

CTD 第 2 部

2.4 非臨床試験の概括評価

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	4
略号及び用語の定義.....	5
2.4 非臨床試験の概括評価.....	7
2.4.1 非臨床試験計画概略.....	7
2.4.1.1 薬理試験.....	7
2.4.1.2 薬物動態試験.....	8
2.4.1.3 毒性試験.....	8
2.4.2 薬理試験.....	9
2.4.2.1 作用機序.....	9
2.4.2.2 耐性の発現.....	9
2.4.2.3 抗菌活性スペクトル.....	9
2.4.2.4 イミペネム／レレバクタムのその他の特徴.....	10
2.4.2.5 In vivo 試験.....	10
2.4.2.6 PK/PD 試験.....	10
2.4.2.7 副次的薬理試験.....	11
2.4.2.8 安全性薬理試験.....	11
2.4.2.8.1 心血管系機能.....	11
2.4.2.8.2 呼吸器系機能.....	11
2.4.2.8.3 中枢神経系機能.....	11
2.4.2.9 薬力学的薬物相互作用.....	12
2.4.3 薬物動態試験.....	12
2.4.3.1 分析法及びバリデーション報告書.....	12
2.4.3.2 吸収.....	13
2.4.3.3 分布.....	13
2.4.3.4 代謝.....	13
2.4.3.5 排泄.....	14
2.4.3.6 非臨床試験に基づく薬物動態学的な相互作用.....	15
2.4.3.7 その他の薬物動態試験.....	16
2.4.4 毒性試験.....	16
2.4.4.1 単回投与毒性試験.....	16
2.4.4.2 反復投与毒性試験.....	17
2.4.4.2.1 ラット（レレバクタム単独）.....	17
2.4.4.2.2 サル（レレバクタム単独）.....	18

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.4.2.3	サル（IMI+レレバクタム）	19
2.4.4.3	遺伝毒性試験	19
2.4.4.3.1	In vitro	19
2.4.4.3.2	In vivo.....	20
2.4.4.4	がん原性試験	20
2.4.4.5	生殖発生毒性試験	20
2.4.4.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	20
2.4.4.5.2	胚・胎児発生に関する試験	20
2.4.4.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験.....	21
2.4.4.5.4	出生児（幼若動物）への投与あるいは更なる評価を行った試験.....	21
2.4.4.6	局所刺激性試験	21
2.4.4.7	その他の毒性試験	21
2.4.4.7.1	免疫原性／抗原性試験	21
2.4.4.7.2	免疫毒性試験	22
2.4.4.7.3	機序解明試験	22
2.4.4.7.4	依存性試験	22
2.4.4.7.5	代謝物の毒性試験	22
2.4.4.7.6	不純物の毒性試験	22
2.4.4.7.7	その他の試験	24
2.4.5	総括及び結論	25
2.4.6	参考文献	31

表一覧

	頁
表 2.4-1 非臨床試験で求められたレレバクタムの PK/PD ターゲット値のまとめ.....	10
表 2.4-2 レレバクタム関連の不純物及び曝露量比.....	23
表 2.4-3 レレバクタムの曝露量比	27

図一覧

	頁
図 2.4-1 ラットにおけるレレバクタムの代謝経路.....	14

2.4 非臨床試験の概括評価

略号及び用語の定義

略号／用語	定義	
AmpC	Ampicillin class C β -lactamase	アンピシリンクラス C β -ラクタマーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24 hr}	Area under the curve from zero to 24 hours	投与後0から24時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BLI	B-lactamase inhibitor(s)	β -ラクタマーゼ阻害薬
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BUN	Blood Urea Nitrogen	血清尿素窒素
CL _p	Plasma clearance	血漿クリアランス
CL _r	Renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
EFD	Embryo-fetal development	胚・胎児発生
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESBL	Extended-spectrum beta lactamase(s)	基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ
fAUC _{0-24 hr}	Free (unbound) area under the concentration-time curve from zero to 24 hours	遊離形の投与後0から24時間までの濃度－時間曲線下面積
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDC	Fixed Dose Combination	固定用量配合剤
FOB	Functional Observational Battery	機能観察総合評価
GABA	Gamma-aminobutylic acid	γ -アミノ酪酸
GD	Gestation Day	妊娠日数
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GMP	Good Manufacturing Practices	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
HABP	Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia	細菌性の院内肺炎
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HF	Hollow fiber	-
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IMI	Imipenem hydrate/cilastatin sodium	イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
IMP	Imipenem-hydrolyzing carbapenemase, class B metallo- β -lactamase	イミペネムを加水分解するカルバペネマーゼ（クラス B メタロ- β -ラクタマーゼ）
IV	Intravenous (-ly)	静脈内
KIM-1	Kidney Injury Molecule -1	腎障害分子-1
KPC	Class A <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	クラス A <i>Klebsiella pneumoniae</i> カルバペネマーゼ
LE	Long-Evans	-
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	-

2.4 非臨床試験の概括評価

略号／用語	定義	
MFD	Maximum Feasible Dose	投与可能な最大用量
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MTD	Maximum Tolerate Dose	最大耐量
NA	Not available; not applicable	該当せず
NDM	New Delhi metallo-β-lactamase	New Delhi クラス B メタロ β-ラクタマーゼ
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level	無毒性量
NOEL	No-Observed-Effect Level	無影響量
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
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
OXA	Oxacillinase class D β-lactamase	オキサシリナーゼ（クラス D β-ラクタマーゼ）
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PIE	Post-inhibitor effect	-
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PND	Postnatal Day	生後日数
QTc	Corrected QT	補正した QT
q6h	Every 6 hours	6時間ごと
REL	Relebactam hydrate	レレバクタム水和物
RHD	Recommended Human Dose	臨床推奨用量
RND	Resistance-nodulation-cell division	-
SC	Subcutaneous	皮下
SMART	Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends	-
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TEM	Temoneira β-lactamase, a bacterial class A non-metallo-β-lactamase	Temoneira・β-ラクタマーゼ（細菌クラス A 非メタロ型 β-ラクタマーゼの1つ）
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量上限
US	United States of America	米国
VABP	Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia	細菌性の人工呼吸器関連肺炎
VIM	Verona integron-encoded class B metallo-β-lactamase	インテグロンにコードされている Verona クラス B メタロ-β-ラクタマーゼ
WH	Wistar-Hannover	-
%fT>MIC	% of time above the minimum inhibitory concentration as for protein unbound drug	遊離形薬物濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

レレバクタム水和物（REL）は新規の強力な β -ラクタマーゼ阻害薬（BLI）であり、抗菌薬イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム [IMI、商品名：チエナム®（TIENAM®）] との配合剤として、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症の治療を目的に開発された。IMI 及びレレバクタムの静脈内（IV）投与における最大臨床推奨用量（RHD）は、IMI 500 mg/レレバクタム250 mg であり、6時間ごと（q6h）に投与する。投与時間は30分間である。IMI の推奨用量は、イミペネムの投与量を示す。溶液中には等量のシラスタチンも存在する。本邦での IMI/レレバクタムにおける IMI の RHD は、チエナム®の最大 RHD と等量であるが、海外では、PRIMAXIN®（米国：米国添付文書[資料4.3: 001]）又は TIENAM®（米国以外：欧州製品概要[資料4.3: 002]）における最大 RHD の半量である。ヒトに対するレレバクタム及びイミペネムの非臨床曝露量比は、細菌性の院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎（HABP/VABP）の日本人患者に臨床用量の IMI/レレバクタムを q6h で投与した際[資料5.3.5.1.4: P014]に得られた、レレバクタム及びイミペネムの定常状態における血漿中の投与後0から24時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24 hr}）及び最高濃度（C_{max}）の幾何平均値である581.0 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 及び55.1 μM 、並びに806.7 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 及び108.5 μM を用いて算出した。シラスタチンの非臨床曝露量比は、日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（012試験）[資料5.3.3.3.3: P012]において、レレバクタム 250 mg と IMI 500 mg を q6h で14日間反復投与した際に得られた、シラスタチンの定常状態での AUC_{0-24 hr} 及び C_{max} の幾何平均値である387.6 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 及び109 μM を基に算出した。

2.4.1.1 薬理試験

レレバクタムはジアザビシクロオクタン骨格を持つ新しい世代の BLI であり、クラス A 及びクラス C の両方の β -ラクタマーゼを阻害する。レレバクタムは、*Pseudomonas aeruginosa* 及び *Enterobacteriaceae* を含む多くの細菌でよくみられる AmpC、並びに *Klebsiella pneumoniae* のような一部の *Enterobacteriaceae* に存在する *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ（KPC）に対して非常に強い活性を示す。

非臨床においては、イミペネム非感性 *P. aeruginosa* 及び KPC 産生菌を用いた *in vitro* 微生物学的試験、並びにイミペネム耐性 *P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* を用いた *in vivo* 感染モデル実験等により、レレバクタムの有効性を検証した。レレバクタムを用いた非臨床薬理試験を[2.6.2 項]及び[2.6.3 項]に記載する。

レレバクタムの心血管系、中枢神経系及び呼吸器系機能に対する潜在的な影響を、医薬品規制調和国際会議（ICH）S7A 及び S7B ガイドラインに従い、確立された *in vitro* 及び *in vivo* 安全性薬理試験において評価した。すべての重要な安全性薬理試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の原則を遵守して実施した。すべての試験は Merck Research Laboratories（米国、ペンシルベニア州ウエストポイント、又は日本、茨城県つくば市）で実施した。米国及び日本は経済協力開発機構（OECD）の加盟国であるため、OECD のデータ相互受入れ制度が適用され

2.4 非臨床試験の概括評価

る。レレバクタムは、RHD での臨床曝露量と同程度の曝露量において、懸念となる影響を示さなかった。レレバクタムを用いて実施した非臨床薬理試験の一覧を[2.6.3.1 項]に示す。本申請を支持するための IMI を用いた安全性薬理試験は実施しなかった。IMI の心血管系、神経系及び呼吸器系機能に対する潜在的な影響を評価する薬理試験は、PRIMAXIN®（米国、1985年承認）又はチエナム®／TIENAM®（米国以外、1984年以降に承認）の製造販売承認申請資料として提出されており、IMI の臨床安全性は30年を超える臨床使用により評価されている。ICH M3 (R2)ガイドラインにおいて、個々の薬剤が現行の基準に従って評価されている場合は、配合剤の製造販売承認のための安全性薬理試験は通常推奨されないと記載されていることに基づき、IMI/レレバクタムの併用による安全性薬理試験は実施しなかった。

2.4.1.2 薬物動態試験

レレバクタムの分布、代謝及び排泄を複数の動物種で検討した。非臨床薬物動態試験は、マウス、ラット、イヌ及びサルを用いて実施した。代謝、排泄、血漿蛋白結合率及び血液／血漿分配比の種間比較も実施した。また、レレバクタムが種々の代謝酵素及びトランスポーターの基質、阻害剤又は誘導剤となる可能性についても評価を行った。レレバクタムを用いて実施した非臨床薬物動態試験の一覧を[2.6.5.1 項]に示す。

2.4.1.3 毒性試験

レレバクタムは、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、ラット及びサルを用いた最長3ヵ月間反復 IV 投与毒性試験並びに一連の生殖発生毒性試験を含む包括的な非臨床毒性試験で評価した。また、IMI/レレバクタムの併用投与によるサルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験を実施した。IMI の単独投与による追加の試験は実施していない。IMI の毒性試験は、PRIMAXIN®（米国、1985年承認）又はチエナム®／TIENAM®（米国以外、1984年以降に承認）の製造販売承認申請資料として提出されており、IMI の臨床安全性は30年を超える臨床使用により評価されている。レレバクタムの毒性試験の一覧を[2.6.7.1 項]に示す。

