フェトロージャ点滴静注用 1g

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.4 非臨床試験の概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 5
2.4.1 非臨床試験計画概略 5
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2 副次的薬理試験 6
2.4.2.3 安全性薬理試験 6
2.4.3 薬物動態試験 9
2.4.3.1 吸収 9
2.4.3.2 分布 9
2.4.3.3 代謝 10
2.4.3.4 排泄 11
2.4.3.5 薬物動態学的相互作用 11
2.4.3.6 その他の薬物動態試験 14
2.4.4 毒性試験 14
2.4.4.1 単回投与毒性試験 14
2.4.4.2 反復投与毒性試験 15
2.4.4.3 遺伝毒性試験 18
2.4.4.4 がん原性試験 19
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 20
2.4.4.6 局所刺激性試験 23
2.4.4.7 その他の毒性試験 23
2.4.5 総括及び結論 24
2.4.6 参考文献一覧 24

表

表 2.4.2-1 安全性薬理試験のまとめ 8
表 2.4.3-1 セフィデロコルによる各トランスポーター阻害作用を介した DDI の可能性 13
表 2.4.4-1 単回静脈内投与毒性試験のまとめ 14
表 2.4.4-2 単回静脈内投与毒性試験におけるセフィデロコルの曝露量及び臨床との曝露比 14
表 2.4.4-3 反復静脈内投与毒性試験のまとめ 16
表 2.4.4-4 反復静脈内投与毒性試験におけるセフィデロコルの曝露量及び臨床との曝露比 17
表 2.4.4-5 遺伝毒性試験のまとめ 19
表 2.4.4-6 生殖発生毒性試験のまとめ 21
表 2.4.4-7 生殖発生毒性試験におけるセフィデロコルの曝露量及び臨床との曝露比 22
表 2.4.4-8 幼若ラット毒性試験におけるセフィデロコルの曝露量 22
表 2.4.4-9 その他の毒性試験のまとめ 24

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6\ hr}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 6 hours postdose	時間 0 から投与後 6 時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{total}	area under the concentration-time curve from the start of dosing to the last sampling time after dosing	投与開始から投与後の最終採血時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
b.i.d.	twice daily (bis in die)	1 日 2 回
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排出トランスポーター
C_0	concentration at the completion of dosing	投与完了時の濃度
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
F0	parent generation	親世代
FA	Freund’s adjuvant	フロイント完全アジュバント
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)
GSA	guinea pig serum albumin	モルモット血清アルブミン
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPRT	hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	(ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ)
MATE	multidrug and toxin extrusion	(有機カチオン/H^+交換輸送体)
MDRP	multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*	多剤耐性緑膿菌
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	no observed effect level	無影響量
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PCBA	pyrrolidine chlorobenzamide	(セフィデロコルの分解生成物)
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetic	薬物動態学的

略号	英語	日本語
q.d.	once daily (quaque die)	1 日 1 回
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
S9 mix	metabolic activation system	代謝活性化系
t.i.d.	three times daily (ter in die)	1 日 3 回
XDR	extensively drug resistant	広範囲耐性

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

グラム陰性菌には，各種感染症の原因菌として，呼吸器系感染症では肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)，緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 及びインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)，泌尿器系感染症では大腸菌 (*Escherichia coli*)，エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*) 及びセラチア・マルセスセンス (*Serratia marcescens*)，消化器系感染症ではネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)，腸炎ビブリオ (*Vibrio parahaemolyticus*) 及びヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) などがある．近年，グラム陰性菌の多剤耐性化の増加が報告され問題となっている．主なグラム陰性菌としては，多剤耐性緑膿菌 (MDRP)，多剤耐性 *Acinetobacter baumannii*，カルバペネム系抗生物質を分解するカルバペネマーゼを産生する *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 産生 *Klebsiella pneumoniae* 及び oxacillinase 産生 *A. baumannii* などがあり，最近では，ほとんどの抗菌薬に耐性を示す広範囲耐性 (XDR) の New Delhi metallo-β-lactamase (NDM)-1 産生菌が出現し，問題となっている．カルバペネム系を含め 2～3 系統以上の抗菌薬に耐性を示す場合にコリスチンが使用されているが，腎毒性や神経毒性が強く安全性に問題があることから，カルバペネム耐性菌感染症に対し，新たに安全な治療薬が望まれている．

セフィデロコルは，塩野義製薬株式会社により創製された注射用セフェム系抗生物質で，グラム陰性菌の細胞壁の合成を阻害することにより抗菌活性を示す．セフィデロコルは，セリン型やメタロ型を含む各種の β-ラクタマーゼ不活化酵素に対し安定で，3 位側鎖にカテコール基を有し，この部分で鉄と錯体を形成して菌体内に取り込まれることにより，既存のセフェム系抗生物質に比べてグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示すと考えられる．一方，グラム陽性菌及び嫌気性菌に対してはほとんど抗菌活性を示さない．

非臨床試験には，薬理評価 (マウス及びラット) 及び毒性評価 (マウス，ラット及びサル) に一般的に用いられる動物を用いた．胚・胎児発生毒性評価に用いる標準的な非げっ歯類であるウサギでは，セフィデロコルナトリウム塩製剤による消化管障害が認められたため，ヒトの予想曝露を上回る曝露で胚・胎児への影響を評価できないことから，代替動物としてマウスを選択した. 代謝及び排泄データからも毒性試験に用いた動物種の妥当性が支持される. すなわち，セフィデロコルは，ラット及びサルの循環血中では主に未変化体として存在し，循環血中及び排泄物中のセフィデロコル代謝物プロファイルがヒトと類似しており，ラット，サル及びヒトともに主排泄経路は尿であった．マウスについては，代謝及び排泄に関する in vivo 試験は実施していないが，肝細胞を用いた代謝物検索試験では，ヒトを含めた他の種と類似した代謝物プロファイルが得られている. なお, セフィデロコルではヒト特有の代謝物は認められていない.

ラット，ウサギ及びサルについては，臨床投与経路である静脈内投与を行った．一方，マウス及び幼若ラットでは，反復静脈内投与が技術的に困難であったため，代替経路として，技術的に投与可能な経路である皮下投与を選択した.

効力を裏付ける試験として，作用機序，耐性株，抗菌スペクトル及び各種感染モデル動物を用いた治療効果について検討した．これらの結果は，2.7.2.4 項に記載する.

副次的薬理試験としては，各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する阻害作用について検討した．

安全性薬理試験としては，コアバッテリー試験として中枢神経系，呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を検討した．また，フォローアップ試験として，痙攣誘発作用と脳波に対する作用を検討した．

薬物動態試験としては，マウス，ラット及びサルを用いて，分析法・吸収・分布・代謝・排泄及び薬物動態学的薬物相互作用を検討する試験を実施した．

毒性試験としては，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験 [ICH M3 (R2) に従い，ラットとサルで 3 ヵ月間反復投与試験まで実施]，遺伝毒性試験 (不純物の遺伝毒性試験を含む)，生殖発生毒性試験 (幼若ラットを用いた反復投与毒性試験を含む)，抗原性試験及び光毒性試験を実施した．

主要な安全性薬理試験及び毒性試験は，Good Laboratory Practice (GLP) 適用下で実施し，セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与量及び濃度はセフィデロコル (フリー体) の量で示した．

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

セフィデロコルの効力を裏付けるために実施された in vitro 及び in vivo 微生物学試験の結果は，2.7.2.4 項に示す．

2.4.2.2　副次的薬理試験

各種受容体，イオンチャネル，トランスポーター及び酵素に対するセフィデロコルの阻害作用を検討した．いずれの分子に対しても，100 µmol/L (75.2 µg/mL) の濃度で 50%以上の活性化又は阻害を示さなかったことから，セフィデロコルがオフターゲット作用により副作用を引き起こす可能性は低いと考えられる (2.6.2.3.1 項参照)．

