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

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 19
2.7.6.1 単回及び反復漸増用量試験 (R2111試験) 20
2.7.6.1.1 試験方法 20
2.7.6.1.2 試験成績 28
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性 28
2.7.6.1.2.2 薬物動態 30
2.7.6.1.2.3 安全性 36
2.7.6.1.3 結論 42
2.7.6.2 肺内PK試験 (R2112試験) 44
2.7.6.2.1 試験方法 44
2.7.6.2.2 試験成績 48
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性 48
2.7.6.2.2.2 薬物動態 49
2.7.6.2.2.3 安全性 52
2.7.6.2.3 結論 54
2.7.6.3 マスバランス試験 (R2114試験) 56
2.7.6.3.1 試験方法 56
2.7.6.3.2 試験成績 62
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び特性 62
2.7.6.3.2.2 薬物動態 63
2.7.6.3.2.3 安全性 68
2.7.6.3.3 結論 69
2.7.6.4 肺炎患者対象ELF試験 (R2117試験) 70
2.7.6.4.1 試験方法 70
2.7.6.4.2 試験成績 75
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び特性 75
2.7.6.4.2.2 薬物動態 75
2.7.6.4.2.3 安全性 77
2.7.6.4.3 結論 78
2.7.6.5 腎機能障害者PK試験 (R2113試験) 79
2.7.6.5.1 試験方法 79
2.7.6.5.2 試験成績 90
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び特性 90
2.7.6.5.2.2 薬物動態 92
2.7.6.5.2.3 安全性 99
2.7.6.5.3 結論 104
2.7.6.6 トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (R2115試験) 106

2.7.6.6.1 試験方法 106
2.7.6.6.2 試験成績 118
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び特性 118
2.7.6.6.2.2 薬物動態 121
2.7.6.6.2.3 安全性 129
2.7.6.6.3 結論 130
2.7.6.7 Thorough QT/QTc試験 (R2116試験) 131
2.7.6.7.1 試験方法 131
2.7.6.7.2 試験成績 140
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び特性 140
2.7.6.7.2.2 薬力学及び薬物動態 142
2.7.6.7.2.3 安全性 149
2.7.6.7.3 結論 154
2.7.6.8 第3相カルバペネム耐性グラム陰性菌による重症感染症患者を対象とした非盲検試験 (R2131，CREDIBLE-CR試験) 156
2.7.6.8.1 試験方法 156
2.7.6.8.2 試験成績 170
2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び特性 170
2.7.6.8.2.2 有効性 178
2.7.6.8.2.3 薬物動態 191
2.7.6.8.2.4 安全性 191
2.7.6.8.3 結論 215
2.7.6.8.4 付録 216
2.7.6.9 第2相cUTI患者を対象とした二重盲検試験 (R2121，APEKS-cUTI試験) 463
2.7.6.9.1 試験方法 463
2.7.6.9.2 試験成績 473
2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び特性 473
2.7.6.9.2.2 有効性 479
2.7.6.9.2.3 薬物動態 489
2.7.6.9.2.4 安全性 489
2.7.6.9.3 結論 510
2.7.6.9.4 付録 512
2.7.6.10 第3相HAP/VAP/HCAP患者を対象とした二重盲検試験 (R2132，APEKS-NP試験) 591
2.7.6.10.1 試験方法 591
2.7.6.10.2 試験成績 602
2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び特性 602
2.7.6.10.2.2 有効性 606
2.7.6.10.2.3 薬物動態 620

2.7.6.10.2.4 安全性 621
2.7.6.10.3 結論 643
2.7.6.10.4 付録 644
2.7.6.11 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (R2118試験) 886
2.7.6.11.1 試験方法 886
2.7.6.11.2 試験成績 893
2.7.6.11.2.1 被験者の内訳及び特性 893
2.7.6.11.2.2 薬物動態 894
2.7.6.11.2.3 安全性 897
2.7.6.11.3 結論 904

表目次

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 19
表 2.7.6.1-1 試験方法の概略 20
表 2.7.6.1-2 Part 1の観察・検査項目及び実施時期 (単回投与) 24
表 2.7.6.1-3 Part 2の観察・検査項目及び実施時期 (反復投与) 25
表 2.7.6.1-4 Part 1の人口統計学的及びその他の特性 29
表 2.7.6.1-5 Part 2の人口統計学的及びその他の特性 30
表 2.7.6.1-6 セフィデロコル100～2000 mg単回点滴静注後の薬物動態パラメータの要約 32
表 2.7.6.1-7 セフィデロコル単回点滴静注後のCmax及びAUCの用量比例性解析結果 33
表 2.7.6.1-8 セフィデロコル1000及び2000 mg反復点滴静注後のセフィデロコル薬物動態パラメータの要約 35
表 2.7.6.1-9 Part 1の有害事象発現率 37
表 2.7.6.1-10 Part 1の副作用発現率 38
表 2.7.6.1-11 Part 2の有害事象発現率 40
表 2.7.6.1-12 Part 2の副作用発現率 40
表 2.7.6.2-1 試験方法の概略 44
表 2.7.6.2-2 観察・検査項目及び実施時期 47
表 2.7.6.2-3 人口統計学的及びその他の特性 48
表 2.7.6.2-4 セフィデロコル2000 mg単回点滴静注後のELF中及びAM中セフィデロコル濃度並びにそれぞれの血漿中濃度に対する比の要約 51
表 2.7.6.2-5 セフィデロコル2000 mg単回点滴静注後のELF中及びAM中セフィデロコル薬物動態パラメータの要約 52
表 2.7.6.2-6 有害事象発現率 53
表 2.7.6.2-7 重症度別有害事象発現率 53
表 2.7.6.3-1 試験方法の概略 56
表 2.7.6.3-2 観察・検査項目及び実施時期 60
表 2.7.6.3-3 被験者特性 62
表 2.7.6.3-4 全血中，血漿中の総放射能及び血漿中セフィデロコルの薬物動態パラメータ

要約 65
表 2.7.6.3-5 総放射能の赤血球中への移行率 65
表 2.7.6.3-6 尿中及び糞中の累積総放射能排泄量及び回収率 66
表 2.7.6.3-7 有害事象の概要 68
表 2.7.6.3-8 有害事象一覧 68
表 2.7.6.4-1 試験方法の概略 70
表 2.7.6.4-2 観察・検査項目及び実施時期 73
表 2.7.6.5-1 試験方法の概略 79
表 2.7.6.5-2 観察・検査項目及び実施時期 (全コホート，外来時) 83
表 2.7.6.5-3 観察・検査項目及び実施時期 (コホート1～4，入院中) 84
表 2.7.6.5-4 観察・検査項目及び実施時期 (コホート5，第1期) 86
表 2.7.6.5-5 観察・検査項目及び実施時期 (コホート5，第2期) 88
表 2.7.6.5-6 被験者の内訳 90
表 2.7.6.5-7 被験者特性 91
表 2.7.6.5-8 他のベースライン時の特性 92
表 2.7.6.5-9 セフィデロコルの血漿中薬物動態パラメータ 93
表 2.7.6.5-10 コホート5 (第2期) でのセフィデロコルのCLhd及びFr 95
表 2.7.6.5-11 セフィデロコルの血漿蛋白非結合率 96
表 2.7.6.5-12 セフィデロコルの尿中薬物動態パラメータ 97
表 2.7.6.5-13 セフィデロコルの薬物動態パラメータの腎機能障害患者と腎機能正常健康被験者の比較 98
表 2.7.6.5-14 有害事象の概要 100
表 2.7.6.5-15 有害事象発現率 101
表 2.7.6.5-16 副作用発現率 101
表 2.7.6.5-17 中止に至った有害事象発現例一覧 103
表 2.7.6.6-1 試験方法の概略 106
表 2.7.6.6-2 Part 1の観察・検査項目及び実施時期 111
表 2.7.6.6-3 Part 2の観察・検査項目及び実施時期 113
表 2.7.6.6-4 Part 3の観察・検査項目及び実施時期 115
表 2.7.6.6-5 人口統計学的及びその他の特性 119
表 2.7.6.6-6 健康成人でのフロセミド単独投与時 (Treatment A) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment B) のフロセミドの血漿中薬物動態パラメータの要約 122
表 2.7.6.6-7 健康成人でのフロセミド単独投与時 (Treatment A) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment B) のフロセミドの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較 123
表 2.7.6.6-8 健康成人でのメトホルミン単独投与時 (Treatment C) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment D) のメトホルミンの血漿中薬物動態パラメータの要約 124
表 2.7.6.6-9 健康成人でのメトホルミン単独投与時 (Treatment C) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment D) のメトホルミンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較 125

表 2.7.6.6-10 健康成人でのロスバスタチン単独投与時 (Treatment E) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment F) のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約 126
表 2.7.6.6-11 健康成人でのロスバスタチン単独投与時 (Treatment E) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment F) のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較 127
表 2.7.6.6-12 健康成人でのセフィデロコルとフロセミド (Treatment B), メトホルミン (Treatment D) 又はロスバスタチン (Treatment F) との併用投与時のセフィデロコルの血漿中薬物動態パラメータの要約 128
表 2.7.6.6-13 有害事象発現率 129
表 2.7.6.7-1 試験方法の概略 131
表 2.7.6.7-2 観察・検査項目及び実施時期 (Part 1) 136
表 2.7.6.7-3 観察・検査項目及び実施時期 (Part 2) 138
表 2.7.6.7-4 被験者の内訳 (Part 2) 140
表 2.7.6.7-5 被験者特性 (Part 1) 141
表 2.7.6.7-6 被験者特性 (Part 2) 142
表 2.7.6.7-7 混合効果モデルで算出したddQTcFの推移 143
表 2.7.6.7-8 混合効果モデルで算出したddHRの推移 144
表 2.7.6.7-9 セフィデロコルの薬物動態パラメータの幾何平均値及び幾何変動係数 (Part 1) 147
表 2.7.6.7-10 セフィデロコルの薬物動態パラメータの幾何平均値及び幾何変動係数 (Part 2) 148
表 2.7.6.7-11 有害事象の概要 (Part 1) 150
表 2.7.6.7-12 有害事象発現率 (Part 1) 150
表 2.7.6.7-13 副作用発現率 (Part 1) 150
表 2.7.6.7-14 有害事象の概要 (Part 2) 151
表 2.7.6.7-15 有害事象発現率 (Part 2) 152
表 2.7.6.7-16 副作用発現率 (Part 2) 153
表 2.7.6.7-17 中止に至った有害事象発現例一覧 (Part 2) 154
表 2.7.6.8-1 試験方法の概略 156
表 2.7.6.8-2 観察・検査項目及び実施時期 167
表 2.7.6.8-3 被験者の内訳 172
表 2.7.6.8-4 解析対象集団の内訳 172
表 2.7.6.8-5 被験者特性 (CR Micro-ITT集団) 173
表 2.7.6.8-6 ベースライン時に認められたグラム陰性菌の内訳 (CR Micro-ITT集団) 176
表 2.7.6.8-7 ベースライン時に認められたカルバペネム耐性グラム陰性菌の内訳 (CR Micro-ITT集団) 177
表 2.7.6.8-8 被験者ごとの感染部位別の臨床効果 (CR Micro-ITT集団) 179
表 2.7.6.8-9 被験者ごとの感染部位別の細菌学的効果 (CR Micro-ITT集団) 180
表 2.7.6.8-10 グラム陰性菌による菌血症に対する細菌学的効果 (CR Micro-ITT集団) 185
表 2.7.6.8-11 感染部位別の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント (CR Micro-ITT

集団)..... 185
表 2.7.6.8-12 TOC時点における感染部位別の「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイント (CR Micro-ITT集団)..... 187
表 2.7.6.8-13 HAP/VAP/HCAP患者でのCPISパラメータのベースラインからの変化量 (CR Micro-ITT集団)..... 188
表 2.7.6.8-14 感染部位別のSOFAスコアのベースラインからの変化量 (CR Micro-ITT集団)..... 189
表 2.7.6.8-15 有害事象の概要..... 192
表 2.7.6.8-16 いずれかの群で発現率5%以上の有害事象..... 193
表 2.7.6.8-17 副作用発現率..... 194
表 2.7.6.8-18 重症度別の有害事象発現率..... 195
表 2.7.6.8-19 高度な有害事象発現率..... 196
表 2.7.6.8-20 死亡に至った有害事象発現率..... 198
表 2.7.6.8-21 死亡例一覧..... 199
表 2.7.6.8-22 全死因死亡率..... 203
表 2.7.6.8-23 レスキュー治療..... 204
表 2.7.6.8-24 ショック及びICUの有無別Acinetobacter spp.による感染症患者のDay 49における全死因死亡率 (Safety Population)..... 205
表 2.7.6.8-25 重篤 (死亡例を含む) な有害事象発現率..... 207
表 2.7.6.8-26 中止に至った有害事象発現率..... 209
表 2.7.6.8-27 原因菌ごとの感染部位別臨床効果 (CR Micro-ITT集団)..... 216
表 2.7.6.8-28 ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌ごとの臨床効果 (CR Micro-ITT集団)..... 222
表 2.7.6.8-29 原因菌ごとの感染部位別細菌学的効果 (CR Micro-ITT集団)..... 225
表 2.7.6.8-30 ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌ごとの細菌学的効果 (CR Micro-ITT集団)..... 232
表 2.7.6.8-31 有害事象発現率..... 234
表 2.7.6.8-32 死亡例の詳細..... 244
表 2.7.6.8-33 その他の重篤な有害事象発現例の詳細..... 371
表 2.7.6.8-34 投与中止に至った有害事象発現例の詳細..... 461
表 2.7.6.9-1 試験方法の概略..... 463
表 2.7.6.9-2 観察・検査項目及び実施時期..... 471
表 2.7.6.9-3 解析対象集団からの除外理由..... 475
表 2.7.6.9-4 被験者特性 (Micro-ITT集団)..... 476
表 2.7.6.9-5 ベースライン時に認められたグラム陰性菌の内訳（Micro-ITT集団）..... 478
表 2.7.6.9-6 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント (Micro-ITT集団)..... 479
表 2.7.6.9-7 主な原因菌 (E. coli，K. pneumoniae，P. aeruginosa，P. mirabilis) 別の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント (Micro-ITT集団)..... 481
表 2.7.6.9-8 被験者ごとの細菌学的効果 (Micro-ITT集団)..... 483

表 2.7.6.9-9 主な原因菌 (E. coli，K. pneumoniae，P. aeruginosa，P. mirabilis) 別の細菌学的効果 (Micro-ITT集団) 484
表 2.7.6.9-10 被験者ごとの臨床効果 (Micro-ITT集団) 486
表 2.7.6.9-11 主な原因菌 (E. coli，K. pneumoniae，P. aeruginosa，P. mirabilis) 別の臨床効果 (Micro-ITT集団) 487
表 2.7.6.9-12 ベースライン時の血液培養 (血流感染症) で分離された原因菌が，投与前の尿路原因菌病原菌と同一であった被験者における細菌学的効果 (Micro-ITT集団) 489
表 2.7.6.9-13 有害事象の概要 490
表 2.7.6.9-14 いずれかの群で発現率2%以上の有害事象 491
表 2.7.6.9-15 副作用発現率 491
表 2.7.6.9-16 重症度別の有害事象発現率 492
表 2.7.6.9-17 高度な有害事象一覧 493
表 2.7.6.9-18 重篤な有害事象発現率 497
表 2.7.6.9-19 重篤な有害事象一覧 499
表 2.7.6.9-20 中止に至った有害事象発現率 504
表 2.7.6.9-21 中止に至った有害事象発現例一覧 505
表 2.7.6.9-22 原因菌別の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント (Micro-ITT集団) 512
表 2.7.6.9-23 有害事象発現率 537
表 2.7.6.9-24 死亡例の詳細 542
表 2.7.6.9-25 その他の重篤な有害事象発現例の詳細 543
表 2.7.6.9-26 中止に至った有害事象発現例の詳細 585
表 2.7.6.10-1 試験方法の概略 591
表 2.7.6.10-2 観察・検査項目及び実施時期 599
表 2.7.6.10-3 解析対象集団 (無作為割付けされた全被験者) 603
表 2.7.6.10-4 ベースライン時の被験者特性 (mITT集団) 603
表 2.7.6.10-5 Day 14の全死因死亡率 (mITT集団) 607
表 2.7.6.10-6 TOC時の被験者ごとの臨床効果 (mITT集団) 608
表 2.7.6.10-7 TOC時の被験者ごとの細菌学的効果 (mITT集団) 609
表 2.7.6.10-8 EA，EOT及びFUP時の被験者ごとの臨床効果 (mITT集団) 610
表 2.7.6.10-9 ベースライン時に高頻度に分離された4原因菌別の臨床効果 (mITT集団) 610
表 2.7.6.10-10 EA，EOT及びFUP時の被験者ごとの細菌学的効果 (mITT集団) 613
表 2.7.6.10-11 ベースライン時に高頻度に分離された4原因菌別の細菌学的効果 (mITT集団) 613
表 2.7.6.10-12 ベースライン時の血液の微生物学的培養検査による原因菌が下気道検体の原因菌と同一である被験者におけるEA，EOT，TOC，FUP時の細菌学的効果 (mITT集団) 615
表 2.7.6.10-13 Day 28及びEOSまでの全死因死亡率 (mITT集団) 617
表 2.7.6.10-14 MIC値がベースラインから4倍以上上昇した被験者 (mITT集団) 618

表 2.7.6.10-15 SOFAスコアのベースラインからの変化量 (mITT集団)..... 619
表 2.7.6.10-16 CPISパラメータのベースラインからの変化量 (mITT集団)..... 620
表 2.7.6.10-17 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)..... 621
表 2.7.6.10-18 いずれかの投与群で発現率5%以上の有害事象 (安全性解析対象集団)..... 622
表 2.7.6.10-19 副作用発現率 (安全性解析対象集団)..... 622
表 2.7.6.10-20 重症度別の有害事象発現率 (安全性解析対象集団)..... 624
表 2.7.6.10-21 いずれかの投与群で発現率2%以上の高度な有害事象 (安全性解析対象集団)..... 624
表 2.7.6.10-22 死亡例一覧 (安全性解析対象集団)..... 627
表 2.7.6.10-23 重篤な有害事象発現率 (安全性解析対象集団)..... 632
表 2.7.6.10-24 重篤な副作用発現率 (安全性解析対象集団)..... 634
表 2.7.6.10-25 中止に至った有害事象発現率 (安全性解析対象集団)..... 635
表 2.7.6.10-26 中止に至った副作用発現率 (安全性解析対象集団)..... 637
表 2.7.6.10-27 全ての有害事象 (安全性解析対象集団)..... 644
表 2.7.6.10-28 死亡例の詳細..... 653
表 2.7.6.10-29 その他の重篤な有害事象発現例の詳細..... 826
表 2.7.6.11-1 試験方法の概略..... 886
表 2.7.6.11-2 観察・検査項目及び実施時期..... 886
表 2.7.6.11-3 被験者の内訳..... 886
表 2.7.6.11-4 被験者の人口統計学的特性 (安全性解析対象集団及び薬物動態パラメータ集団)..... 887
表 2.7.6.11-5 Day −1及び15のミダゾラムの薬物動態パラメータ (薬物動態パラメータ集団)..... 888
表 2.7.6.11-6 Day 15のセフィデロコルの薬物動態パラメータ (薬物動態パラメータ集団)..... 890
表 2.7.6.11-7 ミダゾラム単独投与 (Day −1) に対するセフィデロコル併用投与時 (Day 15) の，ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計解析 (薬物動態パラメータ集団)..... 890
表 2.7.6.11-8 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)..... 891
表 2.7.6.11-9 有害事象 (安全性解析対象集団)..... 892
表 2.7.6.11-10 セフィデロコルの副作用 (安全性解析対象集団)..... 894
表 2.7.6.11-11 ミダゾラムの副作用 (安全性解析対象集団)..... 895
表 2.7.6.11-12 治験薬の中止に至った有害事象発現例一覧..... 886

図目次

図 2.7.6.1-1 セフィデロコル100～2000 mg単回点滴静注後の平均血漿中セフィデロコル濃度推移..... 31
図 2.7.6.1-2 セフィデロコル100～2000 mg単回点滴静注後のセフィデロコルの平均累積尿中排泄率の推移..... 33
図 2.7.6.1-3 セフィデロコル1000及び2000 mg反復点滴静注後の平均血漿中セフィデロコル濃度推移..... 34
図 2.7.6.2-1 セフィデロコル2000 mg単回点滴静注後の平均血漿中及びELF中セフィデロコル濃度の推移 (±標準偏差)..... 50

図 2.7.6.2-2 セフィデロコル2000 mg単回点滴静注後の平均血漿中及びAM中セフィデロコル濃度の推移 (±標準偏差)..... 51
図 2.7.6.3-1 全血中及び血漿中総放射能濃度の推移 [算術平均値 (標準偏差)] 63
図 2.7.6.3-2 血漿中セフィデロコル濃度及び血漿中総放射能濃度の推移 [算術平均値 (標準偏差)]..... 64
図 2.7.6.3-3 尿中及び糞中累積総放射能回収率の推移 [算術平均値 (標準偏差)] 66
図 2.7.6.3-4 セフィデロコルの推定代謝経路..... 67
図 2.7.6.4-1 用法・用量ごとの平均血漿中セフィデロコル濃度の推移 (±標準偏差) 76
図 2.7.6.4-2 全被験者の平均血漿中及びELF中セフィデロコル濃度の推移 (±標準偏差) 76
図 2.7.6.5-1 セフィデロコルの血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差) 94
図 2.7.6.5-2 血液透析終了後の第1期 (Period 1) 又は血液透析実施前の第2期 (Period 2) にセフィデロコルを投与した際のセフィデロコルの血漿中濃度の推移 95
図 2.7.6.5-3 セフィデロコルのCLとeGFR又はCLcrの関係..... 99
図 2.7.6.6-1 健康成人でのフロセミド単独投与時 (Treatment A) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment B) の血漿中フロセミド濃度の算術平均値 (± SD) の推移..... 122
図 2.7.6.6-2 健康成人でのメトホルミン単独投与時 (Treatment C) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment D) の血漿中メトホルミン濃度の算術平均値 (± SD) の推移 124
図 2.7.6.6-3 健康成人でのロスバスタチン単独投与時 (Treatment E) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment F) の血漿中ロスバスタチン濃度の算術平均値 (± SD) の推移..... 126
図 2.7.6.6-4 健康成人でのセフィデロコルとフロセミド (Treatment B), メトホルミン (Treatment D) 又はロスバスタチン (Treatment F) との併用投与時の血漿中セフィデロコル濃度の算術平均値 (± SD) の推移 128
図 2.7.6.7-1 混合効果モデルで算出したddQTcFの推移 143
図 2.7.6.7-2 混合効果モデルで算出したddHRの推移 144
図 2.7.6.7-3 混合効果モデルで算出したddPRの推移..... 145
図 2.7.6.7-4 混合効果モデルで算出したddQRSの推移..... 146
図 2.7.6.7-5 血漿中セフィデロコル濃度 (平均値 ± 標準偏差) の推移 (Part 1)..... 147
図 2.7.6.7-6 血漿中セフィデロコル濃度 (平均値 ± 標準偏差) の推移 (Part 2)..... 148
図 2.7.6.7-7 血漿中セフィデロコル濃度とddQTcFの関係 (Part 2) 149
図 2.7.6.8-1 被験者の内訳..... 171
図 2.7.6.8-2 レスキュー治療のカプランマイヤー曲線..... 204
図 2.7.6.9-1 被験者の内訳..... 474
図 2.7.6.10-1 被験者の内訳..... 602
図 2.7.6.11-1 ミダゾラムを単独投与したとき (Day −1) 及びセフィデロコルと併用投与したとき (Day 15) の血漿中ミダゾラム濃度 (平均値 ± 標準偏差) の推移 (薬物動態パラメータ集団)..... 888
図 2.7.6.11-2 Day 3からDay 12の投与前血漿中セフィデロコル濃度 (平均値 ± 標準偏差) の推移 (薬物動態パラメータ集団)..... 889

図 2.7.6.11-3 Day 15のミダゾラムと併用投与したときの血漿中セフィデロコル濃度 (平均値 ± 標準偏差) の推移 (薬物動態パラメータ集団) 889

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
%Fe	percentage of the administered dose recovered in urine during each collection interval	総放射能回収率
$\%fT_{>MIC}$	fraction of time for which free drug concentration in plasma exceeds the minimum inhibitory concentration over the dosing interval	血漿中遊離薬物濃度が MIC を超える時間の投与間隔に対する割合
Ae	amount of total radioactivity excreted in urine during each collection interval	総放射能排泄量
AE	adverse event	有害事象
Aeu_{0-72}	cumulative amount of the drug excreted in urine	投与 72 時間までの累積尿中排泄量
ADR	adverse drug reaction	副作用
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AM	alveolar macrophage	肺胞マクロファージ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II	(集中治療室入院患者の病態の重症度指標)
ARC	augmented renal clearance	過大腎クリアランス
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-6}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 6 hours after the initiation of the infusion	投与時から投与間隔時間 (6 時間) までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-8}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 8 hours after the initiation of the infusion	投与時から投与間隔時間 (8 時間) までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積

$AUC_{0\text{-}16}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 16 hours after the initiation of the infusion	投与時から投与間隔時間 (16 時間) までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity	投与時から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing	投与時から濃度測定可能な最終時刻までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ (8 hours)	投与時から投与間隔時間 (8 時間) までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{extr}	extrapolated percent of the area under the concentration-time curve from time zero to infinity	$AUC_{0\text{-}inf}$に占める AUC 外挿部分の割合
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BALF	bronchoalveolar lavage fluid	気管支肺胞洗浄液
BAT	best available therapy	既存薬を用いた最善の治療
BMI	body mass index	体格指数
BSI/sepsis	blood stream infection/sepsis	血流感染症又は敗血症
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C_{AM}	cefiderocol concentration in the AM	AM 中セフィデロコル濃度
CAP	community-acquired pneumonia	市中肺炎
Cb	total radioactivity concentration equivalenting whole blood	全血中総放射能
C_{ELF}	cefiderocol concentration in the ELF	ELF 中セフィデロコル濃度
CFU	colony forming unit	コロニー形成単位
CHMP	Committee for Human Medicinal Products	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
cIAI	complicated intra-abdominal infections	複雑性腹腔内感染症
CL	total clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
CLhd	hemodialysis clearance	血液透析クリアランス

CL_R	renal clearance	腎クリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床・検査標準協会
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	(コクラン・マンテル・ヘンツェル)
Cp	total radioactivity concentration equivalent in plasma	血漿中総放射能
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score	臨床肺感染スコア
CR	carbapenem-resistant	カルバペネム耐性
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CR-ME	Carbapenem-resistant Microbiologically Evaluable (population)	カルバペネム耐性微生物学的評価可能 (集団)
CR Micro-ITT	Carbapenem-resistant Microbiological Intent-to-treat (population)	カルバペネム耐性微生物学的 Intent-to-treat (集団)
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
cUTI	complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
Cum%Fe	cumulative fraction of dose of parent drug excreted expressed as a percentage of the administered dose	累積総放射能回収率
CumAe	cumulative amount of total radioactivity excreted expressed in mg eq of parent drug	累積総放射能排泄量
CV%	percent coefficient of variation	変動係数
CVVH	continuous venovenous hemofiltration	持続的静静脈血液濾過
CVVHD	continuous venovenous hemodialysis	持続的静静脈血液透析
CVVHDF	continuous venovenous hemodiafiltration	持続的静静脈血液濾過透析
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
ddHR	baseline- and placebo-subtracted change from baseline in heart rate	心拍数のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する差
ddPR	baseline- and placebo-subtracted change from baseline in PR interval	PR 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する差
ddQRS	baseline- and placebo-subtracted change from baseline in QRS interval	QRS 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する差
ddQTcF	time-matched placebo- and	QTcF 間隔のベースラインからの

	baseline-adjusted QTcF interval	変化量のプラセボ群に対する差
DLST	drug-induced lymphocyte stimulation test	薬剤誘発性リンパ球刺激試験
DSMB	Data Safety Monitoring Board	効果安全性評価委員会
EA	early assessment (visit)	早期評価 (時点)
ECG	electrocardiogram/electrocardiography	心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELF	epithelial lining fluid	気道上皮被覆液
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOS	end of study (visit)	試験終了 (時点)
EOT	end of treatment (visit)	投与終了 (時)
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Feu	urinary excretion ratio relative to dose	尿中排泄率
Feu_{0-8}	urinary excretion ratio relative to dose from time zero to 8 hours	投与 8 時間までの累積尿中排泄率
Feu_{0-24}	urinary excretion ratio relative to dose from time zero to 24 hours	投与 24 時間までの累積尿中排泄率
Feu_{0-48}	urinary excretion ratio relative to dose from time zero to 48 hours	投与 48 時間までの累積尿中排泄率
Feu_{0-72}	urinary excretion ratio relative to dose from time zero to 72 hours	投与 72 時間までの累積尿中排泄率
Feu_{0-t}	urinary excretion ratio relative to dose from time zero to t hours	投与 t 時間までの累積尿中排泄率
FEV1.0%	forced expiratory volume % in one second	1 秒率
Fr	fraction of the total body pool of drug removed by hemodialysis	血液透析によるセフィデロコルの除去率
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FT_3	free triiodothyronine	遊離サイロキシン
FT_4	free thyroxine	遊離トリヨードサイロニン
FUP	follow-up (visit)	後観察(時点)
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GCS	Glasgow Coma Scale	グラスゴーコーマスケール
GCV%	geometric coefficient of variation %	幾何変動係数%

GM	geometric mean	幾何平均
GMR	geometric least-squares mean ratio	幾何最小二乗平均の比
HAP	hospital-acquired pneumonia	院内肺炎
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HCAP	healthcare-associated pneumonia	医療ケア関連肺炎
Hct	hematocrit value expressed as a fraction	ヘマトクリット値
HCAP	healthcare-associated pneumonia	医療ケア関連肺炎
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HD	hemodialysis	血液透析
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPF	high-power field	強拡大視野
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICU	intensive care unit	集中治療室
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IPM/CS	imipenem/cilastatin	イミペネム/シラスタチン
ITT	intent-to-treat (population)	Intent-to-treat (集団)
IUD	intrauterine device	子宮内避妊具
IUS	intrauterine system	子宮内ホルモン放出システム
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion	(有機カチオン/H^+交換輸送体)
MDRD	modification of diet in renal disease	(腎臓病への蛋白制限と血圧管理の効果を調べた米国の無作為化比較試験)
MDRD-eGFR	modification of diet in renal disease-estimated glomerular filtration rate calculated with the MDRD equation	(MDRD 式により算出した推定糸球体濾過量)
ME	microbiologically evaluable (population)	微生物学的評価可能 (集団)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
Micro-ITT	microbiological intent-to-treat (population)	微生物学的 Intent-to-treat (集団)

mITT	modified intent-to-treat (population)	modified Intent-to-treat (集団)
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NOAEL	no-observed adverse effect level	無毒性量
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PaO_2/FiO_2	partial pressure of oxygen to the fraction of inspired oxygen	動脈血酸素分圧/吸入酸素分画
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMN	polymorphonuclear neutrophils	多形核好中球
PT	preferred term	基本語
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
q6h	every 6 hours	6 時間ごと
q8h	every 8 hours	8 時間ごと
q12h	every 12 hours	12 時間ごと
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式で補正した QT 間隔
$R_{AUC, A/P}$	AUC ratio in AM to plasma	AM 中 AUC の血漿中 AUC に対する比
$R_{AUC, E/P}$	AUC ratio in ELF to plasma	ELF 中 AUC の血漿中 AUC に対する比
$R_{C,A/P}$	concentration ratio in AM to plasma at corresponding time	AM 中濃度の血漿中濃度に対する比
$R_{C,E/P}$	concentration ratio in ELF to plasma at corresponding time	ELF 中濃度の血漿中濃度に対する比
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SIRS	systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群
SOC	system organ class	器官別大分類
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	(多臓器不全の評価法)
SSSI	skin and skin structure infection	皮膚・軟部組織感染症
STS	serologic test for syphilis	梅毒血清反応

$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後の有害事象
TIBC	total iron-binding capacity	総鉄結合能
T_{last}	time to the last quantifiable sample after dosing	濃度測定可能最終時点
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TOC	test of cure (visit)	治癒判定 (時)
TP	*Treponema pallidum*	梅毒トレポネーマ
TPEIA	*Treponema pallidum* enzyme immunoassay	梅毒病原体酵素免疫反応
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UTI	urinary tract infection	尿路感染症
VAP	ventilator-associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
VT	verbatim term	(被験者の用語)
V_z	volume of distribution in the terminal elimination phase	終末相分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution in the terminal elimination phase,	みかけの終末相分布容積
β-hCG	beta human chorionic gonadotropin	β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
λ_z	terminal elimination rate constant	終末相消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧を表 2.7.6-1 に示す.

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	試験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
臨床薬物動態試験						
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験	R2111	2.7.6.1	単回及び反復漸増用量試験	日本	評価	5.3.3.1-01
	R2112	2.7.6.2	肺内 PK 試験	日本	評価	5.3.3.1-02
	R2114	2.7.6.3	マスバランス試験	米国	評価	5.3.3.1-03
患者における PK 及び初期忍容性試験	R2117	2.6.7.4	肺炎患者対象 ELF 試験	米国	評価	5.3.3.2-01
内因性要因を検討した PK 試験	R2113	2.7.6.5	腎機能障害者 PK 試験	米国	評価	5.3.3.3-01
外因性要因を検討した PK 試験	R2115	2.7.6.6	トランスポーター基質との薬物相互作用試験	米国	評価	5.3.3.4-01
	R2118	2.7.6.11	ミダゾラムとの薬物相互作用試験	米国	評価	5.3.3.4-02
臨床薬力学試験						
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験	R2116	2.7.6.7	Thorough QT/QTc 試験	米国	評価	5.3.4.1-01
有効性及び安全性試験						
申請する適応症に関する比較対照試験	R2131	2.7.6.8	第 3 相カルバペネム耐性グラム陰性菌による重症感染症患者を対象とした非盲検試験 (CREDIBLE-CR 試験)	北米及び南米，欧州，アジア太平洋，イスラエル，トルコ	評価	5.3.5.1-01
	R2121	2.7.6.9	第 2 相 cUTI 患者を対象とした二重盲検試験 (APEKS-cUTI 試験)	米国，欧州，日本	評価	5.3.5.1-02
	R2132	2.7.6.10	第 3 相 HAP/VAP/HCAP 患者を対象とした二重盲検試験 (APEKS-NP 試験)	北米及び南米，欧州，アジア太平洋，イスラエル	評価	5.3.5.1-03

cUTI＝ 複雑性尿路感染症，ELF＝ 気道上皮被覆液，HAP＝院内肺炎，HCAP＝ 医療ケア関連肺炎，PD＝ 薬力学，PK＝ 薬物動態，QTc＝ 補正 QT 間隔，VAP＝ 人工呼吸器関連肺炎

2.7.6.1 単回及び反復漸増用量試験 (R2111 試験)

[添付資料 5.3.3.1-01]

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 に示す.

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>R2111</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>1. 主要目的
● 健康成人 (日本人以外の人種を含む) を対象として，セフィデロコルを単回投与又は反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する.
● 健康成人 (日本人以外の人種を含む) を対象として，セフィデロコルの薬物動態を検討する.
2. 副次目的
セフィデロコルの代謝物の生成を評価し，必要に応じてより詳細な代謝物の検索を行う.</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>単一施設，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験
本治験は用量を漸増する Part 1 (単回投与，グループ A～F) 及び Part 2 (反復投与，グループ G，G-2nd 及び H) で構成された．安全性，忍容性，薬物動態プロファイルの結果により，逐次増量することとし，グループ F 及び G へのステップ移行及びその投与量はグループ A～E の結果により，グループ H へのステップ移行及びその投与量はグループ A～G の結果により，決定した．ステップ移行の際は，予想した次の用量の最大血漿中濃度 (C_{max}) とラット NOAEL を比較し，予想した C_{max} がラット NOAEL (C_0 = 1660 μg/mL) の 1/10 を超える場合は，次の用量には移行しないこととした.

Part 1 (単回投与)
下表に示すように 6 つの投与グループを設け，セフィデロコル又はプラセボの単回投与を実施した (グループ A～F)．各グループ日本人 8 例とし，6 例にセフィデロコルを，2 例にプラセボを無作為に割付けた．グループ C，D 又は E では女性被験者を 1 例以上含むこととした．グループ A では，3 名の安全性を確認した後に，5 名に投与することを決定した．グループ F は治験実施計画書の規定に従い実施しなかった.