すべての重要な毒性試験は GLP の原則を遵守して実施した。特に記載しない限り、試験はいずれも Merck Research Laboratories（米国、ペンシルベニア州ウエストポイント、又は日本、茨城県つくば市）若しくは [REDACTED]（米国、[REDACTED]）で実施した。すべての重要な試験は、当該試験内で実施又は同じ条件下で実施したレレバクタムのトキシコキネティクス (TK) 評価で担保した。非臨床毒性試験に使用した被験物質のバッチを[2.6.7.4 項]に示す。

ラット及びサルは、良好な PK 及び許容可能な *in vitro* あるいは *in vivo* 代謝プロファイルを示したことから、げっ歯類及び非げっ歯類動物種として選択した。臨床試験のサポートに関する現行の規制ガイダンス（すなわち ICH M3 (R2)ガイドライン：医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス）によると、ラット及びサルはいずれも薬物の毒性評価のための動物モデルとして認められている。また、安全性試験を実施した研究所

において、サルは以前に IMI の毒性プロファイルを評価する際にも非げっ歯類動物種として使用された。レレバクタム関連の腎毒性はサルのみで観察されたことから、IMI/レレバクタム併用投与毒性試験の実施に最も適切な動物種はサルであることが確認された。腎毒性は、イミペネムを高用量で単独投与したサルでも認められた。シラスタチンとイミペネムを1:1の割合で併用投与したところ、イミペネムの腎毒性作用が抑制された（初回申請時のチエナム®審査時に評価済み）[1.13.1のニ 項]。ラット及びサルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験の高用量は、溶媒へのレレバクタムの溶解度及びこれらの動物種における許容可能な最大投与容量に基づく投与可能な最大用量（MFD）であり、最大耐量（MTD）でもあることが示された。

不純物及び分解物の規格を[3.2.S.4.1 項]に示す。不純物及び分解生成物の安全性確認については[2.6.6.8.6 項]及び[2.4.4.7.6 項]に示す。

以上のように、レレバクタムを単独投与又は IMI と併用投与したときの非臨床プロファイルは、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症の治療を目的とした IMI/レレバクタム配合剤の IV 投与における安全性及び有効性を支持するものであった。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 作用機序

β-ラクタマーゼは、β-ラクタムアミド結合の加水分解、すなわち開環反応を触媒することでβ-ラクタム系抗菌薬を不活化する。β-ラクタム系抗菌薬に BLI を併用すると、この耐性機序が打破され、抗菌活性が維持される。レレバクタムはクラス A β-ラクタマーゼの TEM 及び SHV に対して、クラス A BLI のクラブラン酸及びタゾバクタムと同程度の活性を示し、KPC 及び AmpC に対してクラブラン酸、タゾバクタム及びスルバクタムよりも強い活性を示した。レレバクタムはクラス B β-ラクタマーゼの IMP、NDM 及び VIM 並びにクラス D の OXA に対しては阻害作用を示さなかった。また、レレバクタム自体は抗菌活性を示さなかった。

2.4.2.2 耐性の発現

In vitro における一段階継代培養及び hollow fiber (HF) モデルによる耐性菌選択試験により、*P. aeruginosa* 及び多くの KPC 発現 *K. pneumoniae* における自然耐性の発生頻度は非常に低いことが予想された。排出試験の結果から、レレバクタムは *Pseudomonas* spp.において抗菌薬の感受性低下に寄与する主要な排出ポンプである RND ファミリー（MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexXY、MexJK-OprL、MexHI-OpmD 及び OpmH）の基質ではないことが示唆された。

2.4.2.3 抗菌活性スペクトル

国際的なサーベイランス試験において、イミペネム／レレバクタムはカルバペネム非感性の *P. aeruginosa* 及び主要な Enterobacteriaceae [*Escherichia coli*、*K. pneumoniae*、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella aerogenes*（2018年に *Enterobacter aerogenes* から改名）、*Enterobacter cloacae*、*Citrobacter freundii*、*Citrobacter koseri* 及び *Serratia marcescens*] に対し有効であり、その効果はその他の主要

2.4 非臨床試験の概括評価

な抗菌薬よりも優れていた。β-ラクタマーゼ（KPC、ESBL 若しくは AmpC）発現及びポーリン欠損の *P. aeruginosa* 及び主要な Enterobacteriaceae に対するイミペネムの MIC は、レレバクタムの併用により低下した。日本の臨床分離株についてもイミペネム／レレバクタムに対する感受性を評価したが、抗菌活性スペクトルは概ね海外の臨床分離株と同様であった。

嫌気性菌及び日本で収集された *Acinetobacter* spp. のイミペネム／レレバクタムに対する感受性は概して高かった。

2.4.2.4 イミペネム／レレバクタムのその他の特徴

イミペネム耐性 *P. aeruginosa* 株を用いて、イミペネム／レレバクタムの殺菌速度及び PIE を評価した。レレバクタムは長い PIE を持ち、イミペネムの殺菌作用を回復させた。

2.4.2.5 In vivo 試験

播種性及び呼吸器感染モデルを用いて、IMI/レレバクタムの有効性を評価した。これらの試験により、イミペネム耐性 *P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* のどちらの感染モデルに対しても IMI/レレバクタムは有効であることが示された。イミペネム／レレバクタムの MIC がイミペネムのブレイクポイントよりも高い *P. aeruginosa* の感染モデルに対しても IMI/レレバクタムは有効であった。

2.4.2.6 PK/PD 試験

In vitro HF 及び in vivo マウス大腿部感染モデルの結果から、レレバクタムの PK/PD 指標は $fAUC/MIC$ であることが示唆された。これら2つのモデル及び呼吸器感染モデルにおいて 2-log_{10} kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0-24\text{ hr}}/MIC$ は、それぞれ7.5、7.0及び8.0であった[表 2.4-1]。 2-log_{10} kill のターゲット値は複数のモデルで一貫しており、レレバクタムの PK/PD の関係性を十分かつ頑健に特徴付けるものだと考えられる。

表 2.4-1 非臨床試験で求められたレレバクタムの PK/PD ターゲット値のまとめ

Pre-clinical model	REL $fAUC_{0-24\text{ hr}}/MIC$ PK target			Notes
	Stasis	1- $\log_{10}$ kill	2- $\log_{10}$ kill	
In vivo Murine Thigh Model	3.3	4.3	7.0	<i>P. aeruginosa</i> (4 strains); imipenem dosed within 2-fold of humanized dose (8-15.9 mg/kg q2h)
In vivo Delayed Treatment Murine Lung Model	0.1	0.3	8.0	<i>P. aeruginosa</i> (9 strains); imipenem dosed at 5 mg/kg q6h
In vitro HF system	2.7	4.7	7.5	<i>P. aeruginosa</i> (5 strains); based on model-based assessment leveraging TPKPD modeling of hollow fiber data
Source: [資料5.3.5.3.4: 05873G] [資料5.3.5.3.5: 058X5B] [資料5.3.5.3.3: 04WBXC]				

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.2.7 副次的薬理試験

レレバクタムの特異性を評価するため、標準的な酵素及びその他の受容体アッセイから成る大型パネルに対するレレバクタムの活性を評価した。163種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素アッセイのいずれにおいても、10～100 μM の濃度で阻害率が50%未満であったことから、レレバクタムはオフターゲット作用を有さないことが示された。安全性薬理試験以外には、in vivo 副次的薬理に関する特別な試験は実施していない。

2.4.2.8 安全性薬理試験

レレバクタムの心血管系、呼吸器系及び中枢神経系への潜在的な影響を検討するため、in vitro 及び in vivo 試験系を用いて安全性薬理試験を実施した[2.6.2.4 項]、[2.6.3.4 項]。レレバクタムは臨床に関連する曝露量において、心血管系、神経系及び呼吸器系機能に対して懸念となる影響を及ぼさなかった。IMI の薬理学的プロファイルは既に得られており、長期にわたる臨床使用経験もあることから、本申請のための IMI の安全性薬理試験は実施しなかった。

2.4.2.8.1 心血管系機能

レレバクタムは、試験可能な最高実測濃度である318 μM [RHD における平均臨床遊離形 C_{max} (43.0 μM) の約7倍、遊離形分率78%] でヒト ether-à-go-go 関連遺伝子 (hERG) 電流に影響を及ぼさず (TT #■■-4701) [2.6.2.4 項]、麻酔イヌ心血管系モデル (TT #■■-5067) に3、7及び20 mg/kg (20 mg/kg における平均血漿中 C_{max} は206 μM 、臨床 C_{max} の約4倍) で IV 投与したとき又はテレメトリー装着覚醒雄アカゲザル (TT #■■-5601) に25、75及び225 mg/kg (C_{max} = 4460 μM 、臨床 C_{max} の約81倍、TT #■■-1153での測定結果) で IV 投与したとき、QT/QTc 間隔への影響は認められなかった。また、麻酔イヌ又はサルテレメトリー試験のいずれにおいても、検討した用量で血行動態 (動脈圧及び心拍数) への影響は認められなかった。

2.4.2.8.2 呼吸器系機能

サルテレメトリー試験 (TT #■■-5601) [2.6.2.4 項]において、レレバクタムを25、75及び225 mg/kg (RHD における臨床 C_{max} の約81倍) の用量で IV 投与したとき、呼吸器系機能 (呼吸数及び呼吸深度) 及び体温の変化は認められなかった。

2.4.2.8.3 中枢神経系機能

ラットを用いた1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験 (TT #■■-9822) の試験1日目に、用量50、150又は450 mg/kg のレレバクタムの IV 投与約15分後に雄6匹／用量で実施した機能観察総合評価 (FOB) において、被験物質に関連した神経行動所見は認められなかった。しかし、ラットを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験 (TT #■■-9822) [2.6.7.7A 項]の雌2匹及びラットを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験 (TT #■■-1003) [2.6.7.7B 項]の大半のラットにおいて、試験1日目の投与直後にレレバクタムに関連した痙攣様症状、振戦、腹臥位、活動性低下、歩行失調あるいは死亡が報告された。これ

2.4 非臨床試験の概括評価

らの所見は、過度に高い $C_{\max}$ ($C_{\max} = 6480 \mu\text{M}$ 、臨床 $C_{\max}$ の約118倍) でみられたものであることから、臨床的意義は低いと考えられる。ラットを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験では、試験2及び3日目にレレバクタムの用量を450 mg/kg/日から300 mg/kg/日に減量した。試験2日目に、一般状態の変化として自傷、間欠性全身性振戦、痙攣様症状及び喘ぎ呼吸が1匹に認められ、このラットを安楽殺した。このラットでは試験1日目に450 mg/kg/日で投与したときにも活動性低下、腹臥位及び歩行失調がみられており、また、3ヵ月間投与毒性試験の300 mg/kg/日では、その他に神経行動学的所見は認められなかったことから (450/300 mg/kg/日の用量での $C_{\max} = 3590 \mu\text{M}$ 、臨床 $C_{\max}$ の約65倍)、試験2日目に300 mg/kg/日群の1匹でみられた変化は、少なくとも部分的にはレレバクタムの450 mg/kgにおける低い忍容性が原因と考えられる。ラットを用いた1及び3ヵ月間反復投与毒性試験の150 mg/kg/日において、レレバクタムに関連した神経行動学的所見は認められなかった ($C_{\max} = 2090 \mu\text{M}$ 、臨床 $C_{\max}$ の約38倍)。

