CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6　毒性試験の概要文

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 4
略号及び用語の定義 6
2.6.6　毒性試験の概要文 7
2.6.6.1　まとめ 7
2.6.6.1.1　レレバクタムの毒性プロファイル 11
2.6.6.1.2　IMI の非臨床安全性プロファイル 13
2.6.6.1.3　IMI/レレバクタムの毒性プロファイル 13
2.6.6.2　単回投与毒性試験 14
2.6.6.2.1　雌ラットを用いた単回 IV 投与による忍容性及び TK 試験（TT #[redacted]-1147）[資料4.2.3.1.1: TT[redacted]1147]　参考資料 14
2.6.6.2.2　サルを用いた単回 IV 投与による忍容性及び TK 試験（TT #[redacted]-1148）[資料4.2.3.1.2: TT[redacted]1148]　参考資料 15
2.6.6.3　反復投与毒性試験 15
2.6.6.3.1　ラット – レレバクタム単独 15
2.6.6.3.1.1　雌の Wistar ラットを用いた探索的7日間反復 IV 投与忍容性試験（TT #[redacted]-9913）[資料4.2.3.2.1: TT[redacted]9913]　参考資料 15
2.6.6.3.1.2　ラットを用いた4週間の回復期間を伴う機能観察総合評価を含む1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験（TT #[redacted]-9822）[資料4.2.3.2.2: TT[redacted]9822] 評価資料 16
2.6.6.3.1.3　ラットを用いた3ヵ月間反復 IV 投与毒性試験（TT #[redacted]-1003）[資料4.2.3.2.3: TT[redacted]1003]　評価資料 17
2.6.6.3.2　サル – レレバクタム単独 19
2.6.6.3.2.1　サルを用いた4週間の回復期間を伴う1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験（TT #[redacted]-1153）[資料4.2.3.2.4: TT[redacted]1153]　評価資料 19
2.6.6.3.2.2　アカゲザルを用いた3ヵ月間反復 IV 投与毒性試験（TT #[redacted]-1089）[資料4.2.3.2.5: TT[redacted]1089]　評価資料 21
2.6.6.3.3　サル – IMI/レレバクタム 23
2.6.6.3.3.1　アカゲザルを用いた探索的 IV／皮下（SC）投与薬理試験（IMI との併用投与試験）（TT #[redacted]-1123）[資料4.2.3.2.6: TT[redacted]1123]　参考資料 23
2.6.6.3.3.2　アカゲザルを用いた1ヵ月間反復 IV/SC 投与毒性試験（IMI との併用投与試験）（TT #[redacted]-1124）[資料4.2.3.2.7: TT[redacted]1124]　評価資料 23
2.6.6.4　遺伝毒性試験 – レレバクタム単独 25
2.6.6.4.1　In vitro 26
2.6.6.4.1.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（TT #[redacted]-8003、TT #[redacted]-8012及び TT

#[redacted]-8016）[資料4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016]　TT #[redacted]-8012及び TT #[redacted]-8016：評価資料 26
2.6.6.4.1.2　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる in vitro 染色体異常試験（TT #[redacted]-8604、TT #[redacted]-8608及び TT #[redacted]-8614）[資料4.2.3.3.1.2: TT[redacted]8604_[redacted]8608_[redacted]8614]　TT #[redacted]-8614：評価資料 27
2.6.6.4.2　In vivo 28
2.6.6.4.2.1　ラット1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験で採取した骨髄を用いた小核試験（TT #[redacted]-8809）[資料4.2.3.3.2.1: TT[redacted]8809]　評価資料 28
2.6.6.5　がん原性試験 28
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 29
2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 29
2.6.6.6.1.1　雌ラットを用いた IV 投与による受胎能及び TK 試験（TT #[redacted]-7400）[資料4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7400]　評価資料 29
2.6.6.6.1.2　雄ラットを用いた IV 投与による受胎能及び TK 試験（TT #[redacted]-7410）[資料4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7410]　評価資料 30
2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験 31
2.6.6.6.2.1　妊娠マウスを用いた SC 投与による予備発生毒性試験（TT #[redacted]-7021及び TT #[redacted]-7022）[資料4.2.3.5.2.1: TT[redacted]7021] [資料4.2.3.5.2.2: TT[redacted]7022] 参考資料 31
2.6.6.6.2.2　マウスを用いた SC 投与による胚・胎児発生に関する試験及び TK 試験（TT #[redacted]-7330）[資料4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7330]　評価資料 32
2.6.6.6.2.3　妊娠ラットを用いた IV 投与による予備発生毒性試験（TT #[redacted]-7031）[資料4.2.3.5.2.4: TT[redacted]7031]　参考資料 32
2.6.6.6.2.4　ラットを用いた IV 投与による胚・胎児発生に関する試験及び TK 試験（TT #[redacted]-7320）[資料4.2.3.5.2.5: TT[redacted]7320]　評価資料 33
2.6.6.6.2.5　ウサギを用いた4日間 IV 投与による探索的忍容性及び TK 試験（TT #[redacted]-7023）[資料4.2.3.5.2.6: TT[redacted]7023]　参考資料 34
2.6.6.6.2.6　ウサギを用いた IV 投与による胚・胎児発生に関する試験及び TK 試験（TT #[redacted]-7200及び TT #[redacted]-7208）[資料4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200] 評価資料 35
2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 36
2.6.6.6.3.1　ラットを用いた IV 投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（TT #[redacted]-7050）[資料4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7050]　評価資料 36
2.6.6.6.4　出生児（幼若動物）への投与あるいは更なる評価を行った試験 37
2.6.6.6.4.1　幼若ラットを用いた SC 及び IV 投与による探索的用量設定毒性及び TK 試験（TT #[redacted]-7025）[資料4.2.3.5.4.1: TT[redacted]7025]　参考資料 37

2.6.6.6.4.2　幼若ラットを用いた SC 及び IV 投与による毒性及び TK 試験（TT #[redacted]-7090） [資料4.2.3.5.4.2: TT[redacted]7090]　評価資料.....39
2.6.6.7　局所刺激性試験 – レレバクタム単独.....40
2.6.6.7.1　ウシ摘出角膜混濁及び透過性試験（BCOP）（TT #[redacted]-7802） [資料4.2.3.6.1: TT[redacted]7802]　参考資料.....41
2.6.6.7.2　ウサギを用いた急性皮膚刺激性／腐食性試験（TT #[redacted]-7803）[資料4.2.3.6.2: TT[redacted]7803]　参考資料.....41
2.6.6.8　その他の毒性試験.....41
2.6.6.8.1　免疫原性／抗原性試験.....41
2.6.6.8.2　免疫毒性試験.....41
2.6.6.8.2.1　局所リンパ節試験（TT #[redacted]-7804）[資料4.2.3.7.2.1: TT[redacted]7804]　参考資料.....42
2.6.6.8.3　機序解明試験.....42
2.6.6.8.4　依存性試験.....42
2.6.6.8.5　代謝物の毒性試験.....42
2.6.6.8.6　不純物の毒性試験.....43
2.6.6.8.7　その他の試験.....45
2.6.6.8.7.1　光毒性試験.....45
2.6.6.8.7.2　探索的試験－腎毒性のバイオマーカー評価.....45
2.6.6.8.7.3　低純度物質を用いた探索的試験（TT #[redacted]-1133、TT #[redacted]-1138及び TT #[redacted]-1118）[資料4.2.3.7.7.2: TT[redacted]1133] [資料4.2.3.7.7.3: TT[redacted]1138][資料4.2.3.7.7.4: TT[redacted]1118]　参考資料.....45
2.6.6.8.7.4　探索的試験 – ウサギを用いたその他の試験.....47
2.6.6.8.7.5　その他のレレバクタムの試験：レレバクタム/MK-3866.....49
2.6.6.8.7.6　その他の IMI の試験（IMI 製造販売承認後に実施）.....51
2.6.6.9　考察及び結論.....53
2.6.6.10　参考文献.....58

表一覧

頁

表 2.6.6-1　レレバクタムの毒性試験一覧 8
表 2.6.6-2　血漿中レレバクタム TK パラメータ：試験1日目 （TT #[redacted]-1147） 14
表 2.6.6-3　血漿中レレバクタム TK パラメータ（TT #[redacted]-1148） 15
表 2.6.6-4　血漿中レレバクタム TK パラメータ：試験7日目（TT #[redacted]-9913） 16
表 2.6.6-5　血漿中レレバクタム TK パラメータ：試験5週目（TT #[redacted]-9822） 17
表 2.6.6-6　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：試験13週目（TT #[redacted]-1003） 19
表 2.6.6-7　血漿中レレバクタム TK パラメータ（TT #[redacted]-1153） 21
表 2.6.6-8　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：試験1日目（TT #[redacted]-1089） 22
表 2.6.6-9　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：試験13週目（TT #[redacted]-1089） 22
表 2.6.6-10　血漿中レレバクタム TK パラメータ（n=3）（TT #[redacted]-1123） 23
表 2.6.6-11　血漿中イミペネム TK パラメータ（n=3）（TT #[redacted]-1123） 23
表 2.6.6-12　血漿中レレバクタム TK パラメータ：試験1日及び試験4週目（TT #[redacted]-1124） 25
表 2.6.6-13　血漿中イミペネム TK パラメータ：試験1日及び試験4週目（TT #[redacted]-1124） 25
表 2.6.6-14　血漿中シラスタチン TK パラメータ：試験1日及び試験4週目（TT #[redacted]-1124） 25
表 2.6.6-15　雌ラットへの単回 IV 投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）（TT #[redacted]-7400） 29
表 2.6.6-16　雄ラットへの単回 IV 投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）（TT #[redacted]-7410） 30
表 2.6.6-17　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：妊娠13日（TT #[redacted]-7330） 32
表 2.6.6-18　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：妊娠15日（TT #[redacted]-7031） 33
表 2.6.6-19　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：妊娠15日（TT #[redacted]-7320） 34
表 2.6.6-20　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：試験4日目（TT #[redacted]-7023） 35
表 2.6.6-21　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：妊娠15日（TT #[redacted]-7200, TT #[redacted]-7208） 36
表 2.6.6-22　F_0雌ラットにおける血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：妊娠15日（TT #[redacted]-7050） 37
表 2.6.6-23　血漿中レレバクタム TK パラメータ：生後34日（TT #[redacted]-7025） 38
表 2.6.6-24　血漿中レレバクタム TK パラメータ：生後52日（TT #[redacted]-7025） 39
表 2.6.6-25　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：生後56/57日（TT #[redacted]-7090） 40
表 2.6.6-26　レレバクタム関連の不純物及び曝露量比 44
表 2.6.6-27　試験デザイン（TT #[redacted]-1138） 46
表 2.6.6-28　血漿中レレバクタム TK パラメータ（TT #[redacted]-1118） 47

表 2.6.6-29　SC 投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：試験4日目（TT #[redacted]-7033）.....48
表 2.6.6-30　IV 投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：試験31日目（TT #[redacted]-7060）.....49
表 2.6.6-31　SC 投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：試験31日目（TT #[redacted]-7060）.....49
表 2.6.6-32　MK-3866及びレレバクタムを投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ[a]（± SE）：試験1日目（TT #[redacted]-1045）.....50
表 2.6.6-33　MK-3866及びレレバクタムを投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ[a]（± SE）：試験2週目（TT #[redacted]-1045）.....51
表 2.6.6-34　ラット及びサルに IMI を投与した試験のまとめ（IMI 製造販売承認後に実施）.....52
表 2.6.6-35　レレバクタムの曝露量比.....53

略号及び用語の定義

略号／頭字語	定義	
AUC	Area under the Curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	Area under the Curve from zero to 24 hours	投与後0から24時間までの濃度－時間曲線下面積
BrdU	5-bromo-2'-deoxyuridine	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	Blood Urea Nitrogen	血清尿素窒素
C_{max}	Observed Maximum Concentration	最高濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
FOB	Functional Observational Battery	機能観察総合評価
GABA	Gamma-aminobutylic acid	γ-アミノ酪酸
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GMP	Good Manufacturing Practices	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
HABP	Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia	細菌性の院内肺炎
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IMI	Imipenem Cilastatin	イミペネム／シラスタチンナトリウム
IV	Intravenous	静脈内
KIM-1	Kidney Injury Molecule -1	腎障害分子-1
LLNA	Local lymph node assay	局所リンパ節試験
LLQ	Lower Limit of Quantitation	定量下限
LNC	Lymph Node Cells	リンパ節細胞
MFD	Maximum Feasible Dose	投与可能な最大用量
MN	Micronuclei	小核
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐量
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level	無毒性量
NOEL	No-Observed-Effect Level	無影響量
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PCE	Polychromatic Erythrocytes	多染性赤血球
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
q6h	Every 6 hours	6時間ごと
REL	Relebactam	レレバクタム
RHD	Recommended Human Dose	臨床推奨用量
SC	Subcutaneous	皮下
SI	Stimulation Index	刺激指数
T_{max}	Time to reach C_{max}	C_{max}到達時間
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
VABP	Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia	細菌性の人工呼吸器関連肺炎
w/v	Weight/volume	質量／容量

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

レレバクタム（別称は REL、MK-7655又は [redacted]）は新規の強力な β-ラクタマーゼ阻害薬であり、抗菌薬イミペネム／シラスタチンナトリウム（IMI）［米国での商品名：PRIMAXIN®（1985年承認）、米国以外での商品名：チエナム®／TIENAM®（1984年以降の承認）：IMI］との配合剤として、カルバペネム耐性のグラム陰性菌感染症に対する治療を目的に開発されている。イミペネム／シラスタチン／レレバクタム（MK-7655A、IMI/レレバクタム）の静脈内（IV）投与における最大臨床推奨用量（RHD）は、IMI 500 mg/レレバクタム250 mg であり、6時間ごと（q6h）に投与する。投与時間は30分間である。IMI の推奨用量は、イミペネムの投与量を示す。溶液中には等量のシラスタチンも存在する。本邦での IMI/レレバクタムにおける IMI の RHD は、チエナム®の最大 RHD と等量であるが、海外では、PRIMAXIN®（米国：米国添付文書[資料4.3: 001]）又は TIENAM®（米国以外：欧州製品概要[資料4.3: 002]）における最大 RHD の半量である。ヒトに対するレレバクタム及びイミペネムの非臨床曝露量比は、日本人院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎（HABP/VABP）患者に臨床用量の IMI/レレバクタムを q6h で投与した際[資料5.3.5.1.4: P014]に得られた、レレバクタム及びイミペネムの定常状態における血漿中の投与後0から24時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$）及び最高濃度（C_{max}）の幾何平均値である581.0 μM·hr 及び55.1 μM、並びに806.7 μM·hr 及び108.5 μM を用いて算出した。シラスタチンの非臨床曝露量比は、日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（012試験）[資料5.3.3.3.3: P012]において、レレバクタム 250 mg と IMI 500 mg を q6h で14日間反復投与した際に得られた、シラスタチンの定常状態での $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ 及び C_{max} の幾何平均値である387.6 μM·hr 及び109 μM を基に算出した。

レレバクタムは、一連の in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、ラット及びサルを用いた最長3ヵ月間の反復 IV 投与毒性試験並びに一連の生殖発生毒性試験を含む包括的な非臨床安全性評価プログラムにおいて評価した。さらに、サルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験でレレバクタムと IMI との併用毒性を評価した。これらの試験の一覧を[表 2.6.6-1]に示し、結果を以下に記載する。

レレバクタムの評価に適切な非臨床動物種としてラット及びサルを選択したことの妥当性は、良好な PK 並びに許容可能な in vitro あるいは in vivo 代謝プロファイルが示されたことからも支持された。臨床試験の実施を担保するための現行の規制ガイダンス［すなわち医薬品規制調和国際会議（ICH） M3(R2)ガイドライン「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」］では、ラット及びサルはいずれも医薬品の毒性評価のための動物種として許容されている。また、安全性試験を実施した研究所において、サルは以前に IMI の毒性プロファイル評価のための非げっ歯類動物種として使用された。レレバクタムに関連した腎毒性はサルのみで観察されたことから、IMI/レレバクタム併用投与毒性試験の実施に最も適切な動物種はサルであることが確認された。腎毒性は、イミペネムを高用量で単独投与したサルでも認められた。シラスタチンとイミペネムを1：1の割合で併用投与したところ、イミペネムの腎毒性作用が抑制された（初回のチエナム®審査時に評価済み）[1.13.1のニ項]。

0.9%塩化ナトリウム水溶液（生理食塩液）に溶解したレレバクタムを、マウス、ラット及びウ

サギを用いた多くの試験では10 mL/kg 並びにサルでは5 mL/kg の投与容量で急速 IV 投与した。用量はすべてフリー体（結晶形）として表示した。反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の高用量は、溶媒へのレレバクタムの溶解度とこれらの動物種における許容可能な最大投与容量に基づく投与可能な最大用量（MFD）、又は最大耐量（MTD）とした。非臨床試験で使用した被験物質のバッチを[2.6.7.4 項]に示す。すべての重要な試験は、当該試験内で実施又は同じ製剤を用いた同一の用量での試験において同じ条件下で実施したレレバクタムのトキシコキネティクス（TK）評価で担保した[2.6.7.2 項]、[2.6.7.3 項]。非臨床試験で報告している C_{max} は、IV 投与後の最初の検体採取時点で測定された最高濃度である。

すべての重要な毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）の原則に従って実施した。特に記載しない限り、すべての試験は、Merck Research Laboratories（米国、ペンシルベニア州ウエストポイント、又は日本、茨城県つくば市）若しくは [redacted]（米国、[redacted]）で実施した。米国及び日本は経済協力開発機構（OECD）加盟国であるため、OECD データ相互受入れ制度が適用される。すべての GLP 適用試験の報告書には、GLP 適合陳述書が含まれている。

表 2.6.6-1　　レレバクタムの毒性試験一覧

Duration/Study Type	Route	Species	Dose Levels (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Study No. (GLP Status)
Single-Dose Toxicity – REL Alone					
Exploratory Tolerability & TK	IV	Rat/ Crl:WI(Han)	80, 200, 450	≥450	TT #[redacted]-1147 (Non-GLP)
Exploratory Tolerability & TK	IV	Monkey/rhesus	225	≥225	TT #[redacted]-1148 (Non-GLP)
Repeat-Dose Toxicity					
Rats – REL Alone					
Exploratory 7-Day Tolerability & TK	IV	Rat/ Crl:WI(Han)	0, 10, 80, 450	≥450	TT #[redacted]-9913 (Non-GLP)
1-Month Toxicity &TK, FOB, with a 4-Week Recovery Period	IV	Rat/ Crl:WI(Han)	0, 50, 150, 450[a]	150	TT #[redacted]-9822 (GLP)
3-Month Toxicity & TK	IV	Rat/ Crl:WI(Han)	0, 65, 150, 450/300[b]	150	TT #[redacted]-1003 (GLP)
Monkeys – REL Alone					
1-Month Toxicity & TK with a 4-Week Recovery Period	IV	Monkey/rhesus	0, 25, 75, 225	75	TT #[redacted]-1153 (GLP)
3-Month Toxicity & TK	IV	Monkey/rhesus	0, 25, 50, 150	≥150	TT #[redacted]-1089 (GLP)
Monkeys – IMI/REL					
3-Day Exploratory & TK	IV/SC	Monkey/rhesus	37.5 REL alone, 37.5 REL in combination with 150 IMI (30 IV + 120 SC)	≥37.5	TT #[redacted]-1123 (Non-GLP)
1-Month Toxicity & TK	IV/SC	Monkey/rhesus	0 (SC/IV), 37.5 REL in combination with IMI 150 (30 IV + 120 SC)	≥37.5	TT #[redacted]-1124 (GLP)

Duration/Study Type	Route	Species	Dose Levels (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Study No. (GLP Status)
Genotoxicity – REL Alone					
Microbial mutagenesis assay	In vitro	*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	0, 30 to 5000 µg/plate	Negative	TT #[redacted]-8003 (Non-GLP)
			0, 30 to 3000 µg/plate	Negative	TT #[redacted]-8012 & TT #[redacted]-8016 (GLP)
Chromosomal aberration assay	In vitro	Chinese hamster ovary cells	0, 6 to 10 mM	Negative	TT #[redacted]-8604 (Non-GLP range finding); TT #[redacted]-8608[c] & TT #[redacted]-8614 (GLP)
Micronucleus induction assay	In vivo (IV)	Rat/ Crl:WI(Han)	0, 50, 150, 450	Negative	TT #[redacted]-8809 (GLP) (using rats from 31-Day Toxicity Study TT #[redacted]-9822)
Reproductive & Developmental Toxicity – REL Alone					
Fertility and Early Embryonic Development					
Fertility & TK (Females)	IV	Rat/Crl:CD(SD)	0, 50, 150, 450	≥450	TT #[redacted]-7400 (GLP)
Fertility & TK (Males)	IV	Rat/Crl:CD(SD)	0, 50, 150, 450	≥450	TT #[redacted]-7410 (GLP)
Embryo-fetal Development					
Preliminary Developmental Toxicity	SC	Mouse/Crl:CD1 (ICR)	0, 80, 200, 450	ND[d]	TT #[redacted]-7021 (Non-GLP)
Preliminary Developmental Toxicity	SC	Mouse/Crl:CD1 (ICR)	0, 80, 450	≥450	TT #[redacted]-7022 (Non-GLP)
Embryo-fetal Development & TK	SC	Mouse/Crl:CD1 (ICR)	0, 80, 200, 450	≥450	TT #[redacted]-7330 (GLP)
Preliminary Developmental Toxicity	IV	Rat/Crl:CD(SD)	0, 50, 150, 300, 450	≥450	TT #[redacted]-7031 (Non-GLP)
Embryo-fetal Development & TK	IV	Rat/Crl:CD(SD)	0, 50, 150, 450	≥450	TT #[redacted]-7320 (GLP)
Exploratory 4-Day Tolerability & TK	IV	Rabbit/New Zealand White	0, 25, 75, 225, 450	NA	TT #[redacted]-7023 (Non-GLP)
Embryo-fetal Development & TK	IV	Rabbit/New Zealand White	0, 35, 275, 450	≥450	TT #[redacted]-7200 and TT #[redacted]-7208 (reported together under TT #[redacted]-7200) (GLP)
Prenatal and Postnatal Development					
Pre- & Postnatal Development	IV	Rat/Crl:CD(SD)	0, 65, 200, 450	≥450	TT #[redacted]-7050 (GLP)

Duration/Study Type	Route	Species	Dose Levels (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Study No. (GLP Status)
Juvenile Toxicity					
Exploratory Range-Finding Toxicity & TK in Juveniles	IV/SC	Rat/ Crl:WI(Han)	0, 65, 200, 450	≥450	TT #[redacted]-7025 (Non-GLP)
Juvenile Toxicity & TK	IV/SC	Rat/ Crl:WI(Han)	0, 65, 200, 450	≥450	TT #[redacted]-7090 (GLP)[e]
Local Tolerance – REL Alone					
Bovine Corneal Opacity and Permeability Test	In vitro	Bovine Cornea	0.75 mL (20% REL suspension)	REL classified as non-irritant	TT #[redacted]-7802 (GLP)[f]
Acute Irritation / Corrosion	Dermal	Rabbit/New Zealand White	0.5 g	REL is considered practically non-irritating (negligible)	TT #[redacted]-7803 (GLP)[f]
Other Toxicity Studies[g]					
Other Toxicity Studies – Immunotoxicity					
Local Lymph Node Assay	Topical	Mouse (CBA/J)	0, 5, 10 and 25% (w/v) REL in DMSO	REL was not considered a dermal sensitizer	TT #[redacted]-7804 (GLP)[f]
Other Toxicity Studies – Other					
- Exploratory Studies – Biomarker Assessment					
Kidney Biomarker Assessment in Urine	IV	Monkey/rhesus	Samples analyzed from 0, 75, 225 dose groups	NA	TT #[redacted]-9736 (Non-GLP) (*using samples from 31-Day Toxicity Study TT #[redacted]-1153*)
- Exploratory Studies – Low Purity Material					
Exploratory Single-Dose Tolerability	IV	Rat/ Crl:WI(Han) & Rat/Crl:CD(SD)	450 (3:1 ratio of REL: degradate)	NA	TT #[redacted]-1133 (Non-GLP)
Exploratory Single-Dose Tolerability	IV	Rat/ Crl:WI(Han)	450 (3:1 ratio of REL: degradate)	NA	TT #[redacted]-1138 (Non-GLP)
Exploratory 9-Day Rising-Dose Tolerability & TK	IV	Monkey/rhesus	10, 50, 225 (3:1 ratio of REL: degradate)	NA	TT #[redacted]-1118 (Non-GLP)
- Exploratory Studies – Other Rabbit					
Exploratory 4-Day Tolerability & TK	SC	Rabbit/New Zealand White	0, 25, 75, 90	NA	TT #[redacted]-7033 (Non-GLP)
Exploratory 1-Month Toxicity & TK	SC/IV	Rabbit/New Zealand White	0, 75 or 240 (SC) 0, 240 (IV)	NA	TT #[redacted]-7060 (Non-GLP)

Duration/Study Type	Route	Species	Dose Levels (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	Study No. (GLP Status)
-Other REL Studies: REL/MK-3866					
REL/MK-3866: 14-Day Toxicity & TK	IV	Monkey/rhesus	0/0, 50/25, 50/75 (REL/MK-3866)	≥50/75 (REL/MK-3866)	TT #[redacted]-1045 (GLP)

DMSO = Dimethyl Sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; IMI = imipenem/cilastatin; IV = intravenous; NA = not applicable; ND = not determined; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; REL = Relebactam; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetic; Tox = toxicity; FOB = Functional Observational Battery; w/v = weight/volume

a　Test article-related convulsion-like activity and mortality were observed shortly after dosing on Study Day 1 in 2/15 females at 450 mg/kg/day. The cause of death for these animals was not determined, but was likely associated with excessively high C_{max} concentrations (C_{max} of 6480 µM) following IV bolus at 450 mg/kg/day. Death was not attributed to $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ concentrations at 450 mg/kg/day.

b　REL was dosed at 450 mg/kg on Study Day 1. Dose administration at 450 mg/kg was discontinued on Study Days 4 and 5 and resumed at 300 mg/kg/day on Study Day 6 until study termination. Test article-related unscheduled deaths (2/16 females) in the 450/300 mg/kg/day dose group on Study Days 2 and 3 were likely the result of the poor condition of the animals after IV dosing at 450 mg/kg on Study Day 1. A cause of death was not determined, but was likely associated with excessively high C_{max} concentrations (C_{max} of 6480 µM as reported in TT #[redacted]-9822) following IV bolus dosing. Death was not attributed to the dose of 300 mg/kg/day from Study Day 6 through the end of the 3-month toxicology study.

c　TT #[redacted]-8608 - study aborted for technical reasons.

d　Due to low pregnancy rate unrelated to REL

e　TT #[redacted]-7090 - the bioanalysis portion of the study was conducted by [redacted], Canada, in accordance with OECD Principles of GLP.

f　TT #[redacted]-7802, TT #[redacted]-7803, TT #[redacted]-7804 were conducted in compliance with GLPs with the exception of test article characterization.

g　Studies conducted post-marketing approval of IMI are discussed in [2.6.6.8.7.6]. These studies are included in this application for completeness and do not affect the known safety profile of IMI.

2.6.6.1.1　　レレバクタムの毒性プロファイル

レレバクタムは、ICH S2(R1)ガイドラインに従って実施した標準的な一連の in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験において陰性であった。

ラットでは450 mg/kg/日、サルでは225 mg/kg/日の用量で用量制限毒性がみられた。

レレバクタムをラットに単独投与したときの用量制限毒性は、1ヵ月間反復投与毒性試験（TT #[redacted]-9822）[2.6.7.7A 項]及び3ヵ月間反復投与毒性試験（TT #[redacted]-1003）[2.6.7.7B 項]において450 mg/kg/日の用量での単回投与後に認められた。その所見としては、死亡／瀕死並びに痙攣様症状、振戦、腹臥位あるいは尿による汚れといった一般状態の毒性変化が、1ヵ月間反復投与毒性試験では雌2匹に、3ヵ月間反復投与毒性試験では多数で観察された。死因は不明であり、一般状態の変化に関連する病理検査所見は認められなかった。これらの生前検査所見は、TT #[redacted]-9822試験[2.6.7.7A 項]で報告された過度に高い C_{max}（6480 µM、臨床 C_{max} の約118倍）に関連していた。1ヵ月間反復投与毒性試験において、450 mg/kg/日群の残りの動物（15匹中13匹）には、レレバクタム関連の一般状態の変化はみられなかった。ラットを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験では、レレバクタムの450 mg/kg/日の用量を試験2及び3日目に300 mg/kg/日に変更した。試験2日目に、高用量群の一匹のラットで、一般状態の変化として自傷、間欠性全身性振戦、痙攣様症状及び喘ぎ呼吸がみられたため、安楽殺した。本動物では試験1日目に活動性低下、腹臥位及び歩行失調も観察された。死因は不明であった。300 mg/kg/日（C_{max} = 3590 µM、臨床 C_{max} の約65倍）での忍容性は、休薬期間（試験4～5日目）後及び3ヵ月間反復投与毒性試験の終了時まで良好であった。450/300 mg/kg/日群で試験1～3日目にみられた一般状態の変化は、試験1日目に投与された

450 mg/kg/日の低い忍容性及び試験1日目における450 mg/kgのIV投与による高いC_{max}に起因すると考えられた。また、耳の赤色化が、450/300 mg/kg/日群でおおむね試験1～3日目に観察された。この群のラットでは、アナフィラキシー反応を示唆する臨床病理検査所見や、その他の一般状態の変化（すなわち、他部位の皮膚赤色化又は腫脹、流涎、呼吸困難若しくはその他の行動所見）は認められなかった。1ヵ月間及び3ヵ月間反復投与毒性試験のいずれにおいても、150 mg/kg/日［C_{max} = 2090 µM（1ヵ月間反復投与毒性試験、臨床C_{max}の約38倍）、C_{max} = 1690 µM（3ヵ月間反復投与毒性試験、臨床C_{max}の約31倍）］では、レレバクタムに関連する一般状態の変化は認められなかった。

サルにおける用量制限毒性は、1ヵ月間反復投与毒性試験において、225 mg/kg/日での4日間投与後に1匹で認められた（TT #[redacted]-1153）[2.6.7.7C 項]。その所見としては、糞便減少及び嘔吐（投与前）が試験4日目にみられ、その後食欲不振に進行した。また、試験5日目には活動性低下、円背位及び間欠性全身性振戦（投与前）といった健康状態の悪化を示唆する非特異的な一般状態の変化が観察された。試験6～8日目には皮膚の弾力性低下がみられた（TT #[redacted]-1153）[2.6.7.7C 項]。本動物の試験1日目におけるレレバクタムの全身曝露量は9680 µM·hr（臨床$AUC_{0\text{-}24\,hr}$の約16.7倍）であり、同じ用量の他の雄全匹における平均$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（約3182 µM·hr、臨床$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の約5.5倍）の約3倍であった。変化がみられた高用量群の雄におけるすべての一般状態変化は8日間投与した後に回復し、補助食の給餌下において、本動物の体重は3週間投与した後に試験開始前の体重に回復した。これらの所見に一致して、試験4週目の全身曝露量は225 mg/kg/日群の全ての動物で同程度であった。3ヵ月間反復投与毒性試験の高用量である150 mg/kg/日（1300 µM·hr、臨床$AUC_{0\text{-}24\,hr}$の約2.2倍）においては、全ての動物で忍容性は良好であった（TT #[redacted]-1089）[2.6.7.7D 項]。

病理組織学的検査で特定された唯一の毒性標的器官は腎臓であった。腎毒性として、ごく軽度の腎尿細管上皮の変性が、225 mg/kg/日群（臨床$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の約4.5倍）のサルのみで観察された。この変化については回復性が示され、血清中及び尿中バイオマーカー［すなわち尿中腎障害分子-1（KIM-1）及び血清尿素窒素（BUN）又はクレアチニン］によりモニタリング可能であった。レレバクタムを150 mg/kg/日（臨床$AUC_{0\text{-}24\,hr}$の約2.2倍）以下の用量で3ヵ月間投与したサルでは、腎毒性は認められなかった。有害ではない腎尿細管上皮の顆粒状細胞質が、ラット及びサルで観察された。ラット及び150 mg/kg/日以下の群のサルでは、これらの有害ではない変化と関連する細胞傷害性の所見（変性又は壊死）、炎症性細胞反応又は腎毒性を示唆する血清生化学的変化若しくは尿検査の変化はみられなかった。

生殖発生毒性試験において、レレバクタム投与による受胎能パラメータの変化は、雌（臨床$AUC_{0\text{-}24\,hr}$の約4.8倍）及び雄（臨床$AUC_{0\text{-}24\,hr}$の約5.5倍）でみられず（TT #[redacted]-7400）[2.6.7.12A 項]、（TT #[redacted]-7410）[2.6.7.12B 項]、胚・胎児発生に関する試験では、マウス（臨床曝露量の約3.8倍）、ラット（臨床曝露量の約4.8倍）及びウサギ（臨床曝露量の約16.3倍）において発生毒性を示唆する所見は認められなかった（TT #[redacted]-7330）[2.6.7.13A 項]、（TT #[redacted]-7320）[2.6.7.13B 項]、（TT #[redacted]-7200）[2.6.7.13C 項]。ラット（臨床曝露量の約5.2倍）において、出生前及び出生後のパラメータに対するレレバクタムに関連の変化は認められなかった（TT #[redacted]-7050）[2.6.7.14 項]。さらに、幼若ラットにおけるレレバクタムの毒性を、生後14日から56/57日までの投与により評価した（TT

#[redacted]-7090）[2.6.7.15 項]。高用量の450 mg/kg/日は MFD であった。幼若ラット（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 2350 μM·hr、C_{max} = 3920 μM）においてレレバクタムに関連する所見は認められなかった。

2.6.6.1.2　IMI の非臨床安全性プロファイル

本申請を支持するための IMI 単独の投与による非臨床毒性試験は実施しなかった。IMI は本製造販売承認申請者により開発され、感染性微生物による重篤な感染症の治療目的で承認された［米国：PRIMAXIN®（1985年承認）、米国以外：チエナム®／TIENAM®（1984年以降に承認）］。IMI には広範な非臨床データセットがあり、本製品は臨床で30年を超えて安全性に問題なく使用されている（海外においては IV 投与では4000 mg/日まで）。本邦では、チエナム®の最大 RHD は、IMI/レレバクタム配合剤（それぞれ1000/2000 mg/日）における IMI の RHD と等量であるが、海外では、PRIMAXIN®又は TIENAM®処方情報としての IMI の最大 RHD（4000 mg/日）は、IMI/レレバクタムにおける IMI の RHD の2倍量である。非臨床動物種では、イミペネム単独投与（イミペネム単独、シラスタチンなし）により腎毒性が認められるが、イミペネムをシラスタチンと配合すると、シラスタチンはイミペネムにより誘発される腎毒性を完全に防御する[1.13.1のニ項]。他の β-ラクタム系抗菌薬と同様に、イミペネムは、非臨床及び臨床試験での高い C_{max} において、脳内の γ-アミノ酪酸（GABA）受容体への GABA 結合を阻害することで生じる興奮性の増加による発作誘発能を有することが報告されている（Bhattacharyya, et al. 2014 [資料4.3: 006]、Deshayes, et al. 2017 [資料4.3: 007]）。

発生毒性試験において、イミペネム及びシラスタチン（単独又は併用）を RHD の約1～6倍の用量（体表面積に基づく）でマウス、ラット、ウサギ及びサルに投与したところ、催奇形性は示されなかった。イミペネム／シラスタチンをカニクイザルに RHD と同程度の用量（体表面積に基づく）で妊娠期に投与した胚・胎児発生に関する試験において、胚損失が増加した[資料4.3: 013][資料4.3: 014]。

2.6.6.1.3　IMI/レレバクタムの毒性プロファイル

レレバクタム及び IMI の単独投与による非臨床安全性評価プログラム並びに IMI の長期臨床使用経験及び終了した IMI/レレバクタムの臨床試験プログラムにより、臨床関連用量での IMI/レレバクタム配合投与において特定の懸念はないことが示されている。また、サルを用いた1ヵ月間反復併用投与毒性試験におけるレレバクタム37.5 mg/kg/日（臨床 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} のそれぞれ約0.8倍及び12倍）と IMI 150 mg/kg/日（イミペネムの臨床 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} のそれぞれ約2.0倍及び約10倍、シラスタチンの臨床 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} のそれぞれ約1.9倍及び約7倍）との併用投与では、腎臓及びその他のいずれの組織にも病理組織学的所見はみられず、発作様の一般状態の変化は認められなかった（TT #[redacted]-1124）[2.6.7.7E 項]。

以上、レレバクタム及び IMI の単独投与又は併用投与による毒性プロファイルは十分に評価されており、その結果は、カルバペネム耐性のグラム陰性菌感染症に対する治療を目的とした IMI/レレバクタム配合剤の安全な使用を支持するものであった。

2.6.6.2　　単回投与毒性試験

レレバクタムの標準的な急性毒性試験は実施していない。しかしながら、ICH M3(R2)ガイドラインに従い、単回投与後の毒性を、単回 IV 投与忍容性及び TK 試験[2.6.6.2.1 項]、[2.6.6.2.2 項]並びに反復 IV 投与毒性試験[2.6.6.3 項]で評価した。ラットでは、単回投与毒性試験（TT #[redacted]-1147）[2.6.7.5 項]において一般状態の毒性変化及び途中死亡はみられなかったが、1ヵ月間反復投与毒性試験（TT #[redacted]-9822）[2.6.7.7A 項]では、痙攣様症状、振戦、腹臥位あるいはピンク色から赤色の尿による汚れといった被験物質関連の重度の一般状態の変化及びそれによる一部の動物の計画外の死亡が、450 mg/kg（治療用量での臨床 C_{max} の約118倍）での単回投与後に観察された。ラットに 150 mg/kg（2090 µM、臨床 C_{max} の約38倍）で単回投与したところ、被験物質関連の一般状態の変化及び途中死亡は認められなかった。サルでは、検討した最高用量の225 mg/kg［TT #[redacted]-1153、C_{max} = 4500 µM（試験1日目）、臨床 C_{max} の約82倍］においても、被験物質関連の一般状態の変化及び途中死亡は認められなかった。

以上、レレバクタムの概略の致死量は、ラットでは450 mg/kg（6480 µM、臨床 C_{max} の約118倍）、サルでは225 mg/kg［4500 µM（試験1日目）、臨床 C_{max} の約82倍］超であった。

2.6.6.2.1　　雌ラットを用いた単回 IV 投与による忍容性及び TK 試験（TT #[redacted]-1147）[資料4.2.3.1.1: TT[redacted]1147]　参考資料

本試験の目的は、その後に実施する反復投与毒性試験の用量設定の一環として、レレバクタムを雌 Wistar ラットに単回 IV 投与したときの忍容性及び TK プロファイルを評価することであった（TT #[redacted]-1147）[2.6.7.5 項]。

Crl:WI(HAN)ラットを1群雌3匹からなる3群に割り付け、溶媒に溶解したレレバクタムを80、200又は450 mg/kg の用量で約2分かけて IV 投与した。

毒性は、死亡及び一般状態に基づいて評価した。また、血漿中薬物濃度を測定した。TK パラメータを[表 2.6.6-2]に示す。

ラットに450 mg/kg までの用量で単回 IV 投与したところ、被験物質に関連した生前所見は認められなかった。

表 2.6.6-2　　血漿中レレバクタム TK パラメータ：試験 1 日目 （TT #[redacted]-1147）

	REL (mg/kg)		
	Females		
	80	**200**	**450**
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	581 ± 84	2235 ± 1179	3859 ± 1472
C_{max} (µM)	839 ± 236	3807 ± 2621	5703 ± 2269
REL = Relebactam Data represented as the mean ± standard deviation, n=3.			

被験物質に関連した所見はみられなかったことから、本単回投与試験の無影響量（NOEL）／無毒性量（NOAEL）は450 mg/kg 以上であった。

2.6.6.2.2　サルを用いた単回 IV 投与による忍容性及び TK 試験（TT #[redacted]-1148）[資料4.2.3.1.2: TT[redacted]1148]　参考資料

本試験の目的は、レレバクタムを単回 IV 投与したときの忍容性及び TK プロファイルを評価することであった（TT #[redacted]-1148）[2.6.7.5 項]。

雌雄各1匹のアカゲザルを1つの投与群に割り付け、溶媒に溶解したレレバクタムを225 mg/kg の用量（MFD）で伏在静脈から約4分かけて投与した。

毒性は死亡及び一般状態に基づいて評価した。また、血漿中薬物濃度を測定した。TK パラメータ（試験1日目）を[表 2.6.6-3]に示す。

サルに225 mg/kg の用量で単回 IV 投与したとき、被験物質に関連した生前所見は認められなかった。

表 2.6.6-3　血漿中レレバクタム TK パラメータ（TT #[redacted]-1148）

	REL (mg/kg)
	225
	Female (#[redacted]-0081)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	1758
$C_{0.02\ hr}$ (μM)	3215
	Male (#[redacted]-0082)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	2242
$C_{0.02\ hr}$ (μM)	3818

被験物質に関連した所見がみられなかったことから、本単回投与試験における NOEL/NOAEL は225 mg/kg 以上であった。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　ラット – レレバクタム単独

2.6.6.3.1.1　雌の Wistar ラットを用いた探索的7日間反復 IV 投与忍容性試験（TT #[redacted]-9913）[資料4.2.3.2.1: TT[redacted]9913]　参考資料

本試験の目的は、その後に実施する反復投与毒性試験の用量設定の一環として、雌の Wistar ラットにレレバクタムを1日1回7日間 IV 投与したときの潜在的な毒性及び TK プロファイルを評価することであった（TT #[redacted]-9913）[2.6.7.6 項]。

Crl:WI(HAN)ラットを1群雌5匹からなる4群に割り付け、溶媒［0.9%（w/v）塩化ナトリウム水溶液］又は溶媒に溶解したレレバクタムを10、80又は450 mg/kg/日の用量で、約2分かけて IV 投与した。

毒性は、死亡、一般状態、体重、血清生化学的検査及び限定的な病理学的検査（肝重量並びに特定の組織の肉眼的及び病理組織学的検査）により評価した。血漿中薬物濃度も測定した。

評価したいずれの生前検査項目及び病理検査項目においても、被験物質関連の変化は認められなかった。

TK パラメータを[表 2.6.6-4]に示す。

表 2.6.6-4　　血漿中レレバクタム TK パラメータ：試験 7 日目（TT #[redacted]-9913）

	REL (mg/kg/day)		
	10	**80**	**450**
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	43.3 ± 7.8	455.7 ± 95.8	1825.0 ± 375.7
$C_{0.05\ hr}$ (μM)	100.8 ± 8.9	768.7 ± 173.9	1822.7 ± 755.3
REL = Relebactam Values are the mean ± standard deviation of n = 5 rats/group.			

