フェトローージャ点滴静注用 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

2.6.4 薬物動態試験の概要文

塩野義製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態の概要文 8
2.6.4.1 まとめ 8
2.6.4.2 分析法 10
2.6.4.2.1 化合物 10
2.6.4.2.1.1 非標識化合物 10
2.6.4.2.1.2 標識化合物 10
2.6.4.2.2 定量法 12
2.6.4.2.2.1 マウス，ラット及びサル血漿中セフィデロコル濃度測定法 12
2.6.4.2.2.2 放射能の測定法 13
2.6.4.3 吸収 13
2.6.4.3.1 ラットにおける単回投与時の吸収試験 13
2.6.4.3.1.1 ラットにおけるセフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の用量相関性 13
2.6.4.3.2 サルにおける単回投与時の吸収試験 14
2.6.4.3.2.1 サルにおけるセフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の用量相関性 14
2.6.4.3.3 ラットにおけるトキシコキネティクス 15
2.6.4.3.3.1 ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験 15
2.6.4.3.3.2 ラット 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 15
2.6.4.3.3.3 ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 16
2.6.4.3.3.4 ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験—補遺 16
2.6.4.3.3.5 ラット胚・胎児発生に関する試験 17
2.6.4.3.3.6 幼若ラット 3 週間反復皮下及び静脈内投与毒性試験 18
2.6.4.3.4 マウスにおけるトキシコキネティクス 19
2.6.4.3.4.1 マウス胚・胎児発生に関する試験 19
2.6.4.3.5 サルにおけるトキシコキネティクス 20
2.6.4.3.5.1 サル 2 週間反復静脈内投与毒性試験 20
2.6.4.3.5.2 サル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 20
2.6.4.3.5.3 サル 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 21
2.6.4.4 分布 22
2.6.4.4.1 In vitro 試験 22
2.6.4.4.1.1 タンパク結合 22
2.6.4.4.1.2 血球移行性 22
2.6.4.4.2 In vivo 試験 22
2.6.4.4.2.1 有色ラットにおける [Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の組織分布 22

2.6.4.4.2.2 雌雄アルビノラット及び雄性有色ラットにおける [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の組織分布 23
2.6.4.4.2.3 ラットにおける [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤反復静脈内投与後の組織分布 24
2.6.4.4.2.4 妊娠ラットにおける [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の組織分布 24
2.6.4.4.2.5 有色ラットにおける [Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の血球移行性 25
2.6.4.4.2.6 雌雄アルビノラット及び雄性有色ラットにおける [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の血球移行性 25
2.6.4.5 代謝 25
2.6.4.5.1 In vitro 代謝試験 25
2.6.4.5.1.1 肝細胞を用いた in vitro 代謝 25
2.6.4.5.2 In vivo 代謝試験 26
2.6.4.5.2.1 ラットにおける in vivo 代謝試験 26
2.6.4.5.2.2 サルにおける in vivo 代謝試験 27
2.6.4.5.3 推定代謝経路 28
2.6.4.5.4 薬物代謝酵素の誘導及び阻害 29
2.6.4.5.4.1 ヒト CYP 酵素に対するセフィデロコルの誘導作用 29
2.6.4.5.4.2 ヒト CYP 酵素に対するセフィデロコルの阻害作用 30
2.6.4.6 排泄 30
2.6.4.6.1 ラットにおける排泄試験 30
2.6.4.6.1.1 ラットにおける [Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の尿，糞及び胆汁中排泄 30
2.6.4.6.1.2 授乳ラットにおける [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の乳汁移行性 31
2.6.4.6.2 サルにおける排泄試験 31
2.6.4.6.2.1 サルにおける [Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の尿及び糞中排泄 31
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 31
2.6.4.7.1 ヒトトランスポーターに対するセフィデロコルの基質評価 31
2.6.4.7.2 ヒトトランスポーターに対するセフィデロコルの阻害評価 32
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 33
2.6.4.9 考察及び結論 33
2.6.4.10 図表 37
2.6.4.11 参考文献 38

表

表 2.6.4.2-1 非標識化合物の名称及び供給源 10
表 2.6.4.2-2 [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤の特性 11
表 2.6.4.2-3 [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩の特性 11
表 2.6.4.2-4 [Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤の特性 11
表 2.6.4.2-5 [Catechol-^{14}C]-3 セフィデロコル 4 トシル酸 1 硫酸塩水和物の特性 11
表 2.6.4.2-6 セフィデロコル及び参照物質の定量法 12
表 2.6.4.3-1 ラットにおけるセフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の血漿中セフィデロコルの PK パラメータ 14
表 2.6.4.3-2 サルにおけるセフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の血漿中セフィデロコルの PK パラメータ 14
表 2.6.4.3-3 セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 15
表 2.6.4.3-4 セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 16
表 2.6.4.3-5 セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 16
表 2.6.4.3-6 セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 17
表 2.6.4.3-7 セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット胚・胎児発生に関する試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 17
表 2.6.4.3-8 セフィデロコルナトリウム塩製剤の幼若ラット 3 週間反復皮下投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 18
表 2.6.4.3-9 セフィデロコルナトリウム塩製剤の幼若ラット 3 週間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 19
表 2.6.4.3-10 セフィデロコルナトリウム塩製剤のマウス胚・胎児発生に関する試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 19
表 2.6.4.3-11 セフィデロコルナトリウム塩製剤のサル 2 週間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 20
表 2.6.4.3-12 セフィデロコルナトリウム塩製剤のサル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 21
表 2.6.4.3-13 セフィデロコルナトリウム塩製剤のサル 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 21
表 2.6.4.5-1 ラットにおける [catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の血漿，尿，胆汁及び糞中代謝物検索 26
表 2.6.4.5-2 サルにおける [Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の血漿，尿及び糞中代謝物検索 28

表 2.6.4.7-1 セフィデロコルによる各トランスポーター阻害作用のまとめ.....33
表 2.6.4.9-1 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.....37

図

図 2.6.4.2-1 [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤の標識位置 12
図 2.6.4.2-2 [Cathecole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤の標識位置 12
図 2.6.4.5-1 セフィデロコルの推定代謝経路.....29

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ATAA	aminothiazole amide aldehyde	(セフィデロコルの分解生成物)
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
$C_{2\ (5)\ min}$	the concentration 2 (5) minutes postdose	投与後 2 (5) 分の濃度
CL_{tot}	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
$C_{max,\ u}$	unbound maximum concentration in plasma	最高血漿中非結合形濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
EC_{50}	concentration causing half maximal effect	最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
E_{max}	maximal induction effect	最大誘導作用
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)
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC/MS/MS	high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LC/MS^n	high-performance liquid chromatography with multistage mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/多段階質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	multidrug and toxin extrusion	(有機カチオン/H^+交換輸送体)

略号	英語	日本語
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
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_{app}	apparent permeability	見かけの膜透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態学 (的)
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
Radio-HPLC	high performance liquid chromatography with radio-detector	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
TFA	trifluoroacetic acid	トリフルオロ酢酸
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
Vd_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態分布容積

2.6.4 薬物動態の概要文

2.6.4.1 まとめ

薬物動態の概要文に記載した試験の内，毒性試験でのトキシコキネティクス (TK) 試験は Good Laboratory Practice (GLP) 適用下で実施し，その他の試験は信頼性基準適用下で実施した．なお，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はセフィデロコル (フリー体) の量で示し，生理食塩水溶液として投与した．さらに，セフェム骨格の C-3 位側鎖の C-N 結合 (アミド結合部分あるいは四級ピロリジン塩部分) が分解することが予想されていたため，分子中のチアゾール環に放射性標識したセフィデロコル ([thiazole-^{14}C]-セフィデロコル) と分子中のカテコール基に放射性標識したセフィデロコル ([catechol-^{14}C]-セフィデロコル) の 2 種類を準備し，それぞれの薬物動態を評価した．

セフィデロコルナトリウム塩製剤をラット (投与量 : 10～100 mg/kg) 及びサル (投与量 : 10～100 mg/kg) に単回静脈内投与したときの薬物動態学的 (PK) パラメータは，上記用量範囲で線形であることが示された．

反復投与毒性試験でセフィデロコルナトリウム塩製剤を，妊娠ラットを含むラット (投与量 : 100～1500 mg/kg/日) 及びサル (投与量 : 100～1000 mg/kg/日) に静脈内投与したときの TK パラメータは，上記用量範囲でおおむね線形であることが示された．いずれの動物においても性差はみられず，反復投与による影響はなかった．セフィデロコルナトリウム塩製剤を妊娠マウスに 1 日 2 回 (b.i.d.) 反復皮下投与 [投与量 : 500～2000 mg/kg/日 (250～1000 mg/kg b.i.d)] したときの血漿中セフィデロコルの濃度–時間曲線下面積 (AUC) は，上記用量範囲でおおむね線形であることが示され，反復投与による影響はなかった．セフィデロコルナトリウム塩製剤を生後 7 日目から生後 21 日目までの間，幼若ラットに反復皮下投与 (投与量 : 100～1000 mg/kg/日) あるいは生後 28 日目から生後 48 日目までの間，幼若ラットに反復静脈内投与 (投与量 : 100～600 mg/kg/日) したときの TK パラメータは，上記用量範囲でおおむね線形であることが示された．いずれの動物においても性差はみられなかったが，幼若ラット皮下投与時においてのみ，反復投与による曝露の低下が認められた．

セフィデロコルの 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%の範囲であり，ヒトはサルに類似していた．セフィデロコルは主にアルブミンに結合していた．また，in vitro 血球移行性は低かった．

非絶食下の雄性有色ラットに [catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤あるいは [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を単回静脈内投与 (投与量 : 30 mg/kg) したときの放射能は全身に広く分布し，最も高い放射能濃度を示した組織は腎臓であった．両放射性標識したセフィデロコルナトリウム塩製剤投与後の放射能のメラニン含有組織への結合性はほとんどないことが示された．[Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤投与後の放射能の終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) は，[catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤投与後の放射能の $t_{1/2,z}$ と比較して長かった．非絶食下の雌雄アルビノラットに [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を単回静脈内投与 (投与量 : 30 mg/kg) したときの放射能は全身に広く分布し，放射能の分布の傾向に性差はなかった．非絶食下の雄性アルビノラットに [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回反復静脈内投与 (投与量 : 30 mg/kg) したときの放射能濃度