2.4.2.3　安全性薬理試験

中枢神経系に及ぼす影響を評価するために，セフィデロコルナトリウム塩製剤をラットに単回静脈内投与したとき，500 mg/kg 投与群 (投与時間 30 分) で腹臥位，1000 mg/kg 投与群 (投与時間 30 分) で，腹臥位，活動性低下や体温の低下などが認められ，セフィデロコルは中枢神経系に抑制的に作用することが示唆された．しかし，これらの所見はいずれも軽度であり，セフィデロコルの血漿中濃度の減少とともに消失し，投与終了後 0.5 時間までに全て消失した．250 mg/kg 投与群における血漿中セフィデロコルの投与完了時の濃度 [C_0；静注時の最高濃度 (C_{max}) に相当] (464 µg/mL) は，申請用法用量 [セフィデロコルナトリウム塩製剤 2 g を 3 時間かけて静脈内投与，1 日 3回 (t.i.d.)] におけるヒトでの血漿中セフィデロコルの C_{max} (101 µg/mL) の 4.6 倍であり，ヒトでの使用に際して，中枢神経系に影響を及ぼす懸念は低いと考えられた (表 2.4.2-1) (2.6.2.4.1 項参照)．

心血管系に及ぼす影響を，モルモット乳頭筋標本の心筋活動電位及びヒト ether-à-go-go 関連遺伝子 (hERG) 導入細胞におけるカリウム電流に対するセフィデロコルの抑制作用で評価した

ところ，その抑制作用は最高濃度である 1.5 mg/mL の濃度まで軽微であった．また，セフィデロコルナトリウム塩製剤をサルに単回静脈内投与したとき，1000 mg/kg 投与群 (投与時間 1 時間) で，QT 間隔及び補正 QT 間隔 (QTc) の延長，血圧上昇及び体温低下が認められたが，いずれの所見も一時的かつ軽度であり，セフィデロコルの血漿中濃度の減少とともに消失した．不整脈は観察されなかった．無影響量 (NOEL) であった 300 mg/kg 投与時の血漿中セフィデロコルの C_0 (907 μg/mL) は，申請用法用量 (2 g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) におけるヒトでの血漿中セフィデロコルの C_{max} (101 μg/mL) の約 9 倍であった (表 2.4.2-1) (2.6.2.4.2 項参照)．QTc 延長作用はサルを用いた 2 週間から 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験においても，600 mg/kg/日以上の投与群で認められた．3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験において，投与 49 日目と 85日目では QTc の延長率に差は認められず (2.6.6.3.7 項参照)，その値はサル心血管系試験における QTc の延長率と同等であった (2.6.2.4.2.3 項参照)．これらの結果より，反復投与により QTc の延長率は増悪しないと考えられた．ヒトにおいては，thorough QT/QTc 試験で，セフィデロコルナトリウム塩製剤を 4 g まで投与したが，QTc 延長は認められなかった (2.7.2.2.5.1 項参照)．以上の結果から，申請用法用量において QTc 延長及びそれに起因する心血管系イベントが起きるリスクは低いと判断した．

呼吸系に及ぼす影響を評価するために，セフィデロコルナトリウム塩製剤をラットに単回静脈内投与したとき，呼吸数，1 回換気量及び分時換気量にセフィデロコルナトリウム塩製剤投与による影響は認められなかった．NOEL は 1000 mg/kg よりも大きく，1000 mg/kg 投与時の C_0 (1830 μg/mL) と，申請用法用量 (2 g を 3 時間かけて静脈内投与, t.i.d.) におけるヒトでのセフィデロコルの C_{max} (101 μg/mL) から，その乖離は 18.1 倍よりも大きかった (表 2.4.2-1) (2.6.2.4.3 項参照)．したがって，ヒトでの使用に際して，呼吸へ影響を及ぼす懸念はないと判断した．

ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験のセフィデロコルナトリウム塩製剤の 1000 mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例及び 1500 mg/kg/日投与群の雌雄各 2 例で，投与 2～91日目の投与中あるいは投与終了後 16 分以内に散発的に発現した．痙攣を起こした 6 例のラットのうち，4 例が死亡した．痙攣の発現は，セフィデロコルの高い血漿中濃度が影響したものと考えられる．一方，サル反復静脈内投与毒性試験では 3 ヵ月間の投与まで痙攣は認められなかった．ラットの一般毒性試験において高用量域で痙攣が認められたため，セフィデロコルをマウスの脳室内に投与し痙攣誘発作用を評価した．50%痙攣誘発能 (50%のマウスに痙攣を誘発する投与量) を算出し，その強さを類薬と比較したところ，弱いものから，セフタジジム水和物 (88.20 μg/マウス) < セフェピム (31.23 μg/マウス) < セフィデロコル (23.44 μg/マウス) < セファゾリンナトリウム水和物 (19.34 μg/マウス) < イミペネム (3.83 μg/マウス) の順であった (2.6.2.4.4.1 項参照). さらに，ラットにセフィデロコルを静脈内投与し，脳波及び行動に及ぼす作用を評価した結果，セフィデロコルナトリウム塩製剤は 750 mg/kg までの用量で脳波及び行動に影響を及ぼさなかった．NOEL であった 750 mg/kg 投与時のセフィデロコルの C_0 (1280 μg/mL) は，申請用法用量 (2 g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) におけるヒトでのセフィデロコルの C_{max} (101 μg/mL) の 12.7倍であった (表 2.4.2-1) (2.6.2.4.4.2項参照)．痙攣の NOEL と申請用法用量との間に十分な安全域があることに加え，臨床試験において，セフィデロコル投与に関連する痙攣は認められていないことから (2.7.4.2 項参照)，申請用法用量で，ヒトに痙攣が発現するリスクは低いと考えられ

る.

表 2.4.2-1 安全性薬理試験のまとめ

Study		Dose/Concentration (route, dosing duration)	Major Findings	Animal to Human Ratio
Safety Pharmacology	Central nervous system study (Rat)	250, 500, 1000 mg/kg (i.v., 30 min/animal)	500 mg/kg: Prone position 1000 mg/kg: Prone position, Decreased motor activity and rectal temperature	4.6 [a]
	Respiratory system study (Rat)	250, 500, 1000 mg/kg (i.v., 30 min/animal)	None	> 18.1 [b]
	Cardiovascular system study (Monkey)	100, 300, 1000 mg/kg (i.v., 60 min/animal)	1000 mg/kg: Elevation of blood pressure, Decrease of body temperature, QT/QTc prolongation	9.0 [c]
	Action potential duration study (In vitro)	0.15, 0.5, 1.5 mg/mL (in vitro)	None	> 30.8 [d]
	hERG study (In vitro)	0.15, 0.5, 1.5 mg/mL (in vitro)	IC_{50} = > 1.5 mg/mL	> 30.8 [d]
Follow-up Safety Pharmacology	Behavioral study for convulsion (Mouse)	5, 10, 25, 50, 100 µg/mouse (i.c.v.)	CD_{50} = 23.44 µg/mouse	N/A
	Electro-encephalogram and behavioral study for convulsion (Rat)	500, 750 mg/kg (i.v., 30 min/animal)	None	12.7 [e]

N/A: Not applicable
i.v. = intravenous; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; i.c.v. = intracerebroventricular;
CD_{50} = dose levels to induce convulsions in 50% of mice (convulsive dose)

a The ratio of the C_0 value at 250 mg/kg/day on the first day of dosing in the rat 2-week toxicity study (464 µg/mL) to the C_{max} value of cefiderocol in humans (101 µg/mL) at the intended clinical dosing regimen (2 g, infused over 3 hours, t.i.d.) (refer to Sections 2.6.6.3.1 and 2.7.2.3.8.1).

b The ratio of the C_0 value at 1000 mg/kg/day on the first day of dosing in the rat 2-week toxicity study (1830 µg/mL) to the C_{max} value of cefiderocol in humans (101 µg/mL) at the intended clinical dosing regimen (2 g, infused over 3 hours, t.i.d.) (refer to Sections 2.6.6.3.1 and 2.7.2.3.8.1).

c The ratio of the C_0 value at 300 mg/kg in the monkey telemetry study (907 µg/mL) to the C_{max} value of cefiderocol in humans (101 µg/mL) at the intended clinical dosing regimen (2 g, infused over 3 hours, t.i.d.) (refer to Section 2.7.2.3.8.1).

d The ratio of the no-effect-concentration level (1.5 mg/mL) to the free C_{max} value of cefiderocol in humans (48.7 µg/mL) at the intended clinical dosing regimen (2 g, infused over 3 hours, t.i.d.), calculated from the protein binding ratios of the cefiderocol sodium drug product in human plasma (51.8%) (refer to Sections 2.6.4.4.1.1 and 2.7.2.3.8.1).

e The ratio of the C_0 value at 750 mg/kg/day on the first day of dosing in the rat 3-month toxicity study (1280 µg/mL) to the C_{max} value of cefiderocol in humans (101 µg/mL) at the intended clinical dosing regimen (2 g, infused over 3 hours, t.i.d.) (refer to Sections 2.6.6.3.3 and 2.7.2.3.8.1).