被験物質関連の所見がみられなかったことから、本試験の NOEL/NOAEL は450 mg/kg/日以上であった。

2.6.6.3.1.2　　ラットを用いた4週間の回復期間を伴う機能観察総合評価を含む1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験（TT #[redacted]-9822）[資料4.2.3.2.2: TT[redacted]9822]　評価資料

本試験の目的は、レレバクタムをラットに約1ヵ月間 IV 投与し、4週間の休薬期間を設定したときの潜在的な毒性及び TK プロファイルを検討するとともに、試験1日目に神経行動学的な影響を評価することであった（TT #[redacted]-9822）[2.6.7.7A 項]。

Wistar Han ラットを1群雌雄各10匹又は15匹（対照群及び450 mg/kg/日群は15匹）からなる4群に割り付け、レレバクタム（50、150又は450 mg/kg/日の用量）若しくは溶媒のみを投与した。1群雌雄各9匹（450 mg/kg/日群の雌のみ）又は10匹について、試験5週目に投与期間終了時の剖検を実施した。対照群及び高用量群については、雌雄各4匹（450 mg/kg/日群の雌のみ）又は5匹を、4週間の休薬期間終了時に剖検した。IV 投与は、尾静脈から1匹当たり約2分の速度で実施した。

毒性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理検査及び病理学的検査により評価した。レレバクタム投与群及び対照群のラットの血漿中薬物濃度を測定した。中枢神経系（CNS）機能に対するレレバクタムの影響を評価するため、機能観察総合評価（FOB）による検査を、雄ラットについて試験1日目に実施した[2.6.2.4 項]。

被験物質関連の死亡が、450 mg/kg/日群の雌15匹中2匹で試験1日目に認められた。死亡前の被験物質に関連した一般状態の変化として、痙攣様症状、振戦、腹臥位あるいはピンク色から赤色の尿による汚れが観察された。これらの動物の死因は不明であったが、急速 IV 投与後の過度に高い血漿中濃度に関連して生じた可能性が考えられた。450 mg/kg/日群の生存動物又は50及び150 mg/kg/日群のラットでは、被験物質関連の一般状態の変化は認められなかった。

FOB 検査では被験物質関連の所見はみられなかった。

体重、摂餌量、眼科学的検査及び臨床病理検査では、いずれの用量においても被験物質関連の変化は認められなかった。

器官重量、剖検及び病理組織学的検査では、いずれの用量においても被験物質関連の変化は認められなかった。

TK パラメータを[表 2.6.6-5]に示す。

表 2.6.6-5　　血漿中レレバクタム TK パラメータ：試験 5 週目（TT #[redacted]-9822）

	REL (mg/kg/day)[a]		
	Sexes Combined		
	50	150	450
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	237 ± 10.0	798 ± 25.7	2860 ± 91.0
C_{max} (μM)	545 ± 16.3	2090 ± 63.6	6480 ± 124
T_{max} (hr)	0.050 ± NC	0.050 ± NC	0.050 ± NC

NC = Not Calculated.; REL = Relebactam
Values are the mean ± SEM.
a　Drug concentrations in plasma from all control group animals were below the LLQ of the bioanalytical method.

レレバクタムの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} には、大きな性差は認められなかったため、すべての TK 結果は雌雄合算値として記載した。血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max}）は、評価した用量範囲で、ほぼ用量に比例して増加した。

450 mg/kg/日群で雌に被験物質関連の死亡がみられたことから、NOAEL は150 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.1.3　　ラットを用いた3ヵ月間反復 IV 投与毒性試験（TT #[redacted]-1003）
[資料4.2.3.2.3: TT[redacted]1003]　評価資料

本試験の目的は、レレバクタムをラットに1日1回、約3ヵ月間 IV 投与したときの潜在的な毒性及び TK プロファイルを検討することであった（TT #[redacted]-1003）[2.6.7.7B 項]。

Crl:WI(Han)ラットを1群雌雄各12匹からなる3群に割り付け、65又は150 mg/kg/日のレレバクタム若しくは溶媒のみを投与した。雌雄各16匹からなる別の1群に、レレバクタムを450/350 mg/kg/日で投与した。本群では、試験1日目に被験物質を450 mg/kg の用量で投与し、試験2及び3日目に300 mg/kg/日に減量した。本群では試験4及び5日目に投与を中止し、試験6日目に300 mg/kg/日の用量で投与を再開して、試験終了時まで継続した。本群における投与量の減量及び休薬は、試験1日目にみられた計画外の死亡及び一般状態の変化によるものであった（下記参照）。投与速度は、体重175～200 g の動物では0.8 mL/分（約2.2～2.5分／匹）、体重200 g 超の動物では1 mL/分（2分／匹超）とした。

毒性は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理検査及び病理学的検査により評価した。レレバクタム投与群及び対照群のラットの血漿中薬物濃度を測定した。

被験物質関連の途中死亡は、高用量群（450/350 mg/kg/日）の雌2匹のみにみられた。雌1匹で試験2日目の投与前に死亡が発見された。この動物では、試験1日目の450 mg/kg での投与後に、一般状態の変化として活動性低下、腹臥位、歩行失調、痙攣様症状（横転）、呼吸促迫及び耳の赤色化が観察された。試験2日目に高用量を300 mg/kg/日に減量したが、高用量群の別の雌1匹で、一般状態の変化として自傷、間欠性全身性振戦、痙攣様症状（前肢の水掻き動作及び頭部痙攣）及び間欠性の喘ぎ呼吸がみられたため、試験3日目の投与後に安楽殺した。本動物では試験1日目に活動性低下、腹臥位及び歩行失調もみられており、試験1及び2日目には耳の赤色化が観察された。これらの動物の死因は不明であった。いずれの動物においても、被験物質関連の病理組織学的変化は認められなかった。試験3日目に安楽殺した雌から血液検体を採取した。試験4週目における対

照群の平均値と比較して、この動物では臨床病理検査値の変化として、平均赤血球容積の増加並びに平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少を伴う網状赤血球数増加がみられた。また、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。本動物でみられた白血球数の増加は、リンパ球数及び単球数の増加に関連していた。BUN、クレアチニン、カリウム及びリンの濃度上昇のほか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼの活性増加が認められた。これらの変化は、動物の健康状態悪化に関連して生じた可能性がある。300 mg/kg/日では他に計画外の死亡は認められなかったことから、試験3日目にみられた途中死亡は、レレバクタムの450 mg/kg/日での低い忍容性に関連して発現した可能性があり、試験1日目の450 mg/kg の IV 投与による高い C_{max} に起因したと考えられる。

被験物質関連の一般状態の変化が、450/300 mg/kg/日群のその他の雌雄で観察された。これらの変化は、全動物での耳の赤色化、大半の雌雄でみられた歩行失調、活動性低下及び腹臥位、そして雌1匹のみに認められた喘ぎ呼吸及び間欠性の異常発声であった。耳の赤色化は主に試験1～3日目にみられたのに対し、その他の変化は試験1日目のみに観察された。休薬（試験4及び5日目）後に300 mg/kg/日の投与を再開した試験6日目では、耳の赤色化は雄2匹のみで認められた。その後、すべての被験物質関連の一般状態の変化は回復した。試験7日目以降3ヵ月間反復投与毒性試験の終了時まで300 mg/kg/日の用量で動物に投与しても一般状態の変化はみられなかったことから、試験初日にみられた一般状態の変化は、試験1日目における450 mg/kg の IV 投与に起因して発現したと考えられた。150 mg/kg/日以下の用量では、試験期間を通して被験物質関連の一般状態の変化は認められなかった。

体重及び摂餌量、臨床病理検査値並びに眼科学的検査所見に被験物質関連の変化は認められなかった。

被験物質関連の病理検査所見は、剖検時にすべての用量のレレバクタムを投与したラットで認められた軽微から軽度の腎尿細管上皮の顆粒状細胞質のみであった。壊死性若しくは変性所見、又は他のいかなる腎障害所見もみられず、さらに腎毒性を示唆する血液生化学的検査値又は尿検査値の変化も認められなかったことから、この腎臓の変化は有害なものではなく毒性学的意義は極めて低いと考えられた。注射部位の変化は静脈穿刺部位に一貫しており、被験物質との関連はないと考えられた。また、これらは本試験施設において臨床で良好な忍容性が確認された製剤の注射部位で認められた所見と同様であった。被験物質に関連した剖検所見及び器官重量の変化は認められなかった。

TK パラメータを[表 2.6.6-6]に示す。

表 2.6.6-6　　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：試験 13 週目（TT #[redacted]-1003）

Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
65	Female	377 ± 14.9	744 ± 44.3	0.080 ± NC
	Male	449 ± 14.3	783 ± 75.0	0.080 ± NC
	All	413 ± 14.4	764 ± 40.0	0.080 ± NC
150	Female	825 ± 57.7	1540 ± 44.7	0.080 ± NC
	Male	1020 ± 15.4	1850 ± 79.7	0.080 ± NC
	All	923 ± 36.3	1690 ± 81.4	0.080 ± NC
450/300[b]	Female	1810 ± 41.0	3640 ± 158	0.080 ± NC
	Male	2220 ± 86.1	3540 ± 430	0.080 ± NC
	All	2010 ± 91.1	3590 ± 206	0.080 ± NC

NC = Not Calculated; REL = Relebactam; SE = Standard Error
a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0861 µM) of the bioanalytical method.
b　REL was dosed at 450 mg/kg on Study Day 1 and at a reduced dose of 300 mg/kg/day on Study Days 2 and 3. The dose administration in this group was discontinued on Study Days 4 and 5 and resumed at 300 mg/kg/day on Study Day 6 until study termination.

すべての TK 結果は雌雄合算値で示した。レレバクタムの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} の平均値は、65、150及び450/300 mg/kg/日の間で、ほぼ用量に比例して増加した。

65 mg/kg/日群において有害でない病理組織学的所見として腎尿細管上皮の顆粒状細胞質がみられたことから、NOEL は65 mg/kg/日未満であった。450/300 mg/kg/日群において、試験1～3日目に死亡及び低い忍容性を示唆する有害な一般状態の変化がみられたことから、NOAEL は150 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.2　　サル – レレバクタム単独

2.6.6.3.2.1　　サルを用いた4週間の回復期間を伴う1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験（TT #[redacted]-1153）[資料4.2.3.2.4: TT[redacted]1153]　評価資料

本試験の目的は、レレバクタムをサルに約1ヵ月間急速 IV 投与したときの潜在的な毒性及び TK プロファイルを評価し、4週間の回復期間後に、認められた被験物質関連の変化が回復するか検討することであった（TT #[redacted]-1153）[2.6.7.7C 項]。

アカゲザルを4つの投与群に割り付けた。対照群及び高用量群は1群雌雄各5匹とし、中及び低用量群は1群雌雄各3匹とした。1群雌雄各3匹の動物を試験5週目の投与期間終了時に剖検した。対照群及び高用量群については、1群雌雄各2匹の動物を4週間の回復期間終了時に剖検した。本試験におけるレレバクタムの用量は0、25、75又は225 mg/kg/日とした。それぞれの用量を約4分かけて IV 投与した。

毒性評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量、心電図検査、眼科学的検査、臨床病理検査及び病理学的検査により実施した。また、GLP 適用外の尿検査により、KIM-1を含む腎臓の尿バイオマーカーを評価した（TT #[redacted]-9736）[2.6.7.17 項]。レレバクタム投与群及び対照群のサルの血漿中薬物濃度を測定した。

全動物が計画剖検時まで生存した。被験物質関連の一般状態の変化が225 mg/kg/日群の雄1匹で試験1週目にみられた。この変化は、当該動物における試験1日目の全身 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ が225 mg/kg/日

群の他のすべての雄の約3倍（すなわち本動物の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ が9680 μM·hr であり臨床 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の約16.7倍であったのに対して、他の雄では $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ が3182 μM·hr であり臨床 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の約5.5倍）であったことに関連していた。試験4日目以降、一般状態の変化として糞便減少及び嘔吐がみられ、食欲不振に進行した。また動物の健康状態悪化を示唆する非特異的な一般状態の変化（活動性低下、円背位及び間欠性全身性振戦など）が試験5日目に観察され、試験6～8日目には皮膚の弾力性低下がみられた。これらの変化に関連して一過性の体重減少が認められた。変化がみられた高用量群の雄におけるすべての一般状態の変化は試験8日目には回復し、補助食の給餌下において、本動物の体重は試験3週目までに試験開始前の値に戻った。これらの所見に一致して、225 mg/kg/日群のすべての動物における試験4週目の全身曝露量は同程度であった。225 mg/kg/日群の他の雌雄動物又は75 mg/kg/日以下の群では、被験物質関連の一般状態の変化や体重及び摂餌量の変化は認められなかった。

225 mg/kg/日群では、被験物質関連の軽微な血液学的変化として、ごく軽度の平均赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が雌雄にみられたが、4週間の休薬期間終了時には回復した。以下に記載したように、高用量群の1匹で腎毒性を示唆する血清及び尿の変化が認められた。

投与期間終了時に、被験物質関連の病理検査所見が75 mg/kg/日以上で腎臓に認められた。225 mg/kg/日群における変化として、腎重量の増加及びごく軽度から軽度の腎尿細管上皮の顆粒状細胞質が全例にみられ、ごく軽度の腎尿細管上皮変性が2匹で観察された。通常の臨床病理検査において、ごく軽度の BUN 及びクレアチニンの増加並びに尿中の微細な顆粒状及び硝子様円柱が、腎尿細管上皮変性が観察された2匹中1匹の動物で認められた。腎尿細管上皮変性が観察された2匹を含む高用量群の一部の動物で、尿中 KIM-1の増加も認められた。顆粒状細胞質を有する腎尿細管上皮の透過型電子顕微鏡検査で、電子密度の高い物質を含むリソソーム数及びサイズの増加と、同心円状多層板輪状構造物（concentric lamellar membranous whorls）が認められた。75 mg/kg/日群における被験物質関連の腎臓の変化は、1匹の腎尿細管上皮におけるごく軽度の顆粒状細胞質のみであった。壊死性及び変性性の変化やその他の腎障害の病理組織学的所見はみられず、腎毒性を示唆する血清生化学的変化及び尿の変化も認められなかったことから、このサルにおける腎臓の変化は有害ではないと考えられた。4週間の休薬期間終了時には被験物質関連の腎重量の変化及び病理組織学的変化や血清生化学的変化及び尿検査の変化はみられなかったことから、投与期間中にみられた被験物質関連の腎臓の変化には回復性があるものと考えられた。25 mg/kg/日群では被験物質関連の病理組織学的変化は認められなかった。

TK パラメータを[表 2.6.6-7]に示す。

表 2.6.6-7　　血漿中レレバクタム TK パラメータ（TT #[redacted]-1153）

	REL (mg/kg/day)[a]		
	Sexes Combined		
	25	75	225
Study Day 1			
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	288 ± 8.89	902 ± 49.1	4080 ± 639
C_{max} (μM)	472 ± 8.47	1280 ± 128	4500 ± 114
T_{max} (hr)	0.017 ± 0.0	0.056 ± 0.039	0.017 ± 0.0
Study Week 4			
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	213 ± 13.9	666 ± 29.2	2610 ± 74.2
C_{max} (μM)	341 ± 30.4	1160 ± 47.8	3570 ± 73.5
T_{max} (hr)	0.017 ± 0.0	0.017 ± 0.0	0.017 ± 0.0

REL = Relebactam
Values are the mean ± SEM.
a　Drug concentrations in plasma from all control group animals were below the LLQ of the bioanalytical method.

75 mg/kg/日群の1匹で有害ではない腎臓の変化がみられたことから、NOEL は25 mg/kg/日であった。225 mg/kg/日群で腎尿細管上皮変性がみられたことから、NOAEL は75 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 666 μM·hr、C_{max} = 1160 μM）であった。

2.6.6.3.2.2　　アカゲザルを用いた3ヵ月間反復 IV 投与毒性試験（TT #[redacted]-1089）
[資料4.2.3.2.5: TT[redacted]1089]　評価資料

本試験の目的は、レレバクタムをサルに1日1回、約3ヵ月間急速 IV 投与したときの潜在的な毒性及び TK プロファイルを検討することであった（TT #[redacted]-1089）[2.6.7.7D 項]。

アカゲザルを1群雌雄各4匹からなる4群に割り付け、レレバクタムを0（対照）、25、50又は150 mg/kg/日の用量で投与した。各用量を約4分かけて IV 投与した。

毒性評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理検査及び病理学的検査に基づいて行った。投与群及び対照群のサルの血漿中薬物濃度を測定した。

全動物とも計画剖検時まで生存した。被験物質関連の一般状態の変化、体重又は摂餌量の変化若しくは眼科学的検査、心電図検査あるいは臨床検査パラメータの変化は認められなかった。

被験物質関連の剖検所見及び器官重量の変化は認められなかった。被験物質関連の病理検査所見は、150 mg/kg/日群の全動物でみられた腎尿細管上皮における軽微から軽度の顆粒状細胞質のみであった。関連する腎尿細管上皮変性又は他の腎障害を示す所見はみられず、腎毒性を示唆する血清生化学検査又は尿検査の所見も認められなかったことから、この変化は有害ではないと考えられた。50 mg/kg/日群では病理検査所見は認められなかった。

TK パラメータを[表 2.6.6-8]及び[表 2.6.6-9]に示す。

表 2.6.6-8　　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：試験 1 日目（TT #[redacted]-1089）

Day	Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
1	25	Female	254 ± 9.25	320 ± 23.6	0.017 ± 0.0
		Male	277 ± 15.3	373 ± 30.4	0.017 ± 0.0
		All	265 ± 9.38	347 ± 20.4	0.017 ± 0.0
	50	Female	549 ± 39.6	675 ± 74.9	0.017 ± 0.0
		Male	581 ± 47.0	654 ± 62.2	0.017 ± 0.0
		All	565 ± 29.1	665 ± 45.2	0.017 ± 0.0
	150	Female	1770 ± 23.7	1980 ± 112	0.075 ± 0.058
		Male	1720 ± 78.8	2100 ± 200	0.017 ± 0.0
		All	1740 ± 39.3	2040 ± 109	0.046 ± 0.029

REL = Relebactam; SE = Standard Error
a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0861 μM) of the bioanalytical method.

表 2.6.6-9　　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：試験 13 週目（TT #[redacted]-1089）

Week	Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
13	25	Female	264 ± 46.0	392 ± 37.1	0.017 ± 0.0
		Male	191 ± 5.20	369 ± 25.6	0.017 ± 0.0
		All	227 ± 25.4	380 ± 21.3	0.017 ± 0.0
	50	Female	373 ± 11.3	765 ± 45.3	0.017 ± 0.0
		Male	399 ± 12.0	734 ± 41.8	0.017 ± 0.0
		All	386 ± 9.05	749 ± 29.1	0.017 ± 0.0
	150	Female	1350 ± 60.9	2380 ± 76.3	0.017 ± 0.0
		Male	1250 ± 115	2310 ± 53.3	0.017 ± 0.0
		All	1300 ± 62.9	2340 ± 45.2	0.017 ± 0.0

REL = Relebactam; SE = Standard Error
a　REL concentration in plasma from control Animal#[redacted]-0456 was above the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0861 μM) of the bioanalytical method at 4 hours following dose administration. These values were approximately 0.02% of the mean C_{max} of the low-dose group.

すべての TK 結果は雌雄合算値で記載した。試験1日目及び試験13週目におけるレレバクタムの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} の平均値は、3用量間でおおむね用量比例性を示していた。試験1日目の50及び150 mg/kg/日群の平均全身曝露量は、試験13週目の平均値よりわずかに高値であった。

試験1日目では、対照群の全動物において、レレバクタムの血漿中濃度は分析法の定量下限（LLQ = 0.0861 μM）未満であったが、試験13週目では、投与4時間後に採取された1匹の対照群動物の血漿サンプルにおいて、LLQ（= 0.0861 μM）を超える濃度のレレバクタムが認められた。この値は低用量群の C_{max} の平均値の約0.02%であった。1匹の対照群動物の1測定ポイントで、試験13週目の測定でのみ検出された低濃度のレレバクタムによって、本 TK 評価又は毒性評価の妥当性若しくは信頼性が損なわれることはなかった。

以上、150 mg/kg/日群で有害ではない腎尿細管上皮の変化がみられたことから、NOEL は 50 mg/kg/日であり、NOAEL は150 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 1300 μM·hr、C_{max} = 2340 μM）であった。

2.6.6.3.3　サル – IMI/レレバクタム

2.6.6.3.3.1　アカゲザルを用いた探索的 IV／皮下（SC）投与薬理試験（IMI との併用投与試験）（TT #[redacted]-1123）[資料4.2.3.2.6: TT[redacted]1123]　参考資料

本試験の目的は、レレバクタムを単独投与又は IMI と併用投与したときの忍容性及び TK プロファイルを評価することであった（TT #[redacted]-1123）[2.6.7.6 項]。

レレバクタムを、単独又は IMI との併用により、37.5 mg/kg/日の用量で3匹（雌2匹、雄1匹）のアカゲザルに3日間急速 IV 投与した。IMI は150 mg/kg/日の用量で IV/SC 投与した（30 mg/kg/日の用量でレレバクタムとの急速 IV 併用投与及び120 mg/kg/日の用量での SC 投与）。IMI にはイミペネム及びシラスタチンが1：1（w/w）の比で含まれていた。2回の投与間に3日のウォッシュアウト期間をおいた。

忍容性の評価は、死亡及び一般状態観察に基づいて行った。レレバクタム及びイミペネムの血漿中濃度を測定した。

レレバクタム関連の一般状態の変化は認められなかった。レレバクタムと IMI との併用投与群のサル3匹すべてにおいて、無形便が観察された。非げっ歯類を用いた抗生物質（IMI を含む）の毒性試験において、薬理作用を介した正常な腸内細菌叢の変化に起因する胃腸不耐性は、よくみられる非臨床所見である。

TK パラメータを[表 2.6.6-10]及び[表 2.6.6-11]に示す。IMI との併用投与によりレレバクタムの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ はわずかに増加したが、レレバクタム曝露量の変化は2倍未満の意味のない変化と考えられた。

表 2.6.6-10　血漿中レレバクタム TK パラメータ（n=3）（TT #[redacted]-1123）

	REL dosed alone	REL dosed with IMI
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (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

REL = Relebactam
REL IV dose was 37.5 mg/kg/day for 3 days, plasma samples were collected on Study Day 3.

表 2.6.6-11　血漿中イミペネム TK パラメータ（n=3）（TT #[redacted]-1123）

	IMI dosed with REL
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	1640 ± 183.3
C_{max} (µM)	750 ± 38.5
T_{max} (hr)	0.17 ± 0.13

IMI (imipenem/cilastatin) dose was 150 mg/kg/day (30 mg/kg IV and 120 mg/kg SC) for 3 days, plasma samples were collected on Study Day 3.

2.6.6.3.3.2　アカゲザルを用いた1ヵ月間反復 IV/SC 投与毒性試験（IMI との併用投与試験）（TT #[redacted]-1124）[資料4.2.3.2.7: TT[redacted]1124]　評価資料

本試験の目的は、レレバクタムを IMI との併用でサルに約1ヵ月間投与したときの潜在的な毒性

及び TK プロファイルを評価することであった（TT #[redacted]-1124）[2.6.7.7E 項]。

アカゲザルを1群雌雄各3匹からなる2つの投与群に割り付けた。対照群の動物には、0.9%塩化ナトリウム水溶液を SC 及び IV 投与した。被験物質投与群の動物には、レレバクタム（37.5 mg/kg/日 IV 投与）と IMI（150 mg/kg/日；30 mg/kg/日での IV 投与及び120 mg/kg/日での SC 投与）を併用投与した。IMI の用量は MTD であり、PRIMAXIN®及びチエナム®／TIENAM®の申請を支持するために実施した IMI の試験と同じ投与方法で投与した。レレバクタムの用量は、RHD での臨床 IMI/レレバクタム曝露量比と同程度の IMI/レレバクタム曝露量比が得られるように設定した。

毒性評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量、心電図検査、眼科学的検査、臨床病理検査及び病理学的検査に基づいて行った。TK パラメータを算出するため、投与群及び対照群の動物から採取した血漿中のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチン濃度を測定した。

全例とも計画剖検時まで生存した。レレバクタムと IMI の併用投与群における被験物質関連の生前所見は、一般状態の変化及び尿検査の変化のみであった。一般状態の変化は、糞便の変化（無形及び液状便）、尿の着色及び投与後の流涎であった。非げっ歯類を用いた抗生物質（IMI を含む）の毒性試験において、薬理作用を介した正常な腸内細菌叢の変化に起因する胃腸不耐性は、よくみられる変化である。以前に IMI 単独投与で実施したサルの毒性試験において尿の褐色化がみられたが、それに関連する尿中の血液の存在又は腎の病理組織学的所見は認められなかった。

その他の一般状態の変化として、皮膚の弾力性低下（試験1～6日目）及び活動性低下（試験1日目）が、レレバクタムと IMI とを併用投与した雌サル1匹で観察された。これらの所見は発現頻度が低く（1匹のみ）、一過性であり、投与前から胃腸状態に変化がある可能性があったため、被験物質投与との関連性は不確かであった。この動物では2週間の試験前期間中に0.4 kg の異常な体重減少がみられた。被験物質投与前にみられたこの異常な体重減少が、試験1週目に観察された皮膚の弾力性低下及び活動性低下の発現に寄与した可能性がある。

レレバクタムと IMI の併用投与群における被験物質関連の尿検査所見として、トリコモナス、結晶及び軽度のタンパク質濃度増加が認められた。トリコモナスは、抗生物質による正常な細菌叢の変化によって日和見微生物が過剰増殖したためと考えられた。尿中結晶（紫色で針様かつ束状）が試験5週目に雄のみで観察されたが、同様の結晶は以前に IMI 単独で実施したサルを用いた毒性試験で認められた（TT #[redacted]-1034）[2.6.7.17 項]。軽度及び散発的な総蛋白濃度の増加（定量的アッセイにより測定）が、雄で試験2週目に、雌で試験5週目にみられ、軽度の尿マイクロアルブミンの増加が、IMI/レレバクタム群の雌1匹で試験5週目に認められた。潜在的な腎毒性を示唆する通常の尿検査での蛋白質の変化、BUN 及びクレアチニン値又は病理組織学的変化はみられなかったことから、これらの所見は有害ではないと考えられた。

被験物質関連の剖検所見又は病理組織学的変化は認められなかった。軽度の腎重量増加（対脳重量比で18%増加）がレレバクタムと IMI の併用投与群でみられたが、関連する病理組織学的変化は認められなかったことから、有害ではないと考えられた。同様の軽度の腎重量増加は、本試験施設で過去に実施したサルの IMI の毒性試験でも観察された[1.13.1のニ項]。

試験1日目及び試験4週目におけるレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの TK パラメータを[表 2.6.6-12]から[表 2.6.6-14]に示す。全身曝露量には大きな性差はみられなかったことから、

すべての TK パラメータは雌雄合算値で記載する。

表 2.6.6-12　血漿中レレバクタム TK パラメータ：試験 1 日及び試験 4 週目（TT #[redacted]-1124）

Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
Study Day 1			
All	575 ± 69.7	692 ± 25.7	0.017 ± 0.0
Study Week 4			
All	447 ± 30.2	664 ± 68.4	0.017 ± 0.0
IMI = Imipenem/Cilastatin; REL = Relebactam Drug concentrations in plasma from all control group animals were below the LLQ of the bioanalytical method (LLQ = 0.058). Values are the mean ± SEM following a dose of IMI 120 mg/kg/day (SC) followed by REL 37.5 mg/kg/day + IMI 30 mg/kg/day (IV)			

表 2.6.6-13　血漿中イミペネム TK パラメータ：試験 1 日及び試験 4 週目（TT #[redacted]-1124）

Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
Study Day 1			
All	1680 ± 190	948 ± 43.5	0.056 ± 0.039
Study Week 4			
All	1590 ± 88.9	1080 ± 56.2	0.21 ± 0.039
IMI = Imipenem/Cilastatin; REL = Relebactam Drug concentrations in plasma from all control group animals were below the LLQ of the bioanalytical method (LLQ = 0.333). Values are the mean ± SEM following a dose of IMI 120 mg/kg/day (SC) followed by REL 37.5 mg/kg/day + IMI 30 mg/kg/day (IV)			

表 2.6.6-14　血漿中シラスタチン TK パラメータ：試験 1 日及び試験 4 週目（TT #[redacted]-1124）

Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
Study Day 1			
All	955 ± 146	722 ± 42.6	0.017 ± 0.0
Study Week 4			
All	747 ± 45.8	756 ± 35.4	0.017 ± 0.0
IMI = Imipenem/Cilastatin; REL = Relebactam Drug concentrations in plasma from all control group animals were below the LLQ of the bioanalytical method (LLQ = 0.278). Values are the mean ± SEM following a dose of IMI 120 mg/kg/day (SC) followed by REL 37.5 mg/kg/day + IMI 30 mg/kg/day (IV).			

以上、本試験でみられた変化は有害ではなく、おおむね IMI に起因するものと考えられた。IMI（150 mg/kg/日）と併用投与したときのレレバクタムの NOAEL は37.5 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 447 μM·hr、C_{max} = 664 μM）であった。このように、サルにレレバクタムと IMI を併用投与しても相乗的又は相加的な毒性はみられなかった。

2.6.6.4　遺伝毒性試験 – レレバクタム単独

レレバクタムは、ICH S2[R1]ガイドライン「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」に従って実施した標準的な in vitro[2.6.7.8A 項]及び[2.6.7.8B 項]並びに in vivo[2.6.7.9 項]遺伝毒

性コアバッテリー試験において、変異原性又は遺伝毒性を示さなかった。In vitro で検討した最高濃度は、細胞毒性により制限された用量又はガイドライン上の最高用量であった。In vivo で検討した最高用量は、その試験条件下での MFD であり、MTD を上回っていた。

2.6.6.4.1　In vitro

2.6.6.4.1.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（TT #[redacted]-8003、TT #[redacted]-8012及び TT #[redacted]-8016）[資料4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016]　TT #[redacted]-8012及び TT #[redacted]-8016：評価資料

レレバクタムの潜在的な変異原性の評価を、*Salmonella typhimurium* の突然変異株（TA1535、TA97a、TA98及び TA100）及び *Escherichia coli* の変異株（WP2 uvrA pKM101）による細菌の突然変異試験系を用いて実施した（TT #[redacted]-8003、TT #[redacted]-8012及び TT #[redacted]-8016）[2.6.7.8A 項]。この試験系では、突然変異をヒスチジン要求株である *Salmonella* 試験菌株のヒスチジン原栄養株への復帰及びトリプトファン要求株である *E. coli* 試験菌株のトリプトファン原栄養株への復帰を指標として判定した。被験物質は、フェノバルビタール及び β-ナフトフラボン投与ラットから調製した肝ミクロソーム酵素活性化系（S-9）の存在下及び非存在下で検討した。被験物質は、検討した各菌株について、代謝活性化の存在下あるいは非存在下で3枚のプレートを用いて試験した。レレバクタムはジメチルスルホキシド（DMSO）の溶液として使用した。細菌を用いる探索的な復帰突然変異試験 TT #[redacted]-8003において、S-9存在下及び非存在下で検討した最終濃度は、30、100、300、1000、3000及び5000 µg/プレートであった。最初の試験（TT #[redacted]-8003）で明らかな生育阻害がみられたため、TT #[redacted]-8012及び TT #[redacted]-8016では高用量として3000 µg/プレートを選択し、より低用量として1000、300、100及び30 µg/プレートを設定した。

細菌を用いる探索的な復帰突然変異試験（TT #[redacted]-8003）の結果により、レレバクタムは対照と比較して復帰変異コロニーを2倍以上に増加させないことが示唆された。陽性対照化合物の2-アミノアントラセンは、予想通り、代謝活性化の存在下で TA97a、TA98及び WP2 uvrA pKM101の復帰変異コロニーを増加させた。診断的変異原性物質により、すべての試験菌株において、適切かつ菌株依存的な復帰変異コロニーの増加が示された。検討したいずれの濃度においても、プレート上に析出物は認められなかった。検討した WP2 uvrA pKM101以外のすべての試験菌株において、3000 µg/プレート以上の濃度で背景細菌叢の生育阻害がみられた。復帰変異コロニーの生育阻害が、1000 µg/プレート以上の濃度では検討したすべての菌株でみられ、300 µg/プレートの低濃度においても、TA100では代謝活性化の存在下及び非存在下で、WP2 uvrA pKM101では代謝活性化の存在下のみで認められた。

これらの陰性結果を確認するため、GLP 適用の2回目の変異原性試験（TT #[redacted]-8012）を実施した。最初の試験（TT #[redacted]-8003）でレレバクタムの毒性がみられたため、TT #[redacted]-8012試験では高用量として3000 µg/プレートを選択した。その結果、レレバクタムは対照と比較して復帰変異コロニーを2倍以上に増加させないことが確認された。陽性対照及び診断的変異原性物質は、S-9及び菌株に依存した適切な復帰変異コロニーの増加を示した。検討したいずれの濃度においても、プレ

ート上に析出物は認められなかった。検討したいずれの試験菌株においても、背景細菌叢の生育阻害が3000 µg/プレートの濃度でみられたが、プレートの測定を妨害しなかった。背景細菌叢の生育阻害は、1000 µg/プレート以上の濃度ではすべての試験菌株でみられ、300 µg/プレートの濃度では、代謝活性化存在下及び非存在下の TA100並びに代謝活性化存在下のみの TA97a で観察された。試験菌株 WP2 uvrA pKM101では、溶媒対照の復帰変異コロニー出現頻度が、有効な試験としての基準値から外れていた。このため、試験菌株 WP2 uvrA pKM101の結果は無効と判断し、この試験菌株のみを用いた再試験を実施した。

試験菌株 WP2 uvrA pKM101を用いた GLP 適用の再試験（TT #[redacted]-8016）の結果により、レレバクタムは対照と比較して復帰変異コロニーを2倍以上に増加させないことが確認された。陽性対照及び診断的変異原性物質は、S-9及び菌株に依存した復帰変異コロニーの適切な増加を示した。検討したいずれの濃度においても、プレート上に析出物は認められなかった。背景細菌叢の生育阻害はみられなかったが、復帰変異コロニーの生育阻害が、1000 µg/プレート以上の濃度では代謝活性化の存在下及び非存在下でみられ、300 µg/プレートでは代謝活性化非存在下のみで認められた。

レレバクタムは、異なる2つの試験で、いずれの試験菌株においても溶媒対照と比較して2倍以上の用量に関連した復帰変異コロニーの増加を誘導しなかったことから、この細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性は認められなかった。

2.6.6.4.1.2　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる in vitro 染色体異常試験（TT #[redacted]-8604、TT #[redacted]-8608及び TT #[redacted]-8614）[資料4.2.3.3.1.2: TT[redacted]8604_[redacted]8608_[redacted]8614] TT #[redacted]-8614：評価資料

レレバクタムの染色体異常誘発能の有無を、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（WBL サブクローン）を用いて評価した（TT #[redacted]-8604、TT #[redacted]-8608、TT #[redacted]-8016）[2.6.7.8B 項]。

レレバクタムを DMSO に溶解し、培地を用いて100倍（1% v/v）に希釈した。レレバクタムは、β-ナフトフラボン及びフェノバルビタール投与ラットの肝臓から調製した代謝活性化系（S-9）の存在下及び非存在下で検討した。染色体異常試験における用量範囲を設定するための用量設定試験を実施した。細胞毒性の評価を、細胞増殖抑制又は単層培養密度の低下及び細胞形態の異常により評価した。用量設定試験及び染色体異常試験は、2つの処理期間、すなわち S-9存在下又は非存在下での3時間処理及び S-9非存在下での連続処理（約20時間）で実施した。同時溶媒対照細胞は1% DMSO で処理した。陽性対照（S-9存在下ではシクロホスファミド、S-9非存在下ではマイトマイシン C）をおいた。処理開始の約20時間（約1.5正常細胞周期長）後に細胞を固定し、染色体異常を分析した。

標準操作手順書及び国際的試験ガイドラインに従い、本試験で検討する最高濃度は10 mM とした。用量設定試験 TT #[redacted]-8604では、検討した最高濃度の10 mM においても、析出及び増殖抑制は認められなかった。

最初の染色体異常試験（TT #[redacted]-8608）は技術的理由により中止された。

染色体異常試験 TT #[redacted]-8614において、S-9存在下及び非存在下（3時間処理）並びに S-9非存在下（20時間処理）で計測した最高濃度（10 mM）での20時間後の細胞増殖は、それぞれ同時溶媒

対照の107%、95%及び92%であった。3処理系とも、より低用量の2用量（8 mM 及び9 mM）でも染色体異常の計測を実施した。

本試験における S-9存在下及び非存在下での処理による結果は、限界用量（10 mM）まで陰性であった。陽性対照では、同時溶媒対照を上回る明らかな染色体異常の増加が誘導された。同時溶媒対照又は背景値と比較して、倍数性及び核内倍化の増加は認められなかった。

2.6.6.4.2　In vivo

2.6.6.4.2.1　ラット1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験で採取した骨髄を用いた小核試験（TT #[redacted]-8809）[資料4.2.3.3.2.1: TT[redacted]8809]　評価資料

1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験 TT #[redacted]-9822 [2.6.7.7A 項]で雌雄のラットから採取した骨髄多染性赤血球を用いて、レレバクタムの小核誘導能の有無を検討した（TT #[redacted]-8809）[2.6.7.9 項]。

毒性試験開始時に約6～7週齢であった雌雄の Crl:WI(HAN)ラットに、0.9%（w/v）塩化ナトリウム水溶液中のレレバクタム（50、150又は450 mg/kg/日）又は溶媒を、1日1回 IV 投与した。高用量は本溶媒に溶解したレレバクタムの IV 投与の MFD である。毒性及び曝露量のデータは TT #[redacted]-9822試験に記載した。

最終投与翌日にラットを安楽殺して骨髄を採取した。安楽殺時に採取した骨髄細胞のスライドを作製し、アクリジンオレンジで染色した。以前にマイトマイシン C を投与した雄ラットから作製した陽性対照スライドを、コード化したスライドに含めて観察した。溶媒投与群では雌雄各10匹、陽性対照物質の低及び高用量投与群では雄各4匹並びにレレバクタム投与群では1群雌雄各5匹のラットから採取したコード化したスライドを用いて、1匹当たり2000個の多染性赤血球（PCE）を小核（MN-PCE）について観察した。1匹当たり1000個の赤血球について、PCE 及び成熟正染性赤血球の出現頻度も記録した。

小核について観察したレレバクタムの用量は50、150及び450 mg/kg/日であった。試験結果は陰性であった。各レレバクタム投与群における MN-PCE の出現頻度は、一般的な溶媒対照の背景値範囲内（0.7～2.8 MN-PCE）であった。骨髄 PCE の出現頻度に対するレレバクタムの明らかな影響は認められなかった。

2.6.6.5　がん原性試験

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

2.6.6.6　　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1　　雌ラットを用いた IV 投与による受胎能及び TK 試験（TT #[redacted]-7400）[資料4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7400]　評価資料

F_0雌ラットにレレバクタムを交配前15日間、交配期間中及び妊娠7日まで1日1回急速 IV 投与したときの受胎能に対する潜在的な影響を評価した（TT #[redacted]-7400）[2.6.7.12A 項]。また、非妊娠雌ラットにレレバクタムを単回 IV 投与したときの TK プロファイルも検討した（TT #[redacted]-7400）。

Crl:CD(SD)ラットを1群雌28匹からなる3群に割り付け、レレバクタムを50、150又は450 mg/kg/日の用量で投与するとともに、24匹からなる1群には溶媒のみを投与した。投与速度は1匹当たり約2分とした。

毒性評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量並びに胸部及び腹部臓器に限定した剖検に基づいて実施した。15日間の投与後に、雌を無処置雄と1：1の比で最大20回、夜間に同居させた。交尾確認日を妊娠0日とした。妊娠15～17日に生存している雌を安楽殺して子宮内容物について胚・胎児生存性を検査し、黄体数を数えた。交尾能及び受胎能も評価した。非妊娠の対照群及びレレバクタム投与群のラットにおいて単回投与後に血漿中レレバクタム濃度を測定し、最終検体採取後にこれらの動物を安楽殺した。

被験物質関連の死亡及び一般状態の変化はみられず、母動物の平均体重増加量及び摂餌量にも変化は認められなかった。胸部及び腹部臓器には、被験物質関連の剖検所見はみられなかった。

いずれの用量においても、交尾能、受胎能及び胚・胎児生存性を指標とする被験物質関連の生殖毒性は認められなかった。

TK パラメータを[表 2.6.6-15]に示す。

表 2.6.6-15　雌ラットへの単回 IV 投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）（TT #[redacted]-7400）

Dose (mg/kg)[a]	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
50	272 ± 11.0	591 ± 22.8	0.050 ± NC
150	892 ± 26.9	1720 ± 36.2	0.050 ± NC
450	2780 ± 91.9	5680 ± 301	0.050 ± NC

NC = Not Calculated; REL = Relebactam; SE = Standard Error
a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.086 μM) of the bioanalytical method.

