。セフトロザンとタゾバクタムの併用反復投与毒性試験でのタゾバクタムの用量は、臨床でのセフトロザンとタゾバクタムとの用量比（2:1）と一致するように設定した。

表 2.4-1　肺炎及び敗血症患者の治療でのセフトロザンの安全域
（薬剤名の記載がない試験はセフトロザン単独投与で実施）

Study Type	Species	NOAEL (mg/kg/day)	AUC (µg•hr/mL)	C_{max} or C_0 (µg/mL)	Safety Margins[a]	
					AUC	C_{max}
Repeat Dose Toxicity						
28-Day Tox (TX[redacted]3014)	Rat	1,000[b]	1,482	2,206	1.4	23.0
28-Day Tox (CX.101.TX.031)	Rat	1,000[b]	3,560 (M) 1,640 (F)	7,990 (M) 3,080 (F)	3.5 1.6	83.1 32.0
28-Day Tox with Ceftolozane and Tazobactam (CXA201-T-001)	Rat	1,000[b]	1,230	2,307	1.2	24.0
28-Day Tox (TX[redacted]3013)	Dog	300[c]	1,211	769	1.2	8.0
14-Day Tox with Ceftolozane and Tazobactam (CXA201-T-005)	Dog	300	1,868	931	1.8	9.7
Juvenile Toxicity						
14-Day Tox with Ceftolozane and Tazobactam (CXA.101.TX.033)	Rat (Juvenile)	300[d]	657 (PND 17)	416 (PND 17)	0.64	4.3
28-Day Tox with Ceftolozane and Tazobactam (CXA.101.TX.038)	Rat (Juvenile)	300[d]	1,520 (PND 4) 296 (PND 31)	525 (PND 4) 294 (PND 31)	1.5 0.29	5.5 3.1
Reproductive and Developmental Toxicity						
Segment I: Fertility and Early Embryonic Development (CX.101.TX.002)	Rat	1,000[b]	1,482	2,206	1.4	23.0

Study Type	Species	NOAEL (mg/kg/day)	AUC (µg•hr/mL)	C_{max} or C_0 (µg/mL)	Safety Margins[a]	
					AUC	C_{max}
Segment II:Embryo/Fetal Development (CX.101.TX.001)	Mouse	2,000[e]	3,538	9,506	3.5	98.9
Segment II: Embryo/Fetal Development (CXA101-T-006)	Rat	1,000[b]	2,013	5,015	2.0	52.2
Segment III: Pre-and Post Natal Development (CX.101.TX.012)	Rat	100[f] 1,000[b,g]	230 2,013	612 5,015	0.22 2.0	6.4 52.2

Abbreviations: AUC: area under the curve; C_0: concentration at time zero; C_{max}: maximum drug concentration; F:female; M: male; NOAEL: no-observed-adverse-effect-level; PND: postnatal day.

a Based on clinical AUC_{0-24hr} (µg•hr/mL) and C_{max} (µg/mL) values for ceftolozane of 1,023 and 96.1, respectively, from the Phase 3 human VNP study in patients 18 years or older (PN008) [Sec. 2.7.2.3.1]; AUC_{0-24hr} calculated by tripling AUC_{0-8hr} as daily AUC_{0-24hr} when the clinical dose of 2 g ceftolozane/1 g tazobactam was administered q8hr for Creatinine Clearance >50 mL/min.

b Maximum feasible dose based on optimal dosing IV volume for rats (5 mL/kg) and maximum solubility of ceftolozane test article (200 mg/mL).

c NOAEL of 300 mg/kg/day for dogs in the 28-day toxicology study (TX[redacted]3013) was based on clinical observations consistent with histamine-related mast cell degranulation effects noted at 1000 mg/kg/day. The NOAEL for renal effects in this study was the highest dose tested (1,000 mg/kg/day) for which the plasma AUC and C_{max} safety margins at 1,000 mg/kg/day (AUC of 3,908 9 µg•hr/mL and C_{max} of 2,590.7 µg/mL) were 3.8-fold and 27.0-fold, respectively, the human pneumonia and sepsis plasma values at the therapeutic dose. The highest dose tested in the 14-day toxicology study with ceftolozane and tazobactam (CXA201-T-005) was 300 mg/kg/day (150 mg/kg b.i.d.) based on the clinical signs in the 28-day toxicology study.