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　吸収

セフィデロコルナトリウム塩製剤を雄ラット (投与量 : 10，30，100 mg/kg) 及び雌雄サル (投与量 : 10，30，100 mg/kg ; 雌は 30 mg/kg のみ) に単回静脈内投与した結果，血漿中セフィデロコルの投与後 2 あるいは 5 分後の濃度及び時間 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) は 100 mg/kg まで線形性を示した (2.6.4.3.1.1 及び 2.6.4.3.2.1 項参照)．30 mg/kg のセフィデロコルナトリウム塩製剤を投与した雌雄サルにおいて，セフィデロコルの薬物動態学的 (PK) パラメータに性差は認められなかった．

セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット 2 週間 (投与量 : 250，500，1000 mg/kg/日)，1 ヵ月間 (投与量 : 300，1000，1500 mg/kg/日) 及び 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (投与量 : 300，1000，1500 mg/kg/日) では，血漿中セフィデロコルの C_0 並びに投与開始から投与後の最終採血時間までの濃度－時間曲線下面積 (AUC_{total}) は，1500 mg/kg/日まで線形性を示した．また，ラット胚･胎児発生毒性試験 (投与量 : 100, 300, 1000 mg/kg/日) では，C_0 及び AUC_{total} は 1000 mg/kg/日まで線形性を示した．これらの試験で，性差及び反復投与による影響は認められなかった (2.6.6.3.1，2.6.6.3.2 及び 2.6.6.3.3 項参照)．セフィデロコルナトリウム塩製剤の幼若ラット反復皮下投与毒性試験 (投与量 : 100，300，1000 mg/kg/日) では，生後 7 及び 14 日目の血漿中セフィデロコルの C_{max} 及び時間 0 から投与後 6 時間までの濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}6hr}$) は，1000 mg/kg/日までおおむね線形性を示したが，生後 27 日目では用量比以下で増加した．また，性差は観察されなかった (2.6.6.6.6 項参照)．

セフィデロコルナトリウム塩製剤のサル 2 週間 (投与量 : 100，300，1000 mg/kg/日)，1 ヵ月間 (投与量 : 100，300，600，1000 mg/kg/日) 及び 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (投与量 : 100，300，1000 mg/kg/日) では，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} (サルの最終測定時間は 24 時間) は，1000 mg/kg/日までほぼ線形性を示した (2.6.6.3.5，2.6.6.3.6 及び 2.6.6.3.7 項参照)．

セフィデロコルナトリウム塩製剤のマウス胚・胎児発生毒性試験 (投与量 : 500，1000，2000 mg/kg/日) では，AUC (投与日の 1 回目投与時の時間 0 から投与後 5 時間までの AUC を 2倍した値) は，2000 mg/kg までほぼ線形性を示した．一方，C_{max} は妊娠 6 日目では用量比以下の増加であったが，妊娠 15 日目ではほぼ用量依存的に増加した (2.6.6.6.4 項参照)．

2.4.3.2　分布

[Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を用いたときの in vitro 血漿タンパク結合率は，マウスで 24.1%～38.7%，ラットで 32.5%～51.9%，サルで 45.7%～62.3%及びヒトで 40.8%～60.4%であり，ヒトはサルと同程度であった．また，ヒトにおける主結合タンパク質はアルブミンであった．[Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を用いたときの in vitro 血球移行性は，マウス，ラット，サル及びヒトのいずれでも 0.0%～7.4%と低く，顕著な動物種差はなかった (2.6.4.4.1 項参照)．

セフィデロコルは β-ラクタム環とその 3 位の炭素にカテコール骨格を含んだ側鎖からなり，3位の炭素の C-N 結合が生体内で切断される可能性がある．そこで，β-ラクタム環側のチアゾー

ル基を標識したものと，側鎖内のカテコール基を標識したものの 2 種類について，その分布特性を評価した．

[Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg で有色ラットに単回静脈内投与した結果，放射能は速やかに消失し，投与後 336 時間で腎皮質 (セフィデロコルとして 0.177 μg/g) 及び大腸粘膜 (セフィデロコルとして 0.151 μg/g) のみに僅かに放射能が検出されたが，投与後 840 時間で全ての組織で定量下限未満 (BLQ，セフィデロコルとして＜0.075 μg/g) になった．また，脳移行性も著しく低かった．一方，β-ラクタム環側を標識した [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg で有色ラットに単回静脈内投与した場合，全身に分布した放射能の消失は，[catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤投与時と比較すると緩慢であった．腎臓皮質 (セフィデロコルとして 0.221 μg/g) では，投与後 840 時間でも定量下限 (セフィデロコルとして ＜0.092 μg/g) 以上の放射能が認められた．両標識体で主要組織への放射能分布に性差や系統差は認められなかった．また，[catechol-^{14}C] 及び [thiazole-^{14}C] のどちらの標識体においても，メラニン含有組織への結合性がないことを含めて分布特性が類似していた (2.6.4.4.2.1 及び 2.6.4.4.2.2 項参照)．したがって，以降の反復静脈内投与時及び妊娠ラットの単回静脈内投与時の組織分布並びに乳汁移行性評価には，蓄積性をより適切に評価できるように，消失が緩慢であった [thiazole-^{14}C] 標識体を用いた．

[Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg でラットに 14 日間反復静脈内投与した結果，全ての組織において放射能の蓄積が認められ，消失は緩慢であった．しかし，測定した組織の約半数において 13 回目と 14 回目の反復投与後 24 時間の濃度が同様であったことから 14 回目までの投与で定常状態に達していると推定された．14 回目の投与後 840 時間までに，大動脈壁 (0.919 μg/g)，腎臓皮質 (2.14 μg/g)，包皮腺 (0.924 μg/g)，皮膚 (0.939 μg/g)，ブドウ膜/網膜 (0.968 μg/g) 及び食道壁 (0.760 μg/g) を除く全ての組織の放射能濃度は BLQ (< 0.641 μg/g) まで低下した (2.6.4.4.2.3 項参照)．

[Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg で妊娠ラットに単回静脈内投与した結果，母動物の全ての組織及び胎盤や卵黄嚢など妊娠時に特有な組織中の放射能濃度は投与後 5 分で最高濃度に達した．一方，血液胎盤関門を介した胎児移行は僅かであった [胎児の各臓器における最高濃度は，腎臓 (0.788 μg/g)，心臓血 (0.581 μg/g)，肺 (0.416 μg/g)，脳 (0.0966 μg/g) といずれも BLQ (< 0.172 μg/g) 付近であった]．投与後 48 時間に放射能の検出される組織がいくつか存在しているものの [特に腎臓皮質 (8.17 μg/g) 及び卵黄嚢 (8.97 μg/g)]，全ての組織で投与後 24 時間から 48 時間までに放射能濃度が低下していることから，残留性は低いと考えられる (2.6.4.4.2.4 項参照)．

2.4.3.3　代謝

マウス，ラット，サル，ヒト及びウサギ肝細胞を用いた in vitro 代謝試験において，[catechol-^{14}C]-セフィデロコルはほとんど代謝を受けず，代謝物はセフィデロコルカテコール 3-メトキシのみであった．ヒト特異的な代謝物は認められなかった．このとき，セフィデロコルの分解物である pyrrolidine chlorobenzamide (PCBA) 及び aminothiazole amide aldehyde などが検出された (2.6.4.5.1.1 項参照)．[Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤をラット及びサルに

30 mg/kg で単回静脈内投与した結果, 両種とも血漿及び尿中放射能の主成分は未変化体であり, その他，セフィデロコルカテコール 3-メトキシ，PCBA や数種類の PCBA 由来の抱合体が検出された．ラット胆汁中では，セフィデロコルカテコール 3-メトキシが最も多く認められた (2.6.4.5.2.1 及び 2.6.4.5.2.2 項参照).