非妊娠雌ラットにレレバクタムを単回 IV 投与したときのレレバクタムの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} の平均値は、すべての投与群を通しておおむね用量比例性を示した。

これらの所見に基づくと、雌ラットの受胎能及び一般毒性に関する NOEL/NOAEL は、450 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 2780 μM·hr、C_{max} = 5680 μM）以上であった。

2.6.6.6.1.2　雄ラットを用いた IV 投与による受胎能及び TK 試験（TT #[redacted]-7410）[資料 4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7410]　評価資料

F_0雄ラットにレレバクタムを交配前15日間、交配期間中及び計画剖検前日まで1日1回（合計約6週間）急速 IV 投与したときの受胎能に対する潜在的な影響を評価した（TT #[redacted]-7410）[2.6.7.12B 項]。また、雄ラットにレレバクタムを単回 IV 投与したときの TK プロファイルも検討した。

Crl:CD(SD)ラットを1群雄28匹からなる3群に割り付け、レレバクタムを50、150又は450 mg/kg/日の用量で投与するとともに、雄24匹からなる1群には溶媒のみを投与した。投与速度は1匹当たり2分以上とした。

雄の毒性評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量、交尾能、生殖能、精子数及び精子運動性の評価、精巣重量、胸部及び腹部臓器の剖検並びに精巣及び精巣上体の病理組織学的検査に基づいて実施した。交尾能及び生殖能の評価として、15日間の投与後に、雄を無処置雌と1：1の比で同居させた。雌の生死確認を毎日実施し、一般状態観察及び体重測定を行った。妊娠15～17日にすべての雌を安楽殺して子宮内容物について胚・胎児生存性を検査し、黄体数を数えた。単回投与後の対照群及びレレバクタム投与群の雄ラットにおける血漿中レレバクタム濃度を測定し、最終検体採取後にこれらの動物を安楽殺した。

全動物が計画剖検時まで生存した。レレバクタム関連の一般状態の変化及び摂餌量への影響は認められなかった。

450 mg/kg/日群では、試験1～3週目の交配前期間中に、一過性かつ有害ではないレレバクタム関連の平均体重増加量の減少（対照群を26%下回る）が認められた。その他の用量では、雄におけるレレバクタム関連の体重変化はみられなかった。

いずれの用量においても、交尾能、受胎能、胚・胎児生存性及び精子解析を指標とするレレバクタム関連の生殖毒性は認められなかった。レレバクタム関連の剖検所見及び精巣重量の変化はみられなかった。また、450 mg/kg/日群では精巣及び精巣上体の病理組織学的所見は認められなかった。

TK パラメータを[表 2.6.6-16]に示す。

表 2.6.6-16　雄ラットへの単回 IV 投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）（TT #[redacted]-7410）

Dose (mg/kg)[a]	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
50	285 ± 32.0	397 ± 125	0.050 ± NC
150	986 ± 24.5	1490 ± 26.9	0.050 ± NC
450	3210 ± 164	4680 ± 358	0.050 ± NC

NC = Not Calculated; REL = Relebactam; SE = Standard Error
a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.086 µM) of the bioanalytical method.

単回投与後のレレバクタムの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$）及び C_{max} の平均値は、すべての投与群でおおむね用量比例性を示していた。

以上、雄の受胎能に関する NOEL は450 mg/kg/日以上であり、交配前期間中に一過性かつ有害ではない体重増加量の減少がみられたことから、一般毒性に関する NOEL は150 mg/kg/日であった。一般毒性及び受胎能に関する NOAEL は450 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$＝3210 μM·hr、C_{max}＝4680 μM）以上であった。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　妊娠マウスを用いた SC 投与による予備発生毒性試験（TT #[redacted]-7021及び TT #[redacted]-7022）[資料4.2.3.5.2.1: TT[redacted]7021] [資料4.2.3.5.2.2: TT[redacted]7022]　参考資料

レレバクタムの潜在的な発生毒性を、マウスを用いて妊娠6～15日の SC 投与により評価した（TT #[redacted]-7021）[2.6.7.11 項]。このマウスを用いて先に実施した予備的な SC 投与発生毒性試験において、レレバクタム投与と関連はないものの、妊娠率が予想外に低かったため、2回目の試験（TT #[redacted]-7022）[2.6.7.11 項]を実施した。

TT #[redacted]-7021試験では、雌の Crl:CD1 (ICR)マウスを、妊娠0日（交尾確認日）に、1群8匹の推定妊娠雌からなる4群に割り付けた。妊娠6日から15日まで、雌に0.9%塩化ナトリウム水溶液中のレレバクタムを80、200又は450 mg/kg/日で、若しくは溶媒のみを投与した。TT #[redacted]-7022試験では、雌の Crl:CD1(ICR)マウスを、妊娠0日（交尾確認日）に、1群10匹の推定妊娠雌からなる3群に割り付けた。妊娠6日から15日まで、雌に0.9%塩化ナトリウム水溶液中のレレバクタムを80又は450 mg/kg/日で、若しくは溶媒のみを投与した。

母動物の毒性評価は、死亡、一般状態観察、体重及び摂餌量に基づいて行った。妊娠18日にすべての雌を安楽殺して子宮内容物を検査した。さらに黄体数を計数し胎盤の形態を肉眼的に観察した。発生毒性の評価は、胚・胎児生存性並びに胎児の体重、性比、外表検査及び内臓検査に基づいて行った。

いずれの試験のすべての用量においても、被験物質関連の死亡は認められなかった。TT #[redacted]-7021試験では、対照群を含むすべての群で2～4匹が非妊娠であった。この低い妊娠率は被験物質とは無関係であった。

いずれの試験においても、被験物質関連の一般状態の変化はみられず、母動物の平均摂餌量の変化も認められなかった。TT #[redacted]-7021試験では、450 mg/kg/日群における妊娠6～16日の平均母動物体重増加量に、軽度であり有害ではない被験物質関連の減少（対照群を18%下回る）がみられた。

いずれの用量においても、発生毒性の所見は認められなかった。

これらの所見に基づき、以後に実施するマウスを用いた発生毒性試験の高用量として450 mg/kg/日が推奨された。

2.6.6.6.2.2　マウスを用いた SC 投与による胚・胎児発生に関する試験及び TK 試験（TT #[redacted]-7330）[資料4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7330]　評価資料

レレバクタムの潜在的な発生毒性を、マウスを用いて妊娠6日から17日までの SC 投与により評価した（TT #[redacted]-7330）[2.6.7.13A 項]。また、レレバクタムの TK プロファイルを妊娠13日に評価した。

妊娠0日（交尾確認日）に、妊娠が推定される雌の Crl:CD1(ICR)マウスを、1群28匹からなる3つのレレバクタム投与群及び24匹からなる1つの対照群に割り付けた。妊娠6日から17日までの期間に、雌に0.9%塩化ナトリウム水溶液中のレレバクタム（80、200又は450 mg/kg/日の用量）又は溶媒のみを投与した。

母動物毒性の評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量並びに胸部及び腹部臓器に限定した剖検により行った。血漿中レレバクタム濃度の測定を、妊娠13/14日にレレバクタム投与群及び対照群の雌マウスから採取した検体を用いて実施した。これらの動物は最終検体採取後に安楽殺した。妊娠18日にすべての雌（1群20匹）を安楽殺し、子宮内容物を検査した。黄体数を計数し、胎盤の形態を肉眼的に観察した。発生毒性の評価は、胚・胎児生存性並びに胎児の体重、性比、外表検査、内臓検査、頭部冠状断面検査及び骨格検査に基づいて行った。

いずれの用量においても、被験物質関連の死亡、一般状態の変化、平均母動物体重増加量及び平均母動物摂餌量の変化はみられず、母動物の胸部及び腹部臓器の肉眼的観察においても変化は認められなかった。

いずれの用量においても、発生毒性の所見は認められなかった。

レレバクタムの TK パラメータを[表 2.6.6-17]に示す。

表 2.6.6-17　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：妊娠 13 日（TT #[redacted]-7330）

Dose (mg/kg/day)[a]	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
80	493 ± 27.9	297 ± 20.1	0.33 ± NC
200	1070 ± 58.5	654 ± 45.2	0.083 ± NC
450	2220 ± 89.7	1500 ± 112	0.083 ± NC

NC = Not Calculated; REL = Relebactam; SE = Standard Error
a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.086 μM) of the bioanalytical method.

本試験の結果に基づくと、母動物毒性及び発生毒性に関する NOEL/NOAEL は、いずれも 450 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 2220 μM·hr、C_{max} = 1500 μM）以上であった。

2.6.6.6.2.3　妊娠ラットを用いた IV 投与による予備発生毒性試験（TT #[redacted]-7031）[資料4.2.3.5.2.4: TT[redacted]7031]　参考資料

レレバクタムの潜在的な発生毒性及び TK プロファイルを、ラットを用いて、妊娠6日から20日までの1日1回急速 IV 投与により評価した（TT #[redacted]-7031）[2.6.7.11 項]。

妊娠0日（交尾確認日）に、妊娠が推定される雌の Crl:CD(SD)ラットを、1つの対照群（11匹）

及び4つのレレバクタム投与群（各14匹）に割り付けた。妊娠6日から20日までの期間に、雌に0.9%塩化ナトリウム水溶液中のレレバクタム（50、150、300又は450 mg/kg/日の用量）又は溶媒のみを投与した。投与は尾静脈から行い、投与速度は約2分／匹とした。

母動物毒性の評価は、死亡、一般状態観察、体重及び摂餌量に基づいて行った。血漿中レレバクタム濃度を、妊娠15日に対照群及び投薬群の雌ラットから採取した検体を用いて測定し、これらの動物は最終検体採取後に安楽殺した。妊娠21日に残りの雌全動物（1群8匹）を安楽殺し、子宮内容物を検査した。黄体数を数え、胎盤の形態を肉眼的に観察した。発生毒性の評価は、胚・胎児生存性並びに胎児の体重、性比、外表検査、内臓検査及び骨格検査に基づいて行った。骨格検査はアリザリンレッド染色標本及びマイクロ CT スキャン標本を用いて実施した。

いずれの用量においても、被験物質関連の死亡はみられず、母動物毒性及び発生毒性も認められなかった。

TK パラメータを[表 2.6.6-18]に示す。

表 2.6.6-18　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：妊娠 15 日（TT #[redacted]-7031）

Dose (mg/kg/day)[a]	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
50	284 ± 18.9	397 ± 34.9	0.050 ± NC
150	780 ± 24.9	1230 ± 79.7	0.050 ± NC
300	1500 ± 47.5	2610 ± 69.0	0.050 ± NC
450	2090 ± 311	3670 ± 107	0.050 ± NC

NC = Not Calculated; SE = Standard Error
a　Drug concentrations in plasma from all control group animals were below the LLQ (LLQ = 0.086 μM) of the bioanalytical method.

妊娠15日におけるレレバクタムの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} の平均値は、すべての投与群でおおむね用量比例性を示した。

これらの所見に基づくと、いずれのレレバクタム投与群においても、母動物毒性及び発生毒性は示唆されなかった。その後に実施するラットを用いた発生毒性試験の高用量として、450 mg/kg/日が推奨された。

2.6.6.6.2.4　ラットを用いた IV 投与による胚・胎児発生に関する試験及び TK 試験（TT #[redacted]-7320）[資料4.2.3.5.2.5: TT[redacted]7320]　評価資料

レレバクタムの潜在的な発生毒性を、ラットを用いて妊娠6日から20日までの IV 投与により評価した。また、レレバクタムの TK プロファイルを妊娠15日に評価した（TT #[redacted]-7320）[2.6.7.13B 項]。

交配させた Crl:CD(SD)ラット（交尾確認日を妊娠0日とする）を、1群雌28匹からなる3つのレレバクタム投与群及び雌24匹からなる1つの対照群に割り付けた。妊娠6日から20日までの期間に、雌に0.9%塩化ナトリウム水溶液中のレレバクタム（50、150又は450 mg/kg/日の用量）又は溶媒のみを投与した。投与速度は約2分／匹とした。

母動物毒性の評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量並びに胸部及び腹部臓器に限定した

剖検に基づいて行った。血漿中レレバクタム濃度の測定を、妊娠15/16日にレレバクタム投与群及び対照群の雌ラットから採取した検体を用いて実施した。これらの動物は最終検体採取後に安楽殺した。妊娠21日に生存するすべての雌（1群18～20匹）を安楽殺し、子宮内容物を検査した。黄体数を数え、胎盤の形態を肉眼的に観察した。発生毒性の評価は、胚・胎児生存性並びに胎児の体重、性比、外表検査、内臓検査、頭部冠状断面検査及び骨格検査に基づいて行った。骨格検査はアリザリンレッド染色標本及びマイクロ CT スキャン標本を用いて実施した。

いずれの用量においても、被験物質関連の死亡、一般状態の変化、平均母動物体重及び平均母動物摂餌量の変化はみられず、母動物の胸部及び腹部臓器の肉眼的観察においても変化は認められなかった。

いずれの用量においても、発生毒性を示唆する所見は認められなかった。

レレバクタムの TK パラメータを[表 2.6.6-19]に示す。

表 2.6.6-19　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：妊娠 15 日（TT #[redacted]-7320）

Dose (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
50	255 ± 9.08	420 ± 116	0.050 ± NC
150	761 ± 62.0	1590 ± 101	0.050 ± NC
450	2800 ± 161	5440 ± 402	0.050 ± NC

NC = Not Calculated; REL = Relebactam; SE = Standard Error
REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.086 μM) of the bioanalytical method.

妊娠15日におけるレレバクタムの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} の平均値は、すべてのレレバクタム投与群でおおむね用量比例性を示した。

本試験の結果に基づくと、母動物毒性及び発生毒性に関する NOEL/NOAEL は450 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 2800 μM·hr、C_{max} = 5440 μM）以上であった。

2.6.6.6.2.5　ウサギを用いた4日間 IV 投与による探索的忍容性及び TK 試験（TT #[redacted]-7023）[資料4.2.3.5.2.6: TT[redacted]7023]　参考資料

本試験の目的は、レレバクタムをウサギに1日1回、4日間 IV 投与したときの忍容性及び TK プロファイルを評価することであった（TT #[redacted]-7023）[2.6.7.11 項]。

20匹のニュージーランドホワイトウサギ（17週齢）を、1群雌雄各2匹からなる5群に割り付けた。ウサギに0.9%塩化ナトリウム水溶液中のレレバクタム（25、75、225又は450 mg/kg/日の用量）又は溶媒のみを投与した。これらの用量での IV 投与を、ポンプを用いて5 mL/分の速度（約4～6分で注入）で実施した。

忍容性の評価は、死亡、一般状態観察、ケージ受皿観察、体重及び推定摂餌量（給餌器内に残った飼料に基づく）に基づいて行った。被験物質投与群のウサギにおける血漿中レレバクタム濃度を測定した。試験終了後にウサギを安楽殺して廃棄した。

全動物が試験終了時まで生存した。いずれの群においても、一般状態の変化及びケージ受皿の変化は認められなかった。体重及び摂餌量には被験物質関連の変化は認められなかった。

レレバクタムの TK パラメータを[表 2.6.6-20]に示す。

表 2.6.6-20　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：試験 4 日目（TT #[redacted]-7023）

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
25	Female	239 ± ID	306 ± ID	0.050 ± ID
	Male	187 ± ID	222 ± ID	0.050 ± ID
	All	213 ± 15.5	264 ± 27.9	0.050 ± 0.0
75	Female	934 ± ID	977 ± ID	0.050 ± ID
	Male	638 ± ID	804 ± ID	0.050 ± ID
	All	786 ± 85.7	891 ± 53.6	0.050 ± 0.0
225	Female	2640 ± ID	2610 ± ID	0.050 ± ID
	Male	2150 ± ID	2450 ± ID	0.050 ± ID
	All	2400 ± 143	2530 ± 101	0.050 ± 0.0
450	Female	7870 ± ID	6160 ± ID	0.050 ± ID
	Male	6210 ± ID	6310 ± ID	0.050 ± ID
	All	7040 ± 573	6240 ± 232	0.050 ± 0.0
ID = Insufficient Data; SE = Standard Error				

レレバクタムの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} には一貫した大きな（2倍以上の）性差はみられなかったことから、TK 結果については雌雄合算値を記載した。試験4日目の全身曝露量及び C_{max} は、25～225 mg/kg/日の用量間ではおおむね用量比例性を示しており、225～450 mg/kg/日の用量間では用量比をわずかに上回った。

以上、レレバクタムを0、25、75、225又は450 mg/kg/日の用量でウサギに1日1回、4日間 IV 投与したときの忍容性は良好であった。

2.6.6.6.2.6　ウサギを用いた IV 投与による胚・胎児発生に関する試験及び TK 試験（TT #[redacted]-7200及び TT #[redacted]-7208）[資料4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200]　評価資料

本試験の目的は、レレバクタムのウサギにおける潜在的な発生毒性を妊娠7日から20日までの IV 投与により評価するとともに、妊娠15日の母動物におけるレレバクタムの TK プロファイルを検討することであった。一日に規定された容量及び注入速度で IV 投与が可能なウサギの数が限られていたため、試験は2つのパート［TT #[redacted]-7200及び TT #[redacted]-7208（TK）］に分けて実施した。これら2試験で得られたデータを TT #[redacted]-7200 [2.6.7.13C 項]として報告する。

交配させた雌のニュージーランドホワイトウサギ（交尾確認日を妊娠0日とする）を、1群23匹の推定妊娠雌からなる4群に割り付けた。試験開始時の動物は約25週齢であった。妊娠7日から20日まで、雌に0.9%塩化ナトリウム水溶液中のレレバクタム（35、275又は450 mg/kg/日の用量）又は溶媒のみを投与した。IV 投与は、ポンプを用いて5 mL/分の速度で実施した。

母動物毒性の評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量並びに胸部及び腹部臓器に限定した剖検に基づいて行った。すべての群の一部のウサギから妊娠15日に採取した検体について、血漿中レレバクタム濃度を測定した。妊娠28日に生存雌全動物を安楽殺し、子宮内容物を検査した。

発生毒性の評価を、胚・胎児生存性（妊娠雌1匹当たりの黄体数、着床数及び生存胎児数により評価）並びに胎児の体重、性比、外表検査、頭部冠状断面検査、内臓検査及び骨格検査に基づいて実施した。胎盤の肉眼的形態も評価した。

いずれの群においても、レレバクタム関連の死亡は認められなかった。レレバクタム関連の一般状態の変化は、すべての用量で観察された変化ではあるが、尿の着色（オレンジ色）がみられたウサギの発現頻度の用量依存的な増加のみであった。この変化は275及び450 mg/kg/日群の大半の動物並びに35 mg/kg/日群の1匹にみられ、その持続期間は1日から約2週間の範囲であった。尿の着色は以前に実施した試験においてレレバクタムの240 mg/kg/日の用量を投与したウサギでもみられたが（TT #[redacted]-7060）[2.6.7.17 項]、それに関連する尿中の血液及び腎臓の病理組織学的所見は認められなかった。母動物の平均体重、体重増加量及び摂餌量にはレレバクタム関連の変化はみられず、レレバクタムに関連した母動物の剖検所見も認められなかった。

いずれの群においても、胚・胎児生存性、胎児の性比、体重並びに外表検査、頭部冠状断面検査、内臓検査及び骨格検査でレレバクタム関連の変化はみられなかった。レレバクタム関連の胎盤の異常は認められなかった。

妊娠15日の TK パラメータの平均値を[表 2.6.6-21]に示す。

表 2.6.6-21　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：妊娠 15 日（TT #[redacted]-7200, TT #[redacted]-7208）

Dose (mg/kg/day)[a]	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
35	427 ± 16.0	560 ± 33.8	0.050 ± 0.0
275	4540 ± 329	3910 ± 77.0	0.050 ± 0.0
450	9490 ± 610	7200 ± 302	0.050 ± 0.0

REL = Relebactam; SE = Standard Error
a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0861 µM) of the bioanalytical method.

妊娠15日のレレバクタムの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は、3つのレレバクタム投与群のいずれにおいても用量比を上回っており、レレバクタムの C_{max} はすべての用量でおおむね用量比例性を示した。

これらの結果に基づくと、母動物及び発生への影響に関する NOEL は、それぞれ35 mg/kg/日未満（尿の変色のみに基づく）及び450 mg/kg/日以上であった。母動物毒性及び発生毒性に関する NOAEL は、450 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 9490 µM·hr、C_{max} = 7200 µM）以上であった。

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

2.6.6.6.3.1　ラットを用いた IV 投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（TT #[redacted]-7050）[資料4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7050]　評価資料

レレバクタムを F_0雌ラットに妊娠6日から分娩後20日まで IV 投与したときの F_1世代の発生、成長、行動、生殖能及び受胎能に対する影響の有無を検討するとともに、妊娠15日の母動物におけるレレバクタムの TK プロファイルを評価した（TT #[redacted]-7050）[2.6.7.14 項]。

交配させた雌の Crl:CD(SD)ラット（交尾確認日を妊娠0日とする）を、1群24匹の推定妊娠雌からなる4群に割り付けた。試験開始時の動物は約10週齢であった。妊娠6日から分娩後20日まで、雌に0.9%塩化ナトリウム水溶液中のレレバクタム（65、200又は450 mg/kg/日の用量）又は溶媒のみを投与した。溶液の投与は、ポンプを用いて1匹当たり2分以上かけて実施した。

母動物毒性の評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量並びに胸部及び腹部臓器に限定した剖検に基づいて行った。妊娠15日に対照群及びレレバクタム投与群の一部のラット（1群4匹）から採取した検体を用いて、血漿中レレバクタム濃度を測定した。離乳前の F_1の発達の評価は、死亡、外表検査、体重及び一般状態観察に基づいて行った。離乳後の F_1の発達の評価は、死亡、一般状態観察、体重、発達徴候、行動検査（受動回避、聴覚性驚愕反応、オープンフィールド運動活性）及び生殖能に基づいて行った。

いずれの用量においても、レレバクタムに関連した F_0及び F_1世代の死亡は認められず、F_0世代の一般状態の変化及び剖検所見や平均母動物体重及び平均摂餌量の変化もみられなかった。

いずれの用量においても、F_1世代の着床後生存率、出生児外表検査、死亡、一般状態観察、体重、発達徴候（膣開口及び包皮分離）、行動検査（受動回避、聴覚性驚愕反応、オープンフィールド運動活性）、生殖能又は受胎能には、レレバクタム関連の変化は認められなかった。

妊娠15日における TK パラメータの平均値を[表 2.6.6-22]に示す。

表 2.6.6-22　F_0雌ラットにおける血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：妊娠 15 日（TT #[redacted]-7050）

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
65	Female	393 ± 10.3	771 ± 17.7	0.050 ± 0.0
200		1360 ± 85.1	2220 ± 52.6	0.050 ± 0.0
450		3020 ± 62.3	5380 ± 101	0.050 ± 0.0

REL = Relebactam; SE = Standard Error
REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0861 µM) of the bioanalytical method.

妊娠15日におけるレレバクタムの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max}は、検討した用量範囲でおおむね用量比例性を示した。

これらの結果に基づくと、F_0の母動物毒性及び F_1の発生毒性に関する NOEL/NOAEL は 450 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 3020 µM·hr、C_{max} = 5380 µM）以上であった。

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

2.6.6.6.4.1　幼若ラットを用いた SC 及び IV 投与による探索的用量設定毒性及び TK 試験（TT #[redacted]-7025）[資料4.2.3.5.4.1: TT[redacted]7025]　参考資料

本試験の目的は、後に実施する幼若ラットを用いた毒性試験におけるレレバクタムの用量を設定するとともに、幼若ラットにおけるレレバクタムの TK プロファイルを検討することであった（TT #[redacted]-7025）[2.6.7.11 項]。レレバクタムを生後14日から34日まで1日1回 SC 投与（肩甲骨間部

位）し、生後35日から剖検前日（生後56日又は57日）まで IV 投与（尾静脈内）した。

Crl:WI(Han)ラットを1群雌雄各20匹からなる3群に割り付け、0.9%塩化ナトリウム水溶液中のレレバクタムを65、200又は450 mg/kg/日で投与するとともに、雌雄各12匹からなる1つの対照群に溶媒のみを投与した。各投与群はそれぞれ母動物3匹分の哺育児（対照群）又は5匹分の哺育児（レレバクタム投与群）［それぞれ雌雄各4匹（いずれも里子哺育児）］からなる。各母動物の哺育児は異なった同腹児からの児で構成され、同性の同腹児は存在しなかった。各母動物の哺育児には、同じ投与量又は溶媒のみを投与した。ラットは試験開始時に14日齢であり、生後21日に離乳させた。投与容量は全動物とも10 mL/kg とした。IV 投与時の注入速度は1匹当たり2分以上とした。

毒性評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量並びに臨床病理及び病理学的検査（血液学的検査、血清生化学的検査、剖検、脳、腎臓及び肝臓の器官重量並びに腎臓、肝臓及び投与部位とその所属リンパ節に限定した病理組織学的検査）に基づいて行った。被験物質投与群の一部の動物から生後34及び52日に採取した検体を用いて、血漿中レレバクタム濃度を測定した。

レレバクタムに関連した死亡、一般状態の変化若しくは平均体重増加量、摂餌量又は臨床検査パラメータの変化は認められなかった。被験物質に関連する最終体重、器官重量、剖検所見又は病理組織学的所見はみられなかった。反復 IV 投与に関連する病理組織学的所見として、投与部位の出血、血管周囲の炎症及び血管内血栓が、対照群とレレバクタム投与群において同程度の発現頻度で観察された。これらの所見は IV 投与手技に起因すると考えられた。

生後34及び52日の TK パラメータの平均値を[表 2.6.6-23]及び[表 2.6.6-24]に示す。

表 2.6.6-23　血漿中レレバクタム TK パラメータ：生後 34 日（TT #[redacted]-7025）

Day	Route	Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
34	SC	65	Female	189 ± 17.1	216 ± 12.8	0.50 ± NC
			Male	213 ± 14.0	228 ± 4.36	0.50 ± NC
			All	201 ± 11.0	222 ± 6.65	0.50 ± NC
		200	Female	472 ± 45.9	455 ± 73.3	0.50 ± NC
			Male	570 ± 16.4	579 ± 19.2	0.50 ± NC
			All	521 ± 29.6	517 ± 42.2	0.50 ± NC
		450	Female	1260 ± 116	1320 ± 158	0.50 ± NC
			Male	1420 ± 77.2	1370 ± 150	0.50 ± NC
			All	1340 ± 69.2	1340 ± 101	0.50 ± NC
NC = Not calculated						

表 2.6.6-24　　血漿中レレバクタム TK パラメータ：生後 52 日（TT #[redacted]-7025）

Day	Route	Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
52	IV Bolus	65	Female	329 ± 38.1	537 ± ID	0.050 ± NC
			Male	316 ± 4.54	544 ± 21.4	0.050 ± NC
			All	325 ± 21.1	542 ± 15.2	0.050 ± NC
		200	Female	906 ± 134	1210 ± 127	0.050 ± NC
			Male	1750 ± 504	2640 ± 1050	0.25 ± NC
			All	1330 ± 292	1730 ± 594	0.25 ± NC
		450	Female	2470 ± 388	3690 ± ID	0.050 ± NC
			Male	2310 ± 184	4200 ± 782	0.050 ± NC
			All	2400 ± 216	4000 ± 460	0.050 ± NC
ID = Insufficient data; NC = Not calculated						

生後34及び52日におけるレレバクタムの全身曝露量及び C_{max} の平均値には、一貫した大きな性差は認められなかった。レレバクタムの全身曝露量及び C_{max} の平均値は、いずれの生後日においても、検討した用量範囲でおおむね用量比例性を示した。生後52日における IV 投与後のレレバクタムの全身曝露量及び C_{max} は、生後34日の SC 投与後と比較して約2～3倍高かった。

以上、幼若ラットを用いたその後の試験の高用量として450 mg/kg/日が推奨された。

2.6.6.6.4.2　　幼若ラットを用いた SC 及び IV 投与による毒性及び TK 試験（TT #[redacted]-7090）[資料4.2.3.5.4.2: TT[redacted]7090]　評価資料

本試験の目的は、幼若ラットにレレバクタムを生後3週から9週まで投与したときの発達及び成長への潜在的な影響を評価し、生後9週におけるレレバクタムの TK プロファイルを検討するとともに、特定された毒性の回復プロファイルを約4週間の休薬期間により評価することであった（TT #[redacted]-7090）[2.6.7.15 項]。

Crl:WI(Han)ラット（14日齢）を1群雌雄各12匹又は20匹からなる4群に割り付け、0.9%塩化ナトリウム水溶液中のレレバクタム（65、200又は450 mg/kg/日）又は溶媒のみを、生後14日から34日まで1日1回急速 SC 投与（肩甲骨間部位）し、生後35日から56日又は57日（生後9週目）まで IV 投与（尾静脈内）した。1群雌雄各12匹を生後56日又は57日の投与期間終了時に剖検し（中間剖検）、対照群及び450 mg/kg/日群の雌雄各8匹を、約4週間の休薬期間後の生後85日に剖検した（最終剖検）。投与容量は全動物とも10 mL/kg とし、IV 投与時の注入速度は1匹当たり2分以上とした。各投与群はそれぞれ母動物3匹分の哺育児（65及び200 mg/kg/日群）又は5匹分の哺育児（対照群及び450 mg/kg/日群）［それぞれ雌雄各4匹（いずれも里子哺育児）］からなる。各母動物の哺育児は異なった同腹児からの児で構成され、同性の同腹児は存在しなかった。各母動物の哺育児には、同じ投与量又は溶媒のみを投与した。ラットは生後21日に離乳させた。

毒性評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量、発達徴候、大腿骨長（中間及び最終剖検時）、臨床病理及び病理学的検査（血液学的検査、血清生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学

的検査）に基づいて行った。対照群及び被験物質投与群の一部の動物から生後9週に採取した検体を用いて、血漿中レレバクタム濃度を測定した。

レレバクタム関連の死亡、一般状態の変化若しくは平均体重、摂餌量、発達徴候（膣開口及び包皮分離）、大腿骨長又は臨床検査パラメータの変化は認められなかった。被験物質関連の器官重量、剖検又は病理組織学的変化はみられなかった。被験物質の IV 投与に関連する病理組織学的所見は対照群ラットの所見と類似しており、連日の反復投与に関連する軽度の局所的外傷に一致するものであったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

生後56/57日の TK パラメータの平均値を[表 2.6.6-25]に示す。

表 2.6.6-25　血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）：生後 56/57 日（TT #[redacted]-7090）

Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
65	Female	286 ± 19.2	536 ± 15.6	0.050 ± NC
	Male	298 ± 10.9	532 ± 28.7	0.050 ± NC
	All	292 ± 9.30	534 ± 15.1	0.050 ± NC
200	Female	970 ± 42.5	1930 ± 88.9	0.050 ± NC
	Male	995 ± 28.2	1870 ± 19.1	0.050 ± NC
	All	983 ± 24.6	1900 ± 43.7	0.050 ± NC
450	Female	2240 ± 187	3990 ± 188	0.050 ± NC
	Male	2470 ± 98.7	3840 ± 419	0.050 ± NC
	All	2350 ± 106	3920 ± 215	0.050 ± NC

NC = Not Calculated; REL = Relebactam; SE = Standard Error
a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0861 μM) of the bioanalytical method.

すべての TK 結果は雌雄合算値で記載した。全体として、生後56/57日におけるレレバクタムの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} は、3つのレレバクタム投与群を通しておおむね用量比例性を示した。

以上の結果から、NOEL/NOAEL は450 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 2350 μM·hr、C_{max} = 3920 μM）以上であった。

2.6.6.7　局所刺激性試験 – レレバクタム単独

IV 投与部位における局所刺激性を、ラット及びサルを用いた反復 IV 投与毒性試験の一環として評価した。IV 投与部位における被験物質関連の変化は、検討した最高濃度（45 mg/mL）まで認められなかった。

さらに、労働安全プログラムをサポートするためのレレバクタムの刺激性評価を、ウシ摘出角膜混濁及び透過性試験（TT #[redacted]-7802）[2.6.7.16 項]並びにウサギを用いた急性皮膚刺激性／腐食性試験（TT #[redacted]-7803）[2.6.7.16 項]で評価した。これらの試験を以下に要約する。

2.6.6.7.1　　ウシ摘出角膜混濁及び透過性試験（TT #[redacted]-7802）

[資料4.2.3.6.1: TT[redacted]7802]　参考資料

本試験の目的は、ドレイズ法の代替法を用いて眼刺激性の有無を検討することであった（TT #[redacted]-7802）[2.6.7.16 項]。レレバクタムの20%懸濁液を、5枚のウシ角膜上皮に32°C で4時間適用した。ウォッシュアウト期間後に混濁度を測定し、フルオレセインナトリウム透過性を検討した。本試験において、レレバクタムは非刺激物に分類された。

2.6.6.7.2　　ウサギを用いた急性皮膚刺激性／腐食性試験（TT #[redacted]-7803）

[資料4.2.3.6.2: TT[redacted]7803]　参考資料

本試験の目的は、レレバクタムをウサギの皮膚に適用したときの刺激性又は腐食性変化の有無を検討することであった（TT #[redacted]-7803）[2.6.7.16 項]。被験物質（0.5 g、蒸留水）を3匹のニュージーランドホワイトウサギ（雄2匹、雌1匹）の無傷の皮膚部位（6 cm^2）1ヵ所に4時間適用し、半閉塞包帯法で覆った。被験物質を皮膚に接触させた状態で4時間おいた後、覆いを除去した。パッチ除去の1、24、48及び72時間後に紅斑及び浮腫を採点した。これらの時点で、皮膚の潰瘍形成及び壊死並びに組織破壊の有無についても評価した。それぞれの皮膚観察期間において、動物の死亡を確認し、毒性学的及び薬理学的変化を観察した。変法により一次刺激指数を算出した。試験前及び安楽殺時に体重を測定した。

試験を通して紅斑及び浮腫は認められなかった。異常な一般状態の変化はみられなかった。すべての動物で試験終了時までに体重が増加した。

変法による一次刺激指数は0であった。米国環境保護庁標準評価手順皮膚分類システムによると、レレバクタムはおおむね刺激性なし（無視しうる）と判断された。

2.6.6.8　　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　　免疫原性／抗原性試験

ラット3ヵ月間反復投与毒性試験（TT #[redacted]-1003）[資料4.2.3.2.3: TT[redacted]1003] [2.6.7.7B 項]において、耳の赤色化が450/300 mg/kg 群で概して試験1～3日目に観察された。この群のラットでは、アナフィラキシー反応を示唆する臨床病理検査の変化及び対応するその他の一般状態の変化（すなわち、他の部位の皮膚赤色化若しくは腫脹、流涎、呼吸困難又はその他の行動変化）は認められなかった。また、通常の反復投与毒性試験において、レレバクタムにより誘導された抗原性に起因すると考えられる所見及び変化はみられなかった。このため、免疫原性／抗原性の評価は実施しなかった。

2.6.6.8.2　　免疫毒性試験

通常の反復投与毒性試験[2.6.6.3 項]においてレレバクタムの免疫毒性を示唆する所見はみられず、免疫毒性リスクのエビデンスも認められなかった。このため、ICH S8ガイドライン「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」に従い、更なる免疫毒性試験は実施しなかった。反復投

与毒性試験の結果において自己免疫性及び炎症性の毒性変化はみられず、リンパ組織の毒性変化も認められなかった。これらの試験において、血液学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査結果を総合的に評価すると、レレバクタムには免疫毒性に関する懸念はないと考えられた。

労働安全プログラムをサポートする目的でマウスを用いた局所リンパ節試験（LLNA）を実施した。その結果を以下の[2.6.6.8.2.1 項]に示す。

2.6.6.8.2.1　局所リンパ節試験（TT #[redacted]-7804）[資料4.2.3.7.2.1: TT[redacted]7804]　参考資料

マウスを用いて実施した LLNA において、DMSO 中のレレバクタム［濃度は5%、10%及び25%（w/v)］、陽性対照（25% v/v ヘキシルシンナムアルデヒド）又は溶媒対照（DMSO）を、それぞれ5匹の雌の CBA/J マウスの耳介背側に、1日1回、3日間連日局所適用により投与した（TT #[redacted]-7804）[2.6.7.17 項]。耳の厚さの測定値及び個々の動物の所見によると、被験物質投与により、過度の局所皮膚刺激性は示されなかった。安楽殺時に耳介リンパ節を切除してリンパ節細胞（LNC）の単一細胞懸濁液を調製し、LNC 懸濁液をフローサイトメトリーで分析して5-ブロモ-2'-デオキシウリジン（BrdU）取込みを測定した。増殖中（BrdU+）の LNC の量を測定し、局所リンパ節増殖反応の指標とした。各被験物質投与動物の増殖反応（#BrdU+ LNC）を溶媒対照群の平均増殖反応で除して刺激指数（SI）を算出した。SI 算出値が3以上の被験物質群を感作性物質とした。

陽性対照群の SI は4.5であった。被験物質群におけるレレバクタム濃度5%、10%及び25%での SI 値は、それぞれ0.9、0.8及び0.9であった。レレバクタムは LLNA において皮膚感作物質ではないと考えられた。

2.6.6.8.3　機序解明試験

毒性の機序解明試験は実施しなかった。

2.6.6.8.4　依存性試験

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

2.6.6.8.5　代謝物の毒性試験

ヒトにおける代謝物プロファイルに基づくと、レレバクタムは唯一のヒト循環血漿中成分であった。レレバクタムはヒトにおいて主に未変化体の腎排泄により消失した（投与量の90%超）

[2.6.4.5.1.2 項]。したがって、ICH M3(R2)における代謝物安全性評価の要求は満たされていることから、更なる代謝物の毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.6　　不純物の毒性試験

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

安全性が確認されたそれぞれのレレバクタム関連不純物又は分解生成物について、レレバクタムのヒト1日用量1000 mg 中の不純物用量との比較による用量比を[表 2.6.6-26]に示す。レレバクタムのような IV 製剤については（特にレレバクタムは受ける代謝が限定的であり、主に腎クリアランスにより消失することから）、動物とヒトとの用量比較を体重ベース（mg/kg）で行うのが適切と考えられる。非経口投与、特に IV 投与では、製剤中の有効成分が血管系に直接送達される。ほとんど代謝を受けないため、全身曝露量と mg/kg 単位の用量は強く相関することになる。さらに、レレバクタムによる病理組織学的所見が、非臨床試験において腎臓のみで観察されたことは重要である。

表 2.6.6-26　　レレバクタム関連の不純物及び曝露量比

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

承認申請のための安定性試験でみられた唯一のレレバクタム関連分解生成物はレレバクタム不純物A＊である。これはレレバクタムの[redacted]によって生成し、原薬の分解物でもある。レレバクタム不純物A＊は ICH Q3B(R2)ガイドラインの安全性確認閾値を上回ったため、GLP 適用のラット1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験の投与液中にレレバクタム不純物A＊が存在することにより安全性を確認した（TT #[redacted]-9822）[2.6.7.7A 項]。その詳細を[3.2.P.5.6 項]に示す。構造解析に基づくと、[redacted]産物の変異原性に関する懸念はない[3.2.S.3.2 項]、[3.2.P.5.5 項]。

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

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.8.7　その他の試験

2.6.6.8.7.1　光毒性試験

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

2.6.6.8.7.2　探索的試験－腎毒性のバイオマーカー評価

2.6.6.8.7.2.1　尿中腎バイオマーカー－TT #[redacted]-1153（サル1ヵ月間反復IV投与毒性試験）からの検体（TT #[redacted]-9736）[資料4.2.3.7.7.1: TT[redacted]9736]　参考資料

TT #[redacted]-1153[2.6.6.3.2.1項]において、レレバクタムの約3日間、3週間及び1ヵ月間IV投与後並びに4週間の休薬期間後にサルから採取した尿検体を用いて、腎機能及び腎障害バイオマーカーを評価した（TT #[redacted]-9736）[2.6.7.17項]。

この評価では、腎毒性バイオマーカーとして、アルブミン、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ、KIM-1、尿中総蛋白、クラステリン及びシスタチンCを分析した。試験3日、3週、5週及び9週目に、対照群及び225 mg/kg/日群から尿検体をドライアイス上で一晩採取した。さらに、5週目には対照群並びに75及び225 mg/kg/日群から室温下での検体採取も実施した。

225 mg/kg/日群のみにおいて、被験物質関連の尿中KIM-1増加が、一部の動物で試験3週目及び多くの動物で試験5週目に認められた。試験5週目のKIM-1増加は、尿細管変性の認められた雌2匹に共に認められた。これらのKIM-1増加は4週間の休薬期間後の試験9週目にはベースラインに戻っており、これに一致して尿細管変性もみられなかったことから、これらの所見がモニタリング可能であること及び回復性があることが支持された。75 mg/kg/日群の動物で試験5週目に室温下で採取した検体では、KIM-1の明らかな増加は認められなかった。

2.6.6.8.7.3　低純度物質を用いた探索的試験（TT #[redacted]-1133、TT #[redacted]-1138及びTT #[redacted]-1118）[資料4.2.3.7.7.2: TT[redacted]1133] [資料4.2.3.7.7.3: TT[redacted]1138][資料4.2.3.7.7.4: TT[redacted]1118]　参考資料

開発初期に、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）非適用であり分解生成物を約3：1（レレバクタム：分解生成物比）の割合で含有する低純度（投与時点で約75 wt%）の非結晶物質（ロット[redacted]）を用いて、以下の探索的試験を実施した。この分解生成物は、非結晶物質の凍結乾燥バッチで起こりやすい分解経路の結果として生じた可能性がある。これらの探索的試験で使用した高濃度の不純物／分解物を含む原薬は、後にGMP適用で製造されGLP適用の非臨床試験及び臨床試験で使用された結晶物質を代表するものではなく、これらの試験の評価は、このバッチに含まれる高濃度の不純物により困難である。このバッチ中には、[redacted]物[2.6.6.8.6項]は認められなかった。これらの試験で得られたデータは臨床試験用及び市販用供給品との関連性はなく、IMI/レレバクタムの申請をサポートするものではないが、参

考として記載した。

2.6.6.8.7.3.1　雌ラットを用いた探索的単回 IV 投与忍容性及び TK 試験（TT #[redacted]-1133）[資料4.2.3.7.7.2: TT[redacted]1133]　参考資料

本試験の目的は、レレバクタムを雌の Sprague Dawley ラット及び Wistar Hannover ラットに単回 IV 投与したときの忍容性及び TK プロファイルを検討することであった（TT #[redacted]-1133）[2.6.7.17 項]。

3匹の Sprague Dawley（Crl:CD[SD]）ラット及び3匹の Hannover Wistar（Crl:WI[HAN]）ラットを、それぞれ第1及び第2群に割り付けた。それぞれの群に、レレバクタムを450 mg/kg で2分かけて単回 IV 投与した。

毒性評価は死亡及び一般状態観察に基づいて行った。

試験1日目の投与中又は投与直後に、すべての動物が死亡するか又は安楽殺に至った。死亡前に観察された一般状態の変化は、投与中の過剰な／間欠性のもがき、喘ぎ／努力性呼吸及び異常発声であった。

すべての動物で計画外の死亡が速やかに生じたため、血漿中薬物濃度は得られなかった。

2.6.6.8.7.3.2　雌ラットを用いた探索的単回 IV 投与忍容性及び TK 試験（TT #[redacted]-1138）[資料4.2.3.7.7.3: TT[redacted]1138]　参考資料

本試験の目的は、レレバクタムを種々の投与速度でラットに単回 IV 投与したときの潜在的な毒性及び TK プロファイルを評価することであった（TT #[redacted]-1138）[2.6.7.17 項]。

CRL:WI(HAN)ラットを1群雌2匹からなる4群に割り付け、[表 2.6.6-27]に示した試験デザインに従って、レレバクタムを450 mg/kg で投与した。

表 2.6.6-27　試験デザイン（TT #[redacted]-1138）

REL (mg/kg)	Number of Females	Mean Body Weight (g)
450 (2-min/animal IV, Group 1)	2	156
450 (2-min/animal IV, Group 2)[a]	2	255
450 (10-min/animal IV, Group 3)	2	153
450 (10-min/animal IV, Group 4)	2	253

REL = Relebactam
a　Due to excessive test article-related unscheduled deaths in Group 1, the animals in Group 2 were not dosed.