d NOAEL based on findings at 1,000 mg/kg/day; the NOAEL for the 14- and 28-day toxicology studies were based on clinical observations and renal effects in the 14-day exploratory toxicology study and clinical observations in the 28-day GLP toxicology study. The clinical observations were likely a C_{max}-related effect. In the 28-day GLP toxicology study, there were no adverse AUC-related changes up to highest dose of 1,000 mg/kg/day. At this dose, the safety margins based on AUC were 6.0-fold and 0.98-fold on PND 4 and PND 31, respectively (based on plasma AUC (µg•hr/mL) of 6,180 and 1,000 in rats on these days, respectively).

e Maximum feasible dose based on optimal dosing volume for mice (10 mL/kg) and maximum solubility of ceftolozane test article (200 mg/mL).

f NOAEL for F1 neurobehavioral effects, based on a decrease in auditory startle response in pups at ≥ 300 mg/kg/day on PND 60. A dose of 300 mg/kg/day to rats was associated with a ceftolozane plasma exposure (AUC) value approximately equivalent to one-half the ceftolozane plasma AUC value at the human therapeutic dose.

g NOAEL for reproductive toxicity.

表 2.4-2　肺炎及び敗血症患者の治療でのタゾバクタムの安全域

（薬剤名の記載がない試験はタゾバクタム単独投与で実施）

Study Type	Species	NOAEL (mg/kg/day)	AUC (µg•hr/mL)	C_{max} µg/mL	Safety Margins[a]	
					AUC	C_{max}
Repeat Dose Toxicity						
28-Day Tox with Ceftolozane and Tazobactam (CXA201-T-001)	Rat	500[b]	88	229	0.52	9.5
14-Day Tox with Ceftolozane and Tazobactam (CXA201-T-005)	Dog	150[b]	550	339	3.3	14.0
Juvenile Toxicity Studies						
14-Day Tox with Ceftolozane and Tazobactam (CXA.101.TX.033)	Rat (Juvenile)	150[c]	145 (PND 17)	184 (PND 17)	0.86	7.6
28-Day Tox with Ceftolozane and Tazobactam (CXA.101.TX.038)	Rat (Juvenile)	150[c]	426 (PND 4) 33 (PND 31)	257 (PND 4) 59.8 (PND 31)	2.5 0.20	10.6 2.5
Reproductive and Developmental Toxicity Studies from the Literature						
Study Type	**Species**	**NOAEL (mg/kg/day)**	**HED[d] (mg/kg)**		**Safety Margin[e]**	
Segment I; Fertility and reproductive performance [資料4.3: 4202]	Rat	640	104		2.4	
Segment II: Embryo/Fetal Development [資料4.3: 4203]	Rat	3,000	486		11.3	
Segment III: Pre-and Post Natal Development [資料4.3: 4202] [資料4.3: 4204]	Rat	160	26		0.60	

Abbreviations: AUC: area under the curve; C_{max}: maximum drug concentration; HED: human equivalent dose; NOAEL: no-observed-adverse-effect-level; PND: postnatal day.

a Based on clinical $AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg•hr/mL) and C_{max} (μg/mL) values for tazobactam of 168.3 and 24.2, respectively, from the Phase 3 human VNP study in patients 18 years or older (PN008) [Sec. 2.7.2.3.1]; $AUC_{0\text{-}24hr}$ calculated by tripling $AUC_{0\text{-}8hr}$ as daily $AUC_{0\text{-}24hr}$ when the clinical dose of 2 g ceftolozane/1 g tazobactam was administered q8hr for Creatinine Clearance >50 mL/min.

b Highest dose that was used on the study.

c NOAEL based on findings at 500 mg/kg/day; the NOAEL for the 14-day and 28-day toxicology studies were based on clinical observations and renal effects in the 14-day exploratory toxicology study and clinical observations in the 28-day GLP toxicology study. The clinical observations were likely a C_{max}-related effect. In the 28-day GLP toxicology study, there were no adverse AUC-related changes up to highest dose of 500 mg/kg/day. At this dose, the safety margins based on AUC were 14.0-fold and 0.92-fold on PND 4 and PND 31, respectively (based on plasma AUC (μg•hr/mL) of 2360 and 155 in rats on these days, respectively).

d The HED was calculated as NOAEL x 0.162 (allometric scaling for body surface area for rats based on the Guidance document "Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical trials for Therapeutics in Adults Healthy Volunteers", U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), July 2005, Pharmacology and Toxicology.

e Safety margins were calculated as HED (mg/kg) divided by calculated tazobactam daily dose of 3000 mg for assumed 70 kg person (~43 mg/kg/day).

