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 4
略号及び用語の定義 5
2.6.4　薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1　まとめ 6
2.6.4.2　分析法 9
2.6.4.3　吸収 10
2.6.4.3.1　マウス 10
2.6.4.3.2　ラット 11
2.6.4.3.3　イヌ 12
2.6.4.3.4　アカゲザル 13
2.6.4.4　分布 14
2.6.4.4.1　ラットにおける組織分布 14
2.6.4.4.2　ラット及びウサギにおける胎盤通過性 15
2.6.4.4.3　In vitro 血漿蛋白結合 16
2.6.4.4.4　In vitro 血液／血漿分配比 16
2.6.4.5　代謝 17
2.6.4.5.1　In vivo 代謝 17
2.6.4.5.1.1　ラットにおける in vivo 代謝 17
2.6.4.5.1.2　ヒトにおける in vivo 代謝 17
2.6.4.5.2　In vitro 代謝 18
2.6.4.6　排泄 20
2.6.4.6.1　ラット 20
2.6.4.6.2　ヒト 21
2.6.4.6.3　ラットの乳汁移行性 21
2.6.4.7　薬物相互作用 21
2.6.4.7.1　レレバクタムの体内動態に関与する薬物代謝酵素 21
2.6.4.7.2　ヒト肝ミクロソームにおけるチトクロム P450酵素の阻害 21
2.6.4.7.3　チトクロム P450酵素の誘導 22
2.6.4.7.4　レレバクタムの体内動態におけるトランスポーターの関与 22
2.6.4.7.4.1　腎トランスポーターの基質としてのレレバクタムの評価 22
2.6.4.7.4.2　排出トランスポーターの基質としてのレレバクタムの評価 23
2.6.4.7.5　トランスポーターの阻害 24
2.6.4.7.6　プロベネシド及び他の抗菌薬／抗真菌薬とのレレバクタムの薬物相互作用

試験 24
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 24
2.6.4.8.1　サルにおけるレレバクタムの薬物動態に及ぼすイミペネム及びシラスタチンの影響 24
2.6.4.9　考察及び結論 25
2.6.4.10　参考文献 26

表一覧

頁

表 2.6.4-1　雄性 C57BL/6マウスに REL 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　雄性 Sprague-Dawley ラットに REL を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ.....11
表 2.6.4-3　雄性ビーグル犬に REL を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ.....12
表 2.6.4-4　雄性アカゲザルに REL を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ.....13
表 2.6.4-5　ラット及びウサギに反復静脈内投与した際の妊娠20日目のレレバクタムの血漿中濃度.....15
表 2.6.4-6　マウス、ラット、サル及びヒト血漿における[^{3}H]レレバクタムの in vitro 蛋白結合.....16
表 2.6.4-7　マウス、ラット、サル及びヒトにおける[^{3}H]レレバクタムの in vitro 血液／血漿濃度比.....16
表 2.6.4-8　ラットの血漿中及び排泄物中、並びにヒト血漿中で検出されたレレバクタムの代謝物.....19
表 2.6.4-9　無処置のラットに REL を単回静脈内投与した際のレレバクタム投与量に対する回収率.....20
表 2.6.4-10　ラットに反復静脈内投与した際の授乳14日目のレレバクタムの母体血漿中及び乳汁中の濃度.....21
表 2.6.4-11　アカゲザルにおける REL 単独投与及び IMI と併用投与した際の薬物動態パラメータ（3匹）.....25

図一覧

頁

図 2.6.4-1　[^{3}H]レレバクタム及び[^{14}C]レレバクタムの化学構造式.....9
図 2.6.4-2　雄性 C57BL/6マウスに REL を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、3匹／時点、全27匹）.....11
図 2.6.4-3　雄性 Sprague-Dawley ラットに REL を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移（平均値、2匹）.....12
図 2.6.4-4　雄性ビーグル犬に REL を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移(平均値、2匹）.....13
図 2.6.4-5　雄性アカゲザルに REL を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移(平均値、2匹）.....14
図 2.6.4-6　ラットにおけるレレバクタムの代謝経路.....18
図 2.6.4-7　[^{14}C]レレバクタムを20 mg/kg で静脈内投与した際のラット血漿抽出物のラジオクロマトグラム（0～2時間プール、4匹）.....19
図 2.6.4-8　REL 250 mg と IMI 500 mg を反復併用投与（6時間間隔、7日間）した際のヒト血漿抽出物のイオンクロマトグラム（0～6時間プール、6例）.....20

略号及び用語の定義

略号	定義	
MK-7655、REL	Relebactam hydrate	レレバクタム水和物
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与開始後0から24時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与開始後0から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BQL	Below quantifiable limit	定量限界未満
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
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
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
HABP	Hospital-acquired bacterial pneumonia	細菌性の院内肺炎
HEK293	Human embryonic kidney 293 cells	-
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IMI	Imipenem hydrate/cilastatin sodium	イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
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
LE	Long-Evans	-
LLC-PK1	Lilly Laboratories cell - porcine kidney epithelial cells	-
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	-
MDCK	Madin-Darby canine kidney cells	-
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連蛋白質
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
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PEG400	Polyethylene glycol 400	ポリエチレングリコール400
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
*Sf*9	*Spodoptera frugiperda*	-
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time at maximum concentration	最高濃度到達時間
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量上限
VABP	Ventilator-associated bacterial pneumonia	細菌性の人工呼吸器関連肺炎
V_{dss}	Volume of distribution at steady state	定常状態時の分布容積
WH	Wistar Hannover	-

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

レレバクタム水和物（MK-7655又はREL）は、新規の強力なβ-ラクタマーゼ阻害剤であり、抗菌薬であるイミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（米国での商品名：PRIMAXIN®、米国以外での商品名：チエナム®／TIENAM®：IMI）と組み合わせて使用することで、カルバペネム耐性のグラム陰性菌感染症に対する治療薬として開発されている。REL/IMIの臨床推奨用量はREL 250 mg/IMI 500 mgであり、6時間間隔で30分かけて静脈内点滴投与する。本項では、RELを投与した際のマウス、ラット、イヌ及びサルにおけるレレバクタムの分布、代謝及び排泄について記載する。実施した非臨床薬物動態試験は、一覧表に示した[2.6.5.1項]。ヒトにおけるレレバクタムの血漿蛋白結合、血液／血漿分配比、代謝及び排泄データは、非臨床試験で用いた動物とヒトの種間比較の考察にも用いた。さらに、臨床薬物相互作用のリスク評価において、レレバクタムが、様々な代謝酵素及びトランスポーターに対する基質、阻害剤又は誘導剤となる可能性を検討した。

非臨床薬物動態試験では、レレバクタムを蒸留水（マウス、ラット及びサル）又はエタノール：ポリエチレングリコール400（PEG400）：水（イヌ）（容積比として5：20：75）で調製した。ラットの定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）試験は、[^{14}C]レレバクタムを用いて実施した。数種のin vitro試験及びラットのin vivo体内動態試験は、[^{3}H]レレバクタム又は[^{14}C]レレバクタム[図 2.6.4-1]を用いて実施した。

マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて、レレバクタムの血漿クリアランス（CL_p）は3.4～12.4 mL/min/kgと低く、定常状態時の分布容積（V_{dss}）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。雄の白色ラット（Wistar Hannover：WH）及び有色ラット（Long-Evans：LE）に[^{14}C]レレバクタムを静脈内投与した際、いずれも放射能は広範な組織に速やかに分布した。白色ラットと有色ラット間における組織分布パターンは類似しており、有色組織における放射能の持続性は無いことから、[^{14}C]レレバクタム由来の放射能はメラニンと結合しないことが示唆された。組織及び血液中の放射能は急速に低下し、これはレレバクタムの血漿中$t_{1/2}$が短いことと一貫していた。レレバクタムは、妊娠ラット及びウサギで胎盤を通過し、授乳ラットで乳汁中に移行した。複数の種において、レレバクタムの血漿蛋白結合率は低く、可逆的であり、蛋白に対する非結合率の平均値は78%～90%であった。

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。ラット尿中に検出された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。ヒトにおいて、REL 250 mgを静脈内投与した際、尿中に投与量の90%超が未変化体として排泄され、血漿中で検出された薬物関連物質は未変化体のみであった。ヒトでのレレバクタムの非結合形の腎クリアランス（CL_r）（173 mL/min）は糸球体ろ過量（120 mL/min）より大きく、能動的尿細管分泌の関与が示唆された。

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。臨床推奨用量投与時の血漿中レレバクタム濃度では、レレバクタムは主要なヒトチトクロムP450

（CYP）、並びに P-糖蛋白質（P-gp）、ヒト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）を含む主要なトランスポーターを阻害しなかった。また、レレバクタムは CYP1A2、CYP2B6及び CYP3A4の誘導剤ではなかった。薬物相互作用を受ける可能性については、レレバクタムのヒトでの代謝は投与量の10%未満とわずかであるため、CYP 阻害剤又は誘導剤との併用投与により、相互作用は受けないことが予測される。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の関与が示唆された。レレバクタムは、細胞透過性が低く、また腎取込みトランスポーターである OAT3、双方向性のトランスポーターである OAT4、並びに腎排出トランスポーターである MATE1及び MATE2K の基質であった。能動的尿細管分泌は、レレバクタムの総クリアランスに占める割合の約30%にすぎないため、阻害剤により腎トランスポーターが完全に阻害された場合でも、濃度－時間曲線下面積（AUC）の増加は1.5倍を下回ると予測される。ヒトに REL を臨床推奨用量（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、安全性に問題は認められなかった[2.7.6.2.1 項]、したがって、レレバクタムは、これらの腎トランスポーター阻害剤と併用投与した場合でも、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（019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［50%阻害濃度（IC_{50}）は1.9 μM］を示すプロベネシドが、レレバクタムの薬物動態に対して、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]。レレバクタムは、OAT1及び OCT2を含む他の取込みトランスポーター、P-gp、多剤耐性関連蛋白質（MRP）2、MRP4、並びに BCRP を含む排出トランスポーターの基質ではないことが示された。したがって、相互作用薬又は被相互作用薬としてのレレバクタムの薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

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（1.13.1のヘ項）、REL と IMI を併用投与した際のサルの探索的な毒性試験[2.6.6.3.3.1 項]を除き、イミペネム及びシラスタチン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に関する要約を以下に示す。

イミペネムは、β-ラクタム系抗菌薬であり、動物種で6.23～33.0 mL/min/kg と低度から中程度の CL_p を示し、$t_{1/2}$は1時間未満と短かった。イミペネムのヒト血清蛋白結合率は低く、蛋白に対する非結合率は約80%であった。イミペネムは、動物種及びヒトの腎尿細管上皮の刷子縁に存在する腎ジペプチダーゼ（デヒドロペプチダーゼ-I）により、広範に代謝される。放射性同位体で標識したイミペネムをラット、ウサギ、サル及びヒトに投与した際、投与量の90%超が尿中に未変化体及び代謝物として回収された。イミペネムの CL_r は、CL_p の一部にすぎず、動物種及びヒトの糸球体ろ過量を大きく下回った。これは、イミペネムが血液中から除去された後、ろ過及び分泌されたイミペネムの一部が、デヒドロペプチダーゼを介して代謝分解されたことに起因すると考えられる。

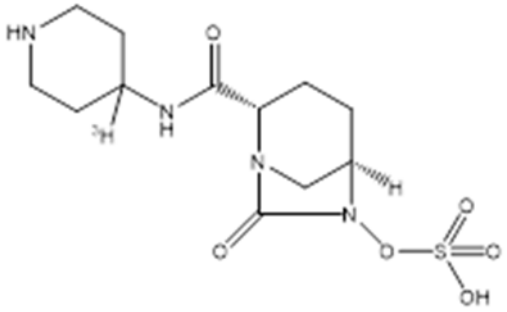
シラスタチンは、イミペネムの腎代謝を阻害するデヒドロペプチダーゼ阻害剤である。シラスタチンのヒト血清蛋白結合率は低く、蛋白に対する非結合率は約60%であった。ウサギ、サル及

びヒトにおいて、シラスタチンは未変化体及び代謝物として、腎排泄により消失した。代謝の程度は種によって異なり、代謝率は、ウサギでは投与量の85%、ヒトでは25%未満であった。シラスタチンの CL_r は、糸球体ろ過のみによるクリアランスを上回り、能動的分泌の関与が示唆された。シラスタチンをイミペネムと併用投与すると、イミペネムの尿中排泄率が上昇し（ラットでは投与量の38%から67%、チンパンジーでは13%から76%、ヒトでは15%～20%から70%）、それによって尿中イミペネム濃度が上昇し、イミペネムの尿路感染症に対する治療効果を高める可能性がある。またシラスタチンは、イミペネムの腎尿細管分泌に対する競合的阻害剤としても作用する。シラスタチンとの併用投与では、ヒトにおけるイミペネムの CL_p を約20%低下させた。シラスタチンのこの阻害作用は、毒性部位である腎尿細管上皮へのイミペネムの輸送を阻害することにより、動物種で認められたイミペネムの腎毒性の予防にも役立つと考えられている[2.6.6.1.2 項]。

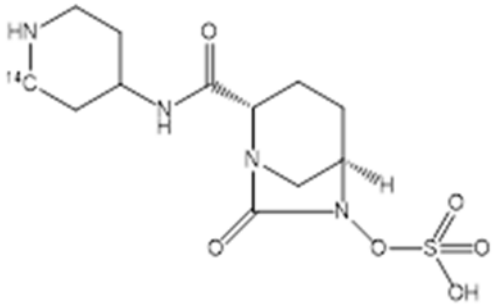
薬物動態及び薬物相互作用プロファイルから、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは、すべて受動的糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌の両方の過程により、尿中に排泄されることが示唆されたが、イミペネム及びシラスタチンの能動的分泌に関与する腎トランスポーターの検討は実施していない。したがって、用量比を固定した配合剤で投与した際、個々の成分間の薬物相互作用が腎臓内で起こる可能性が考えられる。しかしながら、REL（37.5 mg/kg/日）及び IMI（150 mg/kg/日）を併用投与したサルの探索的な毒性試験では、IMI との併用投与により、レレバクタムの薬物動態の大きな変化は認められなかった[2.6.6.3.3.1 項]。さらに、ヒトにおいて（001 試験）、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンとの間で、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった[2.7.2.2.1.1 項]。

図 2.6.4-1　　[^{3}H]レレバクタム及び[^{14}C]レレバクタムの化学構造式

a)　[^{3}H]レレバクタムの化学構造式



b)　[^{14}C]レレバクタムの化学構造式



2.6.4.2　　分析法

毒性試験では、除蛋白後の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、血漿中又は乳汁中のレレバクタム濃度を測定した。様々な非臨床試験でレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの定量に用いた分析法を[2.6.5.2 項]に要約する。

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の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レレバクタムの血漿中濃度分析法では、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、LLOQ が99.8 ng/mL、ULOQ が39,600 ng/mL であった。分析法のバリデーション結果の要約を[2.6.5.3 項]に示す。

薬物動態試験では、除蛋白後の探索的 LC-MS/MS 法により、マウス、ラット、イヌ及びサルにおけるレレバクタムの血漿中濃度を測定した。その際の LLOQ は1～2 ng/mL で、ULOQ は5,000～10,000 ng/mL であった。

ラットの in vivo 体内動態試験では、液体シンチレーション計測法により、尿中及び血漿中放射能濃度を測定した。また、糞便中の放射能濃度は、試料燃焼後、液体シンチレーション計測法に

より測定した。代謝物は、LC-MS/MS 法による合成標準物質との比較により、同定した。ラットの QWBA 試験では、組織内の放射能濃度を、バリデートされた画像解析システムを用いた全身オートラジオグラフィー法により測定した。

2.6.4.3　　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検討した。特記しない限り、レレバクタムはマウス、ラット及びサルの非臨床薬物動態試験では蒸留水、イヌの非臨床薬物動態試験ではエタノール：PEG400：水（容積比として5：20：75）で調製した。薬物動態パラメータは、すべてレレバクタムの血漿中濃度推移データからノンコンパートメントモデル解析により、推定した。

2.6.4.3.1　　マウス

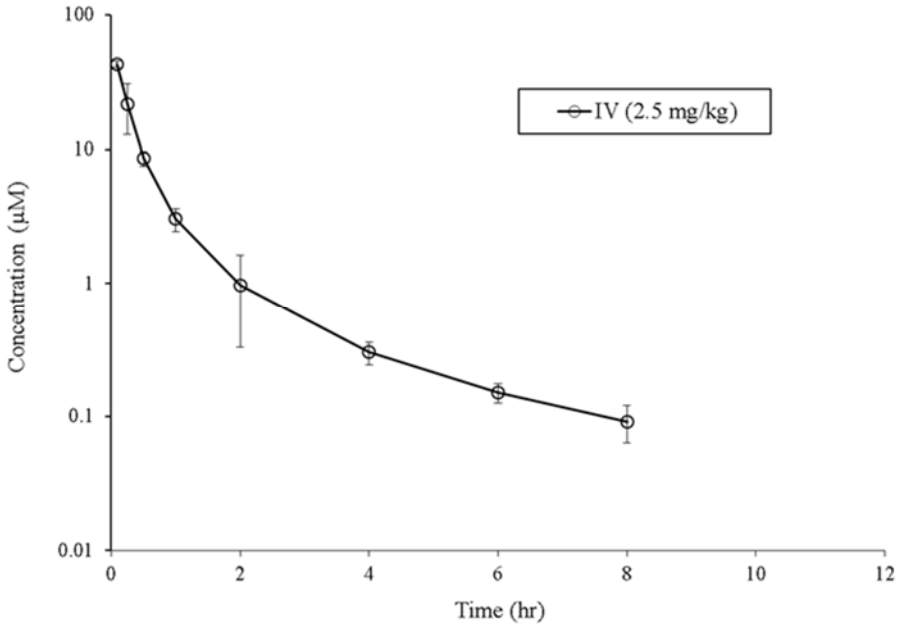
雄性 C57BL/6マウスに REL 2.5 mg/kg を単回静脈内投与した際、レレバクタムの血漿中濃度は速やかに低下した[図 2.6.4-2] [2.6.5.4 項]。レレバクタムの CL_p の平均値は6.2 mL/min/kg であり[表 2.6.4-1]、全血中クリアランスは10.2 mL/min/kg と推定された（血中／血漿濃度比0.61 [2.6.4.4.4 項]に基づき算出）。V_{dss} の平均値は0.3 L/kg、$t_{1/2}$は0.9時間であった。マウスのレレバクタムの薬物動態に関して、クリアランスは低く、V_{dss} は小さく、また $t_{1/2}$は短かった。

表 2.6.4-1　　雄性 C57BL/6 マウスに REL を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

用量（mg/kg）	投与経路	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	CL_p (mL/min/kg)	V_{dss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (hr)
2.5	IV	19.4	6.2	0.3	0.9
IV：静脈内投与 血漿検体（3匹／時点、全27匹） 各パラメータの値は平均濃度推移により算出した。したがって、標準偏差は計算できなかった。					

Data source：[2.6.5.4 項]、[資料4.2.2.2.1: PK001] Table 1

図 2.6.4-2　　雄性 C57BL/6 マウスに REL を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差、3 匹／時点、全 27 匹）



Data source：[2.6.5.4 項]、[資料4.2.2.2.1: PK001] Table 2, Figure 2

2.6.4.3.2　　ラット

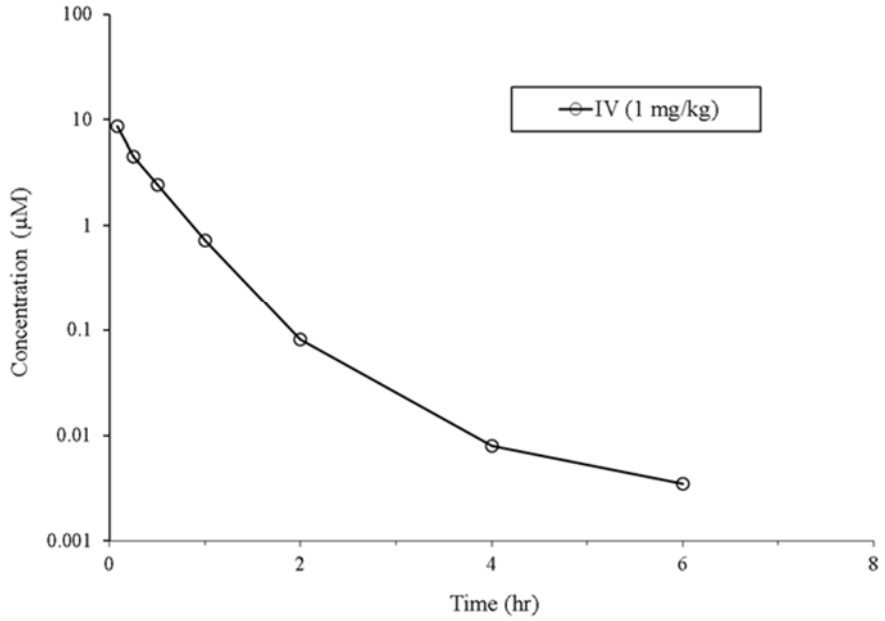
雄性 Sprague-Dawley ラットに REL を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移を[図 2.6.4-3]に示す。REL を静脈内投与（1 mg/kg）した後、レレバクタムの血漿中濃度は低下し、$t_{1/2}$は0.5時間であった[表 2.6.4-2] [2.6.5.4 項]。レレバクタムの CL_p は12.4 mL/min/kg、V_{dss} は0.4 L/kg であり、全血中クリアランスは19.7 mL/min/kg と推定された（血中／血漿濃度比0.63 [2.6.4.4.4 項]に基づき算出）。ラットのレレバクタムの薬物動態に関して、クリアランスは低く、V_{dss} は小さく、また $t_{1/2}$ は短かった。

表 2.6.4-2　　雄性 Sprague-Dawley ラットに REL を単回静脈内投与した際の
薬物動態パラメータ

用量（mg/kg）	投与経路	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	CL_p (mL/min/kg)	V_{dss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (hr)
1	IV	3.85	12.4	0.4	0.5
IV：静脈内投与 各パラメータの値は2匹の平均値を示す。試験ではラット3匹に投与したが、うち1匹が外れ値であったため、算出から除外した。					