は単回投与に比べて全ての組織において上昇し，14 回投与以内に定常状態に達した．14 回投与後の放射能濃度は時間とともに徐々に低下し，14 回投与後 840 時間では検出されないか，定量下限未満 (BLQ) にまで低下した．

妊娠ラットに [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を単回静脈内投与 (投与量：30 mg/kg) し，セフィデロコル及びその関連代謝物の胎児移行を確認した．セフィデロコル及びその関連代謝物は血液胎盤関門を通過して胎児へ移行したが，その量は限られていた．授乳ラットに [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を単回静脈内投与 (投与量：30 mg/kg) したとき，乳汁中に放射能が検出され，授乳ラットの乳汁中にセフィデロコル及びその関連代謝物が移行することが示された．

非絶食下のラットに [catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤あるいは [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を単回静脈内投与 (投与量：30 mg/kg) したときの放射能の血球移行率は，[catechol-^{14}C]-標識体投与時は 0%，[thiazole-^{14}C]-標識体投与時は 0%～32.2%であり，[thiazole-^{14}C]-標識体投与時に血球移行性を示したが，投与後 336 時間には血液中放射能が検出されていないことから，セフィデロコル及びその関連代謝物の血球への残留性は低いと判断した．

[Catechol-^{14}C]-セフィデロコルとマウス，ラット，ウサギ，サルあるいはヒト肝細胞とのインキュベーションでは，放射能の大部分がセフィデロコルとして残存しており，主要な in vitro 代謝物として，セフィデロコルカテコール 3-メトキシが検出され，セフィデロコルの分解生成物である pyrrolidine chlorobenzamide (PCBA；セフェム骨格の C-3 側鎖) 及び aminothiazole amide aldehyde (ATAA；β-ラクタム環の開裂によって生成されるアミノチアゾール環を含む C-7 側鎖) や，PCBA の代謝物 (推定) が検出された．

非絶食下の雄性ラット及び絶食下の雌雄サルに [catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を単回静脈内投与 (投与量：30 mg/kg) した後の血漿中及び尿中代謝物を検討した結果，主に未変化体が認められ，代謝物としては，セフィデロコルカテコール 3-メトキシ，PCBA 及び PCBA の代謝物 (推定) が血漿あるいは尿中に検出された．ラット胆汁中には主にセフィデロコルカテコール 3-メトキシが検出された．

セフィデロコルによるシトクロム P450 (CYP) 1A2 及び CYP2B6 の誘導能はないと判断した．一方，CYP3A4 について，セフィデロコルは in vitro 誘導能を有することが示唆された．CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 の阻害能はないと判断した．

ラット及びサルにおける主排泄経路は，尿中排泄であった．

セフィデロコルは，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，MATE2-K，P-糖タンパク質 (P-gp) 及び乳がん耐性タンパク質 (BCRP) の基質ではなかった．一方，セフィデロコルによる OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1，OATP1B3，MATE1，MATE2-K，P-gp，BCRP あるいは胆汁酸排出トランスポーター (BSEP) の 50%阻害濃度 (IC_{50}) は 141～ > 10000 μmol/L の範囲であった．

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 化合物

2.6.4.2.1.1 非標識化合物

試験に用いたセフィデロコルナトリウム塩製剤及び代謝物の標品の名称及び供給源を表 2.6.4.2-1 に示す.

表 2.6.4.2-1 非標識化合物の名称及び供給源

名称	供給源
Cefiderocol sodium drug product	塩野義製薬
Cefiderocol catechol 3-methoxy	塩野義製薬
PCBA	塩野義製薬
ATAA sulfate	塩野義製薬

PCBA = pyrrolidine chlorobenzamide; ATAA = aminothiazole amide aldehyde

2.6.4.2.1.2 標識化合物

評価資料 4.2.2.1-01～05
概要表 2.6.5.2.1

[Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤及び [catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤は，塩野義製薬株式会社において合成された．標識化合物の特性 (比放射能，放射化学的純度，化学的純度，性状及び供給源) を表 2.6.4.2-2，表 2.6.4.2-3，表 2.6.4.2-4 及び表 2.6.4.2-5 に，標識位置を図 2.6.4.2-1 及び図 2.6.4.2-2 に示す.

表 2.6.4.2-2　[Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤の特性

ロット番号	比放射能	放射化学的純度	化学的純度	性状	供給源
[redacted]	122 kBq/mg (3.31 μCi/mg)	≥ 96.5%	≥ 98.0%	凍結乾燥粉末	塩野義製薬
[redacted]	123 kBq/mg (3.33 μCi/mg)	96.9%	99.5%	凍結乾燥粉末	塩野義製薬
[redacted]	477 kBq/mg (12.9 μCi/mg)	≥ 95.8%	≥ 98.3%	凍結乾燥粉末	塩野義製薬
[redacted]	367 kBq/mg (9.93 μCi/mg)	98.2%	99.6%	凍結乾燥粉末	塩野義製薬
[redacted]	400 kBq/mg (10.8 μCi/mg)	≥ 95.7%	≥ 98.4%	凍結乾燥粉末	塩野義製薬
[redacted]	407 kBq/mg (11.0 μCi/mg)	97.3%	99.6%	凍結乾燥粉末	塩野義製薬
[redacted]	122 kBq/mg (3.30 μCi/mg)	97.6%	99.4%	凍結乾燥粉末	塩野義製薬
[redacted]	118 kBq/mg (3.19 μCi/mg)	97.3%	98.6%	凍結乾燥粉末	塩野義製薬

表 2.6.4.2-3　[Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩の特性

ロット番号	比放射能	放射化学的純度	化学的純度	性状	供給源
[redacted]	90.7 kBq/mg (2.45 μCi/mg)	97.7%	99.2%	凍結乾燥粉末	塩野義製薬

表 2.6.4.2-4　[Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤の特性

ロット番号	比放射能	放射化学的純度	化学的純度	性状	供給源
[redacted]	124 kBq/mg (3.34 μCi/mg)	97.2%	99.0%	凍結乾燥粉末	塩野義製薬
[redacted]	148 kBq/mg (4.01 μCi/mg)	98.2%	99.2%	凍結乾燥粉末	塩野義製薬

表 2.6.4.2-5　[Catechol-^{14}C]-3 セフィデロコル 4 トシル酸 1 硫酸塩水和物の特性

ロット番号	比放射能	放射化学的純度	化学的純度	性状	供給源
[redacted]	411 kBq/mg (11.1 μCi/mg)	95.5%	98.6%	白色結晶	塩野義製薬
[redacted]	119 kBq/mg (3.22 μCi/mg)	≥ 98.4%	≥ 99.5%	結晶	塩野義製薬

図 2.6.4.2-1 [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤の標識位置

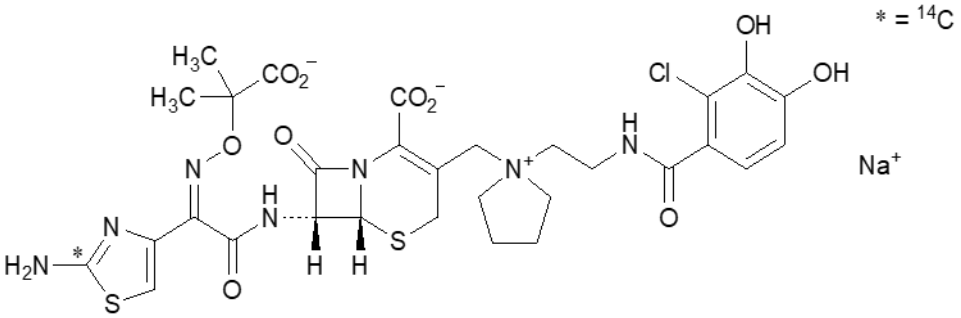
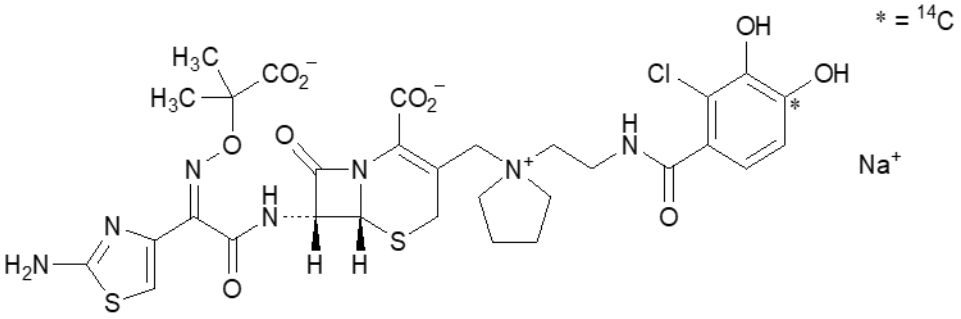


図 2.6.4.2-2 [Cathecole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤の標識位置



2.6.4.2.2 定量法

2.6.4.2.2.1 マウス，ラット及びサル血漿中セフィデロコル濃度測定法

薬物動態試験及び毒性試験において，マウス，ラット及びサル血漿中セフィデロコルを液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) で定量した．血漿試料は，除タンパク抽出後，測定した．定量下限 (LLOQ) は，試験により 0.0500～2.00 μg/mL の範囲で設定した．全ての薬物動態試験及び毒性試験用測定法 (表 2.6.4.2-6) は，定量範囲内で選択性，精度，真度及び各種条件の安定性に関してバリデートされた．なお，バリデーション試験は，GLP 又は信頼性基準下で実施した．

マウス血漿中の参照物質であるセフェピム濃度の LC/MS/MS 定量法 (表 2.6.4.2-6) は，0.500 μg/mL の LLOQ でバリデートされた．血漿試料は，除タンパク抽出後，測定した．

これらの定量法及び LLOQ は，セフィデロコル及び参照物質の動態解析に十分な選択性及び感度を示していた．

表 2.6.4.2-6 セフィデロコル及び参照物質の定量法

測定試料	測定物質	評価資料	概要表
ラット及びサル血漿	セフィデロコル	4.2.2.1-07	2.6.5.2.2
マウス血漿	セフィデロコル	4.2.2.1-08	2.6.5.2.3
ラット血漿	セフィデロコル	4.2.2.1-09	2.6.5.2.4
マウス，ラット及びサル血漿	セフィデロコル	4.2.2.1-07	2.6.5.2.5
マウス血漿	セフェピム	4.2.2.1-06	2.6.5.2.6