これまでに実施した非臨床安全性試験において、臨床曝露量相当のセフトロザンとタゾバクタムの忍容性は概して良好であることが示された。

ICH S7A 及び ICH S7B に準拠した一連の安全性薬理試験において、臨床血漿中濃度相当のセフトロザンは、心血管系、呼吸系及び中枢神経系の機能に影響を及ぼさなかった。具体的には、検討した最高濃度の1,000 μM（667 μg/mL）までセフトロザンはヒト胎児腎細胞293（HEK293）株に発現させた *Human ether-à-go-go related gene*（*hERG*）カリウムチャネルを阻害せず（080125.DMK）、この濃度は肺炎及び敗血症患者における C_{max} の約6.9倍に相当した。テレメトリーを装着した覚醒下のイヌにセフトロザンを300 mg/kg（肺炎及び敗血症患者における C_{max} の約8.3倍に相当）までの用量で静脈内投与しても、1 例に被験物質に関連する可能性がある心拍数の一過性の増加がみられたのみで、血圧及び心電図に影響は認められなかった（CXA101-T-001）。ラットにセフトロザンを689 mg/kg までの用量で静脈内投与しても、中枢神経系（CXA101-T-002）及び呼吸系（CXA101-T-003）に影響はみられず、この時の血漿中濃度は肺炎及び敗血症患者における C_{max} の約14.5倍に相当した。ラットにセフトロザンを320又は1,000 mg/kg（肺炎及び敗血症患者における C_{max} のそれぞれ約7.6及び21.1倍に相当）の用量で静脈内投与したところ、一過性の軽微な心拍数の減少及び血圧低下が認められたが、これらの変化は投与後30分までに投与前値に回復した（PH[redacted]0247）。In vitro において、セフトロザンを3 mg/mL までの濃度でヒトの末梢血白血球に曝露しても、ヒスタミンの放出は認められず（PH[redacted]1574）、この濃度は肺炎及び敗血症患者における C_{max} の約31.2倍に相当した。加えて、肺炎患者を対象とした臨床試験において、心拍数、血圧、中枢神経系及び呼吸系に影響は認められず、QT/QTc 評価試験においても、臨床用量を上回る4.5 g（セフトロザン3 g 及びタゾバクタム1.5 g）を投与しても血圧及び心電図に影響は認められなかった（CXA-QT-10-02）。

セフトロザン及びタゾバクタム単独の反復静脈内投与毒性試験において影響を受けた標的臓器はそれぞれ腎臓及び肝臓であることがラット及びイヌの両動物種で特定されたが、いずれも有害な影響ではなく、また回復性の変化であった。セフトロザンをラット及びイヌに投与すると、腎臓に硝子滴の形成がみられた。腎臓の硝子滴沈着の存在は、既存セファロスポリン系抗菌薬（cephacetrile、cephalothin、cephaloridine、ceftazadime、cefoperazone、cefotiam 及び cefulprenam）の非臨床試験でみられている共通した変化であり[eCTD 受付番号300215001、2.6.6.9.2 項]、尿細管で再吸収された薬物のリソソームでの処理に関連した適応性変化と考えられる。通常腎毒性に関連してみられる臨床検査パラメータ変化又は病理組織学的所見は認められなかった。セフトロザン単独のラット及びイヌの28日間反復静脈内投与毒性試験における腎毒性に対する無毒性量は、検討した最高用量の1,000 mg/kg/日（肺炎及び敗血症患者における AUC と比較して、ラットの雄及び雌でそれぞれ約3.5及び1.6倍、イヌで3.8倍に相当）であった。

タゾバクタムの毒性学的な情報は主に文献から得られたもので、タゾバクタム単独をラットには腹腔内に、イヌには静脈内に6ヵ月間投与した試験で、肝細胞細胞質に回復性のあるグリコーゲンの蓄積がみられたものの、肝酵素への影響並びに炎症及び変性性の所見は認められなかったことが報告されている[eCTD 受付番号300215001、2.6.6.9.2 項]。これらの試験において、病理組織学的所見に基づく無毒性量は40 mg/kg/日であったが、肝細胞に変性や壊死がみられなかったこと、血清肝酵素にも変化が認められなかったことから、申請者としてはこれらの試験で観察された肝臓の変化は、有害ではなく、適応性変化であり、無毒性量は検討した最高用量の160 mg/kg/日と考える。セフトロザンとタゾバクタムを併用したラットの4週間及びイヌの2週間反復投与毒性試験において、タゾバクタム単独投与群のラットでは500 mg/kg/日まで、イヌでは150 mg/kg/日（1回75 mg/kg を1日2回）まで毒性は認められなかった（肺炎及び敗血症患者における AUC と比較して、ラット及びイヌでそれぞれ約0.52及び3.3倍に相当）。