Data source：[2.6.5.4 項]、[資料4.2.2.2.1: PK001] Table 1

図 2.6.4-3　　雄性 Sprague-Dawley ラットに REL を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移（平均値、2 匹）



Data source：[2.6.5.4 項]、[資料4.2.2.2.1: PK001] Table 3, Figure 3

2.6.4.3.3　　イヌ

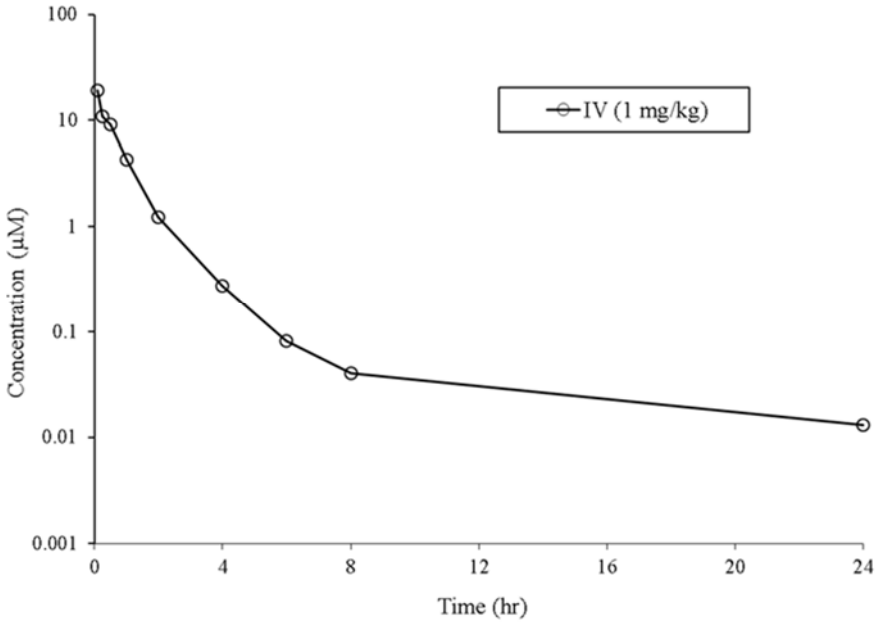
雄性ビーグル犬に REL 1 mg/kg を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移を[図 2.6.4-4]に示す。レレバクタムの CL_p の平均値は3.4 mL/min/kg、V_{dss} は0.3 L/kg、$t_{1/2}$は1.2時間であった[表 2.6.4-3] [2.6.5.4 項]。イヌのレレバクタムの薬物動態に関して、クリアランスは低く、$t_{1/2}$は短かった。

表 2.6.4-3　　雄性ビーグル犬に REL を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

用量（mg/kg）	投与経路	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	CL_p (mL/min/kg)	V_{dss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (hr)
1	IV	14.3	3.4	0.3	1.2
IV：静脈内投与 各パラメータの値は2匹の平均値を示す。					

Data source：[2.6.5.4 項]、[資料4.2.2.2.1: PK001] Table 1

図 2.6.4-4　　雄性ビーグル犬に REL を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移
（平均値、2 匹）



Data source：[2.6.5.4 項]、[資料4.2.2.2.1: PK001] Table 4, Figure 4

2.6.4.3.4　　アカゲザル

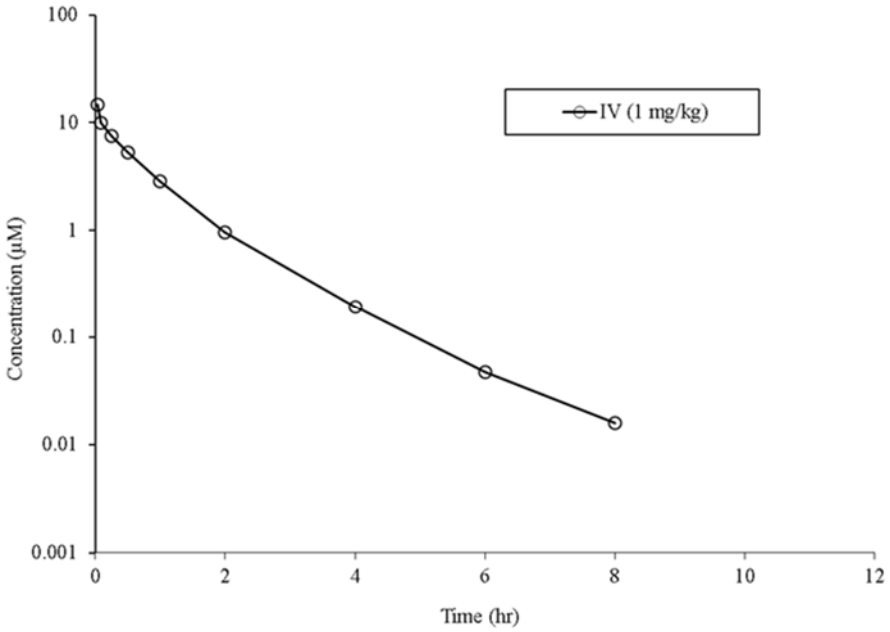
雄性アカゲザルに REL を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移を[図 2.6.4-5]に示す。REL を静脈内投与（1 mg/kg）した後、レレバクタムの血漿中濃度は低下し、$t_{1/2}$は0.8時間であった[表 2.6.4-4] [2.6.5.4 項]。レレバクタムの CL_p は5.3 mL/min/kg であり、全血中クリアランスは 9.0 mL/min/kg と推定された（血中／血漿濃度比0.59 [2.6.4.4.4 項]に基づき算出）。アカゲザルのレレバクタムの薬物動態に関して、クリアランスは低く、V_{dss} は小さく、また $t_{1/2}$は短かった。

表 2.6.4-4　　雄性アカゲザルに REL を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

用量（mg/kg）	投与経路	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	CL_p (mL/min/kg)	V_{dss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (hr)
1	IV	9.23	5.3	0.3	0.8
IV：静脈内投与 各パラメータの値は2匹の平均値を示す。					

Data source：[2.6.5.4 項]、[資料4.2.2.2.1: PK001] Table 1

図 2.6.4-5　　雄性アカゲザルに REL を単回静脈内投与した際の血漿中濃度推移
（平均値、2 匹）



Data source：[2.6.5.4 項]、[資料4.2.2.2.1: PK001] Table 5, Figure 5

2.6.4.4　　分布

2.6.4.4.1　　ラットにおける組織分布

[^{14}C]レレバクタムの組織中への分布を、雄性の白色 WH ラット及び有色 LE ラットにおける QWBA により検討した[2.6.5.5.1 項] [2.6.5.5.2 項]。[^{14}C]レレバクタムを滅菌食塩水で調製し、28 mg/kg（約100 µCi/kg）の投与量で30分かけて静脈内投与した。WH ラットでは投与後30分～168時間、また LE ラットでは投与後1～672時間に検体を採取した。

[^{14}C]レレバクタム由来の放射能は、雄性 WH ラットの広範な組織に速やかに分布し、ほとんどの組織では、最初の検体採取時点である投与後0.5時間で最高濃度（C_{max}）に達した[2.6.5.5.1 項]。最高濃度到達時間（T_{max}）において放射能濃度が高かった組織は、腎皮質、腎髄質、膀胱、食道、血液、色素沈着していない皮膚、大動脈、口腔粘膜、肺及び眼球ブドウ膜であり、これらの放射能濃度は29～315 µg equiv/g の範囲であった。全体で最も高い放射能濃度を示したのは膀胱内容物であり（投与後0.5時間で約932 µg equiv/g）、腎排泄がレレバクタムの主要な消失経路であることと一貫していた。T_{max} において放射能濃度が低かった組織（1.5 µg equiv/g 未満）は、骨、眼球水晶体、精嚢、脳及び脊髄であった。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することが示された。また、血液中の放射能も速やかに低下した。投与後168時間において、放

射能濃度が定量可能であった組織は、腎皮質（1.3 µg equiv/g）、肝臓（0.1 µg equiv/g）、腎髄質（0.1 µg equiv/g）及び褐色脂肪（0.08 µg equiv/g）であった。

有色 LE ラットにおける[^{14}C]レレバクタム由来放射能の組織中への分布パターンは、質的にも定量的にも白色 WH ラットと類似していた[2.6.5.5.2 項]。血液中の最も高い放射能濃度は、投与後1時間（有色 LE ラットの最初の検体採取時点）の12.8 µg equiv/g であり、これは白色ラットの放射能濃度（投与後1時間で12.9 µg equiv/g）と同程度であった。LE ラットの有色眼球ブドウ膜における放射能濃度は、投与後1時間で10.8 µg equiv/g、投与後8時間では0.3 µg equiv/g まで低下し、さらに投与後24時間では定量限界未満（BQL）であった。このプロファイルは、白色ラットでは、投与後0.5時間で29.2 µg equiv/g、投与後1時間で3.8 µg equiv/g、投与後8時間で0.4 µg equiv/g 及び投与後24時間では BQL であり[2.6.5.5.1 項]、類似していた。また有色ラットの皮膚における放射能濃度推移は、白色 WH ラットで認められたものと類似していた。これらの結果から、[^{14}C]レレバクタム由来放射能とメラニンとの間に、特異的な関連性はないことが示唆された。

2.6.4.4.2　　ラット及びウサギにおける胎盤通過性

妊娠 Sprague-Dawley ラット及び妊娠 New Zealand White ウサギを用いて、REL 450 mg/kg/日で、ラットでは妊娠6日目から20日目、ウサギでは妊娠7日目から20日目の期間反復静脈内投与した際の妊娠20日目における母動物と胎児の血漿中レレバクタム濃度を測定し、レレバクタムの胎盤通過性を検討した[2.6.5.6 項]。母動物及び胎児の血液検体は、妊娠20日目のラットでは投与後0.25時間、妊娠20日目のウサギでは投与後0.33及び0.75時間に採取した。いずれの動物種においても試験終了時点まで生存した。[表 2.6.4-5]で示したように、胎児／母動物血漿中濃度比は、ラットで約0.05，ウサギで約0.03～0.06であった。以上の結果より、レレバクタムは両動物種において胎盤通過性を示したが、胎児の血漿中濃度は母動物の血漿中濃度のわずか約3%～6%であった。

表 2.6.4-5　　ラット及びウサギに反復静脈内投与した際の妊娠 20 日目のレレバクタムの血漿中濃度

動物種	用量（mg/kg/日）	時間（hr）	血漿中濃度（µM）†		濃度比‡（胎児／母動物）
			母動物	胎児	
ラット	450	0.25	3110 ± 134	153 ± 19.3	0.0489 ± 0.00490
ウサギ	450	0.33	5670 ± 157	186 ± 14.4	0.0329 ± 0.00211
		0.75	4330 ± 265	250 ± 27.5	0.0574 ± 0.00297

† 平均値±標準誤差（4匹／時点）
‡ 各値は個々の胎児／母動物血漿中濃度の比の平均値±標準誤差

Data source : [2.6.5.6 項]、[資料4.2.2.3.2: TR[redacted]7220] Section of summary, table of "Summary Mean (± SE) Maternal and Fetal Plasma MK-7655 Concentrations (µM) in Rats Following Dosing of MK-7655: Gestation Day (GD) 20"、[資料4.2.2.3.3: TR[redacted]7100] Section of summary, table of "Summary Mean (± SE) Maternal and Fetal Plasma MK-7655 Concentrations (µM) in Rabbits Following Dosing of MK-7655: GD 20"

2.6.4.4.3　　In vitro 血漿蛋白結合

[^{3}H]レレバクタムの血漿蛋白質との可逆的結合を、超遠心分離法により検討した[2.6.5.7 項]。[^{3}H]レレバクタムは、マウス、ラット、サル及びヒトの血漿蛋白質に対して低い結合率（蛋白に対する非結合率の平均値は約78%～90%）を示した[表 2.6.4-6]。血漿蛋白結合率は、すべての種でレレバクタム濃度（5 μM 及び50 μM）との関連性は示されなかった。

表 2.6.4-6　　マウス、ラット、サル及びヒト血漿における[^{3}H]レレバクタムの in vitro 蛋白結合

種	蛋白に対する非結合率（%）		
	レレバクタム 5 μM	レレバクタム 50 μM	平均値
マウス	82.6	75.8	79.2
ラット	84.8	80.7	82.8
サル	90.5	90.3	90.4
ヒト	77.5	78.3	77.9
各濃度での値は平均値（n=3）を示す。			

Data source：[2.6.5.7 項]、[資料4.2.2.4.1: PK002] Table 5

2.6.4.4.4　　In vitro 血液／血漿分配比

[^{3}H]レレバクタム（5 μM 及び50 μM）の血球への分配は、新鮮血を用いて[^{3}H]レレバクタムをインキュベーションすることにより、測定した[2.6.5.8 項]。平衡状態での血液／血漿濃度比に関して、検討したレレバクタム濃度範囲で関連性は示されず、その平均値はマウスで0.61、ラットで0.63、サルで0.59及びヒトで0.63であった[表 2.6.4-7]。これらのデータより、レレバクタムの赤血球への選択的な移行は無く、レレバクタムの全血中クリアランスは、いずれの種においても、CL_p より高いことが示された。

表 2.6.4-7　　マウス、ラット、サル及びヒトにおける[^{3}H]レレバクタムの in vitro 血液／血漿濃度比

濃度（μM）	マウス	ラット	サル	ヒト
5	0.63	0.58	0.57	0.65
50	0.59	0.67	0.61	0.61
平均値	0.61	0.63	0.59	0.63
検討した各レレバクタム濃度において、血液分画の放射能濃度の平均値（n=3）及び血漿分画の放射能濃度の平均値（n=3）を用いて、血液／血漿濃度比を算出した。				

Data source：[2.6.5.8 項]、[資料4.2.2.4.1: PK002] Table 6

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　In vivo 代謝

2.6.4.5.1.1　ラットにおける in vivo 代謝

無処置の雄性 WH ラットに、非標識の REL を4 mg/kg で静脈内投与した際のレレバクタムの in vivo 代謝を検討した[2.6.4.6.1 項] [2.6.5.9 項]。LC-MS 法により、ラットの尿中で環状尿素基の加水分解とその後の脱炭酸に由来する M1、及びアンモニアと環状尿素基の反応に由来する M2の2種類の代謝物が同定された。M1及び M2の構造は、保持時間及び MS/MS でのフラグメントを合成標準物質と比較することにより、確認した。尿中のレレバクタム及びこれら2つの代謝物の濃度は、LC-MS/MS 法により定量した。投与後48時間までに投与量の約71.2%が尿中から回収され、そのうちレレバクタムが62.1%、M1が4.9%及び M2が4.1%であった。このことから、ラットにおいて、レレバクタムは未変化体の腎排泄が主要な排泄経路であり、代謝の寄与はわずかであることが示唆された[図 2.6.4-6] [表 2.6.4-8] [2.6.5.9 項] [2.6.5.11 項]。本試験では、糞検体を採取しなかった。

また無処置の雄性 WH ラットに、[^{14}C]レレバクタムを20 mg/kg で静脈内投与した追加試験を実施した[2.6.4.6.1 項] [2.6.5.9 項]。ラットの尿及び糞便中に検出された主要成分は[^{14}C]レレバクタムであり（それぞれ投与量の81%及び7.0%）、M1の投与量に対する割合は、尿中で約1.1%、糞便中で約0.3%であった。放射能分析法又は LC-MS 法では、排泄物中に M2は検出されなかった[表 2.6.4-8] [2.6.5.9 項]。上記の試験結果は、ラットにおいて、レレバクタムの代謝がマイナーな消失経路であることを支持するものであった。ラット血漿では、[^{14}C]レレバクタムが血中の主要成分であり（血中総放射能の約87%）、M1の占める割合は血中総放射能の約13%であった[図 2.6.4-7]。

2.6.4.5.1.2　ヒトにおける in vivo 代謝

臨床薬理試験（001試験）では、単回静脈内投与した際は投与後24時間まで、また反復静脈内投与（6時間間隔で7日間）した際は7日目の投与後6時間まで蓄尿し、尿中に排泄されたレレバクタム量を評価した。REL を臨床推奨用量250 mg で単回投与した際、未変化体としてそのほとんどが尿中に排泄された（2つのパネルにおいて98.4%及び99.6%）。同様に、IMI 500 mg と併用した REL の反復投与では、尿中に排泄されたレレバクタム未変化体は、250 mg 投与時で90.8%であり、他の投与量ではわずかに高かった（125 mg 投与時で99.5%及び375 mg 投与時で95.2%）[資料5.3.3.1.1: P001]。これらの結果より、ヒトにおけるレレバクタムの代謝は10%未満とわずかであり、90%を超えるレレバクタムが未変化体として主に尿中排泄により消失することが示された。

001試験で採取した血漿検体について、高分解能質量分析法により、血中代謝物のプロファイルを検討した[2.6.5.9 項]。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[図 2.6.4-8]。

レレバクタムはキラル中心を有するため、臨床血漿検体を用いて、合成した潜在的キラル反転物質を用いたキラルクロマトグラフィー法により、in vivo でのキラル反転の可能性を評価した[2.7.1.1.3.2 項]。その結果、ヒト血漿中のキラル反転は認められなかった。

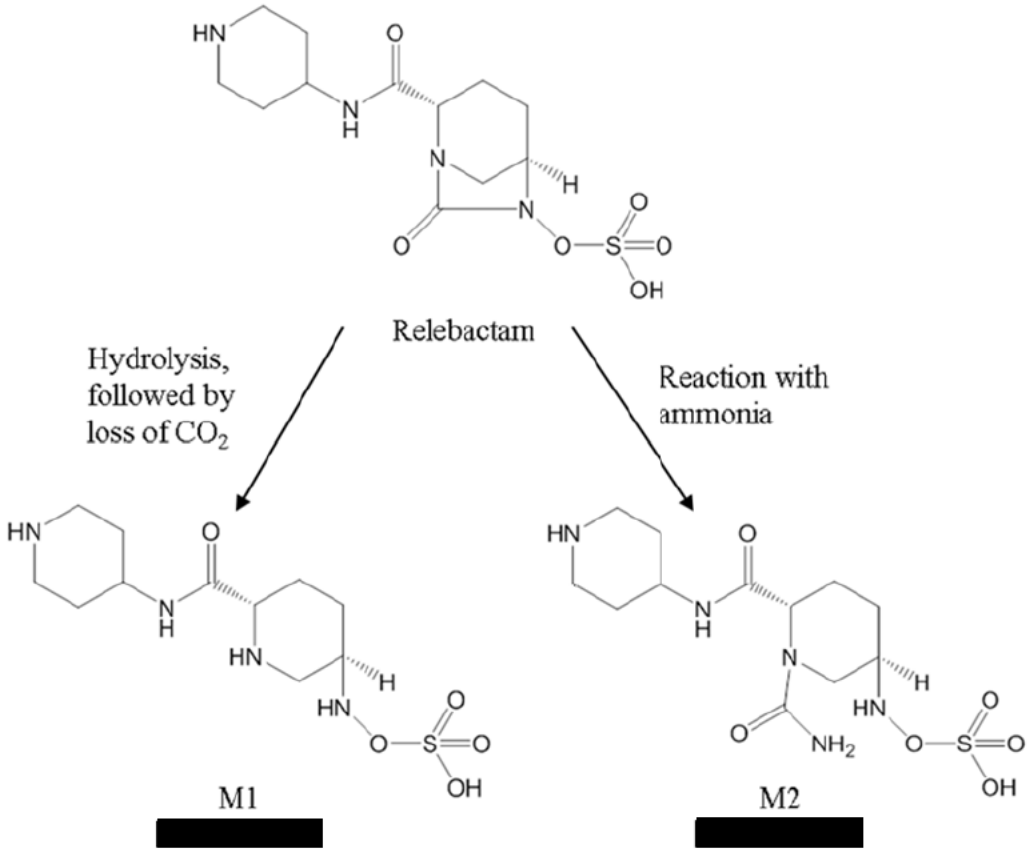
ヒト尿中における未変化体回収率は高く、血中代謝物は検出されなかったことから、放射性同

位体標識したレレバクタムを用いたヒト吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）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］。

2.6.4.5.2　In vitro 代謝

[^{3}H]レレバクタム（10 μM）の in vitro 安定性を、リン酸緩衝生理食塩液（PBS）（pH 7.2）、並びにマウス、ラット、サル及びヒトの血漿中で、37°C で4時間評価した[2.6.5.10 項]。PBS 及び血漿中の分解／代謝率は10%未満であることが示された。ラット、サル及びヒト肝細胞懸濁液中の[^{3}H]レレバクタム（10 μM）の代謝率は、37°C で2時間インキュベーションした場合、3%以下とわずかであった。以上より、[^{3}H]レレバクタムは in vitro でわずかな代謝しか認められなかった。

図 2.6.4-6　　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]、[資料4.2.2.4.2: PK003] Figure 2、[資料4.2.2.4.3: PK011] Figure 2

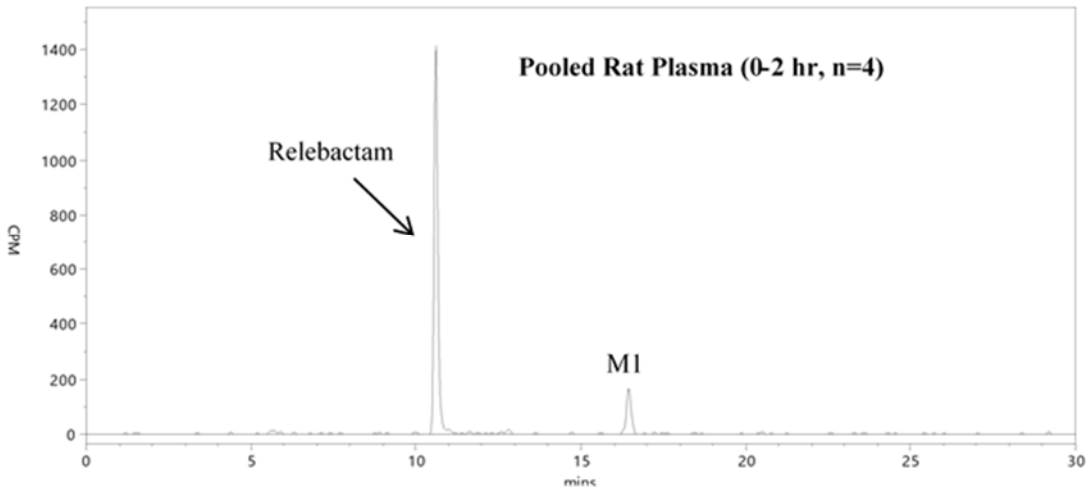
表 2.6.4-8　　ラットの血漿中及び排泄物中、並びにヒト血漿中で検出されたレレバクタムの代謝物

