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)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 製剤の概要 8
2.7.1.1.2 500 mg 製剤と 1 g 製剤の同等性 8
2.7.1.1.3 定量法 10
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.4 付録 13

表

表 2.7.1-1 臨床試験で用いられた製剤及びロットの一覧 6
表 2.7.1-2 1000 mg/kg/日反復静脈内投与後のトキシコキネティクスパラメータ 9
表 2.7.1-3 健康成人被験者に 2 g 単回投与後の薬物動態パラメータ 9
表 2.7.1-4 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション 13
表 2.7.1-5 LC/MS/MS 法によるヒト尿中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション 14
表 2.7.1-6 LC/MS/MS 法によるヒト気管支肺胞洗浄液中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション 15
表 2.7.1-7 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション (2) 16
表 2.7.1-8 LC/MS/MS 法によるヒト尿中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション (2) 17
表 2.7.1-9 LC/MS/MS 法によるヒト血漿限外ろ過液中及び血液透析液中のセフィデロコル測定のための分析法バリデーション 18
表 2.7.1-10 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション (3) 19
表 2.7.1-11 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中モキシフロキサシン測定のための分析法バリデーション 20
表 2.7.1-12 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中フロセミド測定のための分析法バリデーション 21
表 2.7.1-13 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中メトホルミン測定のための分析法バリデーション 22
表 2.7.1-14 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中ロスバスタチン測定のための分析法バリデーション 23

表 2.7.1-15 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中ミダゾラム測定のための分析法バリデーション....24
表 2.7.1-16 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション (4)....25
表 2.7.1-17 LC/MS/MS 法によるヒト気管支肺胞洗浄液中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション (2)....26
表 2.7.1-18 LC/MS/MS 法によるヒト血清中尿素測定のための分析法バリデーション....27

図

図 2.7.1-1 2 g 3 時間点滴静注単回投与後のセフィデロコル血漿中濃度-時間推移のシミュレーションと実測値....10

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve extrapolated from time 0 to infinity	投与時から無限大時間まで外挿した血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{total}	area under the concentration-time curves from the start of dosing to the last sampling time after dosing	投与開始から投与後の最終採血時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
C_0	plasma concentration at the completion of dosing	投与完了時の血漿中濃度
cUTI	complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
HAP	hospital-acquired pneumonia	院内感染肺炎
HCAP	healthcare-associated pneumonia	医療ケア関連肺炎
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MAD	multiple ascending dose	反復漸増用量
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
SAD	single ascending dose	単回漸増用量
VAP	ventilator-associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

セフィデロコル (開発コード名 S-649266) は塩野義製薬株式会社で創製された，セフェム骨格 3 位側鎖にカテコール基を有する新規の注射用シデロフォアセファロスポリン系抗生物質である．

セフィデロコル (遊離塩基) は，S-649266 とも呼ばれ，これが有効成分である．製剤の製造にはセフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物 (別称 S-649266D) が用いられる．セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物は，バルク製剤の製造中に水酸化ナトリウムによって中和され，製剤中ではナトリウム塩として存在する．

セフィデロコルは注射用製剤であるため，製剤開発を裏付けるための生物薬剤学的評価は不要であると考えられ，セフィデロコルに関する生物薬剤学的評価は行っていない．セフィデロコルの第 1 相，第 2 相，及び第 3 相臨床試験では，2 つの主要な製剤である 500 mg/バイアル (以降 500 mg 製剤) 及び 1 g/バイアル (以降 1 g 製剤) の凍結乾燥製剤が用いられており，セフィデロコルの市販用製剤は，1 g 製剤である．生物薬剤学的評価を主な目的とした試験は実施されていないが，本文書に，製剤の概要とともに，セフィデロコル臨床試験で用いられた製剤の詳細な評価を示す．また，初期の 500 mg 製剤と 1 g 製剤の薬物動態 (PK) の比較，並びにヒト生体試料中のセフィデロコル濃度測定及びセフィデロコル臨床試験におけるその他の治験薬のヒト血漿中濃度測定に用いた生体分析法も示す．

セフィデロコルの臨床開発プログラムには，第 1 相試験 8 試験，第 2 相試験 1 試験 [グラム陰性菌による複雑性尿路感染症 (cUTI) 又は急性単純性腎盂腎炎患者対象試験 (R2121 試験，以降 APEKS-cUTI 試験)]，第 3 相試験 2 試験 [カルバペネム耐性グラム陰性菌による重症感染症患者対象試験 (R2131 試験，以降 CREDIBLE-CR 試験) 及びグラム陰性菌による院内感染肺炎 (HAP), 人工呼吸器関連肺炎 (VAP) 又は医療ケア関連肺炎 (HCAP) 患者対象試験 (R2132 試験，以降 APEKS-NP 試験)] が含まれる．