2.4.3.4 排泄

[Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤をラットに 30 mg/kg で単回静脈内投与したとき，投与放射能の約 90%が尿中に排泄された．胆管カニュレーションラットの検討から，胆汁中へも約 9%の放射能が排泄されることが示された (2.6.4.6.1.1 項参照). [Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤をサルに 30 mg/kg で単回静脈内投与したときも，投与放射能の大部分が尿中に排泄された (雄：約 86%，雌：約 63%)．ラット及びサルにおけるセフィデロコル及びその関連代謝物の主排泄経路は尿中排泄であることが示された (2.6.4.6.2.1 項参照).

[Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を授乳中のラットに 30 mg/kg で単回静脈内投与し，授乳中のラットにおける乳汁排泄を評価した．投与後 5 分の血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は 0.0159 と小さかった．また，乳汁における放射能濃度は投与後 1 時間で C_{max} に達し，投与後 24 時間では C_{max} の約 4%にまで低下したことから，セフィデロコル及びその関連代謝物は乳汁に残留する可能性は低いことが示された (2.6.4.6.1.2 項参照).

2.4.3.5 薬物動態学的相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において，セフィデロコルは，主要なシトクロム P450 (CYP) 分子種 (CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4) に対して濃度依存的及び時間依存的な阻害作用を示さなかった．ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量は，媒体対照の 2 倍を超えていたが，mRNA の誘導作用がそれぞれの CYP 酵素の陽性対照における誘導作用の 20%未満であり，mRNA 発現量及び酵素活性の増加が濃度依存的ではなかった．CYP1A2 及び CYP2B6 は，酵素活性の増加が媒体対照の 2 倍未満であり，mRNA 発現量の結果も踏まえ，誘導能はないと判断した．CYP3A4 については，酵素活性の増加が媒体対照の 2 倍を超えていたことから，追加のヒト肝細胞を用いた in vitro 試験を実施し，申請用法用量 (2 g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) での最高血漿中遊離型濃度 [64.7 µmol/L (48.7 µg/mL)] におけるセフィデロコルの薬物相互作用 (DDI) ポテンシャルを, 本邦の薬物相互作用ガイドライン [1] に照らし合わせて評価した結果，セフィデロコルは in vitro CYP3A 誘導能を有することが示唆された (2.6.4.9 項参照)．したがって，CYP3A に対するセフィデロコルの誘導能を評価する臨床薬物相互作用試験を実施した．その結果，セフィデロコルは，ミダゾラム (CYP3A の基質) の薬物動態に，臨床的に意味のある影響を与えなかった (2.7.2.2.4.2 項参照).

セフィデロコルは P-糖タンパク質 (P-gp)，乳がん耐性タンパク質 (BCRP)，有機アニオントランスポーター (OAT) 1，OAT3，有機カチオントランスポーター (OCT) 2，multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 及び MATE2-K の基質ではなかったことから，これらのトランスポーターを介したセフィデロコル輸送に関する DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる (2.6.4.7.1 項

参照). セフィデロコルは P-gp 及び胆汁酸排出トランスポーター (BSEP) に対して阻害作用を示さなかったことから, セフィデロコルの P-gp 及び BSEP を介した他薬剤輸送に対する DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる. 一方, セフィデロコルは BCRP, 有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 及び OCT2 の輸送活性に対して濃度依存的な阻害作用を示した (2.6.4.7.2 項参照). 推定臨床用量におけるセフィデロコルの DDI ポテンシャルを, 本邦の薬物相互作用ガイドライン [1] に照らし合わせて評価した結果, セフィデロコルは OAT1, OAT3 及び MATE2-K において DDI の可能性が示唆された (表 2.4.3-1) (2.6.4.9 項参照). しかし, 臨床 DDI 試験の結果から, OAT1, OAT3 及び MATE2-K の基質となる薬物の PK パラメータがセフィデロコルにより有意に影響されることはないと考えられた (2.7.2.2.4.1 項参照).

以上のことから, セフィデロコルは CYP 酵素及びトランスポーターに対して DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる.

表 2.4.3-1　セフィデロコルによる各トランスポーター阻害作用を介した DDI の可能性

Transporter	IC_{50} (μmol/L)	Guideline (Japan)			Clinical DDI Study (Substrate)
		Cutoff Value*	Value	DDI	
OAT1	141	1 + ($C_{max,u}/IC_{50}$) : ≥ 1.1	1.46	Possible	Performed (furosemide)
OAT3	292	1 + ($C_{max,u}/IC_{50}$) : ≥ 1.1	1.22	Possible	Performed (furosemide)
OCT1	1550	No criterion	N/A	N/A	Performed (metformin)
OCT2	2170	1 + ($C_{max,u}/IC_{50}$) : ≥ 1.1	1.03	No	Performed (metformin)
MATE1	4730	1 + ($C_{max,u}/IC_{50}$) : ≥ 1.02	1.01	No	Performed (metformin)
MATE2-K	1230	1 + ($C_{max,u}/IC_{50}$) : ≥ 1.02	1.05	Possible	Performed (metformin)
OATP1B1	4850	1 + ($C_{max,u}/IC_{50}$) : ≥ 1.1	1.01	No	Performed (rosuvastatin)
OATP1B3	2570	1 + ($C_{max,u}/IC_{50}$) : ≥ 1.1	1.03	No	Performed (rosuvastatin)
BCRP	4700	No criterion for parenteral route	N/A	N/A	Performed (rosuvastatin)
P-gp	> 10000	No criterion for parenteral route	N/A	N/A	N/A
BSEP	> 10000	No criterion	N/A	N/A	N/A

N/A: Not applicable
$C_{max,u}$ = maximum unbound concentration in plasma
Since the concentrations of substrates were sufficiently lower than K_m (Michaelis constant) for assessment, IC_{50} was approximated as inhibition constant.
Since factors related to the absorption process can be neglected due to the intravenous administration, the maximum unbound concentration in plasma was used for the maximum unbound concentration in portal vein.

* The Pharmacokinetic Parameters of Cefiderocol Used for Calculation

Parameter	Value	Unit	Comment/Source
Molecular Weight	752.21	N/A	
Dose	2000	mg	Clinical dose
Dose (molar basis)	2660	μmol	
$C_{max,plasma}$ [a]	134	μmol/L	101 μg/mL C_{max} in patients in CREDIBLE-CR and APEKS-NP studies at clinical dosing regimen (2000 mg for 3 hours infusion) estimated by population pharmacokinetics analysis [Report S-649266-CPK-004-B] (Refer to Section 2.7.2.3.8.1)
$f_{u,p}$ [b]	0.482	N/A	Unbound fraction at 100 μg/mL in human plasma (Refer to Section 2.6.5.6.1)
$C_{max,u}$ [c]	64.7	μmol/L	$f_{u,p} \times C_{max,plasma}$

a　Maximum concentration in plasma (unbound + bound)
b　Unbound fraction in plasma
c　Maximum concentration in plasma (unbound)

2.4.3.6　その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない.

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与毒性試験

セフィデロコルナトリウム塩製剤の急性毒性を，ラット単回静脈内投与毒性試験及びサル 2 週間，1 ヵ月間並びに 3 か月間反復静脈内投与毒性試験の投与初日の成績をもとに評価した.

セフィデロコルナトリウム塩製剤を，ラット (雄性) に 2000 mg/kg で 1 日 1 回 (q.d.) 静脈内投与 (投与容量 : 20 mL/kg，投与時間 : 30 分/ラット) したとき，投与終了後約 1 時間以内に死亡，痙攣等が認められた (表 2.4.4-1). 一方，1000 mg/kg の 1 日 2 回 (b.i.d) 静脈内投与 (総投与量 : 2000 mg/kg，総投与液量及び投与時間は q.d.と同じ) では，2000 mg/kg (q.d.) 群と比較し，血漿中セフィデロコルの C_0 は約半分，AUC_{total} は同等で曝露され (表 2.4.4-2)，急性症状は認められなかった. このことから，致死を含む急性症状は高い血漿中薬物濃度により惹起されたものと考えられる (2.6.6.2.1 項参照).

