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)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

塩野義製薬株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 5
2.6.2.3.1 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及ぼすセフィデロコルの影響 5
2.6.2.4 安全性薬理試験 5
2.6.2.4.1 中枢神経系 5
2.6.2.4.1.1 ラットの中枢神経系に対する作用 5
2.6.2.4.2 心血管系 6
2.6.2.4.2.1 In vitro におけるモルモット乳頭筋標本の心筋活動電位に対する作用 6
2.6.2.4.2.2 hERG チャネル発現細胞でのカリウム電流に対する作用 7
2.6.2.4.2.3 サルの血圧，心拍数及び心電図に対する作用 7
2.6.2.4.3 呼吸系 8
2.6.2.4.3.1 ラットの呼吸機能に対する作用 8
2.6.2.4.4 安全性薬理フォローアップ試験 9
2.6.2.4.4.1 マウスへの脳室内投与時の痙攣誘発作用 9
2.6.2.4.4.2 ラットの脳波に対する作用 9
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 10
2.6.2.6 考察及び結論 10
2.6.2.10 図表 13
2.6.2.11 参考文献 13

表

表 2.6.2.4-1 セフィデロコルナトリウム塩製剤のサルの心血管系試験における血漿中セフィデロコルのトキシコキネティクスパラメータ 8
表 2.6.2.6-1 安全性薬理試験における結果概略 10

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
APA	action potential amplitude	活動電位振幅
$APD_{30\ (90)}$	action potential duration at 30% (90%) repolarization	30% (90%) 再分極時の活動電位持続時間
$APD_{30\text{-}90}$	a difference in action potential duration between 90% and 30% repolarization	90%再分極時と 30%再分極時の活動電位持続時間の差
AUC_{total}	area under the concentration-time curves 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
C_0	concentration at the completion of dosing	投与完了時の濃度
CAZ	ceftazidime hydrate	セフタジジム水和物
CD_{50}	dose levels to induce convulsions in 50% of mice (convulsive dose)	50%のマウスに痙攣を誘発する投与量
CEZ	cefazolin sodium hydrate	セファゾリンナトリウム水和物
CFPM	cefepime dihydrochloride monohydrate	セフェピム二塩酸塩一水和物
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GLP	Good Laboratory Practice	
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IPM	imipenem monohydrate	イミペネム一水和物
IPM/CS	imipenem monohydrate/cilastatin sodium	イミペネム一水和物/シラスタチンナトリウム塩
MRD	maximum rate of depolarization	脱分極最大立ち上がり速度
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
RMP	resting membrane potential	静止膜電位
t.i.d	three times daily (ter in die)	1 日 3 回

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

効力を裏付ける試験

セフィデロコルの効力を裏付ける各種 in vitro 及び in vivo 試験を実施した．微生物学的試験は 2.7.2.4 項に要約した．

副次的薬理試験

セフィデロコルの各種受容体，イオンチャネル，トランスポーター及び酵素に及ぼす影響について確認した．セフィデロコルナトリウム塩製剤は 100 µmol/L (75.2 µg/mL) の濃度でこれらの分子に対して有意な影響を示さなかった (2.6.2.3.1 項参照).

安全性薬理試験

セフィデロコルナトリウム塩製剤の中枢神経系，呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を評価する目的で，安全性薬理コアバッテリー試験を Good Laboratory Practice (GLP) 適用下で，またフォローアップ試験を信頼性基準適用下で実施した．本項では特に明記しない限り，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．

