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

2.6.6 毒性試験の概要文

塩野義製薬株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 7
2.6.6.1 まとめ 7
2.6.6.2 単回投与毒性試験 11
2.6.6.2.1 ラット単回静脈内投与毒性試験 11
2.6.6.2.2 サル単回静脈内投与毒性試験 11
2.6.6.3 反復投与毒性試験 12
2.6.6.3.1 ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験 12
2.6.6.3.2 ラット 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 14
2.6.6.3.3 ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 16
2.6.6.3.4 ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (補遺) 19
2.6.6.3.5 サル 2 週間反復静脈内投与毒性試験 20
2.6.6.3.6 サル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 22
2.6.6.3.7 サル 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 24
2.6.6.4 遺伝毒性試験 26
2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 26
2.6.6.4.2 ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 27
2.6.6.4.3 マウスリンフォーマ試験 (MLA) 27
2.6.6.4.4 ほ乳類培養細胞を用いた HPRT 遺伝子突然変異試験 28
2.6.6.4.5 ラットの小核試験 28
2.6.6.4.6 ラットを用いたコメットアッセイ 29
2.6.6.5 がん原性試験 29
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 29
2.6.6.6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 29
2.6.6.6.2 ラット胚・胎児発生に関する試験 30
2.6.6.6.3 ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定のための予備試験 32
2.6.6.6.4 マウス胚・胎児発生に関する試験 33
2.6.6.6.5 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 35
2.6.6.6.6 幼若ラットにおける 3 週間反復皮下及び静脈内投与毒性試験 36
2.6.6.7 局所刺激性試験 39
2.6.6.8 その他の毒性試験 39
2.6.6.8.1 モルモット抗原性試験 39
2.6.6.8.2 調製検体溶液の色調に関する予備検討 40
2.6.6.8.3 尿試験紙検査に及ぼす影響 41
2.6.6.8.4 不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験 41
2.6.6.8.5 有色ラット光毒性試験 43
2.6.6.8.6 In vitro 溶血性試験 43

2.6.6.9 考察及び結論 43
2.6.6.9.1 赤血球及び関連パラメータの減少 44
2.6.6.9.2 嘔吐 45
2.6.6.9.3 局所刺激性 45
2.6.6.9.4 腎臓の近位尿細管におけるヒアリン小滴 45
2.6.6.9.5 盲腸の拡張 46
2.6.6.9.6 遺伝毒性 46
2.6.6.9.7 生殖発生毒性 46
2.6.6.9.8 抗原性 47
2.6.6.9.9 光毒性 47
2.6.6.9.10 結論 47
2.6.6.10 図表 54
2.6.6.11 参考文献 54

表

表 2.6.6.1-1 重要なセフィデロコルナトリウム塩製剤の毒性試験一覧 7
表 2.6.6.2-1 セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット単回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 11
表 2.6.6.2 -2 セフィデロコルナトリウム塩製剤のサル単回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 12
表 2.6.6.3-1 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 14
表 2.6.6.3-2 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 2.6.6.3-3 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 18
表 2.6.6.3-4 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(補遺) における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 20
表 2.6.6.3-5 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 22
表 2.6.6.3-6 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 23
表 2.6.6.3-7 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 26
表 2.6.6.6-1 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 32
表 2.6.6.6-2 セフィデロコルナトリウム塩製剤のウサギ胚・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 33
表 2.6.6.6-3 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 35
表 2.6.6.6-4 セフィデロコルナトリウム塩製剤の幼若ラットにおける反復皮下投与毒性試験 (コホート 1) における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 38
表 2.6.6.6-5 セフィデロコルナトリウム塩製剤の幼若ラットにおける反復静脈内投与毒性試験 (コホート 2) での血漿中セフィデロコルの TK パラメータ 39
表 2.6.6.8-1 不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験の結果一覧 42
表 2.6.6.9-1 実施した毒性試験の結果概略 48
表 2.6.6.9-2 セフィデロコルナトリウム塩製剤の単回及び反復投与毒性試験における血漿中曝露量及び臨床との曝露比 53
表 2.6.6.9-3 セフィデロコルナトリウム塩製剤の生殖発生毒性試験における血漿中曝露量及び臨床との曝露比 54

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ASA	active systemic anaphylaxis	能動全身アナフィラキシー
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
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration postdose	時間 0 から投与後の濃度測定可能な最終時間までの濃度－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 postdose	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
BGG	bovine γ globulin	ウシγグロブリン
b.i.d.	twice per day (bis in die)	1 日 2 回
C_0	concentration at the completion of dosing	投与完了時の濃度
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
F0	parent generation	親世代
F1	first filial generation	次世代
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
HPRT	hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	(医薬品規制調和国際会議)
LC/MS/MS	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
MLA	mouse lymphoma *Tk* gene mutation assay	マウスリンフォーマ試験
MNIE	micronucleated immature erythrocytes	幼若赤血球中の小核を有する細胞
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	no observed effect level	無影響量
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
q.d.	once daily (quaque die)	1 日 1 回

略号	英語	日本語
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
S9 mix	metabolic activation system	代謝活性化系
TG	triglyceride	トリグリセリド
t.i.d.	three times daily (ter in die)	1 日 3 回
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

セフィデロコルナトリウム塩製剤の安全性評価に関し，下表に示すラット及びサルを用いた反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，ラット，マウス及びウサギを用いた生殖発生毒性試験 (幼若ラットを用いた反復投与毒性試験を含む) 並びにその他の毒性試験を重要な試験として実施した．実施した重要な毒性試験の一覧を表 2.6.6.1-1 に示した．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．

表 2.6.6.1-1　重要なセフィデロコルナトリウム塩製剤の毒性試験一覧

Study Type and Duration	Route of Administration	Test System	GLP
Single-dose Toxicity	Intravenous	Rat	No
Repeat-dose Toxicity			
2 weeks	Intravenous	Rat, Monkey	Yes
1 month	Intravenous	Rat, Monkey	Yes
3 months	Intravenous	Rat, Monkey	Yes
3 months (supplement)	Intravenous	Rat	Yes
Genotoxicity			
Reverse mutation test	In vitro	Bacteria	Yes
Chromosomal aberration test	In vitro	Human lymphoblast cell (TK6)	Yes
Mouse lymphoma *Tk* gene mutation assay	In vitro	Mouse lymphoma cell (L5178Y $tk^{+/-}$ 3.7.2C)	Yes
Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase gene mutation assay	In vitro	Chinese hamster lung cell (V79)	Yes
Micronucleus test	Intravenous	Rat	Yes
Comet assay	Intravenous	Rat	Yes
Reproductive and Developmental Toxicity			
Fertility and early embryonic development	Intravenous	Rat	Yes
Preliminary embryo-fetal development	Intravenous	Rabbit	No
Embryo-fetal development	Intravenous	Rat	Yes
	Subcutaneous	Mouse	Yes
Prenatal and postnatal development, including maternal function	Intravenous	Rat	Yes
3-week repeated dose toxicity study in juvenile rats	Subcutaneous Intravenous	Rat	Yes
Other Toxicity Studies			
Antigenicity	Subcutaneous Intravenous	Guinea pig	Yes
Phototoxicity	Intravenous	Rat	Yes
Hemolysis assays	In vitro	Blood of rat, monkey, rabbit, and human	No
Assays for effects of various factors on solution color [a]	In vitro	−	No
Assays for effect on urinary test paper	In vitro	−	No

Study Type and Duration	Route of Administration	Test System	GLP
Reverse mutation tests of impurities	In vitro	Bacteria	Yes/No [b]

a Cefiderocol sodium was used in this study. In all the other studies, the cefiderocol sodium drug product was used.

b Some studies were not conducted in compliance with GLP.

単回投与毒性試験

ラット単回静脈内投与毒性試験 [投与量：2000 mg/kg (1 日 1 回，以下 q.d.) 及び 1000 mg/kg (1日 2 回，以下 b.i.d.)] では，2000 mg/kg (q.d.) 投与群の 8 例中 5 例において，痙攣や呼吸異常が認められた後に死亡した．1000 mg/kg (b.i.d.) 投与群では，死亡及び瀕死は発生せず，急性症状も認められなかった．

サルについて，本薬を用いた独立した単回投与毒性試験は実施しなかったが，急性症状は反復投与毒性試験における投与初日の成績をもとに評価した．

本薬を用いたサル 2 週間反復静脈内投与毒性試験 [投与量:100, 300 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)], サル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 [投与量：100，300，600 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] 及びサル 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 [投与量:100, 300 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] において，最高用量である 1000 mg/kg まで投与初日に死亡及び瀕死は発生しなかったが，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．

反復投与毒性試験

ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験 [投与量：250，500 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] では，いずれの用量においても毒性は認められず，無毒性量 (NOAEL) は 1000 mg/kg/日と判断した．

ラット 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 [投与量:300, 1000 及び 1500 mg/kg/日 (q.d.)] では，いずれの用量においても毒性は認められず，NOAEL は 1500 mg/kg/日と判断した．

ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 [投与量:300, 1000 及び 1500 mg/kg/日 (q.d.)] では，1000 mg/kg/日以上の投与群において痙攣及びそれに続く死亡が認められた. 300～1000 mg/kg/日の用量における痙攣の発現を精査するため, ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (補遺) [投与量：500 及び 750 mg/kg/日 (q.d.)] を実施した．補遺試験では痙攣や死亡は認められず，ラットに 3 ヵ月静脈内投与した際の NOAEL は 750 mg/kg/日と判断した．

サル 2 週間反復静脈内投与毒性試験 [投与量：100，300 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] では，1000 mg/kg/日投与群において補正 QT 間隔 (QTc) の延長及び投与部位の局所刺激性が認められた．NOAEL は 300 mg/kg/日と判断した．

サル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 [投与量：100，300，600 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] では，600 mg/kg/日以上の投与群において QTc の延長が，1000 mg/kg/日投与群において嘔吐及び赤血球数及び関連パラメータ並びに血小板数の低値が認められた．NOAEL は 300 mg/kg/日と判断した．

サル 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 [投与量：100，300 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] では，1000 mg/kg/日投与群において嘔吐，並びに QT 間隔及び QTc の延長が，300 mg/kg/日以上の投与群において赤血球数及び関連パラメータの低下，並びに投与部位の局所刺激性が認められた．

NOAEL は 100 mg/kg/日と判断した.

遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験，Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) 遺伝子突然変異試験，ラット骨髄細胞を用いる in vivo 小核試験及びラットコメットアッセイは陰性であった．一方，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，代謝活性化系 (S9 mix) 非存在下での 24 時間連続処理の 233 及び 389 µg/mL の濃度で陽性であった．また，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 (MLA) では S9 mix 存在下条件での短時間処理の 5000 µg/mL の用量で陽性であった.

In vivo ラット小核試験及びラットコメットアッセイは，それぞれ最高用量である 2000 及び 1500 mg/kg/日投与群まで陰性であった．1500 及び 2000 mg/kg/日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) 値はそれぞれ 3620 及び 2740 µg/mL であり，申請用法用量 [2 g を 3 時間かけて静脈内投与，1 日 3 回 (t.i.d.)] における最高濃度 (C_{max}) である 101 µg/mL (2.7.2.3.8.1 項参照) のそれぞれ 36 及び 27倍であった．陽性を示した in vitro 染色体異常試験及び申請用法用量におけるヒトの曝露よりも，高い曝露条件下で実施された in vivo 試験において陰性判断であったことから，セフィデロコルナトリウム塩製剤は染色体異常の懸念はないと判断した．さらに MLA の結果から懸念された点突然変異の可能性を精査するために実施した HPRT 遺伝子突然変異試験は陰性であった. 以上のことから, セフィデロコルナトリウム塩製剤は遺伝毒性の懸念はないと結論した.

がん原性試験

セフィデロコルナトリウム塩製剤は臨床での使用期間は，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，セフィデロコルナトリウム塩製剤の遺伝毒性の懸念がなかったこと及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験において前がん病変が認められなかったことから，がん原性試験は実施しなかった.

生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [投与量：100，300 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] では，いずれの用量においても毒性は認められず，NOAEL は雄及び雌の親動物の一般毒性，雄及び雌の親動物の生殖機能並びに初期胚発生に関して 1000 mg/kg/日と判断した.

ラット胚・胎児発生に関する試験 [投与量：100，300 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] では，1000 mg/kg/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌抑制が認められた．胚・胎児では，いずれの用量においてもセフィデロコルナトリウム塩製剤投与の影響は認められなかった．NOAEL は，母動物の一般毒性に関して 300 mg/kg/日，母動物の生殖機能及び胚・胎児の発生に関して 1000 mg/kg/日と判断した.

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，母動物に過度の毒性が認められ，申請用法用量における曝露量を上回る条件下で毒性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．マウス胚・胎児発生に関する試験 {投与量：500，1000 及び 2000 mg/kg/日 [250，500 及び 1000 mg/kg (b.i.d.)]，約 6 時間間隔，皮下投与} では，1000 mg/kg/日以上の投与群で投与部位の局所刺激性が認められた以外は，母動物に毒性は認められなかった．胚・胎児では，いずれの用量においてもセフィデロコルナトリウム塩製剤投与の影響は認められなかった．NOAEL は母動物の一般毒性に関して 500 mg/kg/日，母動物の生殖機能及び胚・胎児の発生に関して 2000 mg/kg/日と判断した．

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 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] では，妊娠期間中に 1000 mg/kg/日投与群で摂餌抑制及び体重の低値が認められた．いずれの用量においても親世代 (F0)，母動物の生殖機能及び次世代 (F1) 動物の出生前及び出生後の発生にセフィデロコルナトリウム塩投与の影響は認められなかった．NOAEL は F0 母動物の一般毒性に関して 300 mg/kg/日，F0 母動物の生殖機能及び F1 動物の出生前及び出生後の発生に関しては 1000 mg/kg/日と判断した．

幼若ラット 3 週間反復投与毒性試験 (投与量：生後 7～27 日目は 100，300 及び 1000 mg/kg/日の皮下投与，生後 28～48 日目は 100，300 及び 600 mg/kg/日の静脈内投与) では，いずれの用量においても神経行動学的機能を含め，発育や発達にセフィデロコルナトリウム塩投与の影響は認められなかった．NOAEL は生後 7～27 日目 (皮下投与) に関しては 1000 mg/kg/日，生後 28～48 日目 (静脈内投与) に関しては 600 mg/kg/日と判断した．

局所刺激性試験

臨床適用経路における局所刺激性はセフィデロコルナトリウム塩製剤の反復投与毒性試験の一部として評価したため，独立した局所刺激性試験は実施しなかった．

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．以上のように，FA によって免疫応答を増強させた場合にのみ軽度な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た．

有色ラットを用いた光毒性試験 (投与量：600 及び 1000 mg/kg/日) では，セフィデロコルナトリウム塩製剤を 3 日間静脈内投与した後に UV 照射し，光毒性を評価した．その結果，いずれの用量においても光毒性を示唆する皮膚反応は認められず，セフィデロコルナトリウム塩製剤に光毒性の懸念はないと判断した．

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラット単回静脈内投与毒性試験

参考資料 4.2.3.1-01
概要表 2.6.7.5

Sprague Dawley 系の雄性ラットにセフィデロコルナトリウム塩製剤を 2000 mg/kg の用量で q.d.又は 1000 mg/kg の用量で b.i.d (総投与量：2000 mg/kg，投与間隔：6 時間) 静脈内投与 (投与時間：30 分間/ラット，投与容量：20 mL/kg) し，一般状態観察及び血漿中薬物濃度測定を実施した．1 日 1 回投与群は雄 8 例，1 日 2 回投与群は雄 4 例を用いた．また，セフィデロコルのトキシコキネティクス (TK) 評価のために，各投与後 2 及び 30 分，1，3 及び 5 時間に血漿を採取した．血漿中セフィデロコル濃度測定は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) を用いて測定し，TK パラメータを算出した．本試験は GLP 非適用下で実施した．

2000 mg/kg (q.d.) 投与群では，ほぼ全例が痙攣や呼吸異常等の急性症状を示し，5/8 例が投与後 1 時間以内に死亡した．一方，1000 mg/kg (b.i.d.) 投与群では死亡や急性症状は認められなかった．いずれの投与群においても赤褐色の着色尿が認められたが，尿中に排泄されたセフィデロコルに起因する着色であると考えられた (2.6.6.3.1 項参照)．

TK 解析では，2000 mg/kg (q.d.) 投与群では 1000 mg/kg (b.i.d.) 投与群と比較して約 2 倍高い C_0 を示したが，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，2000 mg/kg (q.d.) 投与群 (投与開始から投与終了後 5 時間まで) と 1000 mg/kg (b.i.d.) 投与群 (初回投与開始から 2 回目投与終了後 5 時間まで) で同等であった (表 2.6.6.2-1)．

表 2.6.6.2-1 セフィデロコルナトリウム塩製剤のラット単回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

Analyte	Parameter	Day	Dose (mg/kg/day)	
			2000 q.d.[a]	2000 (1000 b.i.d.)
Cefiderocol	C_0 (μg/mL)	1	3620	1660
	AUC_{total} (μg·hr/mL)	1	2720*	2770**

q.d.= once daily; b.i.d.= twice per day

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 5 hours postdose
** Area under the concentration-time curves from the start of the first dosing to 5 hours after the end of the second dosing
a Mean value of 3 surviving rats.