毒性評価は死亡及び一般状態観察に基づいて行った。

2分間及び10分間の IV 投与の両方において、投与したラットで死亡及び一般状態の変化が観察されたことから、投与速度はこれらの被験物質関連死亡の主要な原因ではないと考えられた。すべての投与方法でみられた被験物質関連の一般状態の変化は、喘ぎ呼吸、蒼白、活動性低下、横臥位／腹臥位、後肢の限定的使用及び努力性呼吸であった。

2.6.6.8.7.3.3　サルを用いた探索的9日間 IV 漸増投与忍容性試験（TT #[redacted]-1118）[資料4.2.3.7.7.4: TT[redacted]1118]　参考資料

本試験の目的は、ウォッシュアウト期間なしの漸増投与により、レレバクタムを1日1回、各3日間 IV 投与したときの潜在的な毒性及び TK プロファイルを評価することであった。

レレバクタムをアカゲザル（雌雄各1匹）に10、50及び225 mg/kg/日の漸増用量で1日1回 IV 投与した。それぞれの用量で3日間連続投与してから次用量に増量した（TT #[redacted]-1118）[2.6.7.17 項]。被験物質関連の生前所見は、225 mg/kg/日の用量で投与直後にみられた一過性の一般状態の変化（歩行失調、振戦、円背位、活動性低下及び横臥位）のみであった。これらの変化は投与後約25分以内に回復した。被験物質関連の剖検及び病理組織学的変化は認められなかった。

各用量での投与3日目に実施した TK の結果を[表 2.6.6-28]に示す。

表 2.6.6-28　血漿中レレバクタム TK パラメータ（TT #[redacted]-1118）

	REL (mg/kg/day)		
	Female		
	10	**50**	**225**
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	131.1	467.7	1574.0
$C_{0\ 05hr}$ (μM)	69.2	519.5	1710.8
	Male		
	10	**50**	**225**
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	60.7	180.5	1330.0
$C_{0\ 05hr}$ (μM)	31.9	220.2	1426.6
REL = Relebactam			

2.6.6.8.7.4　探索的試験 – ウサギを用いたその他の試験

2.6.6.8.7.4.1　ウサギを用いた探索的4日間 SC 投与忍容性及び TK 試験（TT #[redacted]-7033）[資料4.2.3.7.7.5: TT[redacted]7033]　参考資料

本試験の目的は、ウサギを用いて実施する試験の用量設定をサポートするため、レレバクタムをウサギに1日1回、4日間 SC 投与したときの忍容性及び TK プロファイルを検討することであった（TT #[redacted]-7033）[2.6.7.17 項]。

16匹のニュージーランドホワイトウサギ（17週齢）を、1群雌雄各2匹からなる4群に割り付けた。ウサギに0.9%塩化ナトリウム水溶液中のレレバクタム（25、75又は90 mg/kg/日）又は溶媒のみを投与した。肩甲部への SC 投与を2 mL/kg の容量で実施した。

忍容性の評価は、死亡、一般状態観察、体重及び摂餌量に基づいて行った。被験物質投与動物の血漿中レレバクタム濃度を測定した。試験終了後にウサギを安楽殺して廃棄した。

全動物とも試験終了時まで生存した。いずれの群においても一般状態の変化は認められなかった。体重及び摂餌量には、被験物質関連の変化はみられなかった。

レレバクタムの TK パラメータを[表 2.6.6-29]に示す。

表 2.6.6-29　SC 投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）: 試験 4 日目（TT #[redacted]-7033）

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
25	Female	264 ± ID	117 ± ID	0.75 ± ID
	Male	234 ± ID	97.1 ± ID	1.0 ± ID
	All	249 ± 11.6	107 ± 6.30	0.88 ± 0.13
75	Female	849 ± ID	411 ± ID	0.50 ± ID
	Male	668 ± ID	287 ± ID	0.50 ± ID
	All	758 ± 70.1	349 ± 37.1	0.50 ± 0.0
90	Female	1040 ± ID	480 ± ID	0.75 ± ID
	Male	912 ± ID	387 ± ID	1.0 ± ID
	All	975 ± 62.6	434 ± 32.2	0.88 ± 0.13
ID = Insufficient Data; SE = Standard Error				

レレバクタムの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} の平均値には一貫した大きな（2倍以上の）性差は認められなかったことから、すべての TK 結果は雌雄合算値で記載した。試験4日目における全身曝露量及び C_{max} の平均値は、3つの投与群のすべてを通しておおむね用量比例性を示した。

以上、レレバクタムをウサギに0、25、75又は90 mg/kg/日で1日1回、4日間 SC 投与したときの忍容性は良好であった。

2.6.6.8.7.4.2　ウサギを用いた探索的1ヵ月間反復 IV 及び SC 投与毒性試験（TT #[redacted]-7060）[資料4.2.3.7.7.6: TT[redacted]7060]　参考資料

本試験の目的は、レレバクタムをウサギに1日1回、約1ヵ月間 IV 又は SC 投与したときの潜在的な毒性及び TK プロファイルを評価することであった（TT #[redacted]-7060）[2.6.7.17 項]。

ニュージーランドホワイトウサギ（約16週齢）を、1群雌雄各3匹又は4匹からなる5群に割り付けた。3つの群（1群雌雄各4匹）のウサギに、レレバクタムを75又は240 mg/kg/日の用量で SC 投与するか又は240 mg/kg/日の用量で IV 投与した。2つの対照群（1群雌雄各3匹）のウサギには、溶媒の0.9%塩化ナトリウム水溶液のみを SC 又は IV 投与した。SC 投与は、各動物の胸腰部背側領域に3回に分けて、2 mL/kg の投与容量で連日行った。IV 投与は、ポンプを用いて、耳介静脈内に 10 mL/kg の投与容量及び5 mL/分の速度で連日行った。

毒性評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量、臨床病理検査（血液学的検査及び血清生化学的検査）及び病理学的検査（器官重量及び広範な組織の剖検及び腎臓のみの病理組織学的検査）に基づいて行った。全投与動物から採取した検体を用いて、血漿中レレバクタム濃度を測定した。

全動物とも試験終了時まで生存した。すべての被験物質投与群において、尿の着色がみられた動物の発現頻度が用量に関連して増加したが、関連する尿中の血液及び病理組織学的所見は認められなかった。いずれの群においても、レレバクタムに関連した体重増加量又は摂餌量への影響、臨床病理検査パラメータの変化、剖検所見若しくは器官重量の変化はみられなかった。いずれの投与経路で240 mg/kg/日で投与したウサギにおいても、レレバクタム関連の腎臓の病理組織学的所見は認められなかった。腎毒性の所見がみられなかったことから、尿の着色は有害ではないと考

えられた。

試験31日目の TK パラメータの平均値を[表 2.6.6-30]及び[表 2.6.6-31]に示す。

表 2.6.6-30　IV 投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）: 試験 31 日目（TT #[redacted]-7060）

Route	Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
IV	240	Female	4670 ± 272	3450 ± 426	0.050 ± 0.0
		Male	3770 ± 503	3540 ± 271	0.050 ± 0.0
		All	4280 ± 301	3490 ± 250	0.050 ± 0.0
SE = Standard Error					

表 2.6.6-31　SC 投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ（± SE）: 試験 31 日目（TT #[redacted]-7060）

Route	Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
SC	75	Female	740 ± 54.6	256 ± 19.4	0.75 ± 0.14
		Male	726 ± 51.3	277 ± 24.0	0.75 ± 0.14
		All	733 ± 34.8	266 ± 14.8	0.75 ± 0.095
	240	Female	2990 ± 216	1070 ± 93.8	1.0 ± 0.0
		Male	2620 ± 101	1020 ± 56.3	0.63 ± 0.13
		All	2810 ± 131	1040 ± 51.4	0.81 ± 0.092
SE = Standard Error					

すべての TK 結果は雌雄合算値で記載した。SC 投与後のレレバクタムの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} は、75 mg/kg/日と240 mg/kg/日の間で用量比をわずかに上回った。レレバクタムの240 mg/kg/日での全身曝露量は、IV 投与の方が SC 投与と比較して約1.6倍高かったのに対し、レレバクタムの C_{max} は IV 投与の方が SC 投与と比較して約3.4倍高かった。

以上、すべての用量で尿の着色がみられたことから、NOEL は IV 投与で240 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 4280 μM·hr、C_{max} = 3490 μM）未満、SC 投与で75 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 733 μM·hr、C_{max} = 266 μM）未満であった。NOAEL は、IV 投与で240 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 4280 μM·hr、C_{max} = 3490 μM）以上、SC 投与で240 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 2810 μM·hr、C_{max} = 1040 μM）以上であった。

2.6.6.8.7.5　その他のレレバクタムの試験：レレバクタム/MK-3866

2.6.6.8.7.5.1　アカゲザルを用いた14日間反復点滴 IV 投与毒性試験（MK-3866との併用投与試験）（TT #[redacted]-1045）[資料4.2.3.7.7.7: TT[redacted]1045]　参考資料

本試験の目的は、メタロ-β-ラクタマーゼ阻害薬である MK-3866（開発中止届を提出済み）をレレバクタムとの併用でアカゲザルに1日1回、14日間投与したときの MK-3866及びレレバクタムの潜在的な毒性及び TK プロファイルを検討することであった（TT #[redacted]-1045）[2.6.7.17 項]。

アカゲザルを、1群雌雄各3匹からなる3群に割り付けた。投与群1（対照）、2及び3に、それぞれ MK-3866溶媒+レレバクタム溶媒、MK-3866 25 mg/kg/日+レレバクタム50 mg/kg/日又は MK-3866 75 mg/kg/日+レレバクタム50 mg/kg/日を投与した。

毒性評価は、死亡、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理検査及び病理学的検査に基づいて行った。被験物質投与群及び対照群の検体における血漿中 MK-3866 及びレレバクタム濃度を測定した。

全動物とも計画剖検時まで生存した。

被験物質関連の一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査及び臨床病理検査の変化は認められなかった。また、被験物質関連の剖検所見及び器官重量の変化はみられなかった。

被験物質に関連した腎臓の病理組織学的変化が、投与群2（MK-3866 25 mg/kg/日 ＋ レレバクタム50 mg/kg/日）及び投与群3（MK-3866 75 mg/kg/日 ＋ レレバクタム50 mg/kg/日）の雌雄のサルで観察された。腎臓の変化として腎尿細管上皮における軽微な顆粒状細胞質がみられ、その特徴は腎皮質尿細管上皮の細胞質内に分布する多巣性の点状好酸性顆粒であった。これらの腎臓の変化は、MK-3866単独2週間投与試験の150 mg/kg/日群及びレレバクタム単独投与試験の75 mg/kg/日以上の群でみられた有害ではない変化と性質及び程度が類似していた。本試験の被験物質投与動物の腎臓には、関連する細胞傷害（変性又は壊死など）又は炎症性細胞反応を示唆する病理組織学的所見はみられず、観察された腎臓の変化に関連する血清生化学的変化及び尿検査の変化は認められなかった。

投与部位の変化は対照動物と被験物質投与動物で特徴及び程度が類似していたため、被験物質関連ではないと考えられた。投与部位の所見はいずれも反復静脈穿刺及び投与処置に一致するものであり、本試験施設において忍容性が良好な市販製剤でみられたものと性質が類似していた。

レレバクタムの TK パラメータを[表 2.6.6-32]及び[表 2.6.6-33]に示す。

表 2.6.6-32　MK-3866 及びレレバクタムを投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ [a]（± SE）：試験 1 日目（TT #[redacted]-1045）

Day	Analyte	MK-3866/REL (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}23\ hr}$ (μM•hr)[b]	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
1	REL	25/50	Female	478 ± 31.8	636 ± 38.6	1.1 ± 0.0
			Male	539 ± 1.66	665 ± 62.4	1.1 ± 0.0
			All	509 ± 19.6	651 ± 33.4	1.1 ± 0.0
		75/50	Female	601 ± 35.0	953 ± 152	1.1 ± 0.0
			Male	663 ± 11.1	812 ± 106	1.1 ± 0.0
			All	632 ± 21.5	883 ± 88.8	1.1 ± 0.0

REL = Relebactam; SE = Standard Error

Note: MK-3866 was infused over approximately 1 hour followed immediately by an approximate 4-minute infusion of REL.

a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0861 μM) of the bioanalytical method.

b　$AUC_{0\text{-}23hr}$ estimate is equivalent to $AUC_{0\text{-}24hr}$ since there were no measurable REL concentration values at 23 hours postdose.

表 2.6.6-33　MK-3866 及びレレバクタムを投与後の血漿中レレバクタム TK パラメータ [a]（± SE）：試験 2 週目（TT #[redacted]-1045）

Week	Analyte	MK-3866/REL (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}23\ hr}$ (μM•hr)[b]	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
2	REL	25/50	Female	463 ± 17.1	797 ± 41.6	1.1 ± 0.0
			Male	544 ± 30.7	787 ± 52.8	1.1 ± 0.0
			All	504 ± 23.9	792 ± 30.2	1.1 ± 0.0
		75/50	Female	566 ± 29.5	987 ± 53.8	1.1 ± 0.0
			Male	678 ± 70.7	932 ± 55.5	1.1 ± 0.0
			All	622 ± 42.4	960 ± 36.7	1.1 ± 0.0

REL = Relebactam; SE = Standard Error
Note: MK-3866 was infused over approximately 1 hour followed immediately by an approximate 4-minute infusion of REL.
a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0861 μM) of the bioanalytical method.
b　$AUC_{0\text{-}23\ hr}$ estimate is equivalent to $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ since there were no measurable REL concentration values at 23 hours postdose.

MK-3866及びレレバクタムの全身曝露量には、一貫した大きな性差は認められなかった。このため、TK 結果は雌雄合算値で記載した。試験1日及び試験2週目における MK-3866の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} は、2つの投与群間でほぼ用量に比例していた。MK-3866と併用投与したときの試験1日及び試験2週目におけるレレバクタムの全身曝露量は、両投与群ともに同程度であった。反復投与後、試験1日及び試験2週目における MK-3866及びレレバクタムの平均全身曝露量は、いずれも同程度であった。また、サルにおけるレレバクタムの曝露量は、単独投与時（TT #[redacted]-1089）[2.6.7.7D 項]と MK-3866との併用投与時で同程度であった。

細胞傷害及び炎症といった病理組織学的所見を伴わない腎尿細管上皮の軽微であり有害ではない顆粒状細胞質がみられたことから、NOEL は MK-3866 25 mg/kg/日+レレバクタム50 mg/kg/日未満であった。NOAEL は MK-3866 75 mg/kg/日+レレバクタム50 mg/kg/日以上であった。

2.6.6.8.7.6　その他の IMI の試験（IMI 製造販売承認後に実施）

IMI の製造販売承認後に、ラット及びサルを用いた IMI の試験を数試験実施した[2.6.7.17 項]。これらの試験の一覧を[表 2.6.6-34]に、試験デザインについての更なる詳細を[2.6.7.17 項]に示す。試験報告書はモジュール4に格納されている。これらの試験は、IMI と種々の β-ラクタマーゼ阻害薬（MK-8712、MK-4698、MK-5034）との配合剤の開発をサポートする目的で実施された。これらの配合剤の開発は中止されたが、IMI 承認後に実施された非臨床試験の試験報告書を参考として今回の申請資料に含めた。全体として、これらの試験において、IMI 関連の新たな問題となる毒性は認められなかった。ラットにおける主要な所見として、IMI 関連の痙攣様症状及び死亡が 320 mg/kg/日（80 mg/kg/日 IV 投与＋240 mg/kg/日 SC 投与）の用量でみられ、過去に IMI の非臨床動物種で報告されたデータと一致していた（Jin, et al. 1999 [資料4.3: 004] ; Horiuchi, et al. 2006 [資料4.3: 005]）。サルにおける主要な所見として、IMI 関連の無形便並びに尿中の結晶、トリコモナスあるいは酵母菌が認められた。これらは薬理作用を介した変化であるか又は IMI 単独でのサル

毒性試験において以前に観察されたものである。

表 2.6.6-34　　ラット及びサルに IMI を投与した試験のまとめ（IMI 製造販売承認後に実施）

Study	IMI Dose Levels (mg/kg/day)	IMI-related findings
Rat		
IMI/MK-8712: Exploratory 7-Day SC Tolerability Study in Female Rats (TT #[redacted]-1048) Non-GLP	240 IMI alone (SC); 120 MK-8712 +240 IMI (SC)	Inflammation at the SC injection sites (a finding known to occur with SC administration of IMI)
IMI/MK-8712: Exploratory 7-Day IV/SC Tolerability Study in Female Rats (TT #[redacted]-2501) Non-GLP	240 SC +80 IV alone or in combination with MK-8712	None
IMI/MK-8712: One Month IV and IV/SC Toxicity Study in Rats with FOB (TT #[redacted]-1035) GLP	IMI 320 (80 IV + 240 SC) alone IMI 320 (80 IV + 240 SC) + MK-8712 MK-8712 alone	IMI alone group (MTD): Treatment related mortality in 2/20 animals and treatment related seizure like findings in one animal. These findings are consistent with previously reported knowledge of IMI in nonclinical species.
IMI/MK-4698: Exploratory 11 Day IV and IV/SC Tolerability Study in Cannulated Female Rats (TT #[redacted]-2506) Non-GLP	Days 1-5: 150 or 300 MK-4698 IV Days 6-11: 240 IMI (SC) immediately followed by 150 MK-4698 (IV) + 80 IMI (IV)	Treatment related mortality and histomorphologic findings in the kidney were attributed to 300 mg/kg MK-4698 dosed alone. Rats that received 150 mg/kg/day MK-4698 in combination with 320 mg/kg/day IMI were noted with treatment-related pallor of the kidneys.
Monkey		
IMI alone: Exploratory 9 days IV/SC TK study in Monkeys (TT #[redacted]-1129) Non-GLP	IMI (60 IV) on SD1 IMI (180 SC) on SD5 IMI (120 SC + 60 IV) on SD 9 IMI (120 SC + 240 IV), one animal on SD 9	None
IMI/MK-8712: Exploratory Single Dose SC/IV Tolerability Study in Monkeys (TT #[redacted]-1066) Non-GLP	IMI (120 SC) + 100 MK-8712 IMI (60 IV) + 75 MK-8712	None
IMI/MK-8712: Exploratory 9 Day IV/SC Rising Dose Tolerability Study in Monkeys (TT #[redacted]-1013) Non-GLP	IMI (120 SC + 60 IV) for 3 days Followed by IMI (120 SC + 60 IV) + MK-8712 (30 or 100) for 3 days each, respectively	Increased incidences of stool signs, compared to CT. Treatment related histomorphological changes were limited to local inflammation of the SC/IV injections sites. These findings have been observed at 180 mg/kg/day with IMI.
IMI/MK-8712: One Month IV and IV/SC Toxicity Study in Monkeys (TT #[redacted]-1034) GLP	IMI Alone: 120 SC + 30 IV MK-8712 Low MK-8712 Mid MK-8712 High Combo Low: IMI (120 SC) + MK-8712 + IMI (30 IV) Combo Mid: IMI (120 SC) + MK-8712 + IMI (30 IV) Combo High: IMI (120 SC) + MK-8712 (SC+IV) and IMI (30 IV)	Findings in all IMI groups were limited to unformed/liquid stools and reddish dark colored liquid substance in the cage pan, and salivation. Clinical pathology observed in all dose groups receiving IMI were limited to very slight decreases in absolute neutrophil counts and very slight decreases in triglycerides in males only. In addition, tyrosine-like crystals were present in the urine of males in the IMI alone group (and in females in the combination groups).
IMI/MK-5034: Exploratory IV/SC Pharmacology Study in Rhesus Monkeys (TT #[redacted]-1248) Non-GLP	MK-5034 alone or MK-5034 with IMI (30 IV + 120 SC)	There were unformed/liquid stools observed in all three monkeys dosed with MK-5034 in combination with IMI.
IMI/MK-5034: One Month Intravenous/Subcutaneous Toxicity Study in Rhesus	IMI (120 SC) + IMI (30 IV) + MK-5034	IMI/MK-5034 treated group findings were limited the observations of unformed stools and presence of crystals and *Trichomona* and /or

Study	IMI Dose Levels (mg/kg/day)	IMI-related findings
Monkeys (TT #[redacted]-1002) GLP		yeast in urine was either pharmacologically mediated or had been observed in previous non-rodent toxicity studies with IMI alone. Kidney toxicity was not observed in monkeys treated with the MK-5034/IMI combination.
CT = Control; FOB = Functional Observational Battery, GLP = Good Laboratory Practices, IMI = Imipenem/Cilastatin; IV = Intravenous; SC = Subcutaneous; SD = Study Day		

2.6.6.9　考察及び結論

レレバクタムの非臨床安全性は、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、ラット及びサルを用いた最長3ヵ月間の反復 IV 投与毒性試験並びに一連の生殖発生毒性試験を含む包括的な毒性試験プログラムにおいて十分に評価されている。さらに、サルを用いたレレバクタムと IMI との併用による1ヵ月間反復投与毒性試験も実施した。

レレバクタムの評価に適切な非臨床動物種としてラット及びサルを選択したことの妥当性は、良好な PK プロファイル及び許容可能な in vitro あるいは in vivo 代謝プロファイルが示されたことによって裏付けられた。臨床試験の実施に関する現行の規制ガイダンス（すなわち ICH M3(R2)ガイドライン：医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス）によると、ラット及びサルはいずれも医薬品の毒性評価のための動物モデルとして認められている。レレバクタム関連の腎毒性はサルのみで観察されたことから、IMI/レレバクタム併用投与毒性試験の実施に最も適切な動物種はサルであると特定された。腎毒性は、イミペネムを高用量で単独投与したサルでも認められている。シラスタチンとイミペネムとを1：1の割合で併用投与したところ、イミペネムの腎毒性作用が抑制された[1.13.1のニ項]。不純物及び分解生成物については、ICH Q3A(R2)、ICH Q3B(R2)及び ICH M7ガイドラインに従って評価した。

非臨床動物種におけるレレバクタムの1日曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max}）と日本人 HABP/VABP 患者における RHD での1日ヒト曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 581.0 μM·hr 及び C_{max} = 55.1 μM）との比に基づき、[表 2.6.6-35]に示すレレバクタムの曝露量比を算出した。

表 2.6.6-35　レレバクタムの曝露量比

Species	Study Duration	Dose Levels (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	Exposure Multiples for AUC[a]	C_{max}[b] (μM)	Exposure Multiples for C_{max}[a]
Repeat-dose Toxicity						
Rat	1 month	50	237	0.4X	545	10X
		150 (NOAEL)	798	1.4X	2090	38X
		450[c]	2860	4.9X	6480[c]	118X
	3 month	65	413	0.7X	764	14X
		150 (NOAEL)	923	1.6X	1690	31X
		450/300[d]	2010	3.5X	3590[d]	65X

Species	**Study Duration**	**Dose Levels (mg/kg/day)**	**$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)**	**Exposure Multiples for AUC[a]**	**C_{max}[b] (μM)**	**Exposure Multiples for C_{max}[a]**
Monkey	1 month	25	213	0.4X	341	6X
		75 (NOAEL)	666	1.1X	1160	21X
		225	2610	4.5X	3570	65X
	3 month	25	227	0.4X	380	7X
		50	386	0.7X	749	14X
		≥150 (NOAEL)	1300	≥2.2X	2340	≥42X
Combo Monkey[c]	1 month	≥37.5 (NOAEL)	447	≥0.8X	664	≥12X
Developmental and Reproductive Toxicity						
Fertility						
Female Rat		50	272	0.5X	591	11X
		150	892	1.5X	1720	31X
		≥450 (NOAEL)	2780	4.8X	5680	≥103X
Male Rat		50	285	0.5X	397	7X
		150	986	1.7X	1490	27X
		≥450 (NOAEL)	3210	5.5X	4680	≥85X
Embryo-fetal development						
Mouse		80	493	0.8X	297	5X
		200	1070	1.8X	654	12X
		≥450 (NOEL)	2220	≥3.8X	1500	≥27X
Rat		50	255	0.4X	420	8X
		150	761	1.3X	1590	29X
		≥450 (NOEL)	2800	≥4.8X	5440	≥99X
Rabbit		35	427	0.7X	560	10X
		275	4540	7.8X	3910	71X
		≥450 (NOEL)	9490	≥16.3X	7200	≥131X
Pre- & Postnatal Development						
Rat		65	393	0.7X	771	14X
		200	1360	2.3X	2220	40X
		≥450 (NOEL)	3020	≥5.2X	5380	≥98

Species	Study Duration	Dose Levels (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	Exposure Multiples for AUC[a]	C_{max} [b] (μM)	Exposure Multiples for C_{max}[a]
Juvenile Toxicity						
Rat		65	292	0.5X	534	10X
		200	983	1.7X	1900	34X
		≥450 (NOAEL)	2350	≥4.0X	3920	≥71X

IMI = Imipenem/Cilastatin, IV = Intravenous, NOEL = No-Observed-Effect Level, NOAEL = No-Observed-Adverse-Effect Level, REL = Relebactam, SC = Subcutaneous

a Exposure multiples are based on the actual exposures in Japanese patient at the RHD (a clinical $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ of 581.0 μM•hr and total C_{max} of 55.1 μM).

b Reported C_{max} safety margins are based on total plasma concentrations given that free fractions are similar between human and preclinical species (83% rats, 90% monkeys and 78% in humans).

c Test article-related convulsion-like activity and mortality were observed shortly after dosing on Study Day 1 in 2/15 females at 450 mg/kg/day. The cause of death for these animals was not determined, but was likely associated with excessively high C_{max} concentrations (C_{max} of 6480 μM) following IV bolus at 450 mg/kg/day. Death was not attributed to $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ concentrations at 450 mg/kg/day.

d REL was dosed at 450 mg/kg on Study Day 1. Dose administration at 450 mg/kg was discontinued on Study Days 4 and 5 and resumed at 300 mg/kg/day on Study Day 6 until study termination. Test article-related unscheduled deaths (2/16 females) in the 450/300 mg/kg/day dose group on Study Days 2 and 3 were likely the result of the poor condition of the animals after IV dosing at 450 mg/kg on Study Day 1. A cause of death was not determined, but was likely associated with excessively high C_{max} concentrations (C_{max} of 6480 μM as reported in TT #[redacted]-9822) following IV bolus dosing. Death was not attributed to the dose of 300 mg/kg/day from Study Day 6 through the end of the 3-month toxicology study.

e IMI 120 mg/kg/day (SC) followed by REL 37.5 mg/kg/day (IV) + IMI 30 mg/kg/day (IV).

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

ラットでは450 mg/kg/日、サルでは225 mg/kg/日で用量制限毒性が観察された。ラットを用いた1ヵ月間及び3ヵ月間反復投与毒性試験では、450 mg/kg/日（臨床 C_{max} の約118倍）での単回投与後に用量制限毒性がみられ、それらは死亡／瀕死並びに痙攣様症状、振戦、腹臥位あるいは尿による汚れといった有害な一般状態の変化が、1ヵ月間反復投与毒性試験では雌2匹に、3ヵ月間反復投与毒性試験では多数の動物で観察された。1ヵ月間反復投与毒性試験では、450 mg/kg/日群の残りの動物（15匹中13匹）において、レレバクタム関連の一般状態の変化は認められなかった。ラットを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験では、試験2及び3日目に、レレバクタムの450 mg/kg/日の用量を300 mg/kg/日に減量した。試験2日目の300 mg/kg/日での投与後に、1匹を自傷、間欠性全身性振戦、痙攣様症状及び喘ぎ呼吸といった一般状態の変化により安楽殺したが、これらの一般状態の変化及び計画外の安楽殺は、試験1日目における450 mg/kg での投与による低い忍容性に起因すると考えられた。1ヵ月間及び3ヵ月間反復投与毒性試験のいずれにおいても、150 mg/kg/日［1ヵ月間反復投与毒性試験では C_{max} = 2090 μM（臨床 C_{max} の約38倍）、3ヵ月間反復投与毒性試験では C_{max} = 1690 μM（臨床 C_{max} の約31倍）］の用量では、レレバクタム関連の一般状態の変化は認められなかった。これらの一般状態の変化の原因は不明であったが、RHD のレレバクタムを投与した

ヒトの曝露量と比較したときと関連性の低い、過度に高い C_{max} 濃度（臨床 C_{max} の約118倍）での CNS に対するレレバクタムの影響を示唆するものであると考えられる。この評価は、臨床では RHD での投与において性質が類似した臨床所見が報告されていないことから担保される。

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

病理組織学的検査で特定された唯一の毒性標的器官は腎臓であった。腎毒性として、ごく軽度の腎尿細管上皮変性が225 mg/kg/日群のサルのみで観察された（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 2610 µM·hr、臨床 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の約4.5倍）。この変化については回復性があり、血清中及び尿中バイオマーカー（尿中 KIM-1、BUN 及びクレアチニンなど）を用いてモニタリングが可能であることが確認された。150 mg/kg/日（臨床 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の約2.2倍）以下でレレバクタムを3ヵ月間投与したサル及び300 mg/kg/日（臨床 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の約3.5倍）までレレバクタムを3ヵ月間投与したラットにおいて、腎毒性は認められなかった。また、臨床薬理試験（001試験）では、意味のある KIM-1値の変化あるいは他の腎毒性を示唆する所見は認められなかった[資料5.3.3.1.1: P001]。

有害ではない腎尿細管上皮の顆粒状細胞質が、ラットでは65 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 413 µM·hr、臨床 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の約0.7倍）以上のすべての用量での3ヵ月間投与後に、サルでは75 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 666 µM·hr、臨床 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の約1.1倍）以上の用量での1ヵ月間以上の投与後に観察された。ラット及び150 mg/kg/日以下の群のサルにおいては、この有害でない変化に関連する細胞傷害を示す所見（すなわち変性又は壊死）、炎症性細胞反応若しくは腎毒性を示唆する血清生化学的変化又は尿検査の変化は認められなかった。サルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験での顆粒状細胞質がみられた腎尿細管上皮の透過型電子顕微鏡検査により、電子密度の高い物質及び同心円状多層板輪状構造物を含むリソソームの数及びサイズの増加が認められた。核、核小体、ミトコンドリア、小胞体及びその他の細胞小器官は、対照動物の尿細管上皮細胞と類似していた。この非毒性変化の原因は不明である。しかし、この所見は、主に腎より排泄される抗生物質を投与した非臨床動物種の腎尿細管上皮において過去に報告された顆粒状細胞質に一致しており（Watanabe, 1978 [資料4.3: 008]、Hasegawa, et al. 1983 [資料4.3: 009]、Yoneda, et al. 1980 [資料4.3: 010]、Takano, 1979 [資料4.3: 011]、Chimoto, et al. 1997 [資料4.3: 012]）、リソソームを介した被験物質の排泄を可能にする

適応的過程と考えられた。腎排泄はレレバクタムの主要な消失経路である。

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

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

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

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

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

IMI/レレバクタム配合剤の毒性を評価するために実施したサルの毒性試験では、サルにレレバ

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

以上、レレバクタムの単独投与又は IMI との併用投与による非臨床毒性プロファイルは十分に評価されており、レレバクタムと IMI との配合剤の使用において安全性に問題ないと考えられる。

2.6.6.10　参考文献

参考文献は、Module 1.12「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

2.6.7　毒性試験概要表

MSD 株式会社

目次

頁

2.6.7 Toxicology Tabulated Summary 3
2.6.7.1 Toxicology: Overview 3
2.6.7.2 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies 15
2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data 21
2.6.7.4 Toxicology: Drug Substance 26
2.6.7.5 Single-Dose Toxicity 33
2.6.7.6 Repeat-Dose Toxicity: Non-Pivotal Studies 34
2.6.7.7 Repeat-Dose Toxicity 36
2.6.7.7.A Repeat-Dose Toxicity: Report Title: One-Month Intravenous Toxicity Study in Rats with a Functional Observational Battery with a 4-Week Recovery Period (TT #[redacted]-9822) 36
2.6.7.7.B Repeat-Dose Toxicity: Report Title: Three-Month Intravenous Toxicity Study in Rats (TT #[redacted]-1003) 40
2.6.7.7.C Repeat-Dose Toxicity: Report Title: One-Month Intravenous Toxicity Study in Monkeys with a 4-Week Recovery Period (TT #[redacted]-1153) 47
2.6.7.7.D Repeat-Dose Toxicity: Report Title: Three-Month Intravenous Toxicity Study in Rhesus Monkeys (TT #[redacted]-1089) 53
2.6.7.7.E Repeat-Dose Toxicity: Report Title: One-Month Intravenous/Subcutaneous Toxicity Study in Rhesus Monkeys (TT #[redacted]-1124) 56
2.6.7.8 Genotoxicity – In Vitro 60
2.6.7.8.A Genotoxicity – In Vitro: Report Title: Microbial Mutagenesis Assay (TT #[redacted]-8003, TT #[redacted]-8012, TT #[redacted]-8016) 60
2.6.7.8.B In Vitro: Report Title: Assay for Chromosomal Aberrations in Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells (TT #[redacted]-8604, TT #[redacted]-8608, and TT #[redacted]-8614) 68
2.6.7.9 Genotoxicity – In Vivo: Report Title: Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow from a 1-Month Intravenous Toxicity Study (TT #[redacted]-8809) 72
2.6.7.10 Carcinogenicity 74
2.6.7.11 Reproductive and Developmental Toxicity: Non-Pivotal Studies 75
2.6.7.12 Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development to Implantation 79
2.6.7.12.A Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Intravenous Fertility and Toxicokinetic Study in Female Rats (TT #[redacted]-7400) 79
2.6.7.12.B Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Intravenous Fertility and Toxicokinetic Study in Male Rats (TT #[redacted]-7410) 84

C Confidential

2.6.7.13　Reproductive and Developmental Toxicity: Embryo-Fetal Developmental Toxicity 89
2.6.7.13.A　Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Subcutaneous Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Mice (TT #[redacted]-7330) 89
2.6.7.13.B　Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Intravenous Embryo-fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (TT #[redacted]-7320) 93
2.6.7.13.C　Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Intravenous Embryo-fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits (TT #[redacted]-7200) 97
2.6.7.14　Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Intravenous Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats (TT #[redacted]-7050) 102
2.6.7.15　Studies in Juvenile Animals: Report Title: Subcutaneous and Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Rats (TT #[redacted]-7090) 108
2.6.7.16　Local Tolerance 111
2.6.7.17　Other Toxicity Studies 112

2.6.7 Toxicology Tabulated Summary

2.6.7.1 Toxicology: Overview

Test Article: REL

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Single-Dose Toxicity: REL Alone	Rat/ Crl:WI(HAN)	IV	1 Day	80, 200, 450	No	MRL-WP	TT #[redacted]-1147	[資料4.2.3.1.1: TT[redacted]1147] 参考資料
	Monkey/rhesus	IV	1 Day	225	No	MRL-WP	TT #[redacted]-1148	[資料4.2.3.1.2: TT[redacted]1148] 参考資料
Repeat-Dose Toxicity: REL Alone	Rat/ Crl:WI(HAN)	IV	7 Days	0, 10, 80, 450	No	MRL-TJ	TT #[redacted]-9913	[資料4.2.3.2.1: TT[redacted]9913] 参考資料
	Rat/ Crl:WI(HAN)	IV	1 Month (with a 4-Week recovery period)	0, 50, 150, 450	Yes	MRL-TJ	TT #[redacted]-9822	[資料4.2.3.2.2: TT[redacted]9822] 評価資料
	Rat/ Crl:WI(HAN)	IV	3 Months	0, 65, 150, 450/300[b]	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-1003	[資料4.2.3.2.3: TT[redacted]1003] 評価資料
	Monkey/rhesus	IV	1 Month	0, 25, 75, 225	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-1153	[資料4.2.3.2.4: TT[redacted]1153] 評価資料
	Monkey/rhesus	IV	3 Months	0, 25, 50, 150	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-1089	[資料4.2.3.2.5: TT[redacted]1089] 評価資料

2.6.7.1　Toxicology: Overview (Continued)

Test Article: REL

Type of Study	Species and Strain	Method of Admini-stration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Repeat-Dose Toxicity: IMI/REL	Monkey/rhesus	IV/SC	3 Days	37.5 (IV) REL alone or 37.5 (IV) REL in combination with 150 IMI (30 IV + 120 SC)[c]	No	MRL-WP	TT #[redacted]-1123	[資料4.2.3.2.6: TT[redacted]1123] 参考資料
	Monkey/rhesus	IV/SC	1 Month	0 (SC/IV), 37.5 REL in combination with IMI 150 (30 IV + 120 SC)	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-1124	[資料4.2.3.2.7: TT[redacted]1124] 評価資料

2.6.7.1 Toxicology: Overview (Continued)

Test Article: REL

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Genotoxicity: REL Alone (In vitro)	*Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA97a, TA98) and *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* pKM101)	In vitro	48 hours ± S9	0, 30, 100, 300, 1000, 3000, 5000 µg/plate	No	MRL-WP	TT #[redacted]-8003	[資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016] 参考資料
	Salmonella typhimurium (TA100, TA1535, TA97a, TA98) and *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* pKM101)	In vitro	48 hours ± S9	0, 30, 100, 300, 1000, 3000 µg/plate	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-8012	Reported with TT #[redacted]-8003 [資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016] 評価資料
	Escherichia coli (WP2 *uvrA* pKM101)	In vitro	48 hours ± S9	0, 30, 100, 300, 1000, 3000 µg/plate	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-8016	Reported with TT #[redacted]-8003 [資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016] 評価資料
	Chinese Hamster Ovary Cells, subclone WBL	In vitro	3 hr ± S9 ~20 hr -S9	0, 10, 100, 250, 500, 750, 1000, 2500, 5000, 10000 µM	No	MRL-WP	TT #[redacted]-8604	(Range-Finding Assay) [資料 4.2.3.3.1.2: TT[redacted]8604_[redacted]8608_[redacted]8614] 参考資料

2.6.7.1　Toxicology: Overview (Continued)

Test Article: REL

Type of Study	Species and Strain	Method of Admini-stration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Genotoxicity: REL Alone (In vitro)			3 hr ± S9 ~20 hr -S9	None tested (Study aborted for technical reasons)	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-8608	Reported with TT #[redacted]-8604 [資料 4.2.3.3.1.2: TT[redacted]8604_[redacted]8608_[redacted]8614] 評価資料
			3 hr ± S9 ~20 hr -S9	0, 6, 7, 8, 9, 10 mM	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-8614	Reported with TT #[redacted]-8604 [資料 4.2.3.3.1.2: TT[redacted]8604_[redacted]8608_[redacted]8614] 評価資料
Genotoxicity: REL Alone (In vivo)	Rat/ Crl:WI(HAN)	IV	Bone marrow sampled the day after final dose administration (after 31 doses)	0, 50, 150, 450	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-8809 (Samples from TT #[redacted]-9822) (MRL-TJ)	[資料 4.2.3.3.2.1: TT[redacted]8809] 評価資料

2.6.7.1 Toxicology: Overview (Continued)

Test Article: REL

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Reproductive and Developmental Toxicity: REL Alone								
-Fertility and early embryonic development	Rat/Crl:CD (SD)	IV	15 days prior to cohabitation, during cohabitation, and through GD 7	Females only: 0, 50, 150, 450	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-7400	[資料 4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7400] 評価資料
	Rat/Crl:CD (SD)	IV	15 days prior to cohabitation, during cohabitation, and until 1 day prior to scheduled sacrifice (~6 weeks total)	Males only: 0, 50, 150, 450	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-7410	[資料 4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7410] 評価資料
-Embryo-fetal Development	Mouse/Crl:CD 1 (ICR)	SC	GD 6-15	0, 80, 200, 450	No	MRL-WP	TT #[redacted]-7021[d]	[資料 4.2.3.5.2.1: TT[redacted]7021] 参考資料
	Mouse/Crl:CD 1 (ICR)	SC	GD 6-15	0, 80, 450	No	MRL-WP	TT #[redacted]-7022	[資料 4.2.3.5.2.2: TT[redacted]7022] 参考資料