スケジュールは，スクリーニング (Day −28～−3)，入院 (Day −1)，治験薬の投与 (Day 1)，退院 (Day 3)，退院後来院 (Day 4，5，8±1) とした．詳細なイベント表は，表 2.7.6.1-2 に示した.
<table>
<tr><th rowspan="2">投与グループ</th><th rowspan="2">実施ステップ</th><th rowspan="2">用量 (投与条件)</th><th rowspan="2">人種</th><th colspan="3">被験者数</th></tr>
<tr><th>合計</th><th>セフィデロコル</th><th>プラセボ</th></tr>
<tr><td>A</td><td>1</td><td>100 mg (空腹時)</td><td>日本人</td><td>8</td><td>6</td><td>2</td></tr>
<tr><td>B</td><td>2</td><td>250 mg (空腹時)</td><td>日本人</td><td>8</td><td>6</td><td>2</td></tr>
<tr><td>C</td><td>3</td><td>500 mg (空腹時)</td><td>日本人</td><td>8 a)</td><td>6</td><td>2</td></tr>
<tr><td>D</td><td>4</td><td>1000 mg (空腹時)</td><td>日本人</td><td>8 a)</td><td>6</td><td>2</td></tr>
<tr><td>E</td><td>5</td><td>2000 mg (空腹時)</td><td>日本人</td><td>8 a)</td><td>6</td><td>2</td></tr>
<tr><td>F</td><td>6</td><td>4000 mg b) (空腹時)</td><td>日本人</td><td>8</td><td>6</td><td>2</td></tr>
</table>
a) 女性被験者を 1 例以上含むこととした.
b) 投与量はグループ A～E の結果により変更になる可能性があった.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
Part 2 (反復投与)
下表に示すように 3 つの投与グループを設け，セフィデロコル又はプラセボの反復投与を実施した (グループ G，G-2nd 及び H)．各グループ男性 10 例 (日本人以外の人種を 1 例以上含む) とし，8 例にセフィデロコルを，2 例にプラセボを無作為に割付けた．1 回投与量は Part 1 (単回投与) のグループ A～E の結果により最終的に決定することとした．
計画ではグループ G (1000 mg) の 2 例以上が有害事象以外の理由で中止した場合，2 例をグループ H に追加するとしていたが，該当例はなく，被験者数は変更しなかった．
Part 2 開始時に治験薬 (ロット番号：[redacted]) が 0.36%のヨウ素を含んでいることが判明した．発疹はヨウ素及びセフィデロコルの副作用であることから，ヨウ素の発疹発現に対する影響を除外するため，Part 2 ではヨウ素を含まない治験薬 (ロット番号：[redacted]) を用いたグループ G (8 時間ごとの 1000 mg 投与) を追加で実施した (グループ G-2nd)．
スケジュールは，スクリーニング (Day −28～−3)，入院 (Day −1)，治験薬の投与 (Day 1～10，Day 1 及び Day 10 は単回投与，Day 2 から Day 9 までは 1 日 3 回投与)，退院 (Day 12)，退院後来院 (Day 13，14，17±1) とした．詳細なイベント表は，表 2.7.6.1-3 に示した．
<table>
<tr><th rowspan="2">投与グループ</th><th rowspan="2">実施ステップ</th><th rowspan="2">1 回投与量 (投与条件)</th><th rowspan="2">投与回数</th><th rowspan="2">投与日数</th><th colspan="3">被験者数 [d]</th></tr>
<tr><th>合計</th><th>セフィデロコル</th><th>プラセボ</th></tr>
<tr><td>G</td><td>7</td><td>1000 mg [b] (空腹時)</td><td>3 回/日 (計 26 回)</td><td>10 日間</td><td>10</td><td>8</td><td>2</td></tr>
<tr><td>G-2nd [a]</td><td>7</td><td>1000 mg (空腹時)</td><td>3 回/日 (計 26 回)</td><td>10 日間</td><td>10</td><td>8</td><td>2</td></tr>
<tr><td>H [a]</td><td>8</td><td>2000 mg [c] (空腹時)</td><td>3 回/日 (計 26 回)</td><td>10 日間</td><td>10 (11, 12) [e]</td><td>8 (9, 10) [e]</td><td>2 (2) [e]</td></tr>
</table>
a) セフィデロコルの製剤はヨウ素を含まない製剤 (ロット番号：[redacted]) を用いた．
b) 投与量はグループ A～E の結果により変更になる可能性があった．
c) 投与量はグループ A～G の結果により変更になる可能性があった．
d) 被験者は男性のみで，日本人以外の人種を 1 例以上含むこととした．
e) 有害事象以外の理由により，グループ G で治験中の中止が 2 例以上みられた場合．
</td></tr>
<tr><td>対象及び
組み入れ基準</td><td>
1. 対象
健康成人
2. 選択基準
下記すべての選択基準を満たす被験者を対象とした．
1) 本治験について理解し，本治験の規定事項等を遵守する能力があり，スクリーニング前に文書同意が得られる者．
2) 同意取得時に 20 歳以上 60 歳以下の男性又は日本人女性．ただし，日本人以外の場合は，両親ともに日本人でなく，日本国籍を有する，又は外国人登録証明書の交付を受けている者．
3) 体重は 50.0 kg (日本人女性は 40.0 kg) 以上 80 kg (日本人以外の男性は上限なし) 以下，かつ，BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の者 (日本人以外の男性は 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満)．
4) 閉経後である [1 年以上月経がなく卵胞刺激ホルモン検査 (20.00～138.00 mIU/mL の範囲内) で閉経が確認されている] 又は外科的手術 (子宮摘出，両側卵巣摘出，卵管結紮など) により不妊であることが確認できる妊娠の可能性がない女性．
3. 除外基準 (下線部の基準は Part 2 開始前に追加された)
下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した．
1) スクリーニング時及び入院時 (1 日前) の尿妊娠検査で陽性と判明した者 (女性のみ)．
2) 薬物治療及びその他の治療 (食事制限や理学的治療等) を必要とする慢性疾患を有する者．
3) 臨床症状を伴う重要な代謝，肝臓，腎臓，血液，肺，心臓，胃腸，泌尿器，内分泌，甲状腺，神経，精神の疾患の既往を有する者で，治験責任医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者．
4) 入院時に，臨床検査値が以下に該当する者．
</td></tr>
</table>

項目	内容
	・ AST，ALT，ALP，総ビリルビンが施設基準値上限を超える者. ・ 血清クレアチニンから Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の者. ・ TSH，FT_4 又は FT_3 が施設基準値の範囲を超える者. ・ 尿蛋白が 1+以上の者. ・ 尿糖が陰性でない者. ・ 尿中白血球が 5 cells/HPF を超える者. ・ 尿中赤血球が 3 cells/HPF を超える者. ・ 尿円柱が施設基準値上限を超える者. 5) 心疾患の既往を有する者，あるいは心電図検査で異常所見があり，治験責任医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者. 6) QT/QTc 間隔の著明な延長 [QTc 間隔 ＞450 msec (Fridericia 法)] がある者. 7) 安静時の収縮期血圧が 140 mmHg を超える又は 90 mmHg 未満の者，拡張期血圧が 90 mmHg を超える又は 40 mmHg 未満の者，又は脈拍数が 90 回/分を超える又は 40 回/分未満の者. 8) 胃，迷走神経，腸の切除等の手術歴がある者 (虫垂切除を除く). 9) セファロスポリン系，カルバペネム系，ペニシリン系を含む β-ラクタム系抗生物質に対し過敏症又は薬剤に起因すると考えられる過敏症又は重篤な副作用の既往を有する者. 10) アレルギー症状又はその既往を有する者 (ヨウ素過敏症，ツタウルシ過敏症，その他のカテコール類に対する過敏症，食物アレルギーを含む．ただし，現時点で症状のないアレルギー性鼻炎を除く) . 11) 慢性的薬物治療を必要とする者，又はスクリーニング実施前 3 日以内又は入院前 14 日以内に薬剤 (処方薬，市販薬，漢方薬及びサプリメント・ビタミン剤等) を使用した者. 12) スクリーニング実施前 24 週間から入院までに喫煙又はニコチン含有物質を使用した者. 13) 薬物依存，アルコール依存の既往を有する者. 14) 尿中乱用薬物スクリーニング検査が陽性の者. 15) 梅毒病原体酵素免疫反応 (TPEIA)，HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗体のいずれかの結果が陽性の者. 16) スクリーニング実施前 12 週間以内に 400 mL，又は 4 週間以内に 200 mL を超える供血を行った者，又はスクリーニングから入院までに供血を行った者. 17) スクリーニング前 16 週間以内に他の治験薬が投与された者. 18) 治験責任医師により，本治験に不適当と判断された者.
目標症例数	Part 1 (単回投与) 48 例の健康成人日本人 (各グループでセフィデロコル 6 例，プラセボ 2 例) Part 2 (反復投与) 30 例の健康成人男性 (各グループでセフィデロコル 8 例，プラセボ 2 例)
使用薬剤	1 瓶中にセフィデロコルを 500 mg 含む注射用製剤 [ヨウ素を含む製剤 (Part 1 のグループ A～E 及び Part 2 のグループ G) 及びヨウ素を含まない製剤 (Part 2 のグループ G-2nd 及び H)] セフィデロコル注射用製剤と識別不能なプラセボ注射用製剤 (等張の塩化ナトリウム溶液)
投与方法	Part 1 (単回投与) セフィデロコル 100，250，500，1000，2000 mg 又はプラセボを 60 分間かけて単回点滴静注した. Part 2 (反復投与) セフィデロコル 1000，2000 mg 又はプラセボを 8 時間間隔で 10 日間 (すなわち，1 日目及び 10 日目の午前に 1 回及び 2～9 日目に 1 日 3 回，計 26 回) 60 分間かけて点滴静注した.
投与期間	単回投与又は 10 日間の反復投与
併用禁止薬 (療法)	入院前 14 日以内は除外基準に設定されている治療 (処方薬，市販薬，漢方薬及びサプリメント・ビタミン剤等) を禁止した. 有害事象の治療に必要な場合を除き，治験期間中 (治験薬投与開始から事後検査完了まで) の治療 (処方薬，市販薬，漢方薬及びサプリメント・ビタミン剤等，薬剤治療以外の治療法) は禁止した.

項目	内容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 血漿中及び尿中セフィデロコル濃度を測定し，薬物動態パラメータ (C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}8}$，$AUC_{0\text{-}\tau}$，λ_z, $t_{1/2,z}$，CL，MRT，Feu 及び CL_R) を算出した．また，セフィデロコルの代謝物を検索した． 2. 安全性の評価 有害事象，副作用，臨床検査，安静時バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，12 誘導心電図，連続心電図及び身体所見を評価した． 有害事象は治験中の有無を調査し，種類，重篤度，重症度，転帰，発現までの日数，転帰日，有害事象に対する処置，転帰を調査し，治験薬との因果関係を評価した．治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」，「明らかに関連あり」と判定された有害事象 (治験薬との因果関係が「関連なし」と判定された有害事象以外) を副作用とした． 臨床検査，バイタルサイン及び心電図はそれらの値の異常変動の有無を評価した．
統計解析方法	1. 薬物動態の評価 セフィデロコルが少なくとも 1 回投与され，血漿中濃度及び尿中濃度が少なくとも 1 点測定された被験者の集団を薬物動態濃度集団とし，薬物濃度一覧表作成に用いた．薬物動態パラメータを少なくとも 1 つ適切に評価されたすべての被験者の集団を薬物動態パラメータ集団とし，血漿中濃度，尿中排泄率，薬物動態パラメータの一覧表と要約の作成及び統計解析に用いた． セフィデロコルの薬物動態パラメータは，血漿中及び尿中セフィデロコル濃度を基にモデルに依存しない方法で算出した．薬物動態パラメータの用量比例性は power model で評価した．薬物動態パラメータの用量依存性，用量非依存性，反復投与の影響及び蓄積比は ANOVA で評価した．定常状態への到達はプロットの視覚的評価及び血漿中トラフ濃度の線形回帰分析で評価した． 2. 安全性の評価 治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者の集団を安全性解析対象集団とした． 報告された有害事象は, MedDRA (バージョン 15.0) の用語に読み替え, 器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した．有害事象の件数及び何らかの有害事象を発現した例数は投与群別に要約し，発現率を算出した．有害事象発現率は解析対象例数に対する発現例数の割合とした．副作用についても同様に要約した．
実施地域及び施設数	日本，1 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.1-2　Part 1 の観察・検査項目及び実施時期 (単回投与)

項目	スクリーニング Day −28 〜−3	Day −1 入院	Day 1 単回投与												Day 2	Day 3 退院	Day 4	Day 5	Day 8±1
			−3 hr	−2 hr	−1 hr	投与直前	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	24 hr	48 hr			
同意取得	X																		
選択除外基準確認	X	X																	
背景因子	X	X[a]																	
病歴 [b]	X	X																	
割付け				X															
治験薬投与						X													
診察	X[c]	X[c]				X								X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]
バイタルサイン	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
12 誘導心電図	X	X	X	X	X		X	X	X		X		X	X	X		X	X	X
連続心電図		X[d]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
臨床検査 [e]	X	X				X									X	X	X	X	X
免疫学的検査及びその他の検査 [f]	X																		
アルコール及び薬物乱用スクリーニング	X	X																	
卵巣刺激ホルモン検査 [g]	X																		
妊娠検査 [g]	X	X														X			
有害事象						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK 用採血						X	0.5, 1.0, 1.25, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0 hr					X	8, 10 hr	12, 16 hr	24, 36 hr	X			
PK 用採尿						0〜2，2〜4，4〜6，6〜8，8〜12，12〜24，24〜48 hr 蓄尿														

a　体重，BMI のみ.
b　前治療の調査も含む.
c　簡易診察のみ.
d　連続心電図モニタで最小 18 時間以上のデータを得た.
e　血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査．すべての臨床検査試料は朝食前に採取した.
f　CRP，TPEIA 法，HBsAg，HCV 抗体，HIV 抗体の検査.
g　女性のみ.

[出典：R2111 試験 CSR Table 9.5-1]

表 2.7.6.1-3　Part 2 の観察・検査項目及び実施時期 (反復投与)

項目	スクリーニング Day −28 to −3	Day −1 入院	Day 1 (初回投与)										
			−2 hr	−1 hr	投与直前	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr
同意取得	X												
選択除外基準確認	X	X											
背景因子	X	X[a]											
病歴[b]	X	X											
割付け			X										
治験薬投与					X								
診察	X[c]	X[c]			X								
バイタルサイン	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X	X	X	X		X	X	X		X	X		
連続心電図		X[d]											
臨床検査[e]	X	X			X								
免疫学的検査及びその他の検査[f]	X												
アルコール及び薬物乱用スクリーニング	X	X											
アレルギー検査		初回投与前[l]				随時[l]							
PK 用血採血					X	0.5, 1.0, 1.25, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0 hr					X	8, 10 hr	12, 16 hr
PK 用採尿					0 to 8 hr 蓄尿								8 to 24 hr 蓄尿
有害事象					X	X	X	X	X	X	X	X	X

項目	Day 2 (2 回目投与)							Day 2 (3 回目投与)							Day 2 (4 回目投与)	
	投与直前	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	投与直前	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	投与直前	1 hr
治験薬投与	X							X							X	
診察	X[c]															
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図			X							X						X
連続心電図	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査[e]	X															
アレルギー検査	随時[l]															
PK 用血採血	X															
PK 用採尿																
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

項目	5 to 25 回目投与		Day 10 (26 回目投与)											Day 11	Day 12 退院	Day 13	Day 14	Day 17±1
	Pre-dose 0 hr	1 hr	−2 hr	−1 hr	Pre-dose 0 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	24 hr	48 hr			
治験薬投与	X				X													
診察	X [c,h]				X [c]									X [c]	X [c]	X [c]	X [c]	X [c]
バイタルサイン	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
12 誘導心電図		X	X	X		X	X	X		X	X			X		X	X	X
連続心電図	X [i]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
臨床検査 [e]	X [j]				X									X	X	X	X	X
アレルギー検査	随時 [l]																	
PK 用血採血	X [k]				X	0.5, 1.0, 1.25, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0 hr					X	8, 10 hr	12, 16 hr	24, 36 hr	X				
PK 用採尿					0 to 8 hr 蓄尿								8 to 24 hr 蓄尿					
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a　体重，BMI のみ.
b　前治療の調査も含む.
c　簡易診察のみ.
d　連続心電図モニタで最小 18 時間以上のデータを得た.
e　血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査．すべての臨床検査試料は朝食前に採取した.
f　CRP，TPEIA 法，HBsAg，HCV 抗体，HIV 抗体の検査.
g　女性のみ.
h　朝投与時 (5，8，11，14，17，20，23 回目) のみ.
i　連続心電図モニタを 2 回目 (Day 2) の投与開始から 5 回目 (Day 3) の投与 0 時間 (投与前) まで実施した.
j　Day 3 朝投与時 (5 回目)，Day 5 朝投与時 (11 回目)，Day 8 朝投与時 (20 回目) のみ.
k　Day 3 朝投与時 (5 回目)，Day 5 朝投与時 (11 回目)，Day 8 朝投与時 (20 回目)，Day 9 朝投与時 (23 回目) のみ.
l　グループ G-2nd 及び H では，全例に対して初回投与前，発疹が発現した症例に対して随時，アレルギー検査のための血液検体を採取した．グループ G-2nd 及び H の発疹が発現した症例のみ，血中トリプターゼ濃度及び血清補体価を測定した．必要に応じて，グループ G-2nd 及び H の発疹が発現した症例について，血漿ヒスタミン濃度測定，非特異的 IgE/IgG 及び S-649266 特異的 IgE/IgG 抗体価及び薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (DLST) も実施した.

[出典：R2111 試験 CSR Table 9.5-2]

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

(A) Part 1 (単回投与)

40 例が Part 1 に登録され，無作為割付けされた．すべての被験者が治験薬を投与され，治験を完了した．40 例のうち 30 例はセフィデロコルを，10 例はプラセボを投与された．セフィデロコルを投与された 30 例は，6 例ずつ 100 mg，250 mg，500 mg，1000 mg 及び 2000 mg の 5 群に分けられた．安全性解析対象集団は 40 例全例，薬物動態濃度集団及び薬物動態パラメータ集団はセフィデロコルを投与された 30 例であった．

(B) Part 2 (反復投与)

30 例 (各投与群でセフィデロコル群に 8 例，プラセボ群に 2 例) が Part 2 に登録され，無作為に割付けられ，すべての被験者が治験薬を投与された．1000 mg (ヨウ素を含まない製剤) 群の 1 例が有害事象のため治験を中止し，他の被験者はすべて治験を完了した．安全性解析対象集団は 30 例全例，薬物動態濃度集団及び薬物動態パラメータ集団はセフィデロコルを投与された 24 例であった．

(2) 被験者特性

(A) Part 1 (単回投与)

Part 1 の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.1-4 に示す．

Part 1 の被験者はすべて日本人であった．セフィデロコルを投与された 30 例のうち，27 例は男性，3 例は女性であり，平均年齢は 29.6 歳であった．プラセボを投与された 10 例のうち，8 例は男性，2 例は女性であり，平均年齢は 34.5 歳であった．人口統計学的及びその他の特性は性別及びクレアチニンクリアランスを除いて投与群間で類似していた．クレアチニンクリアランスが投与群間で一定でなかったのは，妊娠の可能性のない女性が 500 mg 群，2000 mg 群及びプラセボ群のみに登録されたことによるものであった．治験登録できない又は結果の解釈に影響を与えるような臨床的に重要な病歴を有する被験者は認められなかった．

表 2.7.6.1-4 Part 1 の人口統計学的及びその他の特性

Demographic		S-649266 100 mg N=6	S-649266 250 mg N=6	S-649266 500 mg N=6	S-649266 1000 mg N=6	S-649266 2000 mg N=6	S-649266 Total N=30	Placebo N=10
Sex, n (%)	Male	6 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (66.7%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	27 (90.0%)	8 (80.0%)
	Female	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	3 (10.0%)	2 (20.0%)
Race, n (%)	Asian - Japanese Heritage	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	30 (100.0%)	10 (100.0%)
Age (years)	Mean	23.3	26.7	38.8	28.8	30.5	29.6	34.5
	SD	2.5	3.7	16.5	4.1	14.7	10.9	14.1
	Min	20	23	26	25	21	20	21
	Median	24.0	26.0	30.0	27.5	26.0	26.0	28.5
	Max	27	32	60	36	60	60	59
Height (cm)	Mean	167.93	170.73	159.13	169.85	166.12	166.75	168.30
	SD	6.51	2.55	5.01	6.42	4.44	6.39	6.21
	Min	156.4	167.1	153.1	158.0	158.0	153.1	156.7
	Median	169.65	171.05	158.35	171.05	166.50	169.00	170.00
	Max	176.0	173.2	166.3	177.5	170.8	177.5	176.0
Weight (kg)	Mean	60.43	64.28	54.88	65.47	59.08	60.83	63.95
	SD	5.70	4.48	5.10	5.81	4.26	6.11	8.33
	Min	54.5	57.7	45.1	58.1	52.1	45.1	55.0
	Median	59.70	64.60	56.70	66.35	60.65	59.95	59.90
	Max	71.0	69.3	59.4	73.2	62.9	73.2	77.0
BMI (kg/m^2)	Mean	21.47	22.03	21.63	22.70	21.42	21.85	22.54
	SD	2.25	1.45	1.43	1.59	1.41	1.61	2.26
	Min	18.9	20.0	19.2	20.2	19.1	18.9	18.7
	Median	21.45	22.20	22.30	22.70	21.45	22.15	22.70
	Max	24.6	23.7	22.8	24.8	22.9	24.8	24.9
Creatinine clearance (mL/min)	Mean	140.0	168.2	116.3	147.5	131.3	140.7	141.6
	SD	16.2	13.2	28.6	20.1	29.6	27.3	30.8
	Min	121	151	75	120	81	75	98
	Median	137.0	164.5	119.0	150.5	135.0	139.5	132.5
	Max	168	185	151	174	173	185	192
eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	Mean	116.5	132.2	104.5	112.5	110.2	115.2	111.6
	SD	7.5	8.7	20.4	15.7	21.8	17.6	23.4
	Min	108	123	82	98	76	76	74
	Median	117.5	130.5	102.0	107.5	111.0	117.5	117.0
	Max	127	146	133	137	142	146	142

[出典：R2111 試験 CSR Table 11.2.1-1]

(B) Part 2 (反復投与)

Part 2 の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.1-5 に示す.

Part 2 に登録された被験者はすべて男性であった．セフィデロコルを投与された 24 例のうち，19 例は日本人，5 例は白人であった．プラセボを投与された 6 例のうち，4 例は日本人，2 例は白人であった．人口統計学的及びその他の特性は投与群間で類似していた．治験登録できない又は結果の解釈に影響を与えるような臨床的に重要な病歴を有する被験者は認められなかった.

表 2.7.6.1-5 Part 2 の人口統計学的及びその他の特性

Demographic		S-649266 1000 mg [a] N=8	S-649266 1000 mg [b] N=8	S-649266 2000 mg [b] N=8	S-649266 Total [b] N=16	Placebo N=6
Sex, n (%)	Male	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	16 (100.0%)	6 (100.0%)
Race, n (%)	Asian - Japanese Heritage	6 (75.0%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	13 (81.3%)	4 (66.7%)
	White - White/Caucasian /European Heritage	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)	2 (33.3%)
Age (years)	Mean	32.6	29.6	34.1	31.9	31.8
	SD	8.1	6.0	10.1	8.3	8.0
	Min	21	22	21	21	24
	Median	32.5	29.0	30.5	30.5	31.0
	Max	46	38	49	49	47
Height (cm)	Mean	174.50	170.35	176.24	173.29	175.33
	SD	4.83	4.39	7.26	6.54	6.41
	Min	167.8	164.9	166.8	164.9	169.3
	Median	174.20	170.20	175.70	171.95	172.65
	Max	181.1	177.4	185.6	185.6	184.6
Weight (kg)	Mean	69.81	63.44	69.78	66.61	70.72
	SD	10.30	4.72	11.03	8.82	8.55
	Min	59.9	55.5	57.3	55.5	59.3
	Median	66.25	65.85	68.05	66.40	69.40
	Max	90.4	67.9	91.0	91.0	83.1
BMI (kg/m^2)	Mean	22.89	21.90	22.39	22.14	23.00
	SD	2.79	2.05	2.57	2.26	2.54
	Min	19.3	19.1	18.9	18.9	20.7
	Median	22.60	21.95	22.05	21.95	22.75
	Max	27.6	24.6	26.8	26.8	27.6
Creatinine clearance (mL/min)	Mean	141.5	130.6	133.5	132.1	121.5
	SD	22.6	17.1	23.0	19.6	11.9
	Min	99	110	90	90	101
	Median	143.5	129.0	130.0	129.0	125.5
	Max	176	166	161	166	132
eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	Mean	106.9	104.9	101.4	103.1	91.0
	SD	14.5	11.6	13.8	12.4	12.8
	Min	77	89	80	80	75
	Median	109.0	104.5	104.5	104.5	94.0
	Max	125	126	117	126	110

[a] The study drug (S-649266) was contaminated with iodide (Lot number, [redacted]).
[b] The study drug (S-649266) was not contaminated with iodide (Lot number, [redacted]).

[出典：R2111 試験 CSR Table 11.2.2-1]

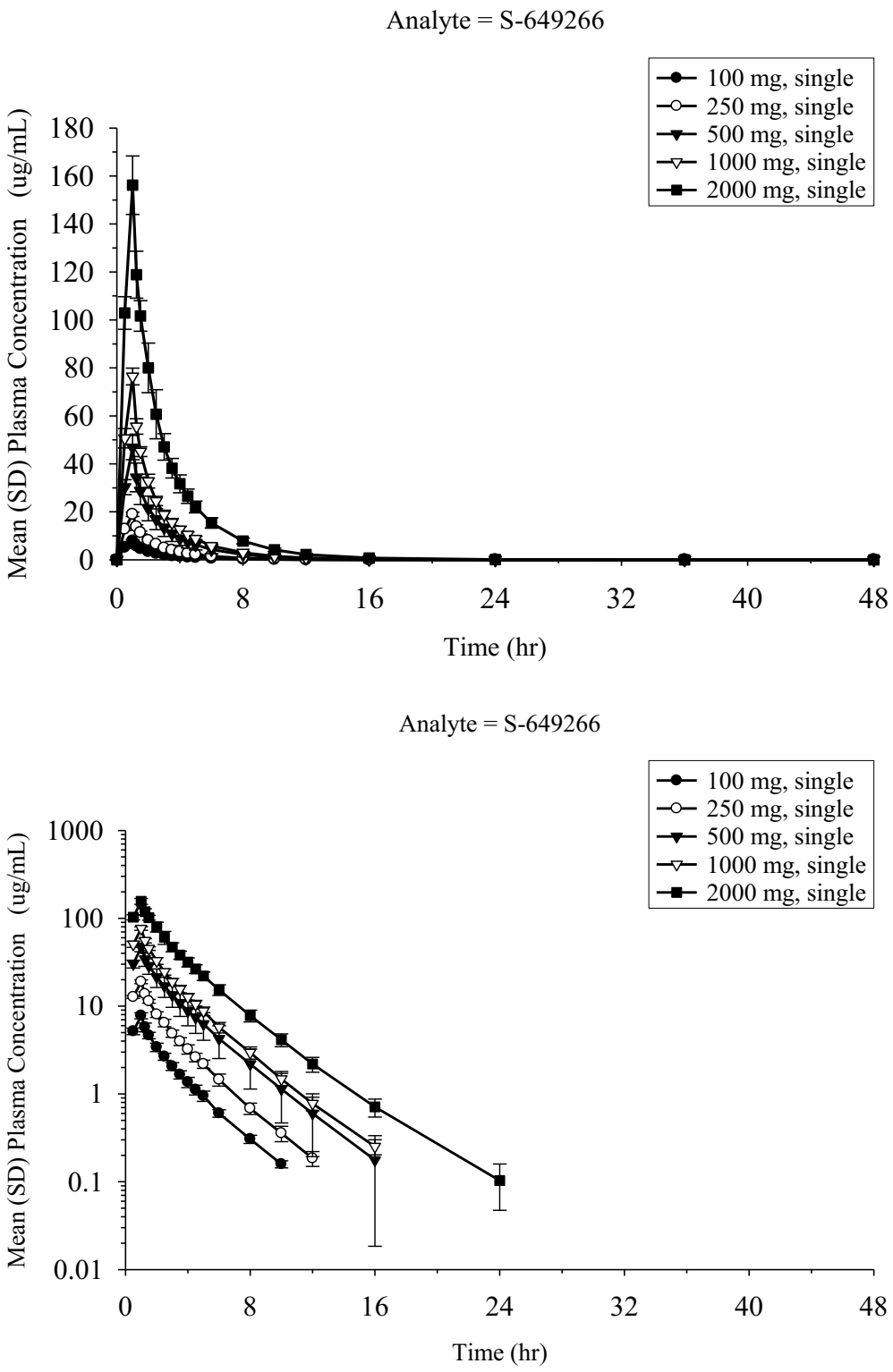
2.7.6.1.2.2 薬物動態

(1) Part 1 (単回投与)

セフィデロコル 100～2000 mg 単回点滴静注後の平均血漿中セフィデロコル濃度推移を図 2.7.6.1-1 に示す.

セフィデロコル 100～2000 mg 点滴静注後の平均血漿中濃度推移から血漿中濃度は用量に依存して増加することが示された.

図 2.7.6.1-1 セフィデロコル 100～2000 mg 単回点滴静注後の平均血漿中セフィデロコル濃度推移



N = 6 in each dose
Linear (upper) and logarithmic (lower) y-axis

[出典：R2111 試験 CSR Figure 11.4.1-1]

セフィデロコル 100～2000 mg 単回点滴静注後の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1-6 に示す.

各投与群のパラメータの幾何平均値 (CV%幾何平均値) は，C_{max} で 7.76～156 µg/mL (4.6%～10.7%), $AUC_{0\text{-last}}$ で 17.03～388.9 µg·hr/mL (6.3%～22.5%), $AUC_{0\text{-inf}}$ で 17.49～389.7 µg·hr/mL (6.3%～22.7%) であり，個体間変動はすべての投与群において中程度以下であった.

$t_{1/2,z}$ は 1.98～2.74 時間 (4.4%～15.5%)，CL は 4.60～5.96 L/hr (6.3%～22.7%)，MRT は 2.18～2.51 時間 (3.9%～15.2%)，$Feu_{0\text{-}48}$ は 61.5%～68.4% (3.2%～16.2%) 及び CL_R は 3.03～4.06 L/hr (8.8%～38.3%) であり，これらのパラメータに用量依存性は認められなかった.

表 2.7.6.1-6　セフィデロコル 100～2000 mg 単回点滴静注後の薬物動態パラメータの要約

PK parameter	Dose (mg)				
	100 (N=6)	250 (N=6)	500 (N=6)	1000 (N=6)	2000 (N=6)
C_{max} (µg/mL)	7.76 (7.8)	18.9 (4.9)	46.6 (10.7)	76.4 (4.6)	156 (7.9)
T_{max} (hr)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	17.03 (8.5)	41.41 (6.3)	108.0 (22.5)	167.3 (6.9)	388.9 (9.0)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (µg·hr/mL)	17.49 (8.5)	41.94 (6.3)	108.6 (22.7)	168.1 (7.0)	389.7 (9.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	2.00 (4.4)	1.98 (5.5)	2.12 (15.5)	2.26 (5.8)	2.74 (10.2)
CL (L/hr)	5.72 (8.5)	5.96 (6.3)	4.60 (22.7)	5.95 (7.0)	5.13 (9.0)
MRT (hr)	2.23 (3.9)	2.18 (6.2)	2.34 (15.2)	2.24 (4.4)	2.51 (4.7)
$Feu_{0\text{-}48}$ (%)	68.4 (3.2)	64.0 (5.4)	65.8 (16.2)	68.3 (6.0)	61.5 (10.6)
CL_R (L/hr)	3.91 (8.8)	3.81 (10.7)	3.03 (38.3)	4.06 (11.2)	3.16 (16.8)

Geometric mean (CV% Geometric Mean) is shown except for T_{max} where median and range (minimum, maximum) are shown.

[出典：R2111 試験 CSR Table 11.4.1-1]

セフィデロコル単回投与後の C_{max} 及び AUC の用量比例性の結果を表 2.7.6.1-7 に示す.

C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の用量に対する傾き (95% CI) はそれぞれ 1.00 (0.965～1.04)，1.04 (0.983～1.09) 及び 1.03 (0.975～1.08) であり，セフィデロコルの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は 100～2000 mg の範囲で用量に比例して増大することが示された.

表 2.7.6.1-7 セフィデロコル単回点滴静注後の C_{max} 及び AUC の用量比例性解析結果

PK parameter	Slope	95% Confidence Interval (Lower, Upper)
C_{max}	1.00	(0.965, 1.04)
$AUC_{0\text{-last}}$	1.04	(0.983, 1.09)
$AUC_{0\text{-inf}}$	1.03	(0.975, 1.08)

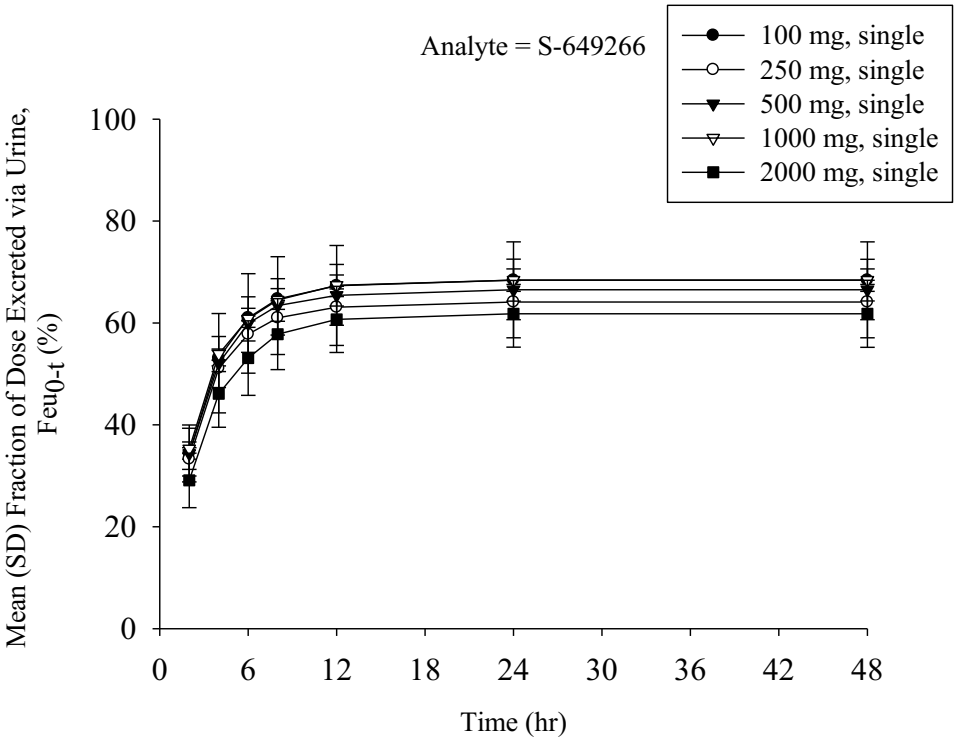
Model: ln(PK-variable) = intercept + slope × ln(dose).

[出典：R2111 試験 CSR Table 11.4.1-2]

セフィデロコル 100～2000 mg 単回点滴静注後のセフィデロコルの平均累積尿中排泄率 ($Feu_{0\text{-}t}$) の推移を図 2.7.6.1-2 に示す.

平均 $Feu_{0\text{-}t}$ の推移は投与群間で類似していた．セフィデロコルは投与後 12 時間までに排泄されることが示された.

図 2.7.6.1-2 セフィデロコル 100～2000 mg 単回点滴静注後のセフィデロコルの平均累積尿中排泄率の推移



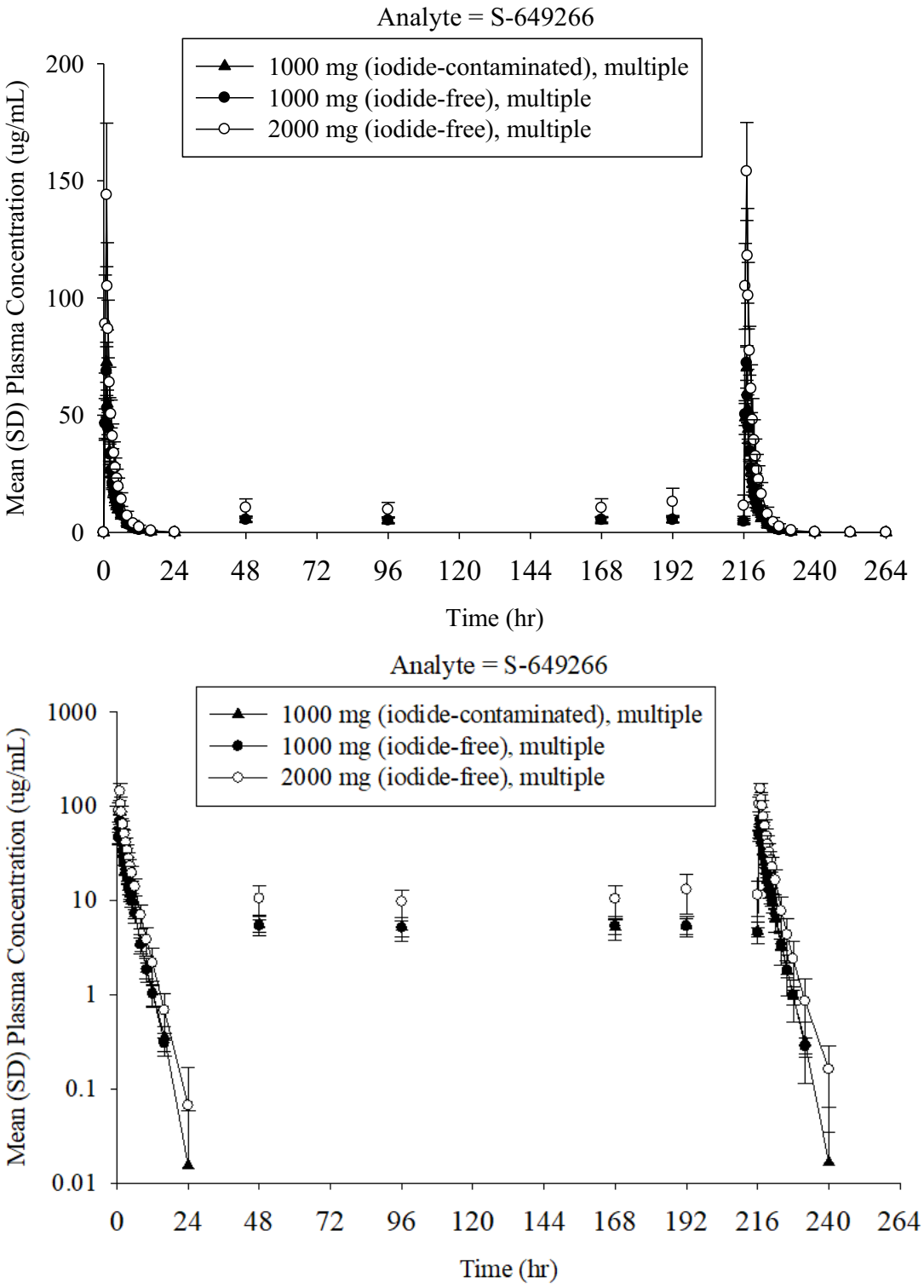
[出典：R2111 試験 CSR Figure 11.4.1-2]

(2) Part 2 (反復投与)

セフィデロコル 1000 及び 2000 mg 反復点滴静注後の平均血漿中セフィデロコル濃度推移を図 2.7.6.1-3 に示す.

反復投与後の平均血漿中濃度推移から血漿中濃度は 1000 及び 2000 mg で用量に依存して増加し，反復投与開始 (2 日目) 後 1 日以内に定常状態に到達することが示された．1000 mg 投与後の血漿中濃度はヨウ素を含む製剤とヨウ素を含まない製剤で類似していた.

図 2.7.6.1-3 セフィデロコル 1000 及び 2000 mg 反復点滴静注後の平均血漿中セフィデロコル濃度推移



N = 8 in each dose except for Day 10 for iodide-free drug of 1000 mg (N = 7).
Linear (upper) and logarithmic (lower) y-axis.

[出典：R2111 試験 CSR Figure 11.4.1-5]

セフィデロコル 1000 及び 2000 mg 反復点滴静注後のセフィデロコル薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1-8 に示す.