イヌのみで観察されたセフトロザンの投与に関連した所見（300及び1,000 mg/kg/日の投与での耳介及び口腔粘膜の潮紅、頭部腫脹、嘔吐、流涎、側臥位等）は、肥満細胞の脱顆粒によるヒスタミン放出による所見と一致していた。マウス及びラットでは同様の影響はみられないことから、イヌはヒスタミンの放出に対する感受性が高い可能性がある。ラット及びイヌにおいて、セフトロザン及びタゾバクタムを2：1の用量比で併用静脈内投与しても、新規の所見又は予測できない毒性は認められなかった。

生殖発生毒性試験において、雌雄ラットにセフトロザンを1,000 mg/kg/日まで静脈内投与しても、受胎能に有害な影響は認められなかった。この用量での曝露量（平均 AUC）は、肺炎及び敗血症患者におけるセフトロザンの平均 AUC の約1.4倍に相当した。タゾバクタム単独を1日2回腹腔内投与したラットの受胎能試験では、640 mg/kg/日（体表面積の比較に基づくと、肺炎及び敗血症患者における臨床用量の約2.4倍に相当）まで雌雄受胎能に影響は認められなかった。げっ歯類の動物の器官形成期にセフトロザン（肺炎及び敗血症患者におけるセフトロザンの曝露量の約2.0～3.5倍に相当する曝露量）及びタゾバクタム（体表面積の比較に基づく用量比として肺炎及び敗血症患者における臨床用量の約11.3倍に相当する用量）を投与しても、セフトロザンとタゾバクタムのいずれにも催奇形性は認められなかった。セフトロザンを1,000 mg/kg/日までの用量でラットの

妊娠6日から授乳20日まで静脈内投与した結果、300及び1,000 mg/kg/日でF_1出生児の生後60日（母動物への最終投与の約40日後）の聴覚性驚愕反応の低下を除いて、出生前及び出生後の発生に変化はみられなかった。300 mg/kg/日の曝露量は、肺炎及び敗血症患者におけるセフトロザンの曝露量より低かった。同試験では母動物へのセフトロザンの最終投与日の生後20日に聴覚性驚愕反応への影響は認められず、幼若ラットの生後4～31日にセフトロザン及びタゾバクタムを1,000/500 mg/kg/日までの用量で直接皮下投与した試験でも聴覚性驚愕反応に影響は認められなかった。重要なこととして、ラットにおける生後4日はヒトでは late preterm の発生時期に相当することから、ヒトの妊娠後期又は新生児期での曝露に関連する明らかなリスクがないことを示唆している。これらのデータを総合的に評価すると、セフトロザンを妊娠6日から授乳20日に投与した母動物のF_1出生児で認められた聴覚性驚愕反応の低下は、毒性学的な外挿性はなく、ヒトの新生児への曝露の潜在的リスクを示したものではない。タゾバクタムの出生前及び出生後の発生に関する試験では、ラットの妊娠17日から授乳21日まで1日2回腹腔内投与した結果、1,280 mg/kg/日（体表面積の比較に基づくと、肺炎及び敗血症患者における臨床用量の約4.8倍に相当）で母動物に摂餌量減少及び妊娠終了時の体重増加量減少、並びに死産児数の増加が認められた[資料4.3: 4204]。F_1世代では、320及び1,280 mg/kg/日を投与した母動物の出生児で生後21日に体重低値が認められたが、出生後の発生、機能、学習及び生殖能に影響は認められなかった。F_2出生児は、全群で正常であった。F_1出生児の体重減少のため、無毒性量は40 mg/kg/日（体表面積の比較に基づくと、肺炎及び敗血症患者における臨床用量を下回る）と考えられた。別の試験で、雌性ラットに交配前15日より投与を開始し、交配期間、妊娠及び授乳期間を通してタゾバクタムを1日2回腹腔内投与した結果、640 mg/kg/日群で着床数のごく軽度の減少とこれに伴う腹児数のごく軽度の減少、死産児数の増加及び腎臓の発生に回復性のある遅延が認められ、無毒性量は160 mg/kg/日であった[資料4.3: 4202]。F_1出生児の生育、発達、交尾行動及び生殖能に影響は認められなかった。両試験成績より、出生前及び出生後の発生に関する無毒性量は160 mg/kg/日（ヒトの体重を70 kg とした際の安全域は0.60）であった。