2.4.2.9 薬力学的薬物相互作用

イミペネム／レレバクタムを他の抗菌薬と併用した場合の効果を、チェッカーボード法により評価した。53通りの抗菌薬：分離株の組合せの約98%で、相互作用なし又は相乗効果ありという結果であり、イミペネム／レレバクタムによって他の抗菌薬の作用が阻害される可能性は低いと予想された。

また、レレバクタムの安全性薬理試験で懸念が認められなかったこと、IMI の過去の薬理学的プロファイルデータ及び ICH M3 (R2) ガイドラインの「遺伝毒性、安全性薬理、がん原性について、個々の成分を用いた試験が現在の標準的な試験方法で実施されている場合には、臨床試験の実施や製造販売承認のための配合剤を用いた試験の実施は必要ない」との記載に基づき、レレバクタムと IMI の併用投与に関して安全性薬理試験は実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

レレバクタムで実施した非臨床薬物動態試験の一覧を[2.6.5.1 項]に示す。IMI は既承認であり、その非臨床薬物動態も既に評価されていることから、REL と IMI を併用投与したサル毒性試験を除いて、本項に記載したすべての非臨床試験は、REL 単独で実施した。

2.4.3.1 分析法及びバリデーション報告書

毒性試験では、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿及び／又は乳汁中濃度を、除蛋白後に液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により測定した。GLP 適用試験に用いた薬物濃度分析法は、規制当局のガイダンス[資料4.3: 003]に従って、バリデーションを実施した。マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける GLP 適用試験の血漿中濃度分析法は、定量下限 (LLOQ) が10~30 ng/mL であり、定量上限 (ULOQ) が3,500~10,100 ng/mL であった。LC-MS/MS 法によるラットの乳汁中濃度分析法では、LLOQ が30 ng/mL であり、ULOQ が10,100 ng/mL であった。サルにおけるイミペネム及びシラスタチンの血漿中濃度分析法では、

2.4 非臨床試験の概括評価

LLOQ が99.8 ng/mL、ULOQ が39,600 ng/mL であった[2.6.4.2 項][2.6.5.3 項]。

非臨床薬物動態試験では、血漿中レレバクタム濃度を、除蛋白後に探索的 LC-MS/MS 法により、測定した。その際の LLOQ は1～2 ng/mL、ULOQ は5,000～10,000 ng/mL であった[2.6.4.2 項]。

2.4.3.2 吸収

REL は、臨床では静脈内投与されるため、非臨床薬物動態試験は静脈内投与のみで実施した。

動物種におけるレレバクタムの薬物動態において、血漿クリアランス (CL_p) は3.4～12.4 mL/min/kg と低く、定常状態時の分布容積は0.3～0.4 L/kg と小さく、また消失半減期 ($t_{1/2}$) は0.5～1.2時間と短かった[2.6.4.3 項][2.6.5.4 項]。ヒトにおけるレレバクタムの $t_{1/2}$ は、イミペネム及びシラスタチンと同程度であったことから、申請投与方法である6時間間隔での併用投与は、妥当と考えられる。

2.4.3.3 分布

[^{14}C]レレバクタムの組織中への分布を、雄性的白色（非有色）Wistar-Hannover (WH) ラット及び有色 Long-Evans (LE) ラットを用いて、定量的全身オートラジオグラフィにより評価した。[^{14}C]レレバクタムを28 mg/kg で30分かけて静脈内投与した際、放射能は広範な組織に速やかに分布した。全体で放射能濃度が最も高かったのは膀胱内容物であり、腎排泄が主要な消失経路であることと一貫していた。放射能濃度が最も低かったのは、脳、精囊、眼球水晶体及び骨であった。組織中の放射能濃度推移より、組織中の放射能は速やかに低下し、これはレレバクタムの $t_{1/2}$ が短いことと一貫していた。白色 WH ラットと有色 LE ラット間で組織中の分布パターンが類似していたことから、[^{14}C]レレバクタム由来放射能はメラニンに結合しないことが示された[2.6.4.4.1 項][2.6.5.5 項]。また、波長290～700 nmにおけるレレバクタムの光吸収は限定的であり、モル吸光係数は閾値 ($1,000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 未満であったことから、光毒性試験の必要はないと考えた[2.6.6.8.7.1 項]。妊娠 Sprague-Dawley ラット及び妊娠 New Zealand White ウサギにおいて、レレバクタムは低濃度ではあるが胎盤を通過し、胎児／母動物血漿中濃度比は約0.03～0.06であった[2.6.4.4.2 項][2.6.5.6 項]。

レレバクタムの血漿蛋白結合率は、マウス、ラット、サル及びヒトのいずれの種においても低く、可逆的であり、蛋白に対する非結合率は、それぞれ約79%、83%、90%及び78%であった。また血漿蛋白結合率は、いずれの種においても、レレバクタム濃度との関連性が示されなかった[2.6.4.4.3 項][2.6.5.7 項]。平衡状態での血液／血漿分配比は、いずれの種においても約0.6であったことから、レレバクタムの赤血球への選択的な移行はないと考えられる[2.6.4.4.4 項][2.6.5.8 項]。

2.4.3.4 代謝

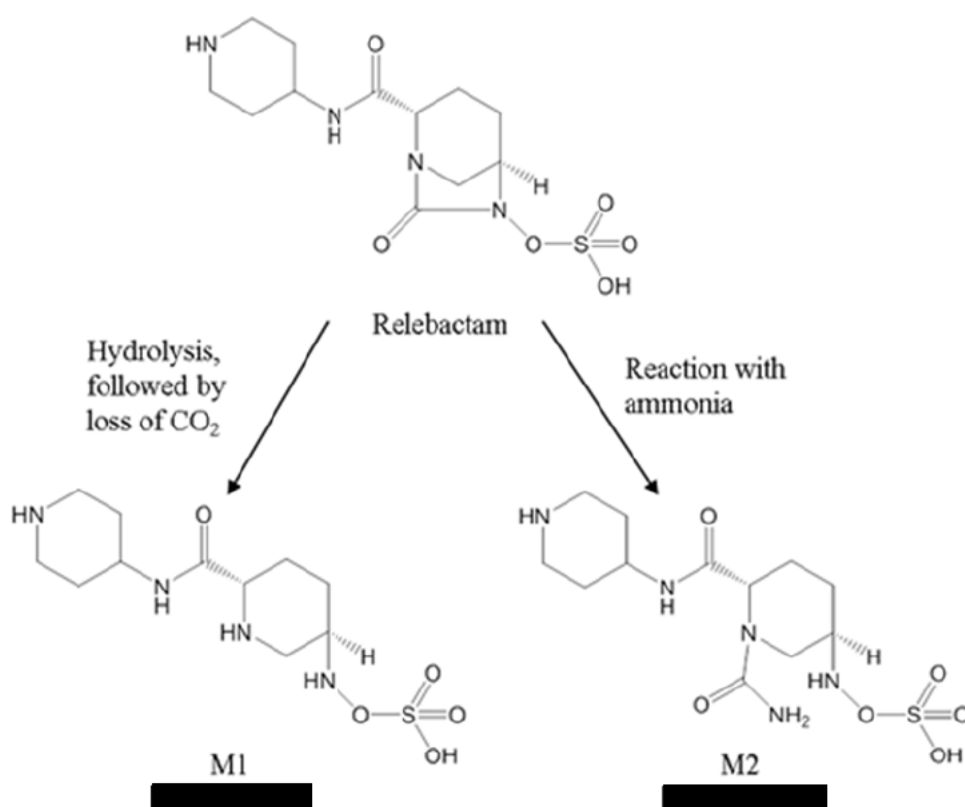
ラットにおいて、レレバクタムは主に未変化体の腎排泄により消失し、代謝はわずかであった。ラット尿中で検出された2種類の微量代謝物は、環状尿素基の加水分解とその後の脱炭酸に由来する M1、アンモニアと環状尿素基の反応に由来する M2であった[図 2.4-1][2.6.4.5.1.1 項][2.6.5.9 項]

2.4 非臨床試験の概括評価

[2.6.5.11 項]。

臨床薬理試験（001試験）の尿中薬物動態に基づくと、ヒトでは投与量（250 mg）の90%超がレレバクタム未変化体として尿中に排泄された。ヒト血漿中で検出された薬物関連物質は、レレバクタム未変化体のみであった[2.6.4.5.1.2 項] [2.6.5.9 項]。尿中における未変化体排泄率が高かったため、放射性同位体標識したレレバクタムを用いたヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄を評価する臨床薬理試験は実施しなかった〔米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）とも合意〕。

図 2.4-1 ラットにおけるレレバクタムの代謝経路



Data source : [2.6.5.11 項]

肝細胞におけるレレバクタムの *in vitro* 代謝はいずれの種においても3%以下とわずかであり [2.6.4.5.2 項] [2.6.5.10 項]、レレバクタムの主要な消失経路は未変化体の腎排泄であることを支持するものであった[2.6.4.5.1.2 項] [2.6.5.9 項]。

2.4.3.5 排泄

ラットに¹⁴Cレレバクタムを20 mg/kg で静脈内投与した際、投与量の約81%が尿中に未変化体として回収された。レレバクタムの非結合形の腎クリアランス (CL_r) (約12 mL/min/kg) は糸球体

ろ過量 (10～12 mL/min/kg) と同程度であったことから、ラットにおいて能動的分泌は関与しないことが示唆された[2.6.4.6.1 項] [2.6.5.12 項]。

ヒトでは投与量 (250 mg) の90%超が未変化体として尿中に排泄された。レレバクタムの CL_r は約135 mL/min であり、 CL_p (148 mL/min) と類似していたことから、レレバクタムは腎臓を介して、ほぼ完全に消失することが示された。レレバクタムの非結合形の CL_r (蛋白非結合率の0.78に基づく) と173 mL/min) は糸球体ろ過量 (120 mL/min) より高かったことから、レレバクタムの腎排泄には糸球体ろ過に加えて能動的尿細管分泌が関与し、能動的尿細管分泌は総クリアランスの約30%を占めることが示唆された[2.6.4.6.2 項] [2.7.2.3.1.2 項]。

授乳ラットの乳汁中に検出されたレレバクタム濃度は母体血漿中濃度の約5.4%であったことから、授乳ラットにおけるレレバクタムの乳汁中への移行が示唆された[2.6.4.6.3 項] [2.6.5.13 項]。

2.4.3.6 非臨床試験に基づく薬物動態学的な相互作用

In vitro データより、レレバクタムが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。レレバクタムは、主要なチトクロム P450分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及び CYP3A4) に対する可逆的又は時間依存的阻害作用を示さず[2.6.4.7.2 項] [2.6.5.14 項] [2.6.5.15 項]、ヒト P-糖蛋白質、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、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) 2、multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1、MATE2K、乳癌耐性蛋白質 (BCRP)、及び胆汁酸塩排出ポンプ (BSEP) といった主要な薬物トランスポーターに対する阻害作用も認められなかった [50%阻害濃度 (IC_{50}) > 500 μ M] [2.6.4.7.5 項] [2.6.5.23 項]。また、3ロットのヒト肝細胞を用いたところ、レレバクタムは CYP1A2、CYP2B6及び CYP3A4に対する誘導作用を示さなかった[2.6.4.7.3 項] [2.6.5.16 項]。