1000 mg (ヨウ素を含まない製剤) 及び 2000 mg (ヨウ素を含まない製剤) の反復投与後 (10 日目) の薬物動態パラメータの幾何平均値 (CV%幾何平均値) は，C_{max} でそれぞれ 72.2 µg/mL (11.5%) 及び 153 µg/mL (12.9%)，$AUC_{0-\tau}$ でそれぞれ 168.6 µg·hr/mL (11.0%) 及び 366.5 µg·hr/mL (14.0%) であった.

表 2.7.6.1-8 セフィデロコル 1000 及び 2000 mg 反復点滴静注後のセフィデロコル薬物動態パラメータの要約

PK parameter	Dose (mg)					
	1000 (iodide-contaminated)		1000 (iodide-free)		2000 (iodide-free)	
N	8	8	8	7[a]	8	8
Day	1	10	1	10	1	10
C_{max} (µg/mL)	72.2 (12.0)	69.8 (13.3)	68.1 (16.2)	72.2 (11.5)	141 (22.7)	153 (12.9)
T_{max} (hr)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.25)	1.00 (1.00, 1.25)	1.00 (1.00, 1.25)
AUC_{0-8} (µg·hr/mL)	165.5 (10.7)	NE	160.9 (10.5)	NE	314.8 (14.9)	NE
AUC_{0-last} (µg·hr/mL)	176.4 (11.0)	NE	171.0 (10.6)	NE	337.2 (15.6)	NE
AUC_{0-inf} (µg·hr/mL)	177.4 (10.9)	NE	172.0 (10.6)	NE	338.5 (15.5)	NE
$AUC_{0-\tau}$ (µg·hr/mL)	NE	160.5 (13.5)	NE	168.6 (11.0)	NE	366.5 (14.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	2.37 (11.4)	2.35 (18.5)	2.25 (8.8)	2.19 (4.3)	2.40 (13.2)	2.72 (21.6)
CL (L/hr)	5.64 (10.9)	6.23 (13.5)	5.81 (10.6)	5.93 (11.0)	5.91 (15.5)	5.46 (14.0)
MRT (hr)	2.49 (12.1)	NE	2.50 (6.8)	NE	2.53 (13.5)	NE
Feu[b] (%)	70.9 (6.7)	70.0 (6.1)	63.8 (12.3)	64.7 (12.8)	67.7 (4.7)	71.4 (5.3)
CLR (L/hr)	4.02 (14.8)	4.36 (12.8)	3.73 (14.9)	3.85 (17.8)	4.02 (17.2)	3.89 (15.1)

Geometric mean (CV% Geometric Mean) is shown except for T_{max} where median and range (minimum, maximum) are shown.

NE, Not evaluated.

a N = 6 for Feu and CLR.

b Feu_{0-24} for Day 1 and Feu_{0-8} for Day 10.

[出典：R2111 試験 CSR Table 11.4.1-3]

ヨウ素を含まない製剤で用量間 (1000 及び 2000 mg) の比は C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ でそれぞれ 2.120 及び 2.174 であった．用量間 (1000 及び 2000 mg) の比は用量比 (すなわち 2) に近く，反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量に比例した増大が示された (R2111 試験 CSR Table 11.4.1-4 参照).

1 日目と 10 日目の薬物動態パラメータを比較した場合，AUC (1 日目は AUC_{0-inf}，10 日目は

$AUC_{0-\tau}$), CL 及び CL_R の 1 日目に対する 10 日目の比の 90%信頼区間 (CI) は，反復投与の影響がないと判断する基準 (すなわち 0.8000～1.2500) にすべて合致し，セフィデロコルの薬物動態は反復投与によって変化しないことが示された (R2111 試験 CSR Table 11.4.1-5 参照).

8 時間ごとのセフィデロコル反復投与による蓄積比 (1 日目に対する 10 日目の比) は，1000 mg 群では C_{max} で 1.069 及び AUC で 1.053, 2000 mg 群では C_{max} で 1.084 及び AUC で 1.164 であった (R2111 試験 CSR Table 11.4.1-6 参照).

3～10 日目の対数変換したトラフ濃度について線形回帰分析を行った結果，1000 mg (ヨウ素を含まない製剤) 群及び 2000 mg (ヨウ素を含まない製剤) 群の傾きの推定値 (90% CI) はそれぞれ-0.00859 (-0.0198，0.00260) 及び 0.0211 (0.00695，0.0353) であった．傾きは両群とも 0 に近く，線形回帰分析からも 3 日目，すなわち反復投与開始後 1 日以内で定常状態に到達することが示された (R2111 試験 CSR Table 11.4.1-7 参照).

2.7.6.1.2.3 安全性

(1) 有害事象

(A) Part 1 (単回投与)

Part 1 の有害事象発現率を表 2.7.6.1-9 に，Part 1 の副作用発現率を表 2.7.6.1-10 に示す.

セフィデロコル群全体で 30 例中 6 例 (20.0%) に 10 件の有害事象が発現した．これらの有害事象のうち 6 例 (20.0%) に発現した 9 件は副作用であった．副作用の内訳は，下痢及び発疹が各 2 件，腹痛，白血球数増加，尿中赤血球陽性，尿中白血球陽性及び尿中血陽性が各 1 件であった.

プラセボ群で 10 例中 4 例 (40.0%) に 5 件の有害事象が発現した．これらの有害事象のうち 3 例 (30.0%) に発現した 4 件は副作用であった．副作用の内訳は，下痢，悪心，浮動性めまい及び尿中白血球陽性が各 1 件であった.

有害事象の発現率に用量反応性は認められず，有害事象はすべて軽度で回復した.

表 2.7.6.1-9　Part 1 の有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	S-649266 100 mg N=6	S-649266 250 mg N=6	S-649266 500 mg N=6	S-649266 1000 mg N=6	S-649266 2000 mg N=6	S-649266 Total N=30	Placebo N=10
Subjects with any AEs	1 (1) 16.7%	0	1 (2) 16.7%	2 (4) 33.3%	2 (3) 33.3%	6 (10) 20.0%	4 (5) 40.0%
胃腸障害	0	0	1 (2) 16.7%	0	1 (1) 16.7%	2 (3) 6.7%	2 (2) 20.0%
- 下痢	0	0	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 16.7%	2 (2) 6.7%	1 (1) 10.0%
- 腹痛	0	0	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 3.3%	0
- 悪心	0	0	0	0	0	0	1 (1) 10.0%
臨床検査	1 (1) 16.7%	0	0	1 (3) 16.7%	1 (1) 16.7%	3 (5) 10.0%	2 (2) 20.0%
- 尿中白血球陽性	0	0	0	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 3.3%	1 (1) 10.0%
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 3.3%	0
- 尿中血陽性	0	0	0	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 3.3%	0
- 尿中赤血球陽性	1 (1) 16.7%	0	0	0	0	1 (1) 3.3%	0
- 白血球数増加	0	0	0	0	1 (1) 16.7%	1 (1) 3.3%	0
- 血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	1 (1) 10.0%
神経系障害	0	0	0	0	0	0	1 (1) 10.0%
- 浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (1) 10.0%
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (1) 16.7%	1 (1) 16.7%	2 (2) 6.7%	0
- 発疹	0	0	0	1 (1) 16.7%	1 (1) 16.7%	2 (2) 6.7%	0

This table includes the number of subjects (the number of events) and percentage of subjects with AEs. Denominators for the percentages are the numbers of subjects in the safety population in each treatment group.

[出典：R2111 試験 CSR Table 12.2.2-1]

表 2.7.6.1-10　Part 1 の副作用発現率

System Organ Class - Preferred Term	S-649266 100 mg N=6	S-649266 250 mg N=6	S-649266 500 mg N=6	S-649266 1000 mg N=6	S-649266 2000 mg N=6	S-649266 Total N=30	Placebo N=10
Subjects with any ADRs	1 (1) 16.7%	0	1 (2) 16.7%	2 (3) 33.3%	2 (3) 33.3%	6 (9) 20.0%	3 (4) 30.0%
胃腸障害	0	0	1 (2) 16.7%	0	1 (1) 16.7%	2 (3) 6.7%	2 (2) 20.0%
- 下痢	0	0	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 16.7%	2 (2) 6.7%	1 (1) 10.0%
- 腹痛	0	0	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 3.3%	0
- 悪心	0	0	0	0	0	0	1 (1) 10.0%
臨床検査	1 (1) 16.7%	0	0	1 (2) 16.7%	1 (1) 16.7%	3 (4) 10.0%	1 (1) 10.0%
- 尿中白血球陽性	0	0	0	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 3.3%	1 (1) 10.0%
- 尿中血陽性	0	0	0	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 3.3%	0
- 尿中赤血球陽性	1 (1) 16.7%	0	0	0	0	1 (1) 3.3%	0
- 白血球数増加	0	0	0	0	1 (1) 16.7%	1 (1) 3.3%	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	1 (1) 10.0%
- 浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (1) 10.0%
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (1) 16.7%	1 (1) 16.7%	2 (2) 6.7%	0
- 発疹	0	0	0	1 (1) 16.7%	1 (1) 16.7%	2 (2) 6.7%	0

[出典：R2111 試験 CSR Table 12.2.2-2]

(B) Part 2 (反復投与)

Part 2 の有害事象発現率を表 2.7.6.1-11 に，Part 2 の副作用発現率を表 2.7.6.1-12 に示す.

1000 mg (ヨウ素を含む製剤) 群で 8 例中 7 例 (87.5%) に 17 件の有害事象が発現した．これらの有害事象のうち 7 例 (87.5%) に発現した 16 件は副作用であった．副作用の内訳は，発疹 5 件，血中甲状腺刺激ホルモン増加 3 件，発熱 2 件，血中甲状腺刺激ホルモン減少，頭痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中尿素増加及び尿中血陽性が各 1 件であった.

1000 mg (ヨウ素を含まない製剤) 群及び 2000 mg 群全体で 16 例中 12 例 (75.0%) に 28 件の有害事象が発現した．これらの有害事象のうち 12 例 (75.0%) に発現した 22 件は副作用であった．副作用の内訳は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，下痢及び発疹が各 3 件，発熱及び白血球数増加が各 2 件，腹痛，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，尿中白血球陽性，頭痛及び口腔咽頭痛が各 1 件であった.

プラセボ群で 6 例中 4 例 (66.7%) に 6 件の有害事象が発現した．これらの有害事象のうち 1 件の有害事象 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加) を除いて，3 例 (50.0%) に発現した 5 件は副作用であった．副作用の内訳は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中尿素増加が各 1 件であった.

有害事象の発現率に用量反応性の傾向は認められなかった．1000 mg (ヨウ素を含む製剤) 群で 1 件の中等度の発熱が発現したが，その他の有害事象はすべて軽度であった．すべての有害事象は回復又は軽快した.

表 2.7.6.1-11　Part 2 の有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	S-649266 1000 mg [a] N=8	S-649266 1000 mg [b] N=8	S-649266 2000 mg [b] N=8	S-649266 Total [b] N=16	Placebo N=6
Subjects with any AEs	7 (17) 87.5%	6 (15) 75.0%	6 (13) 75.0%	12 (28) 75.0%	4 (6) 66.7%
胃腸障害	0	2 (3) 25.0%	1 (1) 12.5%	3 (4) 18.8%	0
- 下痢	0	2 (3) 25.0%	0	2 (3) 12.5%	0
- 腹痛	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 6.3%	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2) 25.0%	1 (1) 12.5%	1 (1) 12.5%	2 (2) 12.5%	0
- 発熱	2 (2) 25.0%	1 (1) 12.5%	1 (1) 12.5%	2 (2) 12.5%	0
感染症および寄生虫症	0	1 (1) 12.5%	0	1 (1) 6.3%	0
- 上気道感染	0	1 (1) 12.5%	0	1 (1) 6.3%	0
臨床検査	5 (9) 62.5%	4 (9) 50.0%	4 (7) 50.0%	8 (16) 50.0%	4 (6) 66.7%
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 12.5%	3 (3) 37.5%	1 (1) 12.5%	4 (4) 25.0%	3 (3) 50.0%
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 12.5%	3 (3) 37.5%	1 (1) 12.5%	4 (4) 25.0%	1 (1) 16.7%
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2) 12.5%	2 (2) 25.0%	3 (4) 18.8%	1 (1) 16.7%
- 白血球数増加	0	0	2 (2) 25.0%	2 (2) 12.5%	0
- 血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (3) 37.5%	0	0	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1) 12.5%	0	1 (1) 6.3%	0
- 血中尿素増加	1 (1) 12.5%	0	0	0	1 (1) 16.7%
- 尿中白血球陽性	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 6.3%	0
- 血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (2) 12.5%	0	0	0	0
- 尿中血陽性	1 (1) 12.5%	0	0	0	0
神経系障害	1 (1) 12.5%	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 6.3%	0
- 頭痛	1 (1) 12.5%	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 6.3%	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1) 12.5%	0	1 (1) 6.3%	0
- 口腔咽頭痛	0	1 (1) 12.5%	0	1 (1) 6.3%	0
皮膚および皮下組織障害	5 (5) 62.5%	0	2 (3) 25.0%	2 (3) 12.5%	0
- 発疹	5 (5) 62.5%	0	2 (3) 25.0%	2 (3) 12.5%	0

This table includes the number of subjects (the number of events) and percentage of subjects with AEs. Denominators for the percentages are the numbers of subjects in the safety population in each treatment group.

[a] The study drug (S-649266) was contaminated with iodide (Lot number, [redacted]).

[b] The study drug (S-649266) was not contaminated with iodide (Lot number, [redacted]).

[出典：R2111 試験 CSR Table 12.2.2-3]

表 2.7.6.1-12　Part 2 の副作用発現率

System Organ Class - Preferred Term	S-649266 1000 mg [a] N=8	S-649266 1000 mg [b] N=8	S-649266 2000 mg [b] N=8	S-649266 Total [b] N=16	Placebo N=6
Subjects with any ADRs	7 (16) 87.5%	6 (11) 75.0%	6 (11) 75.0%	12 (22) 75.0%	3 (5) 50.0%
胃腸障害	0	2 (3) 25.0%	1 (1) 12.5%	3 (4) 18.8%	0
- 下痢	0	2 (3) 25.0%	0	2 (3) 12.5%	0
- 腹痛	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 6.3%	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2) 25.0%	1 (1) 12.5%	1 (1) 12.5%	2 (2) 12.5%	0
- 発熱	2 (2) 25.0%	1 (1) 12.5%	1 (1) 12.5%	2 (2) 12.5%	0
臨床検査	5 (8) 62.5%	4 (6) 50.0%	3 (5) 37.5%	7 (11) 43.8%	3 (5) 50.0%
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 12.5%	3 (3) 37.5%	1 (1) 12.5%	4 (4) 25.0%	3 (3) 50.0%
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 12.5%	2 (2) 25.0%	1 (1) 12.5%	3 (3) 18.8%	1 (1) 16.7%
- 白血球数増加	0	0	2 (2) 25.0%	2 (2) 12.5%	0
- 血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (3) 37.5%	0	0	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1) 12.5%	0	1 (1) 6.3%	0
- 血中尿素増加	1 (1) 12.5%	0	0	0	1 (1) 16.7%
- 尿中白血球陽性	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 6.3%	0
- 血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (1) 12.5%	0	0	0	0
- 尿中血陽性	1 (1) 12.5%	0	0	0	0
神経系障害	1 (1) 12.5%	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 6.3%	0
- 頭痛	1 (1) 12.5%	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 6.3%	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1) 12.5%	0	1 (1) 6.3%	0
- 口腔咽頭痛	0	1 (1) 12.5%	0	1 (1) 6.3%	0
皮膚および皮下組織障害	5 (5) 62.5%	0	2 (3) 25.0%	2 (3) 12.5%	0
- 発疹	5 (5) 62.5%	0	2 (3) 25.0%	2 (3) 12.5%	0

This table includes the number of subjects (the number of events) and percentage of subjects with ADRs. Denominators for the percentages are the numbers of subjects in the safety population in each treatment group.

[a] The study drug (S-649266) was contaminated with iodide (Lot number, [redacted]).

[b] The study drug (S-649266) was not contaminated with iodide (Lot number, [redacted]).

[出典：R2111 試験 CSR Table 12.2.2-4]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験を通して死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

(3) 中止に至った有害事象

Part 2 (反復投与) の 1000 mg (ヨウ素を含まない製剤) 群の 1 例が有害事象の発熱のために中止に至った.

(4) 特に注目すべき有害事象

該当せず.

(5) 臨床検査

Part 1 (単回投与) 及び Part 2 (反復投与) ともに各検査項目の平均値で臨床的に重要な変動又は治験薬に関連する変動は認められなかった.

(6) バイタルサイン及び心電図

Part 1 (単回投与) 及び Part 2 (反復投与) ともに 12 誘導心電図又は連続心電図の異常所見及びバイタルサインの異常変動は認められなかった.

2.7.6.1.3 結論

(1) 薬物動態

(A) 単回投与

- セフィデロコル単回点滴静注後の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 100～2000 mg の用量範囲で用量に比例した増大を示した.
- セフィデロコルの $t_{1/2,z}$，CL，MRT，$Feu_{0\text{-}48}$ 及び CL_R は 100～2000 mg の用量範囲で用量依存性を示さなかった.
- セフィデロコルの $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 1.98～2.74 時間であった.
- セフィデロコルの $Feu_{0\text{-}48}$ の幾何平均値は 61.5%～68.4%であった.
- 薬物動態パラメータの個体間変動はすべての投与群で中程度以下であった.

(B) 反復投与

- セフィデロコル反復点滴静注後の C_{max} 及び AUC は用量に比例した増大を示した.
- 血漿中濃度は反復投与開始後 1 日以内に定常状態に達した.
- 8 時間ごとの投与による C_{max} 及び AUC の蓄積比は，1000 mg (ヨウ素を含まない製剤) でそれぞれ 1.069 及び 1.053，2000 mg でそれぞれ 1.084 及び 1.164 であった.
- 反復投与でセフィデロコルの薬物動態は変化しなかった.

(2) 安全性

セフィデロコルの単回及び反復点滴静注は 2000 mg まで健康成人で良好な忍容性を示した.

2.7.6.2 肺内 PK 試験 (R2112 試験)

[添付資料 5.3.3.1-02]

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.2-2 に示す.

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	R2112
目的	1. 主要目的 健康成人男性を対象として，セフィデロコルを単回投与した時の気管支肺胞内における薬物動態を検討する. 2. 副次目的 健康成人男性を対象として，セフィデロコルを単回投与した時の安全性を検討する.
治験デザイン	単一施設，非盲検試験 15 例の被験者にセフィデロコル 2 g を単回点滴静注し，1 被験者あたり 1 回，3 つのいずれかのタイミング [投与開始 1，2，4 時間後 (投与終了直後，1，3 時間後)] で気管支肺胞洗浄 (BAL) を実施して洗浄液 (BALF) を回収し，同時に尿素測定及び赤血球数測定のため採血を行った．各被験者において BAL を実施するタイミングは治験責任医師が決定した．なお，投与開始 1 時間後から 4 時間後 (投与終了直後から投与終了 3 時間後) までに得られた気管支肺胞内の薬物動態の結果から，上記タイミングに加え，4 つめのタイミングとして投与開始 6～8 時間後 (投与終了 5～7 時間後) を実施することが必要と判断した場合，新たに 5 例を追加することとした．当該治験実施計画書に基づき，BAL を追加する必要があると判断され，被験者 5 例を追加した．スケジュールは，スクリーニング (Day −28～−3)，入院 (Day −1)，治験薬の投与 (Day 1)，退院 (Day 3)，退院後来院 (Day 4，5，8±1) とした.
対象及び組み入れ基準	1. 対象 健康成人男性 2. 選択基準 下記全ての選択基準を満たす被験者を対象とした. 1) 本治験について理解し，本治験の全ての規定事項等を遵守する能力があり，スクリーニング前に文書同意が得られる者. 2) 同意取得時に 20 歳以上，40 歳以下の日本人男性. 3) 体重が 50.0 kg 以上，80.0 kg 以下，かつ，BMI が 18.5 kg/m^2 以上，25.0 kg/m^2 未満の者. 3. 除外基準 下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した. 1) 薬物治療及びその他の治療 (食事制限や理学的治療等) を必要とする慢性疾患を有する者. 2) 臨床症状を伴う重要な代謝，肝臓，腎臓，血液，肺，心血管，胃腸，呼吸器，泌尿器，内分泌，甲状腺，神経，精神の疾患の既往を有する者で，治験責任 (分担) 医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者. 3) 入院時及び投与前 (1 日目) に，AST，ALT，ALP，総ビリルビンが施設基準値上限を超える者．ただし，ALP 及び総ビリルビンについては治験責任医師が臨床的に重要でないと判断した場合は除く. 4) 入院時に，血清クレアチニンから Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の者. 5) 心疾患の既往を有する者又は心電図検査で異常所見があり，治験責任 (分担) 医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者. 6) QT/QTc 間隔の著明な延長 [QTc 間隔 ＞450 msec (Fridericia 法)] がある者. 7) 安静時の収縮期血圧が 140 mmHg を超える又は 90 mmHg 未満の者，拡張期血圧

項目	内容
	が 90 mmHg を超える又は 40 mmHg 未満の者，及び脈拍数が 90 回/分を超える又は 40 回/分未満の者. 8) 入院時に肺機能検査又は胸部 X 線検査で異常が認められる者. 9) 胃，迷走神経，腸の切除等の消化管の手術歴のある者 (虫垂切除を除く). 10) セファロスポリン系，カルバペネム系，ペニシリン系を含む β-ラクタム系抗生物質に対し過敏症又は薬剤に起因すると考えられる過敏症又は重篤な副作用の既往を有する者. 11) アレルギー症状又はその既往を有する者 (ツタウルシ過敏症，その他のカテコール類に対する過敏症，食物アレルギーを含む．ただし，現時点で症状のないアレルギー性鼻炎を除く). 12) 硫酸アトロピン又は塩酸リドカインが投与禁忌の者. 13) 慢性的薬物治療を必要とする者，又はスクリーニング前 3 日以内又は入院前 14 日以内に薬剤 (処方薬，市販薬，漢方薬及びサプリメント・ビタミン剤等) を使用した者. 14) 喫煙者，過去に喫煙歴のある者又はニコチン含有物質を摂取している者. 15) アルコール又は薬物嗜癖の既往を有する者. 16) 尿中乱用薬物スクリーニング検査が陽性の者. 17) STS，TP 抗体，HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原抗体のいずれかの検査結果が陽性の者. 18) スクリーニング前 12 週間以内に 400 mL 又は 4 週間以内に 200 mL 以上の供血を行った者，又はスクリーニングから入院までに供血を行った者. 19) スクリーニング前 16 週間以内に他の治験薬が投与された者. 20) 以前にセフィデロコルを投与されたことのある者. 21) 治験責任 (分担) 医師により，本治験に不適当と判断された者.
目標症例数	15～20 例
使用薬剤	1 瓶中にセフィデロコル 500 mg を含有する白色～淡黄色の軽質の塊の注射用製剤
投与方法	セフィデロコル 2 g を 60 分間かけて単回点滴静注した.
投与期間	単回投与
併用禁止薬 (療法)	入院前 14 日以内は除外基準に設定されている治療 (処方薬，市販薬，漢方薬及びサプリメント・ビタミン剤等) を禁止した. 有害事象の治療に必要な場合を除き，治験期間中 (治験薬投与開始から事後検査完了まで) の治療 (処方薬，市販薬，漢方薬及びサプリメント・ビタミン剤等，薬剤治療以外の治療法) は禁止した.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 血漿中，気道上皮被覆液 (ELF) 中及び肺胞マクロファージ (AM) 中セフィデロコル濃度を測定し，以下の薬物動態パラメータを算出した. C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}6}$，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL，MRT，ELF 中濃度の血漿中濃度に対する比 ($R_{C,\,E/P}$)，AM 中濃度の血漿中濃度に対する比 ($R_{C,\,A/P}$)，ELF 中 AUC の血漿中 AUC に対する比 ($R_{AUC,\,E/P}$)，AM 中 AUC の血漿中 AUC に対する比 ($R_{AUC,\,A/P}$) ELF 中及び AM 中セフィデロコル濃度は尿素濃度を基に下記の手順で算出した. ELF 中セフィデロコル濃度の算出： ELF 量 (mL) = BALF 回収量 × (BALF 中尿素濃度/血清中尿素濃度) ELF 中セフィデロコル濃度 (μg/mL) = BALF 上清中セフィデロコル濃度 × (BALF 回収量/ELF 量) AM 中セフィデロコル濃度の算出： BALF 中 AM 数 = BALF 中総細胞数 × AM 分画率/100 BALF 中 AM 容積 (mL) = 平均 AM 容積 × BALF 中 AM 数 AM 中セフィデロコル濃度 (μg/mL) = 細胞ペレット中薬物量/BALF 中 AM 容積 2. 安全性の評価 有害事象，副作用，臨床検査，バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，12 誘導心電図，身体所見及び胸部 X 線写真を評価した．すべてのデータは重症度，ベースラインからの変化 (有害事象及び副作用を除く) 及び治験薬との因果関係で評価した. 治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」，「明らかに関連あり」と判断された有害事象 (治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された有害事象以外) を副作用とした.

項目	内容
統計解析方法	1. 薬物動態の評価 治験薬を投与され，薬物動態検討用の血漿又は BALF を採取され，少なくとも 1 つ適切に評価されたセフィデロコルの薬物濃度測定結果を有するすべての被験者集団を薬物動態濃度集団とした．少なくとも 1 つ適切に評価されたセフィデロコルの薬物動態パラメータを有するすべての被験者集団を薬物動態パラメータ集団とした． セフィデロコルの薬物動態パラメータは血漿中，ELF 中及び AM 中濃度を基にノンコンパートメント法で算出した． 2. 安全性の評価 治験薬を投与された全ての被験者の集団を安全性解析対象集団とした． 報告された有害事象は，MedDRA (バージョン 16.0) の用語に読み替え，器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした． 有害事象発現件数及び発現例数を要約し，発現率を算出した．副作用についても同様の解析を実施した． 臨床検査、バイタルサイン及び心電図について、要約統計量を算出した．
実施地域及び施設数	日本，1 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.2-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	Day −28 〜−3 スクリーニング	Day −1 入院	Day 1 単回投与								Day 2	Day 3 退院	Day 4	Day 5	Day 8±1
			投与前	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	24 hr	48 hr			
同意取得	X														
選択除外基準確認	X	X													
背景因子	X	X[a]													
病歴[b]	X	X													
治験薬投与			X												
BAL[c]				X	X		X	X[d]							
診察 (胸部聴診含む)	X	X	X	X[e,f]	X[e,f]	X[e]	X[e,f]	X[d,e,f]			X	X	X	X	X
胸部 X 線写真		X												X	
バイタルサイン	X	X	X	X[f]	X[f]	X	X[f]	X[f]	X[f]		X		X	X	X
12 誘導心電図	X	X	X[g]	X[f]	X[f]		X[f]		X[f]		X		X	X	X
肺機能検査	X	X													
臨床検査[h]	X	X	X								X	X	X	X	X
免疫学的検査及びその他の検査[i]	X														
アルコール及び薬物乱用スクリーニング	X	X													
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物濃度測定用採血			X	1 hr[f], 1.5 hr	X[f]	X	X[f]	X[f]	X[f]						

a　体重，BMI のみ.
b　前治療の調査も含む.
c　1 被験者あたり 1 回，BAL を含む標準的なファイバー気管支鏡検査を実施．同時に尿素測定及び赤血球数測定のための採血を行った.
d　BAL を追加実施する必要があると判断した場合.
e　BAL 実施直後及び気管支鏡検査開始 2 時間後.
f　バイタルサイン，12 誘導心電図，薬物濃度測定用採血，BAL，診察が同時期に予定されている場合，次の順序で実施した：12 誘導心電図，バイタルサイン，採血，BAL，診察．薬物濃度測定用採血を正確な予定時刻に実施した.
g　投与 2 時間前及び 1 時間前に実施した．投与 1 時間前は，5 分おきに 3 回測定し平均値を算出した.
h　血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査．すべての臨床検査試料は食事前に採取.
i　STS，TP 抗体の血清学的検査，HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原抗体の検査.

[出典：R2112 試験 CSR Table 9.5-1]

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

20 例が本治験に登録され，20 例すべてが本治験を完了し，安全性解析対象集団，薬物動態濃度集団及び薬物動態パラメータ集団はいずれも 20 例全例であった.

(2) 被験者特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.2-3 に示す.

すべての被験者は日本人男性であり，各特性の平均値は，年齢が 26.3 歳，体重が 63.36 kg, BMI が 20.85 kg/m^2, クレアチニンクリアランスが 123.339 mL/min, eGFR が 96.220 mL/min/1.73 m^2, FVC が 4756.0 mL，FEV1.0%が 86.130%であった.

2 例が病歴を有していたがいずれの除外基準にも該当しなかった．肺機能検査結果はすべて正常であった.

表 2.7.6.2-3 人口統計学的及びその他の特性

Demographic	Statistic	S-649266 2000 mg N=20
Sex	Male	20 (100.0%)
	Female	0 (0.0%)
Age (years)	N	20
	Mean	26.3
	SD	4.1
	Min	21
	Median	25.0
	Max	36
Height (cm)	N	20
	Mean	174.31
	SD	5.30
	Min	165.2
	Median	173.60
	Max	186.7
Weight (kg)	N	20
	Mean	63.36
	SD	6.02
	Min	54.9
	Median	61.85
	Max	72.3
BMI (kg/m^2)	N	20
	Mean	20.85
	SD	1.63
	Min	18.8
	Median	20.45
	Max	24.0
Race	Asian - Japanese Heritage	20 (100.0%)
	White - White/Caucasian/European Heritage	0 (0.0%)
	Asian - Central/South Asian Heritage	0 (0.0%)
	Asian - East Asian Heritage	0 (0.0%)
	African American/African Heritage	0 (0.0%)

Demographic	Statistic	S-649266 2000 mg N=20
	Asian - South East Asian Heritage	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White - Arabic/North African Heritage	0 (0.0%)
	American Indian or Alaskan Native	0 (0.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	20 (100.0%)
Medical history (previous disease)	Yes	2 (10.0%)
	No	18 (90.0%)
Present disease	Yes	0 (0.0%)
	No	20 (100.0%)
Creatinine clearance (mL/min)	N	20
	Mean	123.339
	SD	16.318
	Min	95.40
	Median	124.130
	Max	148.11
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	N	20
	Mean	96.220
	SD	13.340
	Min	77.84
	Median	97.760
	Max	127.81
FVC (mL)	N	20
	Mean	4756.0
	SD	670.2
	Min	3830
	Median	4715.0
	Max	6290
FEV1.0% (%)	N	20
	Mean	86.130
	SD	4.404
	Min	77.82
	Median	86.740
	Max	94.99
Result of pulmonary function tests	Normal	20 (100.0%)
	Abnormal	0 (0.0%)

[出典：R2112 試験 CSR Table 14.1-2]

2.7.6.2.2.2 薬物動態

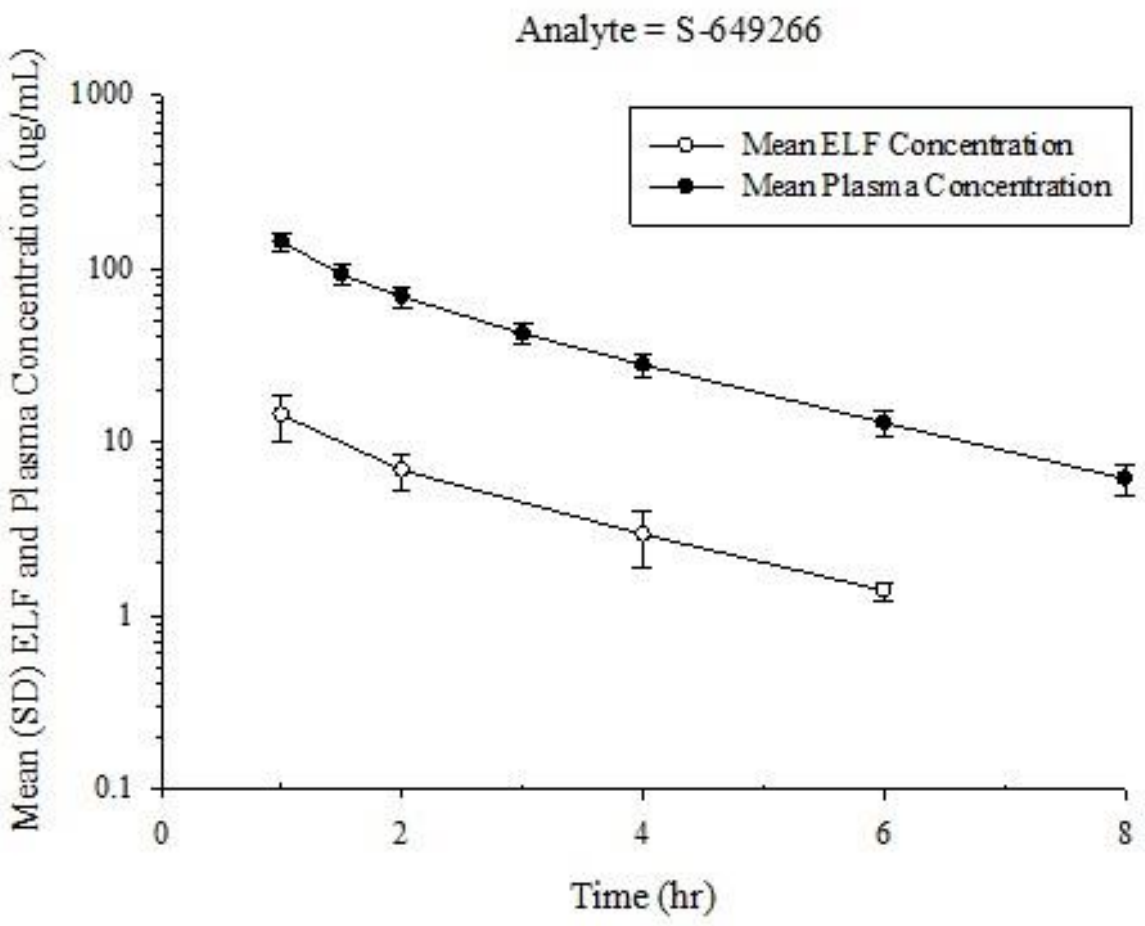
セフィデロコル 2 g 単回点滴静注後の平均血漿中及び ELF 中セフィデロコル濃度の推移を図 2.7.6.2-1 に，平均血漿中及び AM 中セフィデロコル濃度の推移を図 2.7.6.2-2 に，ELF 中及び AM 中セフィデロコル濃度並びにそれぞれの血漿中濃度に対する比 ($R_{C,E/P}$ 及び $R_{C,A/P}$) の要約を表 2.7.6.2-4 に，ELF 中及び AM 中セフィデロコル薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2-5 に示す.

ELF 中セフィデロコル濃度は血漿中セフィデロコル濃度と並行した推移を示した．ELF 中セフィデロコル濃度 (C_{ELF}) の幾何平均値は投与開始後 1, 2, 4 及び 6 時間でそれぞれ 13.8, 6.69, 2.78 及び 1.38 μg/mL であった．また，$R_{C,E/P}$ の幾何平均値は投与開始後 1～6 時間で 0.0927～0.116 であった.

AM 中セフィデロコル濃度 (C_{AM}) の幾何平均値及び $R_{C,A/P}$ の幾何平均値は，投与開始後 1～6 時間でそれぞれ 0.713～1.23 μg/mL 及び 0.00496～0.104 であった．

ELF 中及び AM 中 AUC の血漿中 AUC に対する比の幾何平均値 (AUC Ratio) はそれぞれ 0.101 及び 0.0177 であった．

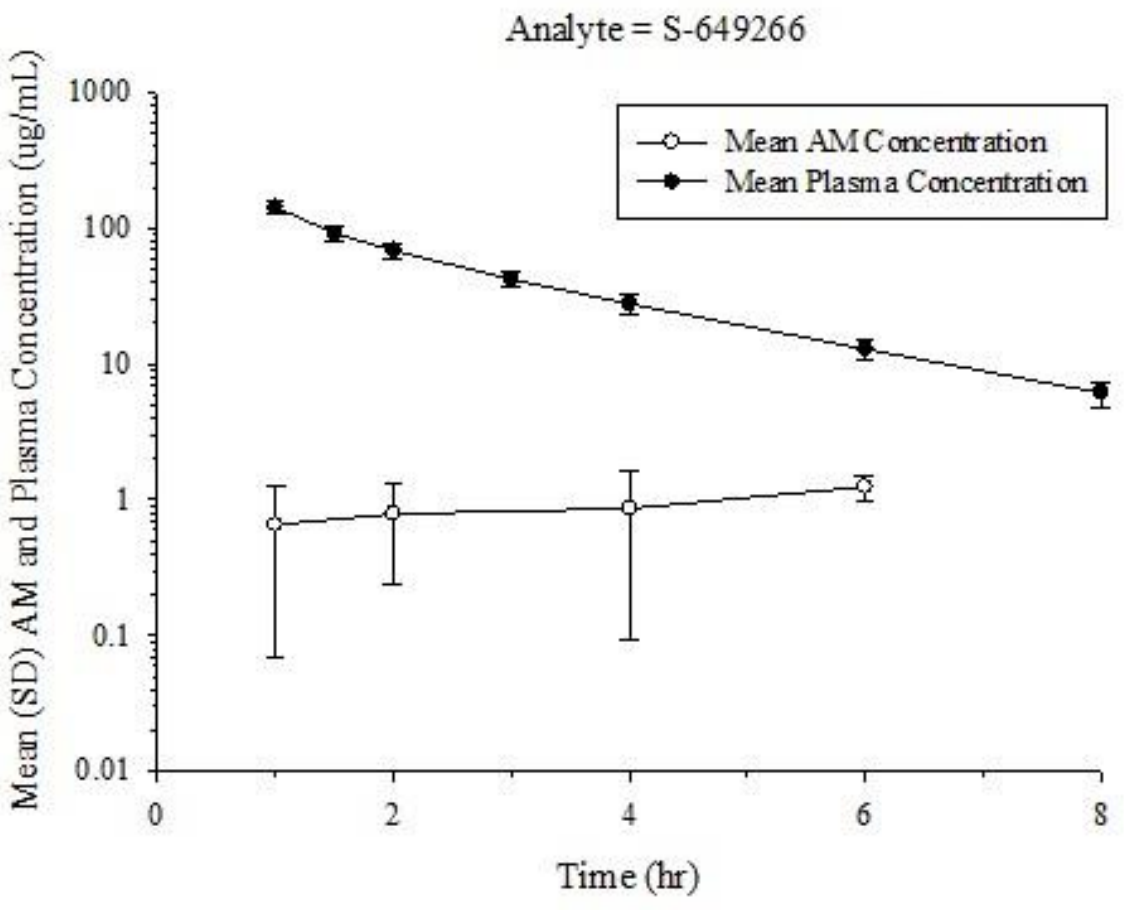
図 2.7.6.2-1　セフィデロコル 2000 mg 単回点滴静注後の平均血漿中及び ELF 中セフィデロコル濃度の推移 (±標準偏差)



N = 20 at each time point for plasma.　N = 5 at each time point for ELF.
Logarithmic y-axis.