ラットの中枢神経系試験では，500 mg/kg 以上の用量で腹臥位，1000 mg/kg の用量において活動性低下及び体温の低下が認められた．本試験では，1000 mg/kg の用量まで痙攣は認められなかったが，ラットの 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験において，1000 及び 1500 mg/kg/日の用量で痙攣とそれに続く死亡が認められた (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)．このことから，セフィデロコルナトリウム塩製剤の痙攣誘発作用に対するフォローアップ試験としてマウスの脳室内投与痙攣試験及びラットの脳波試験を実施した．ラットの脳波試験では，750 mg/kg の用量まで痙攣は認められず，脳波にも影響を及ぼさなかった．マウスの脳室内投与痙攣試験ではセフィデロコルナトリウム塩製剤又は種々の β-ラクタム骨格を有する抗菌薬をマウスの脳室内に投与し，痙攣誘発作用の比較を行った．その結果，セフィデロコルナトリウム塩製剤，セファゾリンナトリウム水和物 (CEZ)，セフェピム二塩酸塩一水和物 (CFPM)，セフタジジム水和物 (CAZ) 及びイミペネム一水和物 (IPM) の 50%のマウスに痙攣を誘発する投与量 (CD_{50}) はそれぞれ 23.44，19.34，31.23，88.20 及び 3.83 µg/マウスであった．95%信頼性区間を考慮し，セフィデロコルナトリウム塩製剤をマウスの脳室内に投与した際の痙攣誘発作用は IPM よりも弱く，CEZ 及び CFPM と同等，CAZ よりも強いと判断した．

ラットの呼吸系試験において，セフィデロコルナトリウム塩製剤は 250，500 及び 1000 mg/kg の全ての用量で，呼吸数，1 回換気量及び分時換気量に影響は認められず，1000 mg/kg の用量まで呼吸系に影響を及ぼさないと判断した．

モルモット乳頭筋の活動電位試験において，セフィデロコルナトリウム塩製剤は 1.5 mg/mL の濃度でモルモット乳頭筋標本の 90%再分極時の活動電位持続時間 (APD_{90})，30%再分極時の活動電位持続時間 (APD_{30}) 及び 90%再分極時と 30%再分極時の活動電位持続時間の差 (APD_{30-90}) を延長したが，いずれも適用前の値と比較して 10%以内の延長率であった．また，セフィデロコルナトリウム塩製剤のヒト ether-à-go-go 関連遺伝子 (hERG) チャネル発現細胞の

カリウム電流 (hERG 電流) 測定試験において，50%阻害濃度 (IC_{50}) は 1.5 mg/mL を超えると推定された．サルの心血管系に対する試験において，セフィデロコルナトリウム塩製剤は 300 mg/kg の用量まで血圧，心拍数及び心電図に影響を及ぼさなかったが，1000 mg/kg の用量で血圧の上昇及び補正 QT 間隔 (QTc) の延長が認められた．

2.6.2.2 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，各種 in vitro 及び in vivo 試験を実施した．微生物学的試験の結果は 2.7.2.4 項に要約した．

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 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及ぼすセフィデロコルの影響

評価資料 4.2.1.2-01
概要表 2.6.3.3.1

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及ぼすセフィデロコルの影響について確認する目的で，セフィデロコルナトリウム塩製剤についてγ-アミノ酪酸 (GABA) 受容体を含む 86 種の受容体，イオンチャネル，トランスポーター及び酵素を用いた結合特異性の評価を実施した．

セフィデロコルナトリウム塩製剤は 100 µmol/L (75.2 µg/mL) の濃度で 50%以上の活性又は阻害活性を示さなかった．セフィデロコルナトリウム塩製剤のヒト血漿中タンパク結合率 (51.8%) を考慮すると，本試験で使用した濃度 (75.2 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.)] でのヒト最大血中フリー濃度 (48.7 µg/mL 以下) の 1.5 倍であった．

これらの結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤は本試験で使用した各種受容体，イオンチャネル，トランスポーター及び酵素に対して影響を及ぼさないと考えられた．

2.6.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験は，全て GLP 適用下で実施した．

2.6.2.4.1 中枢神経系

2.6.2.4.1.1 ラットの中枢神経系に対する作用

評価資料 4.2.1.3-01
概要表 2.6.3.4.2

Sprague Dawley 系雄性ラット (各群 6 例) に 0 (対照群)，250，500 又は 1000 mg/kg の用量でセフィデロコルナトリウム塩製剤を静脈内投与 (投与時間 : 30 分/ラット，投与容量 : 20 mL/kg) し，投与前並びに投与終了後 0 (投与完了時)，0.5，1，3 及び 6 時間における一般症状及び神経行動学的機能について，機能観察総合評価 (FOB) 法を用いて評価した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．