2.6.4.2.2.2 放射能の測定法

各種動物における生体試料及び in vitro 試験での反応溶液中における総放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) により測定し，検出下限を 10 dpm/sample (評価資料 4.2.2.3-04 及び 4.2.2.5-02)，バックグラウンド値の 2 倍 (評価資料 4.2.2.3-01，4.2.2.3-02，4.2.2.3-03 及び 5.3.2.1-01) あるいはバックグラウンド値 (評価資料 4.2.2.4-01, 4.2.2.4-02, 4.2.2.5-01, 4.2.2.5-03, 5.3.2.2-01，5.3.2.2-05，5.3.2.2-06，5.3.2.2-07 及び 5.3.2.2-08) に設定した．分布試験では，組織中放射能濃度を，イメージングプレート，蛍光撮像装置及びイメージアナライザーを用いた定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) で定量した．各種動物における生体試料あるいは組織中放射能濃度はセフィデロコルに換算して表示した．代謝物検索試験では，各種動物における生体試料あるいは in vitro 代謝物検索試験での反応溶液中におけるセフィデロコル及びその代謝物由来の放射能を，放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー (Radio-HPLC) を用いて分析した．

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラットにおける単回投与時の吸収試験

2.6.4.3.1.1 ラットにおけるセフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の用量相関性

評価資料 4.2.2.2-01
概要表 2.6.5.3.1

非絶食下の Sprague Dawley 系雄性ラットに，セフィデロコルナトリウム塩製剤を 10，30 又は 100 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときの血漿中セフィデロコル濃度を測定し，PK パラメータを求めた．なお，LLOQ は 0.100 µg/mL であった．

表 2.6.4.3-1 に示すように，10，30 及び 100 mg/kg での投与後 2 分の濃度 ($C_{2\ min}$) 及び時間 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) は用量に比例して増大し，各用量における $t_{1/2,z}$，全身クリアランス (CL_{tot}) 及び定常状態分布容積 (Vd_{ss}) はほぼ一定値を示したことから，ラットにおけるセフィデロコルナトリウム塩製剤静脈内投与後の体内動態は，10～100 mg/kg まで線形であると考えられる．

表 2.6.4.3-1　ラットにおけるセフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の血漿中セフィデロコルの PK パラメータ

PK parameters of cefiderocol	Dose (mg/kg)		
	10	30	100
$C_{2\ min}$ (μg/mL)	49.2 ± 2.6	157 ± 3	481 ± 12
$t_{1/2,z}$ (hr)	0.321 ± 0.007	0.338 ± 0.017	0.418 ± 0.024
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	19.2 ± 1.5	57.5 ± 2.4	174 ± 8
CL_{tot} (mL/hr/kg)	522 ± 41	522 ± 22	575 ± 24
Vd_{ss} (mL/kg)	206 ± 8	211 ± 3	235 ± 14

Data are expressed as the mean ± standard deviation (S.D.) of 4 rats.

2.6.4.3.2 サルにおける単回投与時の吸収試験

2.6.4.3.2.1 サルにおけるセフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の用量相関性

評価資料 4.2.2.2-02
概要表 2.6.5.3.2

非絶食下の雄性カニクイザルに，セフィデロコルナトリウム塩製剤を 10，30 又は 100 mg/kg の用量で単回静脈内投与 (2 分間定速投与)，あるいは雌性カニクイザルに 30 mg/kg の用量で単回静脈内投与 (2 分間定速投与) したときの血漿中セフィデロコル濃度を測定し，PK パラメータを求めた．なお，LLOQ は 0.100 μg/mL であった．

表 2.6.4.3-2 に示すように，10 から 100 mg/kg での投与後 5 分の濃度 ($C_{5\ min}$) 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量に比例して増大し，各用量における $t_{1/2,z}$，CL_{tot} 及び Vd_{ss} はほぼ一定値を示したことから，サルにおけるセフィデロコルナトリウム塩製剤静脈内投与後の体内動態は，10～100 mg/kg まで線形であると考えられる．また，PK パラメータに雌雄差は認められなかった．

表 2.6.4.3-2　サルにおけるセフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の血漿中セフィデロコルの PK パラメータ

PK parameters of cefiderocol	Dose (mg/kg)			
	Male			Female
	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	30 mg/kg
$C_{5\ min}$ (μg/mL)	65.2 ± 4.9	180 ± 15	570 ± 9	182 ± 42
$t_{1/2,z}$ (hr)	1.16 ± 0.13	1.19 ± 0.09	1.22 ± 0.05	1.18 ± 0.04
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	65.7 ± 4.0	207 ± 19	666 ± 34	200 ± 5
CL_{tot} (mL/hr/kg)	153 ± 9	145 ± 12	150 ± 8	150 ± 4
Vd_{ss} (mL/kg)	208 ± 13	205 ± 23	211 ± 9	203 ± 20

Data are expressed as the mean ± S.D. of 3 monkeys.

2.6.4.3.3 ラットにおけるトキシコキネティクス

2.6.4.3.3.1 ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-01
概要表 2.6.7.7.1

Sprague Dawley 系雄性及び雌性ラットにセフィデロコルナトリウム塩製剤を 250，500 又は 1000 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与 (30 分間定速投与) したラット反復静脈内投与毒性試験において，投与 1 及び 14 日目での血漿中セフィデロコル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．なお，LLOQ は 2.00 μg/mL であった．

表 2.6.4.3-3 に示すように，血漿中セフィデロコルの投与完了時の濃度 (C_0) 及び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，250～1000 mg/kg/日投与群の間で，おおむね用量に比例して増大し，性差は認められなかった．また，投与 14 日目の血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} に，反復投与による蓄積の影響は認められなかった．

表 2.6.4.3-3　セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

TK parameters of cefiderocol		Dose (mg/kg/day)					
		250		500		1000	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_0 (μg/mL)	Day 1	464	440	952	806	1830	1610
	Day 14	503	450	972	765	1980	1700
AUC_{total} (μg·hr/mL) *	Day 1	369	330	747	580	1370	1140
	Day 14	387	327	705	534	1360	1080

* Area under the plasma concentration-time curves from the start of dosing to 6 hours after the end of dosing.
Data are expressed as the mean values of 4 rats.

2.6.4.3.3.2 ラット 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-02
概要表 2.6.7.7.2

Sprague Dawley 系雄性及び雌性ラットにセフィデロコルナトリウム塩製剤を 300，1000 又は 1500 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回 1 ヵ月間反復静脈内投与 (30 分間定速投与) したラット反復静脈内投与毒性試験において，投与 1 及び 28 日目での血漿中セフィデロコル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．なお，LLOQ は 2.00 μg/mL であった．

表 2.6.4.3-4 に示すように，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，300～1500 mg/kg/日投与群の間で，おおむね用量に比例して増大し，性差は認められなかった．また，C_0 及び AUC_{total} に，反復投与による明らかな変動は認められなかった．

表 2.6.4.3-4　セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

TK parameters of cefiderocol		Dose (mg/kg/day)					
		300		1000		1500	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_0 (μg/mL)	Day 1	657	569	1810	1670	2740	2540
	Day 28	649	669	2110	2050	3110	2920
AUC_{total} (μg·hr/mL) *	Day 1	488	419	1310	1220	1950	1760
	Day 28	505	498	1470	1440	2120	1920

* Area under the plasma concentration-time curves from the start of dosing to 6 hours after the end of dosing
Data are expressed as the mean values of 4 rats.

2.6.4.3.3.3 ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-03
概要表 2.6.7.7.3

Sprague Dawley 系雄性及び雌性ラットにセフィデロコルナトリウム塩製剤を 300，1000 又は 1500 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回 3 ヵ月間反復静脈内投与 (30 分間定速投与) したラット反復静脈内投与毒性試験において，投与 1 及び 91 日目での血漿中セフィデロコル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．なお，LLOQ は 2.00 μg/mL であった．

表 2.6.4.3-5 に示すように，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，300～1500 mg/kg/日投与群の間で，おおむね用量に比例して増大し，性差は認められなかった．また，C_0 及び AUC_{total} に，反復投与による明らかな変動は認められなかった．

表 2.6.4.3-5　セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

TK parameters of cefiderocol		Dose (mg/kg/day)					
		300		1000		1500	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_0 (μg/mL)	Day 1	592	527	1850 [a]	1540	2730 [a]	2340 [a]
	Day 91	725	615	2220	2170	3490	3250
AUC_{total} (μg·hr/mL) *	Day 1	448	379	1250 [a]	1010	1920 [a]	1540 [a]
	Day 91	534	490	1600	1380	2480	2020

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 6 hours after the end of dosing.
Data are expressed as the mean values of 4 rats.
a　Mean value of 3 rats in a partial time point.

2.6.4.3.3.4 ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験—補遺

評価資料 4.2.3.2-04
概要表 2.6.7.7.4

Sprague Dawley 系雄性及び雌性ラットにセフィデロコルナトリウム塩製剤を 500 又は 750 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回 3 ヵ月間反復静脈内投与 (30 分間定速投与) したラット反復静脈内投与毒性試験において，投与 1 及び 91 日目での血漿中セフィデロコル濃度を測定し，TK

パラメータを求めた．なお，LLOQ は 2.00 μg/mL であった．

表 2.6.4.3-6 に示すように，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，500～750 mg/kg/日投与群の間で，おおむね用量に比例して増大し，性差は認められなかった．また，C_0 及び AUC_{total} に，反復投与による明らかな変動は認められなかった．

表 2.6.4.3-6　セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

TK parameters of cefiderocol		Dose (mg/kg/day)			
		500		750	
		Male	Female	Male	Female
C_0 (μg/mL)	Day 1	974	860	1280	1380
	Day 91	1040	1030	1610	1500
AUC_{total} (μg·hr/mL) *	Day 1	708	540	868	864
	Day 91	760	667	998	946

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 6 hours after the end of dosing
Data are expressed as the mean values of 4 rats.