[出典：R2112 試験 CSR Figure 11.4.1-1]

図 2.7.6.2-2 セフィデロコル 2000 mg 単回点滴静注後の平均血漿中及び AM 中セフィデロコル濃度の推移 (±標準偏差)



N = 20 at each time point for plasma. N = 5 at each time point for ELF.
Logarithmic y-axis.

[出典：R2112 試験 CSR Figure 11.4.1-2]

表 2.7.6.2-4 セフィデロコル 2000 mg 単回点滴静注後の ELF 中及び AM 中セフィデロコル濃度並びにそれぞれの血漿中濃度に対する比の要約

Time (hr)	C_{ELF} (μg/mL)	$R_{C,E/P}$	C_{AM} (μg/mL)	$R_{C,A/P}$
1	13.8 (26.9)	0.0955 (31.9)	0.713 (65.7)[a]	0.00496 (74.0)[a]
2	6.69 (23.1)	0.0927 (33.4)	0.940 (36.4)[a]	0.0133 (46.8)[a]
4	2.78 (37.2)	0.0936 (46.1)	0.925 (72.8)[a]	0.0314 (58.7)[a]
6	1.38 (11.8)	0.116 (13.2)	1.23 (19.2)	0.104 (36.7)

N = 5. a: N = 4. Geometric mean (CV% Geometric Mean).
C_{ELF} and C_{AM} are the S-649266 concentration in the ELF and the AM, respectively.
$R_{C,E/P}$ and $R_{C,A/P}$ are the concentration ratios of ELF and AM to plasma, respectively.

[出典：R2112 試験 CSR Table 11.4.1-1]

表 2.7.6.2-5　セフィデロコル 2000 mg 単回点滴静注後の ELF 中及び AM 中セフィデロコル薬物動態パラメータの要約

Specimen	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-6}}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	AUC Ratio
Plasma	142	1.0	312.6	328.5	294.5	1.79	NA
ELF	13.8	1.0	29.62	33.12	NA	1.76	0.101
AM	1.23	6.0	5.203	NE	NA	NE	0.0177

NA=Not Applicable.　NE=Not Estimated.

Geometric mean PK parameters in plasma are shown except for median T_{max}.

AUC ratio in ELF or AM to plasma ($R_{AUC,E/P}$ or $R_{AUC,A/P}$) was calculated as $AUC_{0\text{-last}}$ in ELF or AM/$AUC_{0\text{-6}}$ in plasma.

[出典：R2112 試験 CSR Table 11.4.1-2]

2.7.6.2.2.3 安全性

(1)　有害事象

有害事象発現率を表 2.7.6.2-6 に，重症度別有害事象発現率を表 2.7.6.2-7 に示す.

20 例中 14 例 (70.0%) に 27 件の有害事象が報告された．2 件の有害事象 (軽度な嘔吐) を除いて，すべての有害事象は BAL によるものであり，治験薬との関連性はないと判断された．BAL に起因しない 2 件の有害事象のうちの 1 件は投与直後に発現したことから治験薬との関連性はあるかもしれないと判断された．一方でこの事象は，末梢静脈内カテーテル挿入及び入院のストレスにより引き起こされた迷走神経反射に起因する可能性もあると治験責任医師により判断された．他の 1 件は，被験者が昼食 (14:40) と夕食 (19:00) の間隔が比較的短かったにも関わらず夕食をすべて摂取したことによると考えられ，治験薬との関連性はないと治験責任医師により判断された.

重症度が中等度の有害事象は気道感染のみであり，ロキソニン及びクラビットなどの治療薬を必要としたことを考慮して中等度と判断された．残りの有害事象はすべて軽度であった.

すべての有害事象は治験終了時までに回復した.

表 2.7.6.2-6 有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	有害事象 N=20	副作用 N=20
Subjects with any AEs or ADRs	14 (70.0%) 27	1 (5.0%) 1
胃腸障害	2 (10.0%) 2	1 (5.0%) 1
- 嘔吐	2 (10.0%) 2	1 (5.0%) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (15.0%) 4	0
- 倦怠感	2 (10.0%) 2	0
- 胸部不快感	1 (5.0%) 1	0
- 熱感	1 (5.0%) 1	0
感染症および寄生虫症	1 (5.0%) 1	0
- 気道感染	1 (5.0%) 1	0
臨床検査	12 (60.0%) 18	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	12 (60.0%) 12	0
- 白血球数増加	4 (20.0%) 4	0
- 体温上昇	1 (5.0%) 1	0
- 好中球百分率増加	1 (5.0%) 1	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0%) 1	0
- 関節痛	1 (5.0%) 1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0%) 1	0
- 喉頭痛	1 (5.0%) 1	0

This table includes the number of subjects (percentage of subjects with AEs) and the number of events. Denominators for the percentages are the numbers of subjects in the safety population in each treatment group.
MedDRA/ver. 16.0

[出典：R2112 試験 CSR Table 12.2.2-1]

表 2.7.6.2-7 重症度別有害事象発現率

	S-649266 2000 mg N=20			
System Organ Class - Preferred Term	Mild	Moderate	Severe	Total
Subjects with any AEs	13	1	0	14
胃腸障害	2	0	0	2
- 嘔吐	2	0	0	2
一般・全身障害および投与部位の状態	3	0	0	3
- 倦怠感	2	0	0	2
- 胸部不快感	1	0	0	1
- 熱感	1	0	0	1
感染症および寄生虫症	0	1	0	1
- 気道感染	0	1	0	1
臨床検査	12	0	0	12
- Ｃ－反応性蛋白増加	12	0	0	12
- 白血球数増加	4	0	0	4
- 体温上昇	1	0	0	1
- 好中球百分率増加	1	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	1
- 関節痛	1	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0	0	1
- 喉頭痛	1	0	0	1

This table includes the number of events of subjects with AEs. If a subject has reported more than one event per category, the subject is only counted once for each category.
MedDRA/ver. 16.0

[出典：R2112 試験 CSR Table 14.3.1-1]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験中に死亡又はその他の重篤な有害事象は発現しなかった.

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった.

(4) 特に注目すべき有害事象

該当せず.

(5) 臨床検査

血液学的検査において，すべての項目の平均値は投与後のすべての時点で基準値範囲内であった．ベースラインからの変化量は，BAL により白血球数が 2 日目にわずかに増加したが，他の項目では軽微であった．治験期間を通して平均値の推移に何らかの傾向は認められなかった.

その他の臨床検査について，臨床的に意味のある異常及び有害事象として報告された異常は認められなかった.

(6) バイタルサイン及び心電図

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温の平均値は基準値範囲内であり，ベースラインからの変化量は投与後のすべての時点で軽微であった.

3 例で体温が基準値範囲外を示した．そのうち 2 例は有害事象 (体温上昇及び気道感染) として報告された．いずれの有害事象も治験薬との関連性はないと判断された．残りの 1 例の基準値範囲外の値は臨床的に意味のある変動ではないと治験責任医師により判断された.

12 誘導心電図の異常は認められなかった.

(7) 身体所見

身体所見の異常である軽度の胸部不快感が 1 例で BAL による有害事象として報告された. 他の身体所見の異常は本治験では報告されなかった.

(8) 胸部 X 線検査

胸部 X 線検査において異常は報告されなかった．治験責任医師は聴診の結果を基にいずれの被験者においても追加の胸部 X 線検査を実施する必要はないと判断した.

2.7.6.2.3 結論

<薬物動態>

セフィデロコル 2 g を 60 分間かけて単回点滴静注した後の血漿中，ELF 中及び AM 中セフィデロコル濃度の薬物動態解析から以下の結果が得られた.

- ELF 中濃度は血漿中濃度と並行した推移を示した.

- ELF 中濃度の幾何平均値は，投与開始後 1，2，4 及び 6 時間でそれぞれ 13.8，6.69，2.78 及び 1.38 μg/mL であった．ELF 中濃度の血漿中濃度に対する比の幾何平均値は，投与開始後 1～6 時間で 0.0927～0.116 であった．
- AM 中濃度の幾何平均値は，投与開始後 1～6 時間で 0.713～1.23 μg/mL であった．
- ELF 中及び AM 中 AUC の血漿中 AUC に対する比の幾何平均値は，それぞれ 0.101 及び 0.0177 であった．

<安全性>

本治験では健康成人男性にセフィデロコル 2 g を単回点滴静注した後に，安全性上の問題は認められなかった．

2.7.6.3 マスバランス試験 (R2114 試験)

[添付資料 5.3.3.1-03]

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.3-2 に示す.

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	R2114
目的	1. 主要目的 ● 健康成人男性を対象にセフィデロコルの ^{14}C 標識体 ([^{14}C]-セフィデロコル) 1 g (約 100 μCi = 3.7 MBq) 単回静脈内投与後のセフィデロコルの排泄経路及びマスバランスを検討する. ● 健康成人男性を対象に[^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) 単回静脈内投与後のセフィデロコルの全血中及び血漿中総放射能濃度を定量する. ● 健康成人男性を対象に[^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) 単回静脈内投与後のセフィデロコルのヒトでの代謝を評価し，血漿中，尿中及び糞中代謝物を同定する. 2. 副次目的 ● 健康成人男性を対象に[^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) 単回静脈内投与後のセフィデロコルの安全性及び忍容性を評価する.
治験デザイン	単一施設，非盲検，非無作為化試験 Day 1 に[^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) を 1 時間かけて単回点滴静注した. セフィデロコルの全血中，血漿中，尿中及び糞中総放射能濃度，血漿中セフィデロコル濃度並びに血漿中，尿中及び糞中代謝物を評価するため，点滴静注開始後少なくとも 96 時間までの血液，尿及び便検体を採取した. Day 5 (静脈内投与開始 96 時間後) に以下の退院基準を全て満たした被験者は治験実施医療機関から退院した. 1. 連続した 2 測定時点で全血中総放射能濃度が定量下限未満 2. 連続した 2 測定時点で 24 時間の蓄尿及び蓄便検体が以下のいずれかに該当 ● 投与した放射能の回収率が 90%以上の場合，尿中及び糞中総放射能濃度の合計が投与した放射能の 1%以下 ● 投与した放射能の回収率が 90%未満の場合，尿中及び糞中総放射能濃度がいずれも定量下限未満 退院基準を満たさない場合は入院を継続し，退院基準を満たすまで，又は静脈内投与開始 336 時間後 (Day 15) まで，血液，尿及び便検体の採取を行い入院を継続した. 安全性の評価は治験期間を通して実施した. Day 15 までに退院基準が満たされるか，静脈内投与開始 14 日後までに治験を中止した場合，投与の約 14 日後に電話連絡を実施し，退院後の有害事象の有無を調査した.
対象及び組み入れ基準	1. 対象 健康成人男性 2. 選択基準 下記全ての選択基準を満たす者を対象とした. 1) 治験手順を理解し，文書同意が得られる者. 2) 全ての治験手順及び制限事項を遵守する能力がある者. 3) 同意取得時に 19 歳以上 50 歳以下の男性. 4) 治験薬投与 (Day 1) 前 6 ヵ月以上，タバコ又はニコチンを含む製品を使用していない者.

項目	内容
	5) 治験責任医師又はその指名した者がスクリーニング時及び/又は入院中の検査(病歴，身体所見，12 誘導心電図，バイタルサイン及び臨床検査を含む) で医学的に健康と判断した者. 6) スクリーニング時の体重が 50.0 kg 以上，かつ，BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者. 7) 精管切除を受けていない場合，治験期間中及び治験薬投与 (Day 1) 後 90 日間，殺精子剤入りコンドームを使用するか，性交を行わないことに同意する者．(治験薬投与前 4 ヵ月以上に精管切除を受けていた場合は制限を設けなかった．治験薬投与前 4 ヵ月未満に精管切除を受けていた場合は，精管切除を受けていない場合と同じ制限を設けた．) 8) 治験薬投与 (Day 1) 後 90 日間，精子提供を行わないことに同意する者. 3. 除外基準 下記のいずれかの基準に該当する者は除外した. 1) 精神的又は法的に治験参加が困難な者．また，スクリーニング時に情緒に重大な問題が認められるか，治験期間中に問題が予想される者. 2) 治験責任医師により，本治験データの品質を損なうか，本治験の完了又は参加を妨げるか，本治験に不適当と判断された臨床的に問題となる身体的状態，精神的状態，疾患 (急性又は慢性) 及び/又は前治療を有する者. 3) 治験責任医師により臨床的に問題となると判断された薬物治療，食事制限，理学的療法，及び/又はその他の定期的な治療を必要とする慢性疾患を有する者. 4) 治験責任医師により臨床的に問題となる胃腸機能の異常を来すと判断された胃腸の手術歴 (胃又は腸の切除等) のある者. 5) 排便回数が 2 日に 1 回未満の者. 6) スクリーニング又は Day −1 前 2 週以内に下痢，軟便，便秘等の排便異常が認められた者. 7) スクリーニング時の Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以下の者. 8) 違法薬物の常用者 (娯楽目的の使用を含む), 薬物 (アルコールを含む) 乱用の既往を有する者及び薬物又はアルコール依存症の更生プログラムを受けたことがある者. 9) 治験薬投与 (Day 1) の約 14 日 (又は半減期の 5 倍のいずれか長い方) 前から治験期間中にあらゆる薬物 [処方薬又は非処方薬 (漢方薬，栄養補助食品，ビタミン剤，ミネラル剤等)] の使用を控えられない者. 10) 治験薬投与 (Day 1) 前の約 7 日以内にグレープフルーツ，グレープフルーツの交雑種，ダイダイ，ザボン又はこれらを含むフルーツジュースを摂取した者及び治験期間中にこれらの食品の摂取を控えられない者. 11) 治験薬投与 (Day 1) 前 48 時間以内及び治験期間中にアルコール又はカフェインを含む食品又は飲料を摂取した者．治験実施医療機関への入院 (Day −1) 前の少量のカフェイン摂取 [例：1 日につき，カフェイン抜きのコーヒー又はその他のカフェイン抜きの飲料 (エスプレッソを除く) 250 mL/8 オンス/1 杯，チョコレート 45 g/1.5 オンス] は許容し，逸脱と判断しなかった. 12) 過度のアルコール [アルコール飲料 3 杯/日超 (1 杯はビール約 284 mL/10 オンス，ワイン約 125 mL/4 オンス，蒸留酒約 25 mL/1 オンスに相当)] を摂取した者. 13) 過度のカフェイン [コーヒー，お茶，コーラ又はその他のカフェイン飲料 6 杯/日超 (1 杯はカフェイン約 120 mg に相当)] を摂取した者. 14) 治験期間中にタバコ又はニコチンを含む製品の使用を控えられない者. 15) スクリーニング時又は入院中の尿中薬物又はアルコール乱用検査が陽性の者. 16) 治験薬又は β-ラクタム系抗生物質 (例：ペニシリン系又はセフェム系抗生物質), 類似薬又は添加物に対する過敏症又は特異体質反応の既往を有するか, 合併している者. 17) 臨床的に問題となる複合アレルギー及び/又は高度のアレルギー (例：食品，薬物，ラテックスアレルギー) の既往を有するか，処方薬，非処方薬又は食品に対するアナフィラキシー反応又は臨床的に問題となる不耐容が認められた者 (季節性アレルギーを有する者は本治験に参加可能). 18) スクリーニング時の血清検査 [HIV，B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) 又は

項目	内容
	C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体] が陽性の者. 19) 治験薬投与前 12 週以内に献血を行ったか，大量の失血があった者. 20) 治験薬投与 (Day 1) 前 7 日以内に血漿成分献血を行った者. 21) 癌の既往を有するか，合併している者 (基底細胞癌の既往を除く). 22) 本治験の前後 12 ヵ月に放射能標識物質又は放射線に曝露したか，曝露する可能性があり，総曝露量が安全と考えられる推奨量 (国際放射線防護委員会の推奨する線量限度である年間 3000 mrem = 30 mSv) を超える可能性がある者. 23) 治験薬投与 (Day 1) 前 16 週以内に他の治験に参加した者 (放射能標識物質を用いた治験の場合は 12 ヵ月，上記参照). 16 週は他の治験の最終の採血又は投与日のいずれか遅い方から起算した. 24) 治験責任医師により，被験者の安全性に問題があるか，その他の理由で不適当と判断された者.
目標症例数	6 例
使用薬剤	[^{14}C]-セフィデロコル (0.1 μCi/mg) 静脈内投与用製剤
投与方法	[^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) を Day 1 に 1 時間かけて単回点滴静注した.
投与期間	単回投与
併用禁止薬 (療法)	有害事象の治療に必要な場合を除き，治験期間中 (Day −1 から治験完了又は中止まで) の併用薬 (療法) の使用は禁止した.
併用制限薬 (療法)	アセトアミノフェン (24 時間あたり 2 g まで) 及び水酸化マグネシウム (60 mL/日以下) は，治験責任医師又はその指名した者の判断で治験期間中も使用可能とした.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 1) 全血中及び血漿中薬物動態 点滴静注前及び点滴静注開始 0.5，1 (点滴静注終了直前)，1.5，2，3，4，5，6，8，12，16，24，36，48，72，96，120，144，168，192，216，240，264，288，312，336 時間後に採血を実施し，全血中及び血漿中総放射能濃度（セフィデロコル換算）並びに血漿中セフィデロコル濃度を測定した．ノンコンパートメント法により，以下の薬物動態パラメータを算出した. $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，AUC_{extr}，C_{max}，T_{max}，T_{last}，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL，V_z，Ratio C_{max} (血漿中セフィデロコル C_{max}/血漿中総放射能 C_{max})，Ratio AUC (血漿中セフィデロコル AUC/血漿中総放射能 AUC). 2) 尿中及び糞中薬物動態 Day 1 の静脈内投与前 (−12～0 時間) 及び投与開始後 0～6，6～12，12～24 時間並びに Day 2～15 の 24 時間ごとに蓄尿を実施し，尿中総放射能濃度を測定した．静脈内投与前 (−24～0 時間) 及び Day 1～15 の 24 時間ごとに蓄便を実施し，糞中総放射能濃度を測定した．以下の薬物動態パラメータを算出した. Ae (総放射能排泄量)，CumAe (累積総放射能排泄量)，%Fe (総放射能回収率)，Cum%Fe (累積総放射能回収率) 3) 代謝物検索 セフィデロコルの血漿，尿及び糞中の代謝物を検索するため，フロースルー方式のラジオ検出器を備えた高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析を行った. 4) 総放射能の赤血球中への移行率 静脈内投与開始 1，4，16，24 及び 72 時間後に採血を実施し，可能であれば以下の式により総放射能の赤血球中への移行率を評価した. 総放射能の赤血球中への移行率 (%) = ([Cb − Cp × (1 – Hct)]/Cb) × 100 Cb：全血中総放射能，Cp：血漿中総放射能，Hct：ヘマトクリット値 2. 安全性の評価 治験中の有害事象発現の有無を調査した．有害事象は，重篤度，重症度，発現日，転帰日 (転帰が未回復又は不明以外の場合)，有害事象に対する処置，転帰を調査し，治験薬との因果関係を評価した．治験薬との因果関係が「関連あり」と「関連なし」のうち「関連あり」と判断された有害事象を，副作用として取り扱った．また，臨床検査，バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，心電図を測定し，それらの値の異常変動の有

項目	内容
	無を評価した.
統計解析方法	1. 薬物動態の評価 血漿中セフィデロコル濃度及び/又は血漿中総放射能濃度が少なくとも 1 つ評価された全ての被験者の集団を薬物動態濃度集団とした．薬物動態パラメータが少なくとも 1 つ適切に評価された全ての被験者の集団を薬物動態パラメータ集団とした．血漿中セフィデロコル濃度並びに血漿中，全血中，尿中及び糞中総放射能濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した. 2. 安全性の評価 治験薬を投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした．報告された有害事象は，MedDRA (バージョン 18.1) の用語に読み替え，器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした.
実施地域及び施設数	米国，1 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.3-2　観察・検査項目及び実施時期

治験手順[a]	S[b]	入院日	治験実施医療機関への入院期間[l]																	退院又は治験完了[l]										
Day		-1[c]	1														2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Hour		-24	-12	Pre	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16[d]	24	36	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336
同意取得	X																													
選択/除外基準	X	X																												
被験者特性	X																													
病歴	X	X																												
身体所見[e]	X	X[f]																			X[i]									
身長	X																													
体重	X	X																												
HIV/肝炎検査	X																													
コチニン検査	X																													
薬物/アルコール乱用検査	X	X																												
バイタルサイン[n]	X	X[f]	X																		X[i]									
12 誘導心電図	X		X			X		X													X[i]									
臨床検査[g]	X	X[f]																			X[i]									
治験薬投与					X																									
採血 (血漿中セフィデロコル)			X[h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
採血 (血漿中代謝物)			X[h]			X		X		X			X	X	X	X		X	X	X	X									
採血 (全血中総放射能)			X[h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
採血 (血漿中総放射能)			X[h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ヘマトクリット						X				X					X	X	X			X										
蓄尿[h, j]			X																											
蓄便[h, k]			X																											
有害事象	X																													
併用薬[m]	X																													

HIV：ヒト免疫不全ウイルス，Pre：投与前，S：スクリーニング

a　治験手順の詳細は治験実施計画書 7 項に記載した.

b　Day −1 前 28 日以内に実施した.

c 被験者は治験薬投与前日の治験実施医療機関から指定された時刻に入院した．
d 治験薬の治験薬投与開始 16 時間後の時点は，Day 1 の投与開始時刻に応じて Day 1 又は Day 2 に含まれた．
e 完全な身体所見は規定の時期に実施し，症状に応じた身体所見は治験責任医師が必要と判断した場合に実施した．
f 治験薬投与前 24 時間以内に実施した．
g 血清生化学検査用の採血は 8 時間以上の絶食下で実施したが，治験中止時又は再検査の場合は必ずしも 8 時間以上の絶食を必要としなかった．
h 取り違えを避けるため，投与前の検体は投与開始後の検体と別々に保存した．
i 治験終了時 (退院基準を満たすか，治験を中止するかに応じて Day 5 から最長で Day 15 に実施) に実施した．
j 蓄尿は Day 1 の治験薬投与前 (−12～0 時間) 及び投与開始後 0～6，6～12，12～24 時間並びに Day 2 から最長で Day 15 の 24 時間ごとに実施した．
k 蓄便は治験薬投与前 (−24～0 時間) 及び Day 1 から最長で Day 15 の投与開始後 24 時間ごとに実施した．スクリーニング時に，Day 1 の治験薬投与前 48 時間以内の蓄便を被験者に依頼し，治験実施医療機関への入院後に治験薬投与前 24 時間以内の検体が得られなかった場合，投与前の検体として用いることとした．被験者は蓄便方法の詳細な説明を受け，十分な数のラベル付きの計量済みの採集容器を受け取った．
l 被験者は最短で治験薬投与開始 96 時間後まで，最長で Day 15 まで (計 16 日間) 入院した．治験薬投与開始 96 時間後以降は，退院基準を満たした被験者は退院可能とした．
m 併用薬の調査はスクリーニング時から治験完了又は中止時まで実施した．
n スクリーニング時及び Day −1 では，バイタルサインとして血圧，心拍数，呼吸数及び体温を測定した．その他の時点では，バイタルサインとして血圧及び心拍数のみを測定した．

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

本治験では 6 例が登録された．6 例全例が治験薬の投与を受け，本治験を完了した．

薬物動態濃度集団，薬物動態パラメータ集団及び安全性解析対象集団は，いずれも 6 例全例であった．

(2) 被験者特性

被験者特性を表 2.7.6.3-3 に示す．

6 例全例が男性であり，人種は白人が 4 例 (67.0%)，アジア人及び黒人が各 1 例 (各 17.0%) であった．年齢の平均値は 36.0 歳 (範囲：26～47 歳)，体重の平均値は 88.93 kg，BMI の平均値は 26.762 kg/m^2 であった．

表 2.7.6.3-3 被験者特性

Trait		N=6
Gender	Male	6 (100.0%)
Race	Asian	1 (17.0%)
	Black or African American	1 (17.0%)
	White	4 (67.0%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	6 (100.0%)
Age (yrs)	n	6
	Mean	36.0
	SD	8.83
	Median	34.5
	Min	26
	Max	47
Weight (kg)	n	6
	Mean	88.93
	SD	5.507
	Median	89.70
	Min	81.9
	Max	95.1
Height (cm)	n	6
	Mean	182.3
	SD	5.16
	Median	182.5
	Min	176
	Max	188
Body Mass Index (kg/m^2)	n	6
	Mean	26.762
	SD	1.9895
	Median	26.950
	Min	23.05
	Max	28.69

Age is calculated at the time of dosing.

[出典：R2114 試験 CSR Table 11-1]

2.7.6.3.2.2 薬物動態

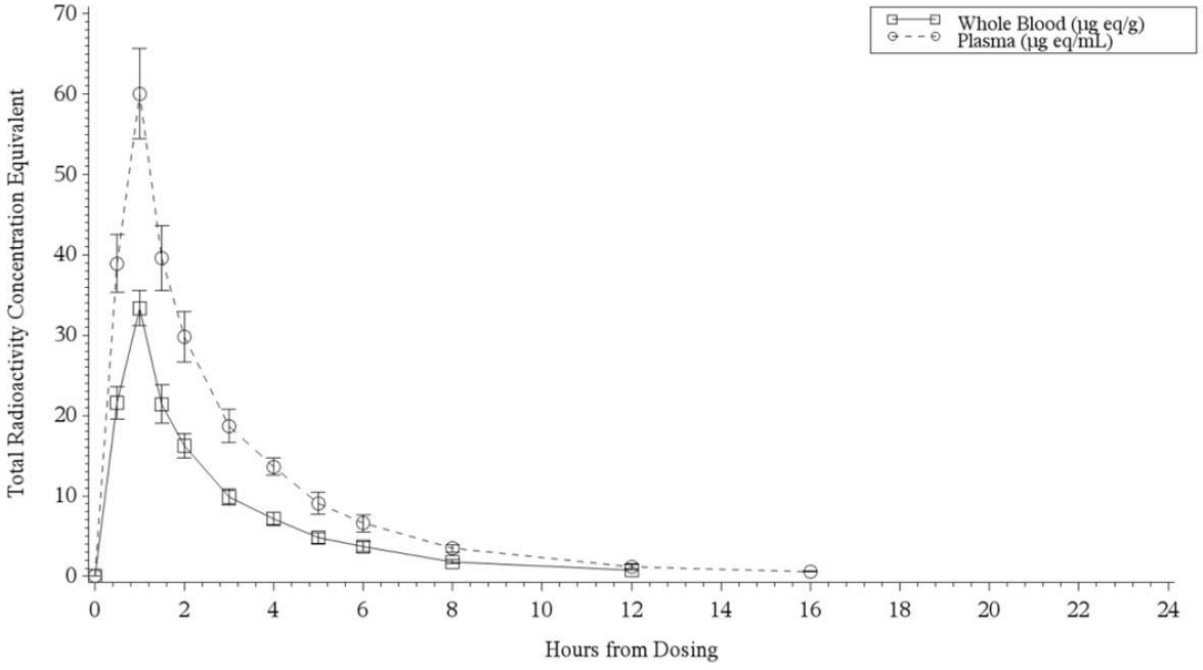
(1) 全血中及び血漿中薬物動態

全血中及び血漿中総放射能濃度の推移を図 2.7.6.3-1 に，血漿中セフィデロコル濃度及び血漿中総放射能濃度の推移を図 2.7.6.3-2 に示す.

算術平均総放射能濃度は全ての測定時点で血漿中の方が全血中の約 2 倍であった．算術平均総放射能濃度の推移は全血中と血漿中で類似しており，いずれも静脈内投与開始 1 時間後 (静脈内投与終了時) に最高濃度に達し，その後の低下も類似していた．算術平均総放射能濃度が測定可能であった最終時点は全血中が静脈内投与開始 12 時間後，血漿中が静脈内投与開始 16 時間後であった.

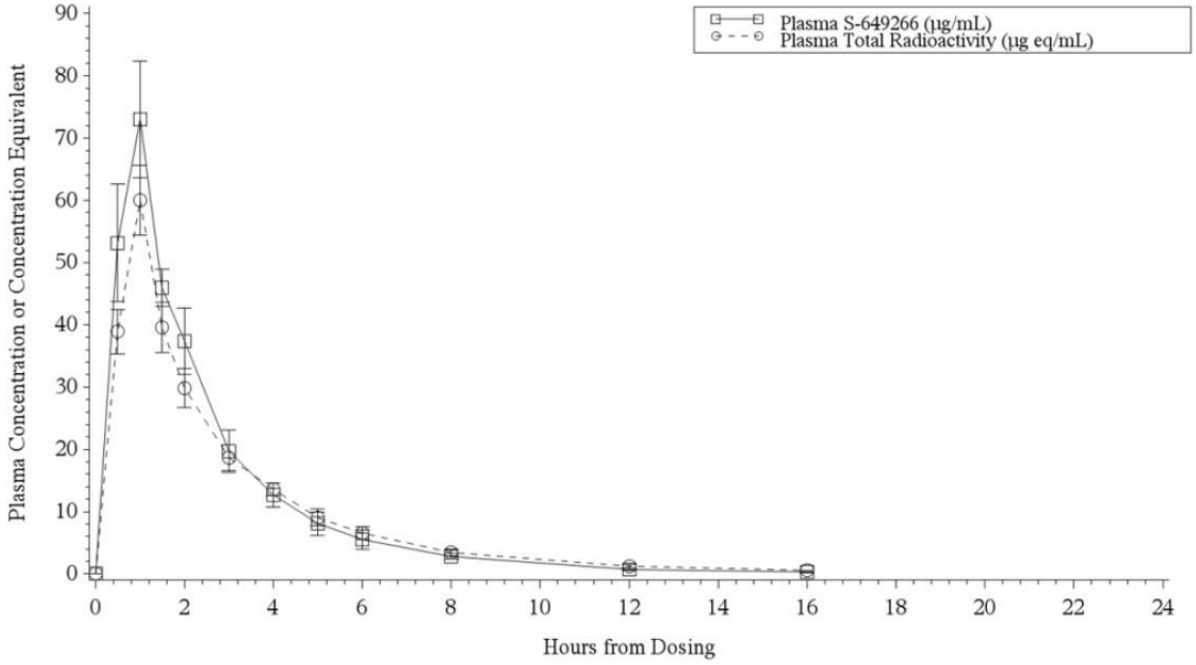
血漿中のセフィデロコルと総放射能の算術平均濃度の推移は類似しており，いずれも静脈内投与開始 1 時間後 (静脈内投与終了時) に最高濃度に達した．血漿中のセフィデロコルと総放射能の算術平均濃度が測定可能であった最終時点はいずれも静脈内投与開始 16 時間後であったが，最高濃度はセフィデロコルの方が総放射能よりも高かった.

図 2.7.6.3-1 全血中及び血漿中総放射能濃度の推移 [算術平均値 (標準偏差)]



[出典：R2114 試験 CSR Figure 11-1]

図 2.7.6.3-2 血漿中セフィデロコル濃度及び血漿中総放射能濃度の推移 [算術平均値 (標準偏差)]



[出典：R2114 試験 CSR Figure 11-4]

全血中及び血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-4 に，総放射能の赤血球中への移行率を表 2.7.6.3-5 に示す.

血漿中のセフィデロコルと総放射能の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は類似していたが，セフィデロコルの値が総放射能よりも高く，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比 (セフィデロコル / 総放射能) はそれぞれ 1.219 及び 1.086 であった.

全血中総放射能の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は，血漿中総放射能のほぼ半分であり，生理学的に算出される血漿/血液の容積比 (1－ヘマトクリットに相当) に類似することから，総放射能は大部分が血漿中に存在し，赤血球中にはほとんど移行しないことが示された. これは，静脈内投与開始 1 及び 4 時間後の総放射能の赤血球中への平均移行率が 0 未満であり，赤血球中に総放射能濃度が観測されないことからも示された.

全血中総放射能，血漿中総放射能及び血漿中セフィデロコルの T_{max} の中央値は同程度であり，静脈内投与開始 1 時間後 (静脈内投与終了時) とほぼ一致した. $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は比較的短く，全血中総放射能 (2.14 時間)，血漿中総放射能 (2.73 時間) 及び血漿中セフィデロコル (2.29 時間) で同程度であった. T_{last} の中央値は血漿中総放射能と血漿中セフィデロコルで一致したが (16.00 時間)，全血中総放射能では約半分 (8.02 時間) であった.

血漿中セフィデロコルの CL 及び V_z の各幾何平均値 (それぞれ 5.28 L/hr 及び 17.5 L) は血漿中総放射能での各値 (それぞれ 5.73 L/hr 及び 22.6 L) と同程度であり，全血中総放射能 (それぞれ 10.8 L/hr 及び 33.2 L) の CL に対し 1/2，V_z に対し 1/2～1/3 と，それぞれ低い値であった.

表 2.7.6.3-4　全血中，血漿中の総放射能及び血漿中セフィデロコルの薬物動態パラメータ要約

		Whole Blood Total Radioactivity	Plasma Total Radioactivity	Plasma S-649266
Pharmacokinetic Parameters	n	GM (GCV%)	GM (GCV%)	GM (GCV%)
C_{max} (μg/mL)[a]	6	33.3 (6.5)	59.8 (9.3)	72.9 (12.4)
T_{max} (hr)[c]	6	0.98 (0.98, 1.00)	0.99 (0.98, 1.01)	0.97 (0.50, 1.00)
T_{last} (hr)[c]	6	8.02 (8.00, 12.00)	16.00 (12.01, 16.01)	16.00 (15.99, 16.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg*hr/mL)[b]	6	79.26 (8.7)	155.4 (10.0)	170.8 (8.4)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg*hr/mL)[b]	6	84.26 (8.9)	158.0 (9.8)	171.7 (8.4)
AUC_{extr} (%)	6	5.7 (31.7)	1.7 (13.9)	0.5 (37.2)
λ_z (1/hr)	6	0.3239 (15.1)	0.2539 (14.5)	0.3021 (9.5)
$t_{1/2,z}$ (hr)	6	2.14 (15.1)	2.73 (14.5)	2.29 (9.5)
CL (L/hr)	6	10.8 (6.9)	5.73 (7.6)	5.28 (7.3)
V_z (L)	6	33.2 (16.8)	22.6 (14.9)	17.5 (13.9)
Ratio C_{max}[d]	6	NC	NC	1.219 (15.3)
Ratio AUC[e]	6	NC	NC	1.086 (4.5)

GM = Geometric mean; GCV% = Geometric coefficient of variation %; eq = Equivalents; NC = Not calculated

a　μg·eq/mL for plasma total radioactivity and μg·eq/g for whole blood total radioactivity.

b　μg·eq*hr/mL for plasma total radioactivity and μg·eq*hr/g for whole blood total radioactivity.

c　T_{max} and T_{last} are presented as Median (Minimum, Maximum).

d　Ratio C_{max} = plasma S-649266 C_{max}/plasma total radioactivity C_{max}.

e　Ratio AUC = plasma S-649266 $AUC_{0\text{-}inf}$/plasma total radioactivity $AUC_{0\text{-}inf}$.

[出典：R2114 試験 CSR Table 11-3]

表 2.7.6.3-5　総放射能の赤血球中への移行率

Sample Time (hr)	n	Mean ± SD
1	6	-7.3 ± 2.3
4	5	-11.4 ± 4.2

The association of total radioactivity with red blood cells (%) = ([C_b - {C_p × (1 - Hct)}]/Cb) × 100 where C_b = total radioactivity S-649266 equivalent concentration in whole blood; C_p = total radioactivity S-649266 equivalent concentration in plasma; and Hct = hematocrit value expressed as a fraction.

[出典：R2114 試験 CSR Table 11-4]

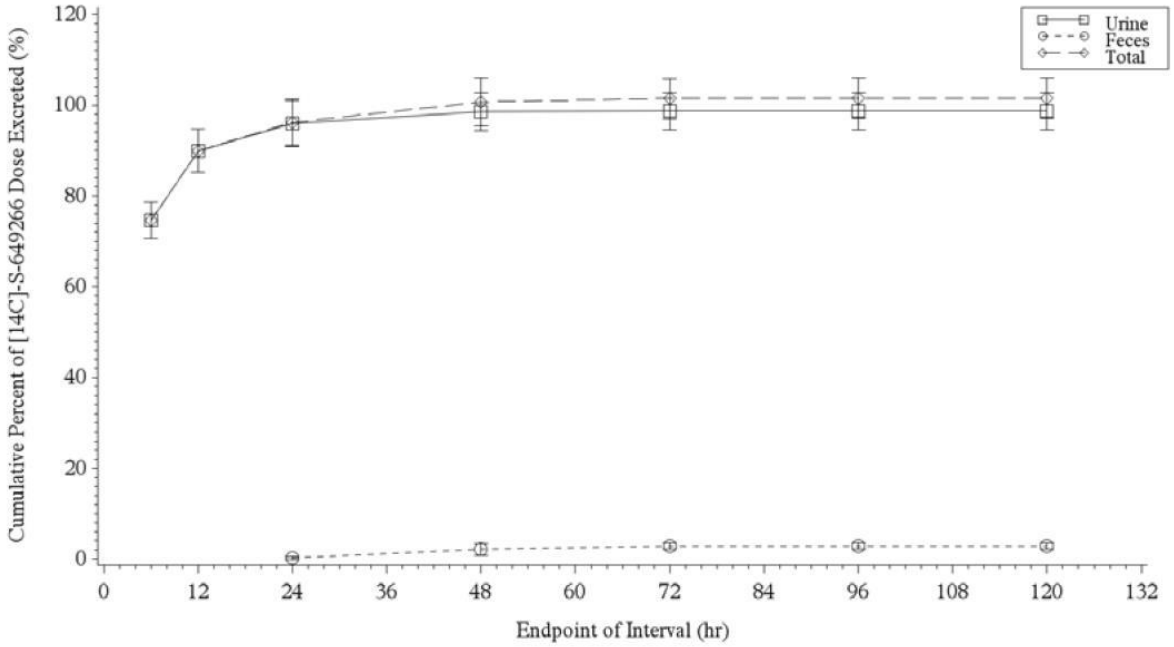
(2)　尿中及び糞中薬物動態

尿中及び糞中累積総放射能回収率の推移を図 2.7.6.3-3 に，尿中及び糞中の累積総放射能排泄量及び回収率を表 2.7.6.3-6 に示す.