レレバクタムは主として未変化体の腎排泄により消失し、代謝はわずかであることから、レレバクタムはCYP阻害剤又は誘導剤により、薬物相互作用を受ける可能性は低いことが予想される。レレバクタムの腎排泄には、能動的尿細管分泌の関与が示唆される。レレバクタムは、腎取込みトランスポーターである OAT3、双方向性トランスポーターである OAT4、並びに排出トランスポーターである MATE1及び MATE2K の基質であった[2.6.4.7.4 項] [2.6.5.17 項] [2.6.5.22 項]。トランスポーターを介した能動的尿細管分泌は、レレバクタムの総クリアランスの約30%の寄与にすぎない。そのため、腎臓におけるすべての能動的分泌が阻害された場合でも、血漿中 AUC の増加は、1.5倍を下回ると予想される。ヒトに REL を臨床用量 (250 mg) 投与時の曝露量の約2.5倍の曝露量が得られる用量で投与した際にも、安全性に問題が認められなかった[2.7.6.2.1 項]。したがって、REL をこれらの腎トランスポーターの阻害剤と併用投与した場合に、臨床的に意味のある薬物相互作用を受ける可能性は低い。このことは、臨床薬物相互作用試験において、in vitro で OAT3を介した 14 Cレレバクタムの取込み阻害作用 (IC_{50} は1.9 μ M) を示すプロベネシドは、レレバクタムの曝露量に対して、臨床的に意味のある変化を引き起こさなかったことと一貫していた[2.7.2.2.3.1 項]。他の抗菌薬及び抗真菌薬 (ピペラシリン／タゾバクタム、シプロフロキサシン、フルコナゾール、アンピシリン、レボフラキサシン、メトロニダゾール、バンコマイシン、リネ

2.4 非臨床試験の概括評価

ゾリド、ダプトマイシン及びセファゾリン）は、*in vitro* で OAT3 を介した [¹⁴C] レレバクタムの取込み阻害作用を示さなかったことから（IC₅₀ > 50 μM）、臨床においてレレバクタムの薬物動態に影響を及ぼさないと予想される[2.6.4.7.6 項] [2.6.5.24 項]。概して、レレバクタムの薬物相互作用のリスクは低いと考えられる。

2.4.3.7 その他の薬物動態試験

レレバクタムの薬物動態に対するイミペネム及びシラスタチンの影響を、サルを用いた REL（37.5 mg/kg）反復静脈内投与と IMI（150 mg/kg、皮下投与／静脈内投与）を3日間併用した探索的毒性試験で評価した[2.6.6.3.3.1 項]。レレバクタムの薬物動態には、IMI との併用投与による著しい変化は認められなかった。また、臨床において、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンとの間に、薬物動態学的な相互作用は認められなかった[2.7.2.2.1.1 項]。

イミペネム及びシラスタチンについて、その他の非臨床薬物動態試験は実施しなかった。イミペネム及びシラスタチンの薬物動態特性については、PRIMAXIN®の米国添付文書[資料4.3: 001]及び TIENAM®の欧州製品概要[資料4.3: 002]を参照する。

2.4.4 毒性試験

レレバクタムの毒性プロファイルは、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、ラット及びサルを用いた最大3ヵ月間の反復 IV 投与毒性試験並びに一連の生殖発生毒性試験を含む非臨床毒性試験において広範に検討されている。IMI には長期にわたる臨床使用経験があるため、本申請のための IMI 単独での試験は実施しなかった。レレバクタムと IMI との併用投与による毒性は、サルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験で評価した。非臨床試験で報告された C_{max} は測定された最高濃度であり、IV 投与後の初回検体採取時点で認められた。実施したレレバクタムの非臨床毒性試験を毒性試験一覧に示す[2.6.7.1 項]。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

レレバクタムの独立した急性毒性試験は実施していない。しかしながら、ICH M3(R2)ガイドラインに従い、単回投与後の毒性を、単回 IV 投与忍容性及び TK 試験[2.6.6.2 項]並びに反復 IV 投与毒性試験[2.6.6.3 項]で評価した。ラットでは、単回投与毒性試験（TT#■■-1147）[2.6.7.5 項]において一般状態の毒性変化及び途中死亡はみられなかったが、450 mg/kg（TT#■■-9822、C_{max} = 6480 μM、治療用量での臨床 C_{max} の約118倍）での単回投与後に痙攣様症状、振戦、腹臥位あるいはピンク色から赤色の尿による汚れといった被験物質関連の一般状態の重度の変化及びそれによる一部の動物の計画外の死亡が観察された。ラットに150 mg/kg（2090 μM、臨床 C_{max} の約38倍）で単回投与したところ、被験物質関連の一般状態の変化及び途中死亡は認められなかった。サルでは、検討した最高用量の225 mg/kg [TT#■■-1153、C_{max} = 4500 μM（試験1日目）、臨床 C_{max} の約82倍]においても、被験物質関連の一般状態の変化及び途中死亡は認められなかった。

以上、レレバクタムの概略の致死量は、ラットでは450 mg/kg（6480 μM、臨床 C_{max} の約118倍）、

サルでは225 mg/kg [4500 µM (試験1日目)、臨床 C_{max} の約82倍] 以上であった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

レレバクタムの反復 IV 投与毒性試験として、ラット及びサルを用いた1ヵ月間及び3ヵ月間反復投与毒性試験を実施した[2.6.7.7A 項]、[2.6.7.7B 項]、[2.6.7.7C 項]、[2.6.7.7D 項]。0.9%塩化ナトリウム水溶液 (生理食塩液) に溶解したレレバクタムを、ラット及びサルに、それぞれ10及び5 mL/kg の投与容量で投与した。すべての用量はフリー体 (結晶形) として表示した。ラット及びサルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験における高用量は、溶媒へのレレバクタムの溶解度及びこれらの動物種における許容可能な最大投与容量に基づく MFD であり、MTD を上回っていた。レレバクタムと IMI との併用投与による1ヵ月間反復投与毒性試験をサルを用いて実施した[2.6.7.7E 項]。GLP 反復投与毒性試験で得られたレレバクタムの曝露量比を[表 2.4-3]に示す。

2.4.4.2.1 ラット (レレバクタム単独)

ラットにおけるレレバクタムの毒性を、7日間反復投与毒性試験 (TT #■■-9913) [2.6.7.6 項]、1ヵ月間反復投与毒性試験 (TT #■■-9822) [2.6.7.7A 項]及び3ヵ月間反復投与毒性試験 (TT #■■-1003) [2.6.7.7B 項]で評価した。

ラットを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験 (TT #■■-9822) [2.6.7.7A 項]及び3ヵ月間反復投与毒性試験 (TT #■■-1003) [2.6.7.7B 項]では、450 mg/kg/日での単回投与後に、用量制限毒性が認められ、その所見として、死亡／瀕死並びに痙攣様症状、振戦、腹臥位あるいは尿による汚れといった一般状態の毒性変化が、1ヵ月間反復投与毒性試験では雌2匹に、3ヵ月間反復投与毒性試験では多数で観察された。死因は不明であり、一般状態の変化に関連する病理検査所見は認められなかった。これらの生前検査所見は、TT #■■-9822試験[2.6.7.7A 項]で報告された過度に高い C_{max} (6480 µM、臨床 C_{max} の約118倍) に関連していた。1ヵ月間反復投与毒性試験では、450 mg/kg/日群の残りの動物 (15例中13例) において、レレバクタム関連の一般状態の変化は認められなかった。ラットを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験では、レレバクタムの450 mg/kg の用量を試験2及び3日目に300 mg/kg/日に減量した。試験2日目に、高用量群の一匹のラットで、一般状態の変化として自傷、間欠性全身性振戦、痙攣様症状及び喘ぎ呼吸がみられたため安楽殺した。本動物では試験1日目に活動性低下、腹臥位及び歩行失調も認められた。死因は不明であった。300 mg/kg/日 (C_{max} = 3590 µM、臨床 C_{max} の約65倍) での忍容性は、休薬期間 (試験4～5日目) 後及び3ヵ月間反復投与毒性試験の終了時まで良好であった。450/300 mg/kg 群で試験1～3日目にみられた一般状態の変化は、試験1日目に投与された450 mg/kg の低い忍容性及び試験1日目における450 mg/kg の IV 投与による高い C_{max} に起因すると考えられた。また、耳の赤色化が、450/300 mg/kg 群でおおむね試験1～3日目に観察された。この群のラットでは、アナフィラキシー反応を示唆する臨床病理検査所見や、その他の一般状態の変化 (すなわち、他部位の皮膚赤色化又は腫脹、流涎、呼吸困難若しくはその他の行動所見) は認められなかった。1ヵ月間及び3ヵ月間反復投与毒性試験のいずれにおいても、150 mg/kg/日 [C_{max} = 2090 µM (1ヵ月間反復投与毒性試験、臨床 C_{max} の約38倍)、C_{max} = 1690 µM

（3ヵ月間反復投与毒性試験、臨床 C_{max} の約31倍）] では、レレバクタムに関連する一般状態の変化は認められなかった。

被験物質関連の病理検査所見の変化は、65 mg/kg/日（臨床 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の0.7倍以上）以上の用量で3ヵ月間投与したラットで認められた腎尿細管上皮の顆粒状細胞質のみであった。いずれの用量においても、腎尿細管上皮細胞の好酸性顆粒がみられた腎臓で、壊死性又は変性所見若しくは他のいかなる腎障害所見もみられなかったことから、この腎臓の変化は有害ではないと考えられた。1ヵ月間反復投与毒性試験では、450 mg/kg/日（ $AUC_{0-24\text{ hr}} = 2860\text{ }\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、臨床 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の約4.9倍）までの用量において腎臓の所見は報告されなかった。また、レレバクタムを投与したサルで同様の腎尿細管上皮における顆粒状細胞質が観察されたが、回復性が示された。

全体として、ラットにおける無毒性量（NOAEL）は、450/300 mg/kg/日で死亡及び一般状態の変化がみられたことから、150 mg/kg/日 [$C_{max} = 1690\text{ }\mu\text{M}$ （3ヵ月間反復投与毒性試験、臨床 C_{max} の約31倍）] であった。450/300 mg/kg/日（ $AUC_{0-24\text{ hr}} = 2010\text{ }\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、臨床 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の約3.5倍）までの用量での3ヵ月間投与後に、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ に起因すると考えられる毒性所見は認められなかった。

2.4.4.2.2 サル（レレバクタム単独）

サルを用いた1ヵ月間（0、25、75及び225 mg/kg/日）及び3ヵ月間（25、50及び150 mg/kg/日）の反復投与毒性試験が終了している（TT#■■-1153）[2.6.7.7C 項]、（TT#■■-1089）[2.6.7.7D 項]。1ヵ月間反復投与毒性試験には4週間の休薬期間を設定した。