種	ラット			ヒト
	血漿	尿	糞便	血漿
レレバクタム	+	+	+	+
M1	+	+	+	-
M2	-	+†	-	-

+：検出、-：検出されない。
†　　非標識のレレバクタムを用いた排泄試験で検出された。

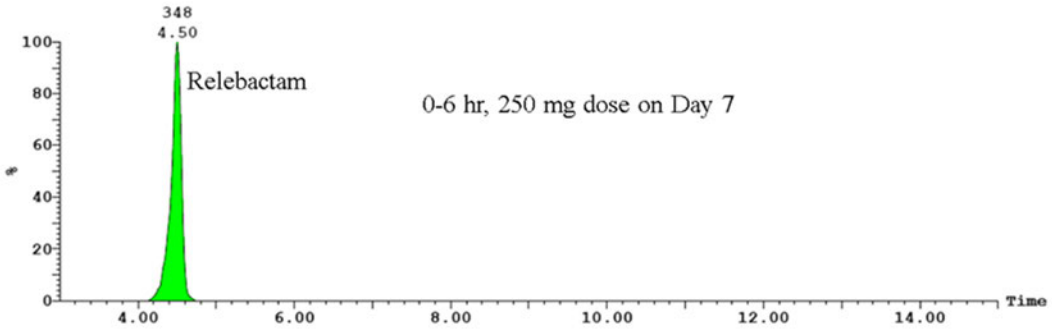
Data source：[2.6.5.9 項]、[資料4.2.2.4.2: PK003] Table 1、[資料4.2.2.4.3: PK011] Figure 3, 4, 5、[資料4.2.2.4.4: PK013] Figure 2, 3

図 2.6.4-7　　[^{14}C]レレバクタムを 20 mg/kg で静脈内投与した際のラット血漿抽出物のラジオクロマトグラム（0～2 時間プール、4 匹）



親水性相互作用液体クロマトグラフィーカラムを用いた。したがって、M1のような極性代謝物は、未変化体後に検出されることが予想される。
Data source：[2.6.5.9 項]、[資料4.2.2.4.3: PK011] Figure 5

図 2.6.4-8　　REL 250 mg と IMI 500 mg を反復併用投与（6 時間間隔、7 日間）した際のヒト血漿抽出物のイオンクロマトグラム（0～6 時間プール、6 例）



親水性相互作用液体クロマトグラフィーカラムを用いた。したがって、極性代謝物は、未変化体後に検出されることが予想される。
Data source：[2.6.5.9 項]、[資料4.2.2.4.4: PK013] Figure 3

2.6.4.6　　排泄

2.6.4.6.1　　ラット

無処置の雄性 WH ラットに非標識の REL を4 mg/kg で静脈内投与した際、合成標準物質を用いた LC-MS/MS の定量法から、尿中のレレバクタム関連物質（未変化体及び代謝物）が投与量に占める割合は約71%であった[表 2.6.4-9] [2.6.5.12 項]。放射性同位体標識した化合物を用いた追加試験では、無処置の雄性 WH ラットに[^{14}C]レレバクタムを20 mg/kg で静脈内投与した際の投与後72時間までの総放射能排泄率は94.9%に達し、このうち尿中が84.7%、糞便中が7.8%、ケージ洗浄液中が2.4%であった。ラットにおけるレレバクタムの非結合形の CL_r（12 mL/min/kg）は、糸球体ろ過量（10～12 mL/min/kg）と同程度であった。

表 2.6.4-9　　無処置のラットに REL を単回静脈内投与した際のレレバクタム投与量に対する回収率

用量（mg/kg）	投与経路	レレバクタム投与量に対する回収率			
		尿中	糞便中	ケージ洗浄液中	合計
4	IV	71.2 ± 23.0†	NC	NC	N/A
20	IV	84.7 ± 5.4‡	7.8 ± 4.9‡	2.4 ± 0.5‡	94.9 ± 3.3‡

IV：静脈内投与、NC：サンプルを収集せず、N/A：該当なし
† 各値は平均値±標準偏差（3匹）を示す。回収率は、LC-MS/MS 法により、レレバクタム未変化体及びその代謝物を定量することで算出した。
‡ 各値は平均値±標準偏差（4匹）を示す。放射能回収率は、液体シンチレーション計測法を用いて算出した。

Data source：[2.6.5.12 項]、[資料4.2.2.4.2: PK003] Table 1、[資料4.2.2.5.1: PK010] Table 1

2.6.4.6.2　　ヒト

ヒトでは、未変化体の腎排泄がレバクタムの主要な消失経路である。REL 250 mg を投与した際の CL_r は約135 mL/min であり、CL_p（148 mL/min）と同程度であったことから、腎臓を介して、大部分のレバクタムが排泄されることが示唆された[2.7.2.3.1.2 項]。レバクタムの非結合形の CL_r は173 mL/min（蛋白に対する非結合率0.78 [2.6.4.4.3 項]に基づき算出）であり、糸球体ろ過量（120 mL/min）よりも高かったことから、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。

2.6.4.6.3　　ラットの乳汁移行性

妊娠 Sprague-Dawley ラットを用いて、REL を450 mg/kg/日で、妊娠6日目から授乳14日目までの期間反復静脈内投与をした際の授乳14日目の母体血漿中及び乳汁中のレバクタム濃度を測定し、レバクタムの乳汁移行性を検討した[2.6.5.13 項]。母体血漿及び乳汁の検体は、授乳14日目の投与後0.25時間に採取した。[表 2.6.4-10]で示したように、ラットの乳汁／母体血漿中濃度比は、投与後0.25時間で約0.05であり、授乳ラットにおけるレバクタムの乳汁中への移行が示唆された。

表 2.6.4-10　　ラットに反復静脈内投与した際の授乳 14 日目のレバクタムの母体血漿中及び乳汁中の濃度

動物種	用量（mg/kg/日）	時間（hr）	濃度 （μM） †		濃度比‡（乳汁／母体血漿）
			母体血漿	乳汁	
ラット	450	0.25	2060 ± 97.2	110 ± 8.44	0.0540 ± 0.00582

† 平均値±標準誤差（4匹／時点）
‡ 各値は個々の乳汁／母体血漿中濃度の比の平均値±標準誤差

Data source : [2.6.5.13 項]、[資料4.2.2.3.2: TT[redacted]7220] Section of summary, table of “Summary Mean (± SE) Maternal Plasma and Milk MK-7655 Concentrations (μM) in Rats Following Dosing of MK-7655: Lactation Day (LD) 14”

2.6.4.7　　薬物相互作用

2.6.4.7.1　　レレバクタムの体内動態に関与する薬物代謝酵素

レレバクタムは、ヒトでは投与量の10%未満とわずかな代謝しか受けない[2.6.5.9 項]。したがって、レレバクタムの代謝に関与する酵素について、さらなる検討は実施しなかった。代謝物 M1 は、分解生成物としても報告されており[3.2.P.5.5 項]、M1の形成も同様に非酵素的であることが示唆された。

2.6.4.7.2　　ヒト肝ミクロソームにおけるチトクロム P450酵素の阻害

主要なヒト肝 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及び CYP3A4）に対するレレバクタムの可逆的阻害能を、ヒト肝ミクロソームを用いて in vitro で検討した[2.6.5.14 項]。2000 μM までの濃度では、レレバクタムは CYP 分子種のいずれの阻害剤（IC_{50} >

2000 μM）でもなかった。

また、レレバクタムは40又は2000 μM で、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及び CYP3A4活性を時間依存的に阻害しなかった[2.6.5.15 項]。

2.6.4.7.3　　チトクロム P450酵素の誘導

レレバクタムが CYP1A2、CYP2B6及び CYP3A4を誘導する可能性について、3例のドナー由来のプレート化ヒト肝細胞を用いて in vitro で検討した[2.6.5.16 項]。レレバクタム（2000 μM まで）を肝細胞とともに48時間インキュベートし、各酵素のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）量及び酵素活性を評価した。3ロットの肝細胞における細胞生存率は、85%超であった。In vitro において、mRNA 量及び酵素活性の上昇率は、対応する陽性対照（オメプラゾール50 μM、フェノバルビタール1000 μM 又はリファンピシン10 μM）の5%未満であり、CYP1A2、CYP2B6及び CYP3A4に対する誘導は示さなかった。したがって、レレバクタムは、これらのヒト核内受容体を介した誘導の可能性は低いことが示唆された。

2.6.4.7.4　　レレバクタムの体内動態におけるトランスポーターの関与

2.6.4.7.4.1　　腎トランスポーターの基質としてのレレバクタムの評価

レレバクタムに関して、OAT1、OAT3、OAT4及び OCT2を含む腎トランスポーターの基質としての評価を実施した[2.6.5.17 項]。得られたデータから、レレバクタムは OAT3及び OAT4の基質であるが、OAT1及び OCT2の基質ではないことが示された。レレバクタムは主に腎排泄されるため、肝臓の取込みトランスポーターである OATP1B1及び OATP1B3に関するレレバクタムの取込みは評価しなかった。

Madin-Darby canine kidney cells（MDCK）II-OAT3細胞へのレレバクタム（2 μM）の取込みは、時間依存的であり、対照 MDCKII 細胞よりも高かったことから、レレバクタムが OAT3の基質であることが示唆された[2.6.5.17 項]。OAT3を介したレレバクタムの取込みは、濃度依存的であり、検討した最高濃度（100 μM）でも飽和に達しなかった[2.6.5.18 項]。これらの結果より、OAT3を介したレレバクタムの輸送能は高く、臨床用量投与時のレレバクタム濃度［日本人の細菌性の院内肺炎（HABP）又は人工呼吸器関連肺炎（VABP）患者の C_{max}：約55 μM］では、OAT3を介したレレバクタムの取込みは飽和していない可能性が高い。このことは臨床薬理試験（001試験）において、薬物動態に線形性が認められたことと一貫していた[2.7.2.2.1.1 項]。プロベネシド（OAT3阻害剤）と REL/IMI の臨床薬物相互作用試験（019試験）では、プロベネシドがレレバクタムの曝露量に臨床的に意味のある変化を与えなかったことから、レレバクタムが OAT3を介した薬物相互作用を受けないことが示された[2.6.4.7.6 項] [2.7.2.2.3.1 項]。

[^{14}C]レレバクタム（10 μM）の Human embryonic kidney 293 cells (HEK293)-OAT4細胞への取込みは、時間依存的であり、対照 HEK293細胞よりも高かったことから、レレバクタムが双方向性のトランスポーターである OAT4の基質であることが示された[2.6.5.17 項]。低濃度（1 μM）で短時間（10分間）のインキュベーションで実施した初期試験のデータでは、レレバクタムは OAT4の基

質ではないことが示唆された。しかしながら、この初期試験での陽性対照基質の OAT4の取込み活性が低かったため、レレバクタムは OAT4の基質ではないことを示唆する結果が得られた可能性が考えられる。OAT4は近位尿細管の管腔膜に発現する双方向性のトランスポーターであるが、レレバクタムの能動的尿細管分泌における OAT4の関与は不明である。

レレバクタム（2 μM）の MDCKII-OAT1細胞及びチャイニーズハムスター卵巣（CHO）-K1-OCT2細胞への取込みは、対応する対照細胞と同程度であり、レレバクタムは OAT1及び OCT2の基質ではないことが示された[2.6.5.17 項]。一方、アミノ馬尿酸（OAT1のモデル基質）及びテトラエチルアンモニウム（OCT2のモデル基質）では、能動的取込みが認められたため、OAT1及び OCT2がこれらの発現系で機能していることが確認された。

2.6.4.7.4.2　　排出トランスポーターの基質としてのレレバクタムの評価

レレバクタムに関して、ラット及びヒト P-gp、ヒト BCRP、ヒト MATE1及び MATE2K、並びにヒト MRP2及び MRP4を含む排出トランスポーターの基質としての評価を実施した[2.6.5.19 項] [2.6.5.20 項] [2.6.5.21 項] [2.6.5.22 項]。得られたデータから、レレバクタムは MATE1及び MATE2K の基質であるが、評価した他の排出トランスポーターの基質ではないことが示された。

[^{14}C]レレバクタム（1 μM）の双方向性の輸送を、ヒト及びラット P-gp を安定発現する Lilly Laboratories cell - porcine kidney epithelial cells（LLC-PK1）細胞[2.6.5.19 項]、及びヒト BCRP を安定発現する MDCKII 細胞[2.6.5.20 項]を用いて評価した。検討した条件下では、レレバクタムの見かけの透過係数は低く（LLC-PK1細胞では0.9×10^{-6} cm/s、MDCKII 細胞では2.2×10^{-6} cm/s）、P-gp 及び BCRP 輸送を適切に評価することができなかった。

レレバクタムの低透過性により、双方向アッセイにおける P-gp 及び BCRP の適切な基質評価ができなかったため、膜ベシクル試験により、レレバクタムが P-gp 及び BCRP の基質であるか、また MRP2及び MRP4を含む他の排出トランスポーターの基質であるかの評価を実施した。[^{14}C]レレバクタム（10 μM）の取込みを、ヒト P-pg、BCRP、MRP2及び MRP4を発現するバキュロウィルス感染 *Spodoptera frugiperda*（S*f*9）細胞から単離した膜ベシクルを用いて、in vitro で評価した[2.6.5.21 項]。レレバクタムの取込み量は、トランスポーター含有膜ベシクルと対照の膜ベシクルで類似していたため、レレバクタムはヒト排出トランスポーターである P-gp、BCRP、MRP2又は MRP4の基質ではないことが示された。

[^{14}C]レレバクタムの取込みを、MATE1を安定発現させた CHO-K1細胞及び MATE2K を安定発現させた MDCKII 細胞を用いて、in vitro で評価した[2.6.5.22 項]。レレバクタム1 μM で短時間（5分間）のインキュベーションで実施した初期試験では、レレバクタムは MATE1又は MATE2K の基質ではないことが示唆された。CHO-K1-MATE1細胞及び MDCKII-MATE2K 細胞を用いて、より高濃度のレレバクタム（10 μM）で20分間のインキュベーションで実施した追加試験では、レレバクタムは MATE1及び MATE2K の基質であることが示された。文献によれば、MATE1又は MATE2K の阻害により引き起こされる薬物相互作用の程度は、概して中程度であることが報告されている[資料4.3: 038]。臨床薬理試験において、REL は、単回投与では1150 mg まで及び反復投与では625 mg（6時間間隔 で7日間）まで、ヒトでの安全性に問題は認められなかった。REL 625 mg を6時間間

隔で投与した際の曝露量は、臨床推奨用量である250 mg を6時間間隔で投与した際の曝露量の約2.5倍であった[2.7.6.2.1 項]。さらに、能動的尿細管分泌は、レレバクタムの総クリアランスに占める割合の約30%にすぎないため、MATE1又は MATE2K の阻害が、臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.6.4.7.5　　トランスポーターの阻害

P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、 OCT2、MATE1、MATE2K、BCRP 又は BSEP を含む主要なヒト薬物トランスポーターをレレバクタムが阻害する可能性について、in vitro で検討した[2.6.5.23 項]。レレバクタムは、検討したトランスポーターの阻害剤ではないことが示された（IC_{50} > 500 μM）。

2.6.4.7.6　　プロベネシド及び他の抗菌薬／抗真菌薬とのレレバクタムの薬物相互作用試験

レレバクタムは OAT3の基質であることから、OAT の阻害により、レレバクタムが薬物相互作用を受ける可能性を評価した。MDCKII-OAT3細胞におけるプロベネシドとの in vitro 薬物相互作用試験では、プロベネシドの IC_{50}は1.9 ± 0.4 μM であり、OAT3を介した[^{14}C]レレバクタムの取込みを阻害することが示された[2.6.5.24 項]。この結果を受け、健康被験者を対象としたプロベネシドとの臨床薬物相互作用試験（019試験）を実施した[2.7.2.2.3.1 項]。プロベネシド1 g の単回経口併用下又は非併用下において、用量比を固定した配合剤の REL/IMI（REL 250 mg/IMI 500 mg）を30分かけて単回静脈内投与した。プロベネシドと併用投与した際のレレバクタムの投与開始後0から無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$）は24%の上昇及び点滴終了時の血漿中濃度は6%の上昇であり、プロベネシドはレレバクタムの曝露量に臨床的に意味のある変化を与えなかった。このことは、トランスポーターを介した能動的尿細管分泌がレレバクタムの総クリアランスに占める割合の約30%にすぎないことと一貫していた。

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、レボフロキサシン、メトロニダゾール、バンコマイシン、リネゾリド、ダプトマイシン及びセファゾリン）は、in vitro 薬物相互作用試験において、OAT3を介した[^{14}C]レレバクタムの取込みを大きく阻害しなかった（IC_{50} > 50 μM）[2.6.5.24 項]。したがって、これらの併用投与される可能性がある薬剤が、臨床においてレレバクタムの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.6.4.8　　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　　サルにおけるレレバクタムの薬物動態に及ぼすイミペネム及びシラスタチンの影響

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は、REL（37.5 mg/kg）の反復静脈内投与下で、IMI（150 mg/kg 皮下投与／静脈内投与）を3日間併用投与したサルの探索的毒性試験で評価した[2.6.5.25 項] [2.6.6.3.3.1 項]。この試験は、REL と IMI の併用投与時の毒性試験

に関する用量選択を支持するために実施した。[表 2.6.4-11]で示されるように、IMI との併用投与は、レレバクタムの薬物動態を大きく変化させなかった。さらに、臨床ではレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンとの間に、薬物動態学的な薬物相互作用は認められなかった[2.7.2.2.1.1 項]。

表 2.6.4-11　アカゲザルにおける REL 単独投与及び IMI と併用投与した際の薬物動態パラメータ（3 匹）

化合物	投与量（mg/kg/日）	投与経路	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
レレバクタム（REL 単独投与）†	37.5	IV	271 ± 95.3	525 ± 45.4	0.02 ± 0.00
レレバクタム（IMI との併用投与）‡	37.5	SC/IV	447 ± 85.9	366 ± 118	0.02 ± 0.00

IV：静脈内投与、SC：皮下投与
REL と IMI（イミペネム：シラスタチンの1：1の固定比）を0.9% (w/v)の塩化ナトリウム（生理食塩水）で調製した。
C_{max} は静脈内投与後の最初の検体採取時点で測定された最高濃度。
各パラメータ値は平均値±標準偏差（3匹）を示す。
† REL（37.5 mg/kg/日）は、3日間、4分間で静脈内投与した。また、薬物動態評価用血漿検体は3日目に採取した。
‡ IMI（150 mg/kg/日）は、3日間、まず120 mg/kg/日で急速皮下投与し、その直後に REL（37.5 mg/kg/日）と併用して、30 mg/kg/日で4分間静脈内投与した。また、薬物動態評価用血漿検体は3日目に採取した。

Data source：[2.6.5.25 項]、[資料4.2.3.2.6: TR[redacted]1123] Table 1

2.6.4.9　考察及び結論

動物種におけるレレバクタムの薬物動態において、CL_p は低く、V_{dss} は小さく、また $t_{1/2}$は短かった。ヒトでのレレバクタムの $t_{1/2}$はイミペネム及びシラスタチンと同程度であったため、レレバクタムとイミペネム及びシラスタチンについて、同じ臨床投与方法（6時間間隔）で投与することが可能であり、これらの薬剤の併用投与が支持された。

ラットに[^{14}C]レレバクタムを静脈内投与した際、放射能は広範の組織に速やかに分布した。組織及び血液中の放射能は急速に低下し、これはレレバクタムの血漿中 $t_{1/2}$が短いことと一貫していた。[^{14}C]レレバクタム由来の放射能は、メラニンに対して親和性を示さなかった。レレバクタムはラット及びウサギの胎盤を通過し、ラット乳汁中に移行した。ヒトを含む複数種で、レレバクタムの血漿蛋白に対する非結合率は高かった。

レレバクタムの未変化体の腎排泄は、ヒト及びラットにおける主要な消失経路である。ラットにおけるレレバクタムの非結合形の CL_r は、糸球体ろ過量と同程度であり、ラットでは能動的尿細管分泌が関与しないことが示唆された。しかしながら、ヒトでは、レレバクタムの非結合形の CL_r は、糸球体ろ過量より大きく、能動的尿細管分泌の関与が示唆された。ラット血漿中では、レレバクタム未変化体が主要成分であり（血中総放射能の約87%）、微量成分として M1も検出された。ヒト血漿中では、代謝物は検出されなかった。投与量の90%超が未変化体として検出された

ため、放射性同位体で標識したレレバクタムを用いたヒト ADME 試験は必要ないと考えられた（FDA 及び EMA とも合意）。

レレバクタムによる薬物相互作用のリスクは低く、臨床用量投与時のレレバクタム濃度（日本人 HABP/VABP 患者の非結合形の C_{max}：約43 μM、総濃度での C_{max}：約55 μM）では、レレバクタムは主要な CYP を阻害又は誘導せず、主要な薬物トランスポーターも阻害しなかった。したがって、レレバクタムが CYP 又はトランスポーターの阻害／誘導を介して、臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。レレバクタムの腎排泄には、受動的糸球体ろ過及びトランスポーターを介した能動的尿細管分泌が関与している。レレバクタムは、腎トランスポーターである OAT3、OAT4、並びに MATE1及び MATE2K の基質である。ヒトにおける能動的尿細管分泌は、レレバクタムの総クリアランスに占める割合の約30%にすぎないため、能動的尿細管分泌がすべて阻害された場合でも、曝露量である AUC の増加は1.5倍を下回り、臨床的な影響は小さいと考えられた。このことは、プロベネシドとの臨床薬物相互作用試験（019試験）において確認され、プロベネシドが in vitro で強力な OAT3阻害剤であったにもかかわらず、プロベネシドと併用投与した際、レレバクタムの曝露量に臨床的に意味のある上昇が示されなかった。さらに、ヒトに REL を臨床推奨用量（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、安全性に問題は認められなかった。これらのことから、レレバクタムは、腎トランスポーターの阻害剤と併用投与した場合、臨床的に意味のある薬物相互作用を受ける可能性が低いことが示された。また、代謝はわずかであることから、レレバクタムが 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示唆された。