尿中と糞中を合計した累積総放射能排泄量及び回収率の幾何平均値はそれぞれ 919 mg 及び 101.44%であった.

総放射能は主に尿中に排泄され (幾何平均値：98.59%)，わずかに糞中に排泄された (幾何平均値 : 2.79%). 総放射能のほとんどは静脈内投与開始後 24 時間以内に排泄された (幾何平均値 : 96.06%) (R2114 試験 CSR Table 14.2.1.3.4 参照). 尿中総放射能は静脈内投与開始 48 時間後 (n = 3) 又は 72 時間後 (n = 3) まで，糞中総放射能は静脈内投与開始 72 時間後 (n = 2) 又は 96 時間後 (n = 4) までに完全に排泄 (次の 24 時間の測定値が定量下限未満) された.

図 2.7.6.3-3　尿中及び糞中累積総放射能回収率の推移 [算術平均値 (標準偏差)]



[出典：R2114 試験 CSR Figure 11-6]

表 2.7.6.3-6　尿中及び糞中の累積総放射能排泄量及び回収率

		Urine	Feces	Total
Pharmacokinetic Parameters	n	GM (CV%)	GM (CV%)	GM (CV%)
CumAe (mg eq)	6	893 (4.1)	25.3 (24.4)	919 (4.3)
Cum%Fe (%)	6	98.59 (4.1)	2.79 (25.1)	101.44 (4.4)

CumAe = Cumulative amount of total radioactivity excreted expressed in mg eq of parent drug
Cum%Fe = Cumulative fraction of dose of parent drug excreted expressed as a percentage of the administered dose
eq = Equivalents

[出典：R2114 試験 CSR Table 11-5]

(3)　代謝物検索結果

セフィデロコルの推定代謝経路を図 2.7.6.3-4 に示す.

セフィデロコル関連の 21 成分 (M1～M21) が血漿中, 尿中又は糞中で検出された. M1～M12 及び M14～M18 は高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析で同定されたが, M13, M19～M21 は濃度が低く, 同定できなかった. M14～M18 は治験薬 (標準物質のセフィデロコルの点滴静注用の粉末) からも検出されたため, 治験薬の不純物と考えられた. 血漿のラジオクロマトグラムでは, 静脈内投与開始 1, 2, 4, 8 及び 12 時間後でセフィデロコルが主ピークであり, 静脈内投与開始 1, 2 及び 4 時間後に M2, M3, M9 及び M14～M17 の小さなピークが認められた. 尿のラジオクロマトグラムでは, 6 例全例でセフィデロコルが主ピークであり, M2～M4, M6 及び M8～M13 の小さなピークが認められた. 便のラジオクロマトグラムでは, M2 及び M8 が主ピークであり, M7, M11, M12 及び M19～M21 の小さなピークが認められた.

セフィデロコルの代謝経路として, *N*-脱アルキル化, エピメリ化, メチル化, グルクロン酸

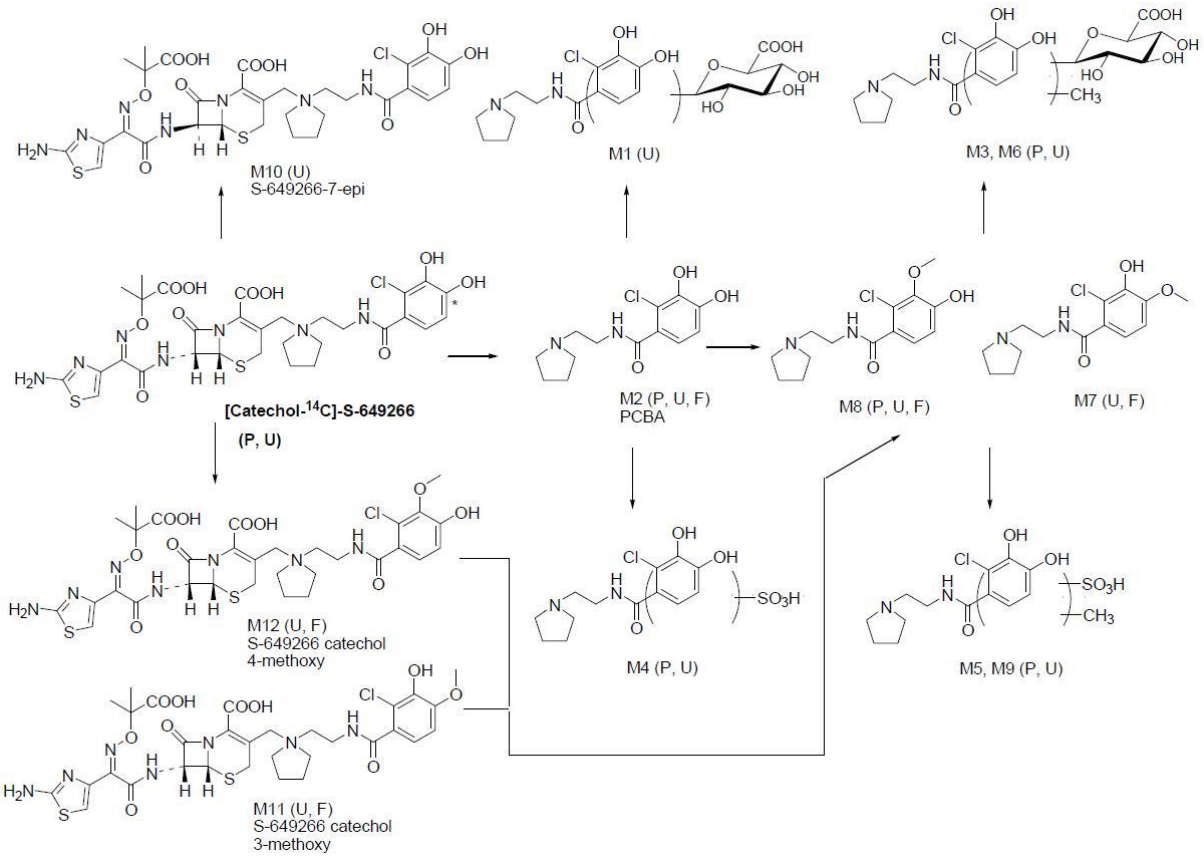
抱合及び硫酸抱合が提示された. セフィデロコルのピロリジン窒素の *N*-脱アルキル化により M2 が生成し，M2 のグルクロン酸抱合及び硫酸抱合により M1 及び M4 がそれぞれ生成する．また，M2 のカテコール部分の 2 つの水酸基のメチル化により M7 及び M8 が生成し，M7 及び M8 のグルクロン酸抱合により M3 及び M6 が，硫酸抱合により M5 及び M9 がそれぞれ生成する．セフィデロコルのカテコール部分の *O*-メチル化により M11 及び M12 が生成する．セフィデロコルのエピメリ化により，M10 が生成する．

血漿中総放射能は主にセフィデロコルに由来し，血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}16}$ に占める割合はセフィデロコルが 92.27%，M2 が 4.70%，M3 及び M9 が 0.5%未満，M14，M15 及び M16 が 2%未満であった.

尿中総放射能は主にセフィデロコルに由来し，投与量に占める割合はセフィデロコルが 90.57%，M3，M6 及び M9 が 1～3%，M2，M4，M8，M10，M11，M12 及び M13 が 1%未満であった.

糞中総放射能は主に M2 に由来し，投与量に占める割合は M2 が 1.69%，M7，M8，M11 及び M12 が 1%未満，M19，M20 及び M21 が 0.02%未満であった.

図 2.7.6.3-4　セフィデロコルの推定代謝経路



[出典：R2114 試験 CSR Figure 11-7]

2.7.6.3.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.3-7 に，有害事象一覧を表 2.7.6.3-8 に示す．

死亡，重篤な有害事象又は中止に至った有害事象は認められなかった．有害事象は 1 例に認められた．治験薬投与の約 3 時間後に軽度の鼻出血が発現し，8 分後に回復した．本事象と治験薬との因果関係は否定された．

表 2.7.6.3-7 有害事象の概要

Adverse Event	
Number of Subjects Dosed	6 (100.0%)
Number of Subjects With Adverse Events	1 (16.7%)
Number of Subjects With Treatment-Emergent Adverse Events	1 (16.7%)
Number of Subjects With Serious Adverse Events	0 (0.0%)
Number of Subjects With Drug Related Adverse Events	0 (0.0%)
Number of Subjects Discontinued Due to Adverse Events	0 (0.0%)

[出典：R2114 試験 CSR Table 14.3.1.1]

表 2.7.6.3-8 有害事象一覧

Subject Number	Adverse Event*/ Preferred Term/ System Organ Class	Onset/Resolved (Date/Time)	Time from Last Dose/Duration (DD:HH:MM)	Intensity	Relationship to Study Drug	Outcome
[redacted]	EPISTAXIS/ 鼻出血/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]	00:02:57/ 00:00:08	Mild	Not Related	Resolved

* Adverse events are classified according to MedDRA® Version 18.1.

[出典：R2114 試験 CSR Table 12-1]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は認められなかった．

(4) 臨床検査

臨床検査について，臨床的に意味のある異常及び有害事象として報告された異常は認められなかった．

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図について，臨床的に意味のある異常及び有害事象として報告された異常は認められなかった．

(6) 診察

退院前の診察について，異常所見は認められなかった.

2.7.6.3.3 結論

尿中と糞中を合計した累積総放射能回収率の幾何平均値は投与量の 101.44%であり，セフィデロコルのマスバランスが説明できた. 総放射能のほとんどは静脈内投与開始後 24 時間以内に排泄され (幾何平均値：96.06%)，静脈内投与開始 96 時間後までに完全に排泄された.

総放射能は主に尿中に排泄され (幾何平均値：98.59%)，わずかに糞中に排泄された (幾何平均値：2.79%).

血漿中のセフィデロコルと総放射能の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は類似しており，血漿中総放射能のほとんどがセフィデロコルに由来していることが示唆された.

総放射能は主に血漿中へ移行し，赤血球中へはほとんど移行しなかった.

セフィデロコル関連の 21 成分 (M1～M21) が血漿中，尿中又は糞中で検出された. セフィデロコルの代謝経路として，*N*-脱アルキル化，エピメリ化，メチル化，グルクロン酸抱合及び硫酸抱合が提示された.

血漿中総放射能は主にセフィデロコルに由来し，血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}16}$ に占める割合はセフィデロコルが 92.27%，M2 が 4.70%，M3 及び M9 が 0.5%未満，治験薬の不純物と考えられる M14，M15 及び M16 が 2%未満であった.

尿中総放射能は主にセフィデロコルに由来し，投与量に占める割合はセフィデロコルが 90.57%，M3，M6 及び M9 が 1～3%，M2，M4，M8，M10，M11，M12 及び M13 が 1%未満であった.

糞中総放射能は主に M2 に由来し，投与量に占める割合は M2 が 1.69%，M7，M8，M11 及び M12 が 1%未満，M19，M20 及び M21 が 0.02%未満であった.

健康成人男性を対象に[^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性は全体的に良好であった.

2.7.6.4 肺炎患者対象 ELF 試験 (R2117 試験)

[添付資料 5.3.3.2-01]

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.4-2 に示す.

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	R2117
目的	1. 主要目的 ● 標準治療抗生物質治療中で, 機械的換気を要する細菌性肺炎入院患者又は細菌性肺炎が疑われる入院患者を対象として，定常状態での気道上皮被膜液 (ELF) 中セフィデロコル濃度を推定する. ● 標準治療抗生物質治療中で, 機械的換気を要する細菌性肺炎入院患者又は細菌性肺炎が疑われる入院患者を対象として，セフィデロコルの ELF 中濃度の血漿中濃度に対する比 ($R_{C, E/P}$) を推定する. 2. 副次目的 該当せず
治験デザイン	多施設共同，単群，非盲検試験 組み入れ基準を満たした被験者にセフィデロコル 2 g (又は腎機能に応じて調節した用量) を，8 時間ごと，又は腎機能が亢進した被験者の場合は 6 時間ごとに，3 時間かけて点滴静注した．腎機能が正常又は亢進した被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者にはセフィデロコルを 3～6 回投与し，高度の腎機能障害を有する被験者にはセフィデロコルを 6～9 回投与することとした．3 回目の投与時 (高度の腎機能障害を有する被験者の場合は 6 回目の投与時) に，気管支肺胞洗浄 (BAL) (本治験ではミニ BAL は許容しなかった) を実施した．3 回目の投与時 (高度の腎機能障害を有する被験者の場合は 6 回目の投与時) に BAL を実施することが被験者又は実施医療機関にとって不都合な場合は，BAL を実施するタイミングとして，4，5 又は 6 回目の投与時 (高度の腎機能障害を有する被験者の場合はそれぞれ 7，8 又は 9 回目の投与時) を考慮してもよいこととした.
対象及び組み入れ基準	1. 対象 標準治療抗生物質治療中で, 機械的換気を要する細菌性肺炎入院患者又は細菌性肺炎が疑われる入院患者 2. 選択基準 下記全ての選択基準を満たす被験者を対象とした. 1) 同意取得時に 18 歳以上 80 歳以下の男性又は女性. 2) 本人又はその法定代理人により文書同意が得られた者 (同意説明文書を理解できない患者又は同意説明文書に署名できない患者の場合，治験への組み入れの可否及び方法は，各国の規則又は各州の法律に基づくこととし，法定代理人による同意に対し各実施医療機関の倫理委員会の承認を必要とした). 3) 細菌性肺炎確定又は疑いと臨床的に診断された者 (後に細菌性肺炎ではないと判明した場合でも治験中止は不要とした). 4) 入院中で，肺炎に対する標準治療抗生物質治療中の者. 5) 機械的換気が行われ，セフィデロコル初回投与後 48 時間以上 (高度の腎機能障害を有する被験者の場合は 72 時間以上) 機械的換気を継続することが見込まれる者. 6) スクリーニング時に余命が 3 週間以上の者. 7) 以下の基準のいずれかに該当する女性 a 避妊手術を受けた者 (避妊を目的とした子宮摘出, 両側卵巣摘出, 両側卵管摘出又は卵管結紮を受け，6 週間以上不妊であることが文書で確認できる者).

項目	内容
	b　閉経後の者 (6 ヵ月間以上月経がない 45 歳を超える者で卵胞刺激ホルモン濃度が 40 mIU/mL 超の者又は 12 ヵ月以上月経がない者). c　妊娠の可能性がある女性の場合，排卵抑制を目的とした 2 剤併用 (卵胞ホルモン及び黄体ホルモン) 又は黄体ホルモン単剤によるホルモン避妊法 (経口，経膣，注射，インプラント，経皮避妊薬など) を実施している者又は治験期間全体を通じて子宮内避妊器具又はホルモン放出型の子宮内システムを装着している者. d　妊娠の可能性がある女性の場合，被験者の好む普段のライフスタイルとして禁欲を実施している者又はスクリーニング時から治験期間全体を通じて禁欲を継続して実施している者. e　妊娠の可能性がある女性の場合，その唯一の男性パートナーが精管切除に成功しており，かつ他の男性パートナーとは治験期間全体を通じて性交を行わないことに同意する者. 3. 除外基準 下記のいずれかの基準に該当する者は除外した. 1)　抗生物質治療を必要としない化学性又は誤嚥性肺炎の者 (胃酸の誤嚥，吸入障害など). 化学性肺炎は，下気道に有害な物質を誤嚥することにより引き起こされ，気道内に化学熱傷及び損傷を生じた状態を指す. 2)　β-ラクタム系抗生物質に対する中等度又は高度の過敏症又はアレルギー反応の既往を有する者 (軽度の皮疹を発現したのち，問題なく β-ラクタム系抗生物質が再投与された被験者は除外しないこととした). 3)　気管支肺胞洗浄液 (BALF) の回収を妨げる広範な嚢胞性病変又は高度の肺構造異常 (嚢胞性線維症，肺気腫，サルコイドーシス又は結核による嚢胞性病変，肺がんによる後期閉塞性肺炎など) を有する者. 4)　腹膜透析を受けている者 5)　血液透析を要する高度の腎機能障害を有する者又はクレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満で血液透析を要する末期腎疾患を有する者. 6)　スクリーニング時に十分な補液投与又は昇圧剤投与を実施したにもかかわらず低血圧が持続する難治性敗血症性ショックが認められる者. 7)　スクリーニング時の妊娠検査が陽性の女性又は授乳中の女性. 8)　スクリーニング前 30 日以内に他の治験薬が投与された者. 9)　以前に本治験に参加し，セフィデロコルを 1 回以上投与された者. 10)　治験責任医師により，被験者の安全性又は治験データの質を損なうと判断された状態又は状況を有する者.
目標症例数	3～18 例
使用薬剤	1 瓶中にセフィデロコルを 1 g 含む点滴静注用製剤
投与方法	セフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注した.
投与期間	被験者の腎機能に応じて 3～4 日
併用禁止薬 (療法)	該当せず
併用制限薬 (療法)	該当せず
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 腎機能が正常又は亢進した被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者の場合はセフィデロコルを 3 回以上投与後，高度の腎機能障害を有する被験者の場合はセフィデロコルを 6 回以上投与後の投与 3，5 又は 7 時間後 (採取時点は，ELF 中セフィデロコル濃度に応じて適宜変更) に BAL により ELF 検体を採取し，セフィデロコル濃度を測定した．ELF 検体の採取時点に応じ，事前に規定された時点で血液検体を合計 4 回採取し，血漿中セフィデロコル濃度を測定した．ELF 検体及び血漿検体から得られた濃度データを基に，被験者 3 例ごとに薬物動態の評価を実施し，以降の被験者で ELF 検体の採取時点の変更が必要か判断した. 血液検体及び ELF 検体は尿素濃度の測定にも用いた．算出した ELF 容積は，血液中及び BALF 中尿素濃度を用いて補正した. ELF 中セフィデロコル濃度は，BALF 中セフィデロコル濃度並びに血液中及び BALF 中尿素濃度を用いて算出した. 2. 生体試料中薬物濃度の評価 ● 測定方法：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法

項目	内容
	● 血漿中及びELF中セフィデロコルの定量下限:それぞれ0.1 μg/mL及び0.005 μg/mL 2. 安全性の評価 同意取得日から治験終了日 [セフィデロコル最終投与 7 日後 (±3 日)] までに発現した有害事象を調査した．さらに，診察，バイタルサイン，胸部X線検査及び臨床検査を評価した．治験薬との因果関係が「関連あり」と「関連なし」のうち「関連あり」と判断された有害事象を，副作用として取り扱った．
統計解析方法	1. 薬物動態の評価 セフィデロコルを1回以上投与され，評価可能なBALF中セフィデロコル濃度が1点以上測定された全ての被験者の集団を薬物動態濃度集団とした． 各被験者のELF中及び血漿中セフィデロコル濃度を採取時点ごとに記述的に要約し，例数，算術平均値 (Mean)，標準偏差 (SD)，中央値，最小値，最大値，算術平均値の変動係数 (SD/Mean × 100 で算出)，幾何平均値及びその変動係数を示した．幾何平均値の変動係数は，$[\exp(sd^2)-1]^{1/2} \times 100$ (sd は自然対数に変換した値の標準偏差) で算出した．また，$R_{C,E/P}$ を算出し，被験者ごとに記述的に要約した．各被験者の血漿中及びELF中セフィデロコル濃度とそれらの平均値並びに各被験者の $R_{C,E/P}$ とその平均値の推移をグラフで示した． 2. 安全性の評価 治験薬を1回以上投与された全ての被験者の集団を安全性解析対象集団とした． 本治験では登録した被験者数が少なかったため，全ての安全性データ（有害事象，診察所見，バイタルサインの結果，胸部X線所見及び臨床検査値）を被験者及び測定時点ごとに一覧表で示した．
実施地域及び施設数	米国，7医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.4-2　観察・検査項目及び実施時期

	スクリーニング [a] Day -2～-1	投与期											治験終了 [b]
		Day 1				Day 2			Day 3			投与終了 [d]	
時間		**投与前 [c]**	**0**	**8**	**16**	**24**	**32**	**40**	**48**	**56**	**64**		
管理上の手順													
文書同意	X												
選択/除外基準	X												
病歴	X												
被験者特性	X												
治療歴・併用薬	◄―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――►
臨床上の手順													
診察	X[e]	X[f]	X[f]			X[f]			X[f]			X	
バイタルサイン [g]	X	X	X			X			X			X	
胸部 X 線検査 [h]	X		X			X			X			X	
臨床検査 [i]	X		X			X			X			X	
クレアチニンクリアランス (セフィデロコルの用量調節のため)[j]	X	X	X			X			X				
妊娠検査 [k]	X												
有害事象 [l]	◄―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――►
治験治療													
治験薬の投与 [m]			X	X	X	X	X	X	X	X	X		

薬物動態及び尿素濃度評価用の検体採取の詳細及び採取時点は治験実施計画書の Appendix 2 に記載した.

a　スクリーニングはセフィデロコル初回投与前 48 時間以内に実施した.

b　重篤な有害事象が発現しなかった場合，治験終了時評価はセフィデロコル最終投与 7 日後 (± 3 日) に実施した．治験終了時評価は実施医療機関又は電話で実施可能とした.

c　投与前評価はセフィデロコル初回投与前 24 時間以内に実施した．セフィデロコル初回投与前 24 時間未満でスクリーニングが行われた場合は，投与前評価の実施は不要とした.

d　投与終了時評価はセフィデロコル最終投与後 24 時間以内又は投与中止時に実施した.

e　体重及び身長測定を含む完全な診察はスクリーニング時にのみ実施した.

f　被験者の現在の状態に関わる症状に応じた診察を，日常的な患者ケアの一環として，治験責任医師の判断で実施し，投与前 (該当する場合) からセフィデロコル最終

投与までの期間 (セフィデロコル初回投与時及びセフィデロコル投与中を含む) に実施した.

g 血圧 (収縮期/拡張期), 体温, 脈拍及び呼吸数をスクリーニング時に測定し, Day 1 以降は 1 日 3 回以上ほぼ等間隔で測定し, セフィデロコル投与期間を通じて継続した.

h 日常的な患者ケアの一環として実施された胸部 X 線検査のデータをスクリーニング時及び治験期間中に収集した. スクリーニング後 48 時間以内に実施された胸部 X 線検査の結果をスクリーニング時 (又はベースライン時) のデータとみなすこととした. 実施医療機関の標準治療に応じて, 胸部 X 線検査の代わりにコンピュータ断層撮影を実施してもよいこととした.

i 日常的な患者ケアの一環として実施された臨床検査のデータを, スクリーニング時及びセフィデロコル初回投与時からセフィデロコル最終投与までの期間中 (セフィデロコル投与中を含む) に収集した. 投与期間中の臨床検査は, 症状に応じて, 治験責任医師の判断で実施した. スクリーニング前又はスクリーニング時に臨床的診断の確認のために微生物学的検査を実施した場合は, その結果を記録した.

j セフィデロコルの用量決定のため, クレアチニンクリアランスをスクリーニング時及び投与期間中毎日算出した.

k 妊娠の可能性がある女性のみ.

l 重篤な有害事象が認められた場合, 医薬品開発業務受託機関又は治験依頼者に報告しなければならないこととし, 治験薬との因果関係にかかわらず全ての重篤な有害事象を, 回復, 安定, 症状の慢性化又は追跡不能となるまで追跡した. 治験責任医師は, 治験薬最終投与後 7 日間, 有害事象を収集することとした.

m セフィデロコルを 8 時間ごと, 又は腎機能が亢進した被験者の場合は 6 時間ごとに, 3 時間かけて点滴静注した. Day 1 に投与を開始し, 腎機能が正常又は亢進した被験者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者にはセフィデロコルを 3～6 回投与し, 高度の腎機能障害を有する被験者にはセフィデロコルを 6～9 回投与することとした. 治験実施計画書の推奨用量に基づき, 腎機能に応じて用量調節を行った. 6 時間ごとの投与は稀なケースと想定されたため, 本表には示さなかった.

[出典：R2117 試験 CSR Table 9-4]

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

本治験に登録された 8 例のうち，1 例がスクリーニング不適格症例であり，7 例がセフィデロコルの投与を受け，計画通り本治験を完了した．セフィデロコルの投与を受けた 7 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態濃度集団に含めた．

(2) 被験者特性

7 例の被験者のうち 5 例が白人，1 例が黒人，残りの 1 例がその他の人種であった．また，4 例が女性，3 例が男性であった．体重は 69.4 kg～113 kg の範囲であった．

7 例全例が肺炎と診断され，4 例が医療ケア関連肺炎 (HCAP)，2 例が市中肺炎 (CAP)，1 例が人工呼吸器関連肺炎 (VAP) であった．被験者の過半数 (7 例中 5 例) がベースライン時に何らかの徴候及び症状 (呼吸困難，ラ音など) を呈していた．微生物学的検査の結果を有する 5 例のうち，3 例で原因菌が検出され (*Staphylococcus aureus* 1 例, *Serratia marcescens* 及び *Staphylococcus aureus* 1 例，*Pseudomonas aeruginosa* 1 例)，2 例では原因菌は検出されなかった．

2.7.6.4.2.2 薬物動態

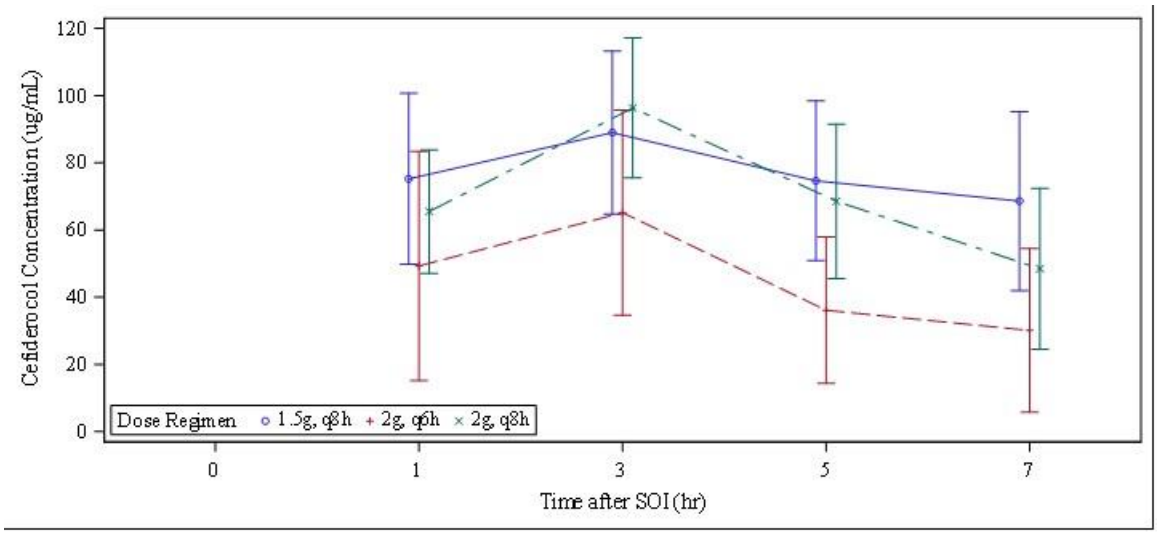
用法・用量ごとの平均血漿中セフィデロコル濃度の推移を図 2.7.6.4-1 に，全被験者の平均血漿中及び ELF 中セフィデロコル濃度の推移を図 2.7.6.4-2 に示す．

薬物動態濃度集団 (7 例) における血漿中セフィデロコル濃度の幾何平均値 (最小値, 最大値) は，静注開始 1 時間後で 60.3 (25.2, 104) μg/mL，静注開始 3 時間後で 80.8 (43.6, 116) μg/mL，静注終了 2 時間後で 56.3 (20.7, 102) μg/mL，静注終了 4 時間後で 44.6 (12.9, 99.3) μg/mL であった．

ELF 中セフィデロコル濃度の幾何平均値 (最小値, 最大値) は，静注開始 3 時間後で 7.63 (3.10, 20.7) μg/mL (4 例)，静注終了 2 時間後で 10.4 (7.19, 15.9) μg/mL (3 例) であった．

$R_{C, E/P}$ の幾何平均値 (最小値，最大値) は，静注開始 3 時間後で 0.0893 (0.0379, 0.178) (4 例)，静注終了 2 時間後で 0.231 (0.187, 0.347) (3 例) であった．

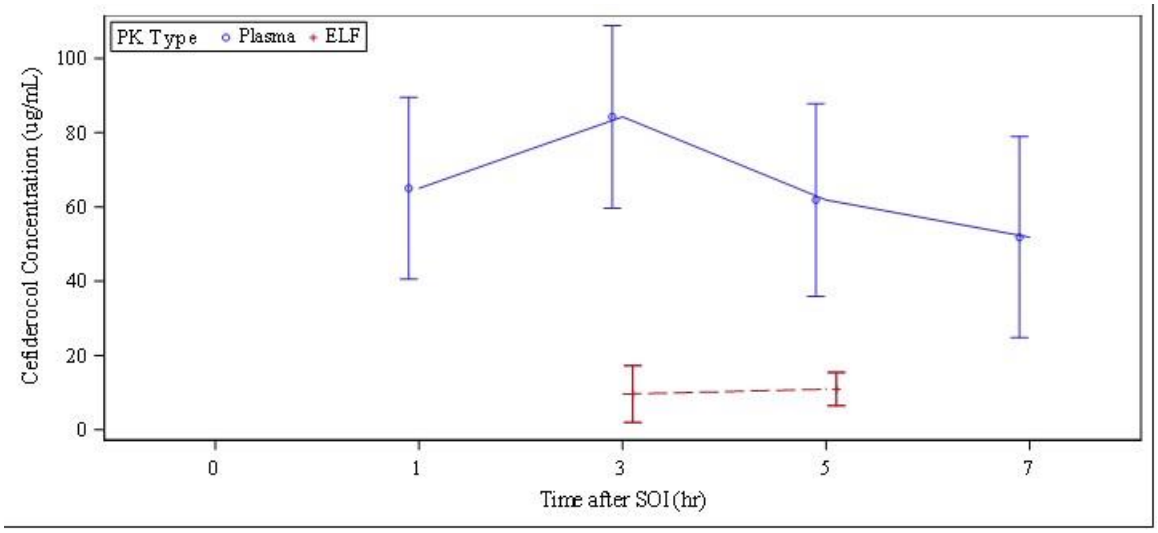
図 2.7.6.4-1 用法・用量ごとの平均血漿中セフィデロコル濃度の推移 (±標準偏差)



PK Concentration Population (N = 7)
Plasma samples were collected at 1 and 3 hours after the start of infusion and at 2 and 4 hours after the end of infusion; and were plotted at 1, 3, 5, and 7 hours after the start of infusion, respectively.

[出典：R2117 試験 CSR Figure 11-1]

図 2.7.6.4-2 全被験者の平均血漿中及び ELF 中セフィデロコル濃度の推移 (±標準偏差)



PK Concentration Population (N = 7)
Plasma samples were collected at 1 and 3 hours after the start of infusion and at 2 and 4 hours after the end of infusion; and were plotted at 1, 3, 5, and 7 hours after the start of infusion, respectively. ELF samples were to be collected at 3, 5, or 7 hours after start of infusion depending on the data obtained from plasma and ELF; and were plotted at 3 and 5 hours after the start of infusion.

[出典：R2117 試験 CSR Figure 11-2]

2.7.6.4.2.3 安全性

(1) 有害事象

安全性解析対象集団の 7 例全例 (100%) に少なくとも 1 件の有害事象が発現した．貧血及び低リン酸血症が 7 例中各 2 例 (28.6%) に発現し，その他の有害事象は各 1 例に発現した．

いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であった．報告された軽度の有害事象は，貧血及び低リン酸血症 (各 2 例) 並びに挫傷, 低カリウム血症, 腎不全, 細菌尿, 高ナトリウム血症, 血小板減少症，血中尿素増加，高クロール血症，埋め込み部位離開，気管切開後の機能障害及び創離開 (各 1 例) であった．1 例では Day 7 に中等度の喘鳴が発現したが，翌日に回復し，治験薬投与に変更はなかった．1 例では Day 2 に中等度の心房細動が発現し，Day 7 に回復した．1 例では Day 2 に中等度の急性腎障害が発現し，治験終了時に継続していた (最終転帰は未回復)．この有害事象により，セフィデロコルの減量が行われ，Day 4 に透析が開始された．別の 1 例では Day 2 に中等度の下痢が発現し，治験終了時に継続していた (最終転帰は軽快)．同被験者では，下痢の管理のため，栄養管の調節が行われた．

報告された有害事象の種類に顕著な傾向は認められなかった．

いずれの有害事象も，セフィデロコルとの関連性はないと判断された．

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験中に死亡及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった．

治験終了後に 2 例が死亡した．このうち 1 例は，基礎疾患である肝性脳症，肝硬変及び C 型肝炎に伴う呼吸不全により治験終了 6 日後に死亡した．もう 1 例は，腸管・盲腸虚血により敗血症，敗血症性ショック及び多臓器不全を発現し，治験終了 4 日後に死亡した．いずれの死亡も，治験責任医師により，セフィデロコルとの関連性はないと判断された．

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった．

(4) 特に注目すべき有害事象

セフィデロコルの特に注目すべき有害事象は，抗生物質関連有害事象 (*Clostridium difficile* 関連有害事象)，β-ラクタム系抗生物質クラスエフェクト (発疹/過敏症反応，肝機能検査異常及び血液凝固検査異常を含む肝関連有害事象，痙攣発作/てんかん及び骨髄抑制) 及びセフィデロコル投与における安全性上の懸念 (鉄輸送/代謝) とした．*Clostridium difficile* 関連有害事象，発疹/過敏症反応，肝関連有害事象，痙攣発作/てんかん及び鉄輸送/代謝のカテゴリーに該当する有害事象は発現しなかった．

骨髄抑制のカテゴリーに該当する有害事象として，貧血が 7 例中 2 例，血小板減少症が 7 例中 1 例に発現した．これらの有害事象はいずれも，治験責任医師により，重症度は軽度でセフィデロコルとの関連性はないと判断された．

(5) 臨床検査

臨床検査において顕著な傾向は認められなかった.

(6) バイタルサイン

バイタルサインにおいて顕著な傾向は認められなかった.

(7) 身体所見

機械的換気を要する細菌性肺炎入院患者又は細菌性肺炎が疑われる入院患者を対象とする本治験では，予想通り，治験中に被験者全例に身体所見の異常が認められた.

2.7.6.4.3 結論

<薬物動態>

- 薬物動態濃度集団における ELF 中セフィデロコル濃度の幾何平均値 (最小値，最大値) は，静注開始 3 時間後で 7.63 (3.10, 20.7) μg/mL (4 例)，静注終了 2 時間後で 10.4 (7.19, 15.9) μg/mL (3 例) であった．被験者ごとの ELF 中濃度は，セフィデロコルの最小発育阻止濃度である 4 μg/mL と同程度か，この値を上回った.
- 薬物動態濃度集団における $R_{C,E/P}$ の幾何平均値 (最小値，最大値) は，静注開始 3 時間後で 0.0893 (0.0379, 0.178) (4 例)，静注終了 2 時間後で 0.231 (0.187, 0.347) (3 例) であった．静注開始 3 時間後の $R_{C,E/P}$ は，健康成人における ELF 中 AUC の血漿中 AUC に対する比 (0.101；20 例；R2112 試験) と同程度であり，静注終了 2 時間後の $R_{C,E/P}$ はこれよりも高かった．標準治療抗生物質治療中で，機械的換気を要する細菌性肺炎患者又は細菌性肺炎が疑われる患者では，ELF 中セフィデロコルの薬物濃度推移は，血漿中セフィデロコルの薬物濃度推移と比較して遅延することが示唆された.

<安全性>

- 安全性解析対象集団の 7 例全例 (100%) に少なくとも 1 件の有害事象が発現した．いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であり，セフィデロコルとの関連性はないと判断された．治験中に死亡，その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は発現しなかった.

2.7.6.5 腎機能障害者 PK 試験 (R2113 試験)

[添付資料 5.3.3.3-01]

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.5-2～表 2.7.6.5-5 に示す.