用量制限毒性が、1ヵ月間反復投与毒性試験において、225 mg/kg/日での4日間投与後に1例で認められた。その所見として、糞便減少及び嘔吐（投与前）が試験4日目にみられ、その後食欲不振に進行した。また、試験5日目には活動性低下、円背位及び間欠性全身性振戦（投与前）といった健康状態悪化を示唆する非特異的な一般状態の変化が観察され、試験6～8日目には皮膚の弾力性低下がみられた（TT#■■-1153）[2.6.7.7C 項]。この動物の試験1日目におけるレレバクタムの全身曝露量は9680 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ （臨床 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の約16.7倍）であり、同じ用量の他の雄全例における平均 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ （約3182 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、すなわち臨床 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 曝露量の約5.5倍）の約3倍であった。変化がみられた高用量群の雄におけるすべての一般状態の変化は8日間投与後に回復し、補助食の給餌下において、この動物の体重は3週間投与後に試験開始前の値に戻った。これらの所見に一致して、225 mg/kg/日群の全例における試験4週目の全身曝露量は同程度であった。3ヵ月間反復投与毒性試験の高用量である150 mg/kg/日（1300 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、すなわち臨床 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の約2.2倍）においては、全例で忍容性は良好であった。

被験物質に関連した病理検査所見は、腎臓のみで認められた。その所見として、腎重量の増加及びごく軽度の腎尿細管変性が、1ヵ月間反復投与毒性試験において225 mg/kg/日（ $AUC_{0-24\text{ hr}} = 2610\text{ }\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、臨床 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の約4.5倍）でみられたが、3ヵ月間反復投与毒性試験では検討した最高用量の150 mg/kg/日（ $AUC_{0-24\text{ hr}} = 1300\text{ }\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、臨床 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の約2.2倍）でもみられなかった。また、軽微から軽度の腎尿細管上皮細胞の顆粒状細胞質が、1ヵ月間及び3ヵ月間反復投与毒性試験のいずれにおいても、75 mg/kg/日（ $AUC_{0-24\text{ hr}} = 666\text{ }\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、臨床 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の約1.1倍）以上で観察された。腎尿細管変性は有害だと考えられたが、程度はごく軽度であった。この所見は、

2.4 非臨床試験の概括評価

225 mg/kg/日でみられた腎毒性バイオマーカー腎障害分子-1 (KIM-1) の尿中濃度増加に相関しており、変化がみられた1例の動物では、ごく軽度の血清尿素窒素 (BUN) 及びクレアチニン値増加並びに微細な顆粒状及び硝子様円柱とも相関していた。4週間の休薬期間終了時には、腎尿細管変性はみられず、尿中及び血清中の腎毒性バイオマーカーの変化も認められなかったことから、この腎毒性は回復性があると考えられた。腎尿細管上皮変性及び他のいかなる腎障害所見もみられず、関連する尿中及び血清中の腎毒性バイオマーカーの変化も認められなかったことから、75及び150 mg/kg/日群で観察された軽微から軽度の腎尿細管上皮の顆粒状細胞質は、有害ではないと考えられた。したがって、サルにおける NOAEL は150 mg/kg/日 [AUC_{0-24 hr} = 1300 µM・hr (3ヵ月間反復投与毒性試験)、臨床 AUC_{0-24 hr} の約2.2倍、C_{max} = 2340 µM、臨床 C_{max} の約42倍] であった。

2.4.4.2.3 サル (IMI+レレバクタム)

サルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験において、レレバクタム (37.5 mg/kg/日 IV 投与、臨床 AUC_{0-24 hr} の約0.8倍及び臨床 C_{max} の約12倍) を IMI [150 mg/kg/日 IV/SC 投与、イミペネム臨床曝露量の約2.0倍 (AUC_{0-24 hr}) 及び約10倍 (C_{max})、シラスタチン臨床曝露量の約1.9倍 (AUC_{0-24 hr}) 及び約7倍 (C_{max})] と併用投与したところ、相加及び相乗毒性は認められなかった (TT #■■-1124) [2.6.7.7E 項]。IMI の用量 [150 mg/kg/日 (30 mg/kg/日 IV 投与及び120 mg/kg/日 SC 投与) - PRIMAXIN®及びチエナム®/TIENAM®の申請のために実施した IMI の試験では、両方の投与方法を使用] は MTD であった。レレバクタムの用量は、RHD での臨床 IMI/レレバクタム曝露量比と同程度の IMI/レレバクタム曝露量比が得られるよう設定した。

IMI/レレバクタムによる一般状態の変化として、糞便異常 (無形便及び液状便)、尿の着色 (褐色) 及び投与後の流涎が観察された。サルを用いた抗生物質 (IMI を含む) の毒性試験において、薬理作用を介した正常な腸内細菌叢の変化に起因する胃腸不耐性は、よくみられる非臨床所見である。サルを用いて以前に実施した IMI 単独での毒性試験において尿褐色化がみられたが、それに関連する尿中の血液の存在及び腎の病理組織学的所見は認められなかった。

尿検査検体におけるタンパク質濃度の軽度かつ散発的な増加並びに腎重量増加がみられたが、関連する BUN 及びクレアチニンの変化並びに腎の病理組織学的変化が認められなかったことから、有害ではないと考えられた。これらの軽微かつ有害ではない変化は、サルを用いて IMI 単独で実施した試験において、既に観察されている[1.13.1のニ 項]。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

2.4.4.3.1 In vitro

レレバクタムは細菌を用いる復帰突然変異試験 (評価した最高用量は細胞毒性により制限) において変異原性を示さず (TT #■■-8003、TT #■■-8012及び TT #■■-8016) [2.6.7.8A 項]、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (WBL サブクローン) を用いる染色体異常試験において陰性であった (限界用量の10 mM まで検討) (TT #■■-8604、TT #■■-8608及び TT #■■-8614) [2.6.7.8B 項]。これらの試験は ICH S2(R1)ガイドラインに従って実施した。

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.4.3.2 In vivo

レレバクタムはラットを用いた in vivo 小核試験において陰性であった（TT #■■-8809）[2.6.7.9 項]。本試験は ICH S2(R1)ガイドラインに従って実施した。評価した最高用量 [1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験（TT #■■-9822）で採取した骨髓多染性赤血球を使用] は本試験条件下でのレレバクタムの MFD であり、MTD を上回っていた[2.4.4.2 項]。

2.4.4.4 がん原性試験

ヒトにおける IMI/レレバクタムの連続使用期間は6ヵ月未満（通常は2週間以下）であること、慢性及び再発性疾患の治療において IMI/レレバクタムは期間を置いて頻回投与される予定はないこと、またレレバクタム及び IMI は一連の遺伝毒性試験で陰性であったことから、ICH S1A ガイドラインに従い、がん原性試験は実施しなかった。IMI/レレバクタムを患者の寿命の相当な期間にわたって規則的に投与する予定はないため、ICH S1A ガイドラインによると、レレバクタムのがん原性試験は必要とされていない。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

レレバクタムの生殖発生毒性試験として、雌雄のラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。マウス及びラットの胚・胎児発生に関する試験を早期に完了し、非げっ歯類における胚・胎児発生に関する評価を完了するためウサギの試験を追加した。また、幼若ラットに生後14日から生後56/57日までレレバクタムを投与して毒性を評価した。高用量の450 mg/kg/日は MFD であった。

2.4.4.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄のラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、レレバクタムを交配前15日間、交配期間中及び雌には妊娠7日まで（TT #■■-7400）[2.6.7.12A 項]、雄には交配期間終了後約6週間にわたり（TT #■■-7410）[2.6.7.12B 項]、1日1回 IV 投与したところ、検討した最高用量（雌の $AUC_{0-24\text{ hr}} = 2780\text{ }\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、雄の $AUC_{0-24\text{ hr}} = 3210\text{ }\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、それぞれ臨床 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の約4.8倍及び5.5倍）まで、交尾能、受胎能及び胚・胎児生存性を指標とする雌雄の受胎能及び初期胚発生の評価において、レレバクタム関連の変化は認められなかった。

2.4.4.5.2 胚・胎児発生に関する試験

マウス、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、検討した最高用量（マウスでは $AUC_{0-24\text{ hr}} = 2220\text{ }\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、ラットでは $AUC_{0-24\text{ hr}} = 2800\text{ }\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 及びウサギでは $AUC_{0-24\text{ hr}} = 9490\text{ }\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、それぞれ臨床 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の約3.8倍、4.8倍及び16.3倍）まで母動物毒性及び発生毒性は認められなかった。妊娠動物へのレレバクタムの投与は、マウスでは450 mg/kg/日までを妊娠6日

2.4 非臨床試験の概括評価

から17日に SC 投与し (TT #■■-7330) [2.6.7.13A 項]、ラット (TT #■■-7320) [2.6.7.13B 項]及びウサギ [TT #■■-7200、TT #■■-7208 (TK)] [2.6.7.13C 項]では450 mg/kg/日までを、それぞれ妊娠6日から20日及び妊娠7日から20日に急速 IV 投与した。

レレバクタムは妊娠ラット及びウサギの胎盤を通過し、胎児／母動物血漿中濃度比は約3%～6%の範囲であった[2.4.3.3 項]。

2.4.4.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、レレバクタムを雌ラット ($AUC_{0-24\text{ hr}} = 3020\text{ }\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、臨床 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ の約5.2倍) に妊娠6日から分娩後20日まで投与したところ、母動物及び発生への影響は認められなかった (TT #■■-7050) [2.6.7.14 項]。

授乳中のラットの乳汁中において、レレバクタムは母動物血漿中濃度の約5.4%の濃度で検出された[2.4.3.5 項]。

2.4.4.5.4 出生児（幼若動物）への投与あるいは更なる評価を行った試験

幼若ラットを用いて実施した毒性試験において、動物にレレバクタムを生後14日から34日まで SC 投与又は生後35日から56/57日まで IV 投与したところ ($AUC_{0-24\text{ hr}} = 2350\text{ }\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、 $C_{\text{max}} = 3920\text{ }\mu\text{M}$)、レレバクタム関連の所見は認められなかった (TT #■■-7090) [2.6.7.15 項]。

2.4.4.6 局所刺激性試験

ラット及びサルを用いた反復 IV 投与毒性試験の一環として、IV 投与部位の局所刺激性を評価した。検討した最高濃度 (45 mg/mL) までの濃度において、IV 投与部位には被験物質関連の変化は認められなかった。

また、ウシ摘出角膜混濁及び透過性試験 (TT #■■-7802) 並びにウサギを用いた急性皮膚刺激性／腐食性試験 (TT #■■-7803) での評価においてレレバクタムは刺激性がないと評価された。これらの試験は労働安全プログラムをサポートする目的で実施された[2.6.7.16 項]。

2.4.4.7 その他の毒性試験

2.4.4.7.1 免疫原性／抗原性試験

ラットを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験において、耳の赤色化が450/300 mg/kg 群でおおむね試験1～3日目に観察された。この群のラットでは、アナフィラキシー反応を示唆する臨床病理検査所見や、対応するその他の一般状態の変化（すなわち、他の部位の皮膚赤色化若しくは腫脹、流涎、呼吸困難又はその他の行動徴候）は認められなかった。また、通常の反復投与毒性試験において、レレバクタムにより誘導された抗原性に起因すると考えられる所見及び変化は認められなかった。このため、免疫原性／抗原性の評価は実施しなかった。

2.4.4.7.2 免疫毒性試験

反復投与毒性試験においてレレバクタムの免疫毒性を示唆する所見は認められなかった。このため、ICH S8ガイドライン「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」に従い、更なる免疫毒性試験は実施しなかった。また、労働安全プログラムをサポートする目的で実施した局所リンパ節試験（TT#■■-7804）[2.6.7.17 項]において、レレバクタムは皮膚感作物質ではないと判断された。