イミペネムは β-ラクタム系抗菌薬である。イミペネムの排泄は、主に糸球体ろ過及び尿細管分泌により行われる。その後、イミペネムは、刷子縁に存在するデヒドロペプチダーゼ-I を介して、広範に代謝される。

デヒドロペプチダーゼ阻害剤であるシラスタチンは、イミペネムの腎代謝を阻害し、また尿中の抗菌薬濃度を上昇させるために開発された。シラスタチンとの併用投与は、予想どおり、イミペネムの尿中排泄率及び CL_r を大幅に上昇（約2～3倍）させた。また、シラスタチンはイミペネムの尿細管分泌を阻害し、これによりイミペネムの CL_p を低下させることが示されたが、その程度は約20%とわずかであった。イミペネムの CL_p への影響がわずかであったのに対し、シラスタチンによるイミペネムの CL_r への影響は意味のあるものであった。これはシラスタチンによって阻害されるイミペネムの代謝が、血中からイミペネムが消失した後に起こるという考えを支持している。

臨床データから、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンについて、用量比を固定した配合剤で投与した際、個々の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

2.6.4.10　参考文献

参考文献は、1.12 項の「4.3 参考文献」に示した。

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　非臨床薬物動態試験の一覧 3
2.6.5.2　非臨床薬物動態試験及び毒性試験、並びにその分析方法 6
2.6.5.3　分析方法及びバリデーション報告書 8
2.6.5.4　単回静脈内投与した際の薬物動態 12
2.6.5.5　ラットの組織中分布 13
2.6.5.5.1　白色ラットに単回静脈内投与した際の組織中分布 13
2.6.5.5.2　有色ラットに単回静脈内投与した際の組織中分布 16
2.6.5.6　ラット及びウサギの胎盤通過性 19
2.6.5.7　血漿蛋白への可逆的結合 20
2.6.5.8　血液／血漿分配比 21
2.6.5.9　In vivo での代謝 22
2.6.5.10　In vitro での代謝 23
2.6.5.11　ラットの代謝経路 24
2.6.5.12　ラットの排泄 25
2.6.5.13　ラットの乳汁移行性 26
2.6.5.14　ヒトチトクロム P450（CYP）の可逆的阻害作用 27
2.6.5.15　ヒト CYP の時間依存的阻害作用 28
2.6.5.16　ヒト CYP1A2、CYP2B6及び CYP3A4の誘導作用 30
2.6.5.17　レレバクタムのヒト腎トランスポーターの有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、OAT4及び有機カチオントランスポーター（OCT）2基質としての評価 33
2.6.5.18　In vitro での OAT3を介したレレバクタムの取込み速度 38
2.6.5.19　ラット及びヒト P-糖蛋白質（P-gp）を介した双方向の輸送 39
2.6.5.20　ヒト乳癌耐性蛋白質（BCRP）を介した双方向の輸送 40
2.6.5.21　レレバクタムのヒト腎排出トランスポーターの P-gp、多剤耐性関連蛋白質（MRP）2、MRP4及び BCRP 基質としての評価 41
2.6.5.22　レレバクタムのヒト腎排出トランスポーターの multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1及び MATE2K 基質としての評価 46
2.6.5.23　ヒト P-gp、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K、BCRP 及び胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）を介した輸送の阻害作用 49
2.6.5.24　プロベネシド､並びに様々な抗菌薬及び抗真菌薬による OAT3を介した[^{14}C]レレバクタムの取込みの阻害作用 50

2.6.5.25　サルにおける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.....51

2.6.5　薬物動態試験の概要表

2.6.5.1　非臨床薬物動態試験の一覧

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number
IV Pharmacokinetics Following a Single Dose				
Pharmacokinetics	Mouse	IV	MRL[a]	[資料 4.2.2.2.1: PK001]
Pharmacokinetics	Rat	IV	MRL	[資料 4.2.2.2.1: PK001]
Pharmacokinetics	Dog	IV	MRL	[資料 4.2.2.2.1: PK001]
Pharmacokinetics	Monkey	IV	MRL	[資料 4.2.2.2.1: PK001]
Distribution				
Single-dose tissue distribution	Rat	IV	[redacted][b]	[資料 4.2.2.3.1: PK005]
Placental transfer	Rat	IV	MRL	[資料 4.2.2.3.2: TT[redacted]7220]
Placental transfer	Rabbit	IV	MRL	[資料 4.2.2.3.3: TT[redacted]7100]
Reversible plasma protein binding	Mouse, Rat, Monkey and Human	In vitro	MRL	[資料 4.2.2.4.1: PK002]
Blood-to-plasma partitioning	Mouse, Rat, Monkey and Human	In vitro	MRL	[資料 4.2.2.4.1: PK002]
Metabolism				
Metabolism in vivo (urine)	Rat	IV	MRL	[資料 4.2.2.4.2: PK003]
Metabolism in vivo (urine, feces, plasma)	Rat	IV	[redacted]; MRL	[資料 4.2.2.4.3: PK011]
Metabolism in vivo (plasma)	Human	IV	MRL	[資料 4.2.2.4.4: PK013]
In vitro stability in buffer and plasma	Mouse, Rat, Monkey, Human	In vitro	MRL	[資料 4.2.2.4.1: PK002]
Metabolism in hepatocytes	Rat, Monkey, Human	In vitro	MRL	[資料 4.2.2.4.1: PK002]

2.6.5.1　薬物動態試験の一覧（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number
Excretion				
Excretion (urine)	Rat	IV	MRL	[資料 4.2.2.4.2: PK003]
Excretion (urine and feces)	Rat	IV	[redacted]	[資料 4.2.2.5.1: PK010]
Excretion (milk)	Rat	IV	MRL	[資料 4.2.2.3.2: TT[redacted]7220]
Pharmacokinetic Drug Interactions				
Reversible inhibition of human cytochromes P450	Human liver microsomes	In vitro	[redacted][c]	[資料 4.2.2.6.8: PK017]
Time-dependent inhibition of human cytochrome P450	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	[資料 4.2.2.6.9: PK018]
Induction of human cytochrome P450 1A2, 2B6 and 3A4	Human hepatocytes	In vitro	[redacted][d]	[資料 4.2.2.6.7: PK016]
Evaluation of relebactam as a substrate of human renal transporters OAT1, OAT3, OAT4, and OCT2	MDCKII (OAT1, OAT3); HEK293 (OAT4); CHO-K1 (OCT2)	In vitro	MRL	[資料 4.2.2.6.1: PK004] [資料 4.2.2.6.2: PK006] [資料 4.2.2.6.4: PK012]
In vitro kinetics of OAT3-mediated relebactam uptake	MDCKII	In vitro	MRL	[資料 4.2.2.6.1: PK004]
Rat and human P-gp-mediated bi-directional transport	LLC-PK1	In vitro	MRL	[資料 4.2.2.6.2: PK006]
Human BCRP-mediated bi-directional transport	MDCKII	In vitro	MRL	[資料 4.2.2.6.2: PK006]
Evaluation of relebactam as a substrate of human renal efflux transporters P-gp, MRP2, MRP4 and BCRP	Membrane vesicles (*Sf*9)	In vitro	MRL	[資料 4.2.2.6.2: PK006] [資料 4.2.2.6.4: PK012]
Evaluation of relebactam as a substrate of human renal efflux transporters MATE1 and MATE2K	CHO-K1 (MATE1); MDCKII (MATE2K)	In vitro	MRL	[資料 4.2.2.6.3: PK009] [資料 4.2.2.6.4: PK012]
Inhibition of human P-gp-mediated transport	P-gp containing membrane vesicles; LLC-PK1	In vitro	MRL; [redacted]	[資料 4.2.2.6.5: PK014] [資料 4.2.2.6.6: PK015]

2.6.5.1　非臨床薬物動態試験の一覧（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number
Inhibition of human OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, OAT3-, OCT2-, MATE1-, MATE2K-, BCRP- and BSEP-mediated transport	MDCKII (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE2K); CHO-K1 (OCT2, MATE1); membrane vesicles (S*f*9) (BCRP, BSEP)	In vitro	MRL	[資料 4.2.2.6.3: PK009]
Inhibition of OAT3-mediated [^{14}C]relebactam uptake by probenecid and various common antibacterial and anti-fungal agents	MDCKII	In vitro	MRL	[資料 4.2.2.6.2: PK006]
Effect of Imipenem/Cilastatin (IMI) on the pharmacokinetics of relebactam	Monkey	IV/SC	MRL	[資料 4.2.3.2.6: TT[redacted]1123]

[a] MRL = Merck Research Laboratories.
[b] [redacted].
[c] [redacted].
[d] [redacted].
Abbreviations: IV = intravenous; OAT1 = organic anion transporter 1; OAT3 = organic anion transporter 3; OAT4 = organic anion transporter 4; OCT2 = organic cation transporter 2; MDCKII = Madin-Darby canine kidney cells; HEK293 = human embryonic kidney 293 cells; CHO-K1 = Chinese hamster ovary cells; P-gp = P-glycoprotein; LLC-PK1 = Lilly Laboratories cell - porcine kidney epithelial cells; BCRP = breast cancer resistance protein; MRP2 = multidrug resistance-associated protein 2; MRP4 = multidrug resistance-associated protein 4; S*f*9 = *Spodoptera frugiperda*; MATE1 = multidrug and toxin extrusion protein 1; MATE2K = multidrug and toxin extrusion protein 2K; OATP1B1 = Organic anion-transporting polypeptide 1B1; OATP1B3 = Organic anion-transporting polypeptide 1B3; BSEP = bile salt export pump; IMI = imipenem/cilastatin; SC = subcutaneous.

2.6.5.2　非臨床薬物動態試験及び毒性試験、並びにその分析方法

被験物質：レレバクタム、イミペネム、シラスタチン

Species/Strain	Study Number	Analyte(s)	Type of Analytical Method	Matrix	Bioanalytical Method Reference	Regulatory Study Status
Mouse/ CD1	TT #[redacted]-7330 [資料4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7330]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	SBP 358 ver 9, ver 10	GLP
Rat/Wistar Han	TT #[redacted]-1147 [資料4.2.3.1.1: TT[redacted]1147]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	Exploratory Assay 10 to 200,000 ng/mL	Non GLP
Rat/Wistar Han	TT #[redacted]-9822 [資料4.2.3.2.2: TT[redacted]9822]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	SBP 358 ver 2, ver 3	GLP
Rat/Wistar Han	TT #[redacted]-9913 [資料4.2.3.2.1: TT[redacted]9913]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	Exploratory Assay 100 to 500,000 ng/mL	Non GLP
Rat/Sprague-Dawley	TT #[redacted]-7031 [資料4.2.3.5.2.4: TT[redacted]7031]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	SBP 358 ver 5	Non GLP
Rat/Sprague-Dawley	TT #[redacted]-7320 [資料4.2.3.5.2.5: TT[redacted]7320]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	SBP 358 ver 8	GLP
Rat/Sprague-Dawley	TT #[redacted]-7400 [資料4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7400]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	SBP 358 ver 8, ver 12[a]	GLP
Rat/Sprague-Dawley	TT #[redacted]-7410 [資料4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7410]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	SBP 358 ver 11[a]	GLP
Rat/Wistar Han	TT #[redacted]-7025 [資料4.2.3.5.4.1: TT[redacted]7025]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	ANI 10951.02	Non GLP
Rat/Sprague-Dawley	TT #[redacted]-7050 [資料4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7050]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	ANI 10951.01	GLP
Rat/Sprague-Dawley	TT #[redacted]-7220 [資料4.2.2.3.2: TT[redacted]7220]	Relebactam Relebactam	LC-MS/MS LC-MS/MS	Plasma Milk	ANI 10951.03 ANI 10974.01	GLP GLP
Rat/Wistar Han	TT #[redacted]-1003 [資料4.2.3.2.3: TT[redacted]1003]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	ANI 10951.03	GLP
Rat/Wistar Han	TT #[redacted]-7090 [資料4.2.3.5.4.2: TT[redacted]7090]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	ANI 10951.03	GLP
Rabbit/ New Zealand White	TT #[redacted]-7023 [資料4.2.3.5.2.6: TT[redacted]7023]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	ANI 10958.01	Non GLP
Rabbit/ New Zealand White	TT #[redacted]-7033 [資料4.2.3.7.7.5: TT[redacted]7033]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	ANI 10958.01	Non GLP
Rabbit/ New Zealand White	TT #[redacted]-7060 [資料4.2.3.7.7.6: TT[redacted]7060]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	ANI 10958.03	Non GLP
Rabbit/ New Zealand White	TT #[redacted]-7200 [資料4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	ANI 10958.04	GLP

[a] Bioanalytical method SBP 358 ver. 8 was updated to SBP 358 ver. 11 and SBP 358 ver. 12 to correct typographical errors. Refer to SBP 358 ver. 8 for methods details.

2.6.5.2　　非臨床薬物動態試験及び毒性試験、並びにその分析方法（続き）

被験物質：レレバクタム、イミペネム、シラスタチン

Species/Strain	Study Number	Analyte(s)	Type of Analytical Method	Matrix	Bioanalytical Method Reference	Regulatory Study Status
Rabbit/ New Zealand White	TT #[redacted]-7208 [資料4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	ANI 10958.04	GLP
Rabbit/ New Zealand White	TT #[redacted]-7100 [資料4.2.2.3.3: TT[redacted]7100]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	ANI 10958.04	GLP
Monkey/Rhesus	TT #[redacted]-1118 [資料4.2.3.7.7.4: TT[redacted]1118]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	Exploratory Assay 50 to 200, 000 ng/mL	Non GLP
Monkey/Rhesus	TT #[redacted]-1148 [資料4.2.3.1.2: TT[redacted]1148]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	Exploratory Assay 10 to 200, 000 ng/mL	Non GLP
Monkey/Rhesus	TT #[redacted]-1153 [資料4.2.3.2.4: TT[redacted]1153]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	SBP 358 ver 1, ver 2	GLP
Monkey/Rhesus	TT #[redacted]-1123 [資料4.2.3.2.6: TT[redacted]1123]	Relebactam Imipenem	LC-MS/MS LC-MS/MS	Plasma Plasma	Exploratory Assay 0.5 - 100 µg/mL Exploratory Assay 0.5 - 100 µg/mL	Non GLP Non GLP
Monkey/Rhesus	TT #[redacted]-1124 [資料4.2.3.2.7: TT[redacted]1124]	Relebactam Cilastatin Imipenem	LC-MS/MS LC-MS/MS LC-MS/MS	Plasma Plasma Plasma	SBP 358 ver 4 SBP 296.1 SBP 296.1	GLP GLP GLP
Monkey/Rhesus	TT #[redacted]-1089 [資料4.2.3.2.5: TT[redacted]1089]	Relebactam	LC-MS/MS	Plasma	BP-0119	GLP

Abbreviations: BP = Bioanalytical Procedure; LC-MS/MS = Liquid chromatography - tandem mass spectrometry; GLP = Good Laboratory Practices;
SBP = Standard Bioanalytical Procedure; ver = version.

2.6.5.3　分析方法及びバリデーション報告書

被験物質：レレバクタム、イミペネム、シラスタチン

Validation Report Number	VR-358 (Relebactam) GLP Mouse, version 1[a]	VR-358 GLP Rat, version 1[b]	VR-358 GLP Rat, Addendum 1, version 1[c]	VR-358 GLP Rat, Addendum 2, version 1[d]	VR-358 (Relebactam) GLP Rat, Addendum 3, version 1[e]	VR-358 (Relebactam) GLP Rat, Addendum 4, version 1[f]
Bioanalytical Method Reference	SBP 358 - ver. 7 and 10	SBP 358- ver. 1 and 2	SBP 358- ver. 3	SBP 358- ver. 2 and 3	SBP 358- ver. 6 and 8	SBP 358 - ver. 4
Activity	Full validation mouse plasma, maternal equivalency	Partial validation rat plasma	Partial validation dilution capability to 500-fold	Incurred Sample Reproducibility (Study: TT #08-9822)	Partial validation SIL, update LC conditions, maternal equivalency	Long-term rat matrix stability
Species	Mouse	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat
Analyte	Relebactam	Relebactam	Relebactam	Relebactam	Relebactam	Relebactam
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Regression Model	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$
Range of Quantitation (LLOQ-ULOQ) (ng/mL)	30 - 10,100	20.1 - 10,100	20.1 - 10,100	20.1 - 10,100	30 - 10,100	20.1 - 10,100
Standard Inter-day Accuracy Range (%Bias)	-5.347 to 8.444	-2.222 to 2.970	-7.00 to 4.975[h]	-	-8.333 to 8.911	-9.429 to 8.000[h]
Standard Inter-day Precision Range (%CV)	2.538 to 7.445	5.307 to 8.279	0.000 to 13.584[h]	-	1.469 to 7.705	-
QC Nominal Concentration (ng/mL)	90.0, 600, 8520	40.2, 600, 8520	40.2, 600, 8520	40.2, 600, 8520	90.0, 600, 8520	40.2, 600, 8520
QC Inter-day Accuracy Range (%Bias)	-4.333 to -0.939	0.704 to 6.833	0.498 to 12.333[h]	-	-1.500 to 9.272	9.453 to 11.150[h]
QC Inter-day Precision Range (%CV)	6.582 to 8.757	3.228 to 6.494	2.708 to 10.173[h]	-	3.244 to 5.456	-
Matrix LTS (at -70°C)	40 Days	10 Days	-	-	-	1228 Days
Dilution Integrity QC (Dilution Factor) (ng/mL)	180,000 (20)[g]	30,000 (100)	30,000 (100 and 500)	-	30,000 (20)[i]	-

[a] Validation Report VR-358 (Relebactam) GLP Mouse, version 1 [資料4.2.2.1.1: 03W76V].
[b] Validation Report VR-358 GLP Rat, version 1 [資料4.2.2.1.2: 03W7NW].
[c] Validation Report VR-358 GLP Rat, Addendum 1 version 1 [資料4.2.2.1.3: 03W7NT].
[d] Validation Report VR-358 GLP Rat, Addendum 2 version 1 [資料4.2.2.1.4: 03W7NR].
[e] Validation Report VR-358 GLP Rat, Addendum 3 version 1 [資料4.2.2.1.5: 03W7NV].
[f] Validation Report VR-358 GLP Rat, Addendum 4 version 1 [資料4.2.2.1.6: 03W7NS].
[g] Non-pregnant and maternal (gestational day 13) mouse plasma.
[h] Intra-day accuracy and precision range reported.
[i] Maternal (gestational day 15) rat plasma.

2.6.5.3　分析方法及びバリデーション報告書（続き）

被験物質：レレバクタム、イミペネム、シラスタチン

Validation Report Number	157026AMEW[a]	157026AMEW[b]	157030AMGK[b]	157040AMLN[c]	157040AMLN[d]
Bioanalytical Method Reference	ANI 10951.01, ANI 10951.02	ANI 10951.03	ANI 10974.01	ANI 10958.01, ANI 10958.03	ANI 10958.04
Activity	Full validation rat plasma, maternal equivalency	Long-term stability, dilution integrity, maternal/ fetal dilution	Full validation rat milk	Full validation rabbit plasma	Long-term matrix stability, maternal equivalency, dilution integrity
Species	Rat	Rat	Rat	Rabbit	Rabbit
Analyte	Relebactam	Relebactam	Relebactam	Relebactam	Relebactam
Matrix	Plasma	Plasma	Milk	Plasma	Plasma
Method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Regression Model	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$
Range of Quantitation (LLOQ-ULOQ) (ng/mL)	10 - 3500	10 - 3500	30.0 - 10,100	10 - 3500	10 - 3500
Standard Inter-day Accuracy Range (%Bias)	-2.19 to 1.75	-	-1.64 to 2.67	-1.95 to 2.13	-
Standard Inter-day Precision Range (%CV)	1.36 to 3.81	-	1.10 to 2.71	1.80 to 3.33	-
QC Nominal Concentration (ng/mL)	30, 1750, 2625	30, 1750, 2625	90, 5050, 7575	30, 1750, 2625	30, 1750, 2625
QC Inter-day Accuracy Range (%Bias)	-5.52 to 1.18	-	-0.54 to 4.32	-6.43 to -0.95	-
QC Inter-day Precision Range (%CV)	3.60 to 4.83	-	1.95 to 3.11	2.94 to 5.32	-
Matrix LTS (at -20 and -80°C)	36 Days	218 Days	4 Days at -20°C 64 Days at -80°C	37 Days	219 Days
Dilution Integrity QC (Dilution Factor) (ng/mL)	600,000 (400)	600,000 (2000)[e]	43,333.33 (20)	600,000 (400)	1,500,000 (600)[f]

[a] Validation report referenced in study TT #[redacted]-7025 [資料4.2.3.5.4.1: TT[redacted]7025].
[b] Validation report referenced in study TT #[redacted]-7220 [資料4.2.2.3.2: TT[redacted]7220].
[c] Validation report referenced in study TT #[redacted]-7060 [資料4.2.3.7.7.6: TT[redacted]7060].
[d] Validation report referenced in study TT #[redacted]-7200 [資料4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200].
[e] Dilution integrity in non-pregnant, maternal and fetal rat plasma was demonstrated at 35,000 ng/mL 20 fold dilution.
[f] Dilution integrity in non-pregnant and maternal rabbit plasma was demonstrated at 35,000 ng/mL 20 fold dilution.