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	R2113
目的	1. 主要目的 ● 軽度，中等度及び高度腎機能障害患者並びに透析患者を対象にセフィデロコルの薬物動態を評価する. ● 血液透析がセフィデロコルの血中からの消失に及ぼす影響を評価する. 2. 副次目的 ● 全被験者を対象にセフィデロコルの静脈内投与後の安全性及び忍容性を評価する. ● 腎機能正常健康被験者を対象にセフィデロコルの薬物動態を評価する.
治験デザイン	多施設共同，非盲検，非無作為化，並行群間試験 27 日間のスクリーニング期間 (Day −28～Day −2) の後，組み入れ基準を満たした被験者を以下のコホートへ組み入れた. ● コホート 1：腎機能正常健康被験者 (Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) が≥ 90 mL/min). 腎機能正常健康被験者は，中等度腎機能障害患者と年齢 (± 10 歳)，BMI (± 20%) 及び性別を一致させた. ● コホート 2：軽度腎機能障害患者 [modification of diet in renal disease (MDRD) 式で算出した推算糸球体濾過量 (eGFR) が≥ 60～< 90 mL/min/1.73m^2] ● コホート 3：中等度腎機能障害患者 (MDRD 式で算出した eGFR が≥ 30～< 60 mL/min/1.73m^2) ● コホート 4：高度腎機能障害患者 (MDRD 式で算出した eGFR が< 30 mL/min/1.73m^2) ● コホート 5：血液透析を要する末期腎不全患者 (透析患者) 透析患者以外の被験者は，Day −1 に治験実施医療機関へ入院し，Day 1 に 8 時間以上の絶食下でセフィデロコルの単回点滴静注を受けた．これらの被験者は臨床上の問題がない場合，投与 72 時間後の治験手順の完了後，Day 4 に治験実施医療機関から退院し，退院の約 14 日後に最終の追跡調査のための来院を実施した. 透析患者には 2 回の投与期を設定した．透析患者は各投与期の Day −1 に治験実施医療機関へ入院し，Day 1 に約 4 時間の絶食下でセフィデロコルの点滴静注を受け，Day 4 に治験実施医療機関から退院した (2 回の投与期の間は入院を継続することも可能とした). 治験薬の投与は，第 1 期 (Period 1) では血液透析終了の約 1 時間後に，第 2 期 (Period 2) では血液透析の約 2 時間前に実施した．第 1 期と第 2 期の投与の間は少なくとも 72 時間以上のウォッシュアウト期間を設定した．第 2 期の退院の約 14 日後に最終の追跡調査のための来院を実施した.
対象及び組み入れ基準	1. 対象 腎機能正常健康被験者，軽度，中等度及び高度腎機能障害患者並びに透析患者 2. 選択基準 下記全ての選択基準を満たす者を対象とした. 1) 同意取得時に 20 歳以上 80 歳以下の者. 2) BMI が 18.5 kg/m^2 以上 38.0 kg/m^2 以下の者. 3) 腎機能障害患者は，体重が> 50 kg の男女で，BMI が 18.5 kg/m^2 以上 38.0 kg/m^2 以

項目	内容
	下の者．腎機能正常健康被験者は，中等度腎機能障害患者と性別，年齢 (± 10 歳) 及び BMI (± 20%) が一致した者．腎機能正常健康被験者も BMI が 18.5 kg/m^2 以上 38.0 kg/m^2 以下の者とした． 4) 男性の場合，性交を行わないことに同意する者，無精子病又は Day −1 から治験薬最終投与の 2 週間後まで殺精子剤入りコンドーム及び女性パートナーの有効性の高い避妊法 (下記参照) の使用に同意する者． 5) 女性の場合，妊娠していない者，授乳していない者，閉経後 [12 ヵ月以上月経がなく，卵胞刺激ホルモンが> 40 MIU/mL かつエストラジオールが< 40 pg/mL (< 147 pmol/L)] の者, 避妊手術 (子宮摘出又は卵管結紮) を受けていることを文書で確認できる者及びスクリーニング来院時から治験薬最終投与の 2 週間後までバリア法による避妊 (コンドーム，ペッサリー又は子宮頸部キャップと殺精子剤の併用) 又は有効性の高い避妊法 (非ホルモン性子宮内避妊器具, 性交を行わない又はパートナーの精管切除) の使用に同意する者． 6) 薬物動態解析のための採血の実施に同意する者． 7) 本治験について理解し，文書同意が得られる者． **腎機能正常健康被験者** 8) 臨床検査値が基準値内であるか，臨床的に問題のない異常値 (治験責任医師が判断) であり，腎機能が正常と考えられる者． 9) 中等度腎機能障害患者と年齢 (± 10 歳)，BMI (± 20%) 及び性別が一致した者 (中等度腎機能障害患者 1 例に対して腎機能正常健康被験者 1 例を一致させた)． **腎機能障害患者** 10) 血液透析を受けておらず，スクリーニング時の MDRD 式で算出した eGFR に基づき軽度，中等度又は高度腎機能障害患者と判定された者． • 高度腎機能障害：eGFR が< 30 mL/min/1.73m^2 • 中等度腎機能障害：eGFR が≥ 30～< 60 mL/min/1.73m^2 • 軽度腎機能障害：eGFR が≥ 60～< 90 mL/min/1.73m^2 11) 治験薬投与前 14 日以内又は治験期間中に新たな併用薬の使用又は併用薬の用量変更を行わない者． 12) 臨床検査値が治験参加前 3 ヵ月以上，臨床的に安定していると治験責任医師が判断した腎機能障害患者．臨床検査値が基準値外の場合，その異常値が治験実施の妨げ又は被験者の安全性のリスクとならないと治験責任医師及びメディカルモニターが判断した者 13) 腎機能障害が安定している者 (スクリーニング時と Day −1 の入院時の eGFR の差が< 30%)． 14) 高血圧の場合，血圧コントロールが良好な者 (例：収縮期血圧が< 160 mmHg 及び拡張期血圧が< 100 mmHg)． **透析患者** 15) 週 3 回以上の血液透析を 6 ヵ月以上受けている者． 16) 信頼できる経験豊富な腎臓専門医の判断及び医学的な評価 (病歴，身体所見，臨床検査及び心電図を含む) に基づき，腎機能障害が臨床的に安定していると考えられる者． 17) 臨床検査値が臨床的に安定していると治験責任医師及び腎臓専門医が判断した者 (特に検査値が腎機能障害と関連していると考えられる場合)． 18) 治験薬投与前 14 日以内又は治験期間中に新たな併用薬の使用又は併用薬の用量変更を行わない者．赤血球生成促進薬，鉄及びビタミン D 等の透析関連の薬剤の変更は，透析実施医療機関の手順書及び被験者の安全性に基づき実施した． 19) 血圧コントロールが良好と治験責任医師及び腎臓専門医が判断した者 (例：収縮期血圧が< 180 mmHg 及び拡張期血圧が< 110 mmHg)． 3. 除外基準 下記のいずれかの基準に該当する者は除外した． 1) 余命が 3 ヵ月未満と考えられる者． 2) 治験期間中に血液透析が必要と予想される者 (コホート 5 を除く)．

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
3) スクリーニング時に HIV が陽性であった者.
4) ベースライン時の肝機能検査で ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍以上の者.
5) 治験前の薬物スクリーニング検査 (アンフェタミン系薬物，バルビツール酸系薬物，三環系抗鬱薬，コカイン，大麻，アヘン，ベンゾジアゼピン系薬物及びフェンシクリジンを含む) で処方されていない薬剤に対し陽性であった者.
6) 試験前 6 ヵ月以内にアルコールを日常的に摂取 [平均摂取量が男性で> 14 杯/週，女性で> 7 杯/週．1 杯はアルコール 12 g，ビール 12 オンス (360 mL)，ワイン 5 オンス (150 mL)，40 度の蒸留酒 1.5 オンス (45 mL) に相当] していた者.
7) 腎機能正常健康被験者 (コホート 1) は，スクリーニング前 3 ヵ月以内にタバコ又はニコチンを含む製品の使用歴があるか，スクリーニング時の尿中コチニン検査で陽性であった者.
8) 別の治験に参加し，別の治験薬の投与を次の期間中に受けた者：本治験薬投与前の 30 日以内，前治験薬の半減期の 5 倍以内又は生物学的効果の持続期間の 2 倍以内 (いずれか長い方).
9) スクリーニング前 12 週以内に 400 mL を超える供血を行ったか，スクリーニング前 4 週以内に 200 mL を超える供血を行った者.
10) セファロスポリン系薬物 (セフェピム等) もしくはペニシリン系薬物に対する過敏症又は薬物もしくはその他のアレルギー (カテコールアレルギーを含む) の既往があり，治験責任医師又はメディカルモニターが治験に参加できないと判断した者.
11) 治験薬投与前 2 週以内に処方薬の用量・用法に変更があった者.
12) 治験薬投与前 7 日以内に赤ワイン，ダイダイ，グレープフルーツ，グレープフルーツジュース，ザボン，外国産の柑橘類，グレープフルーツの交雑種又はこれらを含むフルーツジュースを摂取した者.
13) カフェインを含む食品又は飲料は入院 72 時間前から治験終了又は中止の来院時まで禁止した.
14) 治験実施計画書で規定した手順を遵守する意思又は能力がない者.
15) 治験薬投与 7 日前 (強力な酵素誘導薬の場合は 14 日前) 又は半減期の 5 倍 (いずれか長い方) の間に処方薬 (コホート 1 の腎機能正常健康被験者のみ) 又は非処方薬 [ビタミン剤，漢方薬，栄養補助食品等 (セイヨウオトギリソウを含む)] を使用した者 (治験責任医師及びメディカルモニターが治験手順の妨げ又は被験者の安全性の問題とならないと判断した場合を除く).
16) 腎機能が不安定又は急速に悪化していると治験責任医師が判断した者.
17) 活動性感染症の徴候がある者.
18) 発作，痙攣 (幼少期の痙攣は除く)，てんかん又は幻覚の既往がある者.
19) 治験責任医師及びメディカルモニターにより，被験者から得たデータの品質を損なうか，被験者の安全性の問題となるその他の医学的状態にあると判断された者.
20) スクリーニング時又は Day −1 の入院時のリンパ球数が< 800 cells/μL 又は好中球数が< 1500 cells/μL の者.
21) メトトレキサート，プロカインアミド，プロベネシド又はバルプロ酸の継続的な投与が必要な者.
22) スクリーニング時の心電図 (1 回の再測定が可能) が以下に示す除外基準に該当する者：
<table>
<tr><th colspan="3">全被験者</th></tr>
<tr><td></td><td>男性</td><td>女性</td></tr>
<tr><td>心拍数</td><td>< 45 又は> 100 bpm</td><td>< 50 又は> 100 bpm</td></tr>
<tr><td>PR 間隔</td><td>< 120 又は> 220 msec</td><td></td></tr>
<tr><td>QRS 間隔</td><td>< 70 又は> 120 msec</td><td></td></tr>
<tr><td>Fridericia 式で補正した QT 間隔</td><td>> 450 msec (コホート 4 及び 5 では 500 msec を超えないこと)</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">全コホートの全被験者</td></tr>
<tr><td colspan="3">過去 6 ヵ月の心筋梗塞の既往又は被験者の安全性に影響を与えると治験責任医師が判断した臨床的に問題となる心血管系疾患</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

項目	内容
	房室ブロック (モービッツ 2 型の第二度以上の房室ブロック)，ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群又はその他の伝導路の異常等の臨床的に問題となる伝導障害 (左又は右の完全脚ブロックは含まず) > 3 秒の洞休止 被験者の安全性に影響を与えると治験責任医師及びメディカルモニターが判断した臨床的に問題となる不整脈 非持続性又は持続性心室性頻脈 (3 連続以上の心室性期外収縮)
目標症例数	36～40 例 (各コホート 8 例，ただし高度腎機能障害患者は 4 例以上とした)
使用薬剤	1 バイアルあたりセフィデロコル 500 mg を含む点滴静注用の凍結乾燥製剤
投与方法	コホート 1～4：セフィデロコル 1 g を絶食下で 60 分かけて単回点滴静注した． コホート 5：2 回の投与期でそれぞれセフィデロコル 1 g を絶食下で 60 分かけて点滴静注した．
投与期間	コホート 1～4：単回投与 コホート 5：2 回投与
併用禁止薬 (療法)	腎機能障害患者では，用量・用法が一定の薬物療法の併用は治験責任医師の判断で許容した．緊急時を除き，その他の併用薬は禁止した． 腎機能正常健康被験者では，治験薬投与 14 日前から治験期間を通して処方薬又は非処方薬 (漢方薬，栄養補助食品等) の使用を禁止した (治験責任医師が許容可能と判断した場合を除く)．全ての薬剤について治験薬投与前 72 時間以内の使用を禁止とした．
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 1) 血漿中薬物動態 点滴静注前 (−0.25 時間前) 及び点滴静注開始 0.25，0.5，1 (点滴終了時)，1.5，2，3，4，5，6，8，12，16，24，36，48，72 時間後に採血を実施し，セフィデロコルの血漿中濃度を測定した．ノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL，定常状態の分布容積 (V_{ss}) コホート 5 の第 2 期では，点滴静注開始 3，4，5 及び 6 (又は血液透析終了時) 時間後に血液透析の動脈側及び静脈側からの採血並びに透析液の採取を実施し，血液透析クリアランス (CLhd) 及び血液透析によるセフィデロコルの除去率 (Fr) を算出した． コホート 1～4 及びコホート 5 (第 1 期) の点滴静注開始 1 時間後 (点滴終了時) 及び 8 時間後に採血を実施し，セフィデロコルの血漿蛋白非結合率を算出した． 2) 尿中薬物動態 排尿可能な被験者を対象に点滴静注前及び点滴静注開始後 0～8，8～16，16～24，24～36，36～48，48～72 時間の間隔で蓄尿し，以下の薬物動態パラメータを算出した． $Aeu_{0\text{-}72}$，$Feu_{0\text{-}72}$，CL_R 2. 安全性の評価 治験中の有害事象発現の有無を調査した．有害事象は，重篤度，重症度，発現日，転帰日 (転帰が未回復又は不明以外の場合)，有害事象に対する処置，転帰を調査し，治験薬との因果関係を評価した．治験薬との因果関係が「関連あり」と「関連なし」のうち「関連あり」と判断された有害事象を，副作用として取り扱った．また，臨床検査，バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数，体温，平均動脈圧)，心電図を測定し，それらの値の異常変動の有無を評価した．
統計解析方法	1. 薬物動態の評価 血漿中又は尿中セフィデロコル濃度が少なくとも 1 つ評価されたすべての被験者の集団を薬物動態濃度集団とした．薬物動態パラメータを少なくとも 1 つ評価されたすべての被験者の集団を薬物動態パラメータ集団とした．セフィデロコルの血漿中及び尿中濃度並びに薬物動態パラメータの要約統計量を算出した．C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL，V_{ss} 及び CL_R について，腎機能障害の程度を固定効果とする分散分析を実施し，腎機能障害患者と腎機能正常健康被験者との幾何平均値の比及び比の 90%信頼区間を算出した．

項目	内容
	2. 安全性の評価 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象とし，報告された有害事象は，MedDRA (バージョン 16.1) の用語に読み替え，器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．バイタルサイン，心電図及び臨床検査値の要約統計量を算出した．
実施地域及び施設数	米国，2 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.5-2　観察・検査項目及び実施時期 (全コホート，外来時)

Day	スクリーニング	追跡調査 (コホート 1～4)	追跡調査 (コホート 5)
来院日	Day −28～−2	Day 18	最後の退院の 14 ± 1 日後
同意取得	X		
選択/除外基準	X		
被験者特性	X		
診察	X[a]	X[b]	X[b]
簡易神経学的検査	X		
病歴/治療歴/薬物使用歴/飲酒歴	X		
12 誘導心電図	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X
尿，血清又は唾液中薬物/アルコール/コチニン検査	X		
卵胞刺激ホルモン及びエストラジオール (必要時)	X		
妊娠検査 (必要時)	X	X	X
ヒト免疫不全ウイルス，B 型肝炎及び C 型肝炎検査	X		
血液学/生化学/尿検査	X	X	X
トランスフェリン飽和度及びヘプシジン		X	X
有害事象	X	X	X
併用薬	X	X	X

a　スクリーニング時には完全な診察を実施した．

b　追跡調査時には簡易的な診察を実施した．

表 2.7.6.5-3　観察・検査項目及び実施時期 (コホート 1～4，入院中)

治験手順		点滴静注開始からの時間																	
Day	−1	1														2		3	4
点滴静注開始からの時間		−0.25	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16	24	36	48	72
選択/除外基準	X																		
治験実施医療機関への入院	X																		
診察	X[a]																		
簡易神経学的検査																			
病歴/治療歴/喫煙歴/薬物使用歴/飲酒歴	X																		
12 誘導心電図	X	X[b]				X			X							X			
心電図連続記録[c]	X																		
バイタルサイン (血圧，平均動脈圧，呼吸数，口腔内体温)	X	X		X	X	X	X	X	X	X				X		X		X	X
尿，血清又は唾液中薬物/コチニン検査	X																		
絶食時の血液学/生化学/尿検査[d]	X																		X
血清又は尿中 β-hCG/妊娠検査(女性のみ)[e]	X																		
トランスフェリン飽和度及びヘプシジン	X																		
セフィデロコルの点滴静注[f]			→																
薬物動態評価用採血		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採尿[g]		X	脚注 g 参照																
血漿蛋白結合評価用採血						X							X						
有害事象	X	←→																	X
併用薬	X	←→																	X
治験実施医療機関からの退院																			X[h]

β-hCG：β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン

a　スクリーニング時及び治験実施医療機関からの退院時には完全な診察を実施した．治験実施医療機関への入院時 (Day −1) 及び追跡調査時には簡易的な診察を実施した．錯乱，幻覚及び痙攣の徴候が認められた場合，簡易神経学的検査 (脳神経，筋力，腱反射) 及び精神状態の検査を実施した．

b　点滴静注開始前 1 時間以内に 12 誘導心電図を 5 分以上の間隔で 3 回測定した．その他の測定時点では，心電図を 1 回測定した．

c　2 誘導心電図の連続記録の詳細は治験総括報告書 (5.3.3.3-01) 9.5.1.3.7 項参照．

d　臨床検査項目の詳細は治験総括報告書 (5.3.3.3-01) Table 9-5 参照．

e 妊娠の可能性がない女性であることを確認する必要がある場合に実施した．妊娠の可能性がないことが事前に確認され，記録されている場合，治験責任医師の判断で本検査を省略可能とした．妊娠の可能性がある女性は妊娠検査を必須とした．

f セフィデロコルは Day 1 に一晩 (8 時間以上) の絶食下で単回点滴静注した．点滴静注終了 1 時間後に軽食を，点滴静注開始 4 時間後に標準的な昼食を提供した．点滴静注開始 1 時間前から 2 時間後の間を除き，飲水は治験実施医療機関の規定に従って可能とした．

g 全ての被験者は Day 1 の治験薬投与直前に排尿を試みることとした．本時点又は投与前のその他の時点の検体を保管し，必要な場合に対照として用いることとした．薬物動態評価用の蓄尿は点滴静注開始後 0～8，8～16，16～24，24～36，36～48，48～72 時間の間隔で実施した．

h 臨床上の問題がない場合，点滴静注開始 72 時間後の全ての治験手順の完了後，被験者は治験責任医師の判断で治験実施医療機関から退院可能とした．

表 2.7.6.5-4　観察・検査項目及び実施時期 (コホート 5，第 1 期)

治験手順		点滴静注開始からの時間																	
Day	−1	1														2		3	4
点滴静注開始からの時間		−0.25	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16	24	36	48	72
選択/除外基準	X																		
治験実施医療機関への入院	X																		
診察	X[a]																		X
簡易神経学的検査																			X
病歴/治療歴/喫煙歴/薬物使用歴/飲酒歴	X																		
12 誘導心電図	X	X[b]				X			X							X			
心電図連続記録 [f]	X																		
バイタルサイン (血圧，平均動脈圧，呼吸数，口腔内体温)	X	X		X	X	X	X	X	X	X				X		X		X	X
尿，血清又は唾液中薬物/コチニン検査	X																		
絶食時の血液学/生化学/尿検査 [e]	X																		X
血清又は尿中 β-hCG 検査 (女性のみ)[d]	X																		
トランスフェリン飽和度及びヘプシジン	X																		
セフィデロコルの点滴静注 [e]			→	→	→	→													
薬物動態評価用採血		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採尿 [g]		脚注 g 参照																	
血漿蛋白結合評価用採血						X							X						
有害事象	X	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→	X
併用薬	X	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→	X
治験実施医療機関からの退院 [h]																			X[h]

β-hCG：β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン

a　スクリーニング時及び治験実施医療機関からの退院時には完全な診察を実施した．治験実施医療機関への入院時 (Day −1) 及び追跡調査時には簡易的な診察を実施した．錯乱，幻覚及び痙攣の徴候が認められた場合，簡易神経学的検査 (脳神経，筋力，腱反射) 及び精神状態の検査を実施した．

b　点滴静注開始前 1 時間以内に 12 誘導心電図を 5 分以上の間隔で 3 回測定した．その他の測定時点では，心電図を 1 回測定した．

c　臨床検査項目の詳細は治験総括報告書 (5.3.3.3-01) Table 9-5 参照．

d　妊娠の可能性がない女性であることを確認する必要がある場合に実施した．妊娠の可能性がないことが事前に確認され，記録されている場合，治験責任医師の判断で本検査を省略可能とした．妊娠の可能性がある女性は妊娠検査を必須とした．

e セフィデロコルの点滴静注は Day 1 の血液透析の 1 時間後に開始した．点滴静注終了 1 時間後に軽食を，点滴静注開始 4 時間後に標準的な食事を提供した．点滴静注開始 1 時間前から 2 時間後の間を除き，飲水は治験実施医療機関の規定に従って可能とした．

f 遠隔測定による 2 誘導心電図の連続記録を Day −1 に開始し，Day 1 の治験薬投与前に 12～18 時間分の記録を治験責任医師 (又はその指名した者) が評価した．心電図の連続記録は治験薬投与後 12 時間以上継続した．投与 12 時間後の心電図で臨床的に問題となる所見が認められなかった場合，投与 12 時間後に心電図の連続記録を終了した．

g 排尿可能な被験者は Day 1 の治験薬投与直前に排尿を試みることとした．本時点又は投与前のその他の時点の検体を保管し，必要な場合に対照として用いることとした．薬物動態評価用の蓄尿は点滴静注開始後 0～8，8～16，16～24，24～36，36～48，48～72 時間の間隔で実施した．

h 臨床上の問題がない場合，点滴静注開始 72 時間後の全ての治験手順の完了後，被験者は治験責任医師の判断で治験実施医療機関から退院可能とした．

表 2.7.6.5-5　観察・検査項目及び実施時期 (コホート 5，第 2 期)

治験手順		点滴静注開始からの時間																	
Day	−1	1														2		3	4
点滴静注開始からの時間		−0.25	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16	24	36	48	72
選択/除外基準	X																		
治験実施医療機関への入院	X																		
診察	X[a]																		X
簡易神経学的検査																			X
病歴/治療歴/喫煙歴/薬物使用歴/飲酒歴	X																		
12 誘導心電図	X	X[b]											X			X			
バイタルサイン (血圧，平均動脈圧，呼吸数，口腔内体温)	X	X		X	X	X	X	X	X	X				X		X		X	X
尿，血清又は唾液中薬物検査	X																		
絶食時の血液学/生化学/尿検査[c]	X																		X
血清又は尿中 β-hCG 検査 (女性のみ)[d]	X																		
セフィデロコルの点滴静注[e]			→	→	→	→													
薬物動態評価用採血 (血液透析と反対側の腕の点滴静注部位から離れた静脈を使用)		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態評価用採尿			脚注 f 参照																
血漿蛋白結合評価用採血						X							X						
血液透析開始								X											
血液透析の静脈側からの採血									X	X	X	X (又は血液透析終了時)							
血液透析の動脈側からの採血									X	X	X	X (又は血液透析終了時)							
血液透析の透析液の採取									X	X	X	X (又は血液透析終了時)							
血液透析の詳細の記録									X	X	X	X (又は血液透析終了時)							
有害事象	X	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	X
併用薬	X	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	X
治験実施医療機関からの退院[g]			X																X

β-hCG：β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン

a　スクリーニング時及び治験実施医療機関からの退院時には完全な診察を実施した．治験実施医療機関への入院時 (Day −1) 及び追跡調査時には簡易的な診察を実施した．錯乱，幻覚及び痙攣の徴候が認められた場合，簡易神経学的検査 (脳神経，筋力，腱反射) 及び精神状態の検査を実施した．

b 点滴静注開始前 1 時間以内に 12 誘導心電図を 5 分以上の間隔で 3 回測定した．その他の測定時点では，心電図を 1 回測定した．透析後の心電図は血液透析終了 2 時間後に測定した．
c 臨床検査項目の詳細は治験総括報告書 (5.3.3.3-01) Table 9-5 参照．
d 妊娠の可能性がない女性であることを確認する必要がある場合に実施した．妊娠の可能性がないことが事前に確認され，記録されている場合，治験責任医師の判断で本検査を省略可能とした．妊娠の可能性がある女性は妊娠検査を必須とした．
e セフィデロコルは Day 1 に一晩 (8 時間以上) の絶食下で単回点滴静注した．点滴静注終了 1 時間後に軽食を，点滴静注開始 4 時間後に標準的な食事を提供した．点滴静注開始 1 時間前から 2 時間後の間を除き，飲水は治験実施医療機関の規定に従って可能とした．
f 排尿可能な被験者は Day 1 の治験薬投与直前に排尿を試みることとした．本時点又は投与前のその他の時点の検体を保管し，必要な場合に対照として用いることとした．薬物動態評価用の蓄尿は点滴静注開始後 0～8，8～16，16～24，24～36，36～48，48～72 時間の間隔で実施した．
g 臨床上の問題がない場合，点滴静注開始 72 時間後の全ての治験手順の完了後，被験者は治験責任医師の判断で治験実施医療機関から退院可能とした．

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-6 に示す.

5 つのコホートに計 38 例 (コホート 4 は 6 例，それ以外のコホートは各 8 例) が登録され，全例に治験薬が投与された．安全性解析対象集団，薬物動態濃度集団，及び薬物動態パラメータ集団はいずれも 38 例全例であった．コホート 3 の 1 例が有害事象 (蕁麻疹) のため投与の途中で治験を中止した．そのため当該被験者は薬物動態解析の対象から除外した．その他の 37 例は全ての治験手順をスケジュール通りに完了した.

表 2.7.6.5-6 被験者の内訳

	Cohort					
Disposition	1 (N=8)	2 (N=8)	3 (N=8)	4 (N=6)	5 (N=8)	Total (N=38)
Number of Subjects						
Enrolled [a], n						38
Assigned to Cohort, n	8	8	8	6	8	38
Not Assigned to Cohort, n						0
Eligibility Criteria not Fulfilled, n						0
Subjects who Completed Study, n (%)	8 (100)	8 (100)	7 (87.5)	6 (100)	8 (100)	37 (97.4)
Subjects who Discontinued Study, n (%)	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.6)
Reasons for Discontinuation from Study						
Subject Withdrew Consent, n (%)	0	0	0	0	0	0
Adverse Event, n (%)	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.6)
Death, n (%)	0	0	0	0	0	0
Protocol Violation, n (%)	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up, n (%)	0	0	0	0	0	0
Other, n (%)	0	0	0	0	0	0

Cohort 1: Matched healthy subjects with normal renal function.
Cohort 2: Subjects with mild renal impairment.
Cohort 3: Subjects with moderate renal impairment.
Cohort 4: Subjects with severe renal impairment.
Cohort 5: Subjects treated by hemodialysis (HD).
Percentages were based on the number of subjects assigned to the respective cohort.
[a] Informed consent received.

[出典：R2113 試験 CSR Table 10-1]

(2) 被験者特性

被験者特性を表 2.7.6.5-7 に，他のベースライン時の特性を表 2.7.6.5-8 に示す.

年齢，身長，体重及び BMI の平均値はコホート間で全体的に類似していたが，コホート 5 の年齢の平均値 (45.8 歳) は被験者全体 (54.6 歳) と比べて低かった．各コホートの年齢の平均値は 45.8～60.1 歳 (範囲：27～74 歳) であった．被験者の過半数が男性 [25 例 (65.8%)] であった．黒人もしくはアフリカ系アメリカ人と白人の被験者の割合は全体でいずれも 47.4%であった．BMI の平均値はコホート間で類似しており，被験者全体で 29.6 kg/m^2 であった．各コホー

トの eGFR 及び CL_{cr} の平均値は腎機能障害の程度を反映していた.

表 2.7.6.5-7 被験者特性

		Cohort					
Demographic Characteristics	Category/Statistics	1 (N=8)	2 (N=8)	3 (N=8)	4 (N=6)	5 (N=8)	Total (N=38)
Gender, n (%)	Male	5 (62 5)	6 (75.0)	5 (62.5)	4 (66.7)	5 (62.5)	25 (65.8)
	Female	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (33.3)	3 (37.5)	13 (34.2)
Race, n (%)	White	3 (37.5)	5 (62.5)	5 (62.5)	3 (50.0)	2 (25.0)	18 (47.4)
	Black or African American	4 (50.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (33.3)	6 (75.0)	18 (47.4)
	Asian	0	0	0	0	0	0
	Native American or Alaska Native	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.6)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	8 (100)	8 (100)	8 (100)	6 (100)	8 (100)	38 (100)
Age (years)	n	8	8	8	6	8	38
	Mean	56.5	58.1	60.1	51.8	45.8	54.6
	SD	8.85	10.43	11.79	9.83	9.29	10.92
	Median	60.0	56.0	63.0	52.0	48.5	52.5
	Minimum	44	44	40	35	27	27
	Maximum	67	74	71	63	58	74

Cohort 1: Matched healthy subjects with normal renal function.
Cohort 2: Subjects with mild renal impairment.
Cohort 3: Subjects with moderate renal impairment.
Cohort 4: Subjects with severe renal impairment.
Cohort 5: Subjects treated by hemodialysis (HD).

[出典：R2113 試験 CSR Table 11-1]

表 2.7.6.5-8 他のベースライン時の特性

Baseline Characteristics (Units)	Category/Statistics	Cohort 1 (N=8)	2 (N=8)	3 (N=8)	4 (N=6)	5 (N=8)	Total (N=38)
Weight (kg)	n	8	8	8	6	8	38
	Mean	83.2	88.5	87.3	88.7	88.9	87.2
	SD	17.22	20.95	20.37	17.06	14.48	17.36
	Median	84.8	84.6	88.6	82.4	85.5	84.7
	Minimum	54.4	62.6	59.5	76.4	72.8	54.4
	Maximum	102.7	117.3	124.1	122.6	111.4	124.1
Height (cm)	n	8	8	8	6	8	38
	Mean	173.6	168.7	171.6	173.7	169.8	171.4
	SD	10.51	7.56	11.61	8.01	12.40	9.95
	Median	177.5	169.5	172.4	177.0	173.5	173.9
	Minimum	154.0	153.0	152.2	162.1	145.0	145.0
	Maximum	186.0	176.0	185.0	181.0	184.0	186.0
BMI (kg/m^2)	n	8	8	8	6	8	38
	Mean	27.3	30.9	29.4	29.4	30.9	29.6
	SD	3.20	5.68	4.74	4.62	3.92	4.47
	Median	28.7	31.5	30.0	28.9	31.3	29.7
	Minimum	22.9	22.4	22.1	24.4	25.0	22.1
	Maximum	31.0	37.9	36.3	37.4	35.6	37.9
eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)	n	8	8	8	6	8	38
	Mean	98.5	72.1	48.1	20.8	7.5	50.9
	SD	13.76	6.01	8.27	6.62	3.93	34.75
	Median	96.5	70.0	45.0	20.5	6.5	51.0
	Minimum	81.0	66.0	40.0	13.0	4.0	4.0
	Maximum	124.0	81.0	59.0	29.0	16.0	124.0
CL_{cr} (mL/min)	n	8	8	8	6	8	38
	Mean	113.5	89.9	64.4	32.0	13.5	64.3
	SD	12.45	16.82	19.93	8.51	6.09	39.57
	Median	110.5	86.5	60.0	33.0	13.0	65.0
	Minimum	98.0	69.3	42.0	18.0	7.0	7.0
	Maximum	136.0	115.0	94.0	43.0	25.0	136.0

Cohort 1: Matched healthy subjects with normal renal function.
Cohort 2: Subjects with mild renal impairment.
Cohort 3: Subjects with moderate renal impairment.
Cohort 4: Subjects with severe renal impairment.
Cohort 5: Subjects treated by hemodialysis (HD).

[出典：R2113 試験 CSR Table 11-2]

2.7.6.5.2.2 薬物動態

(1) 血漿中薬物動態

セフィデロコルの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-9 に，セフィデロコルの血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.5-1 に示す．なお，異常値のため,セフィデロコルの血漿中濃度の幾何平均値及び標準偏差の算出から，コホート 4 の 2 例の点滴静注開始 0.25 時間後，1 例の点滴静注開始 0.5 時間後，コホート 5 の 1 例の点滴静注開始 0.25 時間後の値を除外した．

$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は，腎機能正常健康被験者，軽度，中等度及び高度腎機能障害患者並びに透析患者 (第 1 期，血液透析終了後の投与) でそれぞれ 2.82 時間，2.98 時間，4.13 時間，6.91 時間及び 9.60 時間であった．

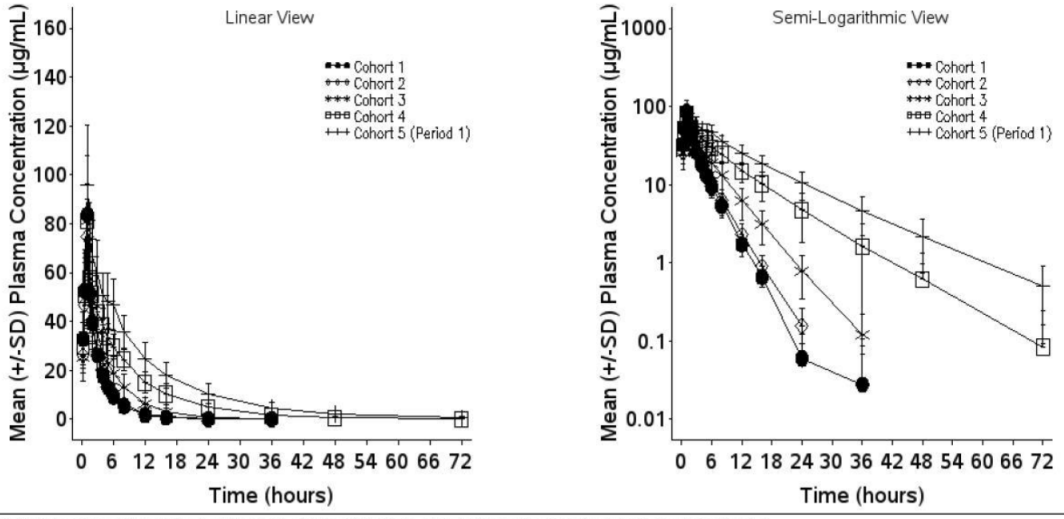
表 2.7.6.5-9 セフィデロコルの血漿中薬物動態パラメータ

Cohort	Renal Function		C_{max} μg/mL	T_{max} hr	$AUC_{0\text{-}last}$ μg•hr/mL	$AUC_{0\text{-}inf}$ μg·hr/mL	$t_{1/2,z}$ hr	CL L/hr	V_{ss} L
1	Normal	n	8	8	8	8	8	8	8
		GM*	81.0		212.0	213.4	2.82	4.69	13.5
		GM CV%*	27.4		26.7	26.5	16.5	26.5	30.2
		Min		1.00					
		Median		1.00					
		Max		1.03					
2	Mild Impairment	n	8	8	8	8	8	8	8
		GM	73.4		217.8	218.7	2.98	4.57	14.8
		GM CV%	21.3		22.2	22.2	8.4	22.2	17.7
		Min		1.00					
		Median		1.00					
		Max		1.00					
3	Moderate Impairment	n	7	7	7	7	7	7	7
		GM	78.0		311.0	312.3	4.13	3.20	15.4
		GM CV%	31.1		38.6	38.4	12.6	38.4	28.7
		Min		1.00					
		Median		1.00					
		Max		1.00					
4	Severe Impairment	n	6	6	6	6	6	6	6
		GM	80.1		540.3	543.2	6.91	1.84	16.4
		GM CV%	19.8		23.6	23.6	30.6	23.6	23.4
		Min		1.00					
		Median		1.00					
		Max		1.07					
5	Hemodialysis (Period 1, non-dialysis period)	n	8	8	8	8	8	8	8
		GM	93.0		872.5	880.7	9.60	1.14	14.2
		GM CV%	27.8		23.9	24.2	33.4	24.2	22.5
		Min		1.00					
		Median		1.00					
		Max		1.02					
5	Hemodialysis (Period 2, dialysis period)	n	8	8	8	8	8	8	8
		GM	75.4		314.9	318.1	9.45	3.14	26.6
		GM CV%	31.1		20.3	20.3	32.8	20.3	33.5
		Min		1.00					
		Median		1.00					
		Max		1.53					

* Geometric mean calculated using log transformed data.GM CV%=SQRT[exp(sd^2)-1] × 100, where sd was the standard deviation for natural log (ln)-transformed data.

[出典：R2113 試験 CSR Table 11-3]

図 2.7.6.5-1　セフィデロコルの血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差)



Cohort 1: Matched healthy subjects with normal renal function, Cohort 2: Subjects with mild renal impairment,
Cohort 3: Subjects with moderate renal impairment, Cohort 4: Subjects with severe renal impairment,
Cohort 5 (Period 1): Subjects with end stage renal disease (ESRD) treated by hemodialysis
SD - Standard Deviation; Cohort 3 subject, [redacted] was excluded as the subject discontinued before completion of infusion.
Extreme values for Cohort 4 subjects, [redacted] at 0.25 hrs and [redacted] at 0.25 & 0.5 hrs, and for
Cohort 5 subject, [redacted] at 0.25 hrs are excluded from calculation of Arithemetic mean and SD.

[出典：R2113 試験 CSR Figure 11-1]

コホート 5 (第 2 期) でのセフィデロコルの CLhd 及び Fr を表 2.7.6.5-10 に，血液透析実施前又は終了後にセフィデロコルを投与した際のセフィデロコルの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.5-2 に示す. なお, 異常値のため,セフィデロコルの血漿中濃度の幾何平均値と標準偏差の算出から，1 例の 1 期の点滴静注開始 0.25 時間後，2 期の点滴静注開始 0.25 時間及び 0.5 時間後，1 例の 2 期の点滴静注開始 0.25 時間後の値を除外した.

セフィデロコルの Fr の幾何平均値 (幾何変動係数) は 62.3% (8.4%)，CLhd の幾何平均値 (幾何変動係数) は 7.47 L/hr (9.8%) であった.

表 2.7.6.5-10　コホート 5 (第 2 期) でのセフィデロコルの CLhd 及び Fr

Subject	CLhd Primary (L/hr)	Fr
[redacted]	7.59	0.590
	6.25	0.710
	8.51	0.674
	6.93	0.636
	7.13	0.616
	7.61	0.543
	7.99	0.640
	8.01	0.593
n	8	8
GM*	7.47	0.623
GM (+/-SD)*	6.78-8.24	0.573-0.678
GM CV%*	9.8	8.4
Mean	7.50	0.625
SD	0.714	0.0521
CV%	9.51	8.33
Median	7.60	0.626
Minimum	6.25	0.543
Maximum	8.51	0.710

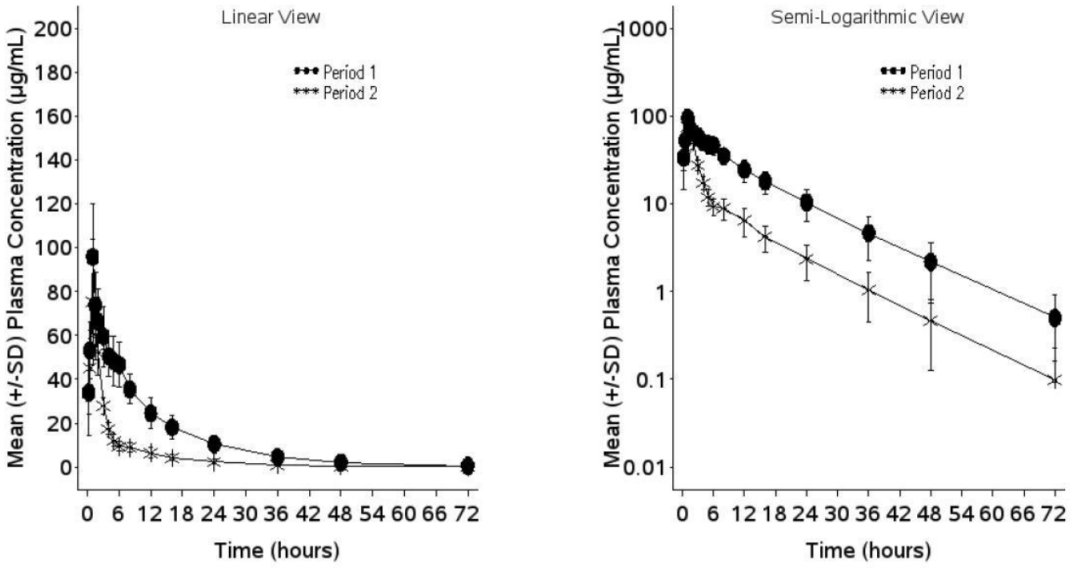
GM - Geometric mean, SD – Standard deviation.