サル 2 週間，1 ヵ月間及び 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験において，最高用量である 1000 mg/kg まで投与初日に死亡又は瀕死は認められなかったが，600 mg/kg 以上の用量で嘔吐，1000 mg/kg の用量で軟便が認められた.

ラット及びサルの概略の致死量は，ラットは 2000 mg/kg (q.d.)，サルは 1000 mg/kg を超える量と判断した (2.6.6.2 項参照).

表 2.4.4-1　単回静脈内投与毒性試験のまとめ

Test System	Dose	Major Findings
Rat	2000 mg/kg q.d., 1000 mg/kg b.i.d.	No symptoms at 1000 mg/kg b.i.d. Convulsions and deaths at 2000 mg/kg q.d.
Monkey	100, 300, 600, 1000 mg/kg q.d.	No symptoms at 100, 300 mg/kg q.d. Vomit at 600 and 1000 mg/kg q.d. Soft stool at 1000 mg/kg q.d.

表 2.4.4-2　単回静脈内投与毒性試験におけるセフィデロコルの曝露量及び臨床との曝露比

Study	Dose (mg/kg/day)	C_0 (μg/mL) [a]		AUC_{total} (μg·hr/mL)		Animal to Human Ratio			
						C_0 [a]		AUC [b]	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Rat, Single-dose	2000	3620		2720		35.8		1.8	
	2000 (1000 b.i.d.)	1660		2770		16.4		1.9	
Monkey, Single-dose [c]	1000	2810~2830	2630~2940	5560~6130	4780~5650	27.8~28.0	26.0~29.1	3.7~4.1	3.2~3.8
	600	1800	1720	3750	3210	17.8	17.0	2.5	2.1
	300	867~947	786~962	1700~1940	1380~1790	8.6~9.4	7.8~9.5	1.1~1.3	0.9~1.2

M = male, F = female
a The ratio of the C_0 value of cefiderocol on the last day of dosing in each toxicity study to the C_{max} value of cefiderocol in humans (101 μg/mL) at the intended clinical dosing regimen (2 g, infused over 3 hours, t.i.d.), the C_{max} value of cefiderocol in the clinical study (2 g infused over 3 hours, q.d.) (refer to Section 2.7.2.3.8.1).
b The ratio of the AUC_{total} value of cefiderocol on the last day of dosing in each toxicity study to the $AUC_{0\text{-}inf}$ value of cefiderocol in humans (1494 μg/mL) at the intended clinical dosing regimen (2 g, infused over 3 hours, t.i.d.), 3-fold the $AUC_{0\text{-}inf}$ value of cefiderocol in the clinical study (2 g infused over 3 hours, q.d.) (refer to Section 2.7.2.3.8.1).
c The values were quoted from data of Day 1 in 2-week, 1-month and 3-month toxicity study in monkeys (refer to Section 2.6.6.3.5, 2.6.6.3.6 and 2.6.6.3.7)

2.4.4.2　反復投与毒性試験

ラット反復静脈内投与毒性試験 [投与容量 : 20 mL/kg，投与時間 : 30 分/動物，q.d.] (表 2.4.4-3) では，セフィデロコルナトリウム塩製剤の 2 週間 (投与量 : 250，500，1000 mg/kg/日) 及び 1 ヵ月間 (投与量 : 300，1000，1500 mg/kg/日) 投与による試験期間中の死亡例及び状態悪化による瀕死並びに痙攣は認められなかったが，3 ヵ月間 (投与量 : 300，1000，1500 mg/kg/日) 投与では，1000 mg/kg/日以上の投与群において，投与 2～91 日目の間に痙攣及びそれに続く死亡が散発的に認められた．痙攣に対する NOEL を精査する目的で実施した 3 ヵ月間反復投与毒性試験 (補遺，投与量 : 500，750 mg/kg/日) では，試験期間中に痙攣は認められず，死亡及び状態悪化による瀕死も発生しなかった．ラット脳波及び行動試験の結果も勘案し，痙攣に関する NOEL は 750 mg/kg/日と考えられた．痙攣発現用量に試験間差が認められた理由は不明であるが，臨床で使用するセフィデロコルナトリウム塩製剤と同一の添加剤組成である製剤を使用したラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験及び補遺試験の結果は，ヒトにおける安全性リスクを評価するために最も重視すべきと考えられた (2.6.6.3.1，2.6.6.3.2，2.6.6.3.3 及び 2.6.6.3.4項参照).

サル反復静脈内投与毒性試験 (表 2.4.4-3) では，セフィデロコルナトリウム塩製剤の 2 週間 (投与量 : 100，300，1000 mg/kg/日)，1 ヵ月間 (投与量 : 100，300，600，1000 mg/kg/日) 及び 3 ヵ月間 (投与量 : 100，300，1000 mg/kg/日) 投与による試験期間中の死亡及び状態悪化による瀕死は発生しなかった．実施した全ての試験において，嘔吐，QT 間隔及び QTc の延長，並びに赤血球系パラメータ (赤血球数，ヘマトクリット値，ヘモグロビン濃度) の低値，2 週間及び 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験において投与部位に局所刺激性を示唆する変化 (壊死，血管内膜の肥厚を伴う血栓又は慢性炎症) が認められた．嘔吐，QT 間隔及び QTc の延長，及び局所刺激性変化については，投与期間の延長に伴う増悪あるいは頻度の増加は認められなかった．一方，赤血球及び関連パラメータの減少の程度は，2週間から 1 ヵ月間への投与期間の延長によって増大したが，1 ヵ月間から 3 ヵ月間への投与期間の延長では増悪しなかった．なお，これらの毒性変化は全て 1 ヵ月間の休薬により回復あるいは回復傾向を示した (2.6.6.3.5，2.6.6.3.6 及び 2.6.6.3.7 項参照).

その他，ヒトの臨床検査結果に影響を及ぼす可能性がある変化として，着色尿及び尿沈渣中の顆粒様物質が認められた．

以下に，これらの所見について考察する．

表 2.4.4-3 反復静脈内投与毒性試験のまとめ

Test System	Duration	Dose (mg/kg/day)	Major Findings
Rat	2-week toxicity study	250, 500, 1000	NOAEL: 1000 mg/kg/day Non-adverse finding ≥ 500 mg/kg/day: cecum, macroscopic dilatation and microscopic atrophy of the mucosa; kidney, hyaline droplets in proximal tubules
	1-month toxicity study	300, 1000, 1500	NOAEL: 1500 mg/kg/day Non-adverse finding ≥ 300 mg/kg/day: cecum, macroscopic dilatation and microscopic hypertrophy of the mucosal epithelium; kidney, hyaline droplets in proximal tubules; spleen, development of germinal centers, slightly low erythrocyte parameters
	3-month toxicity study [a] and supplemental 3-month toxicity study (specific to evaluation for convulsions) [b]	300 [a], 500 [b], 750 [b], 1000 [a], 1500 [a]	NOAEL [a, b]: 750 mg/kg/day Adverse finding [a] ≥ 1000 mg/kg/day: convulsions and deaths Non-adverse finding [a] ≥ 300 mg/kg/day: cecum, macroscopic dilatation and microscopic hypertrophy of the mucosal epithelium; kidney, hyaline droplets in proximal tubules; spleen, development of germinal centers ≥ 1000 mg/kg/day: slightly low erythrocyte parameters
Monkey	2-week toxicity study	100, 300, 1000	NOAEL: 300 mg/kg/day Adverse finding 1000 mg/kg/day: QTc prolongation, local irritation at injection site Non-adverse finding ≥ 100 mg/kg/day: kidney, hyaline droplets in proximal tubules 1000 mg/kg/day: slightly low erythrocyte parameters, vomit
	1-month toxicity study	100, 300, 600, 1000	NOAEL: 300 mg/kg/day Adverse finding ≥ 600 mg/kg/day: QTc prolongation 1000 mg/kg/day: vomit, low erythrocyte parameters and PLT Non-adverse finding ≥ 100 mg/kg/day: kidney, hyaline droplets in proximal tubules
	3-month toxicity study	100, 300, 1000	NOAEL: 100 mg/kg/day Adverse finding ≥ 300 mg/kg/day: low erythrocyte parameters, local irritation at injection site 1000 mg/kg/day: QT/QTc prolongation, vomit Non-adverse finding ≥ 100 mg/kg/day: kidney, hyaline droplets in proximal tubules