2.6.6.2.2 サル単回静脈内投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-05，4.2.3.2-06，4.2.3.2-07
概要表 2.6.7.6，2.6.7.7.5，2.6.7.7.6，2.6.7.7.7

セフィデロコルナトリウム塩製剤の急性毒性は，本剤のサル 2 週間反復静脈内投与毒性試験，サル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験及びサル 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における投与初日の成績をもとに評価することとし，急性毒性を評価するための独立した単回投与毒性試験は実施しなかった．

カニクイザルにおける本剤を用いたサル 2 週間反復静脈内投与毒性試験 [投与量：100，300

及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)], サル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 [投与量：100，300，600 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] 及びサル 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 [投与量：100，300 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] において，いずれの試験においても，最高用量である 1000 mg/kg まで投与初日に死亡及び瀕死は発生しなかったが，600 mg/kg 以上の用量において嘔吐，1000 mg/kg の用量で軟便が認められた. その他, いずれの投与群においても赤褐色の着色尿が認められたが, 尿中に排泄されたセフィデロコルに起因する着色であると考えられた (2.6.6.3.5 項参照). 300 mg/kg の用量においては急性症状と考えられる所見は認められなかった.

各反復投与毒性試験の Day 1 における TK 解析では, 血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} に試験間差は認められず，いずれの TK パラメータもおおむね用量比に従って増大した (表 2.6.6.2 -2).

表 2.6.6.2 -2 セフィデロコルナトリウム塩製剤のサル単回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

Analyte	Parameter	Day	Dose (mg/kg/day)					
			Male			Female		
			300	600	1000	300	600	1000
Cefiderocol	C_0 (μg/mL)	1	867~947	1800	2810~2830	786~962	1720	2630~2940
	AUC_{total} (μg·hr/mL)*	1	1700~1940	3750	5560~6130	1380~1790	3210	4780~5650

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 24 hours postdose

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 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
参考資料 4.2.3.2-08
概要表 2.6.7.6，2.6.7.7.1

(1) 用量設定根拠

Sprague Dawley 系ラット (各群雌雄各 4 例) における用量設定試験 (投与量：200，600 及び 2000 mg/kg/日) では，セフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与 (投与時間：2.5 又は 10 分/ラット，投与容量：10 mL/kg) し，毒性を予備的に評価した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．本試験は GLP 非適用下で実施した.

その結果，2000 mg/kg/日投与群 (投与時間：2.5 分/ラット) において，投与 2 日目に痙攣，呼吸不整及び死亡が認められた．そこで，2000 mg/kg/日投与群に限って投与 3 日目以降は投与時間を 2.5 分/動物から 10 分/動物に変更 (投与速度は 4 mL/kg/分から 1 mL/kg/分に変更) した．その結果，変更後は上述した症状は認められなかった．いずれの投与群においても一過性の摂餌量の低値が認められた．また，いずれの投与群においても赤褐色の着色尿が認められ，尿検査で尿比重の高値，尿試験紙を用いた一部検査項目で陽性反応を示した．しかし，病理組織学的検査では腎臓に関連する所見は認められなかった．血液学的検査では 2000 mg/kg/日投与群において赤血球数及び関連パラメータ (ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値) の低値，好中球

数の低値及びリンパ球数の高値が認められた．病理検査では，2000 mg/kg/日投与群において，盲腸の肉眼的な拡張，脾臓の重量増加，肉眼的な腫大及び白脾髄の発達が認められた．

以上の結果から，高用量群として 1000 mg/kg/日を設定した．また，NOAEL 及び毒性の用量反応関係を確認するため，250 及び 500 mg/kg/日を下位用量群として設定した．

(2) 試験方法及び成績

Sprague Dawley 系ラット (各群雌雄各 10 例) に 0 (媒体対照群)，0 (添加剤対照群)，250，500 又は 1000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与 (投与容量：20 mL/kg，投与時間：30 分/ラット) し，毒性を評価した．媒体対照群には媒体 (生理食塩液) を，添加剤対照群にはセフィデロコルの 1000 mg/kg/日投与群において投与された添加剤の含量に相当する添加剤を生理食塩液に溶解した溶液をそれぞれ投与した．また，媒体対照群，添加剤対照群及び 1000 mg/kg/日投与群 (各群雌雄各 5 例) には，投与期間終了後に 2 週間の休薬期間を設け，毒性変化の回復性を検討した．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，血液化学的検査，器官重量測定，肉眼検査，病理組織学的検査及びに肝臓中薬物代謝酵素解析を行った．また，セフィデロコルの TK 評価のため，別のラット (各群雌雄各 4 例) に毒性評価群と同じ条件でセフィデロコルナトリウム塩製剤を投与し，投与 14 日目の投与前，投与 1 及び 14 日目の投与終了直後並びに投与終了後 2，8 及び 30 分，1，3 及び 6 時間に血漿を採取した．媒体対照群及び添加剤対照群からは投与 1 及び 14 日目の投与終了直後のみ血漿を採取した．血漿中セフィデロコル濃度は LC/MS/MS を用いて測定し，TK パラメータを算出した．

試験期間を通じて死亡及び瀕死は発生しなかった．また，セフィデロコルナトリウム塩製剤が含有する添加剤の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった．以下に示すセフィデロコル投与による変化が認められたが，全て毒性ではないと判断した．

セフィデロコルナトリウム塩製剤の雄及び雌の投与全群で，摂餌量の低値が投与 1 日目にのみ認められた．セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群で投与期間を通じて投与後に赤褐色の着色尿が認められ，尿試験紙検査で潜血陽性反応が認められた．しかし，着色尿の尿沈渣中に赤血球は観察されず，病理組織学的検査で泌尿器系組織に出血病変及び溶血又は筋障害を示唆する所見は認められなかった．さらに，セフィデロコルナトリウム塩製剤は塩基性条件下において鉄と錯体を形成し，錯体が赤色を呈すること，セフィデロコルナトリウム塩製剤溶液が尿検査紙に対して潜血陽性反応を示すことが明らかになった (2.6.6.8.2 項参照)．したがって，本試験で認められた着色尿は，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ものであり，着色尿を用いた尿試験紙検査における潜血陽性反応は偽陽性であると結論した．500 mg/kg/日以上の投与群の雌雄では尿中ナトリウムの低値が認められたが，血清中ナトリウムに変化は認められず，病理検査で腎臓に毒性変化は認められなかった．セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群で投与後に採取した尿沈渣中に顆粒物質が認められた．翌日の投与前に採取した新鮮尿の沈渣中には同様の物質が認められなかったことから，本所見は尿中に排泄されたセフィデロコルに関連した変化であると考えられたが，病理組織学的検査で泌尿器系組織に毒性変化は認められなかった．

血液学的検査の結果，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群で好中球の低値及びリンパ球率の高値を伴う好中球率の低値が認められたが，変化の程度は軽度であった．病理検査の結果，500 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で盲腸の拡張及び/又は粘膜萎縮が認められたが，粘膜に退行性の変化は認められなかった．抗生剤投与による薬理作用により好中球及び盲腸に同様の変化が起こることが知られており [1, 2, 3]，上記の好中球数及び比率の低値並びに盲腸の変化はセフィデロコルによる腸内細菌叢への影響に起因した変化と考えられた．また，500 mg/kg/日以上の投与群で腎臓の近位尿細管上皮細胞にヒアリン小滴が観察されたが，尿細管に退行性の変化を伴わなかった．これらの変化は，全て 2 週間の休薬により回復性を示した．その他，休薬後の 1000 mg/kg/日投与群の雄に一過性の摂餌量の高値が認められたが, 程度は軽度であった.

体重測定，眼科学的検査，血液化学的検査，器官重量及び肝臓中薬物代謝酵素解析では，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与に起因する変化は認められなかった.

TK 解析では，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} はおおむね用量比に従って増大した (表 2.6.6.3-1)．C_0 及び AUC_{total} に明らかな性差及び反復投与による影響は認められなかった.

本試験では，毒性変化は認められず，ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験における NOAEL は 1000 mg/kg/日であると判断した.

表 2.6.6.3-1 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

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

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 6 hours postdose

2.6.6.3.2 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
参考資料 4.2.3.2-09
概要表 2.6.7.7.2

(1) 用量設定根拠

前項のラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験 [投与量 : 250, 500 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] では, いずれの用量においても毒性変化は認められなかった. ラット単回静脈内投与毒性試験 [投与量：2000 mg/kg (q.d.) 及び 2000 mg/kg (1000 mg/kg の b.i.d.)] では，2000 mg/kg (q.d.) 投与群でほとんどの動物が急性症状を示した後に死亡した一方で，1000 mg/kg (b.i.d.) 投与群では，死亡や急性症状は認められなかった (2.6.6.2.1 項参照)．そこで，より高用量投与時のラット 2 週間反復静脈内投与毒性予備試験 [投与量 : 1500 mg/kg/日 (q.d.), 2000 mg/kg/日 (1000 mg/kg の b.i.d., 投与間隔：6 時間) 及び 3000 mg/kg/日 (1500 mg/kg の b.i.d.，投与間隔：6 時間)] を実施したと

ころ，2000 及び 3000 mg/kg/日投与群において，投与期間を通じて急性症状は認められなかったが，投与部位の重篤な局所刺激性が認められ，b.i.d.による投与の継続が困難であった．

以上の結果から，1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験として，1 日 1 回投与の最大耐量である 1500 mg/kg/日 (q.d.) を技術的限界量として設定した．また，NOAEL 及び毒性の用量反応関係を確認するため，300 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.) を設定した．

(2) 試験方法及び成績

Sprague Dawley 系ラット (各群雌雄各 10 例) に 0 (対照群)，300，1000 及び 1500 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 1 ヵ月間反復静脈内投与 (投与時間：30 分/ラット，投与容量：20 mL/kg) し，毒性を評価した．また，対照群及び 1500 mg/kg/日投与群 (各群雌雄各 5 例) には，投与期間終了後に 1 ヵ月間の休薬期間を設け，毒性変化の回復性を検討した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，血液化学的検査，器官重量測定，肉眼検査及び病理組織学的検査を行った．また，セフィデロコルの TK 評価のため，別のラット (各群雌雄各 4 例) に毒性評価群と同じ条件でセフィデロコルナトリウム塩製剤を投与し，投与 28 日目の投与前，投与 1 及び 28 日目の投与終了直後並びに投与終了後 2，8 及び 30 分，1，3 及び 6 時間に血漿を採取した．対照群からは投与 1 及び 28 日目の投与終了直後のみ血漿を採取した．血漿中セフィデロコル濃度は LC/MS/MS を用いて測定し，TK パラメータを算出した．

試験期間を通じて死亡及び瀕死は発生しなかった．投与全群において，投与期間の初期に摂餌量の低値が認められたが，投与期間を通して体重に影響は認められなかった．

TK 評価用の 1500 mg/kg/日投与群の雄 1 例において，投与 1 日目の投与終了後 8 分の採血時の保定中に痙攣が観察された．一方，毒性評価群では痙攣は認められなかったため，保定作業が痙攣を誘発したと考えられ，ヒトへの外挿性は乏しいと判断した．

投与期間が 2 週間から 1 ヵ月間に延長されたことに伴い，新たに以下の所見が認められたが，全て毒性ではないと判断した．

血液学的検査において，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群の雌で網状赤血球比の高値を伴うヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値が認められたが，いずれも対照群比約−5%の軽度な変化であった．血液化学的検査において，1000 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で総タンパクの低値を伴うグロブリンの低値及び/又はアルブミン/グロブリン比の高値が認められたが，いずれの変化も軽度であった．グロブリンの低値は，抗生剤投与による薬理作用により同様の変化が起こることが知られており [1, 2, 3]，セフィデロコルの薬理作用に起因するものと考えられた．尿検査において，1500 mg/kg/日投与群の雄で尿中クロールの低値が認められたが，血清中クロールに変化は認められず，病理検査で腎臓に毒性変化は認められなかった．病理組織学的検査において，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群の雌雄で脾臓の胚中心の発達が認められ，1500 mg/kg/日投与群では脾臓重量の高値を伴った．しかし，それらの変化に関連するアレルギー反応は認められなかった．さらに，1500 mg/kg/日投与群の雌雄において，休薬後初期に一過性の体重減少又は体重増加抑制が認められた．1000 mg/kg/日以上の投与群の複数例で，投与部位である尾に局所刺激性を示唆する肉眼的な変化 (黒色化，傷，痂皮及び/又

は尾の欠失) が認められ，これらは病理組織学的にも慢性炎症，痂皮や血栓等の所見を伴っていた．しかし，この肉眼的な変化は誤投与による投与液の静脈外への漏出後に認められたものであり, 尾に肉眼的な変化を伴わない動物では, 投与部位に病理組織学的変化は認められなかった．

その他, 500 mg/kg/日以上の投与群で盲腸及び腎臓における変化が前項のラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験と同様に認められた (2.6.6.3.1 項参照) が，いずれも増悪は示さず，毒性ではないと判断した．

上述の変化は，グロブリンの低値を除き，休薬により回復性を示した．

投与期間中に，眼科学的検査で，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与に起因する変化は認められなかった．