250 mg/kg の用量では投与終了後 6 時間までの一般症状及び行動に対して影響は認められな

かった．500 mg/kg の用量では 6 例中 1 例において投与完了時に鎮静作用を示唆する一過性の腹臥位が観察されたが，投与終了後 0.5時間までに回復した．投与終了後 0.5 時間以降においては，一般症状と行動に変化は認められなかった．腹臥姿勢は一過性であり，6 例中 1 例で観察されたのみであったことから，重大な所見ではないと判断した．500 mg/kg 投与完了時の直腸温は，媒体対照群と比較して 0.7°C の低値を示したが，投与前値からは変化が認められなかった．投与終了後 0.5 時間以降は直腸温への影響は認められなかった．1000 mg/kg の用量では，投与完了時の 1 例において腹臥姿勢が，別の 1 例において活動性低下がそれぞれ観察された．また，投与完了時の直腸温は媒体対照群及び投与前値と比較して，それぞれ 1.3°C 及び 0.8°C の低値を示した．1000 mg/kg の用量で認められた変化は投与終了後 0.5 時間までに速やかに回復し，投与終了後 1 時間以降はいずれの評価項目においても影響は認められなかった．その他，軽微な変化として 500 及び 1000 mg/kg 投与群において，それぞれ投与終了後 0～0.5 時間及び投与終了後 0～6 時間までの間に尿量の増加が認められた．しかし，いずれも一過性で，副交感神経系刺激を示唆する所見も認められていないことから，生理学的に意義のある変化ではないと考えられた．

セフィデロコルナトリウム塩製剤投与の全群において，投与終了後 0.5～1 時間で赤褐色尿が観察されたが，この変化は毒性試験においても認められており，セフィデロコルが有するカテコール基と生体内の鉄イオンが錯体を形成して赤色を呈し，この錯体が尿中に排泄されることが原因と考えられた (2.6.6.3 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 1000 mg/kg の用量までラットの中枢神経系に与える影響は軽微であるが，500 mg/kg の用量で一過性の腹臥位，1000 mg/kg の用量で一過性の腹臥位，活動性低下及び体温の低下を示し，中枢神経系に対して抑制的に作用すると判断した．

2.6.2.4.2 心血管系

2.6.2.4.2.1 In vitro におけるモルモット乳頭筋標本の心筋活動電位に対する作用

評価資料 4.2.1.3-02
概要表 2.6.3.4.1

モルモットから摘出した乳頭筋の活動電位に対するセフィデロコルナトリウム塩製剤の電気生理学的作用を検討した．セフィデロコルナトリウム塩製剤を，0 (対照群)，0.15，0.5 又は 1.5 mg/mL の濃度で Hartley 系雄性モルモットの心臓から摘出した右心室乳頭筋標本 (各濃度 5例) に適用し，電気刺激により得られた活動電位波形から，静止膜電位 (RMP)，活動電位振幅 (APA)，脱分極最大立ち上がり速度 (MRD)，APD_{30}，APD_{90} 及び $APD_{30\text{-}90}$ を解析し，適用前値からの変化率 (対照群で補正) を評価した．対照群には媒体 (潅流液) を適用した．

セフィデロコルナトリウム塩製剤は，0.15 及び 0.5 mg/mL ではいずれのパラメータにも影響を及ぼさなかった． 1.5 mg/mL では対照群と比較して APD_{90}，APD_{30} 及び $APD_{30\text{–}90}$ の統計学的有意な延長が認められたが，いずれの変化率も 10%以内 (それぞれ 7.71%, 7.11%及び 8.58%) に留まっており，軽度な影響であると考えられた．RMP，APA 及び MRD は，1.5 mg/mL まで影響は認められなかった．

以上の結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤は 1.5 mg/mL の濃度までモルモット乳頭筋の活動電位にほとんど影響を及ぼさないと判断した.