2.6.5.3　分析方法及びバリデーション報告書（続き）

被験物質：レレバクタム、イミペネム、シラスタチン

Validation Report Number	VR BP-0119[a]	VR-358 GLP Monkey version 1[a]	VR-358 GLP Monkey Addendum 1, version 1[a]	VR-358 GLP Monkey, Addendum 2, version 1[a]	VR-358 GLP Monkey, Addendum 3, version 1[a]	VR-358 GLP Monkey, Addendum 4, version 1[a]
Bioanalytical Method Reference	BP-0119	SBP 358 - ver 1	SBP 358 - ver 2	SBP 358 - ver 2	SBP 358 - ver 2	SBP 358 - ver 2
Activity	Full validation monkey plasma	Full validation monkey plasma	Partial validation update LC conditions	Freeze-thaw, long-term matrix stability, working standard stability	Long-term matrix stability	Incurred Sample Reproducibility (Study: TT #08-1153)
Species	Monkey	Monkey	Monkey	Monkey	Monkey	Monkey
Analyte	Relebactam	Relebactam	Relebactam	Relebactam	Relebactam	Relebactam
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Regression Model	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$
Range of Quantitation (LLOQ-ULOQ) (ng/mL)	30.0 - 10,100	20.1 - 10,100	20.1 - 10,100	20.1 - 10,100	20.1 - 10,100	20.1 - 10,100
Standard Inter-day Accuracy Range (%Bias)	-6.3 to 5.0	-3.333 to 3.667	-3.483 to 4.333[b]	-	-	-
Standard Inter-day Precision Range (%CV)	3.3 to 6.4	3.765 to 7.420	1.942 to 8.466[b]	-	-	-
QC Nominal Concentration (ng/mL)	89.4, 672, 8100	40.2, 600, 8520	40.2, 600, 8250	40.2, 600, 8250	40.2, 600, 8250	40.2, 600, 8250
QC Inter-day Accuracy Range (%Bias)	-1.4 to 1.0	-0.235 to 7.500	-1.174 to 6.833[b]	-	-	-
QC Inter-day Precision Range (%CV)	3.1 to 5.0	5.659 to 6.518	3.688 to 4.774[b]	-	-	-
Matrix LTS (at -70°C)	69 Days	3 Days	-	62 Days	84 Days	-
Dilution Integrity QC (Dilution Factor) (ng/mL)	1,500,000 (200)	30,000 (50)	30,000 (200)	-	-	-

[a] Validation Report VR BP-0119 contains all validation reports issued for monkey under SBP 358. Refer to appendices [資料4.2.2.1.7: 04NPHF].
[b] Intra-day accuracy and precision range reported.

2.6.5.3　分析方法及びバリデーション報告書（続き）

被験物質：レレバクタム、イミペネム、シラスタチン

Validation Report Number	SBP 296[a]	Addendum #296.1[b]
Bioanalytical Method Reference	SBP 296	Addendum #296.1
Activity	Full validation monkey plasma	Long-term matrix stability, use of API5000
Species	Monkey	Monkey
Analyte	Cilastatin, Imipenem	Cilastatin, Imipenem
Matrix	Plasma	Plasma
Method	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Regression Model	Linear $1/x^2$	Linear $1/x^2$ [c] Quadratic $1/x^2$ [d]
Range of Quantitation (LLOQ-ULOQ) (ng/mL)	99.8 - 39,600	99.8 - 39,600
Standard Inter-day Accuracy Range (%Bias)	-3.2 to 7.0 [c,e] -3.1 to 3.0 [d,e]	-4.8 to 7.0 [c,e] -11.6 to 4.0 [d,e]
Standard Inter-day Precision Range (%CV)	2.56 to 9.69 [c,e] 1.67 to 7.11 [d,e]	2.94 to 10.0 [c,e] 0.892 to 11.4 [d,e]
QC Nominal Concentration (ng/mL)	270, 6000, 30000	270, 6000, 30000
QC Inter-day Accuracy Range (%Bias)	-5.5 to 5.0 [c] -6.0 to 1.0 [d]	2.0 to 12.0 [c,e] -4.7 to 1.0 [d,e]
QC Inter-day Precision Range (%CV)	2.13 to 6.72 [c] 4.19 to 8.05 [d]	2.20 to 3.46 [c,e] 2.94 to 5.58 [d,e]
Matrix LTS (at -70°C)	4 Days [c] 4 Days [d]	308 Days [c] 802 Days [d]
Dilution Integrity QC (Dilution Factor) (ng/mL)	-	-

[a] Validation Report SBP 296 [資料4.2.2.1.8: 04Z5P6].
[b] Validation Report Addendum #296.1 [資料4.2.2.1.9: 04Z5P8].
[c] Cilastatin.
[d] Imipenem.
[e] Intra-day accuracy and precision range reported.
Abbreviations: BP = Bioanalytical Procedure; CV = Coefficient of variation; GLP = Good Laboratory Practice; LC-MS/MS = Liquid chromatography - tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; LTS = Long-term stability; QC = Quality control; SIL = Stable labeled internal standard; SBP = Standard Bioanalytical Procedure; ULOQ = Upper limit of quantitation; ver = version; - = Data not applicable or not available.

2.6.5.4　　単回静脈内投与した際の薬物動態

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.2.1: PK001]

Species/Strain	**Mouse/C57BL/6**	**Rat/Sprague-Dawley**	**Dog/Beagle**	**Monkey/Rhesus**
Number of animals/Gender	27[a]/M	2[b]/M	2/M	2/M
Feeding condition	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/Formulation	Distilled water	Distilled water	Ethanol:PEG400:water (5:20:75, v/v/v)	Distilled water
Method of administration	IV	IV	IV	IV
Dose (mg/kg)	2.5	1	1	1
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	Relebactam	Relebactam	Relebactam	Relebactam
Assay	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
PK parameters (Mean):				
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	19.4	3.85	14.3	9.23
CL_p (mL/min/kg)	6.2	12.4	3.4	5.3
V_{dss} (L/kg)	0.3	0.4	0.3	0.3
$t_{1/2}$ (hr)	0.9	0.5	1.2	0.8

[a] N=3 mice per time point.
[b] Three rats were dosed in the study; however, one rat was an outlier and was excluded from mean calculations.
Abbreviations: M = male; PEG400 = polyethylene glycol 400; IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; AUC = area under the curve; CL_P = plasma clearance; V_{dss} = volume of distribution at steady state; $t_{1/2}$ = terminal half-life.

2.6.5.5　ラットの組織中分布

2.6.5.5.1　白色ラットに単回静脈内投与した際の組織中分布

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.3.1: PK005]

Species/Strain:		Rat/Wistar Hannover							
Gender (M/F)/Number of animals:		M / 9 (one per time point)							
Feeding Condition:		Fasted[a]							
Vehicle/Formulation:		Saline (sterile)							
Method of Administration:		IV (30 minute infusion)							
Dose (mg/kg):		28							
Dose (µCi/kg):		~100							
Radionuclide:		^{14}C-labeled Relebactam							
Specific Activity:		3.65 µCi/mg							
Method of Analysis:		Quantitative whole-body autoradiography							
Sampling Time:		0.5 to 168 hr post-infusion							
Tissue Type	**Tissue**	**Relebactam Radioequivalents (µg/g tissue)**							
		0.5 hr	**1 hr**	**2 hr**	**4 hr**	**8 hr**	**24 hr**	**48 hr**	**72 hr**	**168 hr**
		Rat 1	**Rat 2**	**Rat 3**	**Rat 4**	**Rat 5**	**Rat 6**	**Rat 7**	**Rat 8**	**Rat 9**
Vascular/Lymphatic	Aorta	32.512	18.354	2.692	0.451	0.413	0.114	BQL	BQL	BQL
	Blood	41.831	12.935	1.564	0.169	0.135	BQL	0.107	BQL	BQL
	Bone Marrow	8.310	3.686	1.121	0.783	0.384	0.166	BQL	BQL	BQL
	Lymph Node	12.033	8.885	5.554	0.953	0.885	0.270	0.263	0.128	BQL
	Spleen	9.031	4.016	1.630	0.965	0.692	0.309	0.216	BQL	BQL
	Thymus	6.295	3.720	1.860	0.963	0.654	0.148	0.186	BQL	BQL
Excretory/Metabolic	Bile (in duct)	46.367	6.187	5.569	1.074	0.884	BQL	0.216	BQL	BQL
	Kidney Cortex	315.004	94.605	19.183	9.231	6.025	5.286	4.017	2.921	1.302
	Kidney Medulla	276.140	77.783	12.561	4.982	2.495	1.272	0.696	0.623	0.123
	Liver	19.188	25.093	20.704	9.547	4.060	0.614	0.351	0.229	0.128
	Urinary Bladder	85.268	10.932	2.763	1.679	0.971	0.913	0.184	0.121	BQL
	Urinary Bladder (contents)	931.676	728.900	38.910	50.517	7.625	0.821	BQL	BQL	BQL

2.6.5.5　ラットの組織中分布

2.6.5.5.1　白色ラットに単回静脈内投与した際の組織中分布（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.3.1: PK005]

Tissue Type	Tissue	Relebactam Radioequivalents (μg/g tissue)								
		0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	72 hr	168 hr
		Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8	Rat 9
Central Nervous System	Brain (cerebellum)	0.723	0.374	0.229	0.076	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Brain (cerebrum)	0.621	0.306	0.222	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Brain (medulla)	0.317	0.197	0.168	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Brain (olfactory lobes)	0.659	0.434	0.364	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Choroid Plexus	6.291	1.993	0.798	0.592	0.282	BQL	BQL	BQL	BQL
	Spinal Cord	0.588	0.329	0.224	0.096	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Endocrine	Adrenal Gland	13.448	4.203	1.793	0.651	0.661	0.117	0.073	BQL	BQL
	Pituitary Gland	9.231	3.517	2.592	0.910	0.886	0.403	0.187	BQL	BQL
	Thyroid	9.931	5.907	2.091	1.034	0.584	0.400	0.231	0.441	BQL
Secretory	Exorbital Lacrimal Gland	6.036	4.245	1.188	0.729	0.438	0.163	BQL	BQL	BQL
	Intraorbital Lacrimal Gland	10.105	4.927	1.048	0.556	0.377	0.098	BQL	0.087	BQL
	Harderian Gland	6.126	3.407	0.898	0.655	0.402	0.175	BQL	BQL	BQL
	Mammary Gland Region	12.054	1.812	1.131	0.966	0.798	BQL	BQL	BQL	BQL
	Pancreas	9.412	3.475	2.221	0.729	0.416	0.068	BQL	BQL	BQL
	Preputial Gland	12.959	6.569	2.515	1.398	1.019	0.443	BQL	0.074	BQL
	Salivary Gland	13.002	6.296	2.235	0.957	0.612	0.158	BQL	BQL	BQL
Adipose	Adipose (brown)	10.748	5.651	2.259	0.793	0.632	0.180	0.091	BQL	0.082
	Adipose (white)	7.101	1.718	0.852	0.184	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Dermal	Skin (non-pigmented)	35.824	11.136	2.392	0.898	0.445	0.140	0.083	BQL	BQL
Reproductive	Epididymis	16.004	3.830	1.922	0.727	0.191	0.122	0.194	BQL	BQL
	Prostate Gland	5.513	3.712	1.006	0.361	0.385	0.077	BQL	BQL	BQL
	Seminal Vesicles	1.365	0.988	0.206	0.221	0.209	0.068	BQL	BQL	BQL
	Testis	5.059	4.156	0.844	0.379	0.222	BQL	BQL	BQL	BQL

2.6.5.5　ラットの組織中分布

2.6.5.5.1　白色ラットに単回静脈内投与した際の組織中分布（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.3.1: PK005]

Tissue Type	Tissue	Relebactam Radioequivalents (μg/g tissue)								
		0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	72 hr	168 hr
		Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8	Rat 9
Skeletal/Muscular	Bone	1.191	0.507	0.136	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Diaphragm	5.087	2.852	1.003	0.478	0.330	0.120	0.098	BQL	BQL
	Heart (myocardium)	14.186	7.100	1.923	0.547	0.336	BQL	BQL	BQL	BQL
	Skeletal Muscle	4.315	1.476	0.504	0.206	0.136	BQL	BQL	BQL	BQL
Respiratory Tract	Lung	29.784	9.137	2.893	0.809	0.433	0.149	BQL	BQL	BQL
	Nasal Turbinates	7.995	2.826	1.457	0.499	0.319	0.096	0.224	BQL	BQL
Alimentary Canal	Cecum	22.827	9.251	2.514	1.096	1.904	0.359	0.244	BQL	BQL
	Cecum (contents)	BQL	0.239	0.661	1.573	73.178	1.237	3.315	2.316	BQL
	Colon	18.793	8.949	3.529	1.834	2.002	0.391	0.252	0.221	BQL
	Colon (contents)	0.126	2.701	2.993	6.424	37.732	1.793	5.561	2.242	BQL
	Esophagus	79.392	11.772	3.020	1.269	0.958	0.176	0.362	BQL	BQL
	Oral Mucosa	30.237	12.633	2.983	1.524	1.385	0.176	0.311	BQL	BQL
	Small Intestine	11.178	7.006	2.763	6.810	0.929	0.077	0.067	BQL	BQL
	Small Intestine (contents)	15.618	15.029	42.342	418.379	18.384	0.656	3.713	1.153	BQL
	Stomach (gastric mucosa)	13.217	10.713	2.419	0.596	0.528	0.145	BQL	BQL	BQL
	Stomach (contents)	11.229	69.475	6.226	0.554	0.670	1.554	0.508	BQL	BQL
Ocular	Eye (lens)	0.385	0.190	0.164	0.075	0.069	BQL	BQL	BQL	BQL
	Eye (uveal tract)	29.237	3.757	1.955	0.595	0.362	BQL	BQL	BQL	BQL

[a] Animals were fasted overnight for at least 12 hr prior to the IV infusion and for 4 hr following the IV infusion.
Note: IV = intravenous; BQL = below quantifiable limit. Value is below the lower limit of quantitation (LLOQ) or tissue could not be visualized on autoradioluminograph due to BQL radioactivity. LLOQ = lower limit of quantitation = 0.0003372 μCi/g / 0.0050398 μCi/μg = 0.067 μg equivalent / g tissue.

2.6.5.5　ラットの組織中分布

2.6.5.5.2　有色ラットに単回静脈内投与した際の組織中分布

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.3.1: PK005]

Species/Strain:		Rat/Long-Evans				
Gender (M/F)/Number of animals:		M / 5 (one per time point)				
Feeding Condition:		Fasted[a]				
Vehicle/Formulation:		Saline (sterile)				
Method of Administration:		IV (30 minute infusion)				
Dose (mg/kg):		28				
Dose (µCi/kg):		~100				
Radionuclide:		^{14}C-labeled Relebactam				
Specific Activity:		3.65 µCi/mg				
Method of Analysis:		Quantitative whole-body autoradiography				
Sampling Time:		1.0 to 672 hr post-infusion				
Tissue Type	**Tissue**	**Relebactam Radioequivalents (µg/g tissue)**				
		1 hr	**8 hr**	**24 hr**	**168 hr**	**672 hr**
		Rat 10	**Rat 11**	**Rat 12**	**Rat 13**	**Rat 14**
Vascular/Lymphatic	Aorta	3.482	0.145	BQL	BQL	BQL
	Blood	12.763	0.097	0.078	BQL	BQL
	Bone Marrow	3.757	0.337	0.188	BQL	BQL
	Lymph Node	4.144	0.347	0.129	BQL	BQL
	Spleen	3.579	0.565	0.307	BQL	BQL
	Thymus	3.161	0.481	0.126	BQL	BQL
Excretory/Metabolic	Bile (in duct)	16.019	2.631	0.224	BQL	BQL
	Kidney Cortex	141.238	5.494	3.998	1.034	BQL
	Kidney Medulla	281.213	2.305	0.998	0.287	BQL
	Liver	22.609	2.801	0.430	0.101	BQL
	Urinary Bladder	13.360	2.246	0.996	BQL	BQL
	Urinary Bladder (contents)	3407.587*	16.549	0.884	BQL	BQL

2.6.5.5　　ラットの組織中分布

2.6.5.5.2　　有色ラットに単回静脈内投与した際の組織中分布（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.3.1: PK005]

Tissue Type	Tissue	Relebactam Radioequivalents (μg/g tissue)				
		1 hr	8 hr	24 hr	168 hr	672 hr
		Rat 10	Rat 11	Rat 12	Rat 13	Rat 14
Central Nervous System	Brain (cerebellum)	0.495	0.113	BQL	BQL	BQL
	Brain (cerebrum)	0.424	BQL	BQL	BQL	BQL
	Brain (medulla)	0.248	BQL	BQL	BQL	BQL
	Brain (olfactory lobes)	0.468	BQL	BQL	BQL	BQL
	Choroid Plexus	3.893	0.311	BQL	BQL	BQL
	Spinal Cord	0.317	BQL	BQL	BQL	BQL
Endocrine	Adrenal Gland	5.044	0.554	0.109	BQL	BQL
	Pituitary Gland	4.148	0.442	0.342	BQL	BQL
	Thyroid	5.396	0.929	0.572	0.122	BQL
Secretory	Exorbital Lacrimal Gland	5.320	0.292	0.147	BQL	BQL
	Intraorbital Lacrimal Gland	6.170	0.258	BQL	BQL	BQL
	Harderian Gland	3.386	0.328	0.133	BQL	BQL
	Mammary Gland Region	2.798	0.387	0.088	BQL	BQL
	Pancreas	3.979	0.438	BQL	BQL	BQL
	Preputial Gland	5.931	0.550	0.150	0.082	BQL
	Salivary Gland	6.535	0.409	0.091	BQL	BQL
Adipose	Adipose (brown)	5.368	0.370	0.163	BQL	BQL
	Adipose (white)	2.337	BQL	BQL	BQL	BQL
Dermal	Skin (non-pigmented)	14.126	0.578	0.169	BQL	BQL
	Skin (pigmented)	12.636	0.425	0.323	BQL	BQL
Reproductive	Epididymis	6.147	0.431	0.112	BQL	BQL
	Prostate Gland	2.937	0.280	0.187	BQL	BQL
	Seminal Vesicles	1.359	0.283	0.143	BQL	BQL
	Testis	2.446	0.187	0.159	BQL	BQL

2.6.5.5　ラットの組織中分布

2.6.5.5.2　有色ラットに単回静脈内投与した際の組織中分布（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.3.1: PK005]

Tissue Type	Tissue	Relebactam Radioequivalents (μg/g tissue)				
		1 hr	8 hr	24 hr	168 hr	672 hr
		Rat 10	Rat 11	Rat 12	Rat 13	Rat 14
Skeletal/Muscular	Bone	0.389	BQL	BQL	BQL	BQL
	Diaphragm	3.207	0.464	0.216	BQL	BQL
	Heart (myocardium)	7.500	0.329	BQL	BQL	BQL
	Skeletal Muscle	1.669	0.130	0.070	BQL	BQL
Respiratory	Lung	10.704	0.955	0.133	BQL	BQL
	Nasal Turbinates	2.921	0.243	0.075	BQL	BQL
Alimentary Canal	Cecum	9.089	1.880	0.161	BQL	BQL
	Cecum (contents)	0.618	221.769	1.680	BQL	BQL
	Colon	6.673	4.522	0.133	BQL	BQL
	Colon (contents)	2.262	157.976	2.140	BQL	BQL
	Esophagus	11.581	0.630	0.252	BQL	BQL
	Oral Mucosa	9.859	0.851	0.080	BQL	BQL
	Small Intestine	7.950	1.472	0.196	BQL	BQL
	Small Intestine (contents)	118.140	2.257	0.713	BQL	BQL
	Stomach (gastric mucosa)	6.261	0.367	0.070	BQL	BQL
	Stomach (contents)	48.230	0.453	BQL	BQL	BQL
Ocular	Eye (lens)	0.228	BQL	BQL	BQL	BQL
	Eye (uveal tract)	10.785	0.309	BQL	BQL	BQL

[a] Animals were fasted overnight for at least 12 hr prior to the IV infusion and for 4 hr following the IV infusion.
* Value is above the upper limit of quantitation (ULOQ).
Note: IV = intravenous; BQL = below quantifiable limit. Value is below the lower limit of quantitation (LLOQ) or tissue could not be visualized on autoradioluminograph due to BQL radioactivity.
LLOQ = lower limit of quantitation = 0.0003372 μCi/g / 0.0050398 μCi/μg = 0.067 μg equivalent / g tissue.
ULOQ = upper limit of quantitation = 5.3824631 μCi/g / 0.0050398 μCi/μg = 1067.991 μg equivalent / g tissue.
Additional Information**:** Following IV administration of [^{14}C]relebactam, radioactivity was rapidly and widely distributed to tissues in rats. The tissue distribution pattern in Long-Evans (pigmented) rats was similar to that observed in Wistar Hannover (albino) rats. In addition, there was no persistence of radioactivity in pigmented tissues. All these data suggested relebactam-derived radioactivity does not bind to melanin.

2.6.5.6　　ラット及びウサギの胎盤通過性

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.3.2: TT[redacted]7220] [資料4.2.2.3.3: TT[redacted]7100]

Study Number	**TT #[redacted]-7220**		**TT #[redacted]-7100**	
Species/Strain	**Rat/Sprague-Dawley**		**Rabbit/New Zealand White**	
Gestation day / Number of animals	20/4		20/8	
Vehicle/Formulation	Saline		Saline	
Method of administration	IV (2 minute infusion)		IV (6-8 minute infusion)	
Dose (mg/kg/day)	450		450	
Analyte	Relebactam		Relebactam	
Assay	LC-MS/MS		LC-MS/MS	
	Relebactam Plasma Concentration (µM)[a]			
	Rat, gestation day 20		**Rabbit, gestation day 20**	
Sample Time (hr)	**Maternal**	**Fetal**	**Maternal**	**Fetal**
0.25	3,110 ± 134	153 ± 19.3	NA	NA
0.33	NA	NA	5,670 ± 157	186 ± 14.4
0.75	NA	NA	4,330 ± 265	250 ± 27.5
Plasma Ratio (Fetal/Maternal)[b]				
0.25	0.0489 ± 0.00490		NA	
0.33	NA		0.0329 ± 0.00211	
0.75	NA		0.0574 ± 0.00297	

[a] Values are the mean ± standard error (SE).
[b] Values are the mean ± standard error (SE) of the individual fetal plasma concentration divided by the corresponding maternal plasma concentration.
Abbreviations: IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; NA = not applicable.
Note: Relebactam (450 mg/kg/day) was intravenously administered to pregnant rats from gestation day 6 through 20, and to pregnant rabbits from gestation day 7 through 20. Maternal and fetal blood samples were collected at 0.25 hr post-dose in rats on gestation day 20, and at 0.33 and 0.75 hr post-dose in rabbits on gestation day 20.