TK 解析では，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，おおむね用量比に従って増大した (表 2.6.6.3-2)．また，C_0 及び AUC_{total} に明らかな性差及び反復投与による影響は認められなかった．

本試験では，1500 mg/kg/日投与群の TK 採血の保定により痙攣が認められたが，ヒトにおける投与時とは異なる特殊な環境下での所見であったことから，ヒトへの外挿性は乏しいと考えられ，毒性と判断しなかった．その他，いずれの用量においても毒性変化は認められず，ラット 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における NOAEL は 1500 mg/kg/日であると判断した．

表 2.6.6.3-2 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

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

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 6 hours postdose

2.6.6.3.3 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

(1) 用量設定根拠

前項のラット 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 [投与量 : 300, 1000 及び 1500 mg/kg/日 (q.d.)] では，いずれの用量においても毒性変化は認められなかった．投与部位の局所刺激性及び急性症状 (2.6.6.3.2 項参照) を考慮して, 3 ヵ月間反復静脈内投与の最大耐量及び技術的限界量として 1500 mg/kg/日 (q.d.) を高用量に設定した．また，NOAEL 及び毒性の用量反応関係を確認するため，300 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.) を設定した．

(2) 試験方法及び成績

Sprague Dawley 系ラット (各群雌雄各 10 例) に 0 (対照群), 300, 1000 及び 1500 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 3 ヵ月間反復静脈内投与 (投与時間：30 分/ラット，投与容量：20 mL/kg) し，毒性を評価した．また，対照群及び 1500 mg/kg/日投与群 (各群雌雄各 5 例) には，投与期間終了後に 1 ヵ月間の休薬期間を設け，毒性変化の回復性を検討した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，血液化学的検査，器官重量測定，肉眼検査及び病理組織学的検査を行った．また，セフィデロコルの TK 評価のため，別のラット (各群雌雄各 4 例) に毒性評価群と同じ条件でセフィデロコルナトリウム塩製剤を投与し，投与 91 日目の投与前，投与 1 及び 91 日目の投与終了直後並びに投与終了後 2，8 及び 30 分，1，3 及び 6 時間 (投与 1 日目のみ投与後 2 分の採血を行った) に血漿を採取した．対照群からは投与 1 及び 91 日目の投与終了直後のみ血漿採取を実施した．血漿中セフィデロコル濃度は LC/MS/MS を用いて測定し，TK パラメータを算出した．

1000 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で，間代性痙攣が認められた．痙攣は投与中又は投与終了後 16 分以内に発現し，投与 2～91 日目の間に散発的に認められた．1000 mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例では投与 31 又は 91 日目，1500 mg/kg/日投与群の雌雄各 2 例では投与 2，49，53 又は 69日目にそれぞれ認められた．これらの動物のうち，1000 mg/kg/日以上の投与群の雄各 1 例を除く全例が痙攣を示した後に死亡した．さらに 1500 mg/kg/日投与群の雌 1 例が投与 84 日目に死後発見された．当該個体は投与期間中の観察時点において痙攣は発現しなかったが，肉眼検査や病理組織学的検査において死亡の原因と考えられる所見は認められず，同群の他の動物と同様に痙攣発現によって死亡したと推察された．TK 解析のための 1000 mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例と 1500 mg/kg/日投与群の雄 5 例及び雌 4 例で，間代性痙攣とそれに続く死亡又は瀕死が認められた．なお，投与 1 日目 (TK 測定採血初日) に痙攣の発現頻度が高かったが，本要因は採血のための保定作業が痙攣を誘発したと考えられた．休薬期間中に痙攣は認められなかった．

投与期間が 1 ヵ月間から 3 ヵ月間に延長されたことに伴い，新たに以下の所見が認められたが，いずれの所見も毒性ではないと判断した．

1000 mg/kg/日以上の投与群の雄において，体重の低値が認められたが，それぞれ対照群比約−8 及び−10%の軽度な変化であった．尿検査では，1000 mg/kg/日以上の投与群の雌において，尿量の低値と尿比重の高値が認められたが，これらの変化は腎臓の病理組織学的検査において毒性変化を伴わなかった．血液化学的検査では，1000 mg/kg/日以上の投与群の雄において血漿中アミラーゼ活性の低下が認められたが，関連する病理組織学的変化を伴っていなかった．尿検査において，1000 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で尿中カリウムの低値が認められたが，血清中カリウムに変化は認められず，病理組織学的検査で腎臓に毒性変化は認められなかった．また，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与の全群の雄において副腎重量の高値が，1500 mg/kg/日投与群の雌において肝臓重量の高値が認められたが，いずれの変化も関連する病理組織学的変化を伴わなかった．1500 mg/kg/日投与群の雄では脳の相対重量の高値が認められたが，上述した体重の軽度な変化に伴う二次的変化であると考えられた．

その他，盲腸，腎臓及び脾臓において，前項のラット 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験と同

様の変化が認められたが，いずれも増悪を示さず，毒性ではないと判断した．

血液学的検査において，1000 mg/kg/日投与群の雌雄で網状赤血球数及び比率の高値並びに脾臓における髄外造血の亢進を伴う赤血球数，ヘモグロビン濃度及び/又はヘマトクリット値の低値 (対照群比約 10%～15%の減少) が認められた. 赤血球系項目の変化は 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験で認められた変化 (2.6.6.3.2 項参照) と比べ程度がやや強くなったが, 依然として軽度であり，投与部位の局所刺激性による出血が一因として考えられ，これらの変化は毒性ではないと判断した．

1000 mg/kg/日以上の投与群のほぼ全ての動物で，局所刺激性を示唆する肉眼的変化が投与部位である尾に認められた．血液学的検査及び血液化学的検査において，1500 mg/kg/日投与群の雌雄で炎症を示唆する変化が認められ，局所刺激性に関連するものであると考えられた．局所刺激性を示唆する変化は，誤投与により投与液が静脈外へ漏出したことに起因すると考えられた．

上述の変化は全て，休薬により回復性を示した．

投与期間中に，摂餌量測定及び眼科学的検査で，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与に起因する変化は認められなかった．

TK 解析では，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，おおむね用量比に従って増大した (表 2.6.6.3-3)．また，C_0 及び AUC_{total} に明らかな性差及び反復投与による影響は認められなかった．

本試験では，1000 mg/kg/日以上の投与群において痙攣及びそれに続く死亡が認められ，これらを毒性と判断した．それ以外の毒性変化は 1500 mg/kg/日まで認められなかった．

表 2.6.6.3-3 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

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

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 6 hours postdose
a Mean value of 3 rats in a partial time point.

2.6.6.3.4 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

(1) 用量設定根拠

前項のラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 [投与量 : 300, 1000 及び 1500 mg/kg/日 (q.d.)] では，1000 mg/kg/日以上の投与群において痙攣及びそれに続く死亡が認められ，300 mg/kg/日投与群では痙攣は認められなかった．本試験では，300 及び 1000 mg/kg/日の用量間における痙攣の用量反応関係を調べるため，500 及び 750 mg/kg/日 (q.d.) を設定した．

(2) 試験方法及び成績

Sprague Dawley 系ラットに 0 (対照群)，500 及び 750 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 3 ヵ月間反復静脈内投与 (投与時間 : 30 分/ラット，投与容量 : 20 mL/kg) し，痙攣の発現を評価した．対照群は雌雄各 10 例，500 及び 750 mg/kg/日投与群は雌雄各 14 例を設定した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．一般状態観察，体重測定及び摂餌量測定を行った．また，セフィデロコルの TK 評価のため，別のラット (各群雌雄各 4 例) に毒性評価群と同じ条件でセフィデロコルナトリウム塩製剤を投与し，投与 91 日目の投与前，投与 1 及び 91日目の投与終了直後並びに投与終了後 8 及び 30 分，1，3 及び 6 時間に血漿を採取した．対照群からは投与 1 及び 91 日目の投与終了直後のみ血漿を採取した．血漿中セフィデロコル濃度は LC/MS/MS を用いて測定し，TK パラメータを算出した．

試験期間を通じて，痙攣は認められず，死亡及び瀕死は発生しなかった．

ラット 2 週間，1 ヵ月間及び 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (2.6.6.3.1 ，2.6.6.3.2 及び 2.6.6.3.3 項参照) と同様に，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群で，投与期間を通じて薄赤色の着色尿が認められた．500 及び 750 mg/kg/日投与群の複数の動物で，投与部位である尾に外傷，黒色化，痂皮及び/又は欠失が認められ，局所刺激性変化が認められた．これらの局所刺激性に関連した全ての変化は，投与液が静脈外へ漏出したことに起因すると考えられた．

投与期間中に，体重測定及び摂餌量測定で，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与に起因する変化は認められなかった．

TK 解析では，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，おおむね用量比に従って増大した (表 2.6.6.3-4)．また，C_0 及び AUC_{total} に明らかな性差及び反復投与による影響は認められなかった．

本試験では，痙攣の無影響量 (NOEL) は 750 mg/kg/日であると判断した．前項のラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (2.6.6.3.3 項参照) において，痙攣とそれに続く死亡以外の毒性変化は 1000 mg/kg/日以上の投与群において認められなかった．以上の結果から，ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における NOAEL は 750 mg/kg/日であると判断した．

表 2.6.6.3-4 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 (補遺) における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

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

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 6 hours postdose

2.6.6.3.5 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
参考資料 4.2.3.2-10
概要表 2.6.7.6，2.6.7.7.5

(1) 用量設定根拠

カニクイザルにおける用量設定試験 (投与量：100，300 及び 1000 mg/kg/日) では，セフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与 (投与時間：20 分/サル，投与容量：5 mL/kg) し，毒性を予備的に評価した．対照群には，媒体 (生理食塩液) を投与した．本試験は GLP 非適用下で実施した．

1000 mg/kg/日投与群において，QTc の延長 (投与 11 日目，投与期間前と比較して+14%の延長) 及び嘔吐又は吐気が認められた．100 mg/kg/日以上の投与群では腎臓の近位尿細管にヒアリン小滴が，1000 mg/kg/日投与群では近位尿細管に単核細胞の浸潤を伴う再生及び腎臓重量の増加が認められた．尿検査では，1000 mg/kg/日投与群において尿中ケトン体，タンパク及び潜血の陽性反応が認められた．1000 mg/kg/日投与群において血清中総ビリルビン，クレアチンキナーゼ (CK) 及びトリグリセリド (TG) の高値が認められたが，病理組織学的検査において関連する変化は認められなかった．セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群において，橙又は赤褐色尿が認められた．

以上の結果から，本試験の高用量として 1000 mg/kg/日を設定した．また，NOAEL 及び毒性の用量反応関係を確認するため，100 及び 300 mg/kg/日を下位用量に設定した．

(2) 試験方法及び成績

カニクイザル (各群雌雄各 3 例) に 0 (媒体対照群)，0 (添加剤対照群)，100，300 及び 1000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与 (投与時間：1 時間/サル，投与容量：20 mL/kg) し，毒性を評価した．対照群には媒体 (生理食塩液) を，添加剤対照群にはセフィデロコルナトリウム塩製剤の 1000 mg/kg/日投与群に投与された添加剤の含量に相当する添加剤を生理食塩液に溶解し，それぞれ投与した．また媒体対照群，添加剤対照群及び 1000 mg/kg/日投与群 (各群雌雄各 2 例) には，投与期間終了後に 2 週間の休薬期間を設け，毒性変化の回復性を検討した．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，心

電図検査，尿検査，血液学的検査，血液化学的検査，器官重量測定，肉眼検査，病理組織学的検査及び肝臓中薬物代謝酵素解析 (肝臓中薬物代謝酵素解析は投与期間終了時のみ実施) を行った．また，セフィデロコルの TK 評価のため，全例から投与 14 日目の投与前，投与 1 及び 14 日目の投与終了直後並びに投与終了後 15 及び 30 分，1，2，4，6，10 及び 24 時間に血漿を採取した．血漿中セフィデロコル濃度は LC/MS/MS を用いて測定し，TK パラメータを算出した．

試験期間を通じて死亡及び瀕死は発生しなかった．また，セフィデロコル製剤中に含まれる添加剤に起因する変化はなかった．

1000 mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例で QTc の延長 (投与 11 日目，投与期間前値平均値と比較して+13%～+14%) 及び投与部位の局所刺激性 (血栓形成) が認められた．これらの変化は 2 週間の休薬により回復した．

その他，以下に示すセフィデロコルナトリウム塩製剤の投与による変化が認められたが，全て毒性ではないと判断した．1000 mg/kg/日投与群の雌雄で嘔吐が認められたが，投与期間中の 1～3 日間と低頻度であった．セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群で投与期間を通じて淡赤色の着色尿が認められ，尿試験紙検査で潜血陽性反応を示した．1000 mg/kg/日投与群の雌 1例では投与前に採取した尿での尿検査においても潜血陽性を示した．しかしながら，全ての個体において，投与前及び投与後の尿沈渣中に赤血球は観察されず，病理組織学的検査で泌尿器系組織に出血性病変及び溶血又は筋障害を示唆する所見は認められなかった．そのため，ラットで認められた所見と同様に，着色尿及び尿検査における潜血反応はラットと同じ機序によるものと考えられた (2.6.6.3.1 項参照)．1000 mg/kg/日投与群の雌雄で赤血球数，ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値 (投与期間前値平均値と比較して約−10%～−20%) が認められたが，本試験の対照群よりも僅かに強い程度の変化であった．300 mg/kg/日以上の投与群の雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが，1000 mg/kg/日投与群の雌で TG の高値が認められたが，いずれも病理組織学的検査に関連する変化は認められなかった．病理検査では，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群の雌雄で腎臓の近位尿細管にヒアリン小滴が認められ，雄では腎臓重量の高値を伴っていた．しかし，退行性の変化は認められなかった．以上の所見は休薬により回復性を示した．

体重及び摂餌量測定，眼科学的検査，肉眼検査及び肝臓中薬物代謝酵素解析では，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与に起因する変化は認められなかった．

TK 解析では，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} はおおむね用量比に従って増大した (表 2.6.6.3-5)．また，C_0 及び AUC_{total} に明らかな性差及び反復投与による影響は認められなかった．

本試験では，1000 mg/kg/日投与群において QTc の延長及び投与部位の局所刺激性が認められ，毒性と判断した．以上の結果から，サル 2 週間反復静脈内投与毒性試験における NOAEL は 300 mg/kg/日であると判断した．

表 2.6.6.3-5 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

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

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 24 hours postdose

2.6.6.3.6 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

(1) 用量設定根拠

前項のサル 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (投与量：100，300 及び 1000 mg/kg/日) では，1000 mg/kg/日投与群において QTc の延長及び投与部位の局所刺激性が認められ，NOAEL は 300 mg/kg/日であると判断した．

以上の結果から，高用量として 1000 mg/kg/日を設定した．また，NOAEL 及び毒性の用量反応関係を確認するため，100，300 及び 600 mg/kg/日を設定した．