2.6.2.4.2.2 hERG チャネル発現細胞でのカリウム電流に対する作用

評価資料 4.2.1.3-03
概要表 2.6.3.4.1

hERG チャネルを発現させたヒト胎児腎臓由来培養細胞 293 における遅延整流カリウム電流 (hERG 電流) に対するセフィデロコルナトリウム塩製剤の電気生理学的作用について，ホールセルパッチクランプ法を用いて評価した. セフィデロコルナトリウム塩製剤を, 0 (対照群), 0.15, 0.5 又は 1.5 mg/mL の濃度で細胞 (各濃度 5 例) に適用し，hERG 電流を測定し，適用前値に対する抑制率 (対照群の抑制率で補正) を評価した．対照群には媒体 (タイロード溶液) を適用した.

セフィデロコルナトリウム塩製剤は 0.15, 0.5 及び 1.5 mg/mL の濃度でそれぞれ−1.12%, 4.44% 及び 11.58%の hERG 電流抑制率を示し，IC_{50} は 1.5 mg/mL を超える濃度と推定された.

以上の結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤は 1.5 mg/mL の濃度まで hERG 電流にほとんど影響を及ぼさないと判断した.

2.6.2.4.2.3 サルの血圧，心拍数及び心電図に対する作用

評価資料 4.2.1.3-04
概要表 2.6.3.4.2

雄性カニクイザル (各群 4 例) に 0 (対照群)，100，300 及び 1000 mg/kg の用量でセフィデロコルナトリウム塩製剤を 7 日の投与間隔で漸増的に静脈内投与 (投与時間：1 時間/サル，投与容量 : 20 mL/kg) し，投与前並びに投与開始後 0.5 時間と投与終了後 0 (投与完了時)，0.25，0.5，1，2，4，8 及び 24 時間における血圧 (収縮期，拡張期及び平均血圧)，心拍数，心電図 (PR 間隔, QRS 時間, QT 間隔及び QTc) 及び腹腔内体温について, テレメトリー法を用いて評価した. 対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．また，上記評価とは別日に，同個体にセフィデロコルナトリウム塩製剤を再投与した際のトキシコキネティクス試験を実施した. すなわち, セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与開始後 0.5 時間，投与終了後 0 (投与完了時)，0.25，0.5，1，2，4，8 及び 24 時間の時点における血漿中セフィデロコル濃度を液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法で測定した.

セフィデロコルナトリウム塩製剤は，100 mg/kg の用量ではいずれの心血管系パラメータ及び体温に影響を及ぼさなかった．300 mg/kg の用量では投与開始後 0.5 時間から全ての動物で血圧上昇が観察されたが，いずれも対照群でも認められる程度の変動幅であり，投与終了後 1 時間までには媒体投与群と同程度の値に回復した．その他のパラメータには影響は認められず，不整脈も観察されなかった．1000 mg/kg の用量では，血圧上昇，QT 間隔及び QTc の延長が認められた．血圧上昇は，投与開始後 0.5 時間より全個体において認められ，投与完了時に最大値 (収縮期，拡張期及び平均血圧は対照群に対してそれぞれ 32.3，21.0 及び 26.0 mmHg の高値) に達した．これらの変化は投与終了後 4 時間までに媒体投与群と同レベルに回復した．QT 間隔及び

QTc は，投与完了時から 2 時間まで対照群と比較して統計学的有意な延長が認められた．QTc は投与終了後 0.25 時間に最大の延長率 (群平均，対照群より + 19%) に達した．また，個体ごとにみた場合，投与開始後 0.5 時間又は投与完了時から全例で QTc 延長が認められ，個体ごとの投与前値と比較して，+ 11%～+ 34%の延長率を示した．4例中 3例は投与終了後 2 時間まで，1例は投与終了後 24 時間にそれぞれ対照群と同レベルにまで回復した．その他の心血管系パラメータに対する影響は認められず，不整脈も観察されなかった．1000 mg/kg 投与群の 2 例において，投与完了時に対照群と比較して体温の低値が認められた．投与終了後 0.5 及び 1 時間における体温は，対照群と比較してそれぞれ 0.6°C 及び 0.7°C の低値を示し，統計学的有意差が認められたが，両時点の体温はいずれも投与前値と変わらなかった．

300 mg/kg 投与群の 2 例及び 1000 mg/kg 投与群の全例で，投与中に嘔吐及び吐気が認められた．これらの所見は投与中のみ認められ，血漿中濃度が最も高い投与終了後には認められなかったことから，懸念すべき所見ではないと判断した．また，全てのセフィデロコルナトリウム塩製剤投与群の全例において，毒性試験と同様の赤褐色尿が観察され，尿中に排泄されたセフィデロコルと鉄との錯体に起因する変化と判断した．(2.6.6.3 項参照).