本製造販売承認申請を裏付ける全ての臨床試験で用いられた製剤及びロットを表 2.7.1-1 に示す．

表 2.7.1-1　　臨床試験で用いられた製剤及びロットの一覧

試験の種類 (試験番号) (添付資料番号)	目的 (実施状況)	国 (実施医療機関)	用法用量	製剤 (ロット番号)
第 1 相単回及び反復漸増用量試験 (R2111) (5.3.3.1-01)	安全性，忍容性，及び PK (終了)	日本	パート 1： セフィデロコル 100，250，500 mg，1，2 g 又は対応するプラセボ，1 時間の点滴静注 パート 2： セフィデロコル 1，2 g 又は対応するプラセボ，1 時間の点滴静注，q8h	500 mg ([redacted]) 500 mg ([redacted])
第 1 相肺内 PK 試験 (R2112) (5.3.3.1-02)	気管支肺胞内における薬物動態検討，安全性 (終了)	日本	セフィデロコル 2 g，1 時間の点滴静注	500 mg ([redacted])
第 1 相マスバランス試験 (R2114) (5.3.3.1-03)	代謝，排泄，及びマスバランスの特徴評価 (終了)	米国	[^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 µCi)，1 時間の点滴静注	[redacted]
後期第 1 相肺炎患者対象 ELF 試験 (R2117) (5.3.3.2-01)	気管支肺胞内における薬物動態検討，安全性 (終了)	米国	セフィデロコル 2 g，3 時間の点滴静注，q8h[a]	1g ([redacted])
第 1 相腎機能障害試験 (R2113) (5.3.3.3-01)	PK に及ぼす腎機能障害及び血液透析クリアランスの影響 (終了)	米国	セフィデロコル 1 g，1 時間の点滴静注	500 mg ([redacted])
第 1 相トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (R2115) (5.3.3.4-01)	PK，安全性，及び忍容性 (終了)	米国	パート 1，2，及び 3： セフィデロコル 2 g，3 時間の点滴静注，q8h (それぞれ 3，6，及び 9 回投与) パート 1：フロセミド 20 mg パート 2：メトホルミン 1 g パート 3：ロスバスタチン 10 mg	1 g ([redacted])
第 1 相ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (R2118) (5.3.3.4-02)	PK，安全性，及び忍容性 (終了)	米国	セフィデロコル 2 g，3 時間の点滴静注，q8h ミダゾラム 5 mg	1g ([redacted])

試験の種類 (試験番号) (添付資料番号)	目的 (実施状況)	国 (実施医療機関)	用法用量	製剤 (ロット番号)
第 1 相 Thorough QT/QTc 試験 (R2116) (5.3.4.1-01)	パート 1：安全性，忍容性，及び PK パート 2：QTc 間隔に及ぼす影響 (終了)	米国	パート 1： セフィデロコル 3 g (A 群)，4 g (B 群)，又は対応するプラセボ，3 時間の点滴静注 パート 2： セフィデロコル 2 g，4 g，又は対応するプラセボ，3 時間の点滴静注 モキシフロキサシン 400 mg，単回経口投与	1 g ([redacted])
第 3 相 CREDIBLE-CR 試験 (R2131) (5.3.5.1-01)	有効性，安全性及び PK (終了)	16 ヵ国 (95)： 米国，ブラジル，グアテマラ，イギリス，イタリア，クロアチア，ギリシャ，ドイツ，フランス，スペイン，イスラエル，トルコ，台湾，韓国，タイ，日本	セフィデロコル 2 g，3 時間の点滴静注，q8h[b] BAT：治験責任医師の判断に基づく各地域の標準的治療の範囲内で，各実施医療機関が準備	1 g ([redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], 及び [redacted])
第 2 相 APEKS-cUTI 試験 (R2121) (5.3.5.1-02)	有効性，安全性及び PK (終了)	14 ヵ国 (67)： ブルガリア，クロアチア，チェコ共和国，ジョージア，ドイツ，ハンガリー，イタリア，日本，ラトビア，ポーランド，ルーマニア，ロシア，スペイン，米国	セフィデロコル 2 g，1 時間の点滴静注，q8h[c] IPM/CS：1 g，1 時間の点滴静注，q8h[c]	500 mg ([redacted], [redacted], [redacted], [redacted][d])
第 3 相 APEKS-NP 試験 (R2132) (5.3.5.1-03)	有効性，安全性及び PK (終了)	18 ヵ国 (114)： ベルギー，カナダ，チェコ共和国，エストニア，フランス，ジョージア，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，日本，ラトビア，フィリピン，ロシア，セルビア，スペイン，台湾，ウクライナ，米国	セフィデロコル 2 g，3 時間の点滴静注，q8h[b] メロペネム 2 g，3 時間の点滴静注，q8h[e]	1g ([redacted], [redacted] 及び [redacted])