(2) 試験方法及び成績

カニクイザル (各群雌雄各 3 例) に 0 (対照群)，100，300，600 又は 1000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 1 ヵ月間反復静脈内投与 (投与時間：1 時間/サル，投与容量：20 mL/kg) し，毒性を評価した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．また，対照群及び 1000 mg/kg/日投与群 (各群雌雄各 2 例) には，投与期間終了後に 1 ヵ月間の休薬期間を設け，毒性変化の回復性を検討した．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，心電図検査，尿検査，血液学的検査，血液化学的検査，器官重量測定，肉眼検査及び病理組織学的検査を行った．また，セフィデロコルの TK 評価のため，全例から投与 14 及び 28 日目の投与前，投与 1，14 及び 28 日目の投与終了直後並びに投与終了後 15 及び 30 分，1，2，4，6，10 及び 24 時間に血漿を採取した．血漿中セフィデロコル濃度は LC/MS/MS を用いて測定し，TK パラメータを算出した．

試験期間を通じて死亡及び瀕死は発生しなかった．

600 mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例並びに 1000 mg/kg/日投与群の雌 3 例で QTc の延長 (投与 24日目，投与期間前値平均値と比較して+10%～+12%) が認められた．QTc の延長率の程度は，サル 2 週間反復毒性試験で認められた変化と同程度であった (2.6.6.3.5 項参照)．1000 mg/kg/日投与群の雄で投与期間中に最大 10 日間の嘔吐が認められた．1000 mg/kg/日投与群の雌で投与 14 又は 28 日目に網状赤血球比率の高値を伴う赤血球数，ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値 (投与期間前値平均値と比較して，雌 2 例では投与 14 及び 28 日目に−15%～−23%，

雌 1 例では投与 28 日目に−54%～−57%) が認められた．なお，投与 28 日目に赤血球及び関連パラメータの顕著な低値を示した 1000 mg/kg/日投与群の雌 1 例で，網状赤血球比率及び血小板数の低値が認められた．2 週間反復静脈内投与毒性試験と比較して，嘔吐の発現頻度は高く，赤血球及び関連パラメータの減少の程度は大きくなっており (2.6.6.3.5 項参照)，上述の変化はいずれも毒性と判断した．これらの毒性変化は 1 ヵ月間の休薬により回復した．

投与期間が 2 週間から 1 ヵ月間に延長されたことに伴い，新たに以下の所見が認められたが，いずれも毒性ではないと判断した．

600 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で下痢又は軟便が認められたが，投与期間の第 1 週のみの変化であり，消化管に病理組織学的変化は認められなかった．600 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 1000 mg/kg/日投与群の雌 1 例で尿タンパクの高値が認められたが，腎臓の病理組織学的検査において毒性変化を伴わず，血清中タンパク量に変化はなかった．

その他，腎臓に前項のサル 2 週間反復静脈内投与毒性試験と同様の変化 (2.6.6.3.5 項参照) が認められたが，いずれも増悪は示さず，毒性ではないと判断した．600 mg/kg/日以上の投与群の雌で嘔吐が投与期間中 1 日のみ認められたが，低頻度であるため毒性ではないと判断した．

上述の変化は，いずれも休薬により回復性を示した．

投与期間中に，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，血液化学的検査及び肉眼検査で，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与に起因する変化は認められなかった．

TK 解析では，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，おおむね用量比に従って増大した (表 2.6.6.3-6)．また，C_0 及び AUC_{total} に明らかな性差及び反復投与による影響は認められなかった．

本試験では，600 mg/kg/日以上の投与群の雄又は雌で認められた QTc の延長，1000 mg/kg/日投与群の雄又は雌で認められた嘔吐，赤血球及び関連パラメータ並びに血小板の減少を毒性と判断した．サル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における NOAEL は 300 mg/kg/日であると判断した．

表 2.6.6.3-6 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

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

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 24 hours postdose

2.6.6.3.7 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

(1) 用量設定根拠

前項のサル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (投与量 : 100，300，600 及び 1000 mg/kg/日) では，600 mg/kg/日以上の雄又は雌の投与群で QTc の延長が，1000 mg/kg/日投与群の雄又は雌で嘔吐，赤血球及び関連パラメータ並びに血小板の減少が認められ，NOAEL は 300 mg/kg/日であると判断した.

以上の結果から，高用量として 1000 mg/kg/日を設定した．また，NOAEL 及び毒性の用量反応関係を確認するため，100 及び 300 mg/kg/日を設定した.

(2) 試験方法及び成績

カニクイザル (各群雌雄各 4 例) に 0 (対照群)，100，300 又は 1000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 3 ヵ月間反復静脈内投与 (投与時間 : 1 時間/サル，投与容量 : 20 mL/kg) し，毒性を評価した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．また，対照群及び 1000 mg/kg/日投与群 (各群雌雄各 3 例) には，投与期間終了後に 1 ヵ月間の休薬期間を設け，毒性変化の回復性を検討した．なお，1000 mg/kg/日投与群の雌 1 例において，投与部位の損傷が著しく，投与の継続が困難となったため，投与 76 日目に剖検した．このため，回復群として設定していた雌 1 例を，投与期間終了時の解剖群に変更した．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，心電図検査，尿検査，血液学的検査，血液化学的検査，器官重量測定，肉眼検査及び病理組織学的検査を行った．また，セフィデロコルの TK 評価のため，全例から投与 42 及び 91 日目の投与前，投与 1，42 及び 91 日目の投与終了直後並びに投与終了後 15 及び 30 分, 1, 2, 4, 6, 10 及び 24 時間に血漿を採取した. 血漿中セフィデロコル濃度は LC/MS/MS を用いて測定し，TK パラメータを算出した.

試験期間を通じて死亡及び瀕死は発生しなかった.

1000 mg/kg/日投与群の雌雄で QT 間隔及び QTc の延長 (投与 49 及び 85 日目，投与期間前値平均値と比較して，それぞれ+11%～+23%及び+12%～+27%) が認められた．QTc 延長率の程度は，サル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験で認められた QTc の延長率よりも大きかったが，投与 49 日目と 85 日目では同程度であり，サルの心血管系試験で認められた QTc の延長率 (単回投与, 投与期間前値平均値と比較して, +11%～+34%) とも同程度であった (2.6.2.4.2.3 項参照). 1000 mg/kg/日投与群の雌雄では，投与期間 91 日中 1～18 日で嘔吐が認められ，その発現頻度はサル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における嘔吐の発現頻度よりも小さかった (2.6.6.3.6 項参照). 300 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で投与 41 及び 90 日目に赤血球数，ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値 (投与期間前値と比較して，−10%～−30%) が認められたが，網状赤血球の数及び比率の高値，あるいは骨髄の過形成を伴っており，赤血球及び関連パラメータの低値に対する造血反応であると考えられた．これら赤血球数及び関連パラメータの低値は，サル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験よりも低用量から認められた (2.6.6.3.6 項参照). しかし，投与 41～91 日目にかけて増悪せず，サル 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験の 1000 mg/kg/日投

与群の雌 1 例で認められたような重篤な赤血球系減少は認められなかった．これらの毒性変化は 1 ヵ月間の休薬により回復した．

1000 mg/kg/日投与群の雌雄の投与部位において，肉眼的に皮下組織の剥離又は肥厚が認められ，病理組織学的検査において投与部位の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) を伴っていた．1000 mg/kg/日投与群の雌 1 例は投与部位の血管確保が不可能になったことにより投与が継続できず，投与 76 日目に投与を中止し，解剖を実施した．投与中止解剖例を含めた 1000 mg/kg/日投与群では，投与部位の局所刺激性に関連する変化 (好中球の数及び比率の高値，フィブリノゲン濃度の高値，活性化部分トロンボプラスチン時間の延長，肝臓のクッパー細胞の肥大，リンパ節における洞組織球増加及び肺の血栓) が認められた．また，300 mg/kg/日投与群の雄 1 例でも投与部位に，血管内膜の肥厚を伴う血栓及び慢性炎症が認められたが，8 例中 1 例のみであり，慢性炎症はごく軽度であったことから，本用量における局所刺激性は弱いと考えられた．局所刺激性に関連した変化は 1 ヵ月間の休薬により回復性を示した．

投与期間が 1 ヵ月間から 3 ヵ月間に延長されたことに伴い，新たに以下の所見が認められたが，いずれの所見も毒性変化ではないと判断した．

尿検査において，1000 mg/kg/日投与群の雌雄で尿中電解質 (ナトリウム，クロール又はカリウム) の高値又は低値が認められたが，腎臓の病理組織学的検査における毒性変化及び血清中電解質の変動を伴っていなかった．1000 mg/kg/日投与群の雄 1 例で投与後に採取した尿沈渣中に顆粒物質が認められたが，投与の翌日に採取した新鮮尿には観察されなかったため，尿中に排泄されたセフィデロコルに関連した変化であると考えられた．血液化学的検査において，1000 mg/kg/日投与群の雄又は雌でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び乳酸デヒドロゲナーゼの高値が，300 mg/kg/日以上の投与群の雄又は雌で CK 及び TG の高値が認められた．また器官重量測定において，300 mg/kg/日以上の投与群の雄又は雌で肝臓重量の増加が認められた．上記の変化はいずれも，関連する病理組織学的変化は認められなかった．

その他，腎臓に前項のサル 1 ヵ月間反復投与毒性試験と同様の変化 (2.6.6.3.6 項参照) が認められたが，いずれも増悪は示さず，毒性ではないと判断した．上述の変化は全て，休薬により回復性を示した．

1000 mg/kg/日投与群の雄 1 例が，投与 56～77 日目に体重減少を示した．病理組織学的検査では副腎束状帯の脂質減少を伴う肥大，胸腺及びリンパ節の萎縮，脂肪組織の萎縮及び肝重量の増加を伴う肝細胞の明瞭化が認められた．これらの変化はセフィデロコルナトリウム塩製剤投与による影響であることを否定できないものの，投与時の保定によるストレスに起因する可能性があると考えられた．

投与期間中に，摂餌量測定及び眼科学的検査で，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与に起因する変化は認められなかった．

TK 解析では，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} は，おおむね用量比に従って増大した (表 2.6.6.3-7)．また，C_0 及び AUC_{total} に明らかな性差及び反復投与による影響は認められなかった．

本試験では，1000 mg/kg/日投与群の雌雄で認められた QT 間隔及び QTc の延長並びに嘔吐，

300 mg/kg/日以上の投与群の雄又は雌で認められた赤血球系パラメータの減少と投与部位の局所刺激性を毒性と判断した．サル 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における NOAEL は 100 mg/kg/日であると判断した．

表 2.6.6.3-7 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

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

* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 24 hours postdose
a Mean value of 6 monkeys.

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

評価資料 4.2.3.3-01
概要表 2.6.7.8.1

セフィデロコルナトリウム塩製剤の突然変異誘発性を評価するため，ネズミチフス菌 (TA98，TA100，TA1535 及び TA1537) 並びに大腸菌 (WP2*uvrA*) の 5 菌株を用い，S9 mix (フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボンで誘導した Sprague Dawley 系ラット肝臓由来) の非存在及び存在下でプレインキュベーション法により試験を実施した．陰性対照として生理食塩液を用いた．

用量設定試験の結果を基に，TA1535 及び TA1537 では 0.153，0.305，0.610，1.22，2.44 及び 4.88 μg/プレート，TA98，TA100 及び WP2*uvrA* では 0.153，0.305，0.610，1.22，2.44，4.88，9.77 及び 19.5 μg/プレートの濃度で試験を実施した．

全ての菌株において，S9 mix の有無に関わらず，いずれの処理用量でもセフィデロコルナトリウム塩製剤群の復帰突然変異コロニー数は陰性対照群の 2 倍以上を示さなかった．また，再現性も確認された．なお，菌の生育阻害 (コロニー数の減少) が TA1535 及び TA1537 の S9 mix 非存在/存在下及び WP2*uvrA* の S9 mix 存在下では 2.44 μg/プレート以上，TA100 及び WP2*uvrA* の S9 mix 非存在下では 4.88 μg/プレート以上，TA98 の S9 mix 非存在/存在下及び TA100 の S9 mix 存在下では 9.77 μg/プレート以上の濃度で認められた．

以上の結果より，セフィデロコルナトリウム塩製剤の細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性と判断した．

2.6.6.4.2 ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験

評価資料 4.2.3.3-02
概要表 2.6.7.8.2

セフィデロコルナトリウム塩製剤の染色体異常誘発性を評価するため，ヒトリンパ球由来 TK6 培養細胞を用い，S9 mix 非存在及び存在下の 4 時間処理 (処理後 20 時間再培養) 及び S9 mix 非存在下の 24 時間連続処理を実施した．陰性対照として生理食塩液を用いた．用量設定試験の結果を基にして, S9 mix 非存在及び存在下での短時間処理では当時のガイドライン (ICH S2A) 上の最高評価濃度である 5000 μg/mL を設定した [4]．一方，24 時間連続処理では細胞増殖率が 50%以下を示す濃度である 389 μg/mL を最高濃度に設定した．

S9 mix 非存在及び存在下条件の 4 時間処理 (1800，3000 及び 5000 μg/mL) では，いずれも陰性対照群と比較して染色体構造異常細胞及び倍数性細胞の出現率に有意な増加は認められなかった．S9 mix 非存在下の 24 時間連続処理 (84.0，140，233 及び 389 μg/mL) では，陰性対照群と比較して倍数性細胞の有意な増加は認められなかったが，構造異常細胞の出現率が，陰性対照値 0.5%に対して，140，233 及び 389 μg/mL の濃度でそれぞれ 4%，5%及び 12.7% (相対増殖率としてそれぞれ 82.7%，87.9%及び 75.1%) の有意な増加を示した．140 μg/mL における構造異常細胞の出現率は陰性対照背景値の範囲内 (陰性対照背景値の最大値は 4.6%) であり，明らかに構造異常細胞の出現率が増加した濃度は 233 及び 389 μg/mL であった．

以上の結果より，セフィデロコルナトリウム塩製剤のヒトリンパ球由来 TK6 培養細胞を用いる染色体異常試験は陽性と判断した．

2.6.6.4.3 マウスリンフォーマ試験 (MLA)

評価資料 4.2.3.3-03
概要表 2.6.7.8.3

セフィデロコルナトリウム塩製剤の遺伝子突然変異誘発性を評価するため，マウスリンパ腫由来 L5178Y $tk^{+/-}$ 3.7.2C 培養細胞を用い，S9 mix 非存在及び存在下で 3 時間処理及び S9 mix 非存在下での 24 時間連続処理を実施した．陰性対照として生理食塩液を用いた．

用量設定試験の結果を基に，S9 mix 非存在及び存在下の条件下で短時間処理では当時のガイドライン (ICH S2A) 上の最高用量である 5000 μg/mL を設定した [4]．一方，24 時間連続処理では相対増殖率が 20%以下を示す用量である 800 μg/mL を最高濃度に設定した．

S9 mix 非存在下条件の短時間処理 (156，313，625，1250，2500 及び 5000 μg/mL) では陰性対照群と比較し 2 倍以上の遺伝子突然変異頻度の増加は認められず，また陰性対照背景値の範囲内であった．S9 mix 存在下条件の 3 時間処理 (78.1，156，313，625，1250，2500 及び 5000 μg/mL) では，遺伝子突然変異頻度が濃度依存的な増加を示し，5000 μg/mL (相対増殖率 30.7%) では陰性対照群と比較して 2 倍以上の有意な増加を示した (陰性対照値 144.1×10^{-6} に対して 321.3×10^{-6})．S9 mix 非存在下の 24 時間連続処理 (100，200，300，400，500，600，700 及び 800 μg/mL) では，500 μg/mL 以上の相対増殖率が 10%未満であったため，400 μg/mL 以下を評価対象とした．400 μg/mL (相対増殖率 22.0%) での遺伝子突然変異頻度は陰性対照群と比較して有意に増加した (陰性対照値 143.7×10^{-6} に対して 345.6×10^{-6})．400 μg/mL における遺伝子突然変異頻度の増加は，相対増殖率が細胞毒性による評価の限界である 20%に近い 22.0%で認

められたこと，染色体異常の指標であるスモールコロニーの割合が同時陰性対照値と比較して増加 (陰性対照値 38.8%に対して 55.3%) したことから，強い細胞毒性濃度での染色体異常に起因したものであると考えられた.