セフィデロコルナトリウム塩製剤を 100，300 及び 1000 mg/kg の用量で投与したときの血漿中セフィデロコルの投与完了時の濃度 (C_0) は，それぞれ 316，907 及び 2760 µg/mL，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，それぞれ 700，1980 及び 6860 µg·hr/mL であった (表 2.6.2.4-1).

以上の結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤は 300 mg/kg の用量までサルの心血管系に影響を及ぼさないと判断した．しかし，1000 mg/kg の用量では血圧上昇，体温の低下並びに QT 間隔及び QTc の延長が認められた．

表 2.6.2.4-1 セフィデロコルナトリウム塩製剤のサルの心血管系試験における血漿中セフィデロコルのトキシコキネティクスパラメータ

Toxicokinetics Parameter	Dose (mg/kg)		
	100	300	1000
C_0 (µg/mL)	316	907	2760
AUC_{total} (µg·hr/mL) *	700	1980	6860

Data are expressed as mean values of 4 monkeys.
*AUC_{total} = area under the concentration-time curves from the start of dosing to 24 hours after dosing

2.6.2.4.3 呼吸系

2.6.2.4.3.1 ラットの呼吸機能に対する作用

評価資料 4.2.1.3-05
概要表 2.6.3.4.2

Sprague Dawley 系雄性ラット (各群 8 例) に 0 (対照群)，250，500 又は 1000 mg/kg の用量でセフィデロコルナトリウム塩製剤を単回静脈内投与 (投与時間：30 分/ラット，投与容量：20 mL/kg) し，投与前並びに投与終了後 0 (投与完了時)，0.5，1，3 及び 6 時間における呼吸数，1 回換気量及び分時換気量について，無拘束下で whole-body plethysmograph 法を用いて評価し

た．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．

セフィデロコルナトリウム塩製剤は全ての用量において，投与終了後 6 時間までいずれのパラメータにも影響は認められなかった．

以上の結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤は 1000 mg/kg の用量までラットの呼吸機能に影響を及ぼさないと判断した．

2.6.2.4.4 安全性薬理フォローアップ試験

2.6.2.4.4.1 マウスへの脳室内投与時の痙攣誘発作用

評価資料 4.2.1.3-06
概要表 2.6.3.5.1

ICR 雄性マウス (各群 10 例) に 0 (対照群)，5，10，25，50 又は 100 μg/マウスの用量でセフィデロコルナトリウム塩製剤を側脳室内投与 (投与容量：5 μL/マウス) し，その後 20 分間における間代性痙攣の発現について評価した．比較対照物質として，CEZ，CFPM，CAZ 及び IPM を，それぞれ 10，20，30 又は 40 μg/マウス，25，40，50 又は 60 μg/マウス，60，80，100 又は 120 μg/マウス及び 1，2.5 又は 5 μg/マウスの用量でセフィデロコルナトリウム塩製剤と同様に投与した．媒体対照群には生理食塩液を投与した．セフィデロコルナトリウム塩製剤及び比較対照物質について，CD_{50} を算出した．

セフィデロコルナトリウム塩製剤，CEZ，CFPM，CAZ 及び IPM の CD_{50} は，それぞれ 23.44 (14.83～36.00)，19.34 (13.59～23.21)，31.23 (19.32～38.54)，88.20 (75.48～101.20) 及び 3.83 (2.70～5.27) μg/マウスと推定された．括弧内は 95%両側信頼区間を示す．

以上の結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤は痙攣誘発能を有し，マウスの脳室内投与時の痙攣誘発作用は IPM より弱く，CEZ 及び CFPM と同等，CAZ より強いと判断した．