2.6.7.1　Toxicology: Overview (Continued)

Test Article: REL

Type of Study	Species and Strain	Method of Admini-stration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
-Embryo-fetal Development (continued)	Mouse/ Crl:CD1 (ICR)	SC	GD 6-17	0, 80, 200, 450	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-7330	[資料 4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7330] 評価資料
	Rat/Crl: CD (SD)	IV	GD 6-20	0, 50, 150, 300, 450	No	MRL-WP	TT #[redacted]-7031	[資料 4.2.3.5.2.4: TT[redacted]7031] 参考資料
	Rat/ Crl:CD (SD)	IV	GD 6-20	0, 50, 150 450	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-7320	[資料 4.2.3.5.2.5: TT[redacted]7320] 評価資料
	Rabbit/ New Zealand White	IV	4 Days	0, 25, 75, 225, 450	No	MRL-WP	TT #[redacted]-7023	[資料 4.2.3.5.2.6: TT[redacted]7023] 参考資料
	Rabbit/ New Zealand White	IV	GD 7-20	0, 35, 275, 450	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-7200 and TT #[redacted]-7208 (reported together under TT #[redacted]-7200)	[資料 4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200] 評価資料
-Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function	Rat/ Crl:CD (SD)	IV	GD 6-LD 20	0, 65, 200, 450	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-7050	[資料 4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7050] 評価資料

2.6.7.1　Toxicology: Overview (Continued)

Test Article: REL

Type of Study	Species and Strain	Method of Admini-stration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
-Juvenile Toxicity	Rat/ Crl:WI(Han)	SC: PND 14-34 IV : PND 35-56 or 57	SC: PND 14-34 IV : PND 35-day prior to necropsy (PND 56 or 57)	0, 65, 200, 450	No	MRL-WP	TT #[redacted]-7025	[資料 4.2.3.5.4.1: TT[redacted]7025] 参考資料
	Rat/ Crl:WI(Han)	SC (PND 14-34); IV (PND 35-56 or 57)	SC (PND 14-34); IV (PND 35-56 or 57)	0, 65, 200, 450	Yes[e]	MRL-WP	TT #[redacted]-7090	[資料 4.2.3.5.4.2: TT[redacted]7090] 評価資料

2.6.7.1 Toxicology: Overview (Continued)

Test Article: REL

Type of Study	Species and Strain	Method of Admini-stration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Local Tolerance	Isolated Bovine Cornea	In vitro	4 hr	0.75 mL of a 20% suspension of REL	Yes[f]	[redacted]	TT #[redacted]-7802	[資料 4.2.3.6.1: TT[redacted]7802] 参考資料
	Rabbit/New Zealand White	Dermal	4 hr (scoring at 1, 24, 48 and 72 hrs following patch removal)	0.5 g	Yes[f]	[redacted]	TT #[redacted]-7803	[資料 4.2.3.6.2: TT[redacted]7803] 参考資料
Other Toxicity Studies								
-Immunotoxicity	Mouse/ (CBA/J)	Topical	3 Days	0, 5, 10, and 25% (w/v) REL in DMSO (Positive Control = 25% HCA)	Yes[f]	[redacted]	TT #[redacted]-7804	[資料 4.2.3.7.2.1: TT[redacted]7804] 参考資料
-Other Toxicity Studies - Other								
Exploratory Studies: Biomarker Assessment								
	Monkey/ rhesus	IV	1 Month	0, 75, 225	No	MRL-WP	TT #[redacted]-9736 (using urine samples from TT #[redacted]-1153)	[資料 4.2.3.7.7.1: TT[redacted]9736] 参考資料

2.6.7.1 Toxicology: Overview (Continued)

Test Article: REL or REL/MK-3866

Type of Study	Species and Strain	Method of Admini-stration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Exploratory Studies – Low Purity Material								
	Rat/ Crl:WI(Han) & Rat/ Crl:CD(SD)	IV	1 Day	450 (3:1 ratio of REL: degradate)	No	MRL-WP	TT #[redacted]-1133	[資料 4.2.3.7.7.2: TT[redacted]1133] 参考資料
	Rat/ Crl:WI(Han)	IV	1 Day	450 (3:1 ratio of REL: degradate)	No	MRL-WP	TT #[redacted]-1138	[資料 4.2.3.7.7.3: TT[redacted]1138] 参考資料
	Monkey/ rhesus	IV	Dose Escalation (over 9 Days)	10, 50, 225 (3:1 ratio of REL: degradate)	No	MRL-WP	TT #[redacted]-1118	[資料 4.2.3.7.7.4: TT[redacted]1118] 参考資料
Exploratory Studies: Other Rabbit								
	Rabbit/New Zealand White	SC	4 Days	0, 25, 75, 90	No	MRL-WP	TT #[redacted]-7033	[資料 4.2.3.7.7.5: TT[redacted]7033] 参考資料
	Rabbit/New Zealand White	SC IV	1 Month	SC: 0, 75 or 240 IV: 0, 240	No	MRL-WP	TT #[redacted]-7060	[資料 4.2.3.7.7.6: TT[redacted]7060] 参考資料
Other REL Studies: REL/MK-3866								
	Monkey/ rhesus	IV	14 Days	0/0, 25/50, 75/50 (MK-3866/REL administered sequentially)	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-1045	[資料 4.2.3.7.7.7: TT[redacted]1045] 参考資料

2.6.7.1 Toxicology: Overview (Continued)

Test Article: IMI (Post-IMI Marketing Approval)

Type of Study	Species and Strain	Method of Admini-stration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval)								
	Rat/ Crl:CD(SD)	SC	7 Days	240 IMI Alone; 240 IMI +120 MK-8712	No	MRL-WP	TT #[redacted]-1048[g]	[資料 4.2.3.7.7.8: TT[redacted]1048] 参考資料
	Rat/ Crl:CD(SD)	SC IV	7 Day	0 (IV), 0 (SC), 240 IMI SC + 80 IMI IV; 240 IMI SC +80 IMI IV + several different doses of MK-8712	No	MRL-WP	TT #[redacted]-2501[g]	[資料 4.2.3.7.7.9: TT[redacted]2501] 参考資料
	Rat/ Crl:CD(SD)	IV/SC	1 Month	Control: 0 (SC) + 0 (IV); IMI Alone: 240 IMI SC + 80 IMI IV; MK-8712 Low, Mid or High; Combo Low, Mid, or High = 240 IMI SC + 80 IMI IV with several different doses of MK-8712	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-1035[g]	[資料 4.2.3.7.7.10: TT[redacted]1035] 参考資料

2.6.7.1 Toxicology: Overview (Continued)

Test Article: IMI (Post-IMI Marketing Approval)

Type of Study	Species and Strain	Method of Admini-stration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval) (continued)								
	Rat/ Crl:CD(SD) (Cannulated)	IV/SC	11 Days	0 (IV), 0 (SC +IV); IV 150 or 300 MK-4698 (Days 1-5) followed by SC 240 IMI + IV (150 MK-4698 +80 IMI) or SC 240 IMI + IV (300 MK-4698 + 80 IMI) on Days 6-11	No	MRL-WP	TT #[redacted]-2506[g]	[資料 4.2.3.7.7.11: TT[redacted]2506] 参考資料
	Monkey/rhesus	IV/SC	9 Days [Once on Study Days 1(IV), 5(SC), and 9(IV+SC)]	IMI Alone: 60 IV, 180 SC, 120 SC + 60 IV, 120 SC + 240 IV	No	MRL-WP	TT #[redacted]-1129	[資料 4.2.3.7.7.12: TT[redacted]1129] 参考資料
	Monkey/rhesus	IV/SC	1 Day	120 IMI SC or 60 IMI IV + various doses of MK-8712	No	MRL-WP	TT #[redacted]-1066[g]	[資料 4.2.3.7.7.13: TT[redacted]1066] 参考資料
	Monkey/rhesus	IV/SC	9 Days (Dose escalation)	0 (SC +IV), 180 IMI (120 SC + 60 IV) for 3 days followed by 180 IMI (120 SC + 60 IV) + various doses of MK-8712 for 3 days each, respectively	No	MRL-WP	TT #[redacted]-1013[g]	[資料 4.2.3.7.7.14: TT[redacted]1013] 参考資料

2.6.7.1 Toxicology: Overview (Continued)

Test Article: IMI (Post-IMI Marketing Approval)

Type of Study	Species and Strain	Method of Admini-stration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval) (continued)								
	Monkey/rhesus	IV/SC	1 Month	0 (SC) +0 (IV); IMI Alone (120 SC+ 30 IV); MK-8712 Low, Mid or High (various IV or SC doses) Combo-low, Combo-mid or Combo-high: IMI (120 SC, 30 IV) + various doses of MK-8712	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-1034[g]	[資料 4.2.3.7.7.15: TT[redacted]1034] 参考資料
	Monkey/rhesus	IV/SC	3 Days	150 IMI (120 SC + 30 IV) + various doses of MK-5034	No	MRL-WP	TT #[redacted]-1248[g]	[資料 4.2.3.7.7.16: TT[redacted]1248] 参考資料
	Monkey/rhesus	IV/SC	1 Month	0 (IV), 0 (SC), 120 IMI SC + 30 IMI IV + 80 MK-5034 IV	Yes	MRL-WP	TT #[redacted]-1002[g]	[資料 4.2.3.7.7.17: TT[redacted]1002] 参考資料

a Doses = mg/kg/day unless otherwise specified. For Repeat-Dose Toxicity, the highest NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) is underlined, if applicable.
b REL was dosed at 450 mg/kg on Study Day 1. Dose administration at 450 mg/kg was discontinued on Study Days 4 and 5 and resumed at 300 mg/kg/day on Study Day 6 until study termination. -Test article-related unscheduled deaths (2/16 females) in the 450/300 mg/kg/day dose group on Study Days 2 and 3 were likely the result of the poor condition of the animals after IV dosing at 450 mg/kg on Study Day 1. A cause of death was not determined, but was likely associated with excessively high C_{max} concentrations (C_{max} of 6480 (sexes combined) as reported in TT #[redacted]-9822) [2.6.7.7.A 項] following IV bolus dosing. Death was not attributed to the dose of 300 mg/kg/day from Study Day 6 until study termination.
c TT #[redacted]-1123: With a 3-day washout period between the two treatments.
d TT #[redacted]-7021: This study was repeated in TT #[redacted]-7022 due to low pregnancy rate unrelated to REL (2 to 4 non-pregnant mice in all groups, including control).
e TT #[redacted]-7090: The bioanalysis portion of the study was conducted by [redacted], Canada, in accordance with OECD Principles of GLP.
f TT #[redacted]-7802, TT #[redacted]-7803, TT #[redacted]-7804 were conducted in compliance with GLPs with the exception of test article characterization.
g These IMI studies were conducted in combination with test articles (MK-8712, MK-4698, MK-5034) which were not progressed in the development process. Because these studies were conducted post IMI marketing approval, they are included in this application for completeness and do not affect the known safety profile of IMI.

BW = Body Weight; GD = Gestation Day; HCA = Hexylcinnamaldehyde; IMI = Imipenem/Cilastatin; IV = Intravenous; LD = Lactation Day; NOEL = No-Observed-Effect Level; SC = Subcutaneous; REL = Relebactam
Test Facilities: [redacted] = [redacted], [redacted], [redacted], US; MRL-TJ = Tsukuba Safety Assessment Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tsukuba, Japan; MRL-WP = Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, US

2.6.7.2　Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies

Test Article: REL

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Study Number	Location
SD Exploratory Tolerability & TK	Rat/ Crl:WI(HAN)	IV	80, 200, 450	No	TT #[redacted]-1147	[資料 4.2.3.1.1: TT[redacted]1147]
SD Exploratory Tolerability & TK	Monkey/ rhesus	IV	225	No	TT #[redacted]-1148	[資料 4.2.3.1.2: TT[redacted]1148]
Exploratory 7-Day Tolerability & TK	Rat/ Crl:WI(HAN)	IV	0, 10, 80, 450	No	TT #[redacted]-9913	[資料 4.2.3.2.1: TT[redacted]9913]
1-Month Toxicity & TK, FOB, with 4-Week Recovery Period	Rat/ Crl:WI(HAN)	IV	0, 50, 150, 450	Yes	TT #[redacted]-9822	[資料 4.2.3.2.2: TT[redacted]9822]
3-Month Toxicity & TK	Rat/ Crl:WI(HAN)	IV	0, 65, 150, 450/300[b]	Yes	TT #[redacted]-1003	[資料 4.2.3.2.3: TT[redacted]1003]
1-Month Toxicity & TK with 4-Week Recovery Period	Monkey/ rhesus	IV	0, 25, 75, 225	Yes	TT #[redacted]-1153	[資料 4.2.3.2.4: TT[redacted]1153]
3-Month Toxicity & TK	Monkey/ rhesus	IV	0, 25, 50, 150	Yes	TT #[redacted]-1089	[資料 4.2.3.2.5: TT[redacted]1089]

a　Doses = mg/kg/day unless otherwise specified.
b　TT #[redacted]-1003: REL was dosed at 450 mg/kg on Study Day 1 and at a reduced dose of 300 mg/kg/day on Study Days 2 and 3. Dose administration at 450 mg/kg was discontinued on Study Days 4 and 5 and resumed at 300 mg/kg/day on Study Day 6 until study termination.
FOB = Functional Observational Battery; IV = Intravenous; REL = Relebactam; SD = Single-Dose; TK = Toxicokinetic

2.6.7.2 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies (Continued)

Test Article: IMI/REL

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Study Number	Location
IMI/REL: 3-Day Exploratory & TK	Monkey/ rhesus	IV/SC	37.5 (IV) REL alone or 37.5 (IV) REL in combination with 150 IMI (30 IV + 120 SC)[b]	No	TT #[redacted]-1123	[資料 4.2.3.2.6: TT[redacted]1123]
IMI/REL: 1-Month Toxicity & TK	Monkey/ rhesus	IV/SC	0 (SC/IV), 37.5 REL in combination with IMI 150 (30 IV + 120 SC)	Yes	TT #[redacted]-1124	[資料 4.2.3.2.7: TT[redacted]1124]

a　Doses = mg/kg/day unless otherwise specified.
b　TT #[redacted]-1123: With a 3-day washout period between the two treatments.
IMI = Imipenem/Cilastatin; IV = Intravenous; REL = Relebactam; SC = Subcutaneous; TK = Toxicokinetic

2.6.7.2　Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies (Continued)

Test Article: REL

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Study Number	Location
Fertility & TK (Females)	Rat/Crl:CD (SD)	IV	Females only: 0, 50, 150, 450	Yes	TT #[redacted]-7400	[資料 4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7400]
Fertility & TK (Males)	Rat/Crl:CD (SD)	IV	Males only: 0, 50, 150, 450	Yes	TT #[redacted]-7410	[資料 4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7410]
Embryo-fetal Development & TK	Mouse/Crl:CD1 (ICR)	SC	0, 80, 200, 450	Yes	TT #[redacted]-7330	[資料 4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7330]
Preliminary Embryo-fetal Development & TK	Rat/Crl:CD (SD)	IV	0, 50, 150, 300, 450	No	TT #[redacted]-7031	[資料 4.2.3.5.2.4: TT[redacted]7031]
Embryo-fetal Development & TK	Rat/Crl:CD (SD)	IV	0, 50, 150 450	Yes	TT #[redacted]-7320	[資料 4.2.3.5.2.5: TT[redacted]7320]
Exploratory 4-Day Tolerability & TK	Rabbit/New Zealand White	IV	0, 25, 75, 225, 450	No	TT #[redacted]-7023	[資料 4.2.3.5.2.6: TT[redacted]7023]
Embryo-fetal Development & TK	Rabbit/New Zealand White	IV	0, 35, 275, 450	Yes	TT #[redacted]-7200 and TT #[redacted]-7208 (reported together under TT #[redacted]-7200)	[資料 4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200]
Pre- and Postnatal Development & TK	Rat/Crl:CD (SD)	IV	0, 65, 200, 450	Yes	TT #[redacted]-7050	[資料 4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7050]
Exploratory Range-Finding Toxicity & TK in Juveniles	Rat/Crl: WI(Han)	IV/SC	0, 65, 200, 450	No	TT #[redacted]-7025	[資料 4.2.3.5.4.1: TT[redacted]7025]
Juvenile Toxicity & TK	Rat/Crl: WI(Han)	IV/SC	0, 65, 200, 450	Yes	TT #[redacted]-7090	[資料 4.2.3.5.4.2: TT[redacted]7090]

a　Doses = mg/kg/day unless otherwise specified.
IV = Intravenous; REL = Relebactam; SC = Subcutaneous; TK = Toxicokinetic

2.6.7.2 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies (Continued)

Test Article: REL

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Study Number	Location
OTHER TOXICITY STUDIES: The associated TK data for these studies are presented in their respective toxicology tabulated summary tables in [2.6.7.17 項]. The TK data for these studies are not included in [2.6.7.3 項].						
Exploratory 9-Day Rising-Dose Tolerability & TK (Low Purity Material)	Monkey/ rhesus	IV	10, 50, 225 (3:1 ratio of REL: degradate)	No	TT #[redacted]-1118	[資料 4.2.3.7.7.4: TT[redacted]1118]
Exploratory 4-Day Tolerability & TK	Rabbit/New Zealand White	SC	0, 25, 75, 90	No	TT #[redacted]-7033	[資料 4.2.3.7.7.5: TT[redacted]7033]
Exploratory 1-Month Toxicity & TK	Rabbit/New Zealand White	SC IV	SC: 0, 75 or 240 IV: 0, 240	No	TT #[redacted]-7060	[資料 4.2.3.7.7.6: TT[redacted]7060]

a　Doses = mg/kg/day unless otherwise specified.
IV = Intravenous; REL = Relebactam; SC = Subcutaneous; TK = Toxicokinetic

2.6.7.2 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies (Continued)

Test Article: REL/MK-3866

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Study Number	Location
OTHER TOXICITY STUDIES: The relevant associated TK data for this REL/MK-3866 study are presented in the toxicology tabulated summary tables in [2.6.7.17 項]. The TK data for this study are not included in [2.6.7.3 項].						
REL/MK-3866: 14-Day Toxicity & TK	Monkey/ rhesus	IV	0/0, 25/50, 75/50 (MK-3866/REL administered sequentially)	Yes	TT #[redacted]-1045	[資料 4.2.3.7.7.7: TT[redacted]1045]

a Doses = mg/kg/day unless otherwise specified.
IV = Intravenous; REL = Relebactam; TK = Toxicokinetic

2.6.7.2　Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies (Continued)

Test Article: IMI (Post Marketing Studies)

Type of Study	Test System	Method of Admini-stration	Doses (mg/kg/day[a])	GLP Compliance	Study Number	Location
OTHER TOXICITY STUDIES: The relevant associated TK data for these studies are presented in their respective toxicology tabulated summary tables in [2.6.7.17 項]. The TK data for these studies are not included in [2.6.7.3 項].						
MK-8712/IMI: 1-Month Toxicity & TK with FOB	Rat/ Crl:CD(SD)	IV/SC	Control: 0 (SC) + 0 (IV); IMI Alone: 240 IMI SC + 80 IMI IV; MK-8712 Low or MK-8712 High; Combo Low, Mid, or High = 240 IMI SC + 80 IMI IV with several different doses of MK8712	Yes	TT #[redacted]-1035	[資料 4.2.3.7.7.10: TT[redacted]1035]
IMI: Exploratory 9-Day TK	Monkey/ rhesus	IV/SC	IMI Alone: 60 IV, 180 SC, 120 SC + 60 IV, 120 SC + 240 IV	No	TT #[redacted]-1129	[資料 4.2.3.7.7.12: TT[redacted]1129]
MK-8712/IMI: 1-Month Toxicity & TK	Monkey/ rhesus	IV/SC	0 (SC) +0 (IV); IMI Alone (120 SC+ 30 IV); MK-8712 Low, Mid or High (various IV or SC doses) Combo-low, Combo-mid or Combo-high: IMI (120 SC, 30 IV) + various doses of MK8712	Yes	TT #[redacted]-1034	[資料 4.2.3.7.7.15: TT[redacted]1034]

a　Doses = mg/kg/day unless otherwise specified.
IMI = Imipenem/Cilastatin; IV = Intravenous; SC = Subcutaneous; TK = Toxicokinetic

2.6.7.3　Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data

Test Article: REL

Daily Dose (mg/kg/day)	Steady-State AUC(0-24hr) (μM·hr)								
	Mice		Rats		Monkeys		Rabbits		Human
	F	M	F	M	F	M	F	M	PK Target
10 (SD 7)			43.3[b]						
20									390.5[a]
25 (SD 1)					276[c], 254[d]	300[c], 277[d]			
25 (SD 4)							239[e]	187[e]	
25 (SW 4)					188[c]	237[c]			
25 (SW 13)					264[d]	191[d]			
35 (GD 15)							427[f]		
37.5 (SD 3)					271[g] (sexes combined)				
50 (SD 1)			272[h]	285[i]	549[d]	581[d]			
50 (SW 5)			211[j]	263[j]					
50 (SW 13)					373[d]	399[d]			
50 (GD 15)			284[k], 255[l]						
65 (SW 13)			377[m]	449[m]					
65 (GD 15)			393[n]						
65 (PND 34)			189[o]	213[o]					
65 (PND 52)			329[o]	316[o]					
65 (PND 56/57)			286[p]	298[p]					

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued)

Test Article: REL

Daily Dose (mg/kg/day)	Steady-State AUC(0-24hr) (µM·hr)								
	Mice		Rats		Monkeys		Rabbits		Human
	F	M	F	M	F	M	F	M	PK Target
75 (SD 1)					889[c]	915[c]			
75 (SD 4)							934[e]	638[e]	
75 (SW 4)					661[c]	671[c]			
80 (SD 1)			581[q]						
80 (SD 7)			455.7[b]						
80 (GD 13)	493[r]								
150 (SD 1)			892[h]	986[i]	1770[d]	1720[d]			
150 (SW 5)			747[j]	850[j]					
150 (SW 13)			825[m]	1020[m]	1350[d]	1250[d]			
150 (GD 15)			780[k], 761[l]						
200 (SD 1)			2235[q]						
200 (GD 13)	1070[r]								
200 (GD 15)			1360[n]						
200 (PND 34)			472[o]	570[o]					
200 (PND 52)			906[o]	1750[o]					
200 (PND 56/57)			970[p]	995[p]					
225 (SD 1)					1758[s], 3680[c]	2242[s], 4480[c]			
225 (SD 4)							2640[e]	2150[e]	
225 (SW 4)					2620[c]	2610[c]			

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued)

Test Article: REL

Daily Dose (mg/kg/day)	Steady-State AUC(0-24hr) (µM·hr)								
	Mice		Rats		Monkeys		Rabbits		Human
	F	M	F	M	F	M	F	M	PK Target
275 (GD 15)							4540[f]		
300 (GD 15)			1500[k]						
450 (SD 1)			3859[q], 2780[h]	3210[i]					
450 (SD 4)							7870[e]	6210[e]	
450 (SD 7)			1825.0[b]						
450 (SW 5)			2640[j]	3040[j]					
450/300 (SW 13)			1810[m]	2220[m]					
450 (GD 13)	2220[r]								
450 (GD 15)			2090[k], 2800[l], 3020[n]				9490[f]		
450 (PND 34)			1260[o]	1420[o]					
450 (PND 52)			2470[o]	2310[o]					
450 (PND 56/57)			2240[p]	2470[p]					

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued)

Test Article: IMI/REL

Daily Dose (mg/kg/day)	**Steady-State AUC(0-24hr) (µM·hr) Monkeys (Sexes Combined)**	
	REL	**Imipenem**
37.5 REL +150 IMI (30 IV +120 SC) (SD 3)	447[g]	1640[g]

Daily Dose (mg/kg/day)	**Steady-State AUC(0-24hr) (µM·hr) Monkeys**					
	REL[t]		**Imipenem[t]**		**CIL[t]**	
	F	M	F	M	F	M
37.5 REL +150 IMI (30 IV +120 SC) (SD 1)	673 ([redacted]-1124)	476 ([redacted]-1124)	1930 ([redacted]-1124)	1430 ([redacted]-1124)	1160 ([redacted]-1124)	748 ([redacted]-1124)
37.5 REL +150 IMI (30 IV +120 SC) (SW 4)	455 ([redacted]-1124)	438 ([redacted]-1124)	1690 ([redacted]-1124)	1480 ([redacted]-1124)	772 ([redacted]-1124)	723 ([redacted]-1124)

2.6.7.3　Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued)

Test Article: IMI/REL

a　Based on REL clinical dose of 250 mg q6hr (tota1 day daily of 1000 mg/day)
b　TT #[redacted]-9913: Exploratory 7-Day Intravenous Tolerability Study in Female Wistar Rats
c　TT #[redacted]-1153: One-Month Intravenous Toxicity Study in Monkeys with a 4-Week Recovery Period
d　TT #[redacted]-1089: Three-Month Intravenous Toxicity Study in Rhesus Monkeys
e　TT #[redacted]-7023 Exploratory Intravenous 4-Day Tolerability and Toxicokinetic Study in Rabbits
f　TT #[redacted]-7200: Intravenous Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits
g　TT #[redacted]-1123: Exploratory Intravenous/Subcutaneous Pharmacology Study in Rhesus Monkeys
h　TT #[redacted]-7400: Intravenous Fertility and Toxicokinetic Study in Female Rats
i　TT #[redacted]-7410: Intravenous Fertility and Toxicokinetic Study in Male Rats
j　TT #[redacted]-9822: One-Month Intravenous Toxicity Study in Rats with a Functional Observational Battery with a 4-Week Recovery Period
k　TT #[redacted]-7031: Preliminary Intravenous Developmental Toxicity Study in Pregnant Rats
l　TT #[redacted]-7320: Intravenous Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats
m　TT #[redacted]-1003: Three-Month Intravenous Toxicity Study in Rats
n　TT #[redacted]-7050: Intravenous Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats
o　TT #[redacted]-7025: Exploratory Subcutaneous and Intravenous Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Rats
p　TT #[redacted]-7090: Subcutaneous and Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Rats
q　TT #[redacted]-1147: Exploratory Single-Dose Intravenous Tolerability and Toxicokinetic Study in Female Rats
r　TT #[redacted]-7330: Subcutaneous Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Mice
s　TT #[redacted]-1148: Exploratory Single-Dose Intravenous Tolerability and Toxicokinetic Study in Monkeys
t　TT #[redacted]-1124: One-Month Intravenous/Subcutaneous Toxicity Study in Rhesus Monkeys (Combination Study with IMI)

CIL = Cilastatin; GD = Gestation Day; IMI = Imipenem/Cilastatin; PND = Postnatal Day; SD = Study Day; SW = Study Week; REL = Relebactam

2.6.7.4　Toxicology: Drug Substance

Test Article: REL

Batch No.	**Specified Impurities (HPLC, area %)**[3]							**Study Number**	**Type of Study**
PROPOSED SPECIFICATION:[1]	Purity (%)[2]	A[4]	B[5]	C[6]	D[7]	E[8]	F[9]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-1147 [資料 4.2.3.1.1: TT[redacted]1147]	Exploratory Single-Dose Intravenous Tolerability and Toxicokinetic Study in Female Rats
								TT #[redacted]-1148 [資料 4.2.3.1.2: TT[redacted]1148]	Exploratory Single-Dose Intravenous Tolerability and Toxicokinetic Study in Monkeys

2.6.7.4　Toxicology: Drug Substance (continued)

Test Article: REL

Batch No.	**Specified Impurities (HPLC, area %)**[3]							**Study Number**	**Type of Study**
PROPOSED SPECIFICATION:[1]	**Purity (%)**[2]	A[4]	B[5]	C[6]	D[7]	E[8]	F[9]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-9736 [資料 4.2.3.7.7.1: TT[redacted]9736]	Kidney Biomarker Assessment in Urine
								TT #[redacted]-8809 [資料 4.2.3.3.2.1: TT[redacted]8809]	Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow from a One-Month Intravenous Toxicity Study
					a			TT #[redacted]-9822 [資料 4.2.3.2.2: TT[redacted]9822]	One-Month Intravenous Toxicity Study in Rats with a Functional Observational Battery with a 4-Week Recovery Period
								TT #[redacted]-1123 [資料 4.2.3.2.6: TT[redacted]1123]	Exploratory Intravenous/ Subcutaneous Pharmacology Study in Rhesus Monkeys
								TT #[redacted]-8003 [資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016]	Exploratory Microbial Mutagenesis Assay

2.6.7.4　Toxicology: Drug Substance (continued)

Test Article: REL

Batch No.	Specified Impurities (HPLC, area %)[3]							Study Number	Type of Study
PROPOSED SPECIFICATION:[1]	Purity (%)[2]	A[4]	B[5]	C[6]	D[7]	E[8]	F[9]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-8012 Reported with TT #[redacted]-8003 [資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016]	Microbial Mutagenesis Assay
								TT #[redacted]-8016 Reported with TT #[redacted]-8003 [資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016]	Microbial Mutagenesis Assay
								TT #[redacted]-8604 [資料 4.2.3.3.1.2: TT[redacted]8604_[redacted]8608_[redacted]8614]	Exploratory Chromosomal Aberration
								TT #[redacted]-8608 Reported with TT #[redacted]-8604 [資料 4.2.3.3.1.2: TT[redacted]8604_[redacted]8608_[redacted]8614]	Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells
								TT #[redacted]-8614 Reported with TT #[redacted]-8604 [資料 4.2.3.3.1.2: TT[redacted]8604_[redacted]8608_[redacted]8614]	Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells.
								TT #[redacted]-1153 [資料 4.2.3.2.4: TT[redacted]1153]	One-Month Intravenous Toxicity Study in Monkeys with a 4 Week Recovery Period

2.6.7.4　Toxicology: Drug Substance (continued)

Test Article: REL

Batch No.	**Specified Impurities (HPLC, area %)**[3]							**Study Number**	**Type of Study**
PROPOSED SPECIFICATION:[1]	**Purity (%)**[2]	A[4]	B[5]	C[6]	D[7]	E[8]	F[9]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-1124 [資料 4.2.3.2.7: TT[redacted]1124]	One-Month Intravenous/Subcutaneous Toxicity Study in Rhesus Monkeys
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-7021 [資料 4.2.3.5.2.1: TT[redacted]7021]	Preliminary Subcutaneous Developmental Toxicity Study in Pregnant Mice
								TT #[redacted]-7022 [資料 4.2.3.5.2.2: TT[redacted]7022]	Preliminary Subcutaneous Developmental Toxicity Study in Mice
								TT #[redacted]-7031 [資料 4.2.3.5.2.4: TT[redacted]7031]	Preliminary Intravenous Developmental Toxicity Study in Pregnant Rats
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-7320 [資料 4.2.3.5.2.5: TT[redacted]7320]	Intravenous Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats
								TT #[redacted]-7330 [資料 4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7330]	Subcutaneous Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Mice
								TT #[redacted]-7400 [資料 4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7400]	IV Fertility and Toxicokinetic Study in Female Rats
								TT #[redacted]-7410 [資料 4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7410]	IV Fertility and TK Study in Male Rats

2.6.7.4　Toxicology: Drug Substance (continued)

Test Article: REL

Batch No.	**Specified Impurities (HPLC, area %)**[3]							**Study Number**	**Type of Study**
PROPOSED SPECIFICATION:[1]	**Purity (%)**[2]	A[4]	B[5]	C[6]	D[7]	E[8]	F[9]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-7802 [資料 4.2.3.6.1: TT[redacted]7802]	BCOP Bovine Corneal Opacity and Permeability Test
								TT #[redacted]-7803 [資料 4.2.3.6.2: TT[redacted]7803]	Acute Dermal Irritation Corrosion in Rabbits
								TT #[redacted]-7804 [資料 4.2.3.7.2.1: TT[redacted]7804]	Local Lymph Node Assay in Mice (LLNA)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-1089 [資料 4.2.3.2.5: TT[redacted]1089]	Three-Month Intravenous Toxicity Study in Rhesus Monkeys
								TT #[redacted]-7023 [資料 4.2.3.5.2.6: TT[redacted]7023]	Exploratory Intravenous Four-Day Tolerability and Toxicokinetic Study in Rabbits
								TT #[redacted]-7025 [資料 4.2.3.5.4.1: TT[redacted]7025]	Exploratory Subcutaneous and Intravenous Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Rats
								TT #[redacted]-7033 [資料 4.2.3.7.7.5: TT[redacted]7033]	Exploratory Four-Day Subcutaneous Tolerability and Toxicokinetic Study in Nonpregnant Rabbits
								TT #[redacted]-7050 [資料 4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7050]	Intravenous Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats

2.6.7.4　Toxicology: Drug Substance (continued)

Test Article: REL

Batch No.	**Specified Impurities (HPLC, area %)**[3]							**Study Number**	**Type of Study**
PROPOSED SPECIFICATION:[1]	**Purity (%)**[2]	A[4]	B[5]	C[6]	D[7]	E[8]	F[9]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-7060 [資料 4.2.3.7.7.6: TT[redacted]7060]	Exploratory One-Month Intravenous and Subcutaneous Toxicity Study in Rabbits
								TT #[redacted]-7200 [資料 4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200]	Intravenous Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits
								TT #[redacted]-7208 Reported with TT #[redacted]-7200 [資料 4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200]	Intravenous Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits
								TT #[redacted]-7090 [資料 4.2.3.5.4.2: TT[redacted]7090]	Subcutaneous Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Rats
								TT #[redacted]-1045 [資料 4.2.3.7.7.7: TT[redacted]1045]	REL/MK-3866 14 Day Combination Toxicology Study and Toxicokinetics

2.6.7.4　Toxicology: Drug Substance (continued)

Test Article: REL

Batch No.	Specified Impurities (HPLC, area %)[3]							Study Number	Type of Study
PROPOSED SPECIFICATION:[1]	**Purity (%)**[2]	A[4]	B[5]	C[6]	D[7]	E[8]	F[9]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-1003 [資料 4.2.3.2.3: TT[redacted]1003]	Three-Month Intravenous Toxicity Study in Rats

1 See [3.2.S.4.1 項] for complete specification.
2 Purity: HPLC weight percent for proposed specified purity. Impurity specification limits of [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] (wt%) correspond to [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] (area%), respectively, for 不純物B＊ ,不純物C＊ ,不純物D＊ 不純物A＊ ,不純物E＊ and不純物F＊ , respectively.
3 Specified impurities: HPLC area percent.
4 不純物B＊
5 不純物C＊
6 不純物D＊
7 不純物A＊
8 不純物E＊ . [redacted]
9 不純物F＊

N/A = the listed specification was not applicable to the batch at the time of release
ND = None detected
LOQ= Limit of quantitation. Impurity is below reporting threshold or LOQ applied at the time of delivery.

a This impurity is present at [redacted]% in the formulation administered to rats in the One-Month Intravenous Toxicity Study in Monkeys with a 4 Week Recovery Period, TT #[redacted]-9822 at the NOAEL. This [redacted] product is present when REL is constituted in solution and stored at room temperature.

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.5 Single-Dose Toxicity

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Rat/ Crl:WI(HAN)	IV over ~ 2 minutes per animal (0.9% sodium chloride/Solution)	80, 200, 450	3F/group	≥450	≥450	No test article-related antemortem findings. REL TK parameters (SD 1) at 80, 200, 450 mg/kg, respectively: $AUC_{0\text{-}24\ hr}$: 581, 2235, 3859 µM•hr. C_{max}: 839, 3807, 5703 µM.	TT #[redacted]-1147 [資料 4.2.3.1.1: TT[redacted]1147]
Monkey/ rhesus	IV over ~ 4 minutes per animal (0.9% sodium chloride/Solution)	225	1F/1M	≥225	≥225	No test article-related antemortem findings. REL TK parameters (SD 1) at 225 mg/kg: Female - $AUC_{0\text{-}24\ hr}$: 1758 µM•hr; $C_{0\ 02\ hr}$: 3215 µM. Male - $AUC_{0\text{-}24\ hr}$: 2242 µM•hr; $C_{0\ 02\ hr}$: 3818 µM.	TT #[redacted]-1148 [資料 4.2.3.1.2: TT[redacted]1148]

F = Female; M = Male; IV = Intravenous; REL = Relebactam; SD = Study Day; TK = Toxicokinetic

2.6.7.6　Repeat-Dose Toxicity: Non-Pivotal Studies

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL[a] (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number
Rat/ Crl:WI(HAN)	IV over ~ 2 minutes per animal (0.9% [w/v] sodium chloride/Solution)	7 days	0, 10, 80, 450	5F/group	≥450	No test article-related mortality, clinical signs, or changes in body weight, serum biochemical parameters, liver weight, gross or histomorphology (limited set of tissues). Day 7 plasma TK parameters for REL at 10, 80, and 450 mg/kg/day, respectively, are shown below: $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 43.3, 455.7, and 1825.0 µM•hr $C_{0\ 05\ hr}$ = 100.8, 768.7, and 1822.7 µM	TT #[redacted]-9913 [資料 4.2.3.2.1: TT[redacted]9913]

a　No-Observed-Adverse-Effect Level
F = Female; IV = Intravenous; REL = Relebactam; TK = Toxicokinetic

2.6.7.6 Repeat-Dose Toxicity: Non-Pivotal Studies (continued)

Test Article: IMI/REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL[a] (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Number
Monkey/rhesus	REL: IV(0.9% [w/v] sodium chloride/solution) IMI: SC/IV as a SC bolus immediately followed by IV	3 days	37.5 (IV) REL alone or 37.5 (IV) REL in combination with 150 IMI (30 IV + 120 SC)[b]	2F, 1M	≥37.5	Plasma concentration data for REL and imipenem are presented below.	TT #[redacted]-1123 [資料 4.2.3.2.6: TT[redacted]1123]

Plasma Exposures of REL in Monkeys – SD 3

	REL dosed alone	REL dosed with IMI
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	271	447
C_{max} (μM)	525	366
T_{max} (hr)	0.02	0.02

REL dose was 37.5 mg/kg/day for 3 days.

Plasma Exposures of Imipenem in Monkeys – SD 3

	IMI dosed with REL
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	1640
C_{max} (μM)	750
T_{max} (hr)	0.17

IMI dose was 150 mg/kg/day (30 mg/kg IV and 120 mg/kg SC) for 3 days.

a No-Observed-Adverse-Effect Level
b With a 3-day washout period between the two treatments
F = Female; IMI = Imipenem/Cilastatin; IV = Intravenous; M = Male; REL = Relebactam; SC = Subcutaneous; SD = Study Day

2.6.7.7 Repeat-Dose Toxicity

2.6.7.7.A Repeat-Dose Toxicity: Report Title: One-Month Intravenous Toxicity Study in Rats with a Functional Observational Battery with a 4-Week Recovery Period (TT #[redacted]-9822)

Test Article: REL

Species/Strain: Rat/Crl:WI(HAN)
Initial Age: 6 to 7 weeks
Date of First Dose: [redacted]
Dose Volume: 10 mL/kg

Duration of Dosing: 31 days
Duration of Postdose: 4 weeks
Method of Administration: IV over ~ 2 minute infusion/ animal
Vehicle/Formulation: 0.9% (w/v) sodium chloride/Solution

Study Number: TT #[redacted]-9822
Location in CTD: [資料 4.2.3.2.2: TT[redacted]9822]
GLP Compliance: Yes

Special Features: Functional Observation Battery (6 males on SD 1) [2.6.3.4 項]. Four-week postdose (recovery) period (5 animals/gender in the control group; 4 females and 5 males in the 450 mg/kg/day group). Additional bone marrow samples (humerus bone) were collected from all rats at the SW 5 necropsy for micronucleus analysis [2.6.7.9 項].

No-Observed-Adverse-Effect Level: 150 mg/kg/day[a]

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)[b]		50		150		450	
Number of Animals (Total)	F:15	M:15	F:10	M:10	F:10	M:10	F:15[c]	M:15
Number of Animals: SW 5 Necropsy	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:9	M:10
Number of Animals: SW 9 (Recovery)	F:5	M:5	N/A	N/A	N/A	N/A	F:4	M:5
Toxicokinetics – SW 5[d]								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	N/A	211	263	747	850	2640	3040
C_{max} (μM)	N/A	N/A	511	579	2140	2050	6530	6440
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050

2.6.7.7.A　Repeat-Dose Toxicity　　**Study No.:** TT #[redacted]-9822 [資料 4.2.3.2.2: TT[redacted]9822] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		50		150		450	
Number of Animals (Total)	F:15	M:15	F:10	M:10	F:10	M:10	F:15[c]	M:15
Number of Animals: SW 5 Necropsy	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:9	M:10
Number of Animals: SW 9 (Recovery)	F:5	M:5	N/A	N/A	N/A	N/A	F:4	M:5
Noteworthy Findings								
Mortality (No. of Animals)	0	0	0	0	0	0	2[c]	0
Body Weight (%) – SW 5[e] Necropsy	195.3 g	290.5 g	-3.2	+1.9	-4.7	+0.1	+2.0	+0.2
Body Weight (%) – SW 9 (Recovery)[f]	219.2 g	347.0 g	N/A	N/A	N/A	N/A	+4.0	+4.1
Food Consumption[g]	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations[g]								
Convulsion-like Activity	-	-	-	-	-	-	[2][h]	-
Recumbent	-	-	-	-	-	-	[1][h]	-
Tremors	-	-	-	-	-	-	[1][h]	-
Urine Staining (pink to reddish)	-	-	-	-	-	-	[1][h]	-
Ophthalmoscopy[i]	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Hematology – SW 4 or 5	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Biochemistry – SW 4	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Biochemistry – SW 9 (Recovery)	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-

2.6.7.7.A　Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-9822 [資料 4.2.3.2.2: TT[redacted]9822] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		50		150		450	
Number of Animals (Total)	F:15	M:15	F:10	M:10	F:10	M:10	F:15[c]	M:15
Number of Animals: SW 5 Necropsy	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:9	M:10
Number of Animals: SW 9 (Recovery)	F:5	M:5	N/A	N/A	N/A	N/A	F:4	M:5
Urinalysis – SW 4	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis – SW 9 (Recovery)	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
Organ weights – SW 5 Necropsy	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights – SW 9 (Recovery)	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
Gross Pathology (Incidence) – SW 5 Necropsy	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology (Incidence) – SW 9 (Recovery)	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
Histopathology (Incidence) – SW 5 Necropsy	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
Histopathology (Incidence) – SW 9 (Recovery)	NE	NE	N/A	N/A	N/A	N/A	NE	NE

2.6.7.7.A　Repeat-Dose Toxicity　**Study No.:** TT #[redacted]-9822 [資料 4.2.3.2.2: TT[redacted]9822] (Continued)

a　No effects related to AUC were seen at the 450 mg/kg/day dose.
b　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the LLQ (0.058 µM) of the bioanalytical method.
c　Two of 15 animals in the 450 mg/kg/day dose group died shortly after dosing on SD 1.
d　TK analysis: Samples obtained from 3, 4 or 5 rats/gender/group/timepoint during SW 5.
e　At end of dosing period (SW 5). For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.
f　At end of 4-week postdose (recovery) period (SW 9). For controls, group means are shown. For 450 mg/kg/day dose group, percent differences from controls are shown.
g　Assessed in animals during dosing period (all groups) and 4-week postdose (recovery) period (control and 450 mg/kg/day dose group).
h　These clinical observations were seen in 2/15 450 mg/kg/day-dosed females which died shortly after dosing on SD 1 (C_{max} of 6480 µM (sexes combined), 111X EM to the clinical C_{max} of 58.5 µM at 250 mg q6h). A cause of death was not determined for these animals, but may have been associated with excessively high C_{max} concentrations (111X EM) following IV dosing. Death was not attributed to AUC concentrations at 450 mg/kg. The NOEL was 150 mg/kg/day (C_{max} of 2090 µM, 36X EM for clinical C_{max}).
i　Ophthalmic examinations performed on all control and surviving 450 mg/kg/day dose group animals during SW 4.