2.6.4.3.3.5 ラット胚・胎児発生に関する試験

評価資料 4.2.3.5-02
概要表 2.6.7.12.1

Sprague Dawley 系妊娠ラットにセフィデロコルナトリウム塩製剤を 100，300 又は 1000 mg/kg/日の用量で，妊娠 6～17 日目に 1 日 1 回反復静脈内投与 (30 分間定速投与) したラット胚・胎児発生に関する試験において，妊娠 6 日目及び 17 日目での血漿中セフィデロコル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．なお，LLOQ は 2.00 μg/mL であった．

表 2.6.4.3-7 に示すように，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，100～1000 mg/kg/日投与群の間で，おおむね用量に比例して増大した．また，妊娠 17 日目における血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，いずれの用量においても妊娠 6 日目と同程度の値を示した．

表 2.6.4.3-7　セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット胚・胎児発生に関する試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

TK parameters of cefiderocol		Dose (mg/kg/day)		
		100	300	1000
		Female	Female	Female
C_0 (μg/mL)	G6 [a]	242	693	2300
	G17 [b]	249	748	2010
AUC_{total} (μg·hr/mL) *	G6 [a]	195	563	1930
	G17 [b]	195	601	1600

G = gestation day
* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 6 hours after the end of dosing
Data are expressed as the mean values of 5 pregnant female rats.
a　Day 1 of dosing
b　The last day of dosing

2.6.4.3.3.6 幼若ラット 3 週間反復皮下及び静脈内投与毒性試験

評価資料 4.2.3.5-05
概要表 2.6.7.14.1

Sprague Dawley 系雄性及び雌性幼若ラットにセフィデロコルナトリウム塩製剤を 100，300 又は 1000 mg/kg/日の用量で生後 7 日目から生後 27 日目まで反復皮下投与した幼若ラット毒性試験において，生後 7，21 及び 27 日目での血漿中セフィデロコル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．また，100，300 又は 600 mg/kg/日の用量で生後 28 日目から 48 日目まで反復静脈内投与 (1～2 分間定速投与) した幼若ラット毒性試験において，生後 28 及び 48 日目での血漿中セフィデロコル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．なお，LLOQ は 2.00 µg/mL であった．

表 2.6.4.3-8 に示すように，血漿中セフィデロコルの最高濃度 (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，100～1000 mg/kg/日投与群の内，生後 7 から 21 日の間ではおおむね用量に比例して増大し，生後 27 日目では用量比以下で増大したものの，性差は認められなかった．また，血漿中セフィデロコルの $AUC_{0\text{-}6hr}$ は，反復投与により減少する傾向を示した．

表 2.6.4.3-9 に示すように，血漿中セフィデロコルの C_0 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ は，100～600 mg/kg/日投与群の間で，おおむね用量に比例して増大し，性差は認められなかった．また，C_0 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ に反復投与による明らかな変動は認められなかった．

表 2.6.4.3-8 セフィデロコルナトリウム塩製剤の幼若ラット 3 週間反復皮下投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

TK parameters of cefiderocol		Dose (mg/kg/day)					
		100		300		1000	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_{max} (µg/mL)	Day 7 of age	154	134	391	542	1110	1150
	Day 21 of age	87.5	121	307	418	950	867
	Day 27 of age	149	188	409	468	606	605
$AUC_{0\text{-}6hr}$ (µg·hr/mL)	Day 7 of age	357	341	1000	1020	3790	3060
	Day 21 of age	153	193	370	508	1320	1300
	Day 27 of age	179	192	552	561	839	828

Data are expressed as the mean values of 4 rats.

表 2.6.4.3-9 セフィデロコルナトリウム塩製剤の幼若ラット 3 週間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

TK parameters of cefiderocol		Dose (mg/kg/day)					
		100		300		600	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_0 (μg/mL)	Day 28 of age	278	294	837	798	1780	1970
	Day 48 of age	389	321	1150	1060	2170	2220
$AUC_{0\text{-}6hr}$ (μg·hr/mL)	Day 28 of age	117	127	365	362	687	711
	Day 48 of age	172	132	465	375	904	760

Data are expressed as the mean values of 4 rats.

2.6.4.3.4 マウスにおけるトキシコキネティクス

2.6.4.3.4.1 マウス胚・胎児発生に関する試験

評価資料 4.2.3.5-03
概要表 2.6.7.12.3

ICR 系妊娠マウスにセフィデロコルナトリウム塩製剤を 500，1000 又は 2000 mg/kg/日の用量で，妊娠 6 日目から 15 日目までに 1 日 2 回反復皮下投与 (250，500 又は 1000 mg/kg b.i.d.，6時間間隔) したマウス胚・胎児発生に関する試験において，妊娠 6 日目及び 15 日目での血漿中セフィデロコル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．なお，LLOQ は 2.00 μg/mL であった．

表 2.6.4.3-10 に示すように，血漿中セフィデロコルの C_{max} 及び 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，500～2000 mg/kg/日投与群の内，妊娠 6 日目の C_{max} は，用量比以下の上昇であったが，妊娠 6 日目の AUC 並びに妊娠 15 日目の C_{max} 及び AUC はおおむね用量に比例して増大した．また，C_{max} 及び AUC に反復投与による明らかな変動は認められなかった．

表 2.6.4.3-10 セフィデロコルナトリウム塩製剤のマウス胚・胎児発生に関する試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

TK parameters of cefiderocol		Dose (mg/kg/day)		
		500	1000	2000
		Female	Female	Female
C_{max} (μg/mL)	G6 [a]	327	469	784
	G15 [b]	366	609	1340
AUC (μg·hr/mL) *	G6 [a]	580	1020	2300
	G15 [b]	654	1330	2320

* Doubled the area under the concentration-time curve in plasma from time 0 to 5 hours after the end of the first dosing
Data are expressed as the mean values of 3 to 5 pregnant female mice.

a Day 1 of dosing

b The last day of dosing

2.6.4.3.5 サルにおけるトキシコキネティクス

2.6.4.3.5.1 サル 2 週間反復静脈内投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-05
概要表 2.6.7.7.5

雄性及び雌性カニクイザルにセフィデロコルナトリウム塩製剤を 100, 300 又は 1000 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与 (1 時間定速投与) したサル反復静脈内投与毒性試験において，投与 1 及び 14 日目での血漿中セフィデロコル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．なお，LLOQ は 2.00 µg/mL であった．

表 2.6.4.3-11 に示すように，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，100～1000 mg/kg/日投与群の間で, おおむね用量に比例して増大し, 性差は認められなかった. また, C_0 及び AUC_{total} に，反復投与による明らかな変動は認められなかった．

表 2.6.4.3-11 セフィデロコルナトリウム塩製剤のサル 2 週間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

TK parameters of cefiderocol		Dose (mg/kg/day)					
		100		300		1000	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_0 (µg/mL)	Day 1	303	263	914	786	2810 [a]	2630 [a]
	Day 14	300	291	770	775	2300 [a]	2360 [a]
AUC_{total} (µg·hr/mL) *	Day 1	548	483	1700	1380	5980 [a]	4780 [a]
	Day 14	516	470	1400	1310	4370 [a]	4120 [a]

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 24 hours after the end of dosing
Data are expressed as the mean values of 3 monkeys.
a Data are expressed as the mean values of 5 monkeys.

2.6.4.3.5.2 サル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-06
概要表 2.6.7.7.6

雄性及び雌性カニクイザルにセフィデロコルナトリウム塩製剤を 100，300，600 又は 1000 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回 1 ヵ月間反復静脈内投与 (1 時間定速投与) したサル反復静脈内投与毒性試験において，投与 1，14 及び 28 日目での血漿中セフィデロコル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．なお，LLOQ は 2.00 µg/mL であった．

表 2.6.4.3-12 に示すように，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，100～1000 mg/kg/日投与群の間で, おおむね用量に比例して増大し, 性差は認められなかった. また, C_0 及び AUC_{total} に，反復投与による明らかな変動は認められなかった．

表 2.6.4.3-12　セフィデロコルナトリウム塩製剤のサル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

TK parameters of cefiderocol		Dose (mg/kg/day)							
		100		300		600		1000	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_0 (μg/mL)	Day 1	337	374	867	962	1800	1720	2810 [a]	2940 [a]
	Day 14	297	323	895	769	1710	1670	2550 [a]	2610 [a]
	Day 28	295	313	845	810	1610	1530	2450 [a]	2560 [a]
AUC_{total} (μg·hr/mL) *	Day 1	580	593	1750	1750	3750	3210	6130 [a]	5410 [a]
	Day 14	502	526	1580	1280	3150	2620	4730 [a]	4080 [a]
	Day 28	500	535	1420	1350	2850	2680	4630 [a]	4250 [a]

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 24 hours after the end of dosing
Data are expressed as the mean values of 3 monkeys.
a　Data are expressed as the mean values of 5 monkeys.

2.6.4.3.5.3 サル 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-07
概要表 2.6.7.7.7

雄性及び雌性カニクイザルにセフィデロコルナトリウム塩製剤を 100, 300 又は 1000 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回 3 ヵ月間反復静脈内投与 (1 時間定速投与) したサル反復静脈内投与毒性試験において，投与 1，42 及び 91 日目での血漿中セフィデロコル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．なお，LLOQ は 2.00 μg/mL であった．

表 2.6.4.3-13 に示すように，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，100～1000 mg/kg/日投与群の間で，おおむね用量に比例して増大し，性差は認められなかった．また，C_0 及び AUC_{total} に，反復投与による明らかな変動は認められなかった．

表 2.6.4.3-13　セフィデロコルナトリウム塩製剤のサル 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

TK parameters of cefiderocol		Dose (mg/kg/day)					
		100		300		1000	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_0 (μg/mL)	Day 1	299	300	947	943	2830 [a]	2760 [a]
	Day 42	310	323	882	812	2510 [a]	2530 [a]
	Day 91	297	308	876	850	2600 [a]	2540 [b]
AUC_{total} (μg·hr/mL) *	Day 1	519	522	1940	1790	5560 [a]	5650 [a]
	Day 42	527	499	1680	1460	4180 [a]	4290 [a]
	Day 91	503	496	1520	1470	4150 [a]	4110 [b]

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 24 hours after the end of dosing
Data are expressed as the mean values of 4 monkeys.
a　Data are expressed as the mean values of 7 monkeys.
b　Data are expressed as the mean values of 6 monkeys.

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 In vitro 試験

2.6.4.4.1.1 タンパク結合

評価資料 5.3.2.1-01
概要表 2.6.5.6.1

絶食下の ICR 系雄性マウス，Sprague Dawley 系雄性ラット，雄性カニクイザル及びヒト (男性) から採取した血漿を用いて，1～1000 μg/mL の濃度における [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルの in vitro タンパク結合率を限外ろ過法により検討した.

[Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルの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%，ヒトで 40.8%～60.4%であり，サルのタンパク結合率がヒトに類似していた. また, 4%ヒト血清アルブミン溶液, 0.08% α_1-酸性糖タンパク溶液, 1% γ-グロブリン溶液における [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルの結合率は, それぞれ 46.8%～73.7%, 0.0%～2.4%及び 3.8%～15.4%であったことから，セフィデロコルのヒトにおける主結合タンパクはアルブミンであることが明らかとなった.

2.6.4.4.1.2 血球移行性

評価資料 5.3.2.1-01
概要表 2.6.5.6.2

絶食下の ICR 系雄性マウス，Sprague Dawley 系雄性ラット，雄性カニクイザル及びヒト (男性) から採取した血液を用いて，1～1000 μg/mL の濃度における [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルの in vitro 血球移行性を検討した.

[Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルの血球移行率は, マウスで 0.0%～7.4%, ラットで 0.0%～4.0%, サルで 0.1%～5.4%，ヒトで 1.3%～5.8%であり，種差は認められず，血球移行性は低いことが示された.

2.6.4.4.2 In vivo 試験

2.6.4.4.2.1 有色ラットにおける [Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の組織分布

評価資料 4.2.2.3-01
概要表 2.6.5.5.1

非絶食下の Long Evans 系雄性ラットに，[catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときの放射能の組織 (メラニン含有組織含む) 分布を QWBA により検討した．組織中放射能濃度の BLQ は ＜0.075 μg/g (セフィデロコル換算) であった．また，血液及び血漿中放射能濃度は LSC により測定した.

放射能は多くの組織に速やかに分布し，血液及び血漿中放射能 (セフィデロコル換算，以下同様) は，投与後 5 分でそれぞれ 67.4 及び 120 μg/g を示した．投与後 5 分の組織中放射能濃度は，腎髄質が最も高く (705 μg/g)，続いて尿道球腺 (535 μg/g)，腎皮質 (220 μg/g) の順であった. 各組織中の放射能濃度は時間の経過とともに低下し, 投与後 72 時間で大部分の組織で BLQ (< 0.075 μg/g) まで低下した．投与後 336 時間で測定できた組織は，腎皮質 (0.177 μg/g) 及び大

腸粘膜 (0.151 μg/g) であったが，それらの組織中放射能濃度も投与後 840 時間には BLQ まで低下したことから，残留性は低いと考えられる．メラニンを含有するブドウ膜/網膜及び有色皮膚中放射能濃度は投与後 120 時間には BLQ となったことから，メラニン含有組織への放射能の移行性は他組織と同様であり，残留性は低いと考えられる．血漿中放射能濃度に対する脳及び脊髄などの中枢系組織中放射能濃度比は，測定できた時点において 0.005～0.021 の範囲であり，投与後 6 時間までに BLQ まで低下した．これらの結果からセフィデロコル及びその関連代謝物の血液脳関門の透過性は低いと考えられる．

2.6.4.4.2.2 雌雄アルビノラット及び雄性有色ラットにおける [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の組織分布

評価資料 4.2.2.3-02
概要表 2.6.5.5.2，2.6.5.5.3，2.6.5.5.5

非絶食下の Sprague Dawley 系雌雄ラット及び Long Evans 系雄性ラットに，[thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときの放射能の組織 (メラニン含有組織含む) 分布を QWBA により検討した．雄性アルビノラット，雌性アルビノラット及び雄性有色ラットにおける組織中放射能濃度の BLQ は，それぞれ ＜0.092，＜0.118，及び ＜0.118 μg/g (セフィデロコル換算) であった．また，血液及び血漿中放射能濃度は LSC により測定した．

Sprague Dawley 系雄性ラットにおいて，放射能は多くの組織に速やかに分布し，血液及び血漿中放射能は，投与後 5 分でそれぞれ 64.9 及び 97.8 μg/g を示した．組織中放射能濃度は，腎髄質が最も高く (426 μg/g)，続いて腎皮質 (259 μg/g)，胆管/胆汁内容物 (102 μg/g) の順であった．各組織中の放射能濃度は時間の経過とともに低下し，投与後 120 時間で約 40%の組織が BLQ (＜0.092 μg/g) まで低下し，血液，血漿，腎皮質及び腎髄質中濃度は，それぞれ 0.089，0.132，5.10 及び 2.56 μg/g であった．投与後 336 時間で測定できた組織は，腎皮質 (1.99 μg/g)，腎髄質 (1.08 μg/g)，皮膚 (0.182 μg/g) 及び尿道球腺 (0.132 μg/g) であったが，血液，血漿及びその他の組織中放射能濃度は BLQ まで低下した．投与後 840 時間においても腎皮質で放射能が検出され (0.221 μg/g)，その消失半減期は 159 時間であった．血漿中放射能濃度に対する脳及び脊髄などの中枢系組織中放射能濃度比は，測定できた時点において 0.015～0.062 の範囲であり，投与後 24 時間までに BLQ まで低下した．これらの結果からセフィデロコル及びその関連代謝物の血液脳関門の透過性は低いと考えられる．Sprague Dawley 系雌性ラット及び Long Evans 系雄性ラットにおいて，放射能の分布の傾向は Sprague Dawley 系雄性ラットと同様であったことから，セフィデロコル及びその関連代謝物の分布に性差あるいは系統差はないと考えられる．Long Evans 系雄性ラットにおけるメラニンを含有するブドウ膜/網膜及び有色皮膚中放射能濃度は，Sprague Dawley 系雄性ラットのそれらの組織中放射能濃度と同様であり，消失半減期も同程度であった．これらの結果から，メラニン含有組織へのセフィデロコル及びその関連代謝物の残留性は低いと考えられる．

2.6.4.4.2.3 ラットにおける [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤反復静脈内投与後の組織分布

評価資料 4.2.2.3-03
概要表 2.6.5.5.4

非絶食下の Sprague Dawley 系雄性ラットに，[thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復静脈内急速投与したときの放射能の組織分布を QWBA により検討した．組織中放射能濃度の BLQ は ＜0.641 μg/g (セフィデロコル換算) であった．また，血漿中放射能濃度は LSC により測定した．

反復投与後の放射能は，単回投与時と同様に多くの組織に速やかに分布した．大部分の組織は最終回投与後 5 分で C_{max} に達した．7 回，13 回及び 14 回投与後 24 時間において，放射能の蓄積が認められたが，測定した組織の約半数において 13 回及び 14 回反復投与後 24 時間の放射能濃度が同程度であったことから，多くの組織において放射能濃度は 14 回反復投与で定常状態に達していると考えられる．反復投与後の放射能の消失は緩慢であり，腎皮質及び腎髄質の消失半減期はそれぞれ 234 時間及び 176 時間であった．その他の組織においても，消失半減期はおおむね 100 時間を超えていたが，14 回反復投与後 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．反復投与により放射能の消失は緩やかになるものの，組織中放射能濃度は時間の経過とともに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 妊娠ラットにおける [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の組織分布

評価資料 4.2.2.3-04
概要表 2.6.5.7.1

非絶食下の妊娠 18 日目の Sprague Dawley 系雌性ラットに，[thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときの放射能の組織分布を QWBA により検討することで，胎盤通過性を評価した．組織中放射能濃度の BLQ は ＜ 0.172 μg/g (セフィデロコル換算) であった．また，血漿中放射能濃度は LSC により測定した．

妊娠特有組織である胎盤や卵黄嚢を含んだ母動物の全組織において，投与後 5 分で最大濃度に達した．胎盤及び卵黄嚢中放射能濃度は 46.0 及び 48.7 μg/g であり，血漿中放射能濃度 (135 μg/g) よりも低かった．また，血液脳関門を介した母動物中枢神経系組織への放射能移行はほとんどなかった．胎児の組織中放射能の C_{max} は，腎臓で 0.788 μg/g，心臓血で 0.581 μg/g，肺で 0.416 μg/g，肝臓で 0.395 μg/g，脳で 0.0966 μg/g と低く，血液胎盤関門を介した胎児への放射能の移行は限られていた．母動物及び胎児における全ての組織中放射能濃度は，投与後 48 時間で BLQ に低下あるいは，投与後 24 時間から 48 時間にかけて低下した．これらのことより，腎臓や卵黄嚢のように投与後 48 時間においても放射能が検出される組織がいくつか存在しているものの，投与後 24 時間から 48 時間までの放射能の低下が認められており，残留性は低いと考えられる．

2.6.4.4.2.5 有色ラットにおける [Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の血球移行性

評価資料 4.2.2.3-01
概要表 2.6.5.6.3

非絶食下の Long Evans 系雄性ラットに，[catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときの放射能の血球移行性を検討した.

放射能の血球移行率は投与後 6 時間まで 0%であり, セフィデロコル及びその関連代謝物の血球への移行性はなかった.

2.6.4.4.2.6 雌雄アルビノラット及び雄性有色ラットにおける [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の血球移行性

評価資料 4.2.2.3-02
概要表 2.6.5.6.4

非絶食下の Sprague Dawley 系雌雄ラット及び Long Evans 系雄性ラットに，[thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときの放射能の血球移行性を検討した.

血球移行率は，Sprague Dawley 系雄性ラット，雌性ラット及び Long Evans 系雄性ラットにおいて，投与後 120 時間までにそれぞれ 0.0%～22.9%，0.0%～30.3%及び 1.55%～32.2%の範囲で推移した．[thiazole-^{14}C]-セフィデロコル由来の放射能は血球へ移行するが，血球移行率に時間依存性がないことと，投与後 336 時間には血液中放射能濃度が検出されていないことから，血球への残留性は低いと判断した．また，血球移行性について性差や系統差はなかった.

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 In vitro 代謝試験

2.6.4.5.1.1 肝細胞を用いた in vitro 代謝

評価資料 5.3.2.2-01
概要表 2.6.5.10.1

ヒトで生成する可能性のある代謝物を検討するために，[catechol-^{14}C]-セフィデロコルを 15 µmol/L の濃度で，新鮮 ICR 系マウス肝細胞，新鮮 Sprague Dawley 系ラット肝細胞，新鮮カニクイザル肝細胞，新鮮ヒト肝細胞，凍結ニュージーランドウサギ肝細胞及び凍結ヒトプールド肝細胞と 37°C で 24 時間反応させた．代謝物検索は Radio-HPLC を用いて実施し，未変化体とその代謝物は液体クロマトグラフィー/多段階質量分析法 (LC/MS^n) により同定あるいは推定した.