2.6.2.4.4.2 ラットの脳波に対する作用

評価資料 4.2.1.3-07
概要表 2.6.3.5.2

Sprague Dawley 雄性ラット (各群 6～8 例) に 0 (対照群)，500 又は 750 mg/kg の用量でセフィデロコルナトリウム塩製剤を静脈内投与 (投与時間 30 分/ラット，投与容量：20 mL/kg) し，投与開始前 30 分から投与後 4 時間までの脳波及び行動について評価した．比較対照物質として，イミペネム一水和物/シラスタチンナトリウム塩 (IPM/CS) を 400/400 mg/kg の用量でセフィデロコルナトリウム塩製剤と同様に投与した．媒体対照群には生理食塩液を投与した．

セフィデロコルナトリウム塩製剤は 500 及び 750 mg/kg の用量で観察時間を通じて，脳波及び行動に影響を及ぼさなかった．一方で，IPM/CS 投与群では，棘波及び多棘徐波複合がそれぞれ 7 及び 5 例に観察された．間代性痙攣を伴うてんかん発射が投与期間中又は投与後 3 分に 3例に観察された．また，身震い行動が 1 例，歯をカタカタ鳴らす行動が 1 例，振戦が 2 例，筋攣縮が 3 例にそれぞれ観察された．これらの脳波及び行動変化はいずれも投与終了後 4 時間までに消失した．

以上の結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤は 750 mg/kg の用量までラットの脳波及び行動に影響を及ぼさないと判断した．

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験なし.

2.6.2.6 考察及び結論

セフィデロコルの効力を裏付ける各種 in vitro 及び in vivo 試験を実施した．微生物学的試験は 2.7.2.4 項に要約した.

セフィデロコルナトリウム塩製剤の各種オフターゲット因子への影響を確認するために in vitro 副次的薬理試験を実施した．その結果，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与により各種受容体，イオンチャネル，トランスポーター及び酵素を介する副作用が出現するリスクは低いと考えられた．安全性薬理コアバッテリー試験として，セフィデロコルナトリウム塩製剤の中枢神経系，呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を検討した．さらに安全性薬理フォローアップ試験として，セフィデロコルナトリウム塩製剤の痙攣誘発作用を精査した．その結果，ヒトにおける副作用リスクについて考察すべき重要な所見は，ラットにおける痙攣誘発及びサルにおける QTc 延長であった．セフィデロコルナトリウム塩製剤は呼吸系に影響を及ぼす懸念はないと考えられた．安全性薬理試験における血漿中曝露量と申請用法用量 (2g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) における血漿中曝露量との比を表 2.6.2.6-1 に示す.

表 2.6.2.6-1　安全性薬理試験における結果概略

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]

Study		Dose/Concentration (route, dosing duration)	Major Findings	Animal to Human Ratio
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; i.c.v. = intracerebroventricular

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).

FOB 法を用いたラットの中枢神経系試験では，500 mg/kg の用量で腹臥位，1000 mg/kg の用量で腹臥位，活動性及び体温の低下が認められ，セフィデロコルナトリウム塩製剤は中枢神経系に対して抑制的に作用することが示唆された．しかし，いずれの所見も一過性であり，軽度な変化であった．また，これらの所見は血漿中セフィデロコル濃度の低下に伴い，速やかに消失すると考えられ，本試験の 250 mg/kg における血漿中セフィデロコルの C_0 と申請用法用量(2g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) における最高濃度 (C_{max}) からの安全域を考慮すると，セフィデロコルナトリウム塩製剤はヒトにおける中枢神経系への懸念は低いと考えられた．これまで実施されている臨床試験において鎮静や体温低下などに関連する副作用は認められていない (2.7.4.2 項参照).