IV = Intravenous; LLQ = Lower Limit of Quantitation; N/A = Not applicable; NE = Group not examined; SD = Study Day; SW = Study Week; TK = Toxicokinetic; F = Female; M = Male
[ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity.
- = No noteworthy findings.

2.6.7.7.B　Repeat-Dose Toxicity: Report Title: Three-Month Intravenous Toxicity Study in Rats (TT #[redacted]-1003)

Test Article: REL

Species/Strain: Rat/Crl:WI(HAN)
Initial Age: 11 weeks
Date of First Dose: [redacted]
Dose Volume: 10 mL/kg

Duration of Dosing: 90 to 92 doses (females); 89 to 91 doses (males)
Duration of Postdose: N/A
Method of Administration: IV (0.8 to 1 mL/minute/animal)
Vehicle/Formulation: 0.9% (w/v) sodium chloride/Solution

Study Number: TT[redacted]-1003
Location in CTD: [資料 4.2.3.2.3: TT[redacted]1003]
GLP Compliance: Yes

Special Features: None
No-Observed-Adverse-Effect Level: 150 mg/kg/day[a]

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		65		150		450/300[b]	
Number of Animals	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:16	M:16
Toxicokinetics – SW 3	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:3	M:3
Mean plasma concentrations (μM) at 0.08 hr postdose	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3210	3570
Toxicokinetics – SW 13[c]	F:9	M:9	F:9	M:9	F:9	M:9	F:9	M:10[d]
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	N/A	377	449	825	1020	1810	2220
C_{max} (μM)	N/A	N/A	744	783	1540	1850	3640	3540
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.080	0.080	0.080	0.080	0.080	0.080

2.6.7.7.B　Repeat-Dose Toxicity　　**Study No.:** TT #[redacted]-1003 [資料 4.2.3.2.3: TT[redacted]1003] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		65		150		450/300[b]	
Number of Animals	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:16	M:16
Noteworthy Findings								
Mortality (No. of Animals)	0	0	0	0	0	0	2[e]	0
Body Weight (%)[f]	255.1 g	437.4 g	+0.9	+2.2	+2.5	-3.5	+0.9	-2.9
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Convulsion-like Activity	-	-	-	-	-	-	[2][g]	-
Decreased Activity	-	-	-	-	-	-	[13]	[12]
Ears, Red Discoloration[h]	-	-	-	-	-	1	[16]	[16]
Gasping, Intermittent	-	-	-	-	-	-	[2]	-
Rapid Breathing	-	-	-	-	-	-	[1][g]	-
Recumbent	-	-	-	-	-	-	[9]	[9]
Self-mutilation	-	-	-	-	-	-	[1][g]	-
Trembling, Whole-body, Intermittent	-	-	-	-	-	-	[1][g]	-
Unsteady Gait	-	-	-	-	-	-	[13]	[12]
Vocalization, Intermittent	-	-	-	-	-	-	[1]	-
Ophthalmoscopy[i]	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-

2.6.7.7.B　Repeat-Dose Toxicity　　**Study No.:** TT #[redacted]-1003 [資料 4.2.3.2.3: TT[redacted]1003] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		65		150		450/300[b]	
Number of Animals	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:16	M:16
Noteworthy Findings								
Hematology[j]								
Reticulocytes (10[9]/L) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[321.5]	NE
Reticulocytes (10[9]/L) – SW 4	217.1	-	212.3	-	226.8	-	234.1	-
Reticulocytes (10[9]/L) – SW 12	212.6	-	242.1	-	229.0	-	223.0	-
Mean Corpuscular Volume (fL) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[64.6]	NE
Mean Corpuscular Volume (fL) – SW 4	56.1	-	56.0	-	55.5	-	55.9	-
Mean Corpuscular Volume (fL) – SW 12	55.7	-	55.8	-	55.2	-	55.8	-
Hemoglobin (g/dL) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[13.5]	NE
Hemoglobin (g/dL) – SW 4	14.7	-	14.3	-	14.6	-	14.6	-
Hemoglobin (g/dL) – SW 12	15.0	-	14.4*	-	14.8	-	14.9	-
Mean Corpuscular Hemoglobin (pg) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[17.1]	NE
Mean Corpuscular Hemoglobin (pg) – SW 4	18.8	-	18.8	-	18.5	-	18.9	-
Mean Corpuscular Hemoglobin (pg) – SW 12	18.8	-	19.0	-	18.6	-	19.0	-
White Blood Cells (10[3]/µL) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[10.75]	NE
White Blood Cells (10[3]/µL) – SW 4	4.54	-	3.78	-	3.82	-	3.93	-
White Blood Cells (10[3]/µL) – SW 12	3.48	-	3.19	-	3.44	-	3.23	-

2.6.7.7.B　Repeat-Dose Toxicity　　**Study No.:** TT #[redacted]-1003 [資料 4.2.3.2.3: TT[redacted]1003] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		65		150		450/300[b]	
Number of Animals	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:16	M:16
Noteworthy Findings								
Hematology[j] (continued)								
Lymphocytes (10[3]/µL) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[9.70]	NE
Lymphocytes (10[3]/µL) – SW 4	3.78	-	3.05	-	3.15	-	3.30	-
Lymphocytes (10[3]/µL) – SW 12	2.72	-	2.45	-	2.72	-	2.58	-
Monocytes (10[3]/µL) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[0.19]	NE
Monocytes (10[3]/µL) – SW 4	0.08	-	0.08	-	0.07	-	0.08	-
Monocytes (10[3]/µL) – SW 12	0.08	-	0.08	-	0.08	-	0.08	-
Activated PTT (sec) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[32.6]	NE
Activated PTT (sec) – SW 14	16.4	-	14.8*	-	14.2*	-	14.5*	-
Serum Biochemistry[j]								
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[23]	NE
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) – SW 4	15	-	16	-	16	-	15	-
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) – SW 12	21	-	19	-	20	-	19	-

2.6.7.7.B　Repeat-Dose Toxicity　　**Study No.:** TT #[redacted]-1003 [資料 4.2.3.2.3: TT[redacted]1003] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		65		150		450/300[b]	
Number of Animals	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:16	M:16
Noteworthy Findings								
Serum Biochemistry[i] (continued)								
Creatinine (mg/dL) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[0.9]	NE
Creatinine (mg/dL) – SW 4	0.4	-	0.3	-	0.4	-	0.4	-
Creatinine (mg/dL) – SW 12	0.5	-	0.5	-	0.4	-	0.4	-
Potassium (mmol/L) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[10.6]	NE
Potassium (mmol/L) – SW 4	4.1	-	4.1	-	4.1	-	4.1	-
Potassium (mmol/L) – SW 12	4.2	-	4.0	-	4.2	-	4.1	-
Phosphorus (mg/dL) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[34.5]	NE
Phosphorus (mg/dL) – SW 4	5.3	-	4.9	-	5.1	-	5.4	-
Phosphorus (mg/dL) – SW 12	3.7	-	4.0	-	4.2	-	4.4*	-
Alanine Aminotransferase (U/L) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[61]	NE
Alanine Aminotransferase (U/L) – SW 4	32	-	30	-	35	-	29	-
Alanine Aminotransferase (U/L) – SW 12	21	-	22	-	19	-	20	-
Aspartase Aminotransferase (U/L) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[230]	NE
Aspartase Aminotransferase (U/L) – SW 4	101	-	92	-	102	-	89	-
Aspartase Aminotransferase (U/L) – SW 12	89	-	92	-	90	-	83	-

2.6.7.7.B　Repeat-Dose Toxicity　　**Study No.:** TT #[redacted]-1003 [資料 4.2.3.2.3: TT[redacted]1003] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		65		150		450/300[b]	
Number of Animals	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:16	M:16
Noteworthy Findings								
Serum Biochemistry[j] (continued)								
Alkaline Phosphatase (U/L) – SW 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	[130]	NE
Alkaline Phosphatase (U/L) – SW 4	56	-	49	-	59	-	59	-
Alkaline Phosphatase (U/L) – SW 12	32	-	26	-	33	-	38	-
Urinalysis – SW 12	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology (Incidence)	-	-	-	-	-	-	-	-
Histomorphology (Incidence)[k]								
Kidney (renal tubular epithelium)								
- cytoplasmic granularity[l]								
minimal	0/12	0/12	[12/12]	[12/12]	0/12	0/12	0/16	0/16
mild	0/12	0/12	0/12	0/12	[12/12]	[12/12]	[14/16]	[16/16]

2.6.7.7.B　Repeat-Dose Toxicity　　**Study No.:** TT #[redacted]-1003 [資料 4.2.3.2.3: TT[redacted]1003] (Continued)

a The NOAEL was considered to be 150 mg/kg/day based on the unscheduled deaths in the 450/300 mg/kg/day dose group (see below).
b REL was dosed at 450 mg/kg on SD 1. Dose administration at 450 mg/kg was discontinued on SD 4 and 5 and resumed at 300 mg/kg/day on SD 6 until study termination. Test article-related unscheduled deaths (2/16 females) in the 450/300 mg/kg/day dose group on SD 2 and 3 were likely the result of the poor condition of the animals after IV dosing at 450 mg/kg on SD 1. A cause of death was not determined, but was likely associated with excessively high C_{max} concentrations (C_{max} of 6480 (sexes combined) as reported in TT #[redacted]-9822) [2.6.7.7.A 項] following IV bolus dosing. Death was not attributed to the dose of 300 mg/kg/day from SD 6 until study termination.
c Drug concentrations in plasma from all control group animals at SW 13 were below the LLQ (0.0861 µM) of the bioanalytical method.
d TK sample collected at 0.08 hour timepoint from animal #[redacted]-0076 was spilled prior to processing and it was replaced with 0.08 hour timepoint sample collected from animal #[redacted]-0092.
e In the 450/300 mg/kg/day dose group, 1/16 females was found dead on SD 2 prior to dosing and 1/16 females was sacrificed on SD3 due to clinical signs.
f At end of the dosing period (SW 13). For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.
g These clinical signs were seen only in the unscheduled deaths in the 450/300 mg/kg/day dose group.
h Red discoloration of the ears was noted primarily on SD 1 to 3, again in 2 males in the 450/300 mg/kg dose group when dosing resumed on SD 6, after which all test article-related clinical signs resolved.
i Ophthalmic examinations were performed on animals in the control and 450/300 mg/kg/day dose groups in SW 12.
j Test article-related hematology and serum chemistry parameters were limited to findings seen in 1 animal in the 450/300 mg/kg dose group which was sacrificed on SD 3. Values for this animal were compared to control values obtained at SW 4. No test article-related clinical pathology findings were seen in any other animals at any other timepoint.
k Tissues from rats in the control and 450/300 mg/kg/day groups were examined microscopically, as well as kidneys from all dose groups and some tissues with gross lesions.
l This finding was considered non-adverse and of minimal toxicologic significance since there was no evidence of necrotic or degenerative changes or any other form of renal injury in the kidneys associated with the eosinophilic granules in the renal tubular epithelium.

IV = Intravenous; LLQ = Lower Limit of Quantitation; N/A = Not applicable; NE = Group not examined; REL = Relebactam; SD = Study Day; SW = Study Week; F = Female; M = Male
[ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity.
#/# = Number affected/number examined
- = No noteworthy findings.
* $p \leq 0.05$

2.6.7.7.C　Repeat-Dose Toxicity: Report Title: One-Month Intravenous Toxicity Study in Monkeys with a 4-Week Recovery Period (TT #[redacted]-1153)

Test Article: REL

Species/Strain: Monkey/rhesus
Initial Age: ~ 1 to 2 years
Date of First Dose: [redacted]
Dose Volume: 5 mL/kg

Duration of Dosing: 31 days
Duration of Postdose: 4 weeks
Method of Administration: IV over ~ 4 minute infusion/animal
Vehicle/Formulation: 0.9% (w/v) sodium chloride/Solution

Study Number: TT #[redacted]-1153
Location in CTD: [資料 4.2.3.2.4: TT[redacted]1153]
GLP Compliance: Yes

Special Features: Transmission Electron Microscopy (TEM): Sections of kidney from 2 animals each in the control and high-dose (225 mg/kg/day) group were examined by TEM. In addition, kidney urine biomarkers were evaluated in a non-GLP study (TT #[redacted]-9736), [2.6.7.17 項] in urine samples following treatment with REL when administered IV to monkeys for 31 days and after a 4-week recovery period.
No-Observed-Adverse-Effect Level: 75 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		25		75		225	
Number of Animals (Total)	F:5	M:5	F:3	M:3	F:3	M:3	F:5	M:5
Number of Animals: SW 5 Necropsy	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3
Number of Animals: SW 9 (Recovery)	F:2	M:2	N/A	N/A	N/A	N/A	F:2	M:2
Toxicokinetics – SD 1[a]								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	N/A	276	300	889	915	3680	4480
C_{max} (μM)	N/A	N/A	475	470	1250	1310	4540	4460
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.017	0.017	0.094	0.017	0.017	0.017
Toxicokinetics – SW 4[a]								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	N/A	188	237	661	671	2620	2610
C_{max} (μM)	N/A	N/A	289	394	1130	1180	3480	3650
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017

2.6.7.7.C　Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1153 [資料 4.2.3.2.4: TT[redacted]1153] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		25		75		225	
Number of Animals (Total)	F:5	M:5	F:3	M:3	F:3	M:3	F:5	M:5
Number of Animals: SW 5 Necropsy	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3
Number of Animals: SW 9 (Recovery)	F:2	M:2	N/A	N/A	N/A	N/A	F:2	M:2
Noteworthy Findings								
Mortality (No. of Animals)	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%) – SW 5[b]	3.9 kg	3.8 kg	±0.0	-2.6	-2.6	-2.6	-2.6	-2.6
Body Weight (%) – SW 9 (Recovery)[c]	4.1 kg	3.9 kg	N/A	N/A	N/A	N/A	+4.9	±0.0
Food Consumption[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations[e]								
Emesis, Scant Feces, Inappetence, Hunched Posture, Whole Body Trembling, Decreased Activity, Decreased Skin Turgor[f]	-	-	-	-	-	-	-	[1]
Ophthalmoscopy[g]	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography[h]	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
Erythrocytes (10[6]/mm[3]) – Week 2	5.51	5.65	5.27	5.64	5.69	5.55	[5.08]	[5.28]
Erythrocytes (10[6]/mm[3]) – Week 5	5.63	5.70	5.32	5.48	5.62	5.52	[5.14]	[5.31]
Erythrocytes (10[6]/mm[3]) – Week 9 (Recovery)	5.94	6.43	N/A	N/A	N/A	N/A	5.48	5.91

2.6.7.7.C　Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1153 [資料 4.2.3.2.4: TT[redacted]1153] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		25		75		225	
Number of Animals (Total)	F:5	M:5	F:3	M:3	F:3	M:3	F:5	M:5
Number of Animals: SW 5 Necropsy	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3
Number of Animals: SW 9 (Recovery)	F:2	M:2	N/A	N/A	N/A	N/A	F:2	M:2
Noteworthy Findings								
Hematology (continued)								
Hemoglobin (g/dL) – SW 2	12.9	13.0	12.3	12.8	13.4	12.6	[12.1]	[12.3]
Hemoglobin (g/dL) – SW 5	13.2	13.4	12.6	12.6	13.2	12.5	[12.2]	[12.5]
Hemoglobin (g/dL) – SW 9 (Recovery)	14.0	14.9	N/A	N/A	N/A	N/A	13.5	13.9
Hematocrit (%) – SW 2	40.4	40.9	37.5	40.8	41.4	39.3	[37.5]	[37.2]
Hematocrit (%) – SW 5	42.1	41.8	39.0	39.6	41.8	39.3	[38.1]	[38.5]
Hematocrit (%) – SW 9 (Recovery)	43.9	45.6	N/A	N/A	N/A	N/A	41.8	41.7
Serum Biochemistry								
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) – SW 2	20	-	22	-	19	-	23	-
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) – SW 5	19	-	19	-	21	-	22 [35][i]	-
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) – SW 9 (Recovery)	19	-	N/A	N/A	N/A	N/A	21	-
Creatinine (mg/dL) – SW 2	0.8	-	0.7	-	0.8	-	0.9	-
Creatinine (mg/dL) – SW 5	0.8	-	0.7	-	0.8	-	0.9 [1.0][i]	-
Creatinine (mg/dL) – SW 9 (Recovery)	0.9	-	N/A	N/A	N/A	N/A	0.9	-

2.6.7.7.C　Repeat-Dose Toxicity　　**Study No.:** TT #[redacted]-1153 [資料 4.2.3.2.4: TT[redacted]1153] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		25		75		225	
Number of Animals (Total)	F:5	M:5	F:3	M:3	F:3	M:3	F:5	M:5
Number of Animals: SW 5 Necropsy	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3
Number of Animals: SW 9 (Recovery)	F:2	M:2	N/A	N/A	N/A	N/A	F:2	M:2
Noteworthy Findings								
Urinalysis[j]								
Fine Granular Casts – SW 5	-	-	-	-	-	-	[P][k]	-
Hyaline Casts – SW 5	-	P	-	-	-	-	[P][k]	P
Organ Weights (%) – SW 5								
Kidney % Brain Weight[l]	16.86		+10.5		+3.6		[+36]*	
Organ Weights (%) – SW 9 (Recovery)								
Kidney % Brain Weight[l]	18.71		N/A		N/A		+2.7	
Gross Pathology (Incidence) – SW 5 Necropsy	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology (Incidence) – SW 9 (Recovery)	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
Histopathology (Incidence) – SW 5[m]								
Kidney (renal tubular epithelium)								
- degeneration								
minimal (very slight)	-	-	-	-	-	-	[2]	-
- granular cytoplasm								
minimal (very slight)	-	-	-	-	-	[1]	[1]	[1]
mild (slight)	-	-	-	-	-	-	[2]	[2]

2.6.7.7.C　Repeat-Dose Toxicity　　**Study No.:** TT #[redacted]-1153 [資料 4.2.3.2.4: TT[redacted]1153] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		25		75		225	
Number of Animals (Total)	F:5	M:5	F:3	M:3	F:3	M:3	F:5	M:5
Number of Animals: SW 5 Necropsy	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3
Number of Animals: SW 9 (Recovery)	F:2	M:2	N/A	N/A	N/A	N/A	F:2	M:2
Noteworthy Findings								
Histopathology (Incidence) – SW 9 (Recovery) [m]	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
Transmission Electron Microscopy – SW 5	F:1	M:1	NE	NE	NE	NE	NE	M:2
Kidney (renal tubular epithelium with granular cytoplasm)								
-increased number and size of lysosomes, containing electron-dense material, and concentric lamellar membranous whorls	-	-	NE	NE	NE	NE	NE	[P][o]
Kidney Urine Biomarker Assessment (TT #[redacted]-9736)	Kidney urine biomarkers were evaluated in a non-GLP study (TT #[redacted]-9736) in urine samples obtained from TT #[redacted]-1153, see [2.6.7.17 項] for details. Effects on kidney injury molecule-1 (KIM-1), a transmembrane protein actively induced upon tubular injury leading to significant increases in urine, were observed. At 225 mg/kg/day, urine KIM-1 levels increased in 3/10 animals in SW 3, and in 7/10 animals in SW 5. Animals with the highest KIM-1 levels in SW 5 had renal tubule degeneration at the end of dosing necropsy. These KIM-1 increases returned to baseline in SW 9 following the 4-week recovery period (3/3 KIM-1-positive monkeys) indicating reversibility of the effects. Animals at 75 mg/kg/day did not show any KIM-1 increases in the urine samples collected at room temperature in SW 5.							

2.6.7.7.C　Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1153 [資料 4.2.3.2.4: TT[redacted]1153] (Continued)

a　Drug concentrations in plasma from all control group animals were below the LLQ (0.058 µM) of the bioanalytical method.
b　At end of dosing period (SW 5). For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.
Note: Transient body weight loss was seen in 1 male at 225 mg/kg/day in SW 2 and correlated with decreases in food consumption and physical signs. Following food supplementation, its body weight returned to pretest values in SW 3. No other test article-related body weight changes were seen.
c　At end of 4-week postdose (recovery) period (SW 9). For controls, group means are shown. For the 225 mg/kg/day dose group, percent differences from controls are shown.
d　Assessed in animals during dosing period (all groups) and 4-week postdose (recovery) period (control and 225 mg/kg/day dose group).
Note: During SW 1, transient decreases in food consumption were noted in 1 male at 225 mg/kg/day and correlated with physical signs and body weight loss. No other changes in food consumption were seen.
e　Assessed in animals during dosing period (all groups) and 4-week postdose (recovery) period (control and 225 mg/kg/day dose group).
f　These clinical signs were seen in 1 male at 225 mg/kg/day beginning on SD 4 and correlated with transient body weight loss and decreased food consumption. REL systemic exposure in this male on SD 1 was approximately 3-fold higher than all other high-dose animals. All physical signs in the affected high-dose male resolved by SD 8.
g　Ophthalmic examinations performed on all animals pretest and in SW 5. Due to lack of findings at SW 5, ophthalmic examinations were not conducted following the recovery period.
h　Electrocardiographic examinations performed on all animals pretest and in SW 4. Due to lack of findings at SW 4, electrocardiographic examinations were not conducted following the recovery period.
i　Values in [brackets] represent the value associated with a single high-dose animal (#[redacted]-0071) and correlated with tubular epithelial degeneration noted histomorphologically in this animal.
j　Assessed at SW 2, 5 and 9 (recovery)
k　Observed in one high-dose animal (#[redacted]-0071) and correlated with tubular epithelial degeneration noted histomorphologically in this animal.
l　Control values are the mean organ weight as a percent of brain weight; treatment group values are the mean percent change from concurrent controls of organ weight relative to brain weight.
m　Tissues from animals in the control and 225 mg/kg/day were examined microscopically. Kidneys and injection sites from all animals at the SW 5 and SW 9 (recovery) were examined microscopically.
o　The 2 monkeys from the 225 mg/kg/day dose group examined by TEM had no apparent tubular degeneration by light microscopy.

LLQ = Lower Limit of Quantitation; N/A = Not applicable; NE = Group not examined; REL = Relebactam; SD = Study Day; SW = Study Week; F = Female; M = Male
[ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity.
P = Present
- = No noteworthy findings.
* $p \leq 0.05$

2.6.7.7.D Repeat-Dose Toxicity: Report Title: Three-Month Intravenous Toxicity Study in Rhesus Monkeys (TT #[redacted]-1089)

Test Article: REL

Species/Strain: Monkey/rhesus
Initial Age: ~ 1 to 3 years
Date of First Dose: [redacted]
Dose Volume: 5 mL/kg

Duration of Dosing: 92 days (females); 91 days (males)
Duration of Postdose: N/A
Method of Administration: IV over ~ 4 minute infusion/animal
Vehicle/Formulation: 0.9% (w/v) sodium chloride/Solution

Study Number: TT #[redacted]-1089
Location in CTD: [資料 4.2.3.2.5: TT[redacted]1089]
GLP Compliance: Yes

Special Features: None
No-Observed-Adverse-Effect Level: ≥150 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		25		50		150	
Number of Animals	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4
Toxicokinetics[a] – SD 1								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	N/A	254	277	549	581	1770	1720
C_{max} (μM)	N/A	N/A	320	373	675	654	1980	2100
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.017	0.017	0.017	0.017	0.075	0.017
Toxicokinetics[b] – SW 13								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	N/A	264	191	373	399	1350	1250
C_{max} (μM)	N/A	N/A	392	369	765	734	2380	2310
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017

2.6.7.7.D　Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1089 [資料 4.2.3.2.5: TT[redacted]1089] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		25		50		150	
Number of Animals	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4
Noteworthy Findings								
Mortality (No. of Animals)	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%)[c] – SW 13	4.0 kg	4.0 kg	-12.5	-15.0	-10.0	-17.5	-12.5	-2.5
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography[e]	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Biochemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology (Incidence)	-	-	-	-	-	-	-	-
Histomorphology (Incidence)[f]								
Kidney (renal tubular epithelium)								
- granular cytoplasm								
minimal (very slight)	0/4	0/4	NE	NE	0/4	0/4	0/4	[4/4]
mild (slight)	0/4	0/4	NE	NE	0/4	0/4	[4/4]	0/4

2.6.7.7.D　Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1089 [資料 4.2.3.2.5: TT[redacted]1089] (Continued)

a　REL concentrations in plasma from all control group animals on SD 1 were below the LLQ (0.0861 µM) of the bioanalytical method.
b　REL concentration in plasma from control animal #[redacted]-0456 was above the LLQ of 0.0861 µM of the bioanalytical method at 4 hrs postdose (SW 13). This value was approximately 0.02% of the mean C_{max} of the low-dose group.
c　At end of dosing period. For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.
d　Ophthalmic examinations performed on all animals pretest and in SW 13.
e　Electrocardiographic examinations performed on all animals pretest and in SW 12.
f　All tissues from the control and high-dose (150 mg/kg/day) animals were examined microscopically; in addition kidneys from the 50 mg/kg/day dose group were examined microscopically.

[ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity.
IV = Intravenous; LLQ = Lower Limit of Quantitation; N/A = Not applicable; REL = Relebactam; SD = Study Day; SW = Study Week; F = Female; M = Male; NE = Not examined
- = No noteworthy findings.

2.6.7.7.E　Repeat-Dose Toxicity: Report Title: One-Month Intravenous/Subcutaneous Toxicity Study in Rhesus Monkeys (TT #[redacted]-1124)

Test Article: IMI/REL

Species/Strain: Monkey/rhesus
Initial Age: ~ 2 years
Date of First Dose: [redacted]
Dose Volume: 5 mL/kg

Duration of Dosing: 31 days
Duration of Postdose: N/A
Method of Administration: IV over ~ 4 minute infusion/animal; SC bolus
Vehicle/Formulation: 0.9% (w/v) sodium chloride/Solution; IMI (formulated solution of Primaxin®)

Study Number: TT #[redacted]-1124
Location in CTD: [資料 4.2.3.2.7: TT[redacted]1124]
GLP Compliance: Yes

Special Features: None
No-Observed-Adverse-Effect Level: ≥37.5 mg/kg/day REL (with no synergistic or additive toxicity when co-administered with IMI at clinically relevant exposures.)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)				37.5 REL (IV) +IMI (30 IV/120 SC)	
Number of Animals	F:3		M:3		F:3	M:3
Toxicokinetics[a]	0 mg/kg (Control)		37.5 REL (IV) +IMI (30 IV/120 SC)		37.5 REL (IV) +IMI (30 IV/120 SC)	
	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3
	REL SD 1 and SW 4		**REL SD1**		**REL SW4**	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	N/A	673	476	455	438
C_{max} (μM)	N/A	N/A	749	635	606	721
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.017	0.017	0.017	0.017
	Imipenem SD 1 and SW 4		**Imipenem SD 1**		**Imipenem SW 4**	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	N/A	1930	1430	1690	1480
C_{max} (μM)	N/A	N/A	981	916	1150	1020
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.017	0.094	0.25	0.17

2.6.7.7.E　Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1124 [資料 4.2.3.2.7: TT[redacted]1124] (Continued)

Toxicokinetics (continued)	0 mg/kg (Control)		37.5 REL (IV) +IMI (30 IV/120 SC)		37.5 REL (IV) +IMI (30 IV/120 SC)	
	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3
	Cilastatin SD 1 and SW 4		**Cilastatin SD 1**		**Cilastatin SW 4**	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	N/A	1160	748	772	723
C_{max} (μM)	N/A	N/A	774	669	759	753
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.017	0.017	0.017	0.017

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		37.5 REL (IV) +IMI (30 IV/120 SC)	
Number of Animals	F:3	M:3	F:3	M:3
Noteworthy Findings				
Mortality (No. of Animals)	0	0	0	0
Body Weight (%)[b] – SW 5	3.2 kg	3.4 kg	+6.3	±0
Food Consumption	-	-	-	-
Clinical Observations				
Decreased Activity	-	-	[1][c]	-
Decreased Skin Turgor	-	-	[1][c]	-
Feces, Liquid	-	-	[3][d]	[3][d]
Feces, Unformed	1	-	[3][d]	[3][d]

2.6.7.7.E　Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1124 [資料 4.2.3.2.7: TT[redacted]1124] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		37.5 REL (IV) +IMI (30 IV/120 SC)	
Number of Animals	F:3	M:3	F:3	M:3
Clinical Observations (continued)				
Salivation, Postdose	-	-	-	[1]
Urine, Discolored (brown)	-	-	[3][e]	[3][e]
Ophthalmoscopy[f]	-	-	-	-
Electrocardiography[g]	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-
Serum Biochemistry	-	-	-	-
Urinalysis/Urine Chemistry				
Total Protein[h] (mg/dL) - SW 2	12.9[i]	9.9	19.9	[33.3]
Total Protein[h] (mg/dL) - SW 5	14.9	9.3[i]	[24.6]	11.7[i]
Crystals, Purple, Needle-like, Appearing in Bundles[j] – SW 5	-	-	-	[3/3]
Trichomonas[k]– SW 2	-	-	[1/3]	[2/3]
Trichomonas[k] – SW 5	-	-	[3/3]	[3/3]
Organ Weights[l] (%) – SW 5				
Kidney % Brain Weight	15.22		[+18][m]	
Gross Pathology (Incidence)	-	-	-	-
Histomorphology (Incidence)	-	-	-	-

2.6.7.7.E　Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1124 [資料 4.2.3.2.7: TT[redacted]1124] (Continued)

a Drug concentrations in plasma from all control group animals on SD 1 and SW 4 were below the LLQ of the bioanalytical method (REL LLQ = 0.058 µM, Imipenem LLQ = 0.333 µM, Cilastatin LLQ = 0.278 µM)
b At end of dosing period. For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.
c Other physical signs observed in one female monkey administered REL and IMI consisted of decreased skin turgor (SD 1 through 6) and decreased activity (SD 1). These findings were considered of uncertain relationship to test article(s) administration due to the low incidence (one animal), transient occurrence, and possible pre-existing weight loss (during the 2-week pretest period, this animal experienced an atypical body weight loss of 0.4 kg).
d These findings are common in nonrodent toxicity studies with antibiotics (including IMI) due to pharmacologically-mediated changes in the normal intestinal microflora.
e A similar urine discoloration (brown) was observed in previous rat and monkey toxicity studies with IMI alone, and was hypothesized to have resulted from the excretion of imipenem (the β-lactam component of IMI) or its metabolite.
f Ophthalmic examinations performed on all animals pretest and in SW 4.
g Electrocardiographic examinations performed on all animals pretest and in SW 4.
h Slight and sporadic increases in total protein concentrations (as measured by quantitative assay) were observed in males in SW 2 and in females in SW 5, and was considered of minimal toxicological significance due to the lack of correlates to routine urinalysis for protein changes, serum BUN, creatinine, or histomorphologic correlates indicative of potential nephrotoxicity.
i N=2 since the result of one animal was less than the analytical limit.
j Urinary crystals were seen in a previous monkey study with IMI alone.
k Trichomonas was attributed to the overgrowth of opportunistic microorganisms in response to antibiotic changes in normal microflora.
l Control values are the mean organ weight as a percent of brain weight; treatment group values are the mean percent change from concurrent controls of organ weight relative to brain weight.
m This small increase in kidney weight had no histomorphologic correlate and was therefore considered of minimal toxicological significance. In addition, a similar small increase in kidney weight was observed in monkeys treated with IMI alone in a previous toxicity study.

[ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity.
F = Female; IMI = Imipenem/Cilastatin; IV = Intravenous; LLQ = Lower Limit of Quantitation; M = Male; N/A = Not applicable; REL = Relebactam; SC = Subcutaneous; SD = Study Day; SW = Study Week
- = No noteworthy findings

2.6.7.8　Genotoxicity – In Vitro

2.6.7.8.A　Genotoxicity – In Vitro:　Report Title:　Microbial Mutagenesis Assay (TT #[redacted]-8003, TT #[redacted]-8012, TT #[redacted]-8016)

Test Article:　REL

Test for Induction of:　Reverse mutation to wild type in bacteria cells
Strains:　*Salmonella typhimurium* (TA1535, TA97a, TA98, and TA100), *Escherichia coli* (WP2 uvrA pKM101)
Metabolizing System:　Beta-naphthoflavone and phenobarbital-induced rat liver; 50 µL/plate
Treatment:　Approximately 48 hours

No. of Independent Assays:　2
No. of Replicate Cultures:　3 per dose point
No. of Cells Analyzed/Culture:　Not applicable
Vehicle for Positive Controls:　Solutions in Dimethyl sulfoxide (DMSO) or water depending on compound
Vehicle for Test Article:　DMSO

Study No.:　TT #[redacted]-8003, TT #[redacted]-8012, TT #[redacted]-8016
Location in CTD:　[資料4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016]
GLP Compliance:　Yes, with the exception of TT #[redacted]-8003 (Exploratory Assay)
Date of Treatment:　[redacted]-[redacted]-[redacted] to [redacted]-[redacted]-[redacted]

Cytotoxic Effects:
TT #[redacted]-8003: No precipitate was seen on the plates at any concentration tested. Inhibition of bacterial lawn growth was noted at concentrations of 3000 µg/plate and higher in all test strains except WP2 uvrA pKM101. Inhibition of revertant growth was noted at 1000 µg/plate and higher in all test strains and as low as 300 µg/plate in TA100 both with and without metabolic activation and in WP2 uvrA pKM101 with metabolic activation only.
TT #[redacted]-8012:　No precipitate was seen on the plates at any concentration tested. Inhibition of bacterial lawn growth was noted at a concentration of 3000 µg/plate in all test strains, but did not interfere with scoring of the plates. Inhibition of bacterial lawn growth was noted at concentrations of 1000 µg/plate and higher in all test strains and at 300 µg/plate in TA100 both with and without metabolic activation and in TA97a with metabolic activation only. For test strain WP2 uvrA pKM101, the revertant frequency for the solvent controls was outside the criteria outlined in the SOP for a valid test. Therefore, the results for test strain WP2 uvrA pKM101 were considered invalid and a repeat assay was performed using only this test strain.
TT #[redacted]-8016: No precipitate was seen on the plates at any concentration tested. No inhibition of bacterial lawn growth was noted; however, there was inhibition of revertant growth at 1000 µg/plate and higher both with and without metabolic activation and at 300 µg/plate without metabolic activation only.

Genotoxic Effects†:　None

† Criteria for a positive result are (1) a 2-fold or greater increase in number of revertant colonies, and (2) a dose-related increase in number of revertant colonies.

2.6.7.8.A　Genotoxicity – In Vitro　**Study No.:** (TT #[redacted]-8003, TT #[redacted]-8012, TT #[redacted]-8016) [資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016] (Continued)

Salmonella his+ or *Escherichia coli* trp+ Revertants per Plate

TT #[redacted]-8003	TA100[redacted]				TA1535[redacted]				TA97a[redacted]			
Conc./Plate	Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0 µg	142.2	7.6	165.2	12.6	20.7	4.8	23.4	4.6	218.5	23.2	270.7	29.3
30 µg	144.0	13.5	155.3	13.7	22.7	6.4	21.7	5.8	205.0	20.7	264.3	24.0
100 µg	132.7	14.6	147.3	22.1	21.3	6.0	19.3	3.1	191.7	17.5	263.0	16.5
300 µg	103.0	4.4	103.0	4.4	16.7	2.1	21.7	8.1	181.7	9.7	250.0	24.2
1000 µg	29.3	6.7	23.0	10.4	11.0	4.0	12.0	2.6	16.0	4.4	1.3	2.3
3000 µg	6.3	2.9	1.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.6	4.0	1.0	0.7	0.6
5000 µg	3.0	1.7	3.0	2.6	0.0	0.0	0.3	0.6	1.3	1.5	0.3	0.6
DMSO 100 µL	142.2	7.6	165.2	12.6	20.7	4.8	23.4	4.6	218.5	23.2	270.7	29.3
2AA 1.0 µg[a]	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	261.3	8.1	788.7	48.1
2AA 2.0 µg[a]	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	228.0	11.0	1305.3	83.9
ICR-191 1.5 µg									1700.0	102.7		
Distilled Water 100 µL	156.0	9.0			27.7	4.2						
Sodium azide 0.75 µg	629.3	34.8			448.7	19.3						

2.6.7.8.A　Genotoxicity – In Vitro　**Study No.:** (TT #[redacted]-8003, TT #[redacted]-8012, TT #[redacted]-8016) [資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016]
(Continued)

TT #[redacted]-8003	TA98[redacted]				WP2 uvrA pKM101[redacted]			
Conc./Plate	Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0 μg	38.8	6.7	49.0	7.2	141.0	15.2	164.2	17.3
30 μg	31.0	2.6	46.3	12.5	134.0	6.6	148.3	9.6
100 μg	40.0	8.9	36.3	4.7	122.3	6.8	155.3	17.0
300 μg	26.0	4.6	34.3	4.0	134.3	5.7	120.0	15.5
1000 μg	1.7	2.9	2.0	2.6	79.7	4.7	85.3	5.0
3000 μg	3.0	2.0	0.3	0.6	78.7	10.4	76.7	18.0
5000 μg	2.0	2.6	1.0	1.7	81.3	6.7	89.7	11.0
DMSO 100 μL	38.8	6.7	49.0	7.2	141.0	15.2	164.2	17.3
2AA 1.0 μg	42.3	11.6	532.0	82.5				
2AA 2.0 μg	43.7	11.2	983.7	54.5	134.7	15.7	529.3	42.3
2AA 5.0 μg					142.3	13.3	1204.3	30.6
2-NF 1.0 μg	293.3	59.4						
4NQO 1.0 μg					495.7	61.0		

2.6.7.8.A　Genotoxicity – In Vitro　**Study No.:** (TT #[redacted]-8003, TT #[redacted]-8012, TT #[redacted]-8016) [資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016]
(Continued)

TT #[redacted]-8012	TA100[redacted]				TA1535[redacted]				TA97a[redacted]			
Conc./Plate	Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0 µg	174.7	14.1	198.4	11.8	27.7	5.9	28.3	6.7	230.1	19.5	305.7	29.5
30 µg	170.3	10.0	185.0	9.8	25.7	4.2	30.0	5.6	218.0	17.3	314.3	11.6
100 µg	152.7	5.5	169.3	10.8	22.7	2.1	26.0	1.7	193.3	22.5	283.3	32.7
300 µg	138.3	20.0	147.7	23.3	18.7	2.9	21.0	7.5	199.7	11.1	224.7	11.0
1000 µg	44.7	11.9	26.0	7.9	10.0	3.6	8.7	2.1	18.3	10.5	4.7	4.7
3000 µg	8.3	7.5	1.7	1.2	3.3	2.5	5.0	4.6	2.0	1.7	4.0	3.6

TT #[redacted]-8012	TA98[redacted]				WP2 uvrA pKM101[redacted][b]			
Conc./Plate	Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0 µg	49.6	8.1	56.3	9.9	220.8	31.9	288.9	36.6
30 µg	47.0	5.3	47.7	8.1	211.7	11.2	242.3	22.5
100 µg	49.0	6.6	54.7	12.5	228.3	49.7	264.7	8.5
300 µg	37.0	4.4	38.3	5.9	165.0	51.2	245.7	27.3
1000 µg	5.7	5.1	5.0	2.6	113.3	8.1	137.3	2.5
3000 µg	5.0	4.6	5.7	1.5	89.3	9.7	73.3	6.7

2.6.7.8.A　Genotoxicity – In Vitro　**Study No.:** (TT #[redacted]-8003, TT #[redacted]-8012, TT #[redacted]-8016) [資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016] (Continued)

TT #[redacted]-8012			*Salmonella typhimurium* strains							
	S-9	Conc./	TA1535		TA97a		TA98		TA100	
Mutagen[c]	+/-	Plate	Fold Inc		Fold Inc		Fold Inc		Fold Inc	
Sodium azide	-	0.75 µg	17.9		1.0		1.0		3.5	
ICR-191	-	1.5 µg	1.0		6.3		4.3		1.0	
2-NF	-	1.0 µg	0.9		1.7		8.8		3.2	
4NQO	-	1.0 µg	3.7		4.6		14.5		9.3	
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
DMSO	-	100 µL	27.7	5.9	230.1	19.5	49.6	8.1	174.7	14.1
2AA	-	1.0 µg	31.7	5.9	263.0	44.5	57.7	7.5	194.3	21.4
2AA	-	2.0 µg	31.3	6.4	243.7	32.5	56.7	13.3	189.7	6.8
DMSO	+	100 µL	28.3	6.7	305.7	29.5	56.3	9.9	198.4	11.8
2AA	+	1.0 µg	127.0	5.6	825.3	37.1	439.0	19.5	873.3	17.8
2AA	+	2.0 µg	237.7	4.7	1551.0	19.7	1082.7	65.5	1678.7	60.0
Distilled Water	-	100 µL	23.3	8.1	249.7	43.5	50.3	12.7	178.0	15.7

2.6.7.8.A　Genotoxicity – In Vitro　**Study No.:** (TT #[redacted]-8003, TT #[redacted]-8012, TT #[redacted]-8016) [資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016]
(Continued)

TT #[redacted]-8012

Mutagen[c]	S-9 +/-	Conc./ Plate	*Escherichia coli* strains WP2 uvrA pKM101 Fold Inc	
Sodium azide	-	0.75 µg	1.1	
ICR-191	-	1.5 µg	1.2	
2-NF	-	1.0 µg	0.8	
4NQO	-	1.0 µg	3.1	
			Mean	SD
DMSO	-	100 µL	220.8	31.9
2AA	-	2.0 µg	214.0	21.1
2AA	-	5.0 µg	231.3	40.8
DMSO	+	100 µL	288.9	36.6
2AA	+	2.0 µg	584.3	42.1
2AA	+	5.0 µg	1232.7	133.0
Distilled Water	-	100 µL	231.3	85.7

2.6.7.8.A　Genotoxicity – In Vitro

Study No.: (TT #[redacted]-8003, TT #[redacted]-8012, TT #[redacted]-8016) [資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016]
(Continued)

	Escherichia coli strains WP2 uvrA pKM101 [redacted]			
TT #[redacted]-8016	Without S-9		With S-9	
Conc./Plate	Mean	SD	Mean	SD
0 µg	132.9	12.6	142.7	14.9
30 µg	128.0	6.6	140.0	14.9
100 µg	137.7	11.0	149.3	16.0
300 µg	105.0	10.5	121.3	17.4
1000 µg	89.3	1.5	89.3	9.7
3000 µg	80.7	2.9	86.7	3.2

2.6.7.8.A　Genotoxicity – In Vitro　**Study No.:** (TT #[redacted]-8003，TT #[redacted]-8012，TT #[redacted]-8016) [資料 4.2.3.3.1.1: TT[redacted]8003_[redacted]8012_[redacted]8016] (Continued)

			Escherichia coli strains	
TT #[redacted]-8016	S-9	Conc./	WP2 uvrA pKM101	
Mutagen[c]	+/-	Plate	Fold Inc	
Sodium azide	-	0.75 µg	1.0	
ICR-191	-	1.5 µg	1.3	
2-NF	-	1.0 µg	1.0	
4NQO	-	1.0 µg	4.5	
			Mean	SD
DMSO	-	100 µL	132.9	12.6
2AA	-	2.0 µg	130.0	12.5
2AA	-	5.0 µg	139.7	9.5
DMSO	+	100 µL	142.7	14.9
2AA	+	2.0 µg	443.0	69.5
2AA	+	5.0 µg	1258.0	60.3
Distilled Water	-	100 µL	144.0	23.3

a　In test strains TA1535 and TA100, the positive control 2-aminoanthracene (2AA) was inadvertently not added.
b　TT #[redacted]-8012: Invalid strain, solvent control data were outside the acceptable range.
c　Sodium azide was dissolved in water, all other compounds, in DMSO.
Salmonella typhimurium/E. coli genotypes:
TA100 his G46 (base substitution) ΔuvrB rfa pKM101 (R factor).
TA1535 his G46 (base substitution) ΔuvrB rfa.
TA97a his D6610 (frameshift) ΔuvrB rfa pKM101 (R factor).
TA98 his D3052 (frameshift) ΔuvrB rfa pKM101 (R factor).
WP2 uvrA pKM101 (trp^-) ΔuvrA pKM101 (R factor).