BAT = 既存薬を用いた最善の治療；CR = カルバペネム耐性；CS = シラスタチン；cUTI = 複雑性尿路感染症；ELF = 気道上皮被覆液；IPM = イミペネム；PK = 薬物動態；q8h = 8 時間ごと；QTc = 補正 QT

a　腎機能に基づく用量 (セフィデロコル，1 g～2 g) 又は投与間隔 (6～8 時間)

b　腎機能に基づく用量 (セフィデロコル，750 mg～2 g) 又は投与間隔 (6～12 時間)

c　腎機能及び/又は体重に基づく用量 (セフィデロコル，750 mg～2 g；IPM/CS，250 mg～1 g) 又は投与間隔 (6

～8 時間)
d ロット番号 [redacted] の薬剤は投与しなかった.
e 腎機能に基づく用量 (メロペネム，1 g～2 g) 又は投与間隔 (8～24 時間)

2.7.1.1.1 製剤の概要

フェトロージャ点滴静注用 1 g (以下，本剤という) は，有効成分としてセフィデロコルを 1000 mg 含有する，点滴静注用の無菌凍結乾燥製剤である．本剤は白色をした軽質の塊又は粉末であり，単回投与用の透明ガラスバイアルに充填される．本剤は無菌操作で溶解し，点滴静注する.

開発初期は 500 mg 製剤を非臨床試験，上記最初の第 1 相試験の 3 試験 (以降 R2111 試験, R2112 試験, 及び R2113 試験), 並びに APEKS-cUTI 試験に使用した．一方，申請用法・用量は，「通常，成人には，1 回 2 g を 8 時間毎に 3 時間かけて点滴静注する.」であることから，点滴静注に用いるバイアル数を減らすことで調製時間を最小限に抑えるため, 充填量を多くした 1 g 製剤を開発した．市販用 1 g 製剤の成分は，500 mg 製剤と同様であるが，[redacted] は, 分解物の生成を抑制する効果がほとんどないことから, 1 g 製剤には添加しなかった. 500 mg 製剤と 1 g 製剤の成分及び組成を 2.3.P.1 項に示す．最終的に最適化された市販用 1 g 製剤は，非臨床試験及び第 1 相試験の 3 試験 [トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (以降 R2115 試験)，ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (以降 R2118 試験) 及び Thorough QT/QTc 試験 (以降 R2116 試験)] で用いられ，CREDIBLE-CR 試験及び APKES-NP 試験でも使用された.

2.7.1.1.2 500 mg 製剤と 1 g 製剤の同等性

500 mg 製剤と 1 g 製剤について，製造時及び安定性試験時の品質を比較した．その結果，2.3.P.2.2.1 項に示す通り，両者に顕著な差は認められず，両製剤の同等性が確認された.

さらに, 非臨床試験及び第 1 相試験において, 500 mg 製剤と 1 g 製剤を用いて調製したセフィデロコル投与後の PK プロファイルを比較することによって，500 mg 製剤から[redacted]を除去したことによる潜在的影響を評価した．その結果，[redacted]を除去しても，下記のようにセフィデロコルの PK プロファイルに影響はなかった.

2.7.1.1.2.1 非臨床動物種におけるセフィデロコル製剤の薬物動態プロファイルの比較

ラット及びサルを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験は 500 mg 製剤, ラット及びサルを用いた 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験は 1 g 製剤を用いて実施した. 毒性試験に用いられたロットの詳細は 2.6.7.4 項に示す．表 2.7.1-2 に示すように，ラット及びサルのいずれにおいても，セフィデロコルの全身曝露量 [投与完了時の血漿中濃度 (C_0) 及び投与開始から投与後の最終採血時間 (6 又は 24 時間) までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{total})] に差は認められなかった.

表 2.7.1-2　　1000 mg/kg/日反復静脈内投与後のトキシコキネティクスパラメータ

Species			**Rat**		**Monkey**	
Sex : Number of animals			Male: 4	Female: 4	Male: 5	Female: 5
2-Week Toxicity Study	Day 1	C_0 (µg/mL)	1830	1610	2810	2630
		AUC_{total} (µg·hr/mL)	1370 [a]	1140 [a]	5980 [b]	4780 [b]
	Day 14	C_0 (µg/mL)	1980	1700	2300	2360
		AUC_{total} (µg·hr/mL)	1360 [a]	1080 [a]	4370 [b]	4120 [b]
3-Month Toxicity Study	Day 1	C_0 (µg/mL)	1850 [c]	1540	2830 [d]	2760 [d]
		AUC_{total} (µg·hr/mL)	1250 [a, c]	1010 [a]	5560 [b, d]	5650 [b, d]
	Day 91	C_0 (µg/mL)	2220	2170	2600 [d]	2540 [e]
		AUC_{total} (µg·hr/mL)	1600 [a]	1380 [a]	4150 [b, d]	4110 [b, e]

AUC_{total} = area under the concentration-time curves from the start of dosing to the last sampling time after dosing;
C_0 = plasma concentration at the completion of dosing

Data are expressed as arithmetic mean.

a　Area under the concentration-time curve from the start of dosing to the last sampling time (6 hours) postdose.

b　Area under the concentration-time curves from the start of dosing to the last sampling time (24 hours) postdose.

c　Data of 3 animals.

d　The 3-month toxicity study in monkeys, included 7 animals in the analysis.

e　Data of 6 animals.