加えて、新生児から18歳までの小児を対象とした cUTI、cIAI 及び院内肺炎の治療のための本剤の安全性及び有効性を担保するために承認された小児対象試験及び研究計画（米国 IND 104,490）の一部として、幼若ラットを用いたセフトロザンとタゾバクタムの併用投与毒性試験を実施した。幼若ラットを用いた皮下投与による GLP に準拠した毒性評価試験では、毒性所見としてセフトロザン／タゾバクタムの最高用量である1,000/500 mg/kg/日群の一般状態観察で回復性のあるC_{max}に関連した自発運動の低下及び立ち直り反射の障害のみが認められた。

局所刺激性については、セフトロザンとタゾバクタムの併用投与毒性試験で評価した。ラットの28日間投与毒性試験（CXA201-T-001）ではセフトロザン／タゾバクタムを200/100 mg/mL の濃度で、イヌの14日間投与毒性試験（CXA201-T-005）では30/15 mg/mL の濃度で静脈内投与した結果、局所刺激性は認められなかった。加えて、VNP 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験では、セフトロザン／タゾバクタムをそれぞれ約19.5/9.7 mg/mL（治験実施計画書で規定された調製法での計算値）の濃度で投与したが、セフトロザン／タゾバクタムは血栓静脈炎及び点滴関連の注入に伴う有害事象の誘発性が低いことが示唆されている[2.5.5.5 項]。

2.4.5　　総括及び結論

本申請では新たに実施した非臨床薬物動態試験及び毒性試験はない。本申請では臨床推奨用量を3 g（セフトロザン2 g／タゾバクタム1 g）に増量しているため、初回申請時の in vitro 非臨床薬物動態試験のデータを用いて肺炎及び敗血症患者に臨床推奨用量である8時間ごとに本剤3 g 投与した場合の DDI の可能性を評価した。その結果、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1は、いずれも臨床用量での血漿中薬物濃度で CYP 又は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。

セフトロザン単独及びタゾバクタムと併用投与したときの非臨床薬理、薬物動態及び毒性は、初回申請時の一連の in vitro 及び in vivo 非臨床試験により十分に評価されている。これらの試験で、セフトロザン及びタゾバクタムの主要な薬理学的特性、薬物動態、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用の可能性、並びに毒性所見及びその回復性が評価されている。非臨床安全性試験成績から本剤の毒性プロファイルは十分に明らかにされており、本剤を投与したときの忍容性は概して良好であることが示された。なお、肺炎及び敗血症を適応症とするために実施した追加の臨床細菌学的試験は[2.7.2.4 項]に記載した。

2.4.6　　参考文献

[資料 4.3: 4101]　Komuro M, Maeda T, Kakuo H, et al. Inhibition of the renal excretion of tazobactam by piperacillin. J Antimicrob Chemother. 1994; 34 (4):555-64.

[資料 4.3: 4102]　Wise R, Logan M, Cooper M, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam administered alone and with piperacillin. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35 (6):1081-4.

[資料 4.3: 4201]　ゾシン®静注用 添付文書 2019 年 4 月改訂

[資料 4.3: 4202]　佐藤 利和, Lochry EA, Hoberman AM, et al. Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam の生殖・発生毒性試験（第 1 報）-ラット腹腔内投与による受胎能および一般生殖能試験-. J Toxicol Sci. 1994; 19 Suppl 2: 199-214.

[資料 4.3: 4203]　佐藤 利和, Lochry EA, Hoberman AM, et al. Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam の生殖・発生毒性試験（第 2 報）-ラット静脈内投与による胎児の器官形成期投与試験-. J Toxicol Sci. 1994; 19 Suppl 2: 215-32.

[資料 4.3: 4204]　佐藤 利和, Hoberman AM, Christian MS. Tazobactam と Piperacillin の配合剤および Tazobactam の生殖・発生毒性試験（第 3 報）-ラット腹腔内投与による周産期および授乳期投与試験-. J Toxicol Sci. 1994; 19 Suppl 2: 233-47.