PLT = platelet count
a In a 3-month toxicity study
b In a supplemental 3-month toxicity study (specific to evaluation for convulsions)

表 2.4.4-4　反復静脈内投与毒性試験におけるセフィデロコルの曝露量及び臨床との曝露比

Study	Dose (mg/kg/day)	C_0 (μg/mL) [a]		AUC (μg·hr/mL) [a]		Animal to Human Ratio			
						C_0 [b]		AUC [c]	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Rat, 2-week	250	503	450	387	327	5.0	4.5	0.3	0.2
	500	972	765	705	534	9.6	7.6	0.5	0.4
	1000 (NOAEL)	1980	1700	1360	1080	19.6	16.8	0.9	0.7
Rat, 1-month	300	649	669	505	498	6.4	6.6	0.3	0.3
	1000	2110	2050	1470	1440	20.9	20.3	1.0	1.0
	1500 (NOAEL)	3110	2920	2120	1920	30.8	28.9	1.4	1.3
Rat, 3-month and supplemental 3-month	300	725	615	534	490	7.2	6.1	0.4	0.3
	500	1040	1030	760	667	10.3	10.2	0.5	0.4
	750 (NOAEL)	1610	1500	998	946	15.9	14.9	0.7	0.6
	1000	2220	2170	1600	1380	22.0	21.5	1.1	0.9
	1500	3490	3250	2480	2020	34.6	32.2	1.7	1.4
Monkey, 2-week	100	300	291	516	470	3.0	2.9	0.3	0.3
	300 (NOAEL)	770	775	1400	1310	7.6	7.7	0.9	0.9
	1000	2300	2360	4370	4120	22.8	23.4	2.9	2.8
Monkey, 1-month	100	295	313	500	535	2.9	3.1	0.3	0.4
	300 (NOAEL)	845	810	1420	1350	8.4	8.0	1.0	0.9
	600	1610	1530	2850	2680	15.9	15.1	1.9	1.8
	1000	2450	2560	4630	4250	24.3	25.3	3.1	2.8
Monkey, 3-month	100 (NOAEL)	297	308	503	496	2.9	3.0	0.3	0.3
	300	876	850	1520	1470	8.7	8.4	1.0	1.0
	1000	2600	2540	4150	4110	25.7	25.1	2.8	2.8

F = female; M = male

a　Data on the last day of dosing are shown.

b　The ratio of the C_0 value of cefiderocol on the last day of dosing in each toxicity study to the C_{max} value of cefiderocol in humans (101 μg/mL) at the intended clinical dosing regimen (2 g, infused over 3 hours, t.i.d.), the C_{max} value of cefiderocol in the clinical study (2 g infused over 3 hours, q.d.) (refer to Section 2.7.2.3.8.1).

c　The ratio of the AUC_{total} value of cefiderocol on the last day of dosing in each toxicity study to the $AUC_{0\text{-}inf}$ value of cefiderocol in humans (1494 μg/mL) at the intended clinical dosing regimen (2 g, infused over 3 hours, t.i.d.), 3-fold the $AUC_{0\text{-}inf}$ value of cefiderocol in the clinical study (2 g infused over 3 hours, q.d.) (refer to Section 2.7.2.3.8.1).

(1) 痙攣及びそれに続く死亡

詳細は，2.4.2.3 項に示す.

(2) QTc 延長

詳細は，2.4.2.3 項に示す.

(3) 赤血球数及び赤血球系パラメータの低値

赤血球系パラメータ (赤血球数，ヘマトクリット値，ヘモグロビン濃度) の低値が，サル反復静脈内投与毒性試験のセフィデロコルナトリウム塩製剤の 300 mg/kg/日以上の投与群で認められた．ラット 1 ヵ月間及び 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験でも，軽度ながら同様の変化が認められた．これらの変化は，ラット及びサルともにほとんどの動物で造血反応を伴っていたが，ラットにおける局所刺激性に起因した出血以外では，ラット及びサルにおいて出血を示唆する所見は認められなかった．ラット及びサルの血液を用いた in vitro 溶血性試験では，ラットにおいて 25 mg/mL，サルにおいて 50 mg/mL のセフィデロコルナトリウム塩製剤溶液と混和した際，溶血は認められなかった．これらの濃度は，ラット及びサル反復静脈内投与毒性試験における

高用量の C_0 (約 3 mg/mL) よりも十分に高濃度であった (表 2.4.4-9). 赤血球数及び赤血球系パラメータの低値の原因は明らかではないが，サルにおいて，赤血球系パラメータの変化がみられなかった 100 mg/kg 投与時の血漿中セフィデロコルの C_0 (291～313 µg/mL) 及び AUC (470～535 µg·hr/mL) は，申請用法用量 (2 g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) におけるヒトでの C_{max} (101 µg/mL) 及び AUC (1494 µg·hr/mL) のそれぞれ約 3 倍及び 0.3～0.4 倍であった (表 2.4.4-4). なお，臨床試験においてセフィデロコル投与に起因した貧血を示唆する各種パラメータの変動は認められていない (2.7.4.2 項参照). 以上の結果から，申請用法用量において貧血が起こる可能性は低いと考えられる.

(4) 嘔吐

嘔吐が，サル反復静脈内投与毒性試験のセフィデロコルナトリウム塩製剤の 1000 mg/kg/日投与群で認められた. 嘔吐は，3 ヵ月反復投与静脈内投与試験において，投与期間 91日中 1～18 日で認められた. 嘔吐のメカニズムは明らかではないが，消化管にも関連する所見が認められなかった. いずれの投与期間の反復投与毒性試験においても，300 mg/kg/日では嘔吐は認められておらず，このときの血漿中セフィデロコルの C_0 (最終投与日) は 770～876 µg/mL で，申請用法用量 (2 g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) におけるヒトでの C_{max} (101 µg/mL) の 8～9倍であった (表 2.4.4-4). 安全域が大きいことや，臨床試験において，副作用として重篤な嘔気，嘔吐は観察されていないことから (2.7.4.2 項参照)，申請用法用量において重篤な嘔吐の懸念はないと考えられる.

(5) 局所刺激性

詳細は，2.4.4.6 項に示す.

(6) 着色尿

ラット及びサル反復静脈内投与毒性試験において，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群で着色尿及び/又は尿沈渣中の顆粒様物質が認められたが，尿中に排泄された被験物質に関連した変化であり，着色尿はセフィデロコルと鉄との錯体に起因していると考えられる (2.6.6.8.2 項参照). 着色尿の潜血陽性反応は尿中のセフィデロコル未変化体が原因と考えられることから，偽陽性と判断した (2.6.6.8.3 項参照). ヒトでもセフィデロコルは 90%以上が未変化体として尿中排泄されることから，尿試験紙検査において，尿タンパク，ケトン体あるいは潜血に偽陽性が出る可能性がある.

2.4.4.3　遺伝毒性試験

セフィデロコルの遺伝毒性について，細菌を用いる復帰突然変異試験及び hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) 遺伝子突然変異試験で評価した結果，陰性であった (2.6.6.4.1 及び 2.6.6.4.4 項参照). 一方，チミジンキナーゼ遺伝子を指標としたマウスリンフォーマ試験では代謝活性化系 (S9 mix) 存在下条件での 3 時間処理の 5000 µg/mL 濃度で陽性であっ

た (2.6.6.4.3 項参照). また，ヒトリンパ球由来 TK6 培養細胞を用いた染色体異常試験では，S9 mix 非存在下での 24 時間連続処理の 233 及び 389 μg/mL 濃度で陽性であった (表 2.4.4-5) (2.6.6.4.2 項参照).

この in vitro 試験の結果を踏まえ，セフィデロコルナトリウム塩製剤の染色体異常誘発性及び DNA 損傷性を in vivo ラット小核試験及びラットコメットアッセイで評価した．In vitro 染色体異常試験で陽性と判断されたセフィデロコル 233 μg/mL 用量よりも高曝露条件下 (C_0 値：2740～3620 μg/mL) で，申請用法用量 (2 g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) におけるヒトの C_{max} (101 μg/mL) よりも高い曝露条件下 (27～36 倍) で実施したが，いずれも陰性であったことから (表 2.4.4-5)，in vivo での染色体異常誘発性及び DNA 損傷性はないと判断した (2.6.6.4.5 及び 2.6.6.4.6 項参照).