2.6.5.7　　血漿蛋白への可逆的結合

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.4.1: PK002]

In Vitro Plasma Protein Binding of [^{3}H]Relebactam				
Analyte:	**[^{3}H]Relebactam**			
Test System:	Plasma			
Method:	Ultracentrifugation			
Assay:	Liquid Scintillation Counting			
Concentration (μM)	Mean Percentage (%) Unbound (n = 3 replicates)			
	Mouse	Rat	Monkey	Human
5	82.6	84.8	90.5	77.5
50	75.8	80.7	90.3	78.3
Average	79.2	82.8	90.4	77.9

2.6.5.8　　血液／血漿分配比

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.4.1: PK002]

In Vitro Blood-to-Plasma Concentration Ratio of [^{3}H]Relebactam				
Analyte:	[^{3}H]Relebactam			
Test System:	Blood and Plasma			
Assay:	Liquid Scintillation Counting			
Concentration (μM)	Average Blood-to-Plasma Concentration Ratio[a]			
	Mouse	Rat	Monkey	Human
5	0.63	0.58	0.57	0.65
50	0.59	0.67	0.61	0.61
Average	0.61	0.63	0.59	0.63
[a] At each Relebactam concentration tested, blood-to-plasma ratios were obtained using an average of radioactivity concentration for the blood fraction (n=3) and an average of radioactivity concentration for the plasma fraction (n=3).				

2.6.5.9　In vivo での代謝

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.4.2: PK003] [資料4.2.2.4.3: PK011] [資料4.2.2.4.4: PK013]

Species/Strain	Rat/Wistar Hannover	Rat/Wistar Hannover	Human
Study Number	PK003	PK011	PK013
Gender / Number of animals/subjects:	M/3	M/4	M/6 per dose group
Feeding conditions:	Fasted	Fasted	See footnote[a]
Vehicle / Formulation:	Water	Saline	Saline
Method of Administration:	IV	IV	IV (infusion)
Dose:	4 mg/kg[b]	20 mg/kg[b]	125 mg, 250 mg[c]
Radionuclide:	NA	^{14}C	NA
Radioactivity per Subject (µCi):	NA	~132 µCi	NA
Biological Samples:	Urine	Plasma, Urine, Feces	Plasma
Analyte(s):	Relebactam and metabolites	[^{14}C]Relebactam and metabolites	Relebactam and metabolites
Assays:	LC-MS/MS	LC-HRMS with radiometric detection	LC-HRMS

Presence of Relebactam Metabolites in Plasma and Excreta from Rats and Plasma from Humans

Species	Rat			Human
	Plasma	Urine	Feces	Plasma
Relebactam	+	+	+	+
M1	+	+	+	-
M2	-	+[d]	-	-

[a] Standard meals were provided at ~4 and ~10 hr post-dose after the first infusion, and a snack was offered at ~7 and ~13 hr post-dose after the first infusion.
[b] Single dose administration.
[c] Relebactam was co-administered with 500 mg PRIMAXIN® (30 minute IV infusion) to healthy subjects every 6 hours daily for 7 days (clinical study PN001).
[d] Detected in the excretion study conducted with unlabeled relebactam [資料4.2.2.4.2: PK003].
Abbreviations: M = male; IV = intravenous; NA = not applicable; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; LC-HRMS = liquid chromatography - high resolution mass spectrometry.
+: Detected.
-: Not detected.
Additional information: In rats, relebactam was cleared primarily via renal excretion of the unchanged parent, with minimal metabolism. In the study conducted with unlabeled relebactam, besides the parent compound (62.1% of the dose), two metabolites were identified and quantified by LC-MS/MS in rat urine, including M1 (4.9%), derived from cyclic urea hydrolysis followed by the loss of carbon dioxide, and M2 (4.1%), derived from the reaction of ammonia with the cyclic urea moiety. In the follow-up study conducted with [^{14}C]relebactam (20 mg/kg IV), parent compound was the predominant component detected in rat urine and feces (81% and 7.0% of the dose, respectively), with M1 accounting for ~1.1% and ~0.3% of the administered dose in urine and feces, respectively. M2 was not detected in the excreta through radiometric or LC-MS analysis. Following IV administration of [^{14}C]relebactam (20 mg/kg), M1 was detected as a minor component in rat plasma accounting for ~13% of the total circulating radioactivity, together with the parent compound accounting for ~87% of the total circulating radioactivity. In humans, relebactam undergoes minimal metabolism. Greater than 90% of the dose was excreted into urine as the intact parent, based on the urine PK from PN001. Relebactam was the only species detected in human plasma based on LC-HRMS analysis.

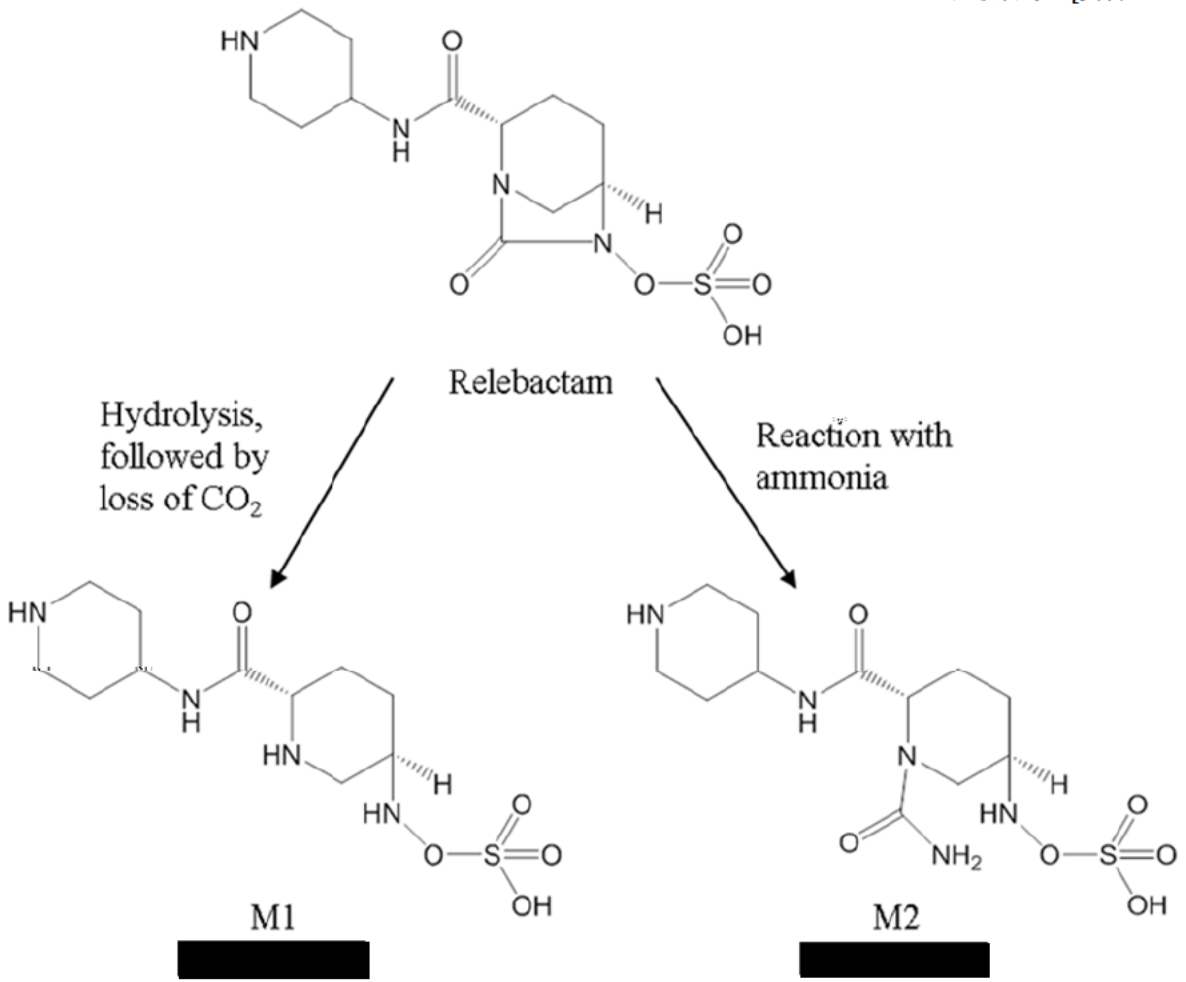
2.6.5.10　In vitro での代謝

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.4.1: PK002]

Metabolism In Vitro: Stability in Plasma, Buffer and Hepatocytes	
Type of Study:	Evaluation of the stability of relebactam in plasma, buffer, and hepatocytes
Methods:	LC-MS/MS with radiometric detection
Test Systems:	1. Mouse, rat, monkey, and human plasma
	2. Phosphate buffered saline (PBS) at pH 7.2
	3. Rat, monkey, and human cryopreserved hepatocyte suspension
Compound:	[^{3}H]Relebactam (10 µM)
Abbreviations: LC-MS/MS = liquid chromatography – tandem mass spectrometry. **Note**: [^{3}H]Relebactam (10 µM, 2 µCi/mL) was incubated with phosphate buffered saline (PBS) at pH 7.2, as well as mouse, rat, monkey and human plasma. The incubations were carried out for up to 4 hr at 37°C (time-points were 0, 0.5, 1, 2, 3, and 4 hr) and were terminated by addition of two volumes of acetonitrile. [^{3}H]Relebactam (10 µM) was incubated with cryopreserved hepatocytes from rats, monkeys and humans (1x10^{6} cells/mL) at 37°C for up to 2 hr (time-points were 0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, and 2 hr). All samples were analyzed by LC-MS/MS with radiometric detection. Additional Information**:** The degradation/metabolism of [^{3}H]relebactam (10 µM) was < 10% in PBS buffer (pH 7.2), and in mouse, rat, monkey, and human plasma at 37ºC for 4 hr. The metabolic turnover was also minimal (≤3%) in rat, monkey, and human hepatocytes following incubation at 37°C for 2 hr.	

2.6.5.11　ラットの代謝経路

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.4.2: PK003] [資料4.2.2.4.3: PK011]



2.6.5.12　ラットの排泄

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.4.2: PK003] [資料4.2.2.5.1: PK010]

Study Number		PK003		PK010	
Species/Strain		Rat/Wistar Hannover		Rat/Wistar Hannover	
Gender / Number of animals:		M/3		M/4	
Feeding conditions:		Fasted		Fasted	
Vehicle / Formulation:		Water		Saline	
Method of administration:		IV		IV	
Dose (mg/kg):		4		20	
Radionuclide		NA		^{14}C	
Radioactivity per subject (µCi):		NA		~132 µCi	
Analyte(s):		Relebactam, [redacted] (M1), [redacted] (M2)		Total Radioactivity	
Assays:		LC-MS/MS		Liquid Scintillation Counting	
Study Number: PK003					
Matrix and Time Interval (hr)	4 mg/kg IV (intact) % of Administered Dose[a]	Matrix and Time Interval	4 mg/kg IV (intact) % of Administered Dose	Matrix and Time Interval	4 mg/kg IV (intact) % of Administered Dose
Urine		Feces		Cage Wash	
0-48	71.2[b] ± 23.0	NC	---	NC	---
Total Recovered	71.2[b] ± 23.0				
Study Number: PK010					
Matrix and Time Interval (hr)	20 mg/kg IV (intact) % of Administered Dose[a]	Matrix and Time Interval	20 mg/kg IV (intact) % of Administered Dose[a]	Matrix and Time Interval	20 mg/kg IV (intact) % of Administered Dose[a]
Urine		Feces		Cage Wash	
Pre-dose	0.0 ± 0.0	Pre-dose	0.0 ± 0.0	Pre-dose	---[c]
0-4	71.7 ± 4.2	---	---	---	---
4-8	7.0 ± 7.2	0-8	0.0 ± NA	---	---
8-24	4.5 ± 1.7	8-24	6.1 ± 4.1	---	---
24-48	0.8 ± 0.1	24-48	1.3 ± 0.7	---	---
48-72	0.7 ± 0.8	48-72	0.4 ± 0.3	72	2.4 ± 0.5
Total	84.7 ± 5.4	Total	7.8 ± 4.9	Total	2.4 ± 0.5
Total Recovered	94.9 ± 3.3				

[a] Values represent mean ± standard deviation (SD) (n=3 for the 4 mg relebactam/kg IV study; and n=4 for the 20 mg [^{14}C]relebactam/kg IV study).
[b] Value represents the sum of the mean percent of dose for relebactam (62.1%), [redacted] (M1, 4.9%), and [redacted] (M2, 4.1%).
[c] No sample collected.
Abbreviations: M = male; IV = intravenous; NA = not applicable; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; NC = Sample not collected; NA = not applicable.
Additional information: Following IV administration of relebactam, renal excretion is the primary route of elimination in rats.

2.6.5.13　ラットの乳汁移行性

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.3.2: TI[redacted]7220]

Species/Strain	**Rat/Sprague-Dawley**	
Lactation day / Number of animals	14/4	
Vehicle/Formulation	Saline	
Method of administration	IV (2 minute infusion)	
Dose (mg/kg/day)	450	
Analyte	Relebactam	
Assay	LC-MS/MS	
	Relebactam Concentration (µM)[a]	
	Rat, Lactation Day 14	
Sample Time (hr)	**Maternal Plasma**	**Maternal Milk**
0.25	2,060 ± 97.2	110 ± 8.44
Maternal Milk/Maternal Plasma Ratio[b]		
0.25	0.0540 ± 0.00582	

[a] Values are the mean ± standard error (SE).
[b] Values are the mean ± standard error (SE) of the individual milk concentration divided by the corresponding maternal plasma concentration.
Abbreviations: IV = intravenous; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry.
Note: Relebactam (450 mg/kg/day IV) was administered to rats from gestation day 6 through lactation day 14. Maternal plasma and milk samples were collected at 0.25 hr post-dose on lactation day 14.

2.6.5.14　ヒトチトクロム P450（CYP）の可逆的阻害作用

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.8: PK017]

Reversible Inhibition of Human Cytochromes P450			
Type of Study:	CYP450 Inhibition		
Methods:	LC-MS/MS		
Tabulated Results:	In vitro evaluation of relebactam as a reversible inhibitor of human CYP enzymes in human liver microsomes		
CYP	Reaction	IC_{50} (μM)[a]	
		Relebactam[b]	Positive Control Inhibitor
1A2	Phenacetin *O*-Deethylation	>2000 (17%)	0.005 ± 0.001 (α-Napthoflavone)
2B6	Bupropion Hydroxylation	>2000 (14%)	0.193 ± 0.018 (Ticlopidine)
2C8	Amodiaquine *N*-Deethylation	>2000 (20%)	0.167 ± 0.017 (Montelukast)
2C9	Diclofenac 4′-Hydroxylation	>2000	0.637 ± 0.056 (Sulfaphenazole)
2C19	*S*-Mephenytoin 4′-Hydroxylation	>2000 (26%)	0.196 ± 0.005 ((S)-(+)-N-3-Benzylnirvanol)
2D6	Dextromethorphan *O*-Demethylation	>2000 (6%)	0.172 ± 0.012 (Quinidine)
3A4	Midazolam 1′-Hydroxylation	>2000 (2%)	0.029 ± 0.002 (Ketoconazole)
3A4	Testosterone 6β-Hydroxylation	>2000 (12%)	0.028 ± 0.003 (Ketoconazole)

[a] Concentration of inhibitor or relebactam required to reduce enzyme activity by 50% (compared to solvent alone control).
[b] Values in parentheses represent the percent inhibition observed at 2000 μM.
Abbreviations: CYP450 = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry.
Note: The IC_{50} values were determined after incubation of pooled (20 individuals) human liver microsomes with a single concentration of isoform-selective substrate and varying concentrations of the positive control inhibitor or relebactam.
Additional Information: Relebactam at concentrations up to 2000 μM is not a reversible inhibitor of the CYP enzymes tested.

2.6.5.15　ヒト CYP の時間依存的阻害作用

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.9: PK018]

Time-Dependent Inhibition of Human Cytochrome P450			
Type of Study:		CYP450 Inhibition	
Methods:		LC-MS/MS	
Tabulated Results:		In vitro evaluation of relebactam as a time-dependent inhibitor in human liver microsomes	
Enzyme	Compound	Concentration (μM)	k_{obs} (min^{-1})
CYP1A2	Relebactam	40	0.0059
	Relebactam	2000	0.0054
	Solvent Control (Methanol)	N/A	0.0068
	Positive Control (Furafylline)	8	0.0836
CYP2B6	Relebactam	40	0.0017
	Relebactam	2000	0.0022
	Solvent Control (Methanol)	N/A	0.0040
	Positive Control (Thio-TEPA)	150	0.0257
CYP2C8	Relebactam	40	0.0000[a]
	Relebactam	2000	0.0009
	Solvent Control (Methanol)	N/A	0.0000[a]
	Positive Control (Gemfibrozil glucuronide)	50	0.0394
CYP2C9	Relebactam	40	0.0000[a]
	Relebactam	2000	0.0000[a]
	Solvent Control (Methanol)	N/A	0.0000[a]
	Positive Control (Tienilic acid)	20	0.0912
CYP2C19	Relebactam	40	0.0000[a]
	Relebactam	2000	0.0000[a]
	Solvent Control (Methanol)	N/A	0.0000[a]
	Positive Control (*S*-fluoxetine)	250	0.0371
CYP2D6	Relebactam	40	0.0019
	Relebactam	2000	0.0014
	Solvent Control (Methanol)	N/A	0.0033
	Positive Control (Paroxetine)	10	0.0972
CYP3A (Midazolam)	Relebactam	40	0.0072
	Relebactam	2000	0.0059
	Solvent Control (Methanol)	N/A	0.0077
	Positive Control (Erythromycin)	48	0.0404

2.6.5.15　ヒトCYPの時間依存的阻害作用（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.9: PK018]

Time-Dependent Inhibition of Human Cytochrome P450			
Type of Study:		CYP450 Inhibition	
Methods:		LC-MS/MS	
Tabulated Results:		In vitro evaluation of relebactam as a time-dependent inhibitor in human liver microsomes	
Enzyme	Compound	Concentration (μM)	k_{obs} (min^{-1})
CYP3A (Testosterone)	Relebactam	40	0.0065
	Relebactam	2000	0.0067
	Solvent Control (Methanol)	N/A	0.0077
	Positive Control (Erythromycin)	48	0.0348

Abbreviations: CYP450 = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; N/A = not applicable.
[a] The calculated line for inactivation exhibited a positive slope; therefore, the k_{obs} value was reported as 0.
Note: Inhibition was evaluated using pooled human liver microsomes pre-incubated with relebactam at 40 and 2000 μM in the presence of NADPH. At the end of the pre-incubation, the incubation mixtures were diluted with buffer containing NADPH and a CYP-specific probe substrate, and incubated for an additional CYP-specific incubation time.
Additional Information: Relebactam at the concentrations tested did not cause time-dependent inhibition of CYP activity.

2.6.5.16　ヒト CYP1A2、CYP2B6及び CYP3A4の誘導作用

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.7: PK016]

Induction of Human Cytochrome P450 1A2													
Type of Study:		CYP450 Induction											
Methods:		mRNA quantitation by real time PCR and enzyme activity by LC-MS/MS											
Tabulated Results:		In vitro evaluation of relebactam as an inducer of CYP1A2 in human hepatocytes from 3 donors											
Donor ID		[redacted]				[redacted]				[redacted]			
Treatment	µM	CYP1A2 mRNA		Phenacetin-*O*-deethylation		CYP1A2 mRNA		Phenacetin-*O*-deethylation		CYP1A2 mRNA		Phenacetin-*O*-deethylation	
		Fold[a]	% of PC[b]	Fold[c]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[c]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[c]	% of PC[b]
OM[d]	50	79.9	100.0	29.2	100.0	97.7	100.0	16.5	100.0	77.2	100.0	33.3	100.0
Relebactam	8	1.0	0.0	1.0	0.0	1.8	0.8	1.0	nr	1.3	0.4	1.1	0.2
	25	1.1	0.1	1.0	0.1	1.2	0.3	1.2	1.1	1.0	0.0	1.1	0.3
	70	0.8	nr	0.9	nr	1.3	0.3	1.2	1.0	1.1	0.2	1.1	0.4
	220	1.1	0.2	1.0	nr	1.2	0.2	1.2	1.4	1.0	0.1	1.0	0.0
	670	1.2	0.3	1.1	0.3	1.0	0.0	1.4	2.9	1.0	0.0	1.0	0.0
	2000	1.3	0.4	1.1	0.5	0.8	nr	1.3*	1.7	1.1	0.2	1.0	0.0

[a] The mean fold change in target gene mRNA compared to vehicle control dimethyl sulfoxide (DMSO) (n=3).
[b] Percent of positive control (omeprazole, 50 µM) corrected for the vehicle control (DMSO).
[c] The mean fold changes in target enzyme activity (phenacetin *O*-deethylation) compared to vehicle control (DMSO) (n=3, except * where n=2 due to outlier).
[d] Omeprazole
Abbreviations: CYP450 = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid;
PCR = polymerase chain reaction; PC = positive control; nr = not reported (response was less than vehicle control)
Note: Plated cryopreserved human hepatocytes from three donors were incubated with vehicle control DMSO (0.1% (v/v)), relebactam (8 to 2000 µM), or the positive control inducer omeprazole (50 µM) for 48 hr.
Additional Information: Relebactam at the concentrations tested is not an inducer of CYP1A2.