* Calculated using log transformed data.GM CV%=SQRT[exp(sd2)-1]× 100, where sd is the standard deviation for natural log (ln)-transformed data.

CV% = (SD/Mean) ×100, where SD and mean are standard deviation and arithmetic mean of untransformed data.

[出典：R2113 試験 CSR Table 14.2.2.1.1]

図 2.7.6.5-2　血液透析終了後の第 1 期 (Period 1) 又は血液透析実施前の第 2 期 (Period 2) にセフィデロコルを投与した際のセフィデロコルの血漿中濃度の推移



Cohort 5: Subjects with end stage renal disease (ESRD) treated by hemodialysis.
SD - Standard Deviation; Extreme values for subject [redacted] on Period 1 at 0.25 hrs and on Period 2 at 0.25 & 0.5 hrs and for subject [redacted] on Period 2 at 0.25 hrs are excluded from calculation of Arithmetic Mean and SD.

[出典：R2113 試験 CSR Figure 11-2]

セフィデロコルの血漿蛋白非結合率を表 2.7.6.5-11 に示す.

セフィデロコルの血漿蛋白非結合率はコホート間で類似しており，腎機能がセフィデロコルの血漿蛋白結合に及ぼす明らかな影響は認められなかった.

表 2.7.6.5-11　セフィデロコルの血漿蛋白非結合率

Cohort		1 hr Postdose	8 hr Postdose
1	n	8	8
	GM	0.420	0.437
	GM CV%	12.7	9.8
2	n	8	8
	GM	0.372	0.419
	GM CV%	43.5	19.1
3	n	7	7
	GM	0.353	0.448
	GM CV%	38.9	18.5
4	n	6	6
	GM	0.360	0.436
	GM CV%	31.4	10.1
5 (Period 1, non-dialysis period)	n	8	8
	GM	0.424	0.367
	GM CV%	26.6	27.0
5 (Period 2, dialysis period)	n	8	8
	GM	0.466	0.422
	GM CV%	19.8	21.5

[出典：R2113 試験 CSR Table 11-4]

(2)　尿中薬物動態

セフィデロコルの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-12 に示す.

セフィデロコルの尿中排泄率は腎機能の低下とともに減少した．セフィデロコルの $Feu_{0\text{-}72}$ の幾何平均値は，腎機能正常健康被験者，軽度，中等度及び高度腎機能障害患者並びに透析患者(透析終了後の投与時) でそれぞれ 68.6%，68.3%，55.5%，26.0%及び 0.988%であった.

表 2.7.6.5-12　セフィデロコルの尿中薬物動態パラメータ

Cohort		$Aeu_{0\text{-}72}$ (mg)	$Feu_{0\text{-}72}$ (%)	CL_R (L/hr)
1	GM*	686	68.6	3.24
	GM CV%*	17.3	17.3	28.0
2	GM	683	68.3	3.14
	GM CV%	14.0	14.0	30.3
3	GM	555	55.5	1.78
	GM CV%	19.6	19.6	41.9
4	GM	260	26.0	0.409
	GM CV%	43.6	43.6	76.5
5[a] (Period 1)	GM	9.88	0.988	0.0122
	GM CV%	143534.8	143534.8	175476
5[a] (Period 2)	GM	5.13	0.513	0.0125
	GM CV%	2245033.7	2245033.7	24562503.9

a　Urinary excretion data was obtained for 4 of the 8 subjects in this cohort.

*　Geometric mean calculated using log transformed data. GM CV%=SQRT[exp(sd^2)-1] × 100, where sd was the standard deviation for natural log (ln)-transformed data.

[出典：R2113 試験 CSR Table 11-5]

(3)　腎機能障害の程度による薬物動態パラメータの比較

セフィデロコルの薬物動態パラメータの腎機能障害患者と腎機能正常健康被験者の比較を表 2.7.6.5-13 に示す.

中等度及び高度腎機能障害患者並びに透析患者では，腎機能正常健康被験者と比較して，腎機能障害がセフィデロコルの $AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}last}$，λ_z，$t_{1/2,z}$ 及び CL に及ぼす影響が大きかった.

セフィデロコルの $AUC_{0\text{-}inf}$ の腎機能正常健康被験者に対する幾何平均値の比は，軽度，中等度及び高度腎機能障害患者並びに透析患者 (透析終了後の投与時) でそれぞれ 1.025，1.464，2.546 及び 4.128 であった．セフィデロコルの $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比は腎機能の低下とともに高くなり，曝露量は増大することが示された.

腎機能障害患者におけるセフィデロコルの C_{max} 及び V_{ss} の幾何平均値は，いずれも腎機能正常健康被験者と大きく異ならなかった.

高度腎機能障害患者及び透析患者 (透析終了後の投与時) における CL_R は，腎機能正常健康被験者と比較して，それぞれ 85.1%及び 99.6%減少した.

表 2.7.6.5-13　セフィデロコルの薬物動態パラメータの腎機能障害患者と腎機能正常健康被験者の比較

Parameter (Unit)	Renal Function Cohort	Geometric Mean	Ratio[a]	90% CI for Ratio[b]
C_{max} (μg/mL)	Normal	81.04		
	Mild	73.37	0.905	0.729 - 1.124
	Moderate	77.99	0.962	0.769 - 1.204
	Severe	80.12	0.989	0.783 - 1.249
	Hemodialysis (non-dialysis period)	93.01	1.148	0.925 - 1.425
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg•hr/mL)	Normal	213.37		
	Mild	218.74	1.025	0.817 - 1.287
	Moderate	312.34	1.464*	1.157 - 1.852
	Severe	543.21	2.546*	1.992 - 3.254
	Hemodialysis (non-dialysis period)	880.70	4.128*	3.289 - 5.181
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg•hr/mL)	Normal	211.97		
	Mild	217.77	1.027	0.818 - 1.290
	Moderate	310.97	1.467*	1.159 - 1.857
	Severe	540.31	2.549*	1.993 - 3.260
	Hemodialysis (non-dialysis period)	872.54	4.116*	3.278 - 5.169
λ_z (1/hr)	Normal	0.25		
	Mild	0.23	0.945	0.786 - 1.137
	Moderate	0.17	0.683*	0.564 - 0.827
	Severe	0.10	0.407*	0.334 - 0.497
	Hemodialysis (non-dialysis period)	0.07	0.293*	0.244 - 0.353
$t_{1/2,z}$ (hr)	Normal	2.82		
	Mild	2.98	1.058	0.879 - 1.272
	Moderate	4.13	1.465*	1.210 - 1.773
	Severe	6.91	2.454*	2.010 - 2.996
	Hemodialysis (non-dialysis period)	9.60	3.409*	2.834 - 4.100
CL (L/hr)	Normal	4.69		
	Mild	4.57	0.975	0.777 - 1.224
	Moderate	3.20	0.683*	0.540 - 0.864
	Severe	1.84	0.393*	0.307 - 0.502
	Hemodialysis (non-dialysis period)	1.14	0.242*	0.193 - 0.304
V_{ss} (L)	Normal	13.52		
	Mild	14.81	1.096	0.891 - 1.348
	Moderate	15.38	1.138	0.918 - 1.410
	Severe	16.36	1.211	0.968 - 1.514
	Hemodialysis (non-dialysis period)	14.16	1.048	0.852 - 1.289
CL_R	Normal	3.24		
	Mild	3.14	0.970	0.323 - 2.912
	Moderate	1.78	0.552	0.177 - 1.722
	Severe	0.48	0.149*	0.045 - 0.488
	Hemodialysis (non-dialysis period)	0.01	0.004*	0.001 - 0.015

a The ratio of the various renal insufficiency groups compared with the normal renal group, ie, renal/normal

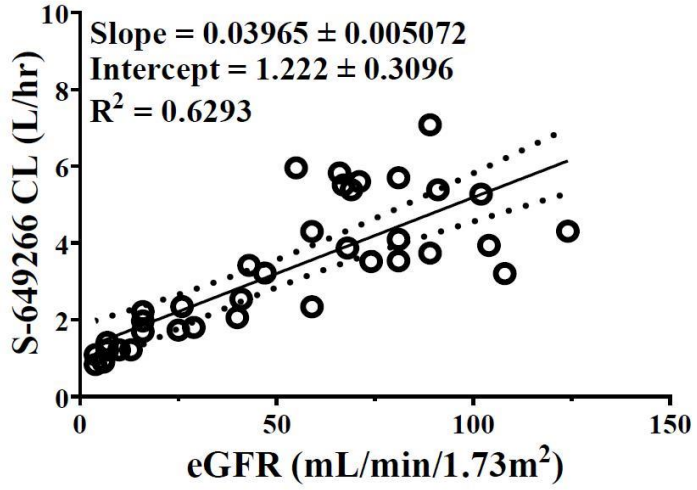
b The ANOVA model included log transformed PK parameters as response variable and fixed effect term as renal function group.

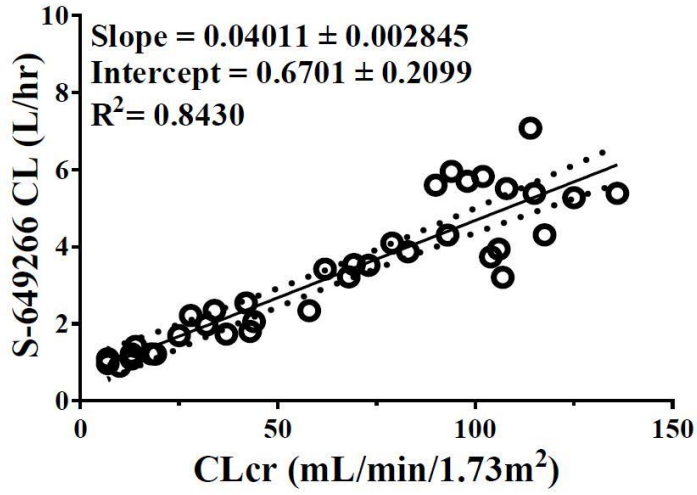
* Ratio not equal to 1.0 (ie, statistically significant difference between cohorts)　　[出典：R2113 試験 CSR Table 11-6]

セフィデロコルの CL と eGFR 又は CL_{cr} の関係を図 2.7.6.5-3 に示す.

セフィデロコルの CL と eGFR 及び CL_{cr} の間に正の相関が認められた.

図 2.7.6.5-3 セフィデロコルの CL と eGFR 又は CL_{cr} の関係





Dotted lines show 90% confidence intervals

[出典：R2113 試験 CSR Figure 11-3]

2.7.6.5.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.5-14 に示す. 有害事象発現率を表 2.7.6.5-15 に, 副作用発現率を表 2.7.6.5-16 に示す.

有害事象は被験者全体で 12 例 (31.6%) に 22 件認められ, 内訳はコホート 1 で 1 例 (12.5%) に 1 件, コホート 2 で 2 例 (25.0%) に 2 件, コホート 3 で 4 例 (50.0%) に 7 件, コホート 4 で 2 例 (33.3%) に 3 件, コホート 5 (第 1 期) で 3 例 (37.5%) に 9 件, コホート 5 (第 2 期) で 1 例 (12.5%) に 2 件であった. 最も多く認められた有害事象は接触性皮膚炎であり, コホート 2, 4

及び 5 (第 1 期) で各 1 例に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された．

副作用は被験者全体で 5 例 (13.2%) に 5 件認められ，内訳はコホート 1 で 1 例 (12.5%) に 1 件 (筋肉痛)，コホート 3 で 3 例 (37.5%) に 3 件 (悪心，斑状丘疹状皮疹及び蕁麻疹が各 1 件)，コホート 5 (第 1 期) で 1 例 (12.5%) に 1 件 (多尿) であった．

有害事象の発現率と腎機能障害の程度との間に明らかな相関は認められなかった．

有害事象はいずれも軽度又は中等度で，治験期間中に回復した．

表 2.7.6.5-14 有害事象の概要

	Total Number of Subjects in Cohort							
Cohort	1	2	3	4	5			Total
					Period 1	Period 2	Total	
	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=6)	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=38)
Classification	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with Any TEAE	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	2 (33.3)	3 (37.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	12 (31.6)
Any TEAE causally related to study drug (ADR)	1 (12.5)	0	3 (37.5)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	5 (13.2)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0	0	0	0
Any AE with outcome=death, causally related to study drug	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death), causally related to study drug	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to withdrawal/interruption of study drug	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)
Any TEAE leading to withdrawal/interruption of study drug, causally related to study drug	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)
Any Other Significant TEAE [a]	0	0	0	0	0	0	0	0

Cohort 1: Matched healthy subjects with normal renal function.
Cohort 2: Subjects with mild renal impairment.
Cohort 3: Subjects with moderate renal impairment.
Cohort 4: Subjects with severe renal impairment.
Cohort 5: Subjects treated by hemodialysis (HD).
[a] Any AE, other than SAEs and those AEs leading to withdrawal of study treatment, or which are severe are identified and classified as other significant AEs.

[出典：R2113 試験 CSR Table 12-1]

表 2.7.6.5-15 有害事象発現率

	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4	コホート 5			合計
System Organ Class					第 1 期	第 2 期	合計	
- Preferred Term	N=8	N=8	N=8	N=6	N=8	N=8	N=8	N=38
Subjects with Any TEAE	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	2 (33.3)	3 (37.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	12 (31.6)
胃腸障害	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	3 (7.9)
- 便秘	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.6)
- 悪心	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	2 (5.3)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.6)
- 上気道感染	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (2.6)
- 動静脈瘻部位合併症	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (2.6)
- 術後創合併症	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	2 (5.3)
- 痛風	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)
- 低血糖症	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	2 (5.3)
- 側腹部痛	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)
- 筋肉痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)
神経系障害	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	2 (5.3)
- 浮動性めまい	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)
- 頭痛	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (2.6)
- 錯感覚	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (2.6)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (2.6)
- 多尿	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (16.7)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	5 (13.2)
- 接触性皮膚炎	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	3 (7.9)
- 斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)
- 蕁麻疹	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)
血管障害	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	2 (5.3)
- 潮紅	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (2.6)
- 静脈炎	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)

例数 (%)

MedDRA/ver.16.1

[出典：R2113 試験 CSR Table 14.3.1.3]

表 2.7.6.5-16 副作用発現率

	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4	コホート 5			合計
System Organ Class					第 1 期	第 2 期	合計	
- Preferred Term	N=8	N=8	N=8	N=6	N=8	N=8	N=8	N=38
Subjects with Any TEAE	1 (12.5)	0	3 (37.5)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	5 (13.2)
胃腸障害	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)
- 悪心	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)
- 筋肉痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (2.6)
- 多尿	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (5.3)
- 斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)
- 蕁麻疹	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.6)

例数 (%)

MedDRA/ver.16.1

[出典：R2113 試験 CSR Table 14.3.1.6]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった.

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象発現例一覧を表 2.7.6.5-17 に示す.

中止に至った有害事象として，コホート 3 で蕁麻疹が 1 例に認められ，治験薬との因果関係は関連ありと判断された．Day 1 の点滴静注開始から約 25 分後に中等度の蕁麻疹が認められたため，治験薬投与は点滴静注開始後 44 分の時点で中止し，治験も中止した．蕁麻疹は発現から約 30 分後に回復した．治験薬投与前後に採取された血液検体において，抗セフィデロコル抗体は検出されなかったことから，この蕁麻疹は抗セフィデロコル抗体又はこの抗体と交差反応性を示す可能性のある未知の抗体によるものではないと考えられた.

表 2.7.6.5-17　中止に至った有害事象発現例一覧

Group Patient ID Sex Age (years) Race	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Start Date/Start Time Stop Date/Stop Time Duration [a] (days)	Serious?/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required
Cohort 3						
[redacted] Male 4[redacted] Black or African American	VT: Urticaria PT: 蕁麻疹 SOC: 皮膚および皮下組織障害	[redacted]/08:25 [redacted]/08:55 0	No/ Yes	Moderate/ Related	Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved	Concomitant medication

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term
Subjects with at least one adverse event are listed.
[a] Duration = Stop date − Start date + 1 if times not reported. Otherwise, Duration = Stop date:time – start date:time expressed in days (nearest tenth).

[出典：R2113 試験 CSR Listing 16.2.7.1]

(4) 特に注目すべき有害事象

コホート 3 (中等度腎機能障害患者) の 1 例で斑状丘疹状皮疹が認められた．当該被験者はツタうるしかぶれを除きアレルギー又は皮膚疾患の既往はなかった．本被験者は，Day 1 に治験実施計画書に従って治験薬の点滴静注を受け，有害事象は認められなかった．Day 2 に本被験者は起床後に鏡を見て無症候性の発疹に気付いた．診察の結果，前額部中央及び頬上部から鼻にかけて紅斑性斑状丘疹状皮疹が認められた．発疹による硬結，落屑又は圧痛はなく，外観は酒さと類似していたが，酒さの病歴はなかった．発疹は Day 3～6 の間に軽快し，Day 6 に回復した．発疹に伴う症状は認められなかった．発疹は軽度で，治験薬との因果関係は関連ありと判断された．

(5) 臨床検査

臨床検査値の推移は腎機能障害患者に予想される範囲内であり，問題となる所見は認められなかった．有害事象として，コホート 5 (第 1 期) で低血糖症が 1 例に認められたが，治験薬との因果関係は否定された．

(6) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図について，臨床的に意味のある異常は認められなかった．

(7) 身体所見

身体所見及び神経学的検査について，臨床的に意味のある異常は認められなかった．

2.7.6.5.3 結論

腎機能がセフィデロコルの CL に及ぼす影響は大きく，腎機能障害の程度に応じた用量調節が必要と考えられた．

中等度及び高度腎機能障害患者並びに透析患者では，腎機能正常健康被験者と比較して，腎機能障害がセフィデロコルの $AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}last}$，λ_z，$t_{1/2,z}$ 及び CL に及ぼす影響が大きかった．

セフィデロコルの $AUC_{0\text{-}inf}$ の腎機能正常健康被験者に対する幾何平均値の比は，軽度，中等度及び高度腎機能障害患者並びに透析患者 (透析終了後の投与時) でそれぞれ 1.025，1.464，2.546 及び 4.128 であった．セフィデロコルの $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比は腎機能の低下とともに高くなり，曝露量は増大することが示された．

$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は，腎機能正常健康被験者，軽度，中等度及び高度腎機能障害患者並びに透析患者 (透析終了後の投与時) でそれぞれ 2.82 時間，2.98 時間，4.13 時間，6.91 時間及び 9.60 時間であった．

高度腎機能障害患者及び透析患者 (透析終了後の投与時) における CL_R は，腎機能正常健康被験者と比較して，それぞれ 85.1%及び 99.6%減少した．セフィデロコルの $Feu_{0\text{-}72}$ の幾何平均値は，腎機能正常健康被験者，軽度，中等度及び高度腎機能障害患者並びに透析患者 (透析終了後の投与時) でそれぞれ 68.6%，68.3%，55.5%，26.0%及び 0.988%であった．

腎機能障害患者におけるセフィデロコルの C_{max} 及び V_{ss} の幾何平均値は，いずれも腎機能正

常健康被験者と大きく異ならなかった.

セフィデロコルは血液透析により血漿中から 62.3%除去され，セフィデロコルの Fr の幾何平均値 (幾何変動係数) は 62.3% (8.4%) であり，腎機能正常健康被験者の $Feu_{0\text{-}72}$ [68.6% (17.3%)] と同程度であった.

セフィデロコルの CL と eGFR 及び CL_{cr} の間に正の相関が認められた.

腎機能がセフィデロコルの血漿蛋白結合に及ぼす明らかな影響は認められなかった.

様々な程度の腎機能障害患者及び腎機能正常健康被験者を対象にセフィデロコル 1 g を点滴静注したときの安全性及び忍容性は良好であった.

2.7.6.6 トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (R2115 試験)

[添付資料 5.3.3.4-01]

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.6-2 に示す.

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	R2115
目的	1. 主要目的 <Part 1> 健康成人を対象として，OAT1 及び OAT3 の基質であるフロセミドの薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響を評価する. <Part 2> 健康成人を対象として，OCT1，OCT2 及び MATE2-K の基質であるメトホルミンの薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響を評価する. <Part 3> 健康成人を対象として，OATP1B3 の基質であるロスバスタチンの薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響を評価する. 2. 副次目的 <Part 1> 健康成人を対象として，フロセミド併用時のセフィデロコルの安全性及び忍容性を評価する. <Part 2> 健康成人を対象として，メトホルミン併用時のセフィデロコルの安全性及び忍容性を評価する. <Part 3> 健康成人を対象として，ロスバスタチン併用時のセフィデロコルの安全性及び忍容性を評価する.
治験デザイン	単一施設，無作為化，2 群 2 期クロスオーバー法，非盲検試験 本治験は Part 1，2 及び 3 からなり，各 Part は 1 期と 2 期から構成された．Part ごとにフロセミド，メトホルミン及びロスバスタチン単独投与 (それぞれ Treatment A，C 及び E) とセフィデロコルとの併用投与 (それぞれ Treatment B，D 及び F) を比較した. 各 Part に 12 例の被験者が登録され，各 Part の 1 期の Day 1 に 6 例ずつ 2 期クロスオーバー法の 2 投与順群の一方に無作為割付けされた.
対象及び組み入れ基準	1. 対象 健康成人 2. 選択基準 下記すべての選択基準を満たす被験者を対象とした. 1) 本治験について理解し，本治験に参加することの文書同意が得られる者. 2) 本治験の規定事項等を遵守する意志と能力がある者. 3) スクリーニング時に 18 歳以上 50 歳以下の男性又は女性. 4) スクリーニング時に BMI が 18.5 kg/m^2 以上，30.0 kg/m^2 以下の者 5) スクリーニング時及び投与前日に実施された病歴，身体所見，臨床検査，12 誘導心電図検査及びバイタルサインを含む臨床的評価を基に医学的に健康と治験責任医師が判断した者. 6) 妊娠の可能性がない女性の場合，以下のいずれかの条件に合致する者. a 閉経後である (45 歳を超えていて月経が 12 ヵ月間認められない又は血清 FSH レベルが 6 ヵ月間 40 mIU/mL 超を示す無月経である，又は子宮全摘出術の有無にかかわらず両側卵巣摘出術後 6 週間経過している).

項目	内容
	b　適切な手術記録を有する子宮全摘出術及び/又は両側卵巣摘出術又は両側卵管摘除による避妊手術後 6 ヵ月間以上経過している. c　適切な手術記録を有する卵管結紮後 6 週間経過していて，スクリーニング時及び投与前日の登録時に β-hCG 妊娠検査結果が陰性である. 7) 妊娠の可能性がある女性の場合，スクリーニング時及び投与前日の入院時に β−hCG 妊娠検査結果が陰性で以下のいずれかの条件に合致する者. a　投与前日から後観察時来院まで禁欲する又は二重バリア避妊法を用いることに同意する. b　適切な避妊法である殺精子ゲル又はフォーム付きのコンドームを使用する. c　スクリーニング時に非ホルモン性の子宮内器具を装着し，治験期間を通して電話による後観察まで装着し続ける. d　精管切除した異性愛パートナーと関係した後，他の異性愛パートナーとは治験期間中に関係しないことに同意する. 3. 除外基準 下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した. 1) 法的に同意が得られる年齢未満の者. 2) スクリーニング時に精神的又は法的に能力がない又は重要な情緒的問題がある者，又は治験中にそのような問題が予想される者. 3) 臨床的に重要な医学的又は精神的状態又は疾患 (急性又は慢性) を有し, 治験責任医師が本治験の被験者として不適当と判断した者 (治験データを損なう，治験を完了及び/又は参加する能力に限界があるなど). 4) 臨床症状を伴う重要な内分泌，肝臓，腎臓，血液，肺，心血管，胃腸，泌尿器，免疫又は神経の疾患の現症又は既往症を有する者で，治験責任医師が本治験の被験者として不適当と判断した者. 5) 治療，食事制限，理学療法及び/又は他の日常的処置を必要とする慢性疾患を有する者で，治験責任医師が本治験の被験者として不適当と判断した者. 6) 臨床的に重要な胃腸機能異常をもたらす胃切除及び/又は腸切除などの胃腸の手術歴を有する者. 7) 癌の現症又は既往症を有する者 (基底細胞癌の既往を除く). 8) 薬物及び/又はアルコール嗜癖の既往を有する者，何らかの違法薬物を常用している者 (娯楽的使用を含む)，薬物又はアルコール乱用の既往を有する者，又は過去に薬物又はアルコール・リハビリテーションを受けた者. 9) 重要な多発性及び/又は高度なアレルギー (食物, 薬物, ラテックス・アレルギーなど) を有する者, 又はアナフィラキシー反応の既往又は食物, 処方薬又は市販薬に対する重要な不耐容を有する者．ただし，季節性アレルギーは除く. 10) スクリーニング時に補正 QT 間隔 (Fridericia 法, QTcF) が 450 msec を超える者．この場合，施設は標準の手順に従い，心電図検査を 2 回繰り返し，3 回の QTcF を平均して除外基準に該当するかどうかを評価する. 11) スクリーニング時に Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランスが 90 mL/min 未満の者. 12) 治験薬投与前日の入院前 6 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品 (紙巻きタバコ，パイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなど) を使用した者. 13) 治験期間を通してタバコ又はニコチン含有製品の使用を控えることが出来ない者. 14) 1 期の Day 1 の治療薬投与前 14 日 (又は半減期の 5 倍いずれかの長い方) 以内に何らかの治療薬 (処方薬，市販薬，栄養又はビタミン/ミネラルサプリメント及び漢方薬など) を使用した者. 15) 1 期の Day 1 の治験薬投与前 28 日以内にセントジョーンズワートを含む何らかの既知の CYP 及び/又は P-gp 誘導薬を使用した者. 16) 1 期の Day 1 の治験薬投与前 7 日以内に何らかのアルコール含有製品を摂取した者. 17) 過度のアルコール [アルコール飲料 3 杯/日超 (グラス 1 杯はビール約 284 mL/10 オンス，ワイン約 125 mL/4 オンス又は蒸留酒約 25 mL/1 オンスに相当)] を日常的に摂取している者又は，治験期間を通してそのような製品の摂取を控えることが出来ない者.

項目	内容
	18) 1 期の Day 1 の治験薬投与前 24 時間以内にキサンチン及び/又はカフェイン含有製品を摂取した者．ただし，通常の食材からの少量のカフェイン摂取 [例 : 1 日につき，カフェイン抜きのコーヒー又はその他のカフェイン抜きの飲料 (エスプレッソを除く) 250 mL/8 オンス/1 杯，チョコレート 45 g/1.5 オンスのチョコレート] は許容された． 19) 過度のカフェイン [コーヒー，茶，コーラ又はその他のカフェイン飲料 6 杯/日超 (1 杯はカフェイン約 120 mg に相当)] を日常的に摂取している者又は治験期間を通して制限量を超える量のカフェインの摂取を控えることが出来ない者． 20) 1 期の Day 1 の治験薬投与前 7 日以内にグレープフルーツ，グレープフルーツジュース，グレープフルーツジュース含有製品，セビリアオレンジ，オレンジジュース及び/又はリンゴジュースを摂取した者及び治験期間を通してそのような製品の摂取を控えることが出来ない者． 21) 1 期の Day 1 の治験薬投与前 7 日以内にカラシ菜類の野菜 (ケール，ブロッコリー，クレソン，コラードグリーン，コールラビ，芽キャベツ，カラシ菜など) 及び/又は炭火焼肉を摂取した者又は治験期間を通してそのような製品の摂取を控えることが出来ない者． 22) スクリーニング時又は 1 及び 2 期の治験薬投与前日の入院時に尿薬物, アルコール又はコチニン/ニコチン検査が陽性であった者． 23) スクリーニング時に HIV 抗原/抗体，HBs 抗原，HCV 抗体を含むいずれかの血清学的検査が陽性であった者． 24) 1 期の Day 1 の治験薬投与前 56 日以内に供血を行った者又は大量の失血をした者． 25) 1 期の Day 1 の治験薬投与前 7 日以内に血漿成分供血を行った者． 26) 1 期の Day 1 の治験薬投与前 28 日 (又は前回の治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方) 以内に他の治験に参加した者又は他の治験薬が投与された者．起算日は前回の治験の最終の治験手順 (採血又は投与) を基に算出した． 27) 静脈採血及び静脈投与が困難と思われる者． 28) 治験薬又はその添加剤に何らかの過敏症を有する者． 29) 過去にセフィデロコルを投与された者． 30) 治験責任医師により，他の何らかの理由で本治験に不適当と判断された者．
目標症例数	Part 1，2 及び 3 に各 12 例，計 36 例
使用薬剤	1 瓶中にセフィデロコル 1 g を含有する白色～淡黄色の塊又は粉末の注射用製剤 1 錠中にフロセミド 20 mg を含有する白色，円形のコーティング錠 1 錠中にメトホルミン 1000 mg を含有する白色，楕円形のコーティング錠 1 錠中にロスバスタチン 10 mg を含有する薄紅色，円形のコーティング錠
投与方法	Part 1，2 及び 3 ともに，治験薬投与 8 時間以上前から食事及び/又は飲料の摂取をすべて禁止し，治験薬投与後 4 時間まで絶食を維持した．飲水は治験期間を通して自由摂取とした． <Part 1> 無作為割付け表に従い，1 及び 2 期の Day 1 にフロセミド 20 mg を単独 (Treatment A) 又はセフィデロコル 2 g との併用 (Treatment B) で単回経口投与した． セフィデロコルは 2 g を Day 1 に 8 時間ごとに計 3 回，それぞれ 3 時間かけて点滴静注した． フロセミドは朝の空腹時に約 240 mL の水とともに，単独又はセフィデロコルとの併用で初回点滴静注開始時に経口投与した． <Part 2> 無作為割付け表に従い，1 及び 2 期の Day 1 にメトホルミン 1000 mg を単独 (Treatment C) 又はセフィデロコル 2 g との併用 (Treatment D) で単回経口投与した． セフィデロコルは 2 g を 2 日間 8 時間ごとに計 6 回，それぞれ 3 時間かけて点滴静注した． メトホルミンは朝の空腹時に約 240 mL の水とともに単独又はセフィデロコルとの併用で初回点滴静注開始時に経口投与した． <Part 3> 無作為割付け表に従い，1 及び 2 期の Day 1 にロスバスタチン 10 mg を単独 (Treatment E) 又はセフィデロコル 2 g との併用 (Treatment F) で単回経口投与した．

項目	内容
	セフィデロコルは 2 g を 3 日間 8 時間ごとに計 9 回，それぞれ 3 時間かけて点滴静注した． ロスバスタチンは朝の空腹時に約 240 mL の水とともに単独又はセフィデロコルとの併用で初回点滴静注開始時に経口投与した．
投与期間	<Part 1> 2 日間：フロセミド単独投与 1 日，フロセミドとセフィデロコルの併用投与 1 日 (1 期と 2 期の間に 2 日間のウォッシュアウト期間を設けた) <Part 2> 3 日間：メトホルミン単独投与 1 日，メトホルミンとセフィデロコルの併用投与 2 日間 (1 期と 2 期の間に 6 日間のウォッシュアウト期間を設けた) <Part 3> 4 日間：ロスバスタチン単独投与 1 日，ロスバスタチンとセフィデロコルの併用投与 3 日間 (1 期と 2 期の間に 6 日間のウォッシュアウト期間を設けた)
併用禁止薬 (療法)	有害事象の治療に必要な場合を除き，治験中 (投与前の規定の時期から後観察まで) の併用薬 (療法) の使用を禁止した．
併用制限薬 (療法)	治験中，イブプロフェン (24 時間あたり 2400 mg まで) 又はアセトアミノフェン (24 時間あたり 2000 mg まで) は治験責任医師又は予め指名された者の判断で許容された．
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 単独投与及びセフィデロコル併用時のフロセミド，メトホルミン及びロスバスタチンの血漿中濃度及び以下の薬物動態パラメータ C_{max}，T_{max}，$t_{1/2,z}$，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，CL/F，λ_z, V_z/F セフィデロコルの血漿中濃度及び以下の薬物動態パラメータ C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}8}$ 2. 安全性の評価 治験中の有害事象発現の有無を調査した．有害事象は，重篤度，重症度，発現日，転帰日 (転帰が未回復又は不明以外の場合)，有害事象に対する処置，転帰を調査し，治験薬との因果関係を評価した．治験薬との因果関係が「関連あり」と「関連なし」のうち「関連あり」と判断された有害事象を，副作用として取り扱った．また，臨床検査，バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，心電図を測定し，それらの値の異常変動の有無を評価した． 有害事象の治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」 (副作用) 又は「関連なし」と判断した．
統計解析方法	1.　薬物動態の評価 治験薬を少なくとも 1 回投与され，少なくとも 1 つの評価可能な濃度データを有するすべての被験者集団を薬物動態濃度集団とした．少なくとも 1 つの適切な薬物動態パラメータを有するすべての被験者集団を薬物動態パラメータ集団とした． フロセミド (Part 1)，メトホルミン (Part 2) 及びロスバスタチン (Part 3) の薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響は，フロセミド，メトホルミン及びロスバスタチンの対数変換した C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL/F 及び V_z/F について SAS Proc Mixed を用いて ANOVA で評価した．投与群，投与順及び投与期を固定効果，被験者をランダム効果とした．解析は各 Part 別に実施し，以下の線形混合効果モデルを用いた： パラメータ = 投与群 + 投与順 + 投与期 + 被験者 + ランダム誤差 ただし，パラメータは薬物動態パラメータ，投与群は固定投与効果，投与順は固定投与順効果，投与期は固定時期効果及び被験者はランダム被験者効果． 各基質 (フロセミド，メトホルミン及びロスバスタチン) とセフィデロコルとの併用投与と各基質の単独投与とを投与群間で比較した． 点推定値及びその 90% CI は対数変換した薬物動態パラメータの投与群間の差で算出した． 点推定値及びその 90% CI は逆変換して相当する幾何最小二乗平均比及びその 90% CI を算出した． 不均衡データの場合，固定効果の検定で分母の自由度を算出するために Kenward-Roger 法を適用することとした． 各基質の主要な薬物動態パラメータである C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗

項目	内容
	平均比 (併用/単独) の 90% CI が 80.00%～125.00%の範囲に含まれた場合，セフィデロコルの併用投与は各基質の薬物動態に影響しないと結論付けた．各基質の薬物動態パラメータを投与群間の比較のために図示した． 2.　安全性の評価 治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者の集団を安全性解析対象集団とした．全ての安全性解析は Part 及び投与群ごとに要約した． 定量データの全ての安全性評価は，時点ごとの実測値及びベースラインからの変化量を要約した．報告された有害事象は MedDRA (バージョン 19.1) を用いて器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した．投与後の有害事象の発現件数，発現例数及び発現率を Part 別及び投与群別に要約した．副作用についても同様の解析を実施した．
実施地域及び施設数	米国，1 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.6-2　Part 1 の観察・検査項目及び実施時期

Day	S[a]	投与 1 及び 2 期[c]																				F/U[d]
	-28 ～ -2	CI[b] -1	1																		2	15
点滴静注開始からの時間			投与前	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	8	10	11	12	16	19	24	
管理上の手順																						
文書同意	X																					
選択/除外基準	X	X[e]																				
被験者特性	X																					
病歴	X																					
併用治療調査	◀――――――

Day	S[a]	投与 1 及び 2 期[c]																			F/U[d]
	-28～-2	CI[b] -1	1																	2	15
点滴静注開始からの時間			投与前	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	8	10	11	12	16	19	24	
薬物動態の評価																					
セフィデロコル濃度測定用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X		X	
フロセミド濃度測定用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	
その他の手順																					
入院期間		◄	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	►
退院																				X	
来院	X																				X

S = スクリーニング；CI = 入院；F/U = 後観察のための来院又は電話調査.

a　スクリーニング期間は Day 1 の治験薬投与前の Day -28～Day -2.

b　被験者は Day 1 の治験薬投与前日 (Day -1) に治験実施医療機関から指示された時刻に治験実施医療機関に入院した.

c　Part 1 (フロセミド) では，各投与期の Day 1 の治験薬投与との間に 2 日間以上 (セフィデロコルが投与される投与期のセフィデロコル初回点滴静注開始時が基準) のウォッシュアウト期間を設けた.

d　安全性調査のための電話による有害事象の追跡調査は Day 15 [2 期の治験薬最終投与後 14 日 (+1 日)] に実施した．妊娠可能な女性被験者又は文書による卵管結紮で妊娠の可能性がない女性被験者のみ血清妊娠検査のために治験実施医療機関に再来院しなければならなかった.

e　入院手続きは Day 1 の治験薬投与前 24 時間以内に，治験実施医療機関への入院時に実施した.

f　症状に関わる身体所見は必要な場合のみ実施した.

g　身長測定はスクリーニング時にのみ実施した.

h　バイタルサイン測定には血圧 (収縮及び拡張)，心拍数，呼吸数及び体温が含まれる.

i　臨床検査用採血は 8 時間以上の絶食後に実施した．ただし，治験中止又は再検査の場合は必ずしも 8 時間以上の絶食を必要としなかった.

j　尿薬物，アルコール及びコチニン/ニコチン検査.

k　FSH レベル測定用採血は女性被験者の閉経状態を確認するために実施した.

l　血清妊娠検査 (妊娠可能な女性被験者又は文書による卵管結紮で妊娠の可能性がない女性被験者の場合).

m　投与順の割付けに基づいて，Treatment A：フロセミド 20 mg 単独投与；Treatment B：セフィデロコル 2 g を 8 時間毎に 3 時間かけて計 3 回点滴静注し，初回投与時にはフロセミド 20 mg と併用投与．セフィデロコルが投与されない投与期では，血漿中セフィデロコル濃度の薬物動態評価用採血は実施しなかった.