ヒトあるいは動物の肝細胞と [catechol-^{14}C]-セフィデロコルのインキュベーションでは，大部分が未変化体として残存しており，in vitro 代謝物として，セフィデロコルカテコール 3-メトキシが唯一検出された．さらに，セフィデロコルの分解生成物である PCBA (セフェム骨格の C-3 側鎖) 及び ATAA (β-ラクタム環の開裂によって生成されるアミノチアゾール環を含む C-7 側鎖) 並びに PCBA の代謝物 [PCBA のメチル化体 (推定), PCBA のグルクロン酸抱合体 (推定) 及び

硫酸抱合体 (推定)，メチル化された PCBA のグルクロン酸抱合体 (推定) 及び硫酸抱合体 (推定)] が検出された．ヒト肝細胞で検出された全ての代謝物あるいは分解生成物は，1種あるいは複数種の動物肝細胞においても検出された．

2.6.4.5.2 In vivo 代謝試験

2.6.4.5.2.1 ラットにおける in vivo 代謝試験

評価資料 4.2.2.4-01
概要表 2.6.5.9.1

非絶食下の無処置ラットあるいは胆管カニュレーションを施した雄性ラットに，[catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときの血漿，尿，胆汁及び糞中の代謝物を検討した．代謝物検索は Radio-HPLC を用いて実施し，未変化体とその代謝物は LC/MS^n により同定あるいは推定した．血漿をメタノールで抽出後の放射能の総回収率は約 60%程度であり，その抽出液を代謝物検索に用いた．未抽出分については追加抽出を行い，大部分の放射能が回収された．

投与後 1 時間における血漿中放射能の主成分 (血漿中放射能の 37.8%) は未変化体であった (メタノール抽出液中放射能の 59.1%) (表 2.6.4.5-1)．血漿中に，PCBA 及び PCBA の代謝物 [メチル化された PCBA のグルクロン酸抱合体 (推定) 及び硫酸抱合体 (推定)] が血漿中放射能の 1.0%～1.3%の割合で検出された．一方，血漿中放射能の 17.0%は構造未知成分として検出された．投与された放射能の約 90%が投与後 24 時間までに尿に排泄され (2.6.5.13.1項参照)，そのうち未変化体が投与量の 76.7%を占め，PCBA (投与量の 3.2%) も検出された．また，胆管カニュレーションを施したラットから得られた胆汁及び無処置ラットから得られた糞中放射能はそれぞれ投与量の 8.86%及び 7.01%であり (2.6.4.6.1.1 項参照)，胆汁中にセフィデロコルカテコール 3-メトキシ及びセフィデロコルのメチル化体 (推定) 並びに糞中に PCBA が検出されたが，その量はそれぞれ投与量の 5.07%，1.81%及び 3.76%であった．

表 2.6.4.5-1　ラットにおける [catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の血漿，尿，胆汁及び糞中代謝物検索

Metabolites	Ratio to the Radioactivity in the Plasma (% of total radioactivity in plasma)	Ratio to the Administered Radioactivity (% of dose)		
	1 hr	Urine	Bile	Feces
Unchanged cefiderocol	37.8	76.7	0.10	0.08
PCBA	1.3	3.2	N.D.	3.76
Glucuronide of methylated PCBA	1.1	N.D.	0.32	N.D.
Sulfate of methylated PCBA	1.0	N.D.	≤ 0.16	N.D.
Cefiderocol catechol 3-methoxy	N.D.	N.D.	5.07	N.D.
Methylated cefiderocol	N.D.	N.D.	1.81	N.D.
Unknown	17.0	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.: not detected
PCBA = pyrrolidine chlorobenzamide

2.6.4.5.2.2 サルにおける in vivo 代謝試験

評価資料 4.2.2.4-02
概要表 2.6.5.9.2

絶食下の雌雄カニクイザルに，[catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときの血漿，尿及び糞中の代謝物を検討した．代謝物検索は Radio-HPLC を用いて実施し，未変化体とその代謝物は LC/MS^{n} により同定あるいは推定した．血漿を 0.001% EDTA 及び 0.1%トリフルオロ酢酸 (TFA) 含有メタノールで抽出後の放射能の総回収率は約 60%程度であり，その抽出液を代謝物検索に用いた．未抽出分については追加抽出を行い，大部分の放射能が回収された．

雄性サルの投与後 1 及び 4 時間における血漿中放射能の主成分 (それぞれ 33.7%及び 33.5%) は未変化体であった (それぞれ 0.001% EDTA 及び 0.1% TFA 含有メタノール抽出液中放射能の 56.7%及び 57.9%) (表 2.6.4.5-2)．雌性サルの投与後 1 及び 4 時間における血漿中放射能の主成分 (それぞれ 41.0%及び 39.1%) も未変化体であった (それぞれ 0.001% EDTA 及び 0.1% TFA 含有メタノール抽出液中放射能の 62.6%及び 59.9%)．雌雄において，セフィデロコルカテコール 3-メトキシ，PCBA 及びメチル化された PCBA の硫酸抱合体 (推定) が検出されたが，いずれも血漿中放射能の約 5%以下であった．さらに，雄性サルの投与後 1 及び 4 時間において，それぞれ血漿中放射能の 18.8%及び 14.9%が未知成分として検出され，雌性サルの投与後 1 及び 4 時間において，それぞれ血漿中放射能の 16.2%及び 16.9%が未知成分として検出された．雄性及び雌性サルに投与された放射能のそれぞれ 86.0%及び 63.1%が尿に排泄され (2.6.4.6.2.1 項参照)，未変化体がそれぞれ投与量の 53.2%及び 30.8%を占めた．雄性及び雌性サルの尿に，PCBA は投与量の約 20%，また 2 種のメチル化された PCBA の硫酸抱合体 (推定) の総和は，それぞれ投与量の 9.96%及び 7.13%検出された．その他の代謝物は雌雄において投与量の約 2%以下であった．

雄性及び雌性サルに投与された放射能のそれぞれ 6.15%及び 9.92%が糞に排泄され (2.6.4.6.2.1 項参照)，PCBA がそれぞれ投与量の 2.64%及び 4.97%を占めた．検出された代謝物や分解生成物に性差はなかった．

なお，血漿，尿及び糞のブランクサンプルに [catechol-^{14}C]-セフィデロコルを添加後，PCBA が検出されることから，[catechol-^{14}C]-セフィデロコル投与後の PCBA の存在比率を過大評価し，未変化体の存在比率は過小評価している可能性が考えられるものの，その状況下においても，血漿中及び尿中では未変化体が大部分を占めていた．

表 2.6.4.5-2 サルにおける [Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の血漿，尿及び糞中代謝物検索

Metabolites	Ratio to the Radioactivity in the Plasma (% of total radioactivity in plasma)				Ratio to the Administered Radioactivity (% of dose)			
	Male		Femal		Urine		Feces	
	1 hr	4 hr	1 hr	4 hr	Male	Female	Male	Female
Unchanged cefiderocol	33.7	33.5	41.0	39.1	53.2	30.8	0.02	0.12
PCBA	1.91	BLQ	2.63	BLQ	16.2	19.8	2.64	4.97
Two types of sulfate of methylated PCBA	2.41	4.88	2.48	5.08	9.96	7.13	N.D.	N.D.
Cefiderocol catechol 3-methoxy	2.12	2.83	1.06	2.86	N.D.	N.D.	0.07	0.21
Unknown	18.8	14.9	16.2	16.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

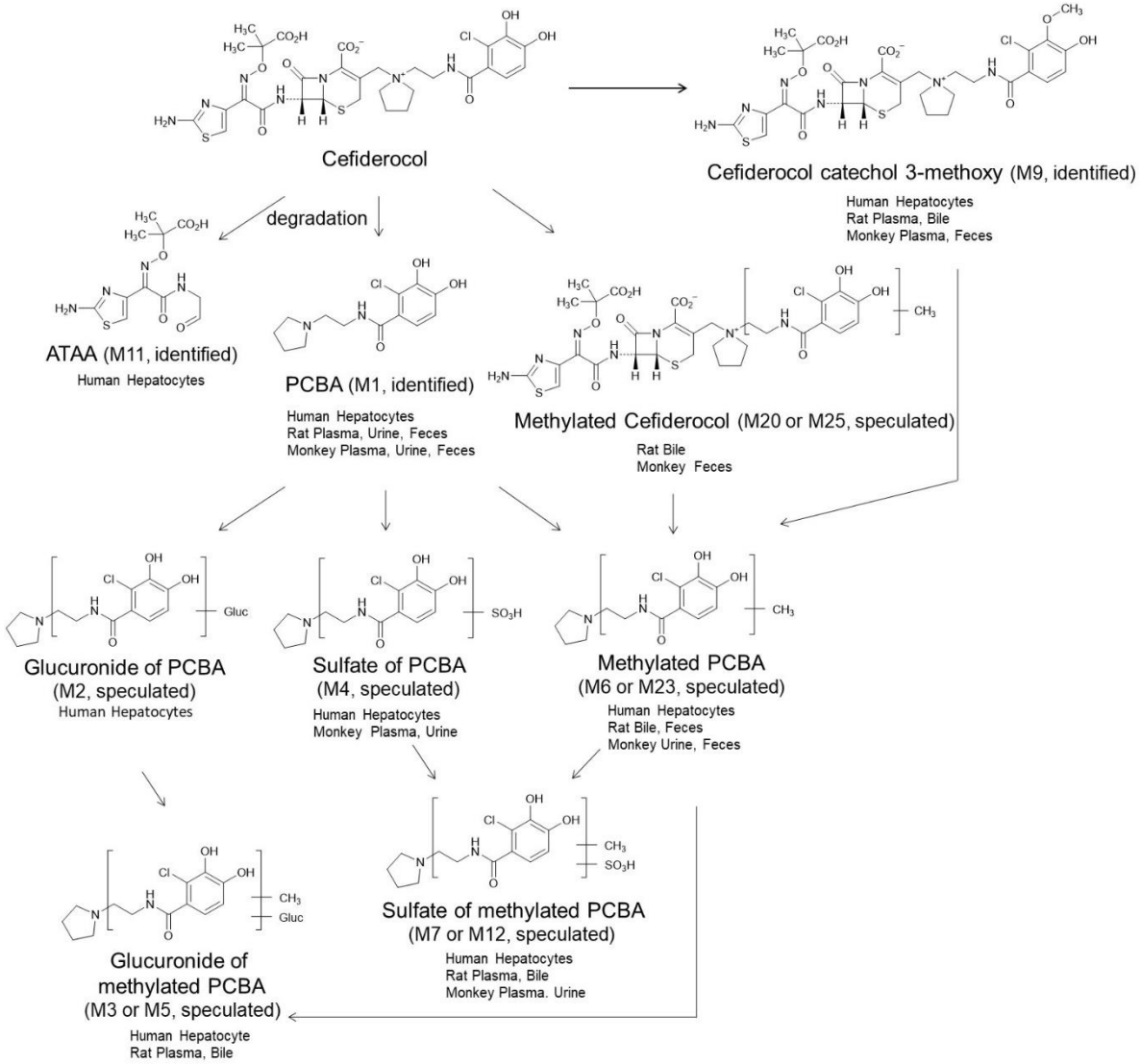
N.D.: not detected
PCBA = pyrrolidine chlorobenzamide; BLQ = below the lower limit of quantification