2.6.5.16　ヒト CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導作用（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.7: PK016]

Induction of Human Cytochrome P450 2B6													
Type of Study:		CYP450 Induction											
Methods:		mRNA quantitation by real time PCR and enzyme activity by LC-MS/MS											
Tabulated Results:		In vitro evaluation of relebactam as an inducer of CYP2B6 in human hepatocytes from 3 donors											
Donor ID		[redacted]				[redacted]				[redacted]			
Treatment	µM	CYP2B6 mRNA		Bupropion hydroxylation		CYP2B6 mRNA		Bupropion hydroxylation		CYP2B6 mRNA		Bupropion hydroxylation	
		Fold[a]	% of PC[b]	Fold[c]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[c]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[c]	% of PC[b]
PB[d]	1000	29.4	100.0	7.9	100.0	17.8	100.0	6.6	100.0	85.6	100.0	21.5	100.0
Relebactam	8	0.9	nr	1.0	nr	1.6	3.4	1.3	5.3	1.0	0.0	1.1	0.4
	25	0.9	nr	0.8	nr	1.1	0.7	1.4	6.9	0.6	nr	1.2	0.9
	70	0.7	nr	0.9	nr	1.1	0.8	1.5	8.2	0.8	nr	1.3	1.4
	220	1.0	nr	1.0	0.4	1.0	nr	1.5	8.1	0.7	nr	1.2	1.2
	670	0.8	nr	1.0	nr	0.9	nr	1.4	7.5	0.5	nr	1.2	0.8
	2000	0.7	nr	1.0	nr	0.7	nr	1.3	5.2	0.4	nr	0.9	nr

[a] The mean fold change in target gene mRNA or enzyme activity (bupropion hydroxylation) compared to vehicle control dimethyl sulfoxide (DMSO) (n=3).
[b] Percent of positive control (phenobarbital, 1000 µM) corrected for the vehicle control (DMSO).
[c] The mean fold changes in target enzyme activity (bupropion hydroxylation) compared to vehicle control (DMSO) (n=3).
[d] Phenobarbital.
Abbreviations: CYP450 = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid;
PCR = polymerase chain reaction; PC = positive control; nr = not reported (response was less than vehicle control).
Note: Plated cryopreserved human hepatocytes from three donors were incubated with vehicle control DMSO (0.1% (v/v)), relebactam (8 to 2000 µM), or the positive control inducer phenobarbital (1000 µM) for 48 hr.
Additional Information: Relebactam at the concentrations tested is not an inducer of CYP2B6.

2.6.5.16　ヒト CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導作用（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.7: PK016]

Induction of Human Cytochrome P450 3A4												
Type of Study:		CYP450 Induction										
Methods:		mRNA quantitation by real time PCR and enzyme activity by LC-MS/MS										
Tabulated Results:		In vitro evaluation of relebactam as an inducer of CYP3A4 in human hepatocytes from 3 donors										
Donor ID		[redacted]										
Treatment	μM	CYP3A4 mRNA		Testosterone-6β-hydroxylation		CYP3A4 mRNA		Testosterone-6β-hydroxylation		CYP3A4 mRNA		Testosterone-6β-hydroxylation	
		Fold[a]	% of PC[b]	Fold[c]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[c]	% of PC[b]	Fold[a]	% of PC[b]	Fold[c]	% of PC[b]
Rifampicin	10	11.5	100.0	10.2	100.0	35.6	100.0	17.4	100.0	29.3	100.0	25.5	100.0
Relebactam	8	1.1	0.8	1.0	0.5	1.6	1.8	1.0	nr	1.2	0.5	1.1	0.3
	25	1.1	0.6	1.1	0.6	1.4	1.2	1.0	0.2	0.9	nr	1.1	0.4
	70	0.8	nr	1.0	0.2	1.5	1.5	1.1	0.6	0.9	nr	1.1	0.4
	220	1.0	0.2	1.0	nr	1.3	0.8	1.2	0.9	0.8	nr	0.9	nr
	670	1.0	0.0	1.0	0.1	1.0	0.1	1.1	0.3	0.7	nr	0.9	nr
	2000	0.8	nr	0.8	nr	0.8	nr	0.9	nr	0.6	nr	0.8	nr

[a] The mean fold change in target gene mRNA compared to vehicle control dimethyl sulfoxide (DMSO) (n=3).
[b] Percent of positive control (rifampicin, 10 μM) corrected for the vehicle control (DMSO).
[c] The mean fold changes in target enzyme activity (testosterone 6β-hydroxylase) compared to vehicle control (DMSO) (n=3).
Abbreviations: CYP450 = cytochrome P450; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; mRNA = messenger ribonucleic acid; PCR = polymerase chain reaction; PC = positive control; nr = not reported (response was less than vehicle control).
Note: Plated cryopreserved human hepatocytes from three donors were incubated with vehicle control DMSO (0.1% (v/v)), relebactam (8 to 2000 μM), or the positive control inducer rifampicin (10 μM) for 48 hr.
Additional Information: Relebactam at the concentrations tested is not an inducer of CYP3A4.

2.6.5.17　レレバクタムのヒト腎トランスポーターの有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、OAT4及び有機カチオントランスポーター（OCT）2基質としての評価

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.1: PK004] [資料4.2.2.6.2: PK006] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in Cells Expressing Human OAT1, OAT3, OAT4, and OCT2 Transporters					
Type of Study:	Transporter phenotyping				
Methods:	LC-MS/MS and liquid scintillation counting				
Tabulated Results:	In vitro uptake of relebactam in MDCKII cells stably transfected with OAT1 and OAT3 transporters, in HEK293 cells transiently transfected with OAT4 transporter, and in CHO-K1 cells stably transfected with OCT2 transporter				
Transporter	Cell Line	Substrate	Substrate of Transporter	Positive Control	Study No.
OAT1	MDCKII-OAT1	Relebactam (2 µM)	No	[^{3}H]PAH	PK004
OAT3	MDCKII-OAT3	Relebactam (2 µM)	Yes	[^{3}H]ES	PK004
OAT4	HEK293-OAT4	[^{14}C]Relebactam (10 µM)	Yes	[^{3}H]ES	PK012
OCT2	CHO-K1-OCT2	Relebactam (2 µM)	No	[^{14}C]TEA	PK004
Abbreviations: OAT1 = organic anion transporter 1; OAT3 = organic anion transporter 3; OAT4 = organic anion transporter 4; OCT2 = organic cation transporter 2; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; MDCKII = Madin-Darby canine kidney cells; HEK293 = human embryonic kidney 293 cells; CHO-K1 = Chinese hamster ovary cells; PAH = aminohippuric acid; ES = estrone sulfate; TEA = tetraethylammonium chloride.					

2.6.5.17　レレバクタムのヒト腎トランスポーターの有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、OAT4 及び有機カチオントランスポーター（OCT）2 基質としての評価（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.1: PK004] [資料4.2.2.6.2: PK006] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in MDCKII Cells Expressing Human OAT1 Transporter						
Type of Study:	Transporter phenotyping					
Methods:	LC-MS/MS and liquid scintillation counting					
Tabulated Results:	In vitro uptake of relebactam in MDCKII cells stably transfected with OAT1 transporter					
Substrate	Time (min)	MDCKII cells (pmole/10^6 cells/min)		MDCKII-OAT1 cells (pmole/10^6 cells/min)		Fold difference compared to parental cells
		Mean	SEM	Mean	SEM	
[^{3}H]PAH (1 µM)	7	0.088	0.004	1.057	0.065	12.0
		(pmole/10^6 cells)		(pmole/10^6 cells)		
		Mean	SEM	Mean	SEM	
Relebactam (2 µM)	0	0.006	0.001	0.007	0.001	1.1
	1	0.016	0.003	0.013	0.001	0.8
	3	0.017	0.003	0.021	0.002	1.2
	5	0.026	0.001	0.034	0.004	1.3
Abbreviations: MDCKII = Madin-Darby canine kidney cells; OAT1 = organic anion transporter 1; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; PAH = aminohippuric acid; SEM = standard error of mean (N=3). Additional Information**:** Under the conditions tested, relebactam was not a substrate of OAT1. Uptake of 1 µM [^{3}H]PAH, the positive control substrate for OAT1, showed significantly higher uptake in MDCKII-OAT1 cells than that in MDCKII cells, indicating that OAT1 is functionally active.						

2.6.5.17　レレバクタムのヒト腎トランスポーターの有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、OAT4 及び有機カチオントランスポーター（OCT）2 基質としての評価（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.1: PK004] [資料4.2.2.6.2: PK006] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in MDCKII Cells Expressing Human OAT3 Transporter						
Type of Study:	Transporter phenotyping					
Methods:	LC-MS/MS and liquid scintillation counting					
Tabulated Results:	In vitro uptake of relebactam in MDCKII cells stably transfected with OAT3 transporter					
Substrate	Time (min)	MDCKII cells (pmole/10^6 cells/min)		MDCKII-OAT3 cells (pmole/10^6 cells/min)		Fold difference compared to parental cells
		Mean	SEM	Mean	SEM	
[^{3}H]ES (1 µM)	7	0.052	0.003	2.280	0.029	44.1
		(pmole/10^6 cells)		(pmole/10^6 cells)		
		Mean	SEM	Mean	SEM	
Relebactam (2 µM)	0	0.006	0.001	0.007	0.001	1.1
	1	0.016	0.003	0.031	0.002	1.9
	3	0.017	0.003	0.073	0.009	4.3
	5	0.026	0.001	0.184	0.060	7.0
Abbreviations: MDCKII = Madin-Darby canine kidney cells; OAT3 = organic anion transporter 3; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; ES = estrone sulfate; SEM = standard error of mean (N=3). Additional Information**:** Under the conditions tested, relebactam was a substrate of OAT3. Uptake of 1 µM [^{3}H]ES, the positive control substrate for OAT3, showed significantly higher uptake in MDCKII-OAT3 cells than that in MDCKII cells, indicating that OAT3 is functionally active.						

2.6.5.17　レレバクタムのヒト腎トランスポーターの有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、OAT4 及び有機カチオントランスポーター（OCT）2 基質としての評価（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.1: PK004] [資料4.2.2.6.2: PK006] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in HEK293 Cells Transiently Transfected with Human OAT4 Transporter												
Type of Study:		Transporter phenotyping										
Methods:		Liquid scintillation counting										
Tabulated Results:		In vitro uptake of [^{14}C]relebactam in HEK293 cells transiently transfected with OAT4 transporter										
			Pretreated with glutaric acid					No pretreatment				
Substrate	Inhibitor	Time (min)	HEK293 cells (pmole/10^6 cells)		HEK293-OAT4 cells (pmole/10^6 cells)		Fold difference compared to parental cells	HEK293 cells (pmole/10^6 cells)		HEK293-OAT4 cells (pmole/10^6 cells)		Fold difference compared to parental cells
			Mean	SEM	Mean	SEM		Mean	SEM	Mean	SEM	
[^{3}H]ES (1 µM)	-[a]	15	0.58	0.02	119.94	4.22	207.8	0.54	0.04	15.69	1.70	29.3
	PB (1mM)	15	0.53	0.04	8.59	0.98	N/A	0.65	0.03	7.57	0.30	N/A
[^{14}C]Relebactam (10 µM)	-[a]	0	1.28	0.15	2.12	0.95	1.7	1.15	0.13	1.25	N/C	1.1
	-[a]	1	1.04	0.09	3.14	N/C	3.0	1.25	N/C	2.35	0.23	1.9
	-[a]	3	1.46	0.12	7.21	0.58	5.0	1.73	0.34	3.89	0.28	2.3
	-[a]	5	2.35	0.87	9.65	0.67	4.1	1.57	0.14	5.41	0.46	3.4
	-[a]	10	1.74	0.08	14.81	0.87	8.5	1.33	0.05	6.76	0.04	5.1
	-[a]	15	1.57	0.23	18.05	2.12	11.5	2.11	0.21	8.03	0.44	3.8
	PB (1mM)	15	1.48	0.31	2.18	0.32	N/A	1.90	0.49	1.34	0.19	N/A

[a] In the absence of inhibitor (probenecid).
Abbreviations: HEK293 = human embryonic kidney 293 cells; OAT4 = organic anion transporter 4; ES = estrone sulfate; PB = probenecid; SEM = standard error of mean (N=3); N/C: Not calculated (N<3); N/A: Not applicable, fold difference was not calculated in the presence of inhibitor, as inhibitor may affect the endogenous transport in control cells.
Additional Information**:** Two studies were conducted to evaluate relebactam as a substrate of OAT4. Initial study conducted at 1 µM with an incubation time of 10 min suggested relebactam was not a substrate of OAT4 (study [資料4.2.2.6.2: PK006]). In a follow-up study, where a higher concentration of [^{14}C]relebactam (10 µM), a longer incubation time (15 min), and cells with higher OAT4 uptake activity were used, relebactam was shown to be a substrate of the bi-directional transporter OAT4 (study [資料4.2.2.6.4: PK012]). Data from the 2nd study is presented in the table. The OAT4-mediated uptake of relebactam was inhibited by probenecid (1 mM), a prototypic inhibitor of OATs. Probenecid also strongly inhibited the OAT4-mediated uptake of [^{3}H]estrone sulfate (1 µM), a positive control substrate, confirming the functionality of the assay.

2.6.5.17　レレバクタムのヒト腎トランスポーターの有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、OAT4 及び有機カチオントランスポーター（OCT）2 基質としての評価（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.1: PK004] [資料4.2.2.6.2: PK006] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in CHO-K1 Cells Expressing Human OCT2 Transporter						
Type of Study:	Transporter phenotyping					
Methods:	LC-MS/MS and liquid scintillation counting					
Tabulated Results:	In vitro uptake of relebactam in CHO-K1 cells stably transfected with OCT2 transporter					
Substrate	Time (min)	CHO-K1 cells (pmole/10^6 cells/min)		CHO-K1-OCT2 cells (pmole/10^6 cells/min)		Fold difference compared to parental cells
		Mean	SEM	Mean	SEM	
[^{14}C]TEA (1 µM)	7	0.124	0.012	0.391	0.006	3.1
		(pmole/10^6 cells)		(pmole/10^6 cells)		
		Mean	SEM	Mean	SEM	
Relebactam (2 µM)	0	0.006	0.001	0.010	0.002	1.6
	1	0.010	0.002	0.012	0.002	1.2
	3	0.020	0.002	0.012	0.002	0.6
	5	0.027	0.003	0.021	0.001	0.8
Abbreviations: CHO-K1 = Chinese hamster ovary cells; OCT2 = organic cation transporter 2; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; TEA = tetraethylammonium chloride; SEM = standard error of mean (N=3). Additional Information**:** Under the conditions tested, relebactam was not a substrate of OCT2. Uptake of 1 µM [^{14}C]TEA, the positive control substrate for OCT2, showed significantly higher uptake in CHO-K1-OCT2 cells than those in CHO-K1 cells, indicating that OCT2 is functionally active.						

2.6.5.18　In vitro での OAT3を介したレレバクタムの取込み速度

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.1: PK004]

Kinetic Studies of Relebactam Uptake in MDCKII Cells Expressing Human OAT3 Transporter								
Type of Study:	Kinetics of uptake by transporter protein							
Methods:	LC-MS/MS							
Tabulated Results:	Kinetic Studies: Uptake of relebactam into MDCKII cells stably transfected with OAT3 transporter							
Substrate	Time (min)	Concentration (μM)	MDCKII cells (pmole/10^6 cells/min)		MDCKII-OAT3 cells (pmole/10^6 cells/min)		OAT3-mediated uptake (pmole/10^6 cells/min)	
			Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Relebactam	5	5	0.007	0.000	0.014	0.002	0.006	0.002
		10	0.014	0.001	0.027	0.001	0.013	0.001
		25	0.038	0.003	0.083	0.012	0.044	0.012
		50	0.085	0.004	0.181	0.018	0.096	0.018
		100	0.172	0.011	0.341	0.042	0.169	0.042
Abbreviations: MDCKII = Madin-Darby canine kidney cells; OAT3 = organic anion transporter 3; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; SEM = standard error of mean (N=3). Additional Information**:** Uptake of relebactam into MDCKII-OAT3 cells was concentration-dependent and significantly higher than those in control MDCKII cells. Human OAT3-mediated uptake of relebactam did not show saturation at the highest concentration tested (100 μM), suggesting OAT3-mediated transport of relebactam is a high capacity process.								

2.6.5.19　ラット及びヒト P-糖蛋白質（P-gp）を介した双方向の輸送

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.2: PK006]

Bi-Directional Transport of [^{14}C]Relebactam Across LLC-PK1, Rat LLC-Mdr1a and Human LLC-MDR1 P-gp Cell Monolayers

Type of Study:	Transporter phenotyping
Methods:	Liquid scintillation counting
Tabulated Results:	In vitro evaluation of bi-directional transport of [^{14}C]relebactam in LLC-PK1, LLC-MDR1 and LLC-Mdr1a cells

Compound	Concentration (µM)	Rat LLC-Mdr1a P_{app} BA/P_{app} AB Ratio	Human LLC-MDR1 P_{app} BA/P_{app} AB Ratio	Control LLC-PK1 P_{app} BA/P_{app} AB Ratio	Control LLC-PK1 P_{app} x 10^{-6} (cm/s)
[^{3}H]Verapamil	1	6.9	5.6	1.0	27.0
[^{14}C]Relebactam	1	1.0	1.0	1.2	0.9

Abbreviations: P-gp = P-glycoprotein; LLC-PK1 = Lilly Laboratories cells - Porcine kidney epithelial cells; MDR1 = multidrug resistance protein 1 (human P-gp); Mdr1a = multidrug resistance protein 1a (rat P-gp); P_{app} = apparent permeability.
Additional Information**:** The apparent permeability (0.9 x 10^{-6} cm/s) of [^{14}C]relebactam (1 µM) was too low to reliably assess P-gp transport. The BA/AB ratios in LLC-PK1, LLC-Mdr1a and LLC-MDR1 cells for [^{3}H]verapamil (1 µM), the positive control substrate for P-gp, were 1.0, 6.9 and 5.6, respectively, confirming the functionality of the cell lines.

2.6.5.20　ヒト乳癌耐性蛋白質（BCRP）を介した双方向の輸送

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.2: PK006]

Bi-Directional Transport of [^{14}C]Relebactam Across MDCKII and MDCKII-BCRP Cell Monolayers				
Type of Study:	Transporter phenotyping			
Methods:	Liquid scintillation counting			
Tabulated Results:	In vitro evaluation of bi-directional transport of [^{14}C]relebactam in MDCKII and MDCKII-BCRP cells			
Compound	Concentration (µM)	Human BCRP P_{app} BA/P_{app} AB Ratio	Control MDCKII P_{app} BA/P_{app} AB Ratio	Control MDCKII P_{app} x 10^{-6} (cm/s)
[^{3}H]Prazosin	5	3.1	1.0	22.7
[^{3}H]Prazosin + 2 µM of Ko143	5	0.8	0.8	18.4
[^{14}C]Relebactam	1	1.1	0.7	2.2
[^{14}C]Relebactam + 2 µM of Ko143	1	1.1	1.0	1.9
Abbreviations: MDCKII = Madin-Darby canine kidney cells; BCRP = breast cancer resistance protein; P_{app} = apparent permeability. Note: Ko143 is a prototypic inhibitor of BCRP. Additional Information**:** The apparent permeability (2.2 x 10^{-6} cm/s) of [^{14}C]relebactam (1 µM) was too low to reliably assess BCRP transport. The BA/AB ratios in MDCKII and MDCKII-BCRP cells for [^{3}H]prazosin (5 µM), the positive control substrate for BCRP, were 1.0 and 3.1, respectively, confirming the functionality of the cell lines.				

2.6.5.21　レレバクタムのヒト腎排出トランスポーターの P-gp、多剤耐性関連蛋白質（MRP）2、MRP4及び BCRP 基質としての評価

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.2: PK006] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in Membrane Vesicles Containing Human MDR1 P-gp, MRP2, MRP4 and BCRP Transporters				
Type of Study:	Transporter phenotyping			
Methods:	Liquid scintillation counting			
Tabulated Results:	In vitro uptake of [^{14}C]relebactam in membrane vesicles containing human MDR1 P-gp, MRP2, MRP4 and BCRP transporters			
Transporter	Cell Line	Substrate	Substrate of Transporter	Positive Control
MDR1 P-gp	S*f*9-MDR1 P-gp	[^{14}C]Relebactam (10 µM)	No	[^{3}H]NMQ
MRP2	S*f*9-MRP2	[^{14}C]Relebactam (10 µM)	No	[^{14}C]EA-SG
MRP4	S*f*9-MRP4	[^{14}C]Relebactam (10 µM)	No	[^{3}H]FA
BCRP	S*f*9-BCRP	[^{14}C]Relebactam (10 µM)	No	[^{3}H]MTX
Abbreviations: MDR1 = multidrug resistance protein 1; P-gp = P-glycoprotein; MRP2 = multidrug resistance-associated protein 2; MRP4 = multidrug resistance-associated protein 4; BCRP = breast cancer resistance protein; S*f*9 = *Spodoptera frugiperda*; NMQ = N-methylquinidine; EA-SG = ethacrynic acid-glutathione conjugate; FA = folic acid; MTX = methotrexate. Additional information**:** Since the low permeability of relebactam precluded a reliable substrate assessment for P-gp and BCRP in the bi-directional assay (study [資料4.2.2.6.2: PK006]), membrane vesicle studies were conducted to further evaluate whether relebactam was a substrate of P-gp and BCRP, as well as of other efflux transporters including MRP2 and MRP4 (study [資料4.2.2.6.4: PK012]).				