出典：R-649266-TF-021-L, R-649266-TF-022-L, S-649266-TF-182-L, and S-649266-TF-183-L.

2.7.1.1.2.2　　ヒトにおけるセフィデロコル製剤の薬物動態プロファイルの比較

R2111 試験は 500 mg 製剤，R2116 試験は 1 g 製剤を用いて実施された．両試験とも，セフィデロコル 2 g が点滴静注により単回投与されたが，点滴時間は R2111 試験では 1 時間，R2116 試験では 3 時間であった．

両試験で算出されたセフィデロコルの投与時から無限大時間まで外挿した血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) の幾何平均値及び%幾何変動係数を表 2.7.1-3 に示す．セフィデロコル 2 g 単回投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ は試験間で同程度であった．

表 2.7.1-3　　健康成人被験者に 2 g 単回投与後の薬物動態パラメータ

Type of Study (Study No.)	**Formulation**	**Dose**	**N**	**$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·hr/mL)[a]**
SAD/MAD Study (R2111)	500 mg	2 g, 1-hr infusion, single dose	6	389.7 (9.0)
Thorough QT/QTc Study (R2116)	1 g	2 g, 3-hr infusion, single dose	43	386.1 (17.2)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve extrapolated from time 0 to infinity; CV% = % coefficient of variation; MAD = multiple ascending dose; QTc = corrected QT interval; SAD = single ascending dose

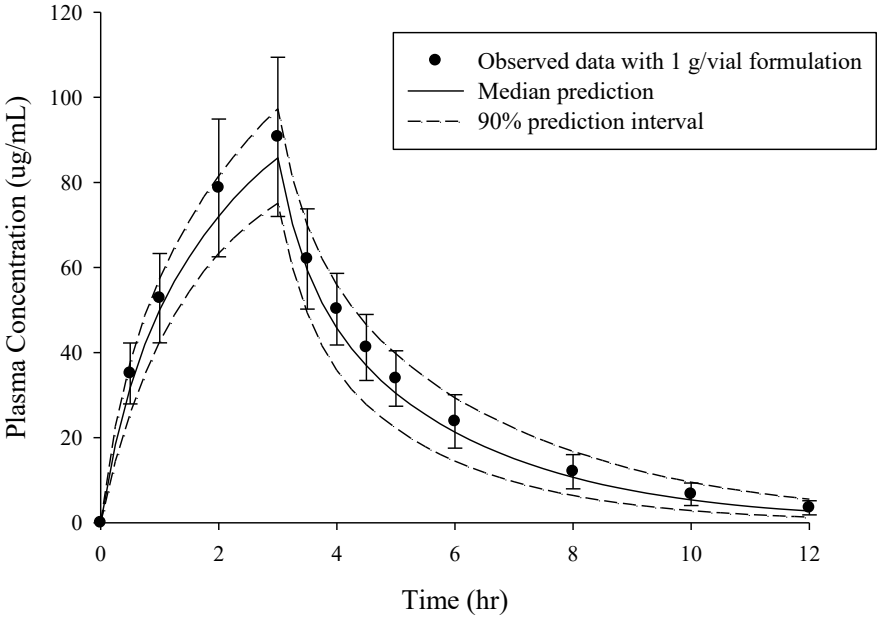
a　Geometric mean (CV%).

出典：R2111 試験 CSR_Table 11.4.1-1 及び R2116 試験 CSR_Table 14.2.2.2.

試験間で点滴時間が異なっていたため，PK モデリング [S-649266-CB-251-N] により，R2111 試験 ([redacted]を含む 500 mg 製剤) で得られた 1 時間点滴静注時の濃度-時間デー

タを用いて，3 時間点滴静注時の血漿中濃度-時間推移をシミュレートし，R2116 試験 ([redacted]を含まない 1 g 製剤) で得られた 3 時間点滴静注時の濃度-時間推移と比較した．図 2.7.1-1 に示すように，R2111 試験のデータを用いてセフィデロコル 2 g を 3 時間の点滴静注として投与したときの血漿中濃度-時間推移 (中央値及び 90%信頼区間) をモデルによりシミュレートしたところ，その推移は，R2116 試験においてセフィデロコル 2 g を 3 時間の点滴静注として投与したときの濃度-時間推移の実測値と同様であった．

図 2.7.1-1　　2 g 3 時間点滴静注単回投与後のセフィデロコル血漿中濃度-時間推移のシミュレーションと実測値



500 mg 製剤と 1 g 製剤の間で，セフィデロコルの血漿中濃度-時間推移は同等であった．したがって，[redacted]はセフィデロコルの PK に影響を及ぼさないことが示された．