2.6.4.5.3 推定代謝経路

概要表 2.6.5.11

セフィデロコルはほとんど代謝を受けないが，セフィデロコルのヒト in vitro 代謝物，ラット及びサルにおける in vivo 代謝物の検索結果から推定したセフィデロコルの主な代謝経路 (PCBA や ATAA への分解も含む) を図 2.6.4.5-1 に示す.

図 2.6.4.5-1 セフィデロコルの推定代謝経路



PCBA = pyrrolidine chlorobenzamide; ATAA = aminothiazole amide aldehyde

2.6.4.5.4 薬物代謝酵素の誘導及び阻害

2.6.4.5.4.1 ヒト CYP 酵素に対するセフィデロコルの誘導作用

評価資料 5.3.2.2-03，5.3.2.2-04
概要表 2.6.5.12.2，2.6.5.12.3

セフィデロコルの CYP 誘導能を評価するため, 凍結ヒト肝細胞 (3 ロット) を用いて, セフィデロコル (濃度:30～3000 μmol/L) を 72 時間曝露した後の CYP1A2, CYP2B6 あるいは CYP3A4 のメッセンジャーRNA (mRNA) 発現量並びに CYP1A2，CYP2B6 あるいは CYP3A4/5 の酵素活性を測定した.

CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加は, それぞれ最大で媒体対照の 5.46, 2.55 及び 4.15 倍，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 の酵素活性の増加はそれぞれ最大で媒体対照の 1.63，1.59 及び 3.82 倍であった．これらの誘導作用は各 CYP 分子種の陽性対照による

誘導作用の 20%未満であり，また，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．

CYP3A4 の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，セフィデロコルの CYP3A4 誘導能を追加評価するため，複数の陽性対照の in vitro 誘導パラメータを取得済みである凍結ヒト肝細胞 (3 ロット) を用いて，セフィデロコル (濃度：10～3000 µmol/L) を 72 時間曝露した後の CYP3A4 の mRNA 発現量を測定した．

セフィデロコル (濃度：10～3000 µmol/L) を凍結ヒト肝細胞に 72 時間曝露した結果，細胞毒性は，3000 µmol/L までほとんど認められなかった．

各肝細胞ロットにおける CYP3A4 の mRNA 発現量は，媒体対照を処理した細胞と比較して，濃度依存的に増加した．3000 µmol/L における誘導倍率は，各肝細胞ロット (HC10-49，HC10-50 及び HC7-25) で，媒体対照の 13.3，12.2 及び 45.4 倍であり，陽性対照 (Rifampicin [20 µmol/L]) の 65.3%，15.8%及び 69.1%であった (2.6.5.12.3 項参照)．これらの結果から，セフィデロコルは in vitro CYP3A4 誘導能を有することが示唆されたため，誘導パラメータを算出した結果，CYP3A4 の最大誘導作用 (E_{max}) 及び最大効果の 50%の効果をもたらす濃度 (EC_{50}) は，それぞれ 12.4～45.7 及び 437～1310 µmol/L であった．

2.6.4.5.4.2 ヒト CYP 酵素に対するセフィデロコルの阻害作用

評価資料 5.3.2.2-02
概要表 2.6.5.12.1

セフィデロコルの CYP 阻害能を評価するため，ヒト肝ミクロソームを用いて，ヒト CYP 分子種 [CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 あるいは CYP3A4 (3 種の基質)] の典型的基質代謝活性に対するセフィデロコル (濃度：13.3～1330 µmol/L，CYP2C8 のみ 133～5320 µmol/L) の可逆的阻害作用を検討した．また，同じ濃度範囲のセフィデロコルをヒト肝ミクロソームとともに 30 分プレインキュベーションした後，各 CYP 分子種の典型的基質代謝活性を測定することでセフィデロコルの時間依存的阻害作用を検討した．

セフィデロコルの CYP に対する可逆的阻害作用の IC_{50} は，> 1330 µmol/L (CYP2C8 のみ 5320 µmol/L) であった．

また，評価した全ての分子種において，時間依存的阻害作用は認められなかった．

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラットにおける排泄試験

2.6.4.6.1.1 ラットにおける [Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の尿，糞及び胆汁中排泄

評価資料 4.2.2.5-01
概要表 2.6.5.13.1，2.6.5.14.1

非絶食下の無処置又は胆管カニュレーションを施した Sprague Dawley 系雄性ラットに，[catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときの尿，糞及び胆汁中放射能排泄について検討した．

無処置ラットにおける投与後 168 時間までの累積尿及び糞中排泄率は，それぞれ投与量の90.2%及び 7.01%であり，放射能の総回収率は 98.65%であった．胆管カニュレーションを施したラットにおける投与後 96 時間までの累積尿, 胆汁及び糞中排泄率は, それぞれ投与量の 87.1%, 8.86%及び 1.62%であり，放射能の総回収率は 99.71%であった．これらの結果から，セフィデロコル及びその関連代謝物は，ラットにおいて主として尿中に排泄されることが示された．

2.6.4.6.1.2 授乳ラットにおける [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の乳汁移行性

評価資料 4.2.2.5-02
概要表 2.6.5.7.2

非絶食下の Sprague Dawley 系授乳雌性ラットに，[thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときのセフィデロコル及びその関連代謝物の乳汁移行性を検討した．

授乳ラットの乳汁中放射能は投与後 5 分から検出され，血漿中放射能濃度対する乳汁中放射能濃度比は 0.0159 であった．その後時間とともに上昇し，投与後 1 及び 6 時間でそれぞれ 0.835 及び 1.71 に達したが，投与後 24 時間で 0.535 にまで低下した．以上の結果から，乳汁移行性は認められるが，投与後 24時間の乳汁中放射能濃度は，投与後 1 時間で示した C_{max} の約 4%にまで低下したことから，残留の可能性は低いことが示唆された．

2.6.4.6.2 サルにおける排泄試験

2.6.4.6.2.1 サルにおける [Catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の尿及び糞中排泄

評価資料 4.2.2.5-03
概要表 2.6.5.13.2

絶食下の雌雄カニクイザルに，[catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときの尿及び糞中放射能排泄について検討した．

雄性及び雌性サルにおける投与後 168 時間までの累積尿中排泄率は, それぞれ投与量の 86.0% 及び 63.1%であり, 投与後 168 時間までの累積糞中排泄率は, それぞれ投与量の 6.15%及び 9.92% であった．このときの放射能の総回収率はそれぞれ 96.7%及び 81.0%であった．これらの結果から，[catechol-^{14}C]-セフィデロコル由来の放射能の排泄経路に性差はなく，サルにおいて主として尿中に排泄されることが示された．

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 ヒトトランスポーターに対するセフィデロコルの基質評価

評価資料 5.3.2.2-05，5.3.2.2-06，5.3.2.2-07
概要表 2.6.5.15.1，2.6.5.15.2

セフィデロコルが P-gp に対する基質であるか否かを検討するために，Caco-2 細胞 (ヒト結腸癌由来株化細胞 : P-gp 及び BCRP が発現している) を用いて，[thiazole-^{14}C]-セフィデロコル (濃度：50，100 及び 300 μmol/L) の膜透過性を評価した．

その結果，[thiazole-^{14}C]-セフィデロコルの細胞の頂側膜側 (管腔側) から基底膜側 (血管側) への見かけの膜透過係数 (P_{app}) に対する基底膜側から頂側膜側へのP_{app}の比率 (Efflux ratio) は，1.0～1.5 であることから，本邦の薬物相互作用ガイドライン [1] の判断基準 (Efflux ratio≥2) に基づき，セフィデロコルは P-gp の基質ではないと判断した．また，Caco-2 細胞には BCRP も存在していることから，セフィデロコルは BCRP の基質でもないと考えられる．セフィデロコルが OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K の基質であるか否かを検討するために，HEK293 細胞 (ヒト胎児腎臓由来株化細胞：対照細胞) 及び OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞における [thiazole-^{14}C]-セフィデロコル (濃度：100 μmol/L) の細胞内取り込み量を評価した．なお，本邦の薬物相互作用ガイドライン [1] に基づき，取り込み活性比 (トランスポーター発現細胞の取り込み量/対照細胞における取り込み量) ≥ 2 かつ典型的阻害剤による取り込みの阻害が認められた場合，当該トランスポーターの基質であると判断した．

その結果，セフィデロコルの OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 又は MATE-2K 発現細胞における取り込み量は対照細胞と同程度であり，一部取り込み活性比 ＞ 2 を示した時点があったが，典型的阻害剤による取り込みの阻害は認められなかった．したがって，セフィデロコルは OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと判断した．

2.6.4.7.2 ヒトトランスポーターに対するセフィデロコルの阻害評価

評価資料 5.3.2.2-07，5.3.2.2-08
概要表 2.6.5.15.3

セフィデロコルの OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B1，OATP1B3，MATE1，MATE2-K，P-gp，BCRP あるいは BSEP に対する阻害作用を検討するために，トランスポーター発現 HEK293 細胞，Caco-2 細胞あるいは BSEP 発現ベシクルを用いて，各トランスポーターの典型的基質の輸送に及ぼすセフィデロコルの影響を評価した．