ラット単回投与毒性試験及びラット小核試験において，セフィデロコルナトリウム塩製剤は，2000 mg/kg の用量で痙攣が観察された (2.6.6.2.1 及び 2.6.6.4.5 項)．また，ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験において，1000 mg/kg/日以上の用量で，痙攣とそれに続く死亡が認められた．本試験では，投与 2～91 日目の投与中又は投与終了後 16 分以内において痙攣が認められたが，その発現頻度は投与期間の延長によって増悪しなかった (2.6.6.3.3 項参照)．一方で，ラット 2 週間及び 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験においては，TK 解析のための採血を実施した個体を除き，1000 mg/kg/日以上の用量でも認められなかった (2.6.6.3.1 及び 2.6.6.3.2 項参照)．ラット 2 週間及び 1 ヵ月反復静脈内投与毒性試験と 3 ヵ月反復静脈内投与毒性試験で血漿中セ

フィデロコル濃度に，大きな試験間差はなく，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．β-ラクタム系抗生物質は，動物実験から痙攣を惹起させることが知られており，臨床副作用としても報告されている [1, 2, 3]．痙攣は重篤な副作用のひとつであることから，セフィデロコルナトリウム塩製剤の痙攣誘発作用を精査し，ヒトにおける痙攣のリスクを見積もる目的で，マウスの脳室内投与痙攣試験及びラットの脳波及び行動試験を実施した．セフィデロコルナトリウム塩製剤，CEZ，CFPM，CAZ 及び IPM をマウスの脳室内に投与した際の CD_{50} 値は，それぞれ 23.44 (14.83～36.00)，19.34 (13.59～23.21)，31.23 (19.32～38.54)，88.20 (75.48～101.20) 及び 3.83 (2.70～5.27) μg/マウスであった (括弧内は 95%両側信頼区間を示す)．セフィデロコルナトリウム塩製剤をマウスの脳室内に投与した際の痙攣誘発作用は IPM よりも弱く，CEZ 及び CFPM と同等，CAZ よりも強いと結論付けられた (2.6.2.4.4.1 項参照)．さらに，ラットの脳波及び行動試験において，セフィデロコルナトリウム塩製剤は 750 mg/kg の用量までの単回静脈内投与で脳波及び行動に影響を及ぼさなかった．本試験では血漿中セフィデロコル濃度測定は実施しなかったが，ラットを用いた 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (補遺) において 750 mg/kg/日投与時の投与 1 日目の C_0 が 1280 μg/mL であったことから，申請用法用量 (2g を3時間かけて静脈内投与, t.i.d.) における C_{max} 値との安全域は約 12.7 倍と推定された (2.6.6.3.4 及び 2.7.2.3.8.1 項参照)．一般的に，β-ラクタム系抗生物質の痙攣誘発ポテンシャルは，GABA 受容体の結合阻害によって誘発されると考えられているが [4, 5]，各種受容体親和性を調べたオフターゲットスクリーニング試験において，セフィデロコルナトリウム塩製剤は 100 μmol/L (75.2 μg/mL) の濃度では GABA 受容体対して阻害活性を示さなかった (2.6.2.3.1 項参照)．本評価濃度 (75.2 μg/mL) は, セフィデロコルのヒト血漿タンパク結合率 (51.8%) を用いて算出した申請用法用量 (2g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) におけるセフィデロコルフリー体 C_{max} (48.7 μg/mL) に対して約 1.5 倍程度であった (2.6.4.4.1.1 及び 2.7.2.3.8.1 項参照)．ラットを用いた毒性試験において，極めて高い血漿中セフィデロコル濃度域においてセフィデロコルナトリウム塩製剤は痙攣誘発作用を有することが示唆されたが (2.6.6.9 項参照)，本作用機序の 1 つとして，高濃度域では既知の β-ラクタム系抗生物質同様の GABA 受容体の結合阻害作用が関与しているかもしれない．セフィデロコルナトリウム塩製剤の臨床使用における痙攣誘発リスクは，適切な血漿中セフィデロコル濃度に保つことによってコントロール可能であると考えられた．現在まで，いずれの臨床試験においてもセフィデロコルナトリウム塩製剤投与に関連した痙攣は認められていない (2.7.4.2 項)．以上のことから，申請用法用量 (2g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) における痙攣の懸念は低いと判断した．