以上の結果より，セフィデロコルナトリウム塩製剤の MLA は陽性と判断した.

2.6.6.4.4 ほ乳類培養細胞を用いた HPRT 遺伝子突然変異試験

評価資料 4.2.3.3-04
概要表 2.6.7.8.4

セフィデロコルナトリウム塩製剤の遺伝子突然変異誘発性を評価するため，チャイニーズハムスター肺由来 V79 培養細胞を用い，S9 mix 非存在及び存在下で 4 時間処理を実施した．陰性対照として生理食塩液を用いた．ICH S2 (R1) ガイドラインに従って，500 µg/mL を最高濃度に設定した [5].

S9 mix 非存在及び存在下条件の 4 時間処理 (63，125，250 及び 500 µg/mL) では，S9 mix 非存在及び存在下条件いずれにおいても，遺伝子突然変異頻度は陰性対照群と比較して増加しなかった．また，細胞毒性はいずれの処理濃度においても認められなかった.

以上の結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤のほ乳類培養細胞を用いる HPRT 遺伝子突然変異試験は陰性と判断した.

2.6.6.4.5 ラットの小核試験

評価資料 4.2.3.3-05
概要表 2.6.7.9.1

セフィデロコルナトリウム塩製剤の in vivo での染色体異常誘発性を評価するため，Sprague Dawley ラットの骨髄細胞を用いて小核試験を実施した. Sprague Dawley 系ラット (各群 6 例) に 0 (対照群)，500，1000 及び 2000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 2 日間静脈内投与 (投与時間：30 分/ラット，投与容量：20 mL/kg) した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．投与 3 日目 (最終投与から 24 時間後) に 0，500 及び 1000 mg/kg/日投与群のそれぞれ 5 例のラットから，また，2000 mg/kg/日投与群の生存 3 例から骨髄塗抹標本を作製した．これらの骨随塗抹標本を観察し，幼若赤血球中の小核を有する細胞 (MNIE) の頻度及び全赤血球中の幼若赤血球比を算出した.

2000 mg/kg/日投与群において，投与終了後 30 分以内に痙攣及び活動性低下が認められ，投与 1 日目に 2 例，投与 2 日目に 1 例が死亡した．また，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群において着色尿が認められた．標本観察の結果，いずれの投与群においても，MNIE の出現頻度は陰性対照群の背景データの範囲内であった．さらに，全赤血球中の幼若赤血球比はいずれの投与群においても陰性対照群と有意差はなく，骨髄細胞の増殖抑制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のラット骨髄細胞を用いた小核試験は陰性と判断した.

2.6.6.4.6 ラットを用いたコメットアッセイ

評価資料 4.2.3.3-06
概要表 2.6.7.9.2

ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験及び MLA で陽性となったことから (2.6.6.4.2 及び 2.6.6.4.3 項参照), セフィデロコルナトリウム塩製剤の in vivo における DNA 損傷性を評価した. Sprague Dawley 系ラットの肝臓を用いてコメットアッセイを実施した. Sprague Dawley 系ラット (各群 5 例) に 0 (対照群), 500, 1000 及び 1500 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 2 日間静脈内投与 (投与時間：30 分/ラット, 投与容量：20 mL/kg) した. 対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した. 最終投与後約 3 時間に各ラットより採取した肝臓を用いて標本を作製し, 電気泳動を行い tail % intensity (DNA 傷害性の指標) を評価した.

セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群において着色尿が認められたが, その他の一般状態に変化は認められなかった. いずれのセフィデロコルナトリウム塩製剤投与群においても, tail % intensity は陰性対照群の背景データの範囲内であった.

以上の結果から, セフィデロコルナトリウム塩製剤のラットコメットアッセイ試験は陰性と判断した.

2.6.6.5 がん原性試験

セフィデロコルナトリウム塩製剤の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, セフィデロコルナトリウム塩製剤の遺伝毒性の懸念がないこと及び反復静脈内投与毒性試験において前がん病変が認められなかったことから, がん原性試験は実施しなかった.

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

評価資料 4.2.3.5-01
概要表 2.6.7.11.1

(1) 用量設定根拠

Splague Dawley 系ラット 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (投与量：300, 1000 及び 1500 mg/kg/日, 1 日 1 回投与, 投与時間：30 分/ラット, 投与容量：20 mL/kg) では, 死亡及び瀕死は発生しなかった. セフィデロコルナトリウム塩製剤は, 投与全群において, 投与期間の初期に摂餌量の低値が認められたが, 投与期間を通して体重に影響は認められなかった (2.6.6.3.2 項参照).

以上の結果から, 高用量として ICH S5 (R2) ガイドラインに記載された 1 日限界用量である 1000 mg/kg/日を設定した [6]. また, 毒性の用量反応関係を確認するため, 100 及び 300 mg/kg/日を下位用量に設定した.

(2) 試験方法及び成績

Sprague Dawley 系ラット (各群雌雄 20 例) に 0 (対照群), 100, 300 及び 1000 mg/kg/日の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 (投与時間：30 分/ラット, 投与容

量 : 20 mL/kg) し，雌雄の受胎能及び初期胚発生への影響を評価した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．雄動物には交配の 4 週間以上前から，交配期間を経て剖検の前日までの約8週間投与した．雌動物には交配の 2 週間前から，交配期間を経て妊娠 7 日目まで投与し，妊娠 15 日目に帝王切開した．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，性周期観察，交尾能，受胎能，剖検，生殖器官重量測定，着床数，黄体数，胚の生存性評価及び精子検査の評価を行った．1000 mg/kg/日投与群の雄 2 例は投与部位の損傷が著しく，投与の継続が困難となったため，投与 49 又は 55 日目に投与を中止し，解剖を実施した．

試験期間を通じて死亡及び瀕死は発生しなかった．

セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与に起因する変化として，300 及び 1000 mg/kg/日投与群の雌雄で着色尿，1000 mg/kg/日投与群の雌雄で投与部位の局所刺激性を示唆する変化，300 及び 1000 mg/kg/日投与群の雄で体重の低値，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群の雄と 300 及び 1000 mg/kg/日投与群の雌で摂餌量の低値，並びに 300 及び 1000 mg/kg/日投与群の雄で盲腸の拡張が認められた．これらと同様の変化はラット反復静脈内投与毒性試験においても認められており (2.6.6.3 項参照)，いずれの所見も毒性ではないと判断した．

性周期，交尾率，受胎率，交配期間，雄性生殖器官重量，精子検査，黄体数，着床数，着床率，着床後死亡率及び生存胚数にセフィデロコルナトリウム塩製剤の投与に起因する影響は認められなかった．

以上の結果から，本試験における，雌雄親動物及び初期胚発生に関する NOAEL は，いずれも 1000 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.6.2 ラット胚・胎児発生に関する試験

評価資料 4.2.3.5-02
参考資料 4.2.3.5-06
概要表 2.6.7.10, 2.6.7.12.1

(1) 用量設定根拠

ラットにおける胚・胎児の発生に対する影響を調べる試験の用量設定試験として，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 500 及び 1000 mg/kg/日の用量で妊娠 6～17 日目まで 1 日 1 回反復静脈内投与 (投与時間 : 30 分/ラット, 投与容量 : 20 mL/kg) し，妊娠母動物及び胚・胎児発生への影響を予備的に評価した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．その結果，いずれの用量においても死亡及び切迫殺は発生しなかった．1000 mg/kg/日投与群で妊娠 21 日目に軟便が認められ，妊娠 6 日目を基準とした体重増加量では，500 及び 1000 mg/kg/日投与群の投与期間終了後において，対照群に比して低値傾向が認められた．胚・胎児では 500 及び 1000 mg/kg/日投与群で用量依存的な胎児体重の低値傾向が認められた以外にはセフィデロコルナトリウム塩製剤の投与に起因する変化はみられなかった．

以上の結果から，胚・胎児発生に関する試験の高用量として，ICH S5 (R2) ガイドラインに記載された 1 日投与限界用量である 1000 mg/kg/日を設定した [6]．また，毒性の用量反応関係を確認するため，100 及び 300 mg/kg/日を下位用量に設定した．

(2) 試験方法及び成績

Sprague Dawley 系妊娠ラット (各群 18～20 例) に 0 (対照群), 100, 300 及び 1000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を，妊娠 6 日目から妊娠 17 日目まで，1 日 1 回反復静脈内投与して，母動物及び胚・胎児発生への影響を評価した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．母動物の一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，肉眼検査，胚・胎児の生存性，子宮内発育並びに胎児及び胎盤の形態観察を行った．また，セフィデロコルの TK 評価のため，別の妊娠ラット (各群 4～5 例) に毒性評価群と同じ条件でセフィデロコルナトリウム塩製剤を投与し，妊娠 17 日目の投与前，妊娠 6 及び 17 日目の投与終了直後，投与終了後 30 分，1，3 及び 6 時間に血漿を採取した．血漿中セフィデロコル濃度は LC/MS/MS を用いて測定し，TK パラメータを算出した．対照群は妊娠 6 及び 17 日目の投与終了直後のみ血漿を採取した．

試験期間を通じて母動物に死亡及び瀕死は発生しなかった．1000 mg/kg/日投与群で，妊娠 18 及び 19 日目に体重増加抑制 (対照群比−4%) が認められ，妊娠 7～10 日目に摂餌量の低値 (対照群比−12%～−21%) が認められた．

セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与に起因する変化として，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群で着色尿，1000 mg/kg/日投与群で投与部位の刺激性を示唆する変化，100 及び 300 mg/kg/日投与群で体重の変化を伴わない摂餌量の低値並びに 300 及び 1000 mg/kg/日投与群で盲腸の拡張が認められた．上記変化は，ラット反復投与毒性試験において認められており (2.6.6.3 項参照)，いずれも毒性ではないと判断した．全ての投与群において黄体数，着床数及び着床率にセフィデロコルナトリウム塩製剤の投与に起因する変化は認められなかった．

胚・胎児への影響評価では，生存胎児数，胚・胎児死亡数，着床後死亡率，胎児体重，胎盤重量及び性比並びに胎盤の形態，胎児の外表，内部器官及び骨格の形態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．

TK 解析では，血漿中セフィデロコルの C_0 及び AUC_{total} はおおむね用量に比例して増大した (表 2.6.6.6-1)．また，C_0 及び AUC_{total} に明らかな反復投与による影響は認められなかった．

本試験では，1000 mg/kg/日投与群で認められた母動物の体重及び摂餌量の低値を毒性変化と考え，母動物の一般毒性に関する NOAEL は，300 mg/kg/日，母動物の生殖機能及び胚・胎児の発生に関する NOAEL は，1000 mg/kg/日と判断した．

表 2.6.6.6-1 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

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

G = gestation day
* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 6 hours postdose
a Day 1 of dosing
b The last day of dosing

2.6.6.6.3 ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定のための予備試験

参考資料 4.2.3.5-07
概要表 2.6.7.10

本試験の高用量は，ICH S5 (R2) ガイドラインに記載された 1 日投与限界用量である 1000 mg/kg/日を設定した [6]．また，毒性の用量反応関係を確認するため，10，100 及び 300 mg/kg/日を下位用量に設定した．10 mg/kg/日投与群では軽度な一般状態の変化 (便量の減少，軟便，水様便，体重減少及び摂餌抑制) のみが認められ，100 mg/kg/日以上の投与群では一般状態の悪化と過度の体重減少及び摂餌抑制が認められたため，投与を中止した．そのため，50 mg/kg/日投与群を追加設定した．

New Zealand White 系妊娠ウサギ (各群 6～7 例，50 mg/kg/日投与群を追加設定した際の対照群は 2 例) に 0 (対照群)，0 (添加剤対照群)，10，50，100，300 又は 1000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を，妊娠 7～19 日目まで，1 日 1 回反復静脈内投与 (投与時間：約 70 分/ウサギ，投与容量：10 又は 20 mL/kg) して，母動物及び胚・胎児発生への影響を評価した．対照群には媒体 (生理食塩液) を，添加剤対照群には 1000 mg/kg/日投与群に投与された添加剤の含量に相当する添加剤を生理食塩液に溶解し，それぞれ投与した．母動物の一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，肉眼検査，胚・胎児の生存性及び子宮内発育並びに胎盤，胎児の外表及び内臓の形態評価を行った．また，セフィデロコルの TK 評価のため，妊娠 11 日目の投与開始後 30分，投与終了後 2 及び 15 分，1，4，8 時間及び投与開始後 24 時間に血漿を採取した．血漿中セフィデロコル濃度は LC/MS/MS を用いて測定し，TK パラメータを算出した．

50 mg/kg/日以上の投与群で状態悪化に起因する死亡及び安楽殺が発生した．これらの投与群では，投与初期から一般状態の悪化，体重減少及び摂餌抑制が認められたため，妊娠 21，22 あるいは 25 日目に 50 mg/kg/日以上の投与群の投与を中止した．50 mg/kg/日以上の投与群では，一般状態所見として，異常便，被毛の汚れ，やせ，耳介低温，耳介の変色，ケージ床に赤色物質付着，投与部位の変色，腟周囲の腫脹/赤色化及び/又は軽度な脱水症状などが認められた．剖検所見では，これらの投与群で腸間膜及び/又は盲腸の浮腫，盲腸の赤色化，胸腔内に濁った赤色液貯留及び肝臓小型化が認められた．一方，10 mg/kg/日投与群では，50 mg/kg/日以上の投与群で認められた変化と同質ではあるが軽度な変化として，便の異常 (少量便，軟便又は水様便)，体重減少又は摂餌抑制が投与期間中に認められた．上述した変化 (体重減少，顕著な摂餌抑制

及び消化管の所見) は，高用量の抗生物質を投与したウサギでよく認められる変化であり，抗菌薬投与によるウサギの腸内細菌叢への悪影響による致死的又は重篤な二次的変化であると考えられた.

50 mg/kg/日以上の投与群では，母動物への投与を中止して剖検したため，胚・胎児の評価は 10 mg/kg/日でのみ実施した．本群では，胎児体重の軽度な低値が認められたが，1 群当たりの動物数が少なかったことから，セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与による変化であるかは不明であった．その他の胚・胎児に関する項目については，セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与による影響は認められなかった.

TK 解析では，血漿中セフィデロコルの C_0 及び時間 0 から投与後の濃度測定可能な最終時間までの濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}t}$) はおおむね用量に比例して増大した (表 2.6.6.6-2).