NE = Not examined; Inc = Increase; S-9 = Metabolic activation; SD = Standard deviation; 2AA = 2-Aminoanthracene; DMSO = Dimethyl sulfoxide; 2-NF = 2-Nitrofluorene.; 4NQO = 4-Nitroquinoline-N-oxide.

2.6.7.8.B　In Vitro: Report Title: Assay for Chromosomal Aberrations in Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells (TT #[redacted]-8604, TT #[redacted]-8608, and TT #[redacted]-8614)

Test Article: REL

Test for Induction of: Chromosome Aberrations
Strains: Chinese Hamster Ovary cells, subclone WBL
Metabolizing System: Beta-naphthoflavone and phenobarbital-induced rat liver S9, 1.5%
Vehicle for Test Article: Dimethylsulfoxide (DMSO), 1% in cultures
Treatment: 3-hour treatments with and without S9 and continuous treatment for 20 hr without S9; Harvested 20 hr after beginning of treatment.

No. of Independent Assays: 1
No. of Replicate Cultures: 1
No. of Cells Analyzed/Culture: 200 except positive controls
Vehicle for Positive Controls: Distilled water

Study No.: TT #[redacted]-8604, TT #[redacted]-8608, and TT #[redacted]-8614
Location in CTD: [資料4.2.3.3.1.2: TT[redacted]8604_[redacted]8608_[redacted]8614]
GLP Compliance: Yes, except TT #[redacted]-8604 was a range-finding assay
Date of Treatment: [redacted] to [redacted]

Cytotoxic Effects: See tables below. TT #[redacted]-8604: With and without S-9 activation, no precipitate was detectable in cultures up to 10 mM during the 3- or 20-hour treatments. No reduction in cell growth was observed after treatments with and without S9 activation. TT #[redacted]-8608 was aborted for technical reasons. TT #[redacted]-8614: No precipitate was visible in cultures after treatment with and without S9 at up to 10 mM. In cultures examined under the microscope there was no evidence of cytotoxicity after the 3-hour treatments or before harvest. Based on cell counts at 20 hours, there was little to no reduction in cell growth after treatments with and without S-9 activation. At the top dose scored, 10 mM, with and without S9 activation (3-hour treatments) and without S9 activation (20-hour treatment), cell growth at 20 hours was 107, 95, and 92% of concurrent solvent controls, respectively. No precipitate was seen at any dose for the three treatment series. The 2 lower levels of REL scored for aberrations were 8 mM and 9 mM for the three treatment series.

Genotoxic Effects: None†.

---

† A test is considered positive if there are statistically significant increases ($p \leq 0.05$) over concurrent controls in the percentages of aberrant cells that is also outside the overall historical control range at 2 or more separate concentrations of test article without greatly exceeding a 50% reduction in growth. The analysis is a pairwise comparison of the percentage of cells with aberrations at each dose level with the controls by Fisher's Exact test with the p-values adjusted for multiple comparisons against a common control by the method of Dunnett. The tests with and without S-9 activation, and different treatment lengths are considered separately.

Additional Comments Regarding Test: None.

2.6.7.8.B Genotoxicity – In Vitro

Study No.: (TT #[redacted]-8604, TT #[redacted]-8608, and TT #[redacted]-8614) [資料 4.2.3.3.1.2: TT[redacted]8604_[redacted]8608_[redacted]8614] (Continued)

TT #[redacted]-8604: Range-Finding Assay

Treatment	Cell Growth (PD, % Control)	Treatment	Cell Growth (PD, % Control)	Treatment	Cell Growth (PD, % Control)
With S-9 (3 hours)		Without S-9 (3 hours)		Without S-9 (20 hours)	
DMSO 1%	100	DMSO 1%	100	DMSO 1%	100
DMSO 1%	100	DMSO 1%	100	DMSO 1%	100
CP 40 µM	41	REL (µM)		REL (µM)	
REL (µM)		10	ND	10	ND
10	ND	100	ND	100	ND
100	ND	250	ND	250	ND
250	ND	500	ND	500	ND
500	ND	750	ND	750	ND
750	ND	1000	98	1000	104
1000	95	2500	96	2500	103
2500	99	5000	104	5000	105
5000	99	10000	101	10000	99
10000	104				

CP (Cyclophosphamide) is the positive control.
ND = Not done; PD = Population doubling

2.6.7.8.B Genotoxicity – In Vitro

Study No.: (TT #[redacted]-8604, TT #[redacted]-8608, and TT #[redacted]-8614) [資料 4.2.3.3.1.2: TT[redacted]8604_[redacted]8608_[redacted]8614] (Continued)

TT #[redacted]-8614: Assay for Chromosomal Aberrations: Summary of Cytotoxicity and Aberrations at 20 Hours

Treatment	Cell Growth (PD, % Control)	% Aberrant Cells	Frequency Abs per 100 Cells[a]	% Endos[b]	% Polys[c]
With S-9 (3-Hour Treatment)					
DMSO (1%)	100	3.00	3.00	0.0	1.4
DMSO (1%)	100	3.00	4.00	0.0	1.2
Cyclophosphamide (5 µM)[d]	68	34.00	52.00		
Cyclophosphamide (10 µM)[e]	61	84.00**	232.00		
REL					
6 mM	94	NS			
7 mM	103	NS			
8 mM	105	2.50	4.50	0.0	1.0
9 mM	106	1.50	1.50	0.0	1.0
10 mM	107	0.50	0.50	0.0	1.0
Without S-9 (3-Hour Treatment)					
DMSO (1%)	100	0.50	0.50	0.0	1.4
DMSO (1%)	100	2.50	3.00	0.0	1.6
Mitomycin C (0.5 µM)	94	11.00	12.00		
Mitomycin C (1.5 µM)[d]	71	60.00**	136.00		
REL					
6 mM	96	NS			
7 mM	95	NS			
8 mM	99	1.50	7.50	0.0	1.4
9 mM	94	2.00	2.50	0.0	1.4
10 mM	95	1.00	1.00	0.0	1.0

2.6.7.8.B Genotoxicity – In Vitro **Study No.**: (TT #[redacted]-8604, TT #[redacted]-8608, and TT #[redacted]-8614) [資料 4.2.3.3.1.2: TT[redacted]8604_[redacted]8608_[redacted]8614] (Continued)

TT #[redacted]-8614: Assay for Chromosomal Aberrations: Summary of Cytotoxicity and Aberrations at 20 Hours (continued)

Treatment	Cell Growth (PD, % Control)	% Aberrant Cells	Frequency Abs per 100 Cells[a]	% Endos[b]	% Polys[c]
Without S-9 (20-Hour Treatment)					
DMSO (1%)	100	2.00	3.00	0.0	1.2
DMSO (1%)	100	1.00	1.00	0.0	1.2
REL					
6 mM	99	NS			
7 mM	95	NS			
8 mM	94	3.00	3.00	0.0	1.6
9 mM	90	1.50	1.50	0.0	1.6
10 mM	92	5.00	8.00	0.0	1.2

PD = Population doubling.
NS = Not scored.
DMSO = Dimethyl sulfoxide.
Cyclophosphamide (CP) and Mitomycin C (MMC) are positive controls.
[a] The total number of aberrations per 100 cells, since a cell may have more than one aberration.
[b] The number of endoreduplicated metaphases based on 500 cells.
[c] The number of polyploid metaphases based on 500 cells.
200 cells scored for aberrations per point except where noted.
[d] 50 cells scored for aberrations.
[e] 25 cells scored for aberrations.
** A positive point that is statistically significant p≤0.01 compared to the relevant control group using a one-sided Fisher's exact test and is also outside the historical solvent control range.

2.6.7.9 Genotoxicity – In Vivo: Report Title: Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow from a 1-Month Intravenous Toxicity Study (TT #[redacted]-8809)

Test Article: REL

Test for Induction of: Micronuclei in rat bone marrow polychromatic erythrocytes
Species/Strain: Rat/Crl:WI(HAN)
Age: 6 to 7 weeks
Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes (PCE)
No. of Cells Analyzed/Animal: 2000 PCE/rat from each of 10 vehicle-treated rats/gender, each of 4 low- and high-dose positive control male rats, and from each of 5 REL-treated rats/group/gender

Treatment Schedule: 31 days
Sampling Time: 24 hours after dosing. Positive controls sampled at 24 hours
Method of Administration: IV over ~ 2 minute infusion/ animal
Vehicle/Formulation: 0.9% (w/v) sodium chloride/Solution

Study No.: TT #[redacted]-8809
Location in CTD: [資料4.2.3.3.2.1: TT[redacted]8809]
GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted]

Dose Selection: The high dose is the maximum feasible IV dose of REL in the vehicle.
Additional Comments Regarding Test: None

Genotoxic Effects: Negative. In each sex, no dose group had a statistically significant increase in micronucleus frequency over concurrent control by pairwise comparison. There was also no evidence for a dose relation from the statistical trend test. The statistical analysis includes an adjustment for multiplicity of testing. The assay would usually be considered positive if a significant increase in the frequency of micronucleated PCE ($p<0.05$) occurred at a minimum of 2 dose levels when compared with the concurrent vehicle control mean: either 2 doses at a given sacrifice time or 1 dose at each of 2 sacrifice times. There were statistically significant increases in micronucleated PCE in positive control animals treated with mitomycin C.

Evidence of Exposure: Toxicokinetic data for this study are presented in [2.6.7.7.A 項].

2.6.7.9 Genotoxicity – In Vivo **Study No.:** TT #[redacted]-8809 [資料4.2.3.3.2.1: TT[redacted]8809] (Continued)

Treatment Dose	Sacrifice Time (Hr)	Females				Males			
		Total PCE	Total MN-PCE	MN-PCE per 1000 PCE (± SE)[a]	% PCE (± SE)[a,b]	Total PCE	Total MN-PCE	MN-PCE per 1000 PCE (± SE)[a]	% PCE (± SE)[a,b]
0.9% NaCl 10 mL/kg/day	24	20,000	28	1.4 ± 0.4	53.6 ± 1.6	20,000	28	1.4 ± 0.3	52.6 ± 2.1
REL 50 mg/kg/day	24	10,000	16	1.6 ± 0.5	60.0 ± 2.2	10,000	19	1.9 ± 0.6	48.2 ± 3.4
REL 150 mg/kg/day	24	10,000	9	0.9 ± 0.3	53.4 ± 1.1	10,000	19	1.9 ± 0.4	53.3 ± 4.3
REL 450 mg/kg/day	24	10,000	14	1.4 ± 0.4	58.0 ± 2.1	10,000	11	1.1 ± 0.4	50.2 ± 3.4
Mitomycin C 0.6 mg/kg	24	N/A	N/A	N/A	N/A	8000	61	7.6 ± 0.9	64.5 ± 6.4
Mitomycin C 1.6 mg/kg	24	N/A	N/A	N/A	N/A	8000	158	19.8 ± 4.0	68.3 ± 5.2

PCE = Polychromatic erythrocytes.
MN-PCE = Micronucleated PCE.
N/A = Not applicable.
Mitomycin C-treated animals are from an exploratory study and were dosed once and harvested approximately 24 hours later.
Vehicle and test-article treated animals are dosed once daily for the duration of the study and sampled one day after the last treatment.
Data shown are from 5 animals per treated group per sex and 10 animals per vehicle control group per sex, except for Mitomycin-C dosed animals, where 4 males per dose group were scored.
0.9 % NaCl = 0.9% (w/v) Sodium Chloride.
[a] Group mean ± standard error.
[b] PCE as a percent of 1000 total erythrocytes.

2.6.7.10　Carcinogenicity

In accordance with ICH S1A guideline, carcinogenicity studies were not conducted given that the continuous human use of IMI/REL is less than 6 months in duration (generally ≤ 2weeks in duration), IMI/REL will not be used frequently in an intermittent manner in the treatment of a chronic or recurrent condition, and IMI/REL were negative in a battery of genotoxicity studies. Overall, IMI/REL is not to be administered regularly over a substantial part of patient's lifetime and, in accordance with ICH S1A guidance, carcinogenicity studies of REL are not warranted.

2.6.7.11　Reproductive and Developmental Toxicity: Non-Pivotal Studies

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number
Mouse/Crl: CD1(ICR)	SC (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	GD 6-15	0, 80, 200, 450	8F/group	450 mg/kg/day: Decreased mean maternal body weight gain from GD 6-16 (18% below control); no developmental findings. 200 mg/kg/day: No test article-related effects 80 mg/kg/day: No test article-related effects. Note: This study was repeated in TT #[redacted]-7022 due to low pregnancy rate unrelated to REL (2 to 4 non-pregnant mice in all groups, including control).	TT #[redacted]-7021 [資料4.2.3.5.2.1: TT[redacted]7021]
Mouse/Crl: CD1(ICR)	SC (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	GD 6-15	0, 80, 450	10F/ group	There were no REL-related maternal or developmental findings at 80 or 450 mg/kg/day.	TT #[redacted]-7022 [資料4.2.3.5.2.2: TT[redacted]7022]
Rat/Crl:CD (SD)	IV (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	GD 6-20	0, 50, 150, 300, 450	16F/ REL group. 8F/group for cesarean section and 6F/group for TK	There were no REL-related maternal or developmental findings at any dose. REL TK parameters at 50, 150, 300, 450 mg/kg/day on GD 15, respectively: $AUC_{0\text{-}24\ hr}$: 284, 780, 1500, and 2090 µM•hr C_{max}: 397, 1230, 2610, and 3670 µM T_{max}: 0.05, 0.05, 0.05, and 0.05 hr REL concentrations in plasma from all control group animals were below the LLQ (LLQ = 0.086 µM).	TT #[redacted]-7031 [資料4.2.3.5.2.4: TT[redacted]7031]

2.6.7.11 Reproductive and Developmental Toxicity: Non-Pivotal Studies (continued)

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number
Rabbit/New Zealand White	IV 0.9% sodium chloride/ Solution	4 days	0, 25, 75, 225, 450	2F, 2M/ group	There were no REL-related clinical signs or effects on body weight or food consumption. Summary mean (±SE) plasma REL concentrations (SD 4) are presented in the following table.	TT #[redacted]-7023 [資料4.2.3.5.2.6: TT[redacted]7023]

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
25	Female	239 ± ID	306 ± ID	0.050 ± ID
	Male	187 ± ID	222 ± ID	0.050 ± ID
	All	213 ± 15.5	264 ± 27.9	0.050 ± 0.0
75	Female	934 ± ID	977 ± ID	0.050 ± ID
	Male	638 ± ID	804 ± ID	0.050 ± ID
	All	786 ± 85.7	891 ± 53.6	0.050 ± 0.0
225	Female	2640 ± ID	2610 ± ID	0.050 ± ID
	Male	2150 ± ID	2450 ± ID	0.050 ± ID
	All	2400 ± 143	2530 ± 101	0.050 ± 0.0
450	Female	7870 ± ID	6160 ± ID	0.050 ± ID
	Male	6210 ± ID	6310 ± ID	0.050 ± ID
	All	7040 ± 573	6240 ± 232	0.050 ± 0.0

ID = Insufficient Data

2.6.7.11 Reproductive and Developmental Toxicity: Non-Pivotal Studies (continued)

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number
Rat/ Crl:WI(Han)	SC: PND 14-34 IV : PND 35-56 or 57 - at least 2 minutes/animal via a calibrated pump; (0.9% sodium chloride/ Solution)	SC: PND 14-34 IV : PND 35- day prior to necropsy (PND 56 or 57)	0, 65, 200, 450	12F, 12M (control group); 20F, 19 or 20M (REL groups); (8 animals/sex/REL group were designated for TK on PND 34	There were no test article-related clinical signs, or effects on body weights, food consumption, clinical pathology, terminal body weights, organ weights, gross or histopathology. Mean values for the PND 34 and 52 TK parameters are presented in the following tables.	TT #[redacted]-7025 [資料 4.2.3.5.4.1: TT[redacted]7025]

Mean Plasma REL Toxicokinetic Parameters – PND 34

Day	Route	Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
34	SC	65	Female	189 ± 17.1	216 ± 12.8	0.50 ± NC
			Male	213 ± 14.0	228 ± 4.36	0.50 ± NC
			All	201 ± 11.0	222 ± 6.65	0.50 ± NC
		200	Female	472 ± 45.9	455 ± 73.3	0.50 ± NC
			Male	570 ± 16.4	579 ± 19.2	0.50 ± NC
			All	521 ± 29.6	517 ± 42.2	0.50 ± NC
		450	Female	1260 ± 116	1320 ± 158	0.50 ± NC
			Male	1420 ± 77.2	1370 ± 150	0.50 ± NC
			All	1340 ± 69.2	1340 ± 101	0.50 ± NC

NC = Not calculated

2.6.7.11 Reproductive and Developmental Toxicity: Non-Pivotal Studies (continued)

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number

Mean Plasma REL Toxicokinetic Parameters – PND 52

Day	Route	Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
52	IV Bolus	65	Female	329 ± 38.1	537 ± ID	0.050 ± NC
			Male	316 ± 4.54	544 ± 21.4	0.050 ± NC
			All	325 ± 21.1	542 ± 15.2	0.050 ± NC
		200	Female	906 ± 134	1210 ± 127	0.050 ± NC
			Male	1750 ± 504	2640 ± 1050	0.25 ± NC
			All	1330 ± 292	1730 ± 594	0.25 ± NC
		450	Female	2470 ± 388	3690 ± ID	0.050 ± NC
			Male	2310 ± 184	4200 ± 782	0.050 ± NC
			All	2400 ± 216	4000 ± 460	0.050 ± NC

NC = Not calculated
ID = Insufficient data

TT #[redacted]-7025
(continued)

GD = Gestation Day; F = Female; IV = Intravenous; LLQ = Lower Limit of Quantitation; M = Male; PND = Postnatal Day; REL = Relebactam; SC = Subcutaneous; TK = Toxicokinetic

2.6.7.12 Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

2.6.7.12.A Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Intravenous Fertility and Toxicokinetic Study in Female Rats (TT #[redacted]-7400)

Fertility and Early Embryonic Development to Implantation **Test Article**: REL

Design Similar to ICH 4.1.1? Yes
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Age at Study Start: ~9 weeks
Study Start Date: [redacted]

Day of Mating: GD 0
Day of Cesarean-Section: GD 15-17
Method of Administration: IV - at least 2 minutes/animal via a calibrated pump
Dosing Volume: 10 mL/kg
Vehicle/Formulation: 0.9% [w/v] sodium chloride/Solution

Study Number: TT #[redacted]-7400
Location in CTD:
[資料4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7400]
GLP Compliance: Yes

Special Features: None

Treatment Interval (Females for fertility assessment): 15 days prior to cohabitation, during cohabitation, and through GD 7

Treatment Interval (Females for TK sampling): single dose

Treatment Interval (Males): None

No-Observed-Effect Level: ≥450 mg/kg/day (female fertility parameters; female general toxicity parameters)

No-Observed-Adverse-Effect Level: ≥450 mg/kg/day (female fertility parameters; female general toxicity parameters)

	Females			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	50	150	450
Toxicokinetics – SD 1[a,b]				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	272	892	2780
C_{max} (μM)	N/A	591	1720	5680
T_{max} (hr)	N/A	0.050	0.050	0.050

2.6.7.12.A　Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7400 [資料4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7400] (Continued)

Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	150	450
Number of Animals (Total)[b]	24	28	28	28
Number of Animals – Fertility Assessments	20	20	20	20
Noteworthy Findings				
Mortality	1[c]	0	0	0
Physical Examination	-	-	-	-
Body Weight Change	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-

2.6.7.12.A　Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7400 [資料4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7400] (Continued)

Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	150	450
Number of Animals – Fertility Assessments	20	20	20	20
Noteworthy Findings				
No. Females Cohabited	19	20	20	20
No. Females Bred	19	20	20	20
No. Pregnant Females	18	18	20	20
No. Nonpregnant Females	1	2	0	0
Time to Mating (4-day periods)	1.16	1.15	1.35	1.15
Mating Index (%)	100	100	100	100
Fecundity Index (%)	95	90	100	100
Fertility Index (%)	95	90	100	100

2.6.7.12.A　Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7400 [資料4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7400] (Continued)

Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	150	450
Number of Animals – Fertility Assessments	20	20	20	20
Reproductive Parameters (Mean Values)				
No. Corpora lutea/pregnant female	15.4	15.4	14.9	16.1
No. Implantations/pregnant female	14.7	14.6	13.8	15.3
% Resorptions/implantations (L.M.)	6.5	8.3	4.9	5.1
% Dead fetuses/implantations (L.M.)	0	0	0	0
No. Live fetuses/pregnant female	13.8	13.4	13.2	14.6
% Peri-implantation loss (L.M.)	4.5	5.0	5.7	5.4
% Postimplantation loss (L.M.)	6.5	8.3	4.9	5.1

2.6.7.12.A　Reproductive and Developmental Toxicity　**Study No.:** TT #[redacted]-7400 [資料4.2.3.5.1.1: TT[redacted]7400] (Continued)

Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

	0 (Control)	50	150	450
Daily Dose (mg/kg)				
Number of Females – Fertility Assessments	20	20	20	20
Gross Examination[d]	-	-	-	-

a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.086 µM).
b　Twenty females/group were designated for fertility assessment; 4 females in the control group and 8 females per test article-treated group were designated for TK analysis.
c　One control animal (#[redacted]-3112) was found dead on Pre-mating Day 8 immediately after dosing, with no apparent cause of death.
d　Limited to examination of the thoracic and abdominal viscera.

– = No noteworthy findings.
F = Female; GD = Gestation Day; L.M. = Litter Mean; LLQ = Lower Limit of Quantitation; N/A = Not applicable; REL = Relebactam; TK = Toxicokinetic
Mating Index = Mated females/females cohabited.
Fecundity Index = Pregnant females/mated females.
Fertility Index = Pregnant females/females cohabited.
% Peri-implantation loss = [(No. of corpora lutea – no. of implantations)/(no. of corpora lutea)] × 100.
% Postimplantation loss = [(No. of resorptions + no. of dead fetuses)/(no. of implantations)] × 100.

2.6.7.12.B　Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Intravenous Fertility and Toxicokinetic Study in Male Rats (TT #[redacted]-7410)

Fertility and Early Embryonic Development to Implantation　　**Test Article**: REL

Design Similar to ICH 4.1.1? Yes
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Age at Study Start: Females ~11 weeks; **Males**: ~13 weeks
Study Start Date: [redacted]

Day of Mating: GD 0
Day of Cesarean-Section: GD 15-17
Method of Administration: IV - at least 2 minutes/animal via a calibrated pump
Dosing Volume: 10 mL/kg
Vehicle Formulation: 0.9% [w/v] sodium chloride/Solution

Study Number: TT #[redacted]-7410
Location in CTD:
[資料4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7410]
GLP Compliance: Yes

Special Features: None

Treatment Interval (Females): None

Treatment Interval (Males): 15 days prior to cohabitation, during cohabitation, and through one day prior to scheduled sacrifice (~6 weeks total)

No-Observed-Effect Level: ≥450 mg/kg/day for male fertility parameters and 150 mg/kg/day for general toxicity based on transient (nonadverse) decreases in body weight gain during pre-mating

No-Observed-Adverse-Effect Level: ≥450 mg/kg/day for both general toxicity and male fertility parameters

	Males			
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	50	150	450
Toxicokinetics – SD 1[a,b]				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	285	986	3210
C_{max} (μM)	N/A	397	1490	4680
T_{max} (hr)	N/A	0.050	0.050	0.050

2.6.7.12.B　Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7410 [資料4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7410] (Continued)

Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	150	450
Number of Males (Total)[b]	24	28	28	28
Number of Males – Fertility Assessments	20	20	20	20
Noteworthy Findings				
Mortality	0	0	0	0
Physical Examination	-	-	-	-
Body Weight Change				
Weeks 1-3 (g)	27	23	24	[20]
Weeks 3-7 (g)	30	34	26	28
Food Consumption	-	-	-	-

2.6.7.12.B　Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7410 [資料4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7410] (Continued)

Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	150	450
Number of Males – Fertility Assessments	20	20	20	20
Noteworthy Findings				
No. Females Cohabited	20	20 (2)[c]	20 (1)[c]	20
No. Females Bred	20	20	20	20
No. Pregnant Females	19	20	18	19
No. Nonpregnant Females	1	0	2	1
Mating Index (%)[d]	100	100	100	100
Fecundity Index (%)	95	100	90	95
Fertility Index (%)[d]	95	100	90	95

2.6.7.12.B　Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7410 [資料4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7410] (Continued)

Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	150	450
Number of Males – Fertility Assessments	20	20	20	20
Noteworthy Findings				
No. Corpora lutea/pregnant female	15.2	16.0	15.8	15.2
No. Implantations/pregnant female	14.5	15.0	15.0	13.6
% Resorptions/implantations (L.M.)	7.2	6.1	6.3	5.8
% Dead fetuses/implantations (L.M.)	0	0	0	0
No. Live fetuses/pregnant female	13.4	14.2	14.1	12.8
% Peri-implantation loss (L.M.)	4.1	6.5	4.9	9.9
% Postimplantation loss (L.M.)	7.2	6.1	6.3	5.8
Sperm Parameters (Mean Values)				
Sperm count/g cauda epididymis ($\times 10^6$)	796.6	NE	NE	744.2
Sperm motility (%)	92.3	91.1	89.8	91.0
Gross Examination[e]	-	-	-	-
Organ Weight				
Testes	-	-	-	-
Histopathology[f]	-	NE	NE	-

2.6.7.12.B　Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7410 [資料4.2.3.5.1.2: TT[redacted]7410] (Continued)

Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.086 µM).
b　Twenty males/group were designated for fertility assessment; 4 males in the control group and 8 males per test article-treated group were designated for TK analysis.
c　Number in ( ) indicates females that did not mate during the first 5 nights of cohabitation and were removed and replaced for the last 5 nights.
d　Calculation excludes females that did not mate during the first 5 nights of cohabitation
e　Gross examinations were limited to examination of the thoracic and abdominal viscera, including testes and epididymides.
f　Histopathologic examinations limited to testes and epididymides in control and high-dose males.

– = No noteworthy findings.
[ ] = Test article-related change
GD = Gestation Day; IV = Intravenous; LLQ = Lower Limit of Quantitation; L.M. = Litter Mean; N/A = Not applicable; NE = Not Evaluated; REL = Relebactam
Mating Index = Mated females/females cohabited.
Fecundity Index = Pregnant females/mated females.
Fertility Index = Pregnant females/females cohabited.
% Peri-implantation loss = [(No. of corpora lutea – no. of implantations)/(no. of corpora lutea)] × 100.
% Postimplantation loss = [(No. of resorptions + no. of dead fetuses)/(no. of implantations)] × 100.

2.6.7.13 Reproductive and Developmental Toxicity: Embryo-Fetal Developmental Toxicity

2.6.7.13.A Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Subcutaneous Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Mice (TT #[redacted]-7330)

Effects on Embryo-Fetal Development

Test Article: REL

Design Similar to ICH 4.1.3? Yes
Species/Strain: Mouse/Crl:CD1(ICR)
Age on GD 0: ~10 weeks
Study Start Date: [redacted]

Special Features: TK - GD 13

Day of Mating: GD 0
Day of Cesarean-Section: GD 18
Method of Administration: SC

Dosing Volume: 10 mL/kg
Vehicle/Formulation: 0.9% [w/v] sodium chloride/Solution

Study Number: TT #[redacted]-7330
Location in CTD:
[資料4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7330]
GLP Compliance: Yes

Treatment Interval: GD 6 through 17 (females scheduled for cesarean-section), GD 6 through 13 (females scheduled for TK blood collection)

No-Observed-Effect Level: ≥450 mg/kg/day (maternal and developmental toxicity)

No-Observed-Adverse-Effect Level: ≥450 mg/kg/day (maternal and developmental toxicity)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	80	200	450
Maternal Toxicokinetics (GD 13)[a]				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	493	1070	2220
C_{max} (μM)	N/A	297	654	1500
T_{max} (hr)	N/A	0.33	0.083	0.083

2.6.7.13.A　Reproductive and Developmental Toxicity　**Study No.:** TT #[redacted]-7330 [資料 4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7330] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	80	200	450
Number of Animals				
Total No. of Females[b]	24	28	28	28
No. Females Scheduled for Cesarean-Section	20	20	20	20
Noteworthy Findings				
Mortality (No. of Females)	0	0	0	0
Physical Examinations	-	-	-	-
Body Weight Change	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-
Gross Examination[c]	-	-	-	-

2.6.7.13.A　Reproductive and Developmental Toxicity　**Study No.:** TT #[redacted]-7330 [資料 4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7330] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	80	200	450
Number of Animals				
Total No. of Females[b]	24	28	28	28
No. Females Scheduled for Cesarean-Section	20	20	20	20
No. Pregnant Females	19	20	19	19
No. Nonpregnant Females	1	0	0	1
Noteworthy Findings (continued)				
Reproductive Parameters (mean values)				
No. Litters evaluated	19	20	19	19
No. Corpora lutea/pregnant female	14.6	14.2	14.2	14.8
No. Implantations/pregnant female	14.3	14.1	13.7	14.3
% Resorptions/implantations (L.M.)	3.7	3.5	8.5	4.4
% Dead fetuses/implantations (L.M.)	0.0	0.9	1.1	0.4
No. Live fetuses/pregnant female	13.7	13.4	12.4	13.6
% Peri-implantation loss (L.M.)	2.0	1.0	3.5	3.3
% Postimplantation loss (L.M.)	3.7	4.4	9.5	4.8
Fetal sex ratios (L.M.)	0.52	0.48	0.53	0.52
Live Fetal Weights (g)				
Females	1.32	1.32	1.30	1.28
Males	1.38	1.37	1.34	1.34

2.6.7.13.A　Reproductive and Developmental Toxicity　**Study No.:** TT #[redacted]-7330 [資料 4.2.3.5.2.3: TT[redacted]7330] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	80	200	450
Number of Animals				
Total No. of Females[b]	24	28	28	28
No. Females Scheduled for Cesarean-Section	20	20	20	20
Noteworthy Findings (continued)				
Placental Morphology				
No. abnormal placentas/total examined[d]	0/261	0 (2)/268 (3)	1 (1)/235 (3)	0 (0)/258 (1)
Fetal Morphology				
External examination	-	-	-	-
Visceral examination	-	-	-	-
Coronal examination	-	-	-	-
Skeletal examination	-	-	-	-

a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.086 µM).
b　Twenty females/group were designated for cesarean section; 4 females in the control group and 8 females per test article-treated group were designated for TK analysis.
c　Limited to examination of the thoracic and abdominal viscera.
d　Number in ( ) represents placentas from dead fetuses.

– = No noteworthy findings.
#/# = number affected/number examined.
GD = Gestation Day; LLQ = Lower Limit of Quantitation; L.M. = Litter Mean; N/A = Not applicable; REL = Relebactam; SC = Subcutaneous; TK = Toxicokinetics
Fetal sex ratio = [Total no. live female fetuses/(total no. live female fetuses + total no. live male fetuses)]
% Peri-implantation loss = [(No. of corpora lutea – no. of implantations)/(no. of corpora lutea)] × 100
% Postimplantation loss = [(No. of resorptions + no. of dead fetuses)/(no. of implantations)] × 100

2.6.7.13.B Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Intravenous Embryo-fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats (TT #[redacted]-7320)

Effects on Embryo-Fetal Development **Test Article**: REL

Design Similar to ICH 4.1.3? Yes
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Age on GD 0: ~10 weeks
Study Start Date: [redacted]
Special Features: TK - GD 15

Day of Mating: GD 0
Day of Cesarean-Section: GD 21
Method of Administration: IV - at least 2 minutes/animal via a calibrated pump
Dosing Volume: 10 mL/kg
Vehicle/Formulation: 0.9% [w/v] sodium chloride/Solution

Study Number: TT #[redacted]-7320
Location in CTD:
[資料4.2.3.5.2.5: TT[redacted]7320]
GLP Compliance: Yes

Treatment Interval: GD 6 through 20 (females scheduled for cesarean-section), GD 6 through 15 (females scheduled for TK blood collection)

No-Observed-Effect Level: ≥450 mg/kg/day (maternal and developmental toxicity)

No-Observed-Adverse-Effect Level: ≥450 mg/kg/day (maternal and developmental toxicity)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	150	450
Maternal Toxicokinetics (GD 15)[a]				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	255	761	2800
C_{max} (μM)	N/A	420	1590	5440
T_{max} (hr)	N/A	0.050	0.050	0.050

2.6.7.13.B　Reproductive and Developmental Toxicity　**Study No.:** TT #[redacted]-7320 [資料 4.2.3.5.2.5: TT[redacted]7320] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	150	450
Number of Animals				
Total No. of Females[b]	24	28	28	28
No. Females Scheduled for Cesarean-Section	20	20	20	20
Noteworthy Findings				
Mortality (No. of Females)	0	0	1[c]	0
Physical Examinations	-	-	-	-
Body Weight Change	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-
Gross Examination[d]	-	-	-	-

2.6.7.13.B　Reproductive and Developmental Toxicity　**Study No.:** TT #[redacted]-7320 [資料 4.2.3.5.2.5: TT[redacted]7320] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	150	450
Number of Animals				
Total No. of Females[b]	24	28	28	28
No. Females Scheduled for Cesarean-Section	20	20	20	20
No. Pregnant Females	20	18	20	20
No. Nonpregnant Females	0	2	0	0
Noteworthy Findings (continued)				
Reproductive Parameters (mean values)				
No. Examined Live Litters	20	18	19[c]	20
No. Corpora lutea/pregnant female	14.8	14.0	13.9	14.4
No. Implantations/pregnant female	13.8	13.1	12.6	13.2
% Resorptions/implantations (L.M.)	4.6	5.5	2.3	4.6
% Dead fetuses/implantations (L.M.)	0.0	0.0	0.0	0.0
No. Live fetuses/pregnant female	13.2	12.3	12.3	12.6
% Peri-implantation loss (L.M.)	5.4	6.9	8.3	7.1
% Postimplantation loss (L.M.)	4.6	5.5	2.3	4.6
Fetal sex ratios (L.M.)	0.50	0.49	0.52	0.55
Live Fetal Weights (g)				
Females	5.55	5.44	5.41	5.41
Males	5.79	5.77	5.69	5.73

2.6.7.13.B　Reproductive and Developmental Toxicity　**Study No.:** TT #[redacted]-7320 [資料 4.2.3.5.2.5: TT[redacted]7320] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	150	450
Number of Animals				
Total No. of Females[b]	24	28	28	28
No. Females Scheduled for Cesarean-Section	20	20	20	20
Noteworthy Findings (continued)				
Placental Morphology				
No. abnormal placentas/total examined	0/263	0/222	0/233	2/252
Fetal Morphology				
External examination	-	-	-	-
Visceral examination	-	-	-	-
Coronal examination	-	-	-	-
Skeletal examination	-	-	-	-

a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.086 µM).
b　Twenty females/group were designated for cesarean section; 3 females in the control group and 6 females per test article-treated group were designated for TK analysis.
c　One female (#[redacted]-3057) in the 150 mg/kg/day group was found dead on GD 18 with no cause of death determined at necropsy. Because no other deaths occurred in this group or at 450 mg/kg/day, the finding was not considered test article-related.
d　Limited to examination of the thoracic and abdominal viscera.
– = No noteworthy findings.
#/# = number affected/number examined.
GD = Gestation Day; IV = Intravenous; LLQ = Lower Limit of Quantitation; L.M. = Litter Mean; N/A = Not applicable; REL = Relebactam; TK = Toxicokinetics
Fetal sex ratio = [Total no. live female fetuses/(total no. live female fetuses + total no. live male fetuses)]
% Peri-implantation loss = [(No. of corpora lutea – no. of implantations)/(no. of corpora lutea)] × 100
% Postimplantation loss = [(No. of resorptions + no. of dead fetuses)/(no. of implantations)] × 100

2.6.7.13.C　Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Intravenous Embryo-fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits (TT #[redacted]-7200)

Effects on Embryo-Fetal Development **Test Article**: REL

Design Similar to ICH 4.1.3? Yes
Species/Strain: Rabbit/New Zealand White
Age on GD 0: ~26 weeks (TT #[redacted]-7200); ~24 weeks (TT #[redacted]-7208)
Study Start Date: [redacted] (TT #[redacted]-7200); [redacted] (TT #[redacted]-7208)*
Special Features: TK - GD 15

Day of Mating: GD 0
Day of Cesarean-Section: GD 28
Method of Administration: IV – 5 mL/minute via a calibrated pump

Dosing Volume: 10 mL/kg
Vehicle/Formulation: 0.9% [w/v] sodium chloride/Solution

Study Number: TT #[redacted]-7200*
Location in CTD:
[資料4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200]
GLP Compliance: Yes

*Due to the limitation of the number of rabbits that could be dosed IV at the specified dose volume and injection rate on a given day, this study was conducted in two parts (TT #[redacted]-7200 and TT #[redacted]-7208). Data from these two studies are reported under TT #[redacted]-7200.