2.4.4.7.3 機序解明試験

毒性の機序解明試験は実施しなかった。

2.4.4.7.4 依存性試験

レレバクタムには、薬物乱用誘発能を示唆する薬理学的プロファイルはなく、市販の β -ラクタマーゼ阻害薬について依存性のエビデンスは報告されていない。組織内分布試験により、レレバクタムはラットの血液脳関門を速やかに通過しないことが示された[2.6.4.4.1 項]。また、中枢神経系（CNS）における安全性薬理試験（FOB）[2.6.2.4 項]及び通常の反復投与毒性試験[2.6.6.3 項]において、向精神作用（すなわち鎮静作用又は刺激作用）のエビデンスは認められなかった。ラットでは、忍容性がなく臨床へは関連しないような高い曝露量において、CNS への影響を示唆する所見（例：臨床 C_{max} の約118倍の曝露量で痙攣様症状）がみられたが、ラット及びサルで退薬症候は認められなかった。このため、動物を用いた依存性試験は実施しなかった。

2.4.4.7.5 代謝物の毒性試験

ヒトにおける代謝物プロファイルに基づくと、レレバクタムは唯一のヒト循環血漿中成分であった。レレバクタムはヒトにおいて主に未変化体の腎排泄により消失した（投与量の90%超）[2.6.4.5.1.2 項]。したがって、ICH M3(R2)ガイドラインにおける代謝物安全性評価の要求は満たされていることから、更なる代謝物の毒性試験は実施しなかった。

2.4.4.7.6 不純物の毒性試験

レレバクタム原薬不純物の安全性確認のため、ICH Q3A(R2)ガイドラインに従い、ラットを用いた1ヵ月間又は3ヵ月間反復投与毒性試験[2.6.6.3 項]で評価したバッチ又は製剤中における不純物の有無を検討した。また、レレバクタムの潜在的な不純物及び実際の不純物については、[3.2.S.3.2 項]（原薬）に記載したように、ICH M7ガイドラインに従って変異原性が評価されている。それに関連した細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）の報告が、モジュール4.2.3.7.6に格納されている[資料4.2.3.7.6.1: TT■■8074■■8080]、[資料4.2.3.7.6.2: TT■■8205]、[資料4.2.3.7.6.3: TT■■8088]、[資料4.2.3.7.6.4: TT■■8089]、[資料4.2.3.7.6.5: TT■■8093]、[資料4.2.3.7.6.6: TT■■8062]。いずれのレレバクタム不純物についても、レレバクタムが長期投与されることはない（レレバクタムの投与期間が長くても1ヵ月以下であると考えられる）ため、変異原性及び遺

2.4 非臨床試験の概括評価

伝毒性についての更なる安全性確認は必要ない（ICH M7ガイドラインの注1参照）。

安全性が確認されたそれぞれのレレバクタム関連不純物又は分解生成物について、レレバクタムのヒト1日用量1000 mg 中の不純物用量との比較による用量比を[表 2.4-2]に示す。レレバクタムのような IV 製剤については（特にレレバクタムは受ける代謝が限定的であり、主に腎クリアランスにより消失することから）、動物とヒトとの用量比較を体重ベース（mg/kg）で行うのが適切と考えられる。非経口投与、特に IV 投与では、製剤中の有効成分が血管系に直接送達される。ほとんど代謝を受けないため、全身曝露量と mg/kg 単位の用量は強く相関することになる。さらに、レレバクタムによる病理組織学的所見が、非臨床試験において腎臓のみで観察されたことは重要である。

表 2.4-2 レレバクタム関連の不純物及び曝露量比

Impurity	Specification Limits (wt %) ^a	Impurity Level % in nonclinical studies (wt %)	Rat Total Daily Intake of Impurity (mg/kg)	Human Total Daily Intake of Impurity (mg/kg) ^g	Dose Multiple based on mg/kg ^h
不純物B *		b	e		9.75
不純物C *		c	f		4.6
不純物D *		c	f		7.8
不純物A *		d	e		19.3

NOAEL = No-Observed-Adverse-Effect Level; REL = Relebactam

a Impurity specification limits of [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] (wt %) correspond to [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] (area %), respectively, for 不純物B *, 不純物C *, 不純物D *, 不純物A *, respectively.

b Based on the nonclinical Batch/Lot # [REDACTED] used in the 1 month GLP IV toxicity study in rats, TT # [REDACTED]-9822 [2.6.7.7A 項]. This batch was also used in the GLP genetic toxicology study [2.6.7.9 項].

c Based on the nonclinical Batch/Lot # [REDACTED] used in the 3 month GLP IV toxicity study in rats, TT # [REDACTED]-1003 [2.6.7.7B 項].

d Level of REL 不純物A * degradation product in the formulation administered to rats in the 1-month GLP IV toxicity study in rats TT# [REDACTED]-9822 [2.6.7.7A 項]. The REL 不純物A * is a solution [REDACTED] product that is only present when REL is constituted in solution and stored at room temperature. In the 1-month GLP IV toxicity study in rats (TT # [REDACTED]-9822), the REL in-use solution was prepared daily in saline, then allowed to stand at room temperature for 40 to 52 hours for degradation product formation.

e Rat total daily intake calculated based on NOAEL of 150 mg/kg in the 1-month GLP IV rat toxicity study.

f Rat total daily intake calculated based on NOAEL of 150 mg/kg in the 3-month GLP IV rat toxicity study.

g Based upon a total daily dose of 1000 mg of REL and presuming a 50 kg patient.

h Dose multiple was calculated as a ratio of total daily intake in rats (mg/kg) divided by the total daily intake in humans (mg/kg).

IMI/レレバクタム分解生成物の安全性確認について[3.2.P.5.6 項]に記載した。イミペネム及びシラスタチン原薬の化学的性質、製造工程、管理及び規格設定は、チエナム®と同様であることから[1.13.1のロ 項]、これらは ICH M7ガイドライン及び変異原性不純物評価の対象外である。

承認申請のための安定性試験でみられた唯一のレレバクタム関連分解生成物はレレバクタム不純物A *

である。これはレレバクタムの [REDACTED] によって生成し、原薬の分解物でもある。レレバクタム不純物A * は ICH Q3B(R2)ガイドラインの安全性確認閾値を上回ったため、GLP 適用のラット1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験の投与液中にレレバクタム不純物A * が存在することにより安全性を確認した（TT# [REDACTED]-9822）[2.6.7.7A 項]。その詳細を[3.2.P.5.6 項]に示す。構造解析に基づくと、[REDACTED] 産物の変異原性に関する懸念はない[3.2.S.3.2 項]、[3.2.P.5.5 項]。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.4 非臨床試験の概括評価

IMI/レレバクタムにおけるイミペネム及びシラスタチンの分解生成物の規格は、特異度及び選択性を増した改良型高速液体クロマトグラフ分析手順で得られたデータに基づいて改訂されている。改訂された分解生成物規格及びその妥当性を[3.2.P.5.6 項]に示す。改良型の分析法でみられた分解生成物は製剤中に以前から存在していたが、改良前の分析法では検出されていなかった。ICH Q3B(R2)ガイドラインの安全性確認閾値を上回るイミペネム及びシラスタチン分解生成物については、臨床での使用により安全性が確認されており、また、同一の実験条件下で調整され動物に投与された投与液を用いた非臨床試験のレトロスペクティブ評価によっても安全性が確認された。IMI の新たな分解生成物はないことから、不純物の変異原性評価は必要なかった。

2.4.4.7.7 その他の試験

2.4.4.7.7.1 光毒性試験

波長290～700 nmでのレレバクタムのモル吸光係数は $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 未満である。このため、ICH S10ガイドライン「医薬品の光安全性評価ガイドライン」に従い、光毒性試験は実施していない。

2.4.4.7.7.2 その他

レレバクタムについて、更なる重要な試験以外の試験を実施した。これらの試験は探索的であり、IMI/レレバクタムの申請のための試験ではないが、本資料の完全性を期すため、本申請資料に含めた。これらの試験で得られた結果は、重要な毒性試験で評価したレレバクタムの非臨床安全性プロファイルに影響を及ぼすものではなかった。これらの試験は[2.6.6.8.7.2 項]に詳述しており、その概略を以下に示す。

- 開発初期に、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）非適用であり分解生成物を約3：1（レレバクタム：分解生成物比）の割合で含有する低純度（投与時点で約75 wt%）の非結晶物質を用いて探索的試験を実施した。この分解生成物は、非結晶物質の凍結乾燥バッチで起こりやすい分解経路の結果として生じた可能性がある。これらの探索的試験で使用した高濃度の不純物／分解生成物を含む原薬は、後に GMP 下で製造され GLP 適用の非臨床試験及び臨床試験で使用された結晶物質を代表するものではなく、これらの試験の評価は、このバッチに含まれる高濃度の不純物により困難である。このバッチ中には、XXXXXXXXXX物[2.6.6.8.6 項]は認められなかった。これらの試験で得られたデータは臨床試験用及び市販用供給品との関連性はなく、IMI/レレバクタムの申請をサポートするものではない。
- ウサギにおける TK、忍容性及び毒性を評価し、この動物種を用いて実施する試験をサポートするための探索的試験を実施した。レレバクタムをウサギに最高用量240 mg/kg/日で最大1ヵ月間、IV（ $\text{AUC}_{0-24 \text{ hr}} = 4280 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、 $\text{C}_{\text{max}} = 3490 \mu\text{M}$ ）又は SC（ $\text{AUC}_{0-24 \text{ hr}} = 2810 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、 $\text{C}_{\text{max}} = 1040 \mu\text{M}$ ）投与したときの忍容性は良好であった。非臨床動物種として選択されたのはラット及びサルであるため、ウサギを用いた更なる評価（ウサギの胚・

2.4 非臨床試験の概括評価

胎児発生に関する試験を除いて）は実施しなかった。

- アカゲザルを用いて、レレバクタムとメタロ β -ラクタマーゼ阻害薬である MK-3866（開発中止届を提出済み）との併用による GLP 適用の14日間反復投与毒性試験を実施した。腎臓の変化として腎尿細管上皮における軽微な顆粒状細胞質がみられたが、その性質はレレバクタム及び MK-3866の単独投与試験でみられた有害ではない変化と類似していた。本試験において、被験物質を投与した動物の腎臓には細胞傷害（変性又は壊死など）又は炎症性細胞反応を示唆する病理組織学的所見はみられず、観察された腎臓の変化に関連する血清生化学的又は尿検査所見は認められなかった。
- IMI の承認後に、ラット及びサルを用いた IMI の検討を数試験実施した。それらを [2.6.6.8.7.6 項]に要約する。これらの試験は、IMI と種々の BLI 分子（MK-8712、MK-4698、MK-5034）との配合剤の開発を行う可能性があったため、開発をサポートする目的で実施した。これらの配合剤の開発は中止されたが、本資料の完全を期するため、承認後に IMI について実施した非臨床試験の報告書を今回の申請資料に含めた。全体として、これらの試験において、新たな問題となる IMI 関連の毒性は認められなかった。ラットにおいては、320 mg/kg/日（80 mg/kg/日 IV 投与 + 240 mg/kg/日 SC 投与）の用量での主要な所見として、IMI 関連の痙攣様症状及び死亡がみられたが、これらは非臨床動物種で IMI について過去に報告されたデータと一致していた（Jin, et al. 1999 [資料4.3: 004]、Horiuchi, et al. 2006 [資料4.3: 005]）。サルにおける主要な所見として、IMI 関連の無形便並びに尿中の結晶、トリコモナスあるいは酵母がみられたが、これらは薬理作用を介したものであり、その多くは IMI 単独でサルを用いて過去に実施した毒性試験で観察された所見であった。