2.7.1.1.3　　定量法

ヒト血漿中セフィデロコル濃度を測定するための定量法の定量下限 (LLOQ) は 0.1 µg/mL でバリデートされた．血漿試料を前処理し，ポジティブイオンモードと多重反応モニタリングを用いた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法により分析した. 全ての分析法は，定量範囲内で選択性，真度，精度及び各種条件の安定性に関してバリデートされた．

ヒト尿中セフィデロコル濃度を測定するための定量法の LLOQ は 1 µg/mL でバリデートされた．尿試料を前処理し，ポジティブイオンモードと多重反応モニタリングを用いた LC/MS/MS 法により分析した．全ての分析法は，定量範囲内で選択性，真度，精度及び各種条件の安定性に関してバリデートされた．

ヒト気管支肺胞洗浄液中セフィデロコル濃度を測定するための定量法の LLOQ は 0.005 µg/mL でバリデートされた．気管支肺胞洗浄液試料を前処理し，ポジティブイオンモード

と多重反応モニタリングを用いた LC/MS/MS 法により分析した．この分析法は，定量範囲内で選択性，真度，精度及び各種条件の安定性に関してバリデートされた．

ヒト血漿の限外ろ過液中及び血液透析液中のセフィデロコル濃度を測定するための定量法の LLOQ は 0.05 μg/mL でバリデートされた. 血漿の限外ろ過液及び血液透析液の試料を前処理し，ポジティブイオンモードと多重反応モニタリングを用いた LC/MS/MS 法により分析した．全ての分析法は，定量範囲内で選択性，真度，精度及び各種条件の安定性に関してバリデートされた．

ヒト血漿中モキシフロキサシン濃度を測定するための定量法の LLOQ は 25 ng/mL でバリデートされた．血漿試料を前処理し，ポジティブイオンモードと多重反応モニタリングを用いた LC/MS/MS 法により分析した．この分析法は，定量範囲内で選択性，真度，精度及び各種条件の安定性に関してバリデートされた．

ヒト血漿中フロセミド濃度を測定するための定量法の LLOQ は 5 ng/mL でバリデートされた．血漿試料を前処理し，ポジティブイオンモードと多重反応モニタリングを用いた LC/MS/MS 法により分析した．この分析法は，定量範囲内で選択性，真度，精度及び各種条件の安定性に関してバリデートされた．

ヒト血漿中メトホルミン濃度を測定するための定量法の LLOQ は 2 ng/mL でバリデートされた. 血漿試料を前処理し, ポジティブイオンモードと多重反応モニタリングを用いた LC/MS/MS 法により分析した．この分析法は，定量範囲内で選択性，真度，精度及び各種条件の安定性に関してバリデートされた．

ヒト血漿中ロスバスタチン濃度を測定するための定量法の LLOQ は 0.05 ng/mL でバリデートされた．血漿試料を前処理し，ポジティブイオンモードと多重反応モニタリングを用いた LC/MS/MS 法により分析した．この分析法は，定量範囲内で選択性，真度，精度及び各種条件の安定性に関してバリデートされた．

ヒト血漿中ミタゾラム濃度を測定するための定量法の LLOQ は 0.1 ng/mL でバリデートされた. 血漿試料を前処理し, ポジティブイオンモードと多重反応モニタリングを用いた LC/MS/MS 法により分析した．この分析法は，定量範囲内で選択性，真度，精度及び各種条件の安定性に関してバリデートされた．

ヒト血清中尿素濃度を測定するための定量法の LLOQ は 50.0 ng/mL でバリデートされた．血清試料を前処理し，ポジティブイオンモードと多重反応モニタリングを用いた LC/MS/MS 法により分析した．この分析法は，定量範囲内で選択性，真度，精度及び各種条件の安定性に関してバリデートされた．

分析法及びバリデーション結果の要約を付録 2.7.1.4 (表 2.7.1-4～表 2.7.1-18) に示す. 報告書は，5.3.1.4 項の「分析法及びバリデーション報告書」に示す．これらの分析法及び LLOQ は，選択性及び感度の点で，セフィデロコル及び対照物質の PK 解析を裏付けるのに十分なものであった．

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

セフィデロコルの生物薬剤学的試験は実施しなかった．

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の投与経路が静脈内であり，製剤開発又は 2 製剤間の生物学的比較を裏付けるための試験は不要であると判断し，生物薬剤学的評価を主な目的とした試験は実施していない．本申請を裏付ける非臨床試験及び臨床試験で用いられた 2 つの製剤 (500 mg 製剤及び 1 g 製剤) の組成は，1 g 製剤に[redacted]が含まれていない点を除いて同一である．さらに，非臨床試験及び臨床試験において，これら 2 製剤間のセフィデロコルの PK プロファイルは同等であったことから，[redacted]を除去してもセフィデロコル曝露量には影響がないことが示された．したがって，非臨床データに基づく安全性マージンの評価，第 1 相，第 2 相，及び第 3 相臨床試験の間での PK 及び安全性の比較，並びに PK モデルの構築に，製剤を問わず異なる試験のデータを用いることは妥当であると考える．