本試験条件下において，ウサギに対する最大耐量は 10 mg/kg/日と考えられた．10 mg/kg/日投与群の妊娠 11 日目における $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} はそれぞれ 49.9 μg·hr/mL 及び 27.2 μg/mL であり，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 ($AUC_{0\text{-}inf}$) 及び C_{max} (それぞれ 1494 μg·hr/mL 及び 101 μg/mL) よりも曝露量が低いことから (2.7.2.3.8.1 項参照), セフィデロコルナトリウム塩製剤の胚・胎児発生への影響を評価する動物種としてウサギは適切な種ではないと判断した.

表 2.6.6.6-2　セフィデロコルナトリウム塩製剤のウサギ胚・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

Dose level (mg/kg/day)		**10**	**50**	**100**	**300**	**1000**
G11 [a]	C_{max} (μg/mL)	27.2	145	197	580	1410
	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·hr/mL)*	49.9	274	435	1010	3415

G = gestation day
* Area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration postdose
a　Day 5 of dosing

2.6.6.6.4 マウス胚・胎児発生に関する試験

評価資料 4.2.3.5-03
参考資料 4.2.3.5-08
概要表 2.6.7.10，2.6.7.12.2

(1) 用量設定根拠

前項の結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤の胚・胎児発生への影響を評価する動物種としてウサギは適切な種ではないと考えられたため，マウスを用いた胚・胎児発生への影響を評価する試験を実施した. マウスでは本試験の投与期間である 10 日間の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.

マウスにおける胚・胎児の発生に対する影響を調べる試験の用量設定試験として，CD-1 マウスにセフィデロコルナトリウム塩製剤を 500，1000 及び 2000 mg/kg/日 (b.i.d.：それぞれ 250，500 及び 1000 mg/kg/回を約 6 時間の間隔を空けて投与) の用量で妊娠 6～15 日目まで反復皮下投与した．その結果，いずれの用量においても死亡及び瀕死は発生せず，一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，母動物の生殖機能，胚・胎児の生存性，子宮内発育並びに胎児の外表及び

内臓の形態に毒性変化は認められなかった.

TK 解析の結果，2000 mg/kg/日投与群における血漿中セフィデロコルの曝露量は，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 $AUC_{0\text{-}inf}$ (1494 μg·hr/mL) 及び C_{max} (101 μg/mL) よりも高かった (2.7.2.3.8.1 項参照).

以上の結果から，胚・胎児発生に関する試験の高用量として，2000 mg/kg/日 (b.i.d.：1000 mg/kg/回を約 6 時間の間隔を空けて投与) を設定した．また，毒性の用量反応関係を確認するため，500 及び 1000 mg/kg/日 (b.i.d.：それぞれ 250 及び 500 mg/kg/回を約 6 時間の間隔を空けて投与) を設定した.

(2) 試験方法及び成績

CD-1 妊娠マウス (各群 17～18 例) に 0 (対照群)，500，1000 又は 2000 mg/kg/日 (b.i.d.：それぞれ 250，500 及び 1000 mg/kg/回を約 6 時間の間隔を空けて投与) のセフィデロコルナトリウム塩製剤を，妊娠 6～15 日まで，反復皮下投与 (投与容量：10 mL/kg/投与) して，母動物及び胚・胎児発生への影響を評価した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．母動物の一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，肉眼検査，胚・胎児の生存性，子宮内発育並びに胎盤及び胎児の外表，内部器官及び骨格の形態評価を行った．また，セフィデロコルの TK 評価のため，別の妊娠マウス (各群 3～5 例) に毒性評価群と同じ条件でセフィデロコルナトリウム塩製剤を投与し，妊娠 15 日目の初回投与前，妊娠 6 及び 15 日の初回投与後 15 及び 30 分，1，3 及び 5 時間に血漿を採取した．血漿中セフィデロコル濃度は LC/MS/MS を用いて測定し，TK パラメータを算出した.

いずれの用量においても，死亡及び瀕死は発生しなかった．一般状態観察の結果，1000 及び 2000 mg/kg/日投与群で投与部位 (背部の皮膚) の痂皮が認められた．これらの群の剖検では投与部位周囲に皮下出血も認められた.

セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与に起因する変化として，1000 及び 2000 mg/kg/日投与群で赤色の着色尿が，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群で盲腸の拡張がそれぞれ認められた．上記変化はラット反復投与毒性試験においても認められており (2.6.6.3 項参照)，いずれも毒性ではないと判断した．セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群で生存胎児数の低値が認められた．しかしながら，着床後死亡率に対照群と差は認められなかったことから，本変化は黄体数及び着床数の低値に起因するが，黄体数及び着床数はセフィデロコルナトリウム塩製剤の投与開始前に決定されており，セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与に関連した変化ではないと判断した.

胚・胎児発生への影響については胚・胎児死亡数，着床後死亡率，胎児体重，胎盤重量，性比，並びに胎盤の形態，胎児の外表，内部器官及び骨格の形態にセフィデロコルナトリウム塩製剤の投与による影響は認められなかった.

TK 解析では，妊娠 6 日目において，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) はおおむね用量に比例して，また C_{max} は用量比以下で増大した．妊娠 15 日目においては C_{max} 及び AUC はおおむね用量に比例して増大した (表 2.6.6.6-3)．また，C_{max} 及び AUC に明らかな反復投与による影響は認められなかった.

本試験では，1000 mg/kg/日以上の投与群において母動物の投与部位に局所刺激性が認められた．本所見を毒性として，母動物の一般毒性に関する NOAEL は 500 mg/kg/日，母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する NOAEL は 2000 mg/kg/日と判断した．

表 2.6.6.6-3 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

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

G = gestation day
* Doubled the area under the concentration-time curve (AUC) from time 0 to 5 hours postdose of the first dosing.
a Day 1 of dosing
b The last day of dosing

2.6.6.6.5 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

評価資料 4.2.3.5-04
概要表 2.6.7.13.1

(1) 用量設定根拠

ラット胚・胎児発生に関する試験 (投与量：100，300 及び 1000 mg/kg/日) で，1000 mg/kg/日投与群において母動物の体重及び摂餌量の低値が認められ，毒性と判断した．いずれの用量においても胚・胎児への影響は認められなかった (2.6.6.6.2 項参照).

以上の結果から，本試験の高用量として，ICH S5 (R2) ガイドラインに記載された 1 日投与限界用量である 1000 mg/kg/日を設定した [6]．また，毒性の用量反応関係を確認するため，100 及び 300 mg/kg/日を下位用量に設定した．

(2) 試験方法及び成績

Sprague Dawley 系妊娠ラット (各群 20～22 例) に 0 (対照群)，100，300 又は 1000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を，妊娠 6 日目から哺育 20 日目まで，1 日 1 回反復静脈内投与 (投与時間：30 分/ラット，投与容量：20 mL/kg) し，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響を評価した．対照群には媒体 (生理食塩液) を投与した．母動物の一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，分娩及び肉眼検査並びに出生児の生存性評価，一般状態観察，体重測定，生後発育検査，反射・感覚機能検査，オープンフィールド試験，水迷路試験，性成熟観察，性周期観察，交尾能，受胎能検査，肉眼検査，F1 母動物の妊娠 15 日目における剖検及び F2 胚の生存性の評価を行った．

いずれの用量においても，死亡及び瀕死は発生しなかった．1000 mg/kg/日投与群で妊娠 19 及び 20 日目に体重の低値 (対照群比−4%～−5%) が，妊娠 7～20 日目に摂餌量の低値 (対照群比−5%～−25%) がそれぞれ認められた．

セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与に起因する変化として，セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群で淡赤色の着色尿が，1000 mg/kg/日投与群で投与部位の局所刺激性を示唆する

変化が，100 及び 300 mg/kg/日投与群で体重の変化を伴わない摂餌量の低値が，1000 mg/kg/日投与群で肉眼的に盲腸の拡張がそれぞれ認められた．上記変化はラット反復投与毒性試験において認められており (2.6.6.3 項参照)，いずれも毒性ではないと判断した．

妊娠期間及び出産率にセフィデロコルナトリウム塩製剤の投与の影響は認められず，異常出産もみられなかった．

離乳前の F1 児では，いずれの評価項目 (出産児数，出生児数，死産児数，出生率，出産出生児生存率，生後 4 日目の生存率，離乳率，体重，出生児の外表，性比，一般状態，生後発育，反射感覚機能，離乳時剖検) においてもセフィデロコルナトリウム塩製剤の投与による影響は認められなかった．離乳後の F1 動物では，生存性，一般状態，体重，オープンフィールド試験及び水迷路試験成績，性成熟，性周期，受胎能評価 (交尾率，受胎率，交配期間)，剖検，黄体数，着床数，生存胚数，着床前/着床後死亡率にセフィデロコルナトリウム塩製剤の投与による影響は認められなかった．

本試験では，1000 mg/kg/日投与群の母動物において体重及び摂餌量の低値が認められた．本所見を毒性変化とし，母動物の一般毒性に関する NOAEL は 300 mg/kg/日，母動物の生殖機能並びに F1 の発生に関する NOAEL は 1000 mg/kg/日と判断した．

2.6.6.6.6 幼若ラットにおける 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
参考資料 4.2.3.5-09
概要表 2.6.7.10，2.6.7.14.1

(1) 用量設定根拠

本試験で用いる生後 7～13 日目までの幼若ラットにおいて，7 日間の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．幼若ラットにおける用量設定試験では，200，600 及び 2000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回，生後 7～13 日目まで 7 日間反復皮下投与 (コホート 1)，又は 100，300 及び 600 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回，生後 28～34 日目まで 7 日間反復静脈内投与 (コホート 2) し，それぞれ予備的に幼若ラットにおける毒性を評価した．

コホート 1 では，600 及び 2000 mg/kg/日投与群において生後 10～13 日目で投与時に一過性の間代性痙攣が認められた．いずれのコホートにおいても体重及び摂餌量への明らかな影響は認められず，これらの用量は耐用量と考えられた．

以上の結果から，コホート 1 では，痙攣の再現性確認及び毒性評価のために高用量として 1000 mg/kg/日を設定した．コホート 2 では，高用量として 600 mg/kg/日を設定した．また，毒性の用量反応関係を確認するため，いずれのコホートにおいても 100 及び 300 mg/kg/日を下位用量に設定した．

(2) 試験方法及び成績

Sprague Dawley 系幼若ラット (各群雌雄各 12 例) に 0 (対照群)，100，300 及び 1000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回, 生後 7～27 日目までの 3 週間反復皮下投与 (投

与容量：10 mL/kg，コホート 1) 又は 0 (対照群)，100，300 及び 600 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回，生後 28～48 日目までの 3 週間反復静脈内投与 (投与時間：約 1～2 分/ラット，投与容量：5 mL/kg，コホート 2) し，幼若ラットにおける毒性を評価した．対照群には，媒体 (生理食塩液) を投与した．また，対照群及び 1000 mg/kg/日投与群 (コホート1) 又は対照群及び 600 mg/kg/日投与群 (コホート 2) には，各群雌雄各 10 例で投与期間終了後に 4週間の休薬期間を設け，毒性変化の回復性を検討した．一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，性成熟機能評価 (包皮分離及び膣開口)，神経行動学的評価試験 (機能観察総合評価法)，聴覚驚愕反射検査，自発運動性試験，水迷路試験，骨成長評価 (頭臀長，脛骨長)，尿検査，血液学的検査，血液化学的検査，器官重量測定，肉眼検査及び病理組織学的検査を行った．また，セフィデロコルの TK 評価のため，別の幼若ラット (各時点雌雄各 4 例) に毒性評価群と同じ条件でセフィデロコルナトリウム塩製剤を投与し，コホート 1 では生後 7，21 及び 27 日目 (投与後 1，15 及び 21 日)，コホート 2 では生後 28 及び 48 日目 (投与後 1 及び 21 日) の投与後 5 及び 30分，1，2，3 及び 6 時間に血漿を採取した．血漿中セフィデロコル濃度は LC/MS/MS を用いて測定し，TK パラメータを算出した．対照群はコホート 1 では 7，21 及び 27 日齢の投与後 1 時間，コホート 2 では生後 28 及び 48 日目の投与後 5 分にのみ血漿を採取した．

コホート 1

試験期間を通じて死亡及び瀕死は発生しなかった．

以下に示すセフィデロコルナトリウム塩製剤の投与による変化が認められたが，いずれも毒性ではないと判断した．1000 mg/kg/日投与群の雌雄で振戦，異常発声，横臥位又は背臥位が投与終了直後に，呼吸数の減少 (雄のみ) 及び/又は一部閉眼が投与時に，それぞれ投与期間を通して認められた．1000 mg/kg/日投与群のセフィデロコルの最高濃度到達時間は，投与後 0.5～1時間であり，上記所見が認められた時間とは一致しないことから，これらの所見は中枢症状を反映しているものではなく，皮下投与による局所刺激又は痛みに起因した変化であると考えられた．これらの変化は持続せず，一過性かつ散発的であった．

セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群において，局所性の近位尿細管の変性及び過形成が認められた．いずれの変化も幼若ラットにおいて自然発生性に一般的に認められる所見と一致していたが，雌雄ともに用量に依存して発現頻度が増加した．尿細管の変性は，限局性の尿細管細胞の腫大と泡沫状の細胞質を特徴とし，細胞質が好塩基性を呈する尿細管も認められた．尿細管の過形成は雄のみで認められ，1000 mg/kg/日投与群では頻度及び程度が対照群よりも僅かに強く認められた．尿細管の過形成は，増殖性の変化であり，嚢胞を伴うものも多く認められた．これらの変化は，雌雄で用量依存的に認められた軽度な腎臓重量の増加に関連していると考えられた．しかし，いずれの所見も休薬後解剖例では認められず，腎障害関連バイオマーカーの変動や慢性腎障害や機能低下を示唆する変化は認められなかった．以上のことから，セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与により，自然発生性病変の頻度と程度が軽度に増悪したが，これらは毒性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投与全群で，皮下の投与部位において，被験物質投与液による空洞形成及び被験物質の局所刺激性に起因する出血及び慢性炎症が認められた．300 mg/kg/日以

上の投与群では数例の雌で投与部位に中等度から高度の炎症が認められたが，病理組織学的に膿瘍形成や潰瘍は認められなかった．また，回復期間終了時の解剖例で肉眼的に異常は認められなかったことから，これらは回復性がある変化と考えられた．

TK 解析では，生後 7 及び 21 日目における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 ($AUC_{0\text{-}6hr}$) はおおむね用量比で増大し，27 日齢における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ は用量比以下で増大した (表 2.6.6.6-4)．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ はともに，明らかな性差は認められなかったが，$AUC_{0\text{-}6hr}$ は反復投与により減少した．

表 2.6.6.6-4 セフィデロコルナトリウム塩製剤の幼若ラットにおける反復皮下投与毒性試験 (コホート 1) における血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

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

PND = postnatal day
* Area under the concentration-time curves from time 0 to 6 hours postdose

コホート 2

コホート 2 において，期間を通じてセフィデロコルナトリウム塩製剤の投与に起因した死亡及び瀕死は発生しなかった．

600 mg/kg/日投与群の雄 1 例が生後 31 日目で，対照群の雌 2 例が生後 29 又は 36 日目で死亡した．これらの動物は投与終了後まもなく喘ぎ呼吸及び/又は呼吸困難を呈した後に死亡した．肉眼検査や組織学的検査において死因の特定はできず，それぞれの死亡日の投与直前まで状態異常も認められていなかった．600 mg/kg/日投与群の雄 1 例及び対照群の雌 2 例の死亡は，静脈内投与時のラットの過度の保定に起因し，セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与によるもの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の投与により以下の変化が認められたが，いずれも毒性ではないと判断した．セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群において，投与時，投与後 0～5分又は投与後 1 時間に鼻及び口周囲の赤色又は透明の付着物の発生頻度が増加した．これらの所見は雄で発現頻度が高かったが，一過性の変化であり，他の所見も認められなかったことから毒性とは判断しなかった．

600 mg/kg/日投与群の雄において，腎臓の近位尿細管でごく軽度から軽度のヒアリン小滴が認められた．本所見は，性成熟した雄ラットの尿中に排泄される α2u グロブリンを含む細胞内小滴に類似していたが，成分は特定できなかった．また，投与期間終了時に軽度な腎臓重量増加

を伴っていたが，尿細管上皮細胞の障害を示唆する変化は認められなかった．また，休薬後解剖例では異常は認められなかったことから，これらは回復性がある変化と考えられた．

TK 解析では，セフィデロコルの C_0 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ はおおむね用量比で増大した．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ ともに，明らかな性差は認められなかった (表 2.6.6.6-5).