2.4.5 総括及び結論

レレバクタムは、抗菌薬イミペネム水和物／シラスタチンナトリウムとの併用目的で開発されたクラス A 及びクラス C β -ラクタマーゼの BLI である。レレバクタムは临床上重要であるクラス C β -ラクタマーゼの AmpC 及び *K. pneumoniae* などの一部の Enterobacteriaceae に存在するクラス A β -ラクタマーゼの KPC に対して活性を示した。これらの β -ラクタマーゼは *P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae といったグラム陰性菌のカルバペネム耐性に関与している。また、レレバクタムは多くの ESBL も阻害した。レレバクタムは *P. aeruginosa* に共通する排出ポンプにより排出されず、自然発生的耐性の頻度は低いことが示された。レレバクタムの PIE は長く、レレバクタムはイミペネム非感性の菌株に対するイミペネムの殺菌活性を回復させた。In vitro 及び in vivo の有効性評価の結果から、IMI/レレバクタムは *Acinetobacter* spp.、嫌気性菌並びにカルバペネム耐性の *P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae に対して有効であることが示唆された。

レレバクタムは、163種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素を用いて検討した試験において、10～100 μ M の濃度でオフターゲット活性を示さなかった。

レレバクタムの心血管系、中枢神経系及び呼吸器系機能に対する潜在的な影響を、確立された非臨床 in vitro 及び in vivo 安全性薬理試験で評価した。これらの試験において、レレバクタムは臨床に関連する曝露量で懸念となる影響を示さなかった。レレバクタムは試験可能な最高実測濃度

2.4 非臨床試験の概括評価

の318 μM [RHDにおける平均臨床遊離形 C_{max} (43.0 μM) の約7倍、遊離形分率78%]において hERG 電流に対する影響を示さず、麻酔下のイヌを用いた心血管系モデルに3、7及び20 mg/kg の用量で IV 投与 (C_{max} は206 μM 以下、臨床 C_{max} の約4倍) したとき、並びに覚醒下でテレメーターを装着した雄のアカゲザルに25、75及び225 mg/kg (サルを用いた1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験の試験1日目における225 mg/kg でのピーク時 C_{max} は4460 μM 、TT#■■■-1153 [2.6.7.7C 項]、臨床 C_{max} の約81倍) で IV 投与したとき、QT/QTc 間隔に対する影響は認められなかった。また、麻酔下のイヌ又はサルを用いたテレメトリー試験のいずれにおいても、検討した最高用量まで、血行動態 (動脈血圧及び心拍数) への影響は認められなかった。サルを用いたテレメトリー試験では、検討したレレバクタムの最高用量まで、呼吸機能 (呼吸数及び呼吸深度) 及び体温に対する被験物質関連の影響は認められなかった。サルを用いたテレメトリー試験での心血管系及び呼吸器系の変化に関する NOEL は225 mg/kg (臨床 C_{max} の約81倍) 以上であった。

ラットを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験で試験1日目に各群6匹の雄について実施した FOB [2.6.3.4 項]では、450 mg/kg まで神経行動学的変化はみられなかったが、450 mg/kg での単回投与後における活動性低下、腹臥位あるいは痙攣様症状といった神経行動学的変化が、1ヵ月間反復投与毒性試験[2.6.7.7A 項]では雌2例に、3ヵ月間反復投与毒性試験では多数例に認められた (C_{max} = 6480 μM 、臨床 C_{max} の約118倍) [2.6.7.7B 項]。これらの神経行動学的変化は臨床使用時にはみられない高い曝露量で観察されたことから、ヒトのリスクには関連しないと考えられる。150 mg/kg 単回投与後の最高濃度 (C_{max} = 2090 μM 、臨床 C_{max} の約38倍) において、神経行動学的変化は認められなかった。

IMI について実施した非臨床薬理試験において、心血管系及び呼吸器系の変化は報告されなかった。他の β -ラクタム系抗菌薬と同様に、イミペネムは、脳内の γ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体への GABA 結合阻害を介した発作誘発能を有し、興奮性を増加させることが、非臨床及び臨床試験において高い C_{max} で確認されている (Bhattacharyya, et al. 2014 [資料4.3: 006]、Deshayes, et al. 2017 [資料4.3: 007])。ICH M3(R2)ガイドラインによると、個々の成分を用いた試験が現在の標準的な試験方法で実施されている場合には、製造販売承認のための配合剤を用いた安全性薬理試験の実施は必要ないことから、IMI/レレバクタム配合剤の安全性薬理試験は実施しなかった。

動物種におけるレレバクタムの薬物動態において、クリアランスは低く、分布容積が小さく、また $t_{1/2}$ は短かった。レレバクタムは広範な組織に速やかに分布し、組織中放射能は速やかに低下した。レレバクタムはいずれの種においても血漿蛋白非結合率が高く、明らかな種差はみられず、血球への選択的な移行は認められなかった。ラット及びヒトのいずれにおいても、レレバクタムは主に未変化体として腎排泄により消失した。レレバクタムが CYP 又はトランスポーターを介した相互作用薬又は被相互作用薬として薬物相互作用を引き起こすリスクは低かった。

レレバクタムの包括的な非臨床安全性評価プログラムとして、一連の in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、ラット及びサルを用いた最大3ヵ月間の反復 IV 投与毒性試験並びに一連の生殖発生毒性試験を実施した。

IMI には長期にわたる臨床使用経験があるため、本申請のための IMI 単独投与による非臨床毒性試験は実施しなかった。IMI には広範な非臨床データセットがあり、本製剤は臨床で30年を超え

2.4 非臨床試験の概括評価

て安全に使用されている（海外を含めると IV 投与では4000 mg/日まで）。本邦での IMI/レレバクタムにおける IMI の RHD は、チエナム[®]の最大 RHD と等量であるが、海外では PRIMAXIN[®]又は TIENAM[®]処方情報における RHD（4000 mg/日）は、IMI/レレバクタム固定用量配合剤（FDC）における RHD（それぞれ2000/1000 mg/日の IMI/レレバクタム）の2倍量である。IMI/レレバクタム配合剤の非臨床毒性を、サルを用いた1ヵ月間反復併用投与毒性試験で評価した。レレバクタム及び IMI/レレバクタムの重要な安全性試験並びに曝露量比の一覧を[表 2.4-3]に示す。レレバクタムの曝露量比は、非臨床動物種におけるレレバクタムの1日曝露量（AUC_{0-24 hr} 及び C_{max}）と日本人 HABP/VABP 患者における RHD での1日ヒト曝露量（AUC_{0-24 hr} = 581.0 µM・hr 及び C_{max} = 55.1 µM）との比率に基づいて算出した。

表 2.4-3 レレバクタムの曝露量比

Species	Study Duration	Dose Levels (mg/kg/day)	AUC _{0-24 hr} (µM・hr)	Exposure Multiples for AUC ^a	C _{max} ^b (µM)	Exposure Multiples for C _{max} ^a
Repeat-dose Toxicity						
Rat	1 month	50	237	0.4X	545	10X
		150 (NOAEL)	798	1.4X	2090	38X
		450 ^c	2860	4.9X	6480 ^c	118X
	3 month	65	413	0.7X	764	14X
		150 (NOAEL)	923	1.6X	1690	31X
		450/300 ^d	2010	3.5X	3590 ^d	65X
Monkey	1 month	25	213	0.4X	341	6X
		75 (NOAEL)	666	1.1X	1160	21X
		225	2610	4.5X	3570	65X
	3 month	25	227	0.4X	380	7X
		50	386	0.7X	749	14X
		≥150 (NOAEL)	1300	≥2.2X	2340	≥42X
Combo Monkey ^e	1 month	≥37.5 (NOAEL)	447	≥0.8X	664	≥12X

2.4 非臨床試験の概括評価

Species	Study Duration	Dose Levels (mg/kg/day)	AUC _{0-24 hr} (μM•hr)	Exposure Multiples for AUC ^a	C _{max} ^b (μM)	Exposure Multiples for C _{max} ^a
Developmental and Reproductive Toxicity						
Fertility						
Female Rat		50	272	0.5X	591	11X
		150	892	1.5X	1720	31X
		≥450 (NOAEL)	2780	4.8X	5680	≥103X
Male Rat		50	285	0.5X	397	7X
		150	986	1.7X	1490	27X
		≥450 (NOAEL)	3210	5.5X	4680	≥85X
Embryo-fetal development						
Mouse		80	493	0.8X	297	5X
		200	1070	1.8X	654	12X
		≥450 (NOEL)	2220	≥3.8X	1500	≥27X
Rat		50	255	0.4X	420	8X
		150	761	1.3X	1590	29X
		≥450 (NOEL)	2800	≥4.8X	5440	≥99X
Rabbit		35	427	0.7X	560	10X
		275	4540	7.8X	3910	71X
		≥450 (NOEL)	9490	≥16.3X	7200	≥131X
Pre- & Postnatal Development						
Rat		65	393	0.7X	771	14X
		200	1360	2.3X	2220	40X
		≥450 (NOEL)	3020	≥5.2X	5380	≥98
Juvenile Toxicity						
Rat		65	292	0.5X	534	10X
		200	983	1.7X	1900	34X
		≥450 (NOAEL)	2350	≥4.0X	3920	≥71X
IMI = Imipenem/Cilastatin, IV = Intravenous, NOEL = No-Observed-Effect Level, NOAEL = No-Observed-Adverse-Effect Level, REL = Relebactam, SC = Subcutaneous a Exposure multiples are based on the actual exposures in Japanese patient at the RHD (a clinical AUC_{0-24 hr} of 581.0 μM•hr and total C_{max} of 55.1 μM). b Reported C_{max} safety margins are based on total plasma concentrations given that free fractions are similar between human and preclinical species (83% rats, 90% monkeys and 78% in humans). c Test article-related convulsion-like activity and mortality were observed shortly after dosing on Study Day 1 in 2/15 females at 450 mg/kg/day. The cause of death for these animals was not determined, but was likely associated with excessively high C_{max} concentrations (C_{max} of 6480 μM) following IV bolus at 450 mg/kg/day. Death was not attributed to AUC_{0-24 hr} concentrations at 450 mg/kg/day. d REL was dosed at 450 mg/kg on Study Day 1. Dose administration at 450 mg/kg was discontinued on Study Days 4 and 5 and resumed at 300 mg/kg/day on Study Day 6 until study termination. Test article-related unscheduled deaths (2/16 females) in the 450/300 mg/kg/day dose group on Study Days 2 and 3 were likely the result of the poor condition of the animals after IV dosing at 450 mg/kg on Study Day 1. A cause of death was not determined, but was likely associated with excessively high C_{max} concentrations (C_{max} of 6480 μM as reported in TT #■■-9822) following IV bolus dosing. Death was not attributed to the dose of 300 mg/kg/day from Study Day 6 through the end of the 3-month toxicology study. e IMI 120 mg/kg/day (SC) followed by REL 37.5 mg/kg/day (IV) + IMI 30 mg/kg/day (IV).						