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-4 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K, [redacted])	
Study Number Supported	R2111, R2112	
Analyte	S-649266	
Calibration Curve Range (µg/mL)	0.100 to 100	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (µg/mL)	0.1	0.25, 5, 80, 100
Within-run Precision (RSD, %)	6.3	4.3 to 11.2
Within-run Accuracy (%)	97.3	93.0 to 107.0
Between-run Precision (RSD, %)	9.6	6.8 to 8.7
Between-run Accuracy (%)	104.0	99.4 to 104.0
Dilution Factor	20	
Within-run Precision (RSD, %)	3.0	
Within-run Accuracy (%)	103.1	
Stability in Human Plasma	Stable after 3 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, for at least 368 days at −20°C and −80°C, and for at least 6 hours at room temperature	
Study Number	R-649266-CF-050-L, R-649266-CF-051-L	

EDTA-2K = ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-5 LC/MS/MS 法によるヒト尿中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション

Test Site	[redacted]	
Matrix	Urine (Composite urine mixed [redacted])	
Study Number Supported	R2111, R2112	
Analyte	S-649266	
Calibration Curve Range (µg/mL)	1.00 to 1000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (µg/mL)	1	2.5, 50, 800, 1000
Within-run Precision (RSD, %)	3.9	1.0 to 8.8
Within-run Accuracy (%)	103.0	93.6 to 109.0
Between-run Precision (RSD, %)	8.7	3.8 to 8.8
Between-run Accuracy (%)	103.0	97.8 to 110.6
Dilution Factor	100	
Within-run Precision (RSD, %)	8.8	
Within-run Accuracy (%)	97.1	
Stability in Human Urine	Stable after 3 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, for at least 188 days at −20°C and for at least 369 days at −80°C, for at least 6 hours at room temperature and for at least 48 hours at 4°C	
Study Number	R-649266-CF-050-L, R-649266-CF-051-L	

LLOQ = lower limit of quantification; QC= quality control; RSD= relative standard deviation

表 2.7.1-6 LC/MS/MS 法によるヒト気管支肺胞洗浄液中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション

Test Site	[redacted]	
Matrix	Bronchoalveolar lavage fluid (Composite bronchoalveolar lavage fluid mixed [redacted])	
Study Number Supported	R2112	
Analyte	S-649266	
Calibration Curve Range (µg/mL)	0.00500 to 5.00	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (µg/mL)	0.005	0.01, 0.2, 4, 5
Within-run Precision (RSD, %)	7.1	0.5 to 2.0
Within-run Accuracy (%)	106.4	100.0 to 105.8
Between-run Precision (RSD, %)	6.5	2.4 to 4.1
Between-run Accuracy (%)	104.6	99.8 to 103.8
Dilution Factor	20	
Within-run Precision (RSD, %)	3.5	
Within-run Accuracy (%)	103.2	
Stability in Human Bronchoalveolar Lavage Fluid	Stable after 3 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, for at least 32 days at −20°C and −80°C, and for at least 6 hours at room temperature	
Study Number	S-649266-CF-075-L	

LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-7 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション (2)

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K, composite plasma mixed [redacted])	
Study Number Supported	R2113, R2114, R2115, R2116, R2121	
Analyte	S-649266	
Calibration Curve Range (µg/mL)	0.100 to 100	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (µg/mL)	0.1	0.3, 8, 40, 80
Within-run Precision (RSD, %)	3.2 to 6.2	1.2 to 3.7
Within-run Accuracy (%)	95.8 to 99.2	94.7 to 102.1
Between-run Precision (RSD, %)	4.9	1.8 to 3.3
Between-run Accuracy (%)	98.0	96.7 to 101.8
Dilution Factor	20	
Within-run Precision (RSD, %)	2.6	
Within-run Accuracy (%)	99.4	
Stability in Human Plasma	Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20°C and −70°C, for at least 368 days at −20°C and −80°C, and for at least 6 hours at room temperature	
Study Number	R-649266-CF-050-L, R-649266-CF-051-L, S-649266-CF-104-L	

EDTA-2K = ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-8 LC/MS/MS 法によるヒト尿中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション (2)

Test Site	[redacted]	
Matrix	Urine (Composite urine mixed [redacted])	
Study Number Supported	R2113, R2114, R2115, R2121	
Analyte	S-649266	
Calibration Curve Range (µg/mL)	1.00 to 1000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (µg/mL)	1	3, 80, 400, 800
Within-run Precision (RSD, %)	2.1 to 9.3	1.7 to 6.0
Within-run Accuracy (%)	97.5 to 99.4	91.7 to 105.8
Between-run Precision (RSD, %)	6.6	3.0 to 6.7
Between-run Accuracy (%)	98.6	96.7 to 102.3
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (RSD, %)	2.1	
Within-run Accuracy (%)	108.9	
Stability in Human Urine	Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20°C and −70°C, for at least 188 days at −20°C and 369 days at −80°C, for at least 6 hours at room temperature and for at least 48 hours at 4°C	
Study Number	R-649266-CF-050-L, R-649266-CF-051-L, S-649266-CF-104-L	

LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-9 LC/MS/MS 法によるヒト血漿限外ろ過液中及び血液透析液中のセフィデロコル測定のための分析法バリデーション

Test Site	[redacted]			
Study Number Supported	R2113			
Analyte	S-649266			
Matrix	Plasma ultrafiltrate (Composite ultrafiltrate mixed [redacted])		Haemodialysis dialysate (Composite haemodialysis dialysate mixed [redacted])	
Calibration Curve Range (µg/mL)	0.0500 to 50.0		0.0500 to 50.0	
	LLOQ	Except for LLOQ	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (µg/mL)	0.05	0.15, 4, 20, 40	0.05	0.15, 4, 20, 40
Within-run Precision (RSD, %)	9.0	1.8 to 6.2	7.6	2.4 to 3.3
Within-run Accuracy (%)	106.4	100.7 to 106.3	106.8	91.3 to 103.5
Dilution Factor	20		20	
Within-run Precision (RSD, %)	2.2		2.2	
Within-run Accuracy (%)	107.5		100.3	
Stability in Plasma Ultrafiltrate and Haemodialysis Dialysate	Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20°C and −70°C, for at least 188 days at −20°C and −70°C, and for at least 24 hours on wet ice		Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20°C and −70°C, for at least 35 days at −20°C and for 91 days −70°C, and for at least 24 hours on wet ice	
Study Number	S-649266-CF-108-L, S-649266-CF-110-L			

LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-10 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション (3)

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K, composite plasma mixed [redacted])	
Study Number Supported	R2115, R2131,R2132, R2118	
Analyte	S-649266	
Calibration Curve Range (µg/mL)	0.100 to 100	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (µg/mL)	0.1	0.3, 8, 40, 80
Within-run Precision (RSD, %)	3.1 to 9.4	2.1 to 13.4
Within-run Accuracy (%)	94.2 to 97.3	98.3 to 105.4
Between-run Precision (RSD, %)	6.0	2.8 to 7.7
Between-run Accuracy (%)	95.6	101.0 to 102.8
Dilution Factor	20	
Within-run Precision (RSD, %)	3.5	
Within-run Accuracy (%)	106.9	
Stability in Human Plasma	Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20°C and −70°C, for at least 368 days at −20°C and −80°C, and for at least 6 hours at room temperature	
Study Number	R-649266-CF-050-L, R-649266-CF-051-L, S-649266-CF-104-L, S-649266-CF-264-L	

EDTA-2K = ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-11 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中モキシフロキサシン測定のための分析法バリデーション

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K)	
Study Number Supported	R2116	
Analyte	Moxifloxacin	
Calibration Curve Range (ng/mL)	25.0 to 5000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL)	25	75, 800, 4000
Within-run Precision (RSD, %)	8.6 to 9.8	1.4 to 9.2
Within-run Accuracy (%)	89.8 to 100.9	91.7 to 105.5
Between-run Precision (RSD, %)	10.1	3.0 to 7.5
Between-run Accuracy (%)	95.0	94.6 to 101.6
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (RSD, %)	4.4	
Within-run Accuracy (%)	98.5	
Stability in Human Plasma	Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20°C, for at least 97 days at −20°C and for 102 days at −70°C, and for at least 7 hours at room temperature	
Study Number	[redacted]	

EDTA-2K = ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-12 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中フロセミド測定のための分析法バリデーション

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K)	
Study Number Supported	R2115	
Analyte	Furosemide	
Calibration Curve Range (ng/mL)	5.00 to 5000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL)	5	15, 200, 2000, 4000
Within-run Precision (RSD, %)	5.2 to 8.5	0.8 to 5.7
Within-run Accuracy (%)	100.6 to 106.4	95.7 to 108.5
Between-run Precision (RSD, %)	7.3	2.2 to 5.1
Between-run Accuracy (%)	103.4	96.5 to 107.0
Dilution Factor	20	
Within-run Precision (RSD, %)	0.6	
Within-run Accuracy (%)	100.5	
Stability in Human Plasma	Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20°C and −70°C, for at least 100 days at −20°C and −70°C, and for at least 17 hours at room temperature	
Study Number	[redacted]	

EDTA-2K = ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-13 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中メトホルミン測定のための分析法バリデーション

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K)	
Study Number Supported	R2115	
Analyte	Metformin	
Calibration Curve Range (ng/mL)	2.00 to 2000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL)	2	6, 100, 800, 1600
Within-run Precision (RSD, %)	4.2 to 7.6	1.4 to 3.3
Within-run Accuracy (%)	97.5 to 110.5	102.5 to 112.5
Between-run Precision (RSD, %)	7.7	3.1 to 4.6
Between-run Accuracy (%)	103.0	104.4 to 110.0
Dilution Factor	20	
Within-run Precision (RSD, %)	2.7	
Within-run Accuracy (%)	109.3	
Stability in Human Plasma	Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20°C and −70°C, for at least 113 days at −20°C and −70°C, and for at least 15.5 hours at room temperature	
Study Number	[redacted]	