OAT1，OAT3 及び OCT2 を介した典型的基質輸送に対するセフィデロコルの阻害作用を 30000 μmol/L までの濃度範囲で評価し，他のトランスポーターについては，10000 μmol/L までの濃度範囲で評価した．

P-gp 又は BSEP を介した典型的基質輸送に対するセフィデロコルの阻害作用を評価した結果，IC_{50} は ＞10000 μmol/L であった (表 2.6.4.7-1)．

OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B1，OATP1B3，MATE1，MATE2-K 又は BCRP を介した典型的基質輸送に対するセフィデロコルの阻害作用を評価した結果，セフィデロコルの各種トランスポーターに対する IC_{50} は，141～4850 μmol/L であった．

表 2.6.4.7-1 セフィデロコルによる各トランスポーター阻害作用のまとめ

Transporter	Assay system	Substrate (concentration)	IC_{50} (μmol/L)
OAT1 [a]	OAT1-expressing HEK293 cells	[^{3}H] *p*-Aminohippuric acid (1 μmol/L)	141
OAT3 [a]	OAT3-expressing HEK293 cells	[^{3}H] Estrone-3-sulfate ammonium salt (0.05 μmol/L)	292
OCT1 [b]	OCT1-expressing HEK293 cells	[^{14}C] Metformin (10 μmol/L)	1550
OCT2 [a]	OCT2-expressing HEK293 cells	[^{14}C] Metformin (10 μmol/L)	2170
OATP1B1 [b]	OATP1B1-expressing HEK293 cells	[^{3}H] Estradiol 17β-D-glucuronide (0.05 μmol/L)	4850
OATP1B3 [b]	OATP1B3-expressing HEK293 cells	[^{3}H] Estradiol 17β-D-glucuronide (0.05 μmol/L)	2570
MATE1 [b]	MATE1-expressing HEK293 cells	[^{14}C] Metformin (10 μmol/L)	4730
MATE2-K [b]	MATE2-K-expressing HEK293 cells	[^{14}C] Metformin (10 μmol/L)	1230
P-gp [b]	Caco-2 cells	[^{3}H] Digoxin (1 μmol/L)	> 10000
BCRP [b]	Caco-2 cells	[^{3}H] Estrone-3-sulfate ammonium salt (0.1 μmol/L)	4700
BSEP [b]	BSEP expressing vesicles	[^{3}H] Taurocholic acid (2 μmol/L)	> 10000

a Tested maximum concentration is 30000 μmol/L.
b Tested maximum concentration is 10000 μmol/L.

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当しない.

2.6.4.9 考察及び結論

セフィデロコルナトリウム塩製剤をラット及びサルに単回静脈内投与したときの血漿中セフィデロコルの PK パラメータは，10～100 mg/kg の範囲で線形であることが示された．セフィデロコルナトリウム塩製剤をラット及びサルに反復静脈内投与したときの TK パラメータは，それぞれ 100～1500 mg/kg/日及び 100～1000 mg/kg/日の範囲でおおむね線形であることが示された．セフィデロコルナトリウム塩製剤を妊娠マウスに反復皮下投与したときの血漿中セフィデロコルの AUC は，500～2000 mg/kg/日 (250～1000 mg/kg b.i.d) の範囲でおおむね線形であることが示された．セフィデロコルナトリウム塩製剤を生後 28 日目から生後 48 日目までの間，幼若ラットに反復静脈内投与したときの血漿中セフィデロコルの TK パラメータは，100～600 mg/kg/日の範囲でおおむね線形であり，セフィデロコルナトリウム塩製剤を生後 7 日目から生後 21 日目までの間，幼若ラットに反復皮下投与したときの TK パラメータは，100～1000 mg/kg/日の範囲でおおむね線形であることが示された．幼若ラット皮下投与時の $AUC_{0\text{-}6hr}$ が反復投与により減少した以外に，反復投与による TK パラメータへの影響はなかった．

セフィデロコルはセフェム骨格の C-3 位側鎖にカテコール基が結合した β-ラクタム環構造を有している．セフェム骨格の C-3 位側鎖の C-N 結合 (アミド結合部分あるいは四級ピロリジン塩部分) が分解することが予想されていたので，分子中のチアゾール環に放射性標識したセフィデロコル ([thiazole-^{14}C]-セフィデロコル) と分子中のカテコール基に放射性標識したセ

フィデロコル ([catechol-^{14}C]-セフィデロコル) の 2 種類を準備し，それぞれ薬物動態学的評価に用いた．ラットに [catechol-^{14}C]- あるいは [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を単回静脈内投与したときの放射能は全身に広く分布し，放射性標識したセフィデロコルの放射能の分布パターンは両標識体で同等であった．しかし，[thiazole-^{14}C]-セフィデロコル由来の放射能は，[catechol-^{14}C]-セフィデロコル由来の放射能と比較し，体内からの消失が遅かったことから，残留のリスクに配慮した評価を行うために，反復投与後の分布を調べる試験は [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルを用いて実施した．ラットに [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 1日 1 回 14 日間反復静脈内投与したときの放射能は全身に広く速やかに分布し，反復投与により放射能濃度は全ての組織において増大していたが，14 回投与以内に定常状態に達することが示唆された．14 回投与後の放射能は時間とともに徐々に低下し，14 回投与後 840 時間では検出されないか，BLQ 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残留しないことが明らかになった. 有色ラットにおいて, [catechol-^{14}C]- あるいは [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を単回静脈内投与後のメラニン含有組織へのセフィデロコル及びその関連代謝物の結合性はほとんどないことが示された．妊娠ラットにおいて，胎盤や卵黄嚢のような受胎産物中の放射能濃度は投与後 5 分で最大に達したが，胎児中放射能濃度は母動物中血漿よりも低く，時間とともに低下した．そのことから，セフィデロコル及びその関連代謝物は血液胎盤関門を通過して胎児へ移行するものの，その量は限られていると考えられた．授乳ラットにおいて，放射能は授乳ラット中の乳汁に移行したが，乳汁中放射能濃度は時間とともに低下したことから，乳汁中へのセフィデロコル及びその関連代謝物の残留性は低いと判断した.

雄性ラット, 雄性及び雌性サルに [catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を単回静脈内投与したときの尿中放射能排泄率は，それぞれ投与量の 90.2%，86.0%及び 63.1%であった. このことから, 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った. 同様に, ヒトに [catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を単回静脈内投与したときの尿中放射能排泄率は，投与量の 98.59%であり，主排泄経路は尿中排泄であった.

ラット及びサルに [catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤投与後の in vivo 代謝物検索を実施した結果，血漿及び尿中では，主に未変化体が検出された．セフィデロコルの分解生成物である PCBA (セフェム骨格の C-3 側鎖) がラット及びサルの血漿並びに尿中に検出された．メチル化された PCBA の硫酸抱合体 (推定) はラット及びサルの血漿並びにサルの尿中に検出された．胆汁中及び糞中排泄は消失経路としてマイナーであるものの，セフィデロコルカテコール 3-メトキシがラット胆汁中に検出され，PCBA がラット及びサル糞中に検出された. ヒトに [catechol-^{14}C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を単回静脈内投与したとき, セフィデロコルは血漿中放射能の AUC に対して 92.27%を占め，さらに投与量の 90.57%が未変化体として尿中に排泄された．この結果から，セフィデロコルは肝代謝酵素により代謝を受けにくい化合物であることが示され，さらに，本邦の非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス [2] に基づき，代謝物に関するさらなる安全性評価は不要と判断した．また，セフィデロコルの消失

に関する代謝の寄与が 10%未満であることから本邦の薬物相互作用 (DDI) ガイドライン [1] に基づき，責任代謝酵素の同定は実施しなかった．投与量の 90.57%が未変化体として尿中に排泄されたことから，セフィデロコルの消失において肝取り込みトランスポーターの寄与は小さく，肝取り込みトランスポーター阻害剤と併用投与してもセフィデロコルの PK パラメータに対する影響はないと考えられる．

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において, セフィデロコルによる CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 に対する可逆的あるいは時間依存的な阻害はなかった．ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において，セフィデロコルによる 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 酵素の陽性対照による誘導作用の 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．CYP3A 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，複数の陽性対照薬 (rifampicin，phenytoin，carbamazepine，troglitazone，pioglitazone，pleconaril，nifedipine 及び rosiglitazone) の in vitro 誘導パラメータを取得済みである肝細胞ロットを用いて追加評価を行った．その結果，mRNA 発現量はセフィデロコルの濃度依存的に増加し，媒体対照の 2 倍を超えたことから, 申請用法用量である 2 g, 3 時間定速静脈内投与条件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，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．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 DDI 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).

In vitro トランスポーター阻害試験において, セフィデロコルによる OATP1B1, MATE1, P-gp, BCRP 及び BSEP の IC_{50} は 4700 µmol/L よりも高かった．セフィデロコルによる OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B3 及び MATE2-K の IC_{50} は，それぞれ 141，292，1550，2170，2570 及び 1230 µmol/L であった．申請用法用量である 2 g，3 時間定速静脈内投与条件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 の可能性があることが示唆された (表 2.6.4.9-1)．OAT1，OAT3 及び MATE2-K に対する基質の PK パラメータにおけるセフィデロコルの阻害効果を調べるために臨床 DDI 試験を実施した (2.7.2.2.5 項参照)．フロセミド (OAT1 及び OAT3 の基質) あるいはメトホルミン (OCT1，OCT2，MATE1 及び MATE2-K の基質) の PK パラメータは，セフィデロコルと併用投与することによって臨床的に有意な変化を示さなかった．

In vitro トランスポーター基質試験において, セフィデロコルは OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K，P-gp 及び BCRP の基質ではなかった．したがって，これらのトランスポーター阻害剤と併用投与しても，セフィデロコルの PK パラメータに対する影響はないと考えられる．

結論として，セフィデロコルは幅広い投与量において線形性が確認され，投与後は速やかに全身に分布し，主に未変化体として尿中に排泄され，体内には残留しないと考えられる．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．

表 2.6.4.9-1　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

$C_{max,u}$ = 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 (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	$f_{u,p} \times C_{max,plasma}$

N/A: not applicable
a Maximum concentration in plasma (unbound + bound)
b Unbound fraction in plasma
c Maximum concentration in plasma (unbound)

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な場所に記載した.

2.6.4.11 参考文献

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.
2. 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 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. 平成 22 年 2 月 19 日.