本試験では，いずれの用量においても神経行動学的機能を含めて発育や発達にセフィデロコルナトリウム塩投与の影響は認められなかった．幼若ラットにおける 3 週間反復静脈内投与毒性試験における NOAEL は生後 7～27 日目の皮下投与に関しては 1000 mg/kg/日，生後 28～48日目の静脈内投与に関しては 600 mg/kg/日と判断した．

表 2.6.6.6-5 セフィデロコルナトリウム塩製剤の幼若ラットにおける反復静脈内投与毒性試験 (コホート 2) での血漿中セフィデロコルの TK パラメータ

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

PND = postnatal day
* Area under the concentration-time curves from the start of dosing to 6 hours postdose

2.6.6.7 局所刺激性試験

臨床適用経路における局所刺激性はセフィデロコルナトリウム塩製剤の反復静脈内投与毒性試験の一部として評価したため，単独の局所刺激性試験は実施しなかった (2.6.6.3 項参照).

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 モルモット抗原性試験

評価資料 4.2.3.7-01
概要表 2.6.7.16.1

セフィデロコルナトリウム塩製剤の抗原性を調べることを目的として，モルモットへのセフィデロコルナトリウム塩製剤単独，セフィデロコルナトリウム塩製剤と FA とのエマルションあるいはセフィデロコルとウシ γ グロブリン (BGG) との結合体 (セフィデロコル-BGG) による免疫を行い，能動全身アナフィラキシー (ASA) 試験，受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験及び酵素免疫測定 (ELISA) を実施した.

モルモット (各群雌 10 例) を用いて，セフィデロコルナトリウム塩製剤を単独で 10 mg/例/回の用量で 3 週間皮下投与 (5 回/週，15 回/3 週間)，あるいはセフィデロコルナトリウム塩製剤と FA のエマルションを 1 mg/例/回の用量で 3 週間皮下投与 (1 回/週，3 回/3 週間) し，それぞれ免疫した. 別のモルモット (雌 5 匹) を用いて, セフィデロコル-BGG を結合体として 1 mg/例/回の用量を FA との併用下で 3 週間皮下投与 (2 回/週，6 回/3 週間) し，免疫した．最終免疫の 2 又は 4 週間後に，PCA 試験及び ELISA 用に血清採取を行い，ASA 試験を実施した.

ASA 試験では，免疫したモルモット (各群雌 5 匹) にセフィデロコルナトリウム塩製剤単独を 10 mg/動物で，又はセフィデロコル-GSA を 4 mg/動物 (結合体として) で，それぞれ静脈内投与し，アナフィラキシー反応を評価した．PCA 試験では，レシピエント動物 (各群雌 3 又は 6 匹) に免疫したモルモットから採取した血清を皮内投与後，エバンスブルー溶液を静脈内投与し，続いて，セフィデロコルナトリウム塩製剤単独を 10 mg/動物で，又はセフィデロコル-GSA を 1 mg/動物 (結合体として) で，それぞれ静脈内投与し，血清投与部位の反応 (皮膚の青い斑点) を評価した．

セフィデロコルに対する特異抗体価を ELISA で測定した．FA とともにセフィデロコル-BGG を免疫した動物及びセフィデロコル-GSA で誘発した動物において，ASA 及び PCA 反応が観察された．また，セフィデロコルに対する特異抗体の産生が，セフィデロコル-BGG で免疫した動物の血清において確認されたため，セフィデロコル-GSA は誘発抗原として適切であると判断した．

ASA 反応や PCA 反応はセフィデロコルナトリウム塩製剤又はセフィデロコル-GSA によって誘発されず，セフィデロコルに対する抗体も検出されなかった．

セフィデロコルナトリウム塩製剤と FA とのエマルションで免疫した場合では，次に示す陽性反応が観察された．ASA 試験では，セフィデロコルナトリウム塩製剤あるいはセフィデロコル-GSA を誘発抗原としたいずれの場合でも，それぞれ 5 例中 2 例で軽度な陽性反応 (もぐつき，ひっかき，耳介充血，立毛) が認められた．また，PCA 試験では，セフィデロコルナトリウム塩製剤を誘発抗原とした場合，10 例中 3 例で陽性反応が認められ，ELISA では 10 例中 8例の血清で陽性反応 (抗体価 10^1～10^3) が観察された．

以上の結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤は FA によって免疫機能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が，セフィデロコルナトリウム塩製剤単独で免疫した場合にはアナフィラキシーの誘発又は特異抗体の産生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が抗原性を示す可能性は低いと判断した．

2.6.6.8.2 調製検体溶液の色調に関する予備検討

参考資料 4.2.3.7-03
概要表 2.6.7.16.2

セフィデロコルナトリウム溶液の色調に影響する因子として，溶液の pH 及び無機物について予備的に検討した．本試験は GLP 非適用下で実施した．セフィデロコルナトリウムを蒸留水に溶解し，0.05，0.15，0.5，1.5 及び 5 mg/mL 水溶液を調製し，0.05 から 5 mmol/L までの塩化鉄 (Ⅲ)，塩化マグネシウム，塩化カルシウム又は塩化亜鉛水溶液との混合による色調の変化を観察した．その結果，セフィデロコルナトリウム水溶液は塩化鉄 (Ⅲ) 存在下でのみ，濃度依存的に pH4～6 で青～緑色，pH9～10 で赤～黄色 (その際のセフィデロコルナトリウム水溶液の濃度は 0.15 mg/mL 以上，塩化鉄 (Ⅲ) 水溶液の濃度は 0.15 mmol/L 以上) を呈した．その他の無機物溶液との混合時には pH に関係なく無色であった．

2.6.6.8.3 尿試験紙検査に及ぼす影響

参考資料 4.2.3.7-04
概要表 2.6.7.16.3

セフィデロコルナトリウム塩製剤が尿試験紙検査に及ぼす影響を検証するため，セフィデロコルナトリウム塩製剤の水溶液を用いた尿試験紙検査を実施した．本試験は GLP 非適用下で実施した．セフィデロコルナトリウム塩製剤を生理食塩液に溶解し，0.05，0.5，5，10，50 及び 100 mg/mL の各溶液を調製後，種々の pH に調整し，尿試験紙で検査した．その結果，5 mg/mL 以上の水溶液でタンパク，ケトン体，ウロビリノーゲン又は潜血が陽性反応を示し，タンパクや潜血の陽性反応は，アルカリ側で顕著となる傾向が観察された．

2.6.6.8.4 不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験

参考資料 4.2.3.7-05～-32
概要表 2.6.7.16.4

ICH M7 (R1) ガイドラインに基づき，セフィデロコルナトリウム塩製剤原薬及び製剤に存在する，又はその製造工程中や保管中に発生する可能性がある不純物のうち，以下に示す化合物について細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した [7]．一部の試験は GLP 非適用下で実施した．

復帰突然変異試験の結果は以下の通りであった．

陰性：不純物1*，不純物2*，不純物3*，不純物4*，出発物質B*，中間体B*，中間体A*，
不純物5*，不純物6*，不純物7*，不純物8*，不純物9*，不純物10*，不純物11*，不純物12*，
不純物13*，不純物14*，不純物15*，不純物16*，不純物17*，出発物質C*，出発物質D*及び不純物18*.

陽性：出発物質A*，不純物19*，不純物20*，不純物21*及び不純物22*

不純物及び復帰突然変異試験の結果の一覧は表 2.6.6.8-1 に示す．

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.6.8-1　不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験の結果一覧

Test Article	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
不純物1*	Negative	Yes	S-649266-TF-153-L
不純物2*	Negative	Yes	S-649266-TF-154-L
不純物3*	Negative	Yes	S-649266-TF-155-L
不純物4*	Negative	Yes	S-649266-TF-156-L
出発物質B*	Negative	Yes	S-649266-TF-168-L
中間体B*	Negative	Yes	S-649266-TF-169-L
中間体A*	Negative	Yes	S-649266-TF-170-L
不純物5*	Negative	Yes	S-649266-TF-171-L
不純物6*	Negative	Yes	S-649266-TF-212-L
不純物7*	Negative	Yes	S-649266-TF-217-L
不純物8*	Negative	Yes	S-649266-TF-218-L
不純物9*	Negative	Yes	S-649266-TF-219-L
不純物10*	Negative	Yes	S-649266-TF-241-L
不純物11*	Negative	Yes	[redacted]
出発物質A*	Positive (all tester strains, ±S9)	Yes	[redacted]
不純物19*	Positive (TA100, ±S9)	No	[redacted]
不純物12*	Negative	Yes	[redacted]
不純物20*	Positive (WP2*uvrA*, ±S9. TA1535, −S9)	No	Ames-295 and Ames-332
不純物13*	Negative	Yes	[redacted]
不純物14*	Negative	No	Ames-2064
不純物15*	Negative	No	Ames-2065
不純物16*	Negative	Yes	S-649266-TF-280-L
不純物21*	Positive (WP2*uvrA*, ±S9)	Yes	S-649266-TF-281-L
不純物17*	Negative	Yes	S-649266-TF-282-L
出発物質C*	Negative	Yes	S-649266-TF-283-L
不純物22*	Positive (TA100 and TA1535, ±S9)	Yes	S-649266-TF-284-L
出発物質D*	Negative	Yes	S-649266-TF-285-L
不純物18*	Negative	Yes	S-649266-TF-335-L

[redacted]

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.6.8.5 有色ラット光毒性試験

評価資料 4.2.3.7-02
概要表 2.6.7.16.5

本試験の高用量は，ICH S10 ガイドラインにおいて推奨されている 1 日投与限界用量である 1000 mg/kg/日を設定した [8]．本用量におけるセフィデロコルの曝露は C_0 として 1670 µg/mL (ラット 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における投与初日の雌の C_0 値) (2.6.6.3.2 項参照) であり，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 C_{max} (101 µg/mL) の約 17 倍であったことから (2.7.2.3.8.1 項参照)，セフィデロコルナトリウム塩製剤の光毒性評価に十分な投与量と考えられた．さらに，用量相関性を確認するために 600 mg/kg/日投与群を下位用量に設定した．

Long-Evans 系雌性ラット (各群雌 10 例) に 600 又は 1000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 3 日間反復静脈内投与 (投与時間：30 分間/ラット，投与容量：20 mL/kg) し，光毒性を評価した．陰性対照群 (雌 5 例) には媒体 (生理食塩液) を投与した．UV (UV 照射量：15 J/cm^2，照射時間：1 時間 54 分) の照射は，セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与 3 日目の投与終了直後に行った．UV 照射終了後 2，24 及び 48 時間に，各動物の皮膚状態を肉眼的に観察した．

試験期間を通じて，死亡及び瀕死は発生しなかった．セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群において，光毒性を示唆する所見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有色ラットにおいて光毒性を惹起しないと判断した．

2.6.6.8.6 In vitro 溶血性試験

参考資料 4.2.3.7-33，4.2.3.7-34，4.2.3.7-35
概要表 2.6.7.16.6

ラット，サル，ウサギ及びヒトの血液を用いてセフィデロコルナトリウム塩製剤の溶血性について検討した．それぞれの動物種から採取した血液 300 µL をセフィデロコルナトリウム塩製剤 300 µL (生理食塩液に溶解) とともに 37℃ にて 10 分間インキュベーションし，溶血率を算出した．血液とセフィデロコルナトリウム塩製剤溶液を混合した最終的なセフィデロコル濃度は，ラット及びサルでは 15，25 及び 50 mg/mL，ウサギでは 6，30 及び 50 mg/mL 並びにヒトでは 10，20，40 及び 50 mg/mL とした．本試験は GLP 非適用下で実施した．

サル，ウサギ及びヒトの血液では 50 mg/mL の濃度まで溶血は認められなかった．ラットの血液では 25 mg/mL の濃度まで溶血は認められなかったが，50 mg/mL の濃度において僅かな溶血性を示した (溶血率：4%).