EDTA-2K = ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-14 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中ロスバスタチン測定のための分析法バリデーション

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K)	
Study Number Supported	R2115	
Analyte	Rosuvastatin	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.0500 to 50.0	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL)	0.05	0.15, 10, 40
Within-run Precision (RSD, %)	1.9 to 6.0	0.6 to 3.9
Within-run Accuracy (%)	100.0 to 110.0	98.4 to 104.2
Between-run Precision (RSD, %)	5.7	1.9 to 3.3
Between-run Accuracy (%)	106.0	101.2 to 102.7
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (RSD, %)	1.7	
Within-run Accuracy (%)	99.5	
Stability in Human Plasma	Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20°C and −70°C, for at least 175 days at −20°C and −70°C, and for at least 8 hours on wet ice	
Study Number	[redacted]	

EDTA-2K = ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-15 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中ミダゾラム測定のための分析法バリデーション

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K)	
Study Number Supported	R2118	
Analyte	Midazolam	
Calibration Curve Range (ng/mL)	0.100 to 100	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL)	0.100	0.300, 4.00, 40.0, 80.0
Within-run Precision (RSD, %)	3.3 to 5.9	0.9 to 6.4
Within-run Accuracy (%)	84.8 to 106.0	93.0 to 110.5
Between-run Precision (RSD, %)	10.3	1.8 to 6.9
Between-run Accuracy (%)	97.2	99.5 to 107.3
Dilution Factor	50	
Within-run Precision (RSD, %)	1.6	
Within-run Accuracy (%)	102.5	
Stability in Human Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −20°C, after 5 freeze-thaw cycles at −70°C, for at least 63 days at −20°C, for at least 135 days at −70°C, and for at least 24 hours at room temperature.	
Study Number	[redacted], [redacted]	

EDTA-2K = ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-16 LC/MS/MS 法によるヒト血漿中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション (4)

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: EDTA-2K, composite plasma mixed [redacted])	
Study Number Supported	R2117	
Analyte	S-649266	
Calibration Curve Range (µg/mL)	0.100 to 100	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (µg/mL)	0.1	0.3, 8, 75
Within-run Precision (RSD, %)	4.5	2.5 to 3.5
Within-run Accuracy (%)	107.7	94.1 to 97.9
Between-run Precision (RSD, %)	6.4	4.2 to 5.2
Between-run Accuracy (%)	100.7	93.4 to 97.3
Dilution Factor	5	
Within-run Precision (RSD, %)	2.0	
Within-run Accuracy (%)	102.5	
Stability in Human Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −70°C, for at least TBD at −70°C, and for at least 6 hours on wet ice	
Study Number	R-649266-CF-050-L, R-649266-CF-051-L, S-649266-CF-104-L, S-649266-CF-264-L, S-649266-CF-381-N	

EDTA-2K = ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-17 LC/MS/MS 法によるヒト気管支肺胞洗浄液中セフィデロコル測定のための分析法バリデーション (2)

Test Site	[redacted]	
Matrix	Bronchoalveolar lavage fluid (Composite bronchoalveolar lavage fluid mixed [redacted])	
Study Number Supported	R2117	
Analyte	S-649266	
Calibration Curve Range (µg/mL)	0.00500 to 5.00	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (µg/mL)	0.005	0.015, 0.4, 3.75
Within-run Precision (RSD, %)	4.7	1.8 to 2.3
Within-run Accuracy (%)	93.1	94.8 to 101.1
Between-run Precision (RSD, %)	6.7	3.3 to 4.5
Between-run Accuracy (%)	95.7	94.1 to 101.1
Dilution Factor	2	
Within-run Precision (RSD, %)	1.1	
Within-run Accuracy (%)	103.7	
Stability in Human Bronchoalveolar Lavage Fluid	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −70°C, for at least TBD at −70°C, and for at least 6 hours on wet ice	
Study Number	S-649266-CF-075-L, S-649266-CF-381-N	

LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation

表 2.7.1-18 LC/MS/MS 法によるヒト血清中尿素測定のための分析法バリデーション

Test Site	[redacted]	
Matrix	Serum	
Study Number Supported	R2117	
Analyte	Urea	
Calibration Curve Range (µg/mL)	50.0 to 1000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (µg/mL)	50	150, 350, 750
Within-run Precision (RSD, %)	3.6	1.1 to 2.4
Within-run Accuracy (%)	88.4	98.2 to 106.4
Between-run Precision (RSD, %)	5.8	2.9 to 3.3
Between-run Accuracy (%)	93.2	99.2 to 101.7
Dilution Factor	2	
Within-run Precision (RSD, %)	1.7	
Within-run Accuracy (%)	106.7	
Stability in Human Serum	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −70°C, and for at least 7 hours at room temperature	
Study Number	S-649266-CF-342-L	

LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RSD = relative standard deviation