セフィデロコルナトリウム塩製剤は，300 mg/kg の用量までサルの心血管系に影響を及ぼさなかった．1000 mg/kg の用量では重要な所見として，血圧上昇及び QTc の延長が観察されたが，いずれの所見も，血漿中セフィデロコル濃度の低下に伴い，速やかに消失した．サル心血管系試験において 300 mg/kg 投与時の C_0 は 907 μg/mL であり，本曝露は，申請用法用量 (2g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) における C_{max} の約 9 倍であった (2.7.2.3.8.1 項参照)．QTc 延長作用は，サルを用いた 2 週間，1 及び 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験においても，600 及び/又は 1000 mg/kg/日の用量で認められた. 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における QTc の延長率 (投

与 49 日目：+11%～+23%，投与 85 日目：+12%～+27%，いずれも投与期間前値平均値と比較)は，2 週間反復静脈内投与毒性試験における QTc の延長率 (投与 11 日目：+13%～+14%，投与期間前値平均値と比較) 及び 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における QTc の延長率 (投与 24 日目：+10%～+12%，投与期間前値と比較) と比較して大きかった (2.6.6.3.5 及び 2.6.6.3.6 項参照)．しかし，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 (単回投与：+11%～+34%，投与期間前値平均値と比較) と同等であった (2.6.2.4.2.3 項参照)．以上の結果から，反復投与により QTc の延長率は増悪しないと考えられた．モルモット乳頭筋の活動電位持続時間及び hERG 電流に与える影響は最高濃度である 1.5 mg/mL の濃度まで軽微であり (2.6.2.4.2.1 及び 2.6.2.4.2.2 項参照)，サルにおける QTc 延長の発現機序は不明である．ヒトにおいては，第 1 相単回及び反復試験において，最大で 2 g (1時間持続投与) 投与してもセフィデロコルナトリウム塩製剤による心血管系検査値，血圧又は心拍数に対して特記すべき影響は認められなかった．さらに，thorough QT/QTc 試験において，最大で 4 g (3 時間持続投与) 投与してもセフィデロコルナトリウム塩製剤投与に関連した心血管系への特記すべき変化は認められず，その際の C_{max} は 183 µg/mL であった (2.7.2.2.5.1 項参照)．これらの結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤の申請用法用量 (2g を 3 時間かけて静脈内投与, t.i.d.) において QTc の延長作用や血圧上昇等の心血管系に対する懸念は低いと判断した．

セフィデロコルナトリウム塩製剤は，ラットの呼吸試験において，1000 mg/kg の用量まで呼吸機能に影響を及ぼさなかった．本試験では血漿中薬物濃度測定は実施しなかったが，ラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験において，雄の 1000 mg/kg/日投与群，投与 1 日目の C_0 値は 1830 µg/mL であり，申請用法用量 (2g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) における C_{max} (101 µg/mL) の約 18.1 倍であった (2.6.6.3.1 及び 2.7.2.3.8.1 項参照)．したがって，臨床においてセフィデロコルナトリウム塩製剤が呼吸機能に影響を及ぼす懸念はないと判断した．

以上，副次的薬理試験，安全性薬理試験及び安全性薬理フォローアップ試験の結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤を申請用法用量 (2g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) において，痙攣誘発及び QTc 延長がヒトで発現する可能性は低いと判断した．

2.6.2.10 図表

表は本文中の適切な場所に記載した．

2.6.2.11 参考文献

1. Schliamser SE, Cars O, Norrby SR. Neurotoxicity of β-lactam antibiotics: predisposing factors and pathogenesis. J Antimicrob Chemother 1991; 27: 405-25.
2. De Sarro A, De Saro GB, Ascioti C, et al. Epileptogenic activity of some β-lactam derivatives: structure-activity relationship. Neuropharmacology 1989; 28: 359-65.
3. Williams PD, Bennett DB, Comereski CR. Animal model for evaluating the convulsive liability of beta-lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 758-60.

4. Antoniadis A, Muller WE, Wollert U. Inhibition of GABA and benzodiazepine receptor binding by penicillins. Neurosci Lett 1980; 18: 309-12.
5. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al. Evidence for the involvement of $GABA_A$ receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. Neuropharmacology 2003; 45: 304-14.