Treatment Interval: GD 7 through 20 (females scheduled for cesarean-section), GD 7 through 15 (females scheduled for TK blood collection)

No-Observed-Effect Level: <35 mg/kg/day for maternal toxicity based on orange discolored urine in all REL-treated dose groups; ≥450 mg/kg/day (developmental toxicity)

No-Observed-Adverse-Effect Level: ≥ 450 mg/kg/day (maternal and developmental toxicity)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	35	275	450
Maternal Toxicokinetics (GD 15)[a]				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	427	4540	9490
C_{max} (μM)	N/A	560	3910	7200
T_{max} (hr)	N/A	0.050	0.050	0.050

2.6.7.13.C　Reproductive and Developmental Toxicity　**Study No.:** TT #[redacted]-7200 [資料 4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	35	275	450
Number of Animals				
Total No. of Females – TT #[redacted]-7200[b]	10	10	10	10
Total No. of Females – TT ##[redacted]-7208[c]	13	13	13	13
No. Females Scheduled for Cesarean-Section	19	19	19	19
Noteworthy Findings				
Mortality (No. of Females)	0	0	0	1[d]
Clinical Observations	-	-	-	-
Urine, discolored (orange)[e]	0	[1]	[17]	[21]
Body Weight Change	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-
Gross Examination[f]	-	-	-	-

2.6.7.13.C　Reproductive and Developmental Toxicity　**Study No.:** TT #[redacted]-7200 [資料 4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	35	275	450
Number of Animals				
Total No. of Females[b, c]	23	23	23	23
No. Females Mated	19	19	19	19
No. Pregnant Females	18	19	19	18[d]
No. Nonpregnant Females	1	0	0	0
Noteworthy Findings (continued)				
Reproductive Parameters (mean values)				
No. Examined Live Litters	18	19	19	18[d]
No. Corpora lutea/pregnant female	9.8	9.7	9.9	10.2
No. Implantations/pregnant female	9.0	9.4	8.6	9.7
% Resorptions/implantations (L.M.)	1.4	1.8	3.1	2.4
% Dead fetuses/implantations (L.M.)	1.0	0.4	0.5	0.0
No. Live fetuses/pregnant female	8.8	9.2	8.3	9.4
% Peri-implantation loss (L.M.)	8.2	3.0	13.1	4.4
% Postimplantation loss (L.M.)	2.4	2.2	3.6	2.4
Fetal sex ratios (L.M.)	0.48	0.53	0.52	0.51
Live Fetal Weights (g)				
Females	35.2	35.4	35.0	35.3
Males	36.9	37.0	35.8	35.3

2.6.7.13.C　Reproductive and Developmental Toxicity　**Study No.:** TT #[redacted]-7200 [資料 4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	35	275	450
Number of Animals				
Total No. of Females[b, c]	23	23	23	23
No. Females Mated	19	19	19	19
No. Pregnant Females	18	19	19	18[d]
No. Nonpregnant Females	1	0	0	0
Noteworthy Findings (continued)				
Placental Morphology				
No. abnormal placentas/total examined[g]	0 (2)/158 (2)[h]	0 (0)/174 (1)	0 (1)/157 (1)[h]	0/170
Fetal Morphology				
External examination	-	-	-	-
Visceral examination	-	-	-	-
Coronal examination	-	-	-	-
Skeletal examination	-	-	-	-

2.6.7.13.C　Reproductive and Developmental Toxicity　**Study No.:** TT #[redacted]-7200 [資料 4.2.3.5.2.7: TT[redacted]7200] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

---

a　REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0861 µM).
b　TT #[redacted]-7200: Ten females/group were designated for cesarean section.
c　TT #[redacted]-7208: For each group, 9 females were designated for cesarean section and 4 females were designated for TK analysis.
d　One female (#[redacted]-0079) in the 450 mg/kg/day group was euthanized on GD 9 due to a broken right hind leg.
e　Orange discolored urine hypothesized to be a result of the excretion of the [redacted] of a REL [redacted] product.
f　Limited to examination of the thoracic and abdominal viscera.
g　Number in ( ) represents placentas from dead fetuses.
h　Number in ( ) includes placentas from dead fetuses not examined externally.

– = No noteworthy findings.
#/# = number affected/number examined.
GD = Gestation Day; IV = Intravenous; LLQ = Lower Limit of Quantitation; L.M. = Litter Mean; N/A = Not applicable; REL = Relebactam; TK = Toxicokinetics
[ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity.
Fetal sex ratio = [Total no. live female fetuses/(total no. live female fetuses + total no. live male fetuses)]
% Peri-implantation loss = [(No. of corpora lutea – no. of implantations)/(no. of corpora lutea)] × 100
% Postimplantation loss = [(No. of resorptions + no. of dead fetuses)/(no. of implantations)] × 100

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Intravenous Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats (TT #[redacted]-7050)

Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function **Test Article**: REL

Design Similar to ICH 4.1.2? Yes
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Age on Start of Study: ~10 weeks
Study Start Date: [redacted]
Day of Mating: GD 0
Treatment Interval (F_0 generation): GD 6 –LD 20
Treatment Interval (F_0 generation for TK sampling): GD 6 – GD 15

Method of Administration: IV, at least 2 minutes/animal via a calibrated pump
Dosing Volume: 10 mL/kg
Vehicle/Formulation: 0.9% [w/v] sodium chloride/Solution

Litters Culled/Not Culled: Culled to 8 pup/litter on PND 3

Study Number: TT #[redacted]-7050
Location in CTD:
[資料4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7050]
GLP Compliance: Yes

Special Features: None

No-Observed-Adverse-Effect Level: ≥ 450 mg/kg/day (for both maternal and F_1 generation toxicity)

Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	65	200	450
Maternal Toxicokinetics (GD 15)[a,b]				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	393	1360	3020
C_{max} (μM)	N/A	771	2220	5380
T_{max} (hr)	N/A	0.050	0.050	0.050

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity **Study No.:** TT #[redacted]-7050 [資料 4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7050] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	65	200	450
Number of Animals - F_0 Generation				
Total No. of Mated Females[b]	24	24	24	24
Total No. of Pregnant Females	23	22	23	23
No. of Females Designated for Parturition	20	20	20	20
Noteworthy Findings – F_0 Generation				
Mortality		0	0	0
During Gestation	1	0	0	1
During Parturition	0	0	1	0
During Lactation	0	0	1	1
Physical Examinations	-	-	-	-
Body Weight Change	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-
Mean Length of Gestation (days)	21.9	22.0	22.0	22.0
Females with Live Pups on PND 21	17	18	17	18
Gross Examination (LD 21)[c]	-	-	-	-

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity **Study No.:** TT #[redacted]-7050 [資料 4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7050] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	65	200	450
Noteworthy Findings (continued)				
F1 Generation – Preweaning (Mean Values)				
Parental Females[d]	18	18	19	19
Females Failing to Initiate/Complete Parturition	1	0	1	0
Females with Live Pups (LD 0)	17	18	17	18
Number of Implantations/Pregnant Female	11.8	12.5	11.7	12.5
Total Pups Delivered	196	215	193	207
Live Pups/Litter (PND 0)	11.5	11.9	10.7	10.9
Dead Pups on PND 0	0	0	9	14
% Postimplantation Survival	97.5	95.4	81.5	86.0
Sex Ratios	0.47	0.48	0.44	0.51
Pup External Morphology (PND 0)	-	-	-	-
Pup Deaths				
PND 1 to 3	0	3	3	0
PND 4 to 7, PND 8 to 14; PND 15 to 21	0	0	0	0

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity **Study No.:** TT #[redacted]-7050 [資料 4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7050] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	65	200	450
Noteworthy Findings (continued)				
F1 Generation – Preweaning (Mean Values)				
Live Pup Weights (female/male) (L.M.) grams				
PND 0	6.76/7.08	6.88/7.35	6.58/6.98	6.62/7.00
PND 7	18.3/18.9	19.0/19.8	18.4/19.1	18.4/19.3
PND 14	35.8/36.6	37.4/38.8	36.6/37.7	36.3/37.7
PND 21	60.7/62.1	62.4/64.9	61.5/64.0	61.0/64.3
Physical Signs	-	-	-	-
F1 Generation – Postweaning (Mean Values)				
Number of Animals (females/males)	34/34	36/36	31/34	36/36
Mortality[e]	0	1	1	0
Physical Signs	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-
Vaginal Opening	-	-	-	-
Preputial Separation	-	-	-	-
Behavioral Tests				
Passive Avoidance	-	-	-	-
Auditory Startle Habituation	-	-	-	-
Open Field Motor Activity	-	-	-	-

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity **Study No.:** TT #[redacted]-7050 [資料 4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7050] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	65	200	450 F/0 (Control) M	450 M/0 (Control) F
Noteworthy Findings (continued)					
F_1 Generation – Reproductive Performance					
No. of Females Cohabited	17	18	16	17	17
No. of Males Cohabited	17	18	16	17	17
No. Females Bred	17	18	16	17	17
No. Pregnant Females	13	18	14	17	16
No. Nonpregnant Females	4	0	2	0	1
No. Females Not Bred	4	0	2	0	1
Time to Mating (4-day periods; mean)	1.18	1.28	1.31	1.18	1.00
Reproductive Parameters (Mean Values) **(C Section between GD 15-17)**					
No. Corpora lutea/pregnant female	16.6	16.6	16.3	16.7	16.4
No. Implantations/pregnant female	15.2	15.5	15.9	16.2	15.8
% Resorptions/implantations (L.M.)	6.5	3.6	4.1	6.5	7.2
% Dead fetuses/implantations (L.M.)	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
No. Live fetuses/pregnant female	13.9	14.9	15.3	15.2	14.6
% Peri-implantation loss (L.M.)	8.9	8.0	2.2	2.8	3.3
% Postimplantation loss (L.M.)	7.4	3.6	4.1	6.5	7.2

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7050 [資料 4.2.3.5.3.1: TT[redacted]7050] (Continued)

Effects on Embryo-Fetal Development

---

a REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0861 µM).
b For each group, 20 females were designated for parturition and 4 females were designated for TK sampling on GD 15.
c Limited to examination of the thoracic and abdominal viscera.
d Excludes females dying or sacrificed prior to GD 21.
e Mortality was not related to REL. One male in the 65 mg/kg/day group was sacrificed in Postweaning Week 7 due to contact dermatitis and one male in the 200 mg/kg/day group was found dead in Postweaning Week 7 (isolated incidence).

– = No noteworthy findings.
#/# = number affected/number examined.
[ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity.
F = Female; GD = Gestation Day; IV = Intravenous; LD = Lactation Day; LLQ = Lower Limit of Quantitation; L.M. = Litter Mean; M = Male; N/A = Not applicable; PND = Postnatal Day; REL = Relebactam; TK = Toxicokinetics.
Fetal sex ratio = [Total no. live female fetuses/(total no. live female fetuses + total no. live male fetuses)].
% Peri-implantation loss = [(No. of corpora lutea – no. of implantations)/(no. of corpora lutea)] × 100.
% Postimplantation loss = [(No. of resorptions + no. of dead fetuses)/(no. of implantations)] × 100.
% Postimplantation survival = [(No. live pups delivered)/higher of [number of implantations or total pups delivered]) x 100.
Sex ratio = Total no. of live female pups/total no live female and male pups.

2.6.7.15 Studies in Juvenile Animals: Report Title: Subcutaneous and Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Rats (TT #[redacted]-7090)

Test Article: REL

Species/Strain: Rat/Crl:WI(Han)
Initial Age: 14 days (PND 14)
Date of First Dose: [redacted]
Dose Volume: 10 mL/kg
Method of Administration: SC (PND 14-34); IV (PND 35-56 or 57) - IV at least 2 minutes/animal via a calibrated pump

Duration of Dosing: PND 14 to PND 56 or 57
Necropsy: PND 56 or 57 (interim); PND 85 (final)
Duration of Postdose: 4 weeks (PND 85)
Vehicle/Formulation: 0.9% [w/v] sodium chloride/Solution

Study Number: TT #[redacted]-7090
Location in CTD:
[資料4.2.3.5.4.2: TT[redacted]7090]
GLP Compliance: Yes[a]

Special Features: TK: 12 animals/sex/group on PND 56/57.
Necropsy: 12 animals/sex/group were necropsied on PND 56 or 57 (interim necropsy) at the end of the dosing period, and 8 animals/sex in the 0 and 450 mg/kg/day groups were necropsied on PND 85 (final necropsy) following an approximate 4-week treatment-free period.

No-Observed-Adverse-Effect Level: ≥ 450 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		65		200		450	
Gender	F	M	F	M	F	M	F	M
Toxicokinetics – PND 56/57[b]								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	N/A	N/A	286	298	970	995	2240	2470
C_{max} (μM)	N/A	N/A	536	532	1930	1870	3990	3840
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050

2.6.7.15　Studies in Juvenile Animals　**Study No.:** TT #[redacted]-7090 [資料4.2.3.5.4.2: TT[redacted]7090] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)[c]		65		200		450 [c]	
Number of Animals	F:20[d]	M:20[d]	F:12	M:12	F:12	M:12	F:20[d]	M:20[d]
Noteworthy Findings								
Mortality	0	0	1[e]	0	0	0	1[e]	0
Body Weight Gain	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Developmental Landmarks								
Vaginal Opening	-	N/A	-	N/A	-	N/A	-	N/A
Preputial Separation	N/A	-	N/A	-	N/A	-	N/A	-
Hematology (PNW 8, 12)	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry (PNW 8, 12)	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.15 Studies in Juvenile Animals **Study No.:** TT #[redacted]-7090 [資料4.2.3.5.4.2: TT[redacted]7090] (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		65		200		450	
Noteworthy Findings (continued)								
Number of Animals (PND 56/57/PND 85)[c,d]	F:12/8	M:12/8	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12/8	M:12/8
Pathology								
Femur Length								
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histomorphology	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-

a The bioanalysis portion of the study was conducted by [redacted], Canada, in accordance with OECD Principles of GLP.
b REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0861 µM).
c For the 0 and 450 mg/kg/day dose groups, 12 animals/sex were designated for TK blood collections on PND 56 or 57.
d For the 0 and 450 mg/kg/day dose groups, 8 animals/sex were designated for final necropsy (PND 85).
e One female (Animal #[redacted]-0147) in the 450 mg/kg/day group was found dead on PND 40 immediately after IV dosing. Another female (Animal #[redacted]-0073) in the 65 mg/kg/day group was found dead on PND 50 immediately following anesthesia for blood sample collection. These unscheduled deaths were considered unrelated to treatment based on the absence of test article-related mortality for any other animal at 65 or 450 mg/kg/day

F = Female; IV = Intravenous; LLQ = Lower Limit of Quantitation; M = Male; N/A = Not Applicable; NE = Group not examined; PND = Postnatal Day; REL = Relebactam
[ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity.
- = No noteworthy findings.

2.6.7.16　Local Tolerance

Test Article: REL

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Isolated Bovine Corneas	In vitro	0.75 mL of a 20% suspension of REL	5 corneas	REL was classified as a non-irritant.	TT #[redacted]-7802 [資料4.2.3.6.1: TT[redacted]7802]
Acute Irritation/ Corrosion	Dermal	0.5 g	Total No. of Rabbits dosed = 3 (2M, 1F)	REL was classified as a non-irritant.	TT #[redacted]-7803 [資料4.2.3.6.2: TT[redacted]7803]

F = Female; M = Male; REL = Relebactam

2.6.7.17　Other Toxicity Studies

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Immunotoxicity						
Mouse/(CBA/J)	Topical	3 Days	0, 5, 10, and 25% (w/v) REL in DMSO (Positive Control = 25% HCA)	Main Study: 5F/group	REL was not considered a dermal sensitizer.	TT #[redacted]-7804 [資料4.2.3.7.2.1: TT[redacted]7804]
Other: Exploratory Studies – Low Purity Material[a]						
Rat/ Crl:WI(Han) & Rat/Crl:CD(SD)	IV (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	1 Day	450 (3:1 ratio of REL: degradate)	3F per strain	450 mg/kg: Unscheduled deaths (during or shortly after injection) in 6 of 6 animals. Physical signs included excessive/ intermittent struggling during dosing (4 animals), gasping/labored breathing (2 animals), and vocalization (2 animals). Plasma drug concentrations were not obtained due to the rapid onset of unscheduled death in all animals.	TT #[redacted]-1133 [資料4.2.3.7.7.2: TT[redacted]1133]
Rat/ Crl:WI(Han)	IV (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	1 Day	450 (3:1 ratio of REL: degradate)	2 F/group as follows: Group 1 = 2-min/ animal IV, MBW 156 g; *Group 2 = 2-min/ animal, MBW 255 g (Not dosed due to deaths in Group 1);* Group 3 = 10-min/ animal IV, MBW 153 g; Group 4 = 10-min/ animal, MBW 253 g.	Mortality and physical signs were observed in rats dosed by 2-min and 10-min IV dosing paradigms, suggesting that injection rate did not appear to be a key cause of these deaths. Both animals in Group 1 were found dead immediately after the 2-minute IV dose. One female in Group 4 was found dead after receiving approximately 35% of the 450 mg/kg IV dose. Physical signs observed with all dosing regimens consisted of gasping, paleness, decreased activity, lateral/sternal recumbency, limited use of hind limbs, and labored breathing. TK blood samples were not collected due to the condition of the animals postdose on SD 1	TT #[redacted]-1138 [資料4.2.3.7.7.3: TT[redacted]1138]

a　These studies are not considered relevant to clinical use given the low purity of the material tested.

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other: Exploratory Studies – Low Purity Material[a] (continued)						
Monkey/rhesus	IV at ~2 min/animal except for over 4 min/animal on SD 8 and 9 at 225 mg/kg/day (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	Dose Escalation (over 9 Days)	10, 50, 225 (3:1 ratio of REL: degradate)	1F, 1M	There were no test article-related changes in body weight, food consumption, serum biochemical and urinalysis parameters, or anatomic pathology. Transient physical signs (unsteady gait, trembling, hunched posture, decreased activity, and lateral recumbency) were noted immediately after dosing at 225 mg/kg/day. These signs resolved within approximately 25 minutes postdose. MK-7655 toxicokinetic parameters at 10, 50, and 225 mg/kg/day, respectively: Female: $AUC_{0\text{-}24\ hr}$: 131.1, 467.7, and 1574.0 μM•hr. $C_{0\ 05hr}$: 69.2, 519.5, and 1710.8 μM. Male: $AUC_{0\text{-}24\ hr}$: 60.7, 180.5, and 1330.0 μM•hr. $C_{0\ 05hr}$: 31.9, 220.2, and 1426.6 μM.	TT #[redacted]-1118 [資料4.2.3.7.7.4: TT[redacted]1118]

a These studies are not considered relevant to clinical use given the low purity of the material tested.

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other: Exploratory Studies – Biomarker Assessment						
Monkey/rhesus	IV (0.9% [w/v] sodium chloride/Solution)	1 Month (with a 4-Week Recovery Period)	0, 75, 225	0 and 225 mg/kg/day: 5F,5M at pretest, SD 3, SW 3, SW 5 and 2F,2M at SW 9 (Recovery) *Urine samples collected on dry ice overnight. SW 5 samples also collected at room temperature.* 75 mg/kg: 3F,3M at SW 5 - *Urine samples collected at room temperature or on dry ice on alternating days.*	Assessment of kidney biomarkers in urine included: albumin, N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG), kidney injury molecule-1 (KIM-1), total urinary protein, clusterin, and cystatin C. A transient increase in cystatin C, albumin, clusterin and total protein was observed on SD 3 in 7 of 9 animals at 225 mg/kg/day (one urine sample was missing on SD 3). Albumin increases on exceeded 250 µg/mg creatinine suggesting a transient increase in glomerular permeability rather than a direct proximal tubular dysfunction. Increases returned to baseline in 5 of 7 animals by SW 3 and in all animals by SW 5. NAG showed sporadic increases in 225 mg/kg/day animals with no apparent relationship to other biomarkers. KIM-1 increases were seen in 3 of 10 (SW 3) and 7 of 10 (SW 5) animals at 225 mg/kg/day. These increases returned to baseline in SW 9 (recovery). Samples collected at room temperature in SW 5 for 75 mg/kg/day animals showed no significant KIM-1 increases. Collectively, KIM-1 results indicate a late proximal tubule injury and regeneration at 225 mg/kg/day that was reversible following the 4-week recovery period.	TT #[redacted]-9736 [資料4.2.3.7.7.1: TT[redacted]9736] (Using urine samples from TT #[redacted]-1153) [資料4.2.3.2.4: TT[redacted]1153]

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other: Exploratory Studies – Other Rabbit						
Rabbit/ New Zealand White	SC	4 Days	0, 25, 75, 90	2F,2M/group	There were no deaths, clinical or cage pan observations, or REL-related effects on body weight or food consumption. Toxicokinetic parameters are presented in the following table.	TT #[redacted]-7033 [資料4.2.3.7.7.5: TT[redacted]7033]

Summary Mean (± SE) Plasma REL Toxicokinetic Parameters in Rabbits Following Subcutaneous Dosing of REL: Study Day 4

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
25	Female	264 ± ID	117 ± ID	0.75 ± ID
	Male	234 ± ID	97.1 ± ID	1.0 ± ID
	All	249 ± 11.6	107 ± 6.30	0.88 ± 0.13
75	Female	849 ± ID	411 ± ID	0.50 ± ID
	Male	668 ± ID	287 ± ID	0.50 ± ID
	All	758 ± 70.1	349 ± 37.1	0.50 ± 0.0
90	Female	1040 ± ID	480 ± ID	0.75 ± ID
	Male	912 ± ID	387 ± ID	1.0 ± ID
	All	975 ± 62.6	434 ± 32.2	0.88 ± 0.13

ID = Insufficient Data

2.6.7.17　Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other: Exploratory Studies – Other Rabbit (continued)						
Rabbit/ New Zealand White	SC or IV (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	1 Month	SC: 0, 75 or 240 IV: 0, 240	4F,4M REL dose groups; 3F,3M controls	SC doses of 75 or 240 mg/kg/day or IV doses of 240 mg/kg/day were well-tolerated. All animals survived to scheduled termination. The only finding was a dose-related increased incidence of animals with discolored urine in all REL-treated groups hypothesized to result from excretion of the [redacted] of a REL [redacted] product. There were no REL-related clinical signs or gross observations, or changes in body weights, food consumption, clinical pathology parameters, or organ weights. There were no REL-related histomorphologic findings in the kidneys of rabbits administered 240 mg/kg/day by either route. Mean values of SD 31 toxicokinetic parameters are presented in the following tables.	TT #[redacted]-7060 [資料4.2.3.7.7.6: TT[redacted]7060]

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
						TT #[redacted]-7060 (continued)

Summary Mean (± SE) Plasma REL Toxicokinetic Parameters in Rabbits Following IV Dosing of REL: SD 31

Route	Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
IV	240	Female	4670 ± 272	3450 ± 426	0.050 ± 0.0
		Male	3770 ± 503	3540 ± 271	0.050 ± 0.0
		All	4280 ± 301	3490 ± 250	0.050 ± 0.0

Summary Mean (± SE) Plasma REL Toxicokinetic Parameters in Rabbits Following SC Dosing of REL: SD 31

Route	Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
SC	75	Female	740 ± 54.6	256 ± 19.4	0.75 ± 0.14
		Male	726 ± 51.3	277 ± 24.0	0.75 ± 0.14
		All	733 ± 34.8	266 ± 14.8	0.75 ± 0.095
	240	Female	2990 ± 216	1070 ± 93.8	1.0 ± 0.0
		Male	2620 ± 101	1020 ± 56.3	0.63 ± 0.13
		All	2810 ± 131	1040 ± 51.4	0.81 ± 0.092

2.6.7.17　Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other: Other REL Studies REL/MK-3866						
Monkey/rhesus	IV (REL vehicle = 0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution); (MK-3866 vehicle = 2 mg/mL polysorbate 80, 78 mg/mL sucrose, and 2.25 mg/mL L-(+) lactic acid)	14 Days	0/0, 25/50, 75/50 (MK-3866/REL administered sequentially)	3F,3M/ group	All animals survived to scheduled termination. There were no test article-related clinical signs, and no test article-related body weight, food consumption, ophthalmic, electrocardiographic, or clinical pathology changes. There were no test article-related gross or organ weight changes. Test article-related histomorphologic changes were present in the kidneys of male and female monkeys in Dose Group 2 (25 mg/kg/day MK-3866 + 50 mg/kg/day REL) and Dose Group 3 (75 mg/kg/day MK-3866 + 50 mg/kg/day REL). Kidney changes consisted of minimal cytoplasmic granularity in the renal tubular epithelium characterized by the presence of multifocal, punctate eosinophilic granules distributed within the cytoplasm of cortical renal tubule epithelial cells. These kidney changes were similar in nature and severity to the non-adverse changes observed at ≥75 mg/kg/day of REL in monotherapy REL studies and at 150 mg/kg/day in a 2-week MK-3866 monotherapy monkey study. There was no associated histomorphologic evidence of cell injury (e.g., degeneration or necrosis) or inflammatory cellular response in the kidneys of drug-treated animals in this study, and there were no correlative serum biochemistry or urinalysis changes to the observed kidney changes.	TT #[redacted]-1045 [資料4.2.3.7.7.7: TT[redacted]1045]

2.6.7.17　Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other: Other REL Studies REL/MK-3866 (continued)						
					Based on minimal cytoplasmic granularity in the renal tubular epithelium that occurred in the absence of histomorphologic evidence of cell injury or inflammation, the NOEL was < 25 mg/kg/day MK-3866 + 50 mg/kg/day REL. Although cytoplasmic granularity in the renal tubular epithelium was observed at lower REL and MK-3866 doses/exposures when REL and MK-3866 were co-administered, compared to REL and MK-3866 monotherapies, this kidney observation remains of minimal severity, is non-adverse and of minimal toxicological significance. Therefore, the NOAEL for MK-3866/REL co-administration was ≥ 75/50 mg/kg/day. TK parameters are presented in the following tables.	TT #[redacted]-1045 (continued)

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other: Other REL Studies REL/MK-3866 (continued)						

Summary Mean (± SE) Plasma REL Toxicokinetic Parameters in Monkeys Following Dosing of MK-3866 and REL: Study Day 1 and Study Week 2

TT #[redacted]-1045 (continued)

	Analyte	MK-3866/REL (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}23\ hr}$ (μM•hr)[a]	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
Day 1	REL	25/50	Female	478 ± 31.8	636 ± 38.6	1.1 ± 0.0
			Male	539 ± 1.66	665 ± 62.4	1.1 ± 0.0
			All	509 ± 19.6	651 ± 33.4	1.1 ± 0.0
		75/50	Female	601 ± 35.0	953 ± 152	1.1 ± 0.0
			Male	663 ± 11.1	812 ± 106	1.1 ± 0.0
			All	632 ± 21.5	883 ± 88.8	1.1 ± 0.0
Week 2	REL	25/50	Female	463 ± 17.1	797 ± 41.6	1.1 ± 0.0
			Male	544 ± 30.7	787 ± 52.8	1.1 ± 0.0
			All	504 ± 23.9	792 ± 30.2	1.1 ± 0.0
		75/50	Female	566 ± 29.5	987 ± 53.8	1.1 ± 0.0
			Male	678 ± 70.7	932 ± 55.5	1.1 ± 0.0
			All	622 ± 42.4	960 ± 36.7	1.1 ± 0.0

REL concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0861 μM) of the bioanalytical method.

a $AUC_{0\text{-}23\ hr}$ estimate is equivalent to $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ since there were no measurable REL concentration values at 23 hours postdose.

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: REL

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other: Other REL Studies REL/MK-3866 (continued)						

Summary Mean (± SE) Plasma MK-3866 Toxicokinetic Parameters in Monkeys Following Dosing of MK-3866 and REL: Study Day 1 and Week 2

TT #[redacted]-1045 (continued)

	Analyte	MK-3866/REL (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM•hr)	C_{max} (µM)	T_{max} (hr)
Day 1	MK-3866	25/50	Female	232 ± 21.2	120 ± 9.07	1.0 ± 0.0
			Male	215 ± 10.2	124 ± 2.38	1.0 ± 0.0
			All	223 ± 11.2	122 ± 4.30	1.0 ± 0.0
		75/50	Female	706 ± 41.6	391 ± 15.4	1.0 ± 0.0
			Male	853 ± 57.0	427 ± 5.16	1.0 ± 0.0
			All	780 ± 45.6	409 ± 10.8	1.0 ± 0.0
Week 2	MK-3866	25/50	Female	228 ± 12.4	133 ± 9.67	1.0 ± 0.0
			Male	232 ± 23.1	130 ± 10.2	1.0 ± 0.0
			All	230 ± 11.8	131 ± 6.31	1.0 ± 0.0
		75/50	Female	735 ± 63.3	391 ± 18.2	1.0 ± 0.0
			Male	787 ± 54.1	376 ± 6.99	1.0 ± 0.0
			All	761 ± 39.0	384 ± 9.35	1.0 ± 0.0

MK-3866 concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0198 µM) of the bioanalytical method.

2.6.7.17　Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: IMI (Post IMI Marketing Approval)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval)						
Rat/ Crl:CD(SD)	SC (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	7 Days	240 IMI alone; 120 MK-8712 +240 IMI	3F/Group	There were no antemortem findings. Treatment-related changes were limited to inflammation at the injection site, a finding known to occur with SC administration of IMI.	TT #[redacted]-1048[a] [資料4.2.3.7.7.8: TT[redacted]1048]
Rat/ Crl:CD(SD)	SC/IV (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	7 Days	0 (IV), 0 (SC), 240 IMI SC + 80 IMI IV; 240 IMI SC +100 MK-8712 +80 IMI IV); 240 IMI SC + 200 MK-8712 + 80 IMI IV	5F/Group	No treatment-related mortality, physical signs, body weight changes, serum biochemical changes, or gross or histomorphologic changes were observed. There were no treatment-related changes indicative of dose-limiting toxicity at ≤200 mg/kg/day MK-8712 in combination with 320 mg/kg/day IMI.	TT #[redacted]-2501[a] [資料4.2.3.7.7.9: TT[redacted]2501]

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: IMI (Post IMI Marketing Approval)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval) (continued)						
Rat/ Crl:CD(SD)	IV/SC (0.9% [w/v] sodium chloride/ solution)	1 Month	Control: 0 (SC) + 0 (IV); IMI Alone: 240 IMI SC + 80 IMI IV; MK-8712 Low: Vehicle SC + 50 MK-8712 IV; MK-8712 Mid: Vehicle SC + 150 MK-8712 IV; MK-8712 High: 120 MK-8712 SC + 150 MK-8712 IV; Combo Low = 240 IMI SC + 50 MK-8712 IV and 80 IMI IV; Combo Mid = 240 IMI SC + 150 MK-8712 IV) and 80 IMI IV; Combo High = 240 IMI SC and 120 MK-8712 SC + 150 MK-8712 IV and 80 IMI IV	10F,10M/ Group	Co-administration of MK-8712 and IMI did not result in changes in the toxicity profile of each independent compound. Antemortem: Mortality occurred in all groups administered IMI (with or without MK-8712). Signs developed during or shortly after administration of the IV IMI dose. Physical signs observed prior to death generally included seizure-like activity with circling/jerking movements, intermittent full body contractions followed by intermittent full body extensions, limb paddling, vocalization, increased respiratory rate, and/or intermittent whole body twitching/trembling. Physical signs generally progressed to include hunched posture, splayed limbs, pale, laterally recumbent, and/or gasping/labored breathing immediately prior to being found dead/early sacrifice. In animals with seizure-like activity, postmortem signs included red foamy material around nose/mouth. The fact that seizure-like activity was observed at or near the C_{max} of IMI implicates high IMI concentrations in these early deaths. Physical signs (exclusive of those observed for found dead/early sacrifice animals) were limited to animals administered IMI (with or without MK-8712) and included excessive struggling/vocalization during dosing and brown discoloration of the urine, which is thought to result from excretion of imipenem or its metabolite.	TT #[redacted]-1035[a] [資料4.2.3.7.7.10: TT[redacted]1035]

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: IMI (Post IMI Marketing Approval)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval) (continued)						
					Decreased body weight gain (-12 to -16% of concurrent controls) was observed in females (IMI Alone and Combo High groups) and males (all IMI groups, with or without MK-8712) in SW Week 4. Hematology changes in SW 4 were limited to very slight increases (54% to 114% compared to controls) in monocytes in most groups administered MK-8712 with or without IMI and were of nominal toxicological significance. Functional Observational Battery Findings**:** (SD 1, n=6 males/group, n=5 males for Combo Mid group): Increased hot plate latency (compared to concurrent controls) in all groups administered MK-8712 and/or IMI. Seizure-like activity in one animal administered IMI Alone, characterized by flattened posture, splayed hindlimbs, leaping, excessive jumping, rapid circling, clonic/tonic convulsions, and excessive vocalization. Postmortem: Increased spleen weights observed in MK-8712-treated mid- and high-dose groups (alone or in combination with IMI) correlated with very slight to slight lymphoid hyperplasia within the spleen in these same dose groups and with enlargement of the spleen observed grossly in a few animals in the MK-8712 High group and the Combo High group. Increased severity of inflammation (very slight to moderate) in the SC injection sites was noted in the MK-8712 High and Combo High groups, compared to vehicle controls.	TT #[redacted]-1035[a] (continued)

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: IMI (Post IMI Marketing Approval)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval) (continued)						
					TK parameters for IMI alone group are presented in the following table.	TT #[redacted]-1035[a] (continued)

Imipenem	IMI Alone
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	1030 ± 107
C_{max} (μM)	2000 ± 657
T_{max} (hr)	0.083
Cilastatin	**IMI Alone**
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM•hr)	650 ± 90.8
C_{max} (μM)	1420 ± 590
T_{max} (hr)	0.083

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: IMI (Post IMI Marketing Approval)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval) (continued)						
Rat/ Crl:CD(SD) (Cannulated)	IV/SC (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	11 Days	Control: 0 IV (Days 1-5), 0 SC +IV (Days 6-11) Days 1-5: 150 or 300 MK-4698 IV Days 6-11: 240 IMI (SC) immediately followed by 150 MK-4698 (IV) and 80 IMI (IV)	5F/Group	Antemortem: Treatment-related mortality was attributed to 300 mg/kg/day MK-4698 dosed alone. There was no IMI alone dose group in this study. Postmortem: Rats that received 150 mg/kg/day MK-4698 in combination with 320 mg/kg/day IMI were noted with treatment-related pallor of the kidneys. There was no IMI alone dose group in this study.	TT #[redacted]-2506 [資料4.2.3.7.7.11: TT[redacted]2506]

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: IMI (Post IMI Marketing Approval)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval) (continued)						
Monkey/rhesus	IV/SC (5% Dextrose for Injection, USP)	9 Days [Once on Study Days 1(IV), 5(SC), and 9(IV+SC)]	60 IV, 180 SC, 120 SC + 60 IV, 120 SC + 240 IV (due to a dosing error, one animal received 120 SC +240 IV)	2F	All animals survived to scheduled study termination. Plasma imipenem and cilastatin TK parameters are presented in the following table.	TT #[redacted]-1129 [a] [資料4.2.3.7.7.12: TT[redacted]1129]

	Imipenem		
	#[redacted]-0141		
IMI (mg/kg/day)	60 IV[†]	180 SC[‡]	120 SC + 60 IV[§]
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μM•hr)	371	737	1560
C_{max} (μM)	1006	379	1960
T_{max} (hr)	0.03	0.50	0.03
	#[redacted]-0135		
IMI (mg/kg/day)	60 IV[†]	180 SC[‡,‖]	120 SC + 240 IV[§,¶]
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μM•hr)	244	258	3090
C_{max} (μM)	1024	155	6576
T_{max} (hr)	0.03	0.50	0.03

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: IMI (Post IMI Marketing Approval)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location

Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval) (continued)

TT #[redacted]-1129
(continued)

	Cilastatin		
	#[redacted]-0141		
IMI (mg/kg/day)	60 IV[†]	180 SC[‡]	120 SC + 60 IV[§]
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μM•hr)	318	594	998
C_{max} (μM)	1050	350	1460
T_{max} (hr)	0.03	0.50	0.03
	#[redacted]-0135		
IMI (mg/kg/day)	60 IV[†]	180 SC[‡,‖]	120 SC + 240 IV[§,¶]
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μM•hr)	166	202	2280
C_{max} (μM)	1232	174	4905
T_{max} (hr)	0.03	0.25	0.03

[†] Dose on Study Day 1
[‡] Dose on Study Day 5
[§] Dose on Study Day 9
[‖] Received a partial dose on Study Day 5 due to the inadvertent administration of the dose after puncturing through the SC injection site
[¶] Intended dose was 120 mg/kg SC + 60 mg/kg IV but due to a dosing error the animal received 120 mg/kg SC + 240 mg/kg IV

2.6.7.17　Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: IMI (Post IMI Marketing Approval)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval) (continued)						
Monkey/rhesus	IV/SC (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	1 Day	SC: 100 MK-8712 + 120 IMI and IV: 75 MK-8712 + 60 IMI	2M	The combination was well tolerated. There were no treatment-related physical signs observed during 24 hours of observation.	TT #[redacted]-1066[a] [資料4.2.3.7.7.13: TT[redacted]1066]
Monkey/rhesus	IV/SC (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	9 Days (Dose escalation)	0 (SC +IV), 180 IMI (120 SC + 60 IV) for 3 days followed by 180 IMI (120 SC + 60 IV) + 30 or 100 MK-8712 for 3 days each, respectively, with no washout period in between	1F, 1M/Group	Findings were limited to increased incidences of stool signs (liquid and unformed) compared to the control group. There were no gross changes at necropsy. Treatment related histomorphologic changes were limited to local inflammation of the SC/IV injections sites. These findings have been observed at 180 mg/kg/day IMI.	TT #[redacted]-1013[a] [資料4.2.3.7.7.14: TT[redacted]1013]

2.6.7.17　Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: IMI (Post IMI Marketing Approval)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval) (continued)						
Monkey/rhesus	IV/SC (0.9% [w/v] sodium chloride/ Solution)	1 Month	•0 (SC) +0 (IV); IMI Alone (120 SC+ 30 IV*); •MK-8712 Low: Vehicle (SC) + MK-8712 (20 IV) •MK-8712 Mid: Vehicle (SC) + MK-8712 (75 IV) •MK-8712 High: MK-8712 (100 SC) + MK-8712 (75 IV) •Combo-low: IMI (120 SC) + MK-8712 (20 IV) and IMI (30 IV*) •Combo-mid: IMI (120 SC) + MK-8712 (75 IV) and IMI (30 IV*) •Combo-high: IMI (120 SC) and MK-8712 (100 SC) + MK-8712 (75 IV) and IMI (30 IV*)	3F, 3M/Group	Antemortem findings IMI: Physical signs: Unformed/liquid stools, reddish dark-colored liquid substance in cage pan, and salivation during IV dosing. Hematology: Decreased absolute neutrophil count in males only in SW 4. Serum biochemistry: Decreased triglycerides in males only in SW4. In addition, tyrosine-like crystals were present in the urine of males in the IMI alone group (and in females in the combination groups). Postmortem findings IMI: There were no postmortem changes observed in the IMI alone dose group.	TT #[redacted]-1034[a] [資料4.2.3.7.7.15: TT[redacted]1034]

* All animals in this dose group received 60 mg/kg/day IV of IMI during SD 1 and 2. Beginning on SD 3 (females)/4 (males), , the IV portion dose of IMI was decreased to 30 mg/kg/day in all dose groups receiving IMI due to treatment-related mortality and physical signs in the Combo-low and Combo-high dose groups

2.6.7.17 Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: IMI (Post IMI Marketing Approval)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval) (continued)						
					Mean TK parameters (sexes combined) are presented below: •Toxicokinetic data for **Imipenem** in the Primaxin® alone, Combo-low, Combo-mid, and Combo-high dose levels (**SD 1**): $AUC_{0\text{-}24\ hr}$= 2100, 1350, 1520, and 1860 µM•hr; C_{max}= 1350, 1110, 1260, and 1330 µM; T_{max}= 0.18, 0.11, 0.11, and 0.11 hr •Toxicokinetic data for **Imipenem** in the Primaxin® alone, Combo-low, Combo-mid, and Combo-high dose levels (**SW 4**): $AUC_{0\text{-}24\ hr}$= 1840, 1010, 1250, and 1360 µM•hr; C_{max}= 1170, 635, 799,and 951 µM; T_{max}= 0.38, 0.35, 0.25, and 0.29 hr •Toxicokinetic data for **Cilastatin** in the Primaxin® alone, Combo-low, Combo-mid, and Combo-high dose levels (**SD 1**): $AUC_{0\text{-}24\ hr}$= 1120, 722, 868, and 999 µM•hr; C_{max}= 1020, 791, 975, and 968 µM; T_{max}= 0.14, 0.083, 0.083, and 0.083 hr •Toxicokinetic data for **Cilastatin** in the Primaxin® alone, Combo-low, Combo-mid, and Combo-high dose levels (**SW 4**): $AUC_{0\text{-}24\ hr}$= 727, 420, 514, and 547 µM•hr;C_{max}= 606, 339, 446, and 536 µM;T_{max}= 0.33, 0.22, 0.22, and 0.22 hr	TT #[redacted]-1034[a] (continued)

2.6.7.17　Other Toxicity Studies (Continued)

Test Article: IMI (Post IMI Marketing Approval)

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study Number/ Location
Other IMI Studies (Conducted Post IMI Marketing Approval) (continued)						
Monkey/ rhesus	IV/SC (0.9% [w/v] sodium chloride/Solution)	3 Days	MK-5034 at 30 or 80 IV alone or at 80 IV with 150 IMI (30 IV +120 SC)	2F, 1M	There were unformed/liquid stools observed in all 3 monkeys dosed with MK-5034 in combination with IMI.	TT #[redacted]-1248[a] [資料4.2.3.7.7.16: TT[redacted]1248]
Monkey/ rhesus	IV/SC (0.9% [w/v] sodium chloride/Solution)	1 Month	0 (IV), 0 (SC), SC (120 IMI) + IV (80 MK-5034 + 30 IMI)	3F, 3M/Group	**Antemortem findings** SC (120 mg/kg/day IMI) + IV [(80 mg/kg/day MK-5034 + 30 mg/kg/day IMI]: MK-5034/IMI-treated group findings were limited the observation of unformed stools and presence of crystals and *Trichomona* and/or yeast in urine was either pharmacologically-mediated or had been observed in previous non-rodent toxicity studies with IMI alone. **Postmortem findings** SC (120 mg/kg/day IMI) + IV [(80 mg/kg/day MK-5034 + 30 mg/kg/day IMI]: No test article-related findings.	TT #[redacted]-1002[a] [資料4.2.3.7.7.17: TT[redacted]1002]

a　These IMI studies were conducted in combination with test articles (MK-8712, MK-4698, MK-5034) which were not progressed in the development process. Because these studies were conducted post IMI marketing approval, they are included in this application for completeness and do not affect the known safety profile of IMI.

F = Female; IMI = Imipenem/Cilastatin; HCA = Hexylcinnamaldehyde; IV = Intravenous; M = Male; MBW = Mean Body Weight; mkd = mg/kg/day; REL = Relebactam; SC = Subcutaneous; SD = Study Day; SW = Study Week