以上の結果より，セフィデロコルのヒトにおける遺伝毒性リスクはないと判断した.

表 2.4.4-5　遺伝毒性試験のまとめ

Study		**Dose/Concentration**	**Major Findings**
In vitro	Reverse mutation test with bacteria	0.153 to 4.88 μg/plate for TA1535 and TA1537 (±S9 mix), 0.153 to 19.5 μg/plate for TA98, TA100, WP2*uvrA* (±S9 mix)	Negative
	Chromosomal aberration test in human lymphoblast cells	Short-term treatment: 1800, 3000, 5000 μg/mL (±S9 mix), 24-hour treatment: 84.0, 140, 233, 389 μg/mL	Positive at ≥ 233 μg/mL (24-hour treatment)
	Mouse lymphoma assay	Short-term treatment: 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/mL (−S9 mix), 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/mL (+S9 mix) 24-hour treatment: 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 μg/mL	Positive at 5000 μg/mL (short-term treatment, +S9 mix)
	HPRT gene mutation assay	63 to 500 μg/mL (±S9 mix)	Negative
In vivo	Micronucleus test with rat bone marrow cells	500, 1000, 2000 mg/kg/day (i.v.)	Negative
	Comet assay in rats	500, 1000, 1500 mg/kg/day (i.v.)	Negative

i.v. = intravenous

2.4.4.4　　がん原性試験

セフィデロコルナトリウム塩製剤のがん原性試験は，以下の理由より実施しなかった.

1) 臨床での投与期間は，疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめるとされており，6 ヵ月を超えないこと.
2) 遺伝毒性の懸念が無かったこと.
3) ラット 3 ヵ月間反復投与毒性試験で前がん病変がみられなかったこと.

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

静脈内投与によるラット受胎能及び初期胚発生に関する試験（投与量：100，300，1000 mg/kg/日）では，投与期間を通じて死亡及び切迫殺は発生せず，セフィデロコルナトリウム塩製剤による親動物の一般毒性，生殖機能及び初期胚発生に影響は認められなかったことから，無毒性量（NOAEL）はいずれも 1000 mg/kg/日と判断した（表 2.4.4-6）（2.6.6.6.1 項参照）.

静脈内投与によるラット胚･胎児発生に関する試験（投与量：100, 300, 1000 mg/kg/日）では，投与期間を通じて母動物の死亡及び瀕死は発生しなかった．1000 mg/kg/日投与群の母動物に毒性所見として，体重増加抑制及び摂餌抑制が認められたが，母動物の妊娠維持及び胚・胎児の発生毒性に影響はなかった．本試験における NOAEL は母動物への一般毒性に関して 300 mg/kg/日，母動物の生殖機能及び胚・胎児発生への影響に関して 1000 mg/kg/日と判断した（表 2.4.4-6）（2.6.6.6.2 項参照）.

胚・胎児発生毒性評価に用いる標準的な非げっ歯類であるウサギでは，セフィデロコルナトリウム塩製剤による消化管障害が認められたため（2.6.6.6.3 項参照），ヒトの予想曝露を上回る曝露で胚・胎児への影響を評価できないことから，代替動物としてマウスを選択した．また，マウスでは反復静脈内投与が技術的に困難であるため，代替投与経路として皮下投与を選択した．皮下投与によるマウス胚・胎児発生に関する試験［投与量：500，1000，2000 mg/kg/日（それぞれ 250，500，1000 mg/kg b.i.d.投与）］では，投与期間を通じて母動物の死亡は発生しなかった．毒性所見として，1000 及び 2000 mg/kg/日投与群で母動物において痂皮及び皮下出血が認められたが，母動物の妊娠維持及び胚・胎児の発生毒性にセフィデロコルナトリウム塩製剤投与の影響はなかった．本試験における NOAEL は母動物への毒性に関して 500 mg/kg/日，母動物の生殖機能並びに胚・胎児発生への影響に関して 2000 mg/kg/日と判断した（表 2.4.4-6）（2.6.6.6.4 項参照）.

静脈内投与によるラット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（投与量：100，300，1000 mg/kg/日）では，試験期間中に死亡及び状態悪化による瀕死は発生しなかった．1000 mg/kg/日投与群で，母動物では妊娠期間中に摂餌抑制，体重の低値及び体重増加抑制が認められたが，親世代（F0）母動物の生殖機能及び次世代の出生前及び出生後発生にセフィデロコルナトリウム塩製剤投与の影響はなかった．NOAEL は F0 母動物の一般毒性に関しては 300 mg/kg/日，F0 母動物の生殖機能及び次世代の出生前及び出生後発育に関しては 1000 mg/kg/日と判断した（表 2.4.4-6）（2.6.6.6.5 項参照）.

以上の結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤は親動物の受胎能，母動物の妊娠維持，初期胚発生，胚・胎児発生並びに次世代の出生前及び出生後発育に影響を及ぼさなかった．一方，セフィデロコルは，ラットの胎盤を通じて胎児に移行するとともに，授乳ラットの乳汁に移行することが明らかとなっている（2.6.4.4.2 及び 2.6.4.6.1 項参照）．また，セフィデロコルをヒト妊婦に投与した実績はない．したがって，セフィデロコルナトリウム塩製剤は，申請用法用量で生殖発生毒性を示す可能性は低いと考えられるが，妊婦及び授乳婦へは，本薬使用による母体の利益が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すべきである．

幼若ラット 3 週間反復投与毒性試験では，セフィデロコルナトリウム塩製剤を生後 7～27 日目までの 3 週間反復皮下投与したコホート 1（投与量：100, 300, 1000 mg/kg/日）並びに生後 28～

48 日目までの 3 週間反復静脈内投与したコホート 2 (投与量：100，300，600 mg/kg/日) のいずれにおいても，神経行動学的機能を含めて発育や発達に影響は認められなかった．NOAEL は生後 7～27 日目の幼若ラットに関しては 1000 mg/kg/日，生後 28～48 日目の幼若ラットに関しては 600 mg/kg/日と判断した (表 2.4.4-6，表 2.4.4-8) (2.6.6.6.6 項参照).

表 2.4.4-6 生殖発生毒性試験のまとめ

Study		**Dose**	**Major Findings**
Rat	Study for effects on fertility and early embryonic development to implantation	100, 300, 1000 mg/kg/day (i.v.)	NOAEL 1000 mg/kg/day
Rat	Study for effects on embryo-fetal development	100, 300, 1000 mg/kg/day (i.v.)	NOAEL 300 mg/kg/day: general toxicity in dams 1000 mg/kg/day: maternal reproductive function, embryo-fetal development Adverse finding 1000 mg/kg/day: low body weight and food consumption in dams
Mouse	Study for effects on embryo-fetal development	500, 1000, 2000 mg/kg/day (250, 500, 1000 mg/kg b.i.d.) (s.c.)	NOAEL 500 mg/kg/day: general toxicity in dams 2000 mg/kg/day: maternal reproductive function, embryo-fetal development Adverse finding ≥ 1000 mg/kg/day: local irritation at the injection site (subcutaneous) in dams
Rat	Study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function	100, 300, 1000 mg/kg/day (i.v.)	NOAEL 300 mg/kg/day: F0 maternal general toxicity 1000 mg/kg/day: F0 maternal reproductive function, F1 pre- and postnatal development Adverse finding: 1000 mg/kg/day: low body weight and food consumption in F0 dams
Juvenile rat	3-week toxicity study	100, 300, 1000 mg/kg/day (s.c., from PND7 to PND27, Cohort 1), 100, 300, 600 mg/kg/day (i.v., from PND28 to PND48, Cohort 2)	NOAEL 1000 mg/kg/day in Cohort 1 600 mg/kg/day in Cohort 2 Non-adverse finding Cohort 1: 1000 mg/kg/day: Behavioral changes, ≥ 100 mg/kg/day: Kidney, proximal tubular hyperplasia and alteration ≥ 300 mg/kg/day: local irritation at the injection site (subcutaneous) Cohort 2: ≥ 100 mg/kg/day: red and/or clear material around the nose and/or mouth 600 mg/kg/day: kidney, hyaline droplets in proximal tubules