2.4 非臨床試験の概括評価

ICH ガイドラインに従って実施した一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験〔細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）、染色体異常試験及び *in vivo* のラット骨髄を用いた小核試験〕において、レレバクタムには変異原性及び遺伝毒性誘発能がないことが示された。*In vitro* で検討した最高濃度は細胞毒性により制限されるか又は限界用量であり、*in vivo* で検討した最高用量は MFD かつ MTD であった。

ラットでは450 mg/kg/日、サルでは225 mg/kg/日で用量制限毒性が観察された。ラットを用いた1ヵ月間及び3ヵ月間反復投与毒性試験では、450 mg/kg/日（臨床 C_{max} の約118倍）での単回投与後に用量制限毒性がみられ、死亡／瀕死並びに痙攣様症状、振戦、腹臥位あるいは尿による汚れといった有害な一般状態の変化が、1ヵ月間反復投与毒性試験では雌2匹に、3ヵ月間反復投与毒性試験では多数の動物で観察された。1ヵ月間反復投与毒性試験では、450 mg/kg/日群の残りの動物（15匹中13匹）において、レレバクタム関連の一般状態の変化は認められなかった。ラットを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験では、試験2日目及び3日目に、レレバクタムの450 mg/kg/日の用量を300 mg/kg/日に減量した。試験2日目の300 mg/kg/日での投与後に、1匹を自傷、間欠性全身性振戦、痙攣様症状及び喘ぎといった一般状態の変化により安楽殺したが、これらの一般状態の変化及び計画外の安楽殺は、試験1日目における450 mg/kg での投与による低い忍容性に起因すると考えられた。1ヵ月間及び3ヵ月間反復投与毒性試験のいずれにおいても、150 mg/kg/日〔1ヵ月間反復投与毒性試験では $C_{max} = 2090 \mu\text{M}$ （臨床 C_{max} の約38倍）、3ヵ月間反復投与毒性試験では $C_{max} = 1690 \mu\text{M}$ （臨床 C_{max} の約31倍）〕の用量では、レレバクタム関連の一般状態の変化は認められなかった。これらの一般状態の変化の原因は不明であったが、RHD のレレバクタムを投与したヒトの曝露量と比較したときに外挿性の低い過度に高い C_{max} （臨床 C_{max} の約118倍）での CNS に対するレレバクタムの影響を示唆するものであると考えられる。この評価は、臨床では RHD での投与において性質が類似した臨床所見が報告されていないことから担保される。

サルでは、1ヵ月間反復投与毒性試験の高用量である225 mg/kg/日において、1匹の動物で4日間投与後に用量制限毒性が認められた。すなわち、糞便減少及び嘔吐（投与前）が試験4日目にみられ、その後食欲不振に進行した。また、試験5日目には動物の健康状態悪化を示唆する非特異的な一般状態の変化として、活動性低下、円背位及び間欠性全身性振戦（投与前）が観察された。試験6～8日目には皮膚の弾力性低下が認められた。これらの一般状態の変化に関連して、この高用量群の1匹で一過性の体重減少がみられた。この動物での試験1日目のレレバクタム $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ は $9680 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ （臨床 $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ の約16.7倍）であり、同じ用量の他の雄における $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ （約3182 $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 、臨床 $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ の約5.5倍）の約3倍であった。異常がみられた高用量群の雄におけるすべての一般状態の変化は試験8日目には回復し、補助食の給餌下において、この動物の体重は試験3週目までに試験開始前の値に戻った。これらの所見に一致して、225 mg/kg/日群の全動物における試験4週目の全身曝露量は同程度（臨床 $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ の約4.5倍）であった。3ヵ月間反復投与毒性試験の高用量である150 mg/kg/日における忍容性は、全動物とも良好であった（1300 $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$ すなわち臨床 $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ の約2.2倍）。

病理組織学的検査で特定された唯一の毒性標的器官は腎臓であった。腎毒性として、ごく軽度の腎尿細管上皮変性が225 mg/kg/日群のサルのみで観察された（ $AUC_{0-24 \text{ hr}} = 2610 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 、臨床

2.4 非臨床試験の概括評価

AUC_{0-24 hr} の約4.5倍)。この変化については回復性があり、血清中及び尿中バイオマーカー（尿中 KIM-1、BUN 及びクレアチニンなど）を用いてモニタリングが可能であることが確認された。150 mg/kg/日（臨床 AUC_{0-24 hr} の約2.2倍）以下でレレバクタムを3ヵ月間投与したサル及び300 mg/kg/日（臨床 AUC_{0-24 hr} の約3.5倍）まででレレバクタムを3ヵ月間投与したラットにおいて、腎毒性は認められなかった。また、臨床薬理試験（001試験）では、意味のある KIM-1値の変化あるいは他の腎毒性を示唆する所見は認められなかった[資料5.3.3.1.1: P001]。

有害ではない腎尿細管上皮の顆粒状細胞質が、ラットでは65 mg/kg/日（AUC_{0-24 hr} = 413 µM・hr、臨床 AUC_{0-24 hr} の約0.7倍）以上のすべての用量での3ヵ月間投与後に、サルでは75 mg/kg/日

（AUC_{0-24 hr} = 666 µM・hr、臨床 AUC_{0-24 hr} の約1.1倍）以上の用量での1ヵ月間以上の投与後に観察された。ラット及び150 mg/kg/日以下の群のサルにおいては、この有害でない変化に関連する細胞傷害を示す所見（すなわち変性又は壊死）、炎症性細胞反応若しくは腎毒性を示唆する血清生化学的变化又は尿検査の変化は認められなかった。サルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験での顆粒状細胞質がみられた腎尿細管上皮の透過型電子顕微鏡検査により、電子密度の高い物質及び同心円状多層板輪状構造物を含むリソソームの数及びサイズの増加が認められた。核、核小体、ミトコンドリア、小胞体及びその他の細胞小器官は、対照動物の尿細管上皮細胞と類似していた。この非毒性変化の原因は不明である。しかし、この所見は、主に腎より排泄される抗生物質を投与した非臨床動物種の腎尿細管上皮において過去に報告された顆粒状細胞質に一致しており（Watanabe, 1978 [資料4.3: 008]、Hasegawa, et al. 1983 [資料4.3: 009]、Yoneda, et al. 1980 [資料4.3: 010]、Takano, 1979 [資料4.3: 011]、Chimoto, et al. 1997 [資料4.3: 012]）、リソソームを介した被験物質の排泄を可能にする適応的過程と考えられた。腎排泄はレレバクタムの主要な消失経路である。

生殖発生毒性試験において、レレバクタムは雌雄のラット（雌雄でそれぞれ臨床 AUC_{0-24 hr} の約4.8及び5.5倍）の受胎能、生殖能及び初期胚発生、マウス（臨床 AUC_{0-24 hr} の約3.8倍）、ラット（臨床 AUC_{0-24 hr} の約4.8倍）及びウサギ（臨床 AUC_{0-24 hr} の約16.3倍）の胚・胎児発生並びにラット（臨床 AUC_{0-24 hr} の5.2倍以上）の出生前／出生後パラメータに対して影響を及ぼさなかった。レレバクタムは妊娠ラット及びウサギの胎盤を通過し、授乳中のラットの乳汁中に移行することが示された[2.6.4.4.2 項]、[2.6.4.6.3 項]。さらに、幼若ラットを用いた毒性試験（AUC_{0-24 hr} = 2350 µM・hr、C_{max} = 3920 µM）において、レレバクタム関連の所見は認められなかった。

IV 投与部位における局所刺激性を、ラット及びサルを用いた反復 IV 投与毒性試験のなかで評価した。投与した最高濃度（45 mg/mL）まで、被験物質に関連した IV 投与部位の変化は認められなかった。また、臨床試験において IV 投与部位の局所不耐性は認められていない。

以上のように、レレバクタムの毒性プロファイルは十分に評価されており、ラット及びサルの MTD での曝露量は、臨床曝露量と比較して高かった。毒性標的器官は腎臓のみであった。ごく軽度の腎毒性が、サルにおいて RHD での曝露量の約4.5倍の AUC_{0-24 hr} でみられたが、回復性があり、モニタリングが可能であった。サル及びラットに、臨床 AUC のそれぞれ約2.2倍及び3.5倍までの AUC でレレバクタムを3ヵ月間投与したところ、腎毒性は認められなかった。また、臨床試験で IMI/レレバクタムを投与した被験者において、IMI/レレバクタムの腎に関する安全性プロファイルは良好であった。

2.4 非臨床試験の概括評価

IMIの非臨床安全性はPRIMAXIN[®]及びチエナム[®]／TIENAM[®]の承認審査時に十分評価されており[米国：PRIMAXIN[®]（1985年承認）、米国以外：TIENAM[®]（1984年以降に承認）[1.13.1のニ項]]、IMIには複雑性尿路感染症及び複雑性腹腔内感染症といった複数の重篤な細菌感染症の治療を目的とした、ヒトにおける長期間にわたる安全な使用実績が蓄積されているため、本申請のためのIMI単独での非臨床毒性試験は実施しなかった。本邦でのIMI/レレバクタムにおけるIMIのRHDは、チエナム[®]の最大RHDと等量であるが、海外ではPRIMAXIN[®]又はTIENAM[®]処方情報におけるRHD（4000 mg/日）は、IMI/レレバクタムFDCにおけるRHD（それぞれ2000/1000 mg/日のIMI/レレバクタム）の2倍量である。非臨床試験に用いた動物種ではイミペネムの単独投与により腎毒性がみられたが、イミペネムをシラスタチンと併用投与すると、イミペネムにより誘発される腎毒性はシラスタチンによって完全に抑制される[1.13.1のニ項]。他のβ-ラクタム系抗菌薬と同様に、イミペネムは脳内のGABA受容体へのGABA結合阻害を介した発作誘発能を有し、興奮性を増加させることが、非臨床及び臨床試験において高いC_{max}で確認されている。

マウス、ラット、ウサギ及びサルにイミペネム及びシラスタチン（単独又は併用投与）をRHDの約1～6倍の用量（体表面積に基づく）で投与した発生毒性試験において、催奇形性は認められなかった。IMIをカニクイザルの器官形成期にRHDと同程度の用量（体表面積に基づく）で投与した胚・胎児発生に関する試験において、胚損失の増加が認められた[資料4.3:013]、[資料4.3:014]。

IMI/レレバクタム配合剤の毒性を評価するために実施したサルの毒性試験では、サルにレレバクタム[37.5 mg/kg/日 IV投与、レレバクタム臨床曝露量の約0.8倍（AUC_{0-24 hr}）及び約12倍（C_{max}）]とIMI[150 mg/kg/日 IV/SC投与、イミペネム臨床曝露量の約2.0倍（AUC_{0-24 hr}）及び約10倍（C_{max}）、シラスタチン臨床曝露量の約1.9倍（AUC_{0-24 hr}）及び約7倍（C_{max}）]を1ヵ月間併用投与した。このサルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験において、IMIをレレバクタムと臨床と同等の用量で併用投与しても、相加又は相乗的な毒性は認められなかった。腎臓及びその他のいかなる組織にも病理組織学的所見はみられず、発作誘発様の一般状態の変化は認められなかった。また、臨床試験でIMI/レレバクタムを投与した被験者において、IMI/レレバクタムの腎に関する安全性プロファイルは良好であった。臨床開発のいずれの相においても、RHDで発作は認められなかった。

以上、レレバクタムの単独投与又はIMIとの併用投与による非臨床プロファイルは十分に評価されており、IMIとレレバクタムの配合剤の使用において有効性及び安全性に問題はないと考えられる。これらの非臨床データ及び臨床プロファイルによると、IMI/レレバクタムは、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症の治療において、重大かつ増加中のメディカル・ニーズを満たすと考えられる。

2.4.6 参考文献

参考文献は、Module 1.12「4.3 参考文献」に示した。