2.6.5.21　レレバクタムのヒト腎排出トランスポーターの P-gp、多剤耐性関連蛋白質（MRP）2、MRP4 及び BCRP 基質としての評価（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.2: PK006] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in Membrane Vesicles Containing Human MDR1 P-gp Transporter											
Type of Study:	Transporter phenotyping										
Methods:	Liquid scintillation counting										
Tabulated Results:	In vitro uptake of [^{14}C]relebactam in membrane vesicles containing human MDR1 P-gp transporter										
Substrate	Inhibitor	Time (min)	Fold difference between ATP and AMP in transporter expressing vesicles	MDR1 P-gp-vesicles				Control vesicles			
				AMP (pmole/mg vesicle)		ATP (pmole/mg vesicle)		AMP (pmole/mg vesicle)		ATP (pmole/mg vesicle)	
				Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
[^{3}H]NMQ (0.5 µM)	-[a]	15	3.4	268.77	13.16	924.23	21.51	146.94	6.68	181.54	8.15
	CsA (10 µM)	15	N/A	152.74	16.25	313.90	19.04	151.55	11.48	170.70	14.92
[^{14}C]Relebactam (10 µM)	-[a]	0	1.1	67.11	1.24	73.11	2.26	69.55	9.62	67.77	5.25
	-[a]	2	1.2	60.66	11.74	70.22	5.89	64.22	13.11	78.88	5.71
	-[a]	5	1.0	67.11	2.56	66.89	0.80	69.11	9.18	72.00	13.88
	-[a]	10	1.0	75.77	7.00	77.11	1.46	72.44	12.08	70.00	15.01
	-[a]	15	0.9	80.22	2.62	74.00	4.44	75.33	2.40	80.44	4.29
	CsA (10 µM)	15	N/A	84.79	9.22	102.69	7.64	96.09	5.71	97.74	6.34

[a] In the absence of inhibitor (CsA).
Abbreviations: MDR1 = multidrug resistance protein 1; P-gp = P-glycoprotein; AMP = adenosine monophosphate; ATP = adenosine triphosphate; NMQ = N-methylquinidine; CsA = cyclosporine A; SEM = standard error of mean (N=3); N/A: Not applicable, fold difference was not calculated in the presence of inhibitor, as inhibitor may affect the uptake in transporter expressing vesicles in the presence of AMP.
Additional Information**:** Under the conditions tested, relebactam is not a substrate of human P-gp. CsA (10 µM), a prototypic inhibitor, inhibited ATP-dependent uptake of [^{3}H]NMQ, a positive control substrate, confirming the functionality of the assay.

2.6.5.21　レレバクタムのヒト腎排出トランスポーターの P-gp、多剤耐性関連蛋白質（MRP）2、MRP4 及び BCRP 基質としての評価（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.2: PK006] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in Membrane Vesicles Containing Human MRP2 Transporter											
Type of Study:	Transporter phenotyping										
Methods:	Liquid scintillation counting										
Tabulated Results:	In vitro uptake of [^{14}C]relebactam in membrane vesicles containing human MRP2 transporter										
Substrate	Inhibitor	Time (min)	Fold difference between ATP and AMP in transporter expressing vesicles	MRP2 vesicles				Control vesicles			
				AMP (pmole/mg vesicle)		ATP (pmole/mg vesicle)		AMP (pmole/mg vesicle)		ATP (pmole/mg vesicle)	
				Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
[^{14}C]EA-SG (1 µM)	-[a]	15	5.3	121.79	4.27	648.97	11.66	99.22	20.23	90.49	18.02
	BSP (100 µM)	15	N/A	72.08	12.37	82.06	5.44	79.18	3.66	49.68	3.20
[^{14}C]Relebactam (10 µM)	-[a]	0	1.1	28.98	5.94	31.83	4.90	31.39	2.59	19.76	2.66
	-[a]	2	0.7	33.81	2.16	22.61	4.84	19.98	6.68	25.47	2.09
	-[a]	5	1.1	26.78	6.90	28.76	4.54	20.42	6.50	29.86	4.19
	-[a]	10	1.1	41.93	3.07	47.42	2.12	37.54	6.08	40.61	5.71
	-[a]	15	1.0	55.32	3.67	56.86	4.54	51.37	1.32	45.22	0.58
	BSP (100 µM)	15	N/A	46.14	5.47	52.35	1.60	41.04	5.82	44.36	1.11

[a] In the absence of inhibitor (BSP).
Abbreviations: MRP2 = multidrug resistance-associated protein 2; AMP = adenosine monophosphate; ATP = adenosine triphosphate; EA-SG = ethacrynic acid-glutathione conjugate; BSP = bromosulfophthalein; SEM = standard error of mean (N=3); N/A: Not applicable, fold difference was not calculated in the presence of inhibitor, as inhibitor may affect the uptake in transporter expressing vesicles in the presence of AMP.
Additional Information**:** Under the conditions tested, relebactam is not a substrate of MRP2. BSP (100 µM), a prototypic inhibitor, completely inhibited ATP-dependent uptake of [^{14}C]EA-SG, a positive control substrate, confirming the functionality of the assay.

2.6.5.21　レレバクタムのヒト腎排出トランスポーターの P-gp、多剤耐性関連蛋白質（MRP）2、MRP4 及び BCRP 基質としての評価（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.2: PK006] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in Membrane Vesicles Containing Human MRP4 Transporter											
Type of Study:	Transporter phenotyping										
Methods:	Liquid scintillation counting										
Tabulated Results:	In vitro uptake of [^{14}C]relebactam in membrane vesicles containing human MRP4 transporter										
Substrate	Inhibitor	Time (min)	Fold difference between ATP and AMP in transporter expressing vesicles	MRP4 vesicles				Control vesicles			
				AMP (pmole/mg vesicle)		ATP (pmole/mg vesicle)		AMP (pmole/mg vesicle)		ATP (pmole/mg vesicle)	
				Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
[^{3}H]FA (10 µM)	-[a]	15	3.0	253.52	17.98	756.63	18.13	271.84	9.09	271.28	11.10
	BSP (100 µM)	15	N/A	181.06	0.56	212.97	19.37	192.03	8.54	199.05	4.46
[^{14}C]Relebactam (10 µM)	-[a]	0	1.5	25.17	3.60	37.75	4.14	40.73	4.69	55.60	16.71
	-[a]	2	1.1	32.95	5.36	37.75	2.41	32.03	9.29	28.37	6.52
	-[a]	5	0.8	47.59	3.68	39.81	2.60	28.83	7.14	38.44	6.91
	-[a]	10	1.2	44.62	4.47	55.37	5.84	49.88	5.57	49.19	0.61
	-[a]	15	1.1	55.14	6.19	58.57	4.38	47.13	3.57	54.46	5.62
	BSP (100 µM)	15	N/A	59.14	7.21	55.29	3.38	48.95	3.42	55.52	3.38

[a] In the absence of inhibitor (BSP).
Abbreviations: MRP4 = multidrug resistance-associated protein 4; AMP = adenosine monophosphate; ATP = adenosine triphosphate; FA = folic acid; BSP = bromosulfophthalein; SEM = standard error of mean (N=3); N/A: Not applicable, fold difference was not calculated in the presence of inhibitor, as inhibitor may affect the uptake in transporter expressing vesicles in the presence of AMP.
Additional Information**:** Under the conditions tested, relebactam is not a substrate of MRP4. BSP (100 µM), a prototypic inhibitor, completely inhibited ATP-dependent uptake of [^{3}H]FA, a positive control substrate, confirming the functionality of the assay.

2.6.5.21　レレバクタムのヒト腎排出トランスポーターの P-gp、多剤耐性関連蛋白質（MRP）2、MRP4 及び BCRP 基質としての評価（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.2: PK006] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in Membrane Vesicles Containing Human BCRP Transporter											
Type of Study:	Transporter phenotyping										
Methods:	Liquid scintillation counting										
Tabulated Results:	In vitro uptake of [^{14}C]relebactam in membrane vesicles containing human BCRP transporter										
Substrate	Inhibitor	Time (min)	Fold difference between ATP and AMP in transporter expressing vesicles	BCRP vesicles				Control vesicles			
				AMP (pmole/mg vesicle)		ATP (pmole/mg vesicle)		AMP (pmole/mg vesicle)		ATP (pmole/mg vesicle)	
				Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
[^{3}H]MTX (10 µM)	-[a]	15	4.7	429.78	22.74	2006.93	51.34	320.62	5.82	411.18	1.25
	Ko143 (10 µM)	15	N/A	325.19	3.44	444.45	8.67	351.46	9.55	387.50	33.36
[^{14}C]Relebactam (10 µM)	-[a]	0	1.0	52.76	3.28	54.81	3.98	49.12	3.80	58.67	2.19
	-[a]	2	0.9	59.35	6.11	50.71	5.59	57.31	2.40	59.13	1.94
	-[a]	5	1.0	67.54	3.08	65.95	5.70	54.12	5.66	64.58	4.10
	-[a]	10	0.9	69.36	3.35	64.13	5.33	61.85	1.59	65.95	1.945
	-[a]	15	1.0	74.36	3.80	75.95	6.06	66.63	8.72	68.22	2.36
	Ko143 (10 µM)	15	N/A	81.47	2.19	77.57	5.03	82.62	2.48	80.32	3.01

[a] In the absence of inhibitor (Ko143).
Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; AMP = adenosine monophosphate; ATP = adenosine triphosphate; MTX = methotrexate; SEM = standard error of mean (N=3); N/A: Not applicable, fold difference was not calculated in the presence of inhibitor, as inhibitor may affect the uptake in transporter expressing vesicles in the presence of AMP.
Additional Information**:** Under the conditions tested, relebactam is not a substrate of BCRP. Ko143 (10 µM), a prototypic inhibitor, completely inhibited ATP-dependent uptake of [^{3}H]MTX, a positive control substrate, confirming the functionality of the assay.

2.6.5.22　レレバクタムのヒト腎排出トランスポーターの multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1及び MATE2K 基質としての評価

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.3: PK009] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in Cells Expressing Human MATE1 and MATE2K Transporters				
Type of Study:	Transporter phenotyping			
Methods:	Liquid scintillation counting			
Tabulated Results:	In vitro uptake of [^{14}C]relebactam in CHO-K1 cells expressing human MATE1, and in MDCKII cells expressing human MATE2K			
Transporter	Cell Line	Substrate	Substrate of Transporter	Positive Control
MATE1	CHO-K1-MATE1	[^{14}C]Relebactam (10 µM)	Yes	[^{14}C]Metformin
MATE2K	MDCKII-MATE2K	[^{14}C]Relebactam (10 µM)	Yes	[^{14}C]Metformin
Abbreviations: MATE1 = multidrug and toxin extrusion protein 1; MATE2K = multidrug and toxin extrusion protein 2K; CHO-K1 = Chinese hamster ovary cells; MDCKII = Madin-Darby canine kidney cells. Additional information**:** Evaluation of relebactam as a substrate of MATE1 and MATE2K was conducted twice. Initial experiment conducted at a concentration of 1 µM with a short incubation time of 5 min suggested that relebactam was not a substrate of MATE1 or MATE2K (study [資料4.2.2.6.3: PK009]). However, a follow-up study using a higher concentration of [^{14}C]relebactam (10 µM) with a longer incubation time of 20 min and higher MATE2K uptake activity in MDCKII-MATE2K cells showed that relebactam was a substrate of MATE1 and MATE2K (study [資料4.2.2.6.4: PK012]).				

2.6.5.22　レレバクタムのヒト腎排出トランスポーターの multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1 及び MATE2K 基質としての評価（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.3: PK009] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in Cells Expressing Human MATE1 Transporter							
Type of Study:	Transporter phenotyping						
Methods:	Liquid scintillation counting						
Tabulated Results:	In vitro uptake of [^{14}C]relebactam in CHO-K1 cells expressing human MATE1 transporter						
Substrate	Inhibitor	Time (min)	CHO-K1 cells (pmole/10^6 cells)		CHO-K1-MATE1 cells (pmole/10^6 cells)		Fold difference compared to parental cells
			Mean	SEM	Mean	SEM	
[^{14}C]Metformin (5 µM)	-[a]	20	1.321	0.032	26.845	0.739	20.3
	QD (100 µM)	20	0.808	0.122	2.130	0.114	N/A
[^{14}C]Relebactam (10 µM)	-[a]	0	0.620	0.041	0.736	0.080	1.2
	-[a]	2	1.280	N/C	1.233	0.101	1.0
	-[a]	5	1.209	0.401	2.251	N/C	1.9
	-[a]	10	1.087	0.124	2.415	0.113	2.2
	-[a]	15	1.006	0.176	2.525	0.026	2.5
	-[a]	20	1.321	0.171	3.409	0.456	2.6
	QD (100 µM)	20	0.547	0.026	1.338	0.120	N/A

[a] In the absence of inhibitor (QD).
Abbreviations: MATE1 = multidrug and toxin extrusion protein 1; CHO-K1 = Chinese hamster ovary cells; QD = quinidine; SEM = standard error of mean (N=3); N/C: Not calculated (N<3); N/A: Not applicable, fold difference was not calculated in the presence of inhibitor, as inhibitor may affect the endogenous transport in control cells.
Additional Information**:** Data from the 2nd study was presented in the table (study [資料4.2.2.6.4: PK012]). Under the conditions tested, relebactam is a substrate of human MATE1. Quinidine (100 µM), a prototypic inhibitor, strongly inhibited MATE1-mediated [^{14}C]metformin uptake, a positive control substrate, confirming the functionality of the assay.

2.6.5.22　レレバクタムのヒト腎排出トランスポーターの multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1 及び MATE2K 基質としての評価（続き）

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.3: PK009] [資料4.2.2.6.4: PK012]

Uptake in Cells Expressing Human MATE2K Transporter							
Type of Study:	Transporter phenotyping						
Methods:	Liquid scintillation counting						
Tabulated Results:	In vitro uptake of [^{14}C]relebactam in MDCKII cells expressing human MATE2K transporter						
Substrate	Inhibitor	Time (min)	MDCKII cells (pmole/10^6 cells)		MDCKII-MATE2K cells (pmole/10^6 cells)		Fold difference compared to parental cells
			Mean	SEM	Mean	SEM	
[^{14}C]Metformin (5 µM)	-[a]	20	1.955	0.021	12.481	0.154	6.4
	PYR (5 µM)	20	1.973	0.048	3.240	0.064	N/A
[^{14}C]Relebactam (10 µM)	-[a]	0	0.539	0.041	0.700	0.041	1.3
	-[a]	2	0.785	0.071	1.231	0.043	1.6
	-[a]	5	0.962	0.066	1.432	0.151	1.5
	-[a]	10	0.885	0.111	1.847	0.081	2.1
	-[a]	15	1.147	0.015	2.132	0.073	1.9
	-[a]	20	1.185	0.066	2.332	0.067	2.0
	PYR (5 µM)	20	1.086	0.033	1.462	0.097	N/A

[a] In the absence of inhibitor (PYR).
Abbreviations: MATE2K = multidrug and toxin extrusion protein 2K; MDCKII = Madin-Darby canine kidney cells; PYR = pyrimethamine; SEM = standard error of mean (N=3); N/A: Not applicable, fold difference was not calculated in the presence of inhibitor, as inhibitor may affect the endogenous transport in control cells.
Additional Information**:** Data from the 2nd study was presented in the table (study [資料4.2.2.6.4: PK012]). Under the conditions tested, relebactam is a substrate of human MATE2K. Pyrimethamine (5 µM), a prototypic inhibitor, strongly inhibited MATE2K-mediated [^{14}C]metformin uptake, a positive control substrate, confirming the functionality of the assay.

Confidential

2.6.5.23　ヒト P-gp、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K、BCRP 及び胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）を介した輸送の阻害作用

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.3: PK009] [資料4.2.2.6.5: PK014] [資料4.2.2.6.6: PK015]

Inhibition of Human MDR1 P-glycoprotein-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, OAT3-, OCT2-, MATE1-, MATE2K-, BCRP- and BSEP-Mediated Transport					
Type of Study:	Inhibition potential on transporter proteins				
Methods:	Liquid scintillation counting				
Tabulated Results:	In vitro evaluation of relebactam as an inhibitor of human P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2K, BCRP and BSEP transporters				
Transporter	**Cell Lines**	**Substrate**	**IC_{50} (µM)**	**Positive Control Inhibitor**	**Study No.**
MDR1 P-gp	P-gp containing membrane vesicles	[^{3}H]NMQ (0.1 µM)	>2000	Cyclosporine A (10 µM)	PK014
MDR1 P-gp	LLC-PK1-MDR1 P-gp	[^{3}H]Digoxin (0.1 µM)	>2000	Cyclosporine (10 µM)	PK015
OATP1B1	MDCKII-OATP1B1	[^{3}H]Pitavastatin (0.1 µM)	>500	Cyclosporine A (5 µM)	PK009
OATP1B3	MDCKII-OATP1B3	[^{3}H]CCK-8 (5 nM)	>500	Cyclosporine A (5 µM)	PK009
OAT1	MDCKII-OAT1	[^{3}H]Cidofovir (1 µM)	>500	Probenecid (1 mM)	PK009
OAT3	MDCKII-OAT3	[^{3}H]Estrone-3-sulfate (1 µM)	>500	Probenecid (1 mM)	PK009
OCT2	CHO-K1-OCT2	[^{14}C]Metformin (10 µM)	>500	Quinidine (100 µM)	PK009
MATE1	CHO-K1-MATE1	[^{14}C]Metformin (10 µM)	>500	Quinidine (100 µM)	PK009
MATE2K	MDCKII-MATE2K	[^{14}C]Metformin (10 µM)	>500	Pyrimethamine (5 µM)	PK009
BCRP	S*f*9-BCRP	[^{3}H]Methotrexate (10 µM)	>500	Ko143 (10 µM)	PK009
BSEP	S*f*9-BSEP	[^{3}H]Taurocholic Acid (1 µM)	>500	ATV (100 µM)	PK009

Abbreviations: MDR1 = multidrug resistance protein 1; P-gp = P-glycoprotein; OATP1B1 = organic anion-transporting polypeptide 1B1; OATP1B3 = organic anion-transporting polypeptide 1B3; OAT1 = organic anion transporter 1; OAT3 = organic anion transporter 3; OCT2 = organic cation transporter 2; MATE1 = multidrug and toxin extrusion protein 1; MATE2K = multidrug and toxin extrusion protein 2K; BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; LLC-PK1 = Lily Laboratories cells - porcine kidney epithelial cells; MDCKII = Madin-Darby canine kidney cells; CHO-K1 = Chinese hamster ovary cells; S*f*9 = *Spodoptera frugiperda*; NMQ = N-Methylquinidine; CCK-8 = cholecystokinin; ATV = atorvastatin.
Additional Information: Relebactam showed no concentration-dependent inhibition of P-gp-mediated transport in either P-gp containing membrane vesicles or LLC-MDR1 P-gp cells, with IC_{50} values >2000 µM. Relebactam did not demonstrate concentration-dependent inhibition of OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, OAT3-, OCT2-, MATE1-, MATE2K-, BCRP- and BSEP-mediated transport, up to the highest concentration tested (500 µM).

2.6.5.24　プロベネシド、並びに様々な抗菌薬及び抗真菌薬による OAT3を介した[^{14}C]レレバクタムの取込みの阻害作用

被験物質：レレバクタム
試験番号：[資料4.2.2.6.2: PK006]

In vitro evaluation of inhibitory effect of probenecid, tazobactam co-dosed with piperacillin, and different classes of antibacterial/anti-fungal agents on human OAT3-mediated relebactam uptake				
Type of Study:	Inhibition of human OAT3-mediated relebactam uptake			
Methods:	Liquid scintillation counting			
Tabulated Results:	In vitro evaluation of probenecid and various antibacterial and anti-fungal agents as inhibitors of human OAT3-mediated uptake of [^{14}C]relebactam			
Transporter	**Cell Lines**	**Inhibitor**	**IC_{50} (µM)[a]**	**Positive Control Inhibitor**
OAT3	MDCKII-OAT3	Probenecid (1 mM)	1.9 ± 0.4	NA
		Linezolid	53 ± 6	Probenecid (1 mM)
		Cefazolin	99 ± 13	
		Ciprofloxacin	>100	
		Levofloxacin	>100	
		Tazobactam	>100	
		Vancomycin	>100	
		Fluconazole	>100	
		Ampicillin	>100	
		Metronidazole	>100	
		Daptomycin	>100	
		Piperacillin	108 ± 12	
		Piperacillin + Tazobactam (100 µM)	Between 60-600 (estimated)	NA

Abbreviations: OAT3 = organic anion transporter 3; MDCKII = Madin-Darby canine kidney cells; NA = not analyzed.
[a] Data are mean ± SEM (standard error of mean).
Additional Information: Probenecid inhibited OAT3-mediated [^{14}C]relebactam uptake, with an IC_{50} of 1.9 ± 0.4 µM. Other common antibacterial/anti-fungal drugs (such as linezolid, cefazolin, ciprofloxacin, levofloxacin, tazobactam, vancomycin, fluconazole, ampicillin, metronidazole, daptomycin, and piperacillin) did not significantly inhibit OAT3-mediated [^{14}C]relebactam uptake in vitro, with IC_{50} values > 50 µM.

2.6.5.25　サルにおける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

被験物質：レレバクタム、イミペネム、シラスタチン
試験番号：[資料4.2.3.2.6: TT[redacted]1123]

Species/Strain	Monkey/Rhesus	Monkey/Rhesus
Number of animals/Gender	1/M, 2/F	1/M, 2/F
Feeding condition	Non-fasted	Non-fasted
Vehicle/Formulation	Saline	Saline
Method of administration	IV	IV/SC
Dose[a] (mg/kg/day)	37.5 (Relebactam)	37.5 (Relebactam) / 150 (Imipenem/Cilastatin)
Sample	Plasma	Plasma
Assay	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Analyte	Relebactam	Relebactam
PK parameters[b]		
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM·hr)	271 ± 95.3	447 ± 85.9
C_{max} (µM)	525 ± 45.4	366 ± 118
T_{max} (hr)	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00

[a] Relebactam (37.5 mg/kg/day IV over 4 minutes) was dosed either alone or in combination with IMI for 3 days. IMI was administered SC/IV at 150 mg/kg/day (120 mg/kg/day SC followed by 30 mg/kg/day IV combined with relebactam). All plasma samples were collected on Day 3.
[b] Values represent mean ± standard deviation (SD) (n=3).
Abbreviations: M = male; F = female; IV = intravenous; SC = subcutaneous; LC-MS/MS = liquid chromatography - tandem mass spectrometry; IMI = imipenem/cilastatin.