F1 = first filial generation; i.v. = intravenous; PND = postnatal day; s.c. = subcutaneous

表 2.4.4-7　生殖発生毒性試験におけるセフィデロコルの曝露量及び臨床との曝露比

Study	Dose (mg/kg/day)	C_0 or C_{max} (μg/mL) [a]	AUC (μg·hr/mL) [a]	Animal to Human Ratio	
				C_0 or C_{max} [b]	AUC [c]
Rat, Study for effects on embryo-fetal development	100	249 [d]	195	2.5	0.1
	300 (NOAEL for general toxicity in dams)	748 [d]	601	7.4	0.4
	1000 (NOAEL for maternal reproductive function, embryo-fetal development)	2010 [d]	1600	19.9	1.1
Mouse, Study for effects on embryo-fetal development	500 (250 b.i.d.) (NOAEL for general toxicity in dams)	366 [e]	654	3.6	0.4
	1000 (500 b.i.d.)	609 [e]	1330	6.0	0.9
	2000 (1000 b.i.d.) (NOAEL for maternal reproductive function, embryo-fetal development)	1340 [e]	2320	13.3	1.6

a　Data on the last day of dosing are shown. No influences of repeat-dose were observed in toxicokinetics parameters in rat and mouse embryo-fetal development toxicity studies.
b　The ratio of the C_0 or C_{max} value of cefiderocol on the last day of dosing in each toxicity study to the C_{max} value of cefiderocol in humans (101 μg/mL) at the intended clinical dose (2 g, infused over 3 hours, t.i.d.), the C_{max} value of cefiderocol in the clinical study (2 g infused over 3 hours, q.d.) (refer to Section 2.7.2.3.8.1).
c　The ratio of the AUC_{total} or AUC value of cefiderocol on the last day of dosing in each toxicity study to the $AUC_{0\text{-}inf}$ value of cefiderocol in humans (1494 μg/mL) at the intended clinical dose (2 g, infused over 3 hours, t.i.d.), 3-fold of the $AUC_{0\text{-}inf}$ value of cefiderocol in the clinical study (2 g infused over 3 hours, q.d.) (refer to Section 2.7.2.3.8.1).
d　C_0
e　C_{max}

表 2.4.4-8　幼若ラット毒性試験におけるセフィデロコルの曝露量

Study		Postnatal Day (dosing route)	Dose (mg/kg/day)	C_0 or C_{max} (μg/mL)		$AUC_{0\text{-}6hr}$ (μg·hr/mL)	
				M	F	M	F
Juvenile rat, 3-week toxicity study	Cohort 1	7 (s.c.)	100	154	134	357	341
			300	391	542	1000	1020
			1000	1110	1150	3790	3060
		21 (s.c.)	100	87.5	121	153	193
			300	307	418	370	508
			1000	950	867	1320	1300
		27 (s.c.)	100	149	188	179	192
			300	409	468	552	561
			1000 (NOAEL)	606	605	839	828
	Cohort 2	28 (i.v.)	100	278	294	117	127
			300	837	798	365	362
			600	1780	1970	687	711
		48 (i.v.)	100	389	321	172	132
			300	1150	1060	465	375
			600 (NOAEL)	2170	2220	904	760

i.v. = intravenous; s.c. = subcutaneous
Since child pharmacokinetics data is not available, safety margin was not calculated.

2.4.4.6 局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施していないが，静脈内投与による反復投与毒性試験の一部として局所刺激性を評価した．

セフィデロコルナトリウム塩製剤の静脈内投与による局所刺激性は，ラット及びサル 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験の結果を基に評価した．ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験では，1000 mg/kg/日 (セフィデロコル濃度：50 mg/mL) 以上の投与量で投与部位の血管からの投与液の漏れによる局所刺激性が認められたが，300 mg/kg/日 (セフィデロコル濃度：15 mg/mL) の投与量では，血管への刺激性も投与液の漏れによる刺激性も認められなかった．サル 3 ヵ間反復静脈内投与毒性試験では，300 mg/kg/日 (セフィデロコル濃度：15 mg/mL) 以上の用量で用量依存的な局所刺激性が認められ，300 mg/kg/日で認められた局所刺激性は低頻度かつ軽度であった．1000 mg/kg/日 (セフィデロコル濃度：50 mg/mL) では，病理組織学的検査で壊死，血管内膜の肥厚を伴う血栓，及び慢性炎症が，また一部の動物では肉眼的に皮下組織の肥厚が認められた．臨床で予定されている製剤中のセフィデロコル濃度は 20 mg/mL 以下であり，セフィデロコル濃度 15 mg/mL の投与液投与時にラットでは刺激性がみられず，サルでは刺激性が認められたものの軽度であったことを考慮すると，ヒトの申請用法用量 (セフィデロコル濃度：20 mg/mL 以下) において局所刺激性の懸念は小さいと考えられる．実際，臨床試験において，投与部位の重篤な変化や痛みなどの副作用は観察されていない．

2.4.4.7 その他の毒性試験

モルモット抗原性試験では，セフィデロコルナトリウム塩製剤単独あるいはフロイント完全アジュバント (FA) との共投与による免疫を行ったモルモットを用いて，抗原性評価を行った．その結果，セフィデロコルナトリウム塩製剤と FA で免疫した場合，セフィデロコルナトリウム塩製剤又はセフィデロコルとモルモット血清アルブミン (GSA) との結合体 (セフィデロコル-GSA) を誘発抗原とすることによって軽度なアナフィラキシー反応が認められ，セフィデロコルナトリウム塩製剤に対する抗体の産生が確認された．一方，セフィデロコルナトリウム塩製剤単独で免疫した場合は，アナフィラキシー反応は認められず，セフィデロコルに対する抗体も検出されなかった．以上の結果から，FA によって免疫応答を増強させた場合にのみアナフィラキシーの誘発又は特異抗体の産生が認められたことから，セフィデロコルナトリウム塩製剤の抗原性のポテンシャルは低いと考えられる (表 2.4.4-9) (2.6.6.8.1 項参照).

有色ラットを用いた静脈内投与による光毒性試験において，光毒性は認められなかったことから，セフィデロコルナトリウム塩製剤の光毒性の懸念はないと考えられる (表 2.4.4-9) (2.6.6.8.3.1 項参照).

表 2.4.4-9　その他の毒性試験のまとめ

Study		Dose	Major Findings
Other toxicity	Guinea pig, Antigenicity study	Immunization; 1 or 10 mg/animal (s.c.) Challenge in ASA test: 4 [a] or 10 mg/animal (i.v.) Elicitation in PCA test: 1 [a] or 10 mg/animal (i.v.)	No anaphylactic reaction and no production of specific antibody in the group sensitized without FA Weak anaphylactic reactions and production of specific antibody in the group sensitized with FA
	Pigmented rat, Phototoxicity study	600, 1000 mg/kg/day (i.v.)	No phototoxicity reaction
	In vitro hemolysis assay	15, 25, 50 mg/mL (rat, monkey) 6, 30, 50 mg/mL (rabbit) 10, 20, 40, 50 mg/mL (human)	Rat: slight hemolysis at 50 mg/mL, no hemolysis at ≤ 25 mg/mL Monkey: no hemolysis Rabbit: no hemolysis Human: no hemolysis

ASA = active systemic anaphylaxis; i.v. = intravenous; PCA = passive cutaneous anaphylaxis; s.c. = subcutaneous
a　Dose as a conjugate of cefiderocol with guinea pig serum albumin

2.4.5　総括及び結論

セフィデロコルの薬理学的，薬物動態学的及び毒性学的プロファイルを明らかにするため非臨床試験を実施した．毒性試験は，ヒトの曝露よりも十分高い曝露で安全性評価が実施され，痙攣，QTc 延長，赤血球系パラメータの低値，嘔吐及び局所刺激性が認められたが，いずれの所見も，それらが認められた曝露量と申請用法用量における曝露量の間に十分な乖離がある，又は同様の所見が臨床試験では認められなかった．セフィデロコルは CYP 酵素及びトランスポーターに対しては，DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる．結論として，臨床使用を妨げるような非臨床安全性上の問題は認められていない．

2.4.6　参考文献一覧

1. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課．医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン．平成 30 年 7 月 23 日．