2.6.6.9 考察及び結論

セフィデロコルナトリウム塩製剤の安全性を評価するため，単回及び反復静脈内投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，抗原性試験，光毒性試験並びに in vitro 溶血性試験を実施した．実施した試験結果の概略を表 2.6.6.9-1～表 2.6.6.9-3 に示す．抗原性試験以外の全ての試験は，申請用法用量 (2 g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) の曝露量を超える条件下で

実施されたことから，セフィデロコルの申請用法用量におけるヒトの安全性リスクを十分に評価できたと考えられた．また，遺伝毒性，生殖発生毒性及び光毒性についての懸念はないと判断した．

上記毒性試験において，ヒトの安全性リスクを見積もる上で重要な毒性所見は，ラットにおける痙攣とそれに続く死亡及びサルの QTc 延長であった．これらの変化については，安全性薬理試験でも認められているため，考察は 2.6.2.6 項に示す．痙攣とそれに続く死亡及びサルの QTc 延長に加え，サルにおいては赤血球及び関連パラメータの低値，嘔吐及び投与局所刺激性が認められた．その他，ラット及びサルの腎臓の近位尿細管におけるヒアリン小滴，ラットの盲腸の拡張及び粘膜上皮の軽度な組織学的変化が認められたが，いずれも毒性ではないと判断した．ラット及びモルモットにおいて，セフィデロコルは弱い抗原性が示唆されたが，いずれの試験においてもセフィデロコルナトリウム塩製剤のみでアナフィラキシー反応を示唆する所見は認められなかった．投与期間の延長により新たに毒性変化が認められることはなく，全ての毒性変化には回復性が認められた．それぞれの所見の詳細と意義について，以下に示す．

2.6.6.9.1 赤血球及び関連パラメータの減少

サル反復静脈内投与毒性試験 (2 週間，1 ヵ月間及び 3 ヵ月間) の 300 mg/kg/日以上の投与群において赤血球及び関連パラメータの減少が認められた．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悪したが，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．100 mg/kg/日の用量では，いずれの試験期間でも赤血球及び関連パラメータに影響は認められなかった．ラットにおいても，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，軽度だが同様の変化が認められた．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．しかし，ラットにおける投与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変化は認められなかった．また，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．以上の結果より，赤血球及び関連パラメータ減少の発現機序は不明であるが，ラットでは投与部位による局所刺激性による出血が一因と考えられた．また，2 週間～3 ヵ月間のサル反復静脈内投与毒性試験の 100 mg/kg/日における最終投与日の C_0 及び AUC_{total} (それぞれ 291～313 µg/mL 及び 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 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ (それぞれ 101 µg/mL 及び 1494 µg·hr/mL) と比較して，それぞれ約 3倍及び 0.3～0.4 倍であった (2.7.2.3.8.1 項参照)．赤血球及び関連パラメータの減少に関して，十分な安全域は確保されていないが，いずれの臨床試験においても，セフィデロコル投与に起因した貧血を示唆する所見は認められていない (2.7.4.2 項参照)．以上のことから，ヒトにおいてセフィデロコル投与に起因した貧血が起きるリスクは低いと判断した．

2.6.6.9.2 嘔吐

サル反復静脈内投与毒性試験で，1000 mg/kg/日投与群において嘔吐が認められた．嘔吐の発現日数は，3 ヵ月反復投与静脈内投与試験において，投与期間 91 日中最大 18 日であった．嘔吐の発現機序は不明であるが，消化管において嘔吐に関連する所見は認められなかった．2 週間～3 ヵ月間のサル反復静脈内投与毒性試験の 300 mg/kg/日以下の投与群では嘔吐は認められなかった．2 週間～3 ヵ月間のサル反復静脈内投与毒性試験の 300 mg/kg/日における最終投与日の C_0 (770～876 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 C_{max} (101 µg/mL) に対して，8～9 倍であった (2.7.2.3.8.1 項参照)．また，臨床試験において，ヒトで軽度の嘔吐が発現したものの，重篤な嘔気や嘔吐は認められなかった (2.7.4.2 項参照)．以上のことから，申請用法用量において重篤な嘔吐の懸念はないと判断した．

2.6.6.9.3 局所刺激性

セフィデロコルナトリウム塩製剤の局所刺激性は，反復静脈内投与毒性試験において評価した．製剤に含まれる添加物も局所刺激性の原因となり得るため，臨床で使用予定の製剤と同一の添加剤組成のセフィデロコルナトリウム塩製剤を用いて実施した，サル及びラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験の結果を用いて局所刺激性について考察した．サルでは，3 ヵ月間反復静脈内投与後の 1000 mg/kg/日投与群 (投与液のセフィデロコル濃度は 50 mg/mL) において，静脈への刺激性が認められた．300 mg/kg/日投与群 (投与液のセフィデロコル濃度は 15 mg/mL) においても，低頻度かつ軽度な刺激性が認められたが，100 mg/kg/日投与群 (投与液のセフィデロコル濃度は 5 mg/mL) では刺激性は認められなかった．ラットでは，1000 及び 1500 mg/kg/日投与群 (投与液のセフィデロコル濃度はそれぞれ 50 及び 75 mg/mL) において，投与液の血管外への漏出に起因する局所刺激性が認められた．しかしながら，3 ヵ月間反復静脈内投与後の 300 mg/kg/日投与群 (投与液のセフィデロコル濃度は 15 mg/mL) においては，静脈への刺激性及び投与液の血管外漏出による刺激性のいずれも認められなかった．臨床で使用予定の調剤後の投与液濃度 (20 mg/mL 以下) 付近である投与液 15 mg/mL の濃度の投与液をラットに投与した際，刺激性は認められず，サルにおいても軽度な刺激性しか認められなかったことから，ヒトにおける局所刺激性の懸念は低いと判断した．実際に，投与部位の重篤な変化や痛みは臨床試験で認められておらず，いずれの臨床試験においてもこれらの所見の程度は軽度から中等度であった (2.7.4.2 項参照)．

2.6.6.9.4 腎臓の近位尿細管におけるヒアリン小滴

サル及びラットを用いた全ての反復静脈内投与毒性試験で，100～1500 mg/kg/日の間の全ての投与群において腎臓の近位尿細管にヒアリン小滴が認められた．多くのセファロスポリン系抗生剤の反復投与毒性試験において，本剤と同様に腎臓の近位尿細管にヒアリン小滴は認められており，被験物質の排泄の過程で近位尿細管上皮細胞中のリソソーム内に蓄積されることが原因と考えられる [9]．本剤の場合，これらの所見は高頻度で発現かつ投与期間の延長により低用量から顕在化したが，ラット及びサルの 3 ヵ月間静脈内投与後であっても程度は軽度であり，腎尿細管の変性や壊死のような毒性変化は認められなかった．さらに，いずれの臨床試験にお

いても腎障害を示唆する所見は認められていない (2.7.4.2 項参照). 以上のことから，申請用法用量においてヒトに腎障害の懸念はないと判断した.

2.6.6.9.5 盲腸の拡張

ラット反復静脈内投与毒性試験の 300～1500 mg/kg/日の全投与群で，粘膜の萎縮又は粘膜上皮の肥大を伴う盲腸の拡張が認められた．他の抗生剤投与による薬理作用により同様の変化が起こることが知られており [1, 2, 3]，盲腸の変化はセフィデロコルによる腸内細菌叢への影響に起因する変化と考えられた．これらの所見は高頻度に認められ，投与期間の延長に伴いより低用量から顕在化したが，いずれの投与期間又は投与群においても程度は軽度であり，粘膜の上皮細胞の変性又は壊死は 3 ヵ月間投与後にも認められなかった．また，サルでは盲腸に影響は認められなかった．さらに，いずれの臨床試験においても消化管障害を示唆する便の異常や腹部の痛み等は認められなかった (2.7.4.2 項参照). 以上のことから，申請用法用量においてヒトに盲腸への影響に対する懸念はないと判断した.

2.6.6.9.6 遺伝毒性

セフィデロコルナトリウム塩製剤は，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，S9 mix 非存在下での 24 時間連続処理の 233 及び 389 μg/mL の用量で陽性であった．また，チミジンキナーゼ遺伝子を指標とした MLA では S9 mix 存在下条件で 5000 μg/mL 用量で陽性であった．一方，in vivo ラット小核試験及びラットコメットアッセイは，それぞれ最高用量である 2000 及び 1500 mg/kg/日投与群まで陰性であった．ラット単回静脈内投与毒性試験及び 1 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験の投与 1 日目の 1500 及び 2000 mg/kg/日投与群における C_0 値 (それぞれ 3620 及び 2740 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.) におけるヒトの C_{max} (101 μg/mL) に対して，それぞれ 36 倍及び 27 倍であった (2.7.2.3.8.1 項参照). 陽性を示した in vitro 染色体異常試験及び申請用法用量におけるヒトの曝露よりも，高い曝露条件下で実施された in vivo 試験において陰性判断であったことから，セフィデロコルナトリウム塩製剤は染色体異常の懸念はないと判断した．さらに，MLA の結果より示唆された点突然変異の可能性を精査するために，HPRT 遺伝子突然変異試験を追加で実施したところ，陰性であり，細菌を用いる復帰突然変異試験においても陰性であったことから，突然変異誘発性の懸念はないと判断した．以上の結果より，セフィデロコルナトリウム塩製剤の遺伝毒性に対する懸念はないと判断した.

2.6.6.9.7 生殖発生毒性

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，1000 mg/kg/日まで母動物及び初期胚発生に影響は認められなかった．ラット胚・胎児発生に関する試験では，1000 mg/kg/日において母動物で体重の低値及び摂餌抑制が認められたが，1000 mg/kg/日まで胚・胎児の発生への影響は認められなかった．マウス胚・胎児発生に関する試験では，2000 mg/kg/日まで母動物の生殖機能及び胚・胎児の発生への影響は認められなかった．マウスの母動物で 1000 mg/kg/日以上において皮下投与部位の刺激性が認められたが，臨床投与経路とは異なる投与方法であっ

たことから，ヒトへの外挿性はないと判断した．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では，1000 mg/kg/日で母動物に摂餌抑制，体重の低値が認められた．しかし，いずれの用量においても F0 母動物の生殖機能及び F1 動物の出生前及び出生後の発生に変化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，ラット及びマウスの母体の生殖機能及び胚・胎児の発生と出生後の発達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た (2.6.4.4.2.4 及び 2.6.4.6.1.2 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，妊婦は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与，授乳婦は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳を継続するか否かを検討すべきである．

幼若ラット 3 週間反復静脈内投与毒性試験では，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．そのため，新生児を含めた幼児への使用において，発育と発達への懸念は低いと判断した．

2.6.6.9.8 抗原性

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は 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が，セフィデロコルナトリウム塩製剤単独で免疫した場合にはアナフィラキシーの誘発又は特異抗体の産生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の抗原性のポテンシャルは低いと判断した．ラット 1 ヵ月間及び 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験において，全ての用量 (300～1500 mg/kg/日) において脾臓で胚中心の発達が認められ，抗体の産生が示唆された．この所見は，セフィデロコルの弱い抗原性に対する免疫反応であると考えられるが，いずれの試験においてもアレルギー反応を示唆する所見は認められなかった．上記の脾臓における変化は，投与期間の延長によって増悪せず，3 ヵ月間反復投与後においても軽度であった．臨床試験では，セフィデロコル群で，皮疹や薬疹等の発現は認められたものの，重篤な転帰に至った事象はなかった．また，アナフィラキシーと考えられる副作用も認められなかった． (2.7.4.2 項参照)．以上のことから，ヒトではアレルギー反応を引き起こす懸念は小さいと判断した．

2.6.6.9.9 光毒性

有色ラットを用いた光毒性試験では，1000 mg/kg/日の投与量まで紫外線照射に伴う一般状態及び皮膚に変化は認められなかった．したがって，セフィデロコルナトリウム塩製剤に光毒性のリスクはないと考えられる．

2.6.6.9.10 結論

結論として，セフィデロコルナトリウム塩製剤の安全性評価のために実施した各毒性試験の結果から，セフィデロコルナトリウム塩製剤の安全性は十分評価されており，セフィデロコルナトリウム塩製剤の適正な申請用法用量 (2 g を 3 時間かけて静脈内投与，t.i.d.) において，予

期せぬ重篤な副作用が発現する可能性は極めて低いと考えられる.

表 2.6.6.9-1 実施した毒性試験の結果概略

Study		Dose/Concentration	Major findings
General Toxicity	Rat, Single-dose toxicity study	2000 mg/kg q.d., 1000 mg/kg b.i.d. (i.v.)	No symptoms at 1000 mg/kg b.i.d. Convulsions and deaths at 2000 mg/kg q.d.
	Rat, 2-week toxicity study	250, 500, 1000 mg/kg/day (i.v.)	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
	Rat, 1-month toxicity study	300, 1000, 1500 mg/kg/day (i.v.)	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
	Rat, 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] mg/kg/day (i.v.)	NOAEL [a, b] 750 mg/kg/day Adverse finding [a, b] ≥ 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

Study		Dose/Concentration	Major findings
General Toxicity	Monkey, Single-dose toxicity study	100, 300, 600, 1000 mg/kg q.d., (i.v.)	1000 mg/kg: Soft stool ≥ 600 mg/kg: Vomit 300 mg/kg: No symptoms
	Monkey, 2-week toxicity study	100, 300, 1000 mg/kg/day (i.v.)	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
	Monkey, 1-month toxicity study	100, 300, 600, 1000 mg/kg/day (i.v.)	NOAEL 300 mg/kg/day Adverse finding ≥ 600 mg/kg/day: QTc prolongation 1000 mg/kg/day: vomit, low erythrocyte parameters and platelet counts Non-adverse finding ≥ 100 mg/kg/day: kidney, hyaline droplets in proximal tubules
	Monkey, 3-month toxicity study	100, 300, 1000 mg/kg/day (i.v.)	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

Study		Dose/Concentration	Major findings
Genotoxicity	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 *Tk* gene mutation 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
	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

Study		Dose/Concentration	Major findings
Reproductive and Developmental Toxicity	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)
	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

Study		Dose/Concentration	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

i.v. = intravenous dosing; s.c. = subcutaneous dosing; PND = postnatal day

a Dose as a conjugate of cefiderocol with GSA

表 2.6.6.9-2　セフィデロコルナトリウム塩製剤の単回及び反復投与毒性試験における血漿中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, Single-dose	2000	3620		2720		35.8		1.8	
	2000 (1000 b.i.d.)	1660		2770		16.4		1.9	
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
Juvenile rat, 3-week Cohort 1	100	149 [d]	188 [d]	179	192	N/A [e]	N/A [e]	N/A [e]	N/A [e]
	300	409 [d]	468 [d]	552	561	N/A [e]	N/A [e]	N/A [e]	N/A [e]
	1000 (NOAEL)	606 [d]	605 [d]	839	828	N/A [e]	N/A [e]	N/A [e]	N/A [e]
Juvenile rat, 3-week Cohort 2	100	389	321	172	132	N/A [e]	N/A [e]	N/A [e]	N/A [e]
	300	1150	1060	465	375	N/A [e]	N/A [e]	N/A [e]	N/A [e]
	600 (NOAEL)	2170	2220	904	760	N/A [e]	N/A [e]	N/A [e]	N/A [e]

M = male; F = female; N/A = Not applicable

a　Data on the last day of dosing are shown. No influences of repeat-dose were observed in toxicokinetics parameters in all repeat-dose toxicity studies, except for AUC values in Cohort 1 of Juvenile 3-week toxicity study, which decreased with each evaluataion day.

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, three times per day [t.i.d.]), the C_{max} value of cefiderocol in the clinical study (2 g infused over 3 hours, q.d.) (refer to CTD 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 CTD Section 2.7.2.3.8.1).

d　C_{max}

e　Since child PK data is not available, safety margin was not calculated.

表 2.6.6.9-3 セフィデロコルナトリウム塩製剤の生殖発生毒性試験における血漿中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 toxicokinetic 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, three times per day [t.i.d.]), the C_{max} value of cefiderocol in the clinical study (2 g infused over 3 hours, q.d.) (refer to CTD 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 CTD Section 2.7.2.3.8.1).

d C_0

e C_{max}

2.6.6.10 図表

図表は本文中の適切な場所に記載した.

2.6.6.11 参考文献

1. Yoneda T, Kawamura Y, Shibata T, et al. Six month oral chronic toxicity study of T-3262 in rats. Chemotherapy 1988; 36: 233-49.
2. Kimura J, Russell AW, Topham JC. Subacute intravenous toxicity study of meropenem in rats. Chemotherapy 1992; 40: 192-206.
3. Nomura G, Watanabe M, Kawakami Y, et al. Thirteen-week oral subacute toxicity study of NY-198 in rats. Chemotherapy 1988; 36: 343-70.
4. 厚生省薬務局審査課長通知．医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス．平成 8 年 7 月 2 日．
5. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長．医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス．平成 24 年 9 月 20 日．
6. 厚生省薬務局審査課長通知．医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドライン．平成 9 年 4 月 14 日．

7. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長．潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドライン．平成 30 年 6 月 27 日．

8. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長．医薬品の光安全性評価ガイドライン．平成 26 年 5 月 21 日．

9. Watanabe M. Drug-induced lysosomal changes and nephrotoxicity in rats. Acta Path Jap 1978; 28: 867-89.