[出典：R2115 試験 CSR Table 9-5]

表 2.7.6.6-3　Part 2 の観察・検査項目及び実施時期

Day	S[a]	投与 1 及び 2 期[c]																						F/U[d]
	-28 ～-2	CI[b] -1	1																	2			3	16
点滴静注開始からの時間			投与前	0	0.5	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	8	10	11	12	16	19	24	32	40	48	
管理上の手順																								
文書同意	X																							
選択/除外基準	X	X[e]																						
被験者特性	X																							
病歴	X																							
併用治療調査	◄――――――

Day	S[a]	投与 1 及び 2 期[c]																						F/U[d]
	-28 ～-2	CI[b] -1	1																	2			3	16
点滴静注開始からの時間			投与前	0	0.5	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	8	10	11	12	16	19	24	32	40	48	
薬物動態の評価																								
セフィデロコル濃度測定用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X		X	X		X	
メトホルミン濃度測定用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X		X	
その他の手順																								
入院期間		◄																					►	
退院																							X	
来院	X																							X

S＝ スクリーニング；CI＝ 入院；F/U＝ 後観察のための来院又は電話調査.

a　スクリーニング期間は Day 1 の治験薬投与前の Day -28～Day -2.

b　被験者は Day 1 の治験薬投与前日 (Day -1) に治験実施医療機関から指示された時刻に治験実施医療機関に入院した.

c　各投与期の Day 1 の治験薬投与との間に 6 日間以上 (セフィデロコルが投与される投与期のセフィデロコル初回点滴静注開始時が基準) のウォッシュアウト期間を設けた.

d　安全性調査のための電話による有害事象の追跡調査は Day 16 [2 期の治験薬最終投与後 14 日 (+1 日)] に実施した．妊娠可能な女性被験者又は文書による卵管結紮で妊娠の可能性がない女性被験者のみ血清妊娠検査のために治験実施医療機関に再来院しなければならなかった.

e　入院手続きは Day 1 の治験薬投与前 24 時間以内に，治験実施医療機関への入院時に実施した.

f　症状に関わる身体所見は必要な場合のみ実施した.

g　身長測定はスクリーニング時にのみ実施した.

h　バイタルサイン測定には血圧 (収縮及び拡張)，心拍数，呼吸数及び体温が含まれる.

i　臨床検査用採血は 8 時間以上の絶食後に実施した．ただし，治験中止又は再検査の場合は必ずしも 8 時間以上の絶食を必要としなかった.

j　尿薬物，アルコール及びコチニン/ニコチン検査.

k　FSH レベル測定用採血は女性被験者の閉経状態を確認するために実施した.

l　血清妊娠検査 (妊娠可能な女性被験者又は文書による卵管結紮で妊娠の可能性がない女性被験者の場合).

m　投与順の割付けに基づいて，Treatment C：メトホルミン 1000 mg 単独投与；Treatment D：セフィデロコル 2 g を 8 時間毎に 3 時間かけて計 6 回点滴静注し，初回投与時にはメトホルミン 1000 mg と併用投与.

[出典：R2115 試験 CSR Table 9-6]

表 2.7.6.6-4　Part 3 の観察・検査項目及び実施時期

Day	S[a]	投与 1 及び 2 期[c]																										F/U[d]
		CI[b]																										
	-28～-2	-1	1																		2			3			4	17
点滴静注開始からの時間			投与前	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	8	10	11	12	16	19	24	32	40	48	56	64	72	
管理上の手順																												
文書同意	X																											
選択/除外基準	X	X[e]																										
被験者特性	X																											
病歴	X																											
併用治療調査	◀――――――

Day	S[a]	投与 1 及び 2 期[c]																											F/U[d]
		CI[b]																											
	-28～-2	-1	1																		2			3			4	17
点滴静注開始からの時間			投与前	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	8	10	11	12	16	19	24	32	40	48	56	64	72	
治験薬の投与																													
セフィデロコル[m]				←						→					←		→		←	→	X	X	X	X	X	X		
ロスバスタチン[m]				X																									
薬物動態の評価																													
セフィデロコル濃度測定用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X		X	X		X			X		
ロスバスタチン濃度測定用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X		X			X		
その他の手順																													
入院期間		←																		→									
退院																												X	
来院	X																												X

S = スクリーニング；CI = 入院；F/U = 後観察のための来院又は電話調査.

a　スクリーニング期間は Day 1 の治験薬投与前の Day -28～Day -2.

b　被験者は Day 1 の治験薬投与前日 (Day -1) に治験実施医療機関から指示された時刻に治験実施医療機関に入院した.

c　Part 3 (ロスバスタチン) では，各投与期の Day 1 の治験薬投与との間に 6 日間以上 (セフィデロコルが投与される投与期のセフィデロコル初回点滴静注開始時が基準) のウォッシュアウト期間を設けた.

d　安全性調査のための電話による有害事象の追跡調査は Day 17 [2 期の治験薬最終投与後 14 日 (+1 日)] に実施した．妊娠可能な女性被験者又は文書による卵管結紮で妊娠の可能性がない女性被験者のみ血清妊娠検査のために治験実施医療機関に再来院しなければならなかった.

e　入院手続きは Day 1 の治験薬投与前 24 時間以内に，治験実施医療機関への入院時に実施した.

f　症状に関わる身体所見は必要な場合のみ実施した.

g　身長測定はスクリーニング時にのみ実施した.

h　バイタルサイン測定には血圧 (収縮及び拡張)，心拍数，呼吸数及び体温が含まれる.

i　臨床検査用採血は 8 時間以上の絶食後に実施した．ただし，治験中止又は再検査の場合は必ずしも 8 時間以上の絶食を必要としなかった.

j　尿薬物，アルコール及びコチニン/ニコチン検査.

k　FSH レベル測定用採血は女性被験者の閉経状態を確認するために実施した.

l 血清妊娠検査 (妊娠可能な女性被験者又は文書による卵管結紮で妊娠の可能性がない女性被験者の場合).
m 投与順の割付けに基づいて，Treatment E：ロスバスタチン 10 mg 単独投与；Treatment F：セフィデロコル 2g を 8 時間毎に 3 時間かけて計 9 回点滴静注し，初回投与時にはロスバスタチン 10 mg と併用投与.

[出典：R2115 試験 CSR Table 9-7]

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

Part 1 では 12 例が登録され，全例が治験を完了した.

Part 2 では始めに 12 例が登録された．この 12 例のうち 1 例 (被験者番号 [redacted]) が 1 期のメトホルミン単独投与後 (Treatment C) に追跡不能になり，2 期には参加しなかった．そのため，新たに 1 例の被験者が登録された．当該被験者及びその他の被験者は治験を完了した.

Part 3 では始めに 12 例が登録された．この 12 例のうち 1 例が 1 期のロスバスタチンとセフィデロコル併用投与後 (Treatment F) に治験実施計画書からの重大な逸脱 (薬物検査で陽性) で治験を中止し，2 期には参加しなかった．そのため，新たに 1 例の被験者が登録された．当該被験者及びその他の被験者は治験を完了した.

(2) 被験者特性

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.6-5 に示す.

Part 1 で Treatment A 及び B を実施した 12 例の平均年齢は 37.3 歳，男性が 10 例，女性が 2 例であった.

Part 2 で Treatment C を実施した 13 例の平均年齢は 35.4 歳であり，男性が 10 例，女性が 3 例であった．Treatment D を実施した 12 例の平均年齢は 35.3 歳であり，男性が 9 例，女性が 3 例であった.

Part 3 で Treatment E を実施した 12 例の平均年齢は 36.3 歳であり，男性が 8 例，女性が 4 例であった．Treatment F を実施した 13 例の平均年齢は 35.7 歳であり，男性が 9 例，女性が 4 例であった.

表 2.7.6.6-5 人口統計学的及びその他の特性

	Part 1		Part 2		Part 3		All Subjects
Variable/Status	Treatment A (N=12)	Treatment B (N=12)	Treatment C (N=13)	Treatment D (N=12)	Treatment E (N=12)	Treatment F (N=13)	(N=38)
Age (years)							
n	12	12	13	12	12	13	38
Mean (SD)	37.3 (8.02)	37.3 (8.02)	35.4 (10.41)	35.3 (10.86)	36.3 (9.84)	35.7 (9.63)	36.1 (9.22)
Median (min, max)	35.5 (24, 50)	35.5 (24, 50)	37.0 (18, 49)	36.5 (18, 49)	36.0 (23, 50)	33.0 (23, 50)	35.5 (18, 50)
Sex							
Male	10 (83.33%)	10 (83.33%)	10 (76.92%)	9 (75.00%)	8 (66.67%)	9 (69.23%)	29 (76.32%)
Female	2 (16.67%)	2 (16.67%)	3 (23.08%)	3 (25.00%)	4 (33.33%)	4 (30.77%)	9 (23.68%)
Female Reproductive Status*							
Tubal Ligation Only	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (50.00%)	2 (50.00%)	2 (22.22%)
Surgically Sterile	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (33.33%)	1 (33.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (11.11%)
Childbearing Potential	2 (100.0%)	2 (100.0%)	2 (66.67%)	2 (66.67%)	2 (50.00%)	2 (50.00%)	6 (66.67%)
Race							
Black or African American	2 (16.67%)	2 (16.67%)	2 (15.38%)	2 (16.67%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (10.53%)
White	10 (83.33%)	10 (83.33%)	11 (84.62%)	10 (83.33%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	34 (89.47%)
Ethnicity							
Hispanic or Latino	11 (91.67%)	11 (91.67%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	37 (97.37%)
Not Hispanic or Latino	1 (8.33%)	1 (8.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (2.63%)
Height (cm)							
n	12	12	13	12	12	13	38
Mean (SD)	171.27 (6.350)	171.27 (6.350)	167.78 (4.960)	167.59 (5.130)	167.79 (9.780)	168.58 (9.780)	169.15 (7.290)
Median	170.75	170.75	170.00	168.75	168.65	169.30	170.00
(min, max)	(162.5, 182.0)	(162.5, 182.0)	(159.0, 173.5)	(159.0, 173.5)	(150.2, 183.0)	(150.2, 183.0)	(150.2, 183.0)
Weight (kg)							
n	12	12	13	12	12	13	38
Mean (SD)	78.85 (7.220)	78.85 (7.220)	72.65 (10.470)	72.07 (10.710)	76.02 (7.430)	77.38 (8.650)	76.23 (9.090)
Median	78.10	78.10	77.00	75.45	75.45	78.00	78.05
(min, max)	(69.3, 97.6)	(69.3, 97.6)	(49.6, 85.1)	(49.6, 85.1)	(65.6, 86.7)	(65.6, 93.8)	(49.6, 97.6)
BMI (kg/m^2)							
n	12	12	13	12	12	13	38
Mean (SD)	26.88 (1.950)	26.88 (1.950)	25.72 (2.930)	25.56 (3.000)	27.07 (2.290)	27.26 (2.310)	26.61 (2.470)
Median	26.65	26.65	26.70	26.65	27.60	27.70	26.90
(min, max)	(23.6, 30.0)	(23.6, 30.0)	(19.4, 29.4)	(19.4, 29.4)	(21.0, 29.1)	(21.0, 29.6)	(19.4, 30.0)

Note:

[Treatment A: 20 mg furosemide fasted; Treatment B: 20 mg furosemide + 2 g S-649266 fasted]
[Treatment C: 1000 mg metformin fasted; Treatment D: 1000 mg metformin + 2 g S-649266 fasted]
[Treatment E: 10 mg rosuvastatin fasted; Treatment F: 10 mg rosuvastatin + 2 g S-649266 fasted]
[N: The number of subjects in safety population by the study treatment(s)]
*The denominator is the female in the safety population by the study treatment(s)

[出典：R2115 試験 CSR Table 14.1.2]

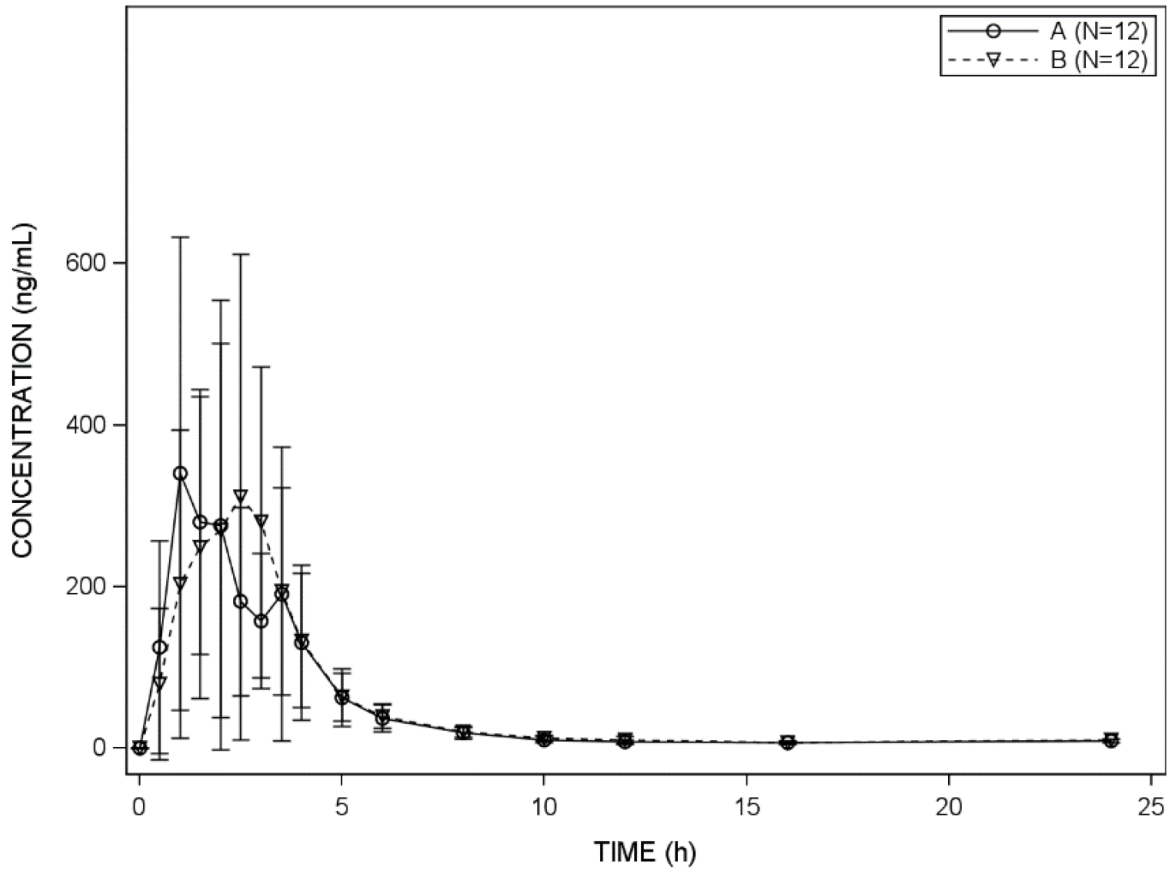
2.7.6.6.2.2 薬物動態

(1) Part 1

健康成人でのフロセミド単独投与時 (Treatment A) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment B) の血漿中フロセミド濃度の算術平均値 (±SD) の推移を図 2.7.6.6-1 に，フロセミドの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-6 に，フロセミドの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.6-7 に示す.

フロセミド単独投与時とセフィデロコル併用投与時で変動が大きかったものの，いずれの投与においてもフロセミドは速やかに吸収された．両投与のフロセミドの血漿中濃度推移は投与後 4 時間でほぼ一致した．フロセミドの薬物動態パラメータの算術平均値 (SD) は，フロセミド単独投与時とセフィデロコル併用投与時で類似していた．フロセミドの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均比 (併用/単独，%) (90% CI) は，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ でそれぞれ 100.38 (70.86, 142.20)，100.60 (87.83, 115.24) 及び 91.69 (72.78, 115.52) であった．フロセミド単独投与時とセフィデロコル併用投与時の間で，フロセミド曝露量の差は小さく，臨床的に意味のある差ではないと考えられた.

図 2.7.6.6-1　健康成人でのフロセミド単独投与時 (Treatment A) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment B) の血漿中フロセミド濃度の算術平均値 (± SD) の推移



Treatment A: Administration of a single 20-mg dose of furosemide;
Treatment B: Co-administration of a single 20-mg dose of furosemide with a 2-g dose of cefiderocol (3-hour intravenous infusion), given q8h for a total of 3 doses.　[出典：R2115 試験 CSR Figure 11-1]

表 2.7.6.6-6　健康成人でのフロセミド単独投与時 (Treatment A) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment B) のフロセミドの血漿中薬物動態パラメータの要約

	Furosemide Alone (Treatment A)			Co-administration of Furosemide + Cefiderocol (Treatment B)		
PK Parameters	N	Mean	SD	N	Mean	SD
C_{max}, ng/mL	12	553	256	12	528	225
T_{max}, hr	12	1.50 (1.00, 3.50)		12	2.00 (1.00, 3.50)	
$AUC_{0\text{-last}}$, ng·hr/mL	12	1058	311.9	12	1087	376.6
$AUC_{0\text{-inf}}$, ng·hr/mL	10[a]	1128	309.9	11[a]	1052	312.6
$t_{1/2,\,z}$, hr	10[a]	2.52	0.719	11[a]	3.20	1.21
λ_z, 1/hr	10[a]	0.2979	0.0913	11[a]	0.2522	0.1151
CL/F, L/hr	10[a]	18.8	4.68	11[a]	20.9	7.39
V_z/F, L	10[a]	68.2	24.7	11[a]	100	56.5

[a] $AUC_{0\text{-inf}}$, λ_z, $t_{1/2,\,z}$, CL/F, and V_z/F were excluded from the statistical analysis for 2 and 1 subjects in Treatments A and B, respectively, due to the adjusted $R^2 < 0.80$;
T_{max}: Presented as Median (Minimum, Maximum); N: The number of non-missing observations; Mean: Arithmetic mean; SD: Standard deviation.　[出典：R2115 試験 CSR Table 11-1]

表 2.7.6.6-7　健康成人でのフロセミド単独投与時 (Treatment A) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment B) のフロセミドの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較

	Furosemide Alone (Treatment A)		Co-administration of Furosemide + Cefiderocol (Treatment B)		(Co-administration of Furosemide + Cefiderocol)/ Furosemide Alone (Treatment B/A)
PK Parameters	N	Geometric Mean	N	Geometric Mean	GMR (90% CI)
C_{max}†, ng/mL	12	488	12	490	100.38 (70.86, 142.20)
$AUC_{0\text{-}last}$†, ng·hr/mL	12	1019	12	1025	100.60 (87.83, 115.24)
$AUC_{0\text{-}inf}$†, ng·hr/mL	10[a]	1087	11[a]	996.8	91.69 (72.78, 115.52)

[a] $AUC_{0\text{-}inf}$, λ_z, $t_{1/2,\,z}$, CL/F, and V_z/F were excluded from the statistical analysis for two (2) and one (1) subjects in Treatment A and B, respectively, due to the adjusted $R^2 < 0.80$;

† Back-transformed least-squares mean ratio and its 90% confidence interval from ANOVA model performed on log-transformed values;

GMR=Geometric least-squares mean ratio; CI=Confidence interval;
GMR and 90% CI were reported as percentage.

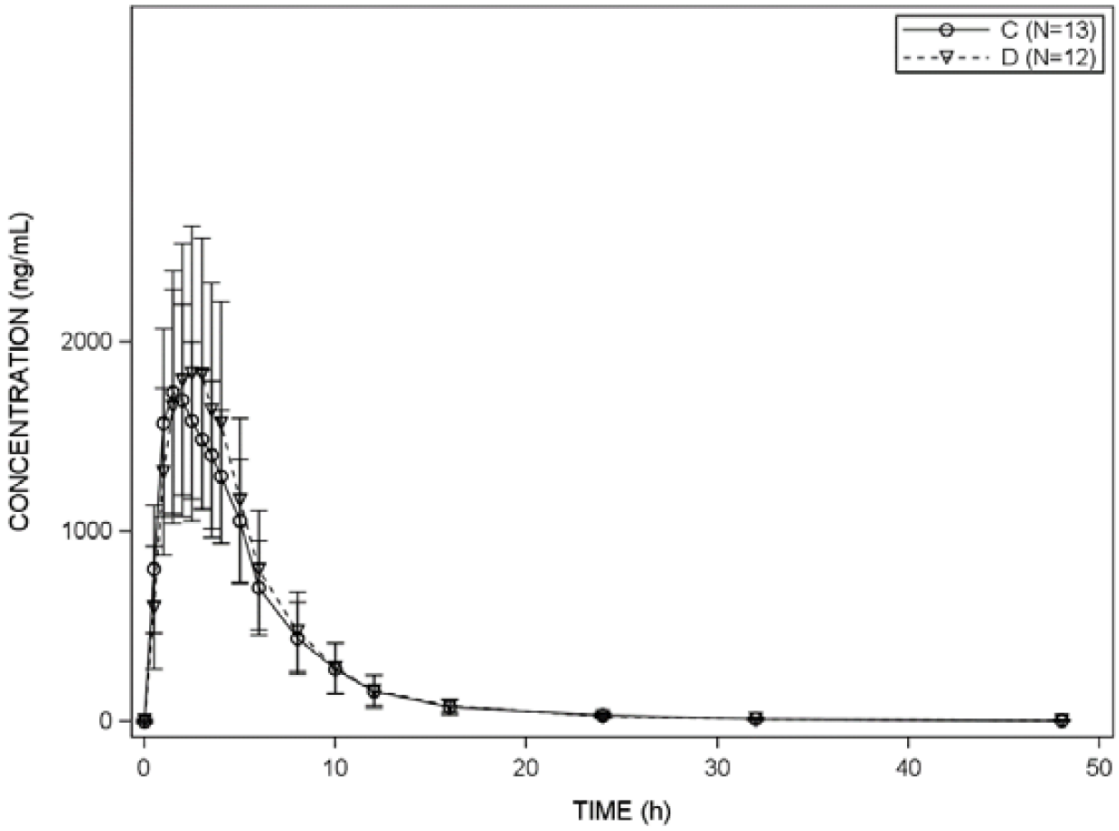
[出典：R2115 試験 CSR Table 11-2]

(2)　Part 2

健康成人でのメトホルミン単独投与時 (Treatment C) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment D) の血漿中メトホルミン濃度の算術平均値 (± SD) の推移を図 2.7.6.6-2 に，メトホルミンの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-8 に，メトホルミンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.6-9 に示す.

メトホルミン単独投与時とセフィデロコル併用投与時のいずれの投与においても，メトホルミンは速やかに吸収された．セフィデロコル併用投与時の T_{max} はメトホルミン単独投与時と比較してわずかに遅かった．メトホルミンの薬物動態パラメータの算術平均値 (SD) は，メトホルミン単独投与時とセフィデロコル併用投与時で類似していた．メトホルミンの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均比 (併用/単独，%) (90% CI) は，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ でそれぞれ 108.58 (92.16, 127.93)，103.65 (93.35, 115.09) 及び 103.37 (93.23, 114.61) であった．メトホルミン単独投与時とセフィデロコル併用投与時の間で，メトホルミン曝露量の差は小さく，臨床的に意味のある差ではないと考えられた.

図 2.7.6.6-2 健康成人でのメトホルミン単独投与時 (Treatment C) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment D) の血漿中メトホルミン濃度の算術平均値 (± SD) の推移



Treatment C: Administration of a single 1000-mg dose of metformin;
Treatment D: Co-administration of a single 1000-mg dose of metformin with a 2-g dose of cefiderocol (3-hour intravenous infusion), given q8h for a total of 6 doses.

[出典：R2115 試験 CSR Figure 11-3]

表 2.7.6.6-8 健康成人でのメトホルミン単独投与時 (Treatment C) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment D) のメトホルミンの血漿中薬物動態パラメータの要約

	Metformin Alone (Treatment C)			Co-administration of Metformin and Cefiderocol (Treatment D)		
PK Parameters	N	Mean	SD	N	Mean	SD
C_{max}, ng/mL	13	1870	576	12	2060	719
T_{max}, hr	13	1.50 (1.00, 3.50)		12	2.25 (1.00, 4.00)	
$AUC_{0\text{-last}}$, ng·hr/mL	13	10920	2930	12	11630	3873
$AUC_{0\text{-inf}}$, ng·hr/mL	13	11050	2885	12	11730	3855
$t_{1/2,\,z}$, hr	13	11.6	8.07	12	9.23	3.91
λ_z, 1/hr	13	0.0805	0.0361	12	0.0852	0.0286
CL/F, L/hr	13	96.9	27.4	12	93.5	29.2
V_z/F, L	13	1690	1360	12	1250	663

T_{max}: Median (Minimum, Maximum); N: The number of non-missing observations; Mean: Arithmetic mean;
SD: Standard deviation.

[出典：R2115 試験 CSR Table 11-3]

表 2.7.6.6-9　健康成人でのメトホルミン単独投与時 (Treatment C) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment D) のメトホルミンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較

	Metformin Alone (Treatment C)		Co-administration of Metformin and Cefiderocol (TreatmentD)		(Coadministration of Metformin and Cefiderocol)/ Metformin Alone (Treatment D/C)
PK Parameters	N	Geometric Mean	N	Geometric Mean	GMR (90% CI)
C_{max}†, ng/mL	13	1790	12	1940	108.58 (92.16, 127.93)
$AUC_{0\text{-}last}$†, ng·hr/mL	13	10570	12	10950	103.65 (93.35, 115.09)
$AUC_{0\text{-}inf}$†, ng·hr/mL	13	10710	12	11070	103.37 (93.23, 114.61)

† Back-transformed least-squares mean ratio and its 90% confidence interval least squares mean and confidence interval from ANOVA model performed on log-transformed values;

N: The number of non-missing observations; GMR=Geometric least-squares mean ratio; CI=Confidence interval;
GMR and 90% CI were reported as percentage.

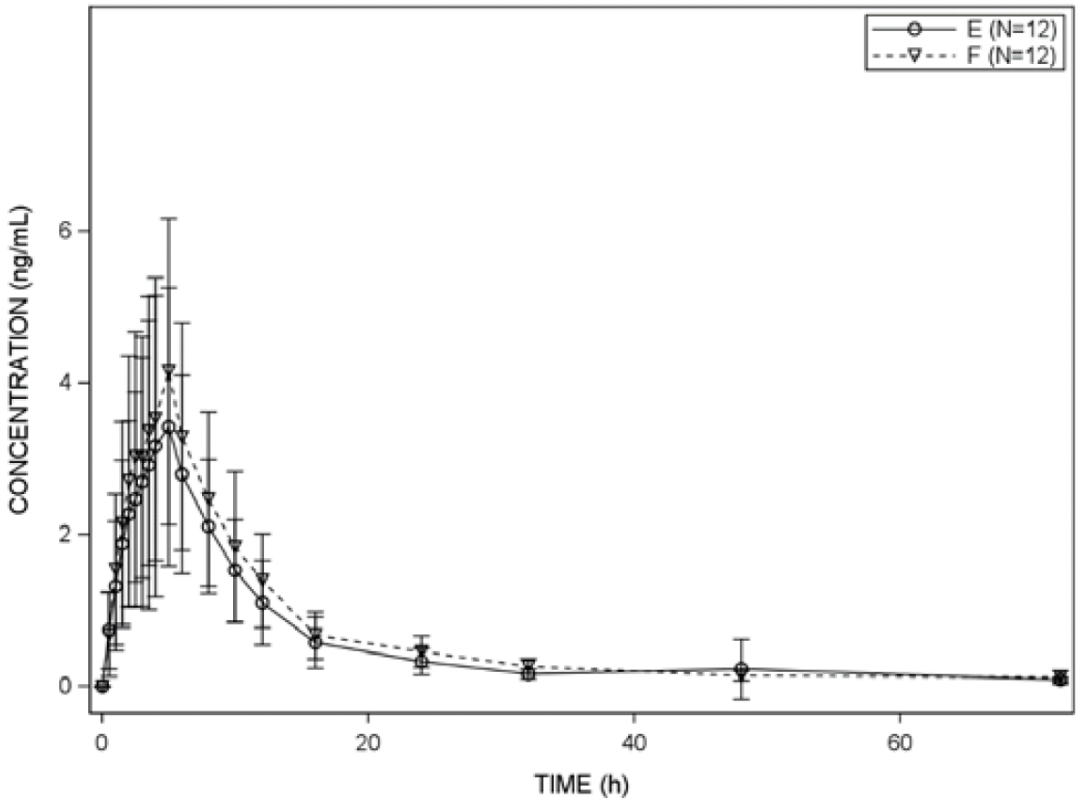
[出典：R2115 試験 CSR Table 11-4]

(3)　Part 3

健康成人でのロスバスタチン単独投与時 (Treatment E) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment F) の血漿中ロスバスタチン濃度の算術平均値 (± SD) の推移を図 2.7.6.6-3 に，ロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-10 に，ロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.6-11 に示す.

ロスバスタチンの血漿中濃度推移はロスバスタチン単独投与時とセフィデロコル併用投与時でほぼ一致した．ロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの算術平均値 (SD) は，ロスバスタチン単独投与時とセフィデロコル併用投与時で類似していた．ロスバスタチンの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均比 (併用/単独，%) (90% CI) は，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ でそれぞれ 127.87 (111.70, 146.37)，124.30 (109.99, 140.47) 及び 120.80 (107.83, 135.32) であった．セフィデロコル併用投与時は，ロスバスタチン単独投与時と比べて C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ がそれぞれ 28%，24%及び 21%増大したが，セフィデロコル併用投与時のロスバスタチン曝露量の増大は，臨床的に意味のある差ではないと考えられた.

図 2.7.6.6-3 健康成人でのロスバスタチン単独投与時 (Treatment E) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment F) の血漿中ロスバスタチン濃度の算術平均値 (± SD) の推移



Treatment E: Administration of a single 10-mg dose of rosuvastatin;
Treatment F: Co-administration of a single 10-mg dose of rosuvastatin with a 2-g dose of cefiderocol (3-hour intravenous infusion), given q8h for a total of 9 doses. [出典：R2115 試験 CSR Figure 11-5]

表 2.7.6.6-10 健康成人でのロスバスタチン単独投与時 (Treatment E) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment F) のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約

	Rosuvastatin Alone (Treatment E)			Co-administration of Rosuvastatin and Cefiderocol (Treatment F)		
PK Parameters	N	Mean	SD	N	Mean	SD
C_{max}, ng/mL	12	3.49	1.82	12[b]	4.31	2.01
T_{max}, hr	12	5.00 (2.00, 6.00)		12[b]	5.00 (2.00, 5.00)	
$AUC_{0\text{-last}}$, ng·hr/mL	12	38.78	17.31	12[b]	45.42	20.74
$AUC_{0\text{-inf}}$, ng·hr/mL	10[a]	41.11	17.99	12[b]	49.28	24.30
$t_{1/2,\,z}$, hr	10[a]	15.2	7.72	12[b]	18.5	11.0
λ_z, 1/hr	10[a]	0.0575	0.0282	12[b]	0.0465	0.0191
CL/F, L/hr	10[a]	274	83.6	12[b]	237	87.2
V_z/F, L	10[a]	5920	3580	12[b]	5810	2760

[a] $AUC_{0\text{-inf}}$, λ_z, $t_{1/2,\,z}$, CL/F, and V_z/F were excluded from the statistical analysis for 2 subjects in Treatment E due to the adjusted $R^2 < 0.80$;

[b] All parameters were excluded from the statistical analysis for 1 subject in Treatment F due to the predose value greater than 5% of C_{max};

T_{max}: Median (Minimum, Maximum); N: The number of non-missing observations; Mean: Arithmetic mean;
SD: Standard deviation. [出典：R2115 試験 CSR Table 11-5]

表 2.7.6.6-11 健康成人でのロスバスタチン単独投与時 (Treatment E) とセフィデロコル併用投与時 (Treatment F) のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較

	Rosuvastatin Alone (Treatment E)		Co-administration of Rosuvastatin and Cefiderocol (Treatment F)		Co-administration of Rosuvastatin and Cefiderocol/ Rosuvastatin Alone (Treatment F/E)
PK Parameters	N	Geometric Mean	N	Geometric Mean	GMR (90% CI)
C_{max}†, ng/mL	12	3.12	12[b]	3.99	127.87 (111.70, 146.37)
$AUC_{0\text{-}last}$†, ng·hr/mL	12	35.42	12[b]	44.02	124.30 (109.99, 140.47)
$AUC_{0\text{-}inf}$†, ng·hr/mL	10[a]	38.13	12[b]	46.06	120.80 (107.83, 135.32)

[a] $AUC_{0\text{-}inf}$, λ_z, $t_{1/2,z}$, CL/F, and V_z/F were excluded from the statistical analysis for 2 subjects in Treatment E due to the adjusted $R^2 < 0.80$;

[b] All parameters were excluded from the statistical analysis for 1 subject in Treatment F due to the predose value greater than 5% of C_{max};

† Back-transformed least-squares mean ratio and its 90% confidence interval from ANOVA model performed on log-transformed values;

N: The number of non-missing observations; GMR=Geometric least-squares mean ratio; CI=Confidence interval;
GMR and 90% CI were reported as percentage.

[出典：R2115 試験 CSR Table 11-6]

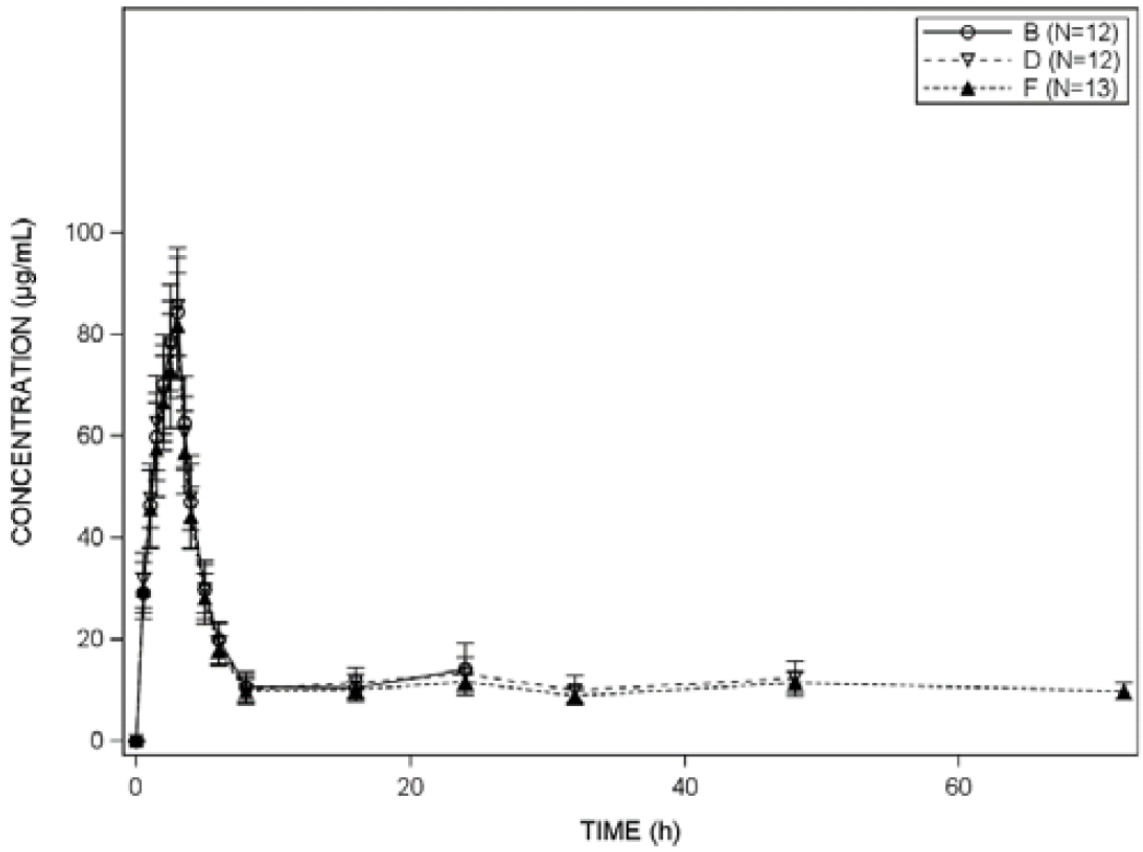
(4) セフィデロコルの薬物動態

健康成人でのセフィデロコルとフロセミド (Treatment B), メトホルミン (Treatment D) 又はロスバスタチン (Treatment F) との併用投与時の血漿中セフィデロコル濃度の算術平均値 (± SD) の推移を図 2.7.6.6-4 に，セフィデロコルの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-12 に示す.

セフィデロコルの平均血漿中濃度推移はフロセミド，メトホルミン又はロスバスタチンとの併用投与時で一致した.

セフィデロコルの血漿中薬物動態パラメータは，フロセミド (Part 1)，メトホルミン (Part 2) 及びロスバスタチン (Part 3) との併用投与時の C_{max} [算術平均値 (SD)] でそれぞれ 84.6 (12.7), 85.7 (9.12) 及び 81.6 (10.4) µg/mL，T_{max} [中央値 (最小値，最大値)] でそれぞれ 2.95 (2.50, 2.98), 2.95 (2.50, 3.03) 及び 2.95 (2.95, 2.95) hr 並びに $AUC_{0\text{-}8}$ [算術平均値 (SD)] でそれぞれ 317.8 (46.25)，317.8 (29.98) 及び 299.6 (37.51) µg hr/mL であり，セフィデロコルの全身曝露量は投与群間で類似していた.

図 2.7.6.6-4 健康成人でのセフィデロコルとフロセミド (Treatment B), メトホルミン (Treatment D) 又はロスバスタチン (Treatment F) との併用投与時の血漿中セフィデロコル濃度の算術平均値 (± SD) の推移



Treatment B: Co-administration of a single 20-mg dose of furosemide with a 2-g dose of cefiderocol (3 hour intravenous infusion), given q8h for a total of 3 doses;
Treatment D: Co-administration of a single 1000-mg dose of metformin with a 2-g dose of cefiderocol (3 hour intravenous infusion), given q8h for a total of 6 doses;
Treatment F: Co-administration of a single 10-mg dose of rosuvastatin with a 2-g dose of cefiderocol (3 hour intravenous infusion), given q8h for a total of 9 doses.

[出典：R2115 試験 CSR Figure 11-7]

表 2.7.6.6-12 健康成人でのセフィデロコルとフロセミド (Treatment B), メトホルミン (Treatment D) 又はロスバスタチン (Treatment F) との併用投与時のセフィデロコルの血漿中薬物動態パラメータの要約

	Co-administration of Furosemide and Cefiderocol (Treatment B)			Co-administration of Metformin and Cefiderocol (Treatment D)			Co-administration of Rosuvastatin and Cefiderocol (Treatment F)		
PK Parameters	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
C_{max}, µg/mL	12	84.6	12.7	12	85.7	9.12	13	81.6	10.4
T_{max}, hr	12	2.95 (2.50, 2.98)		12	2.95 (2.50, 3.03)		13	2.95 (2.95, 2.95)	
AUC_{0-8}, µg·hr/mL	12	317.8	46.25	12	317.8	29.98	13	299.6	37.51

T_{max}: Median (Minimum, Maximum); N: The number of non-missing observations; Mean: Arithmetic mean;
SD: Standard deviation. [出典：R2115 試験 CSR Table 11-7]

2.7.6.6.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象発現率を表 2.7.6.6-13 に示す.

Part 1 (フロセミド単独投与時とセフィデロコル併用投与時) 及び Part 2 (メトホルミン単独投与時とセフィデロコル併用投与時) では有害事象は発現しなかった.

Part 3 (ロスバスタチン単独投与時とセフィデロコル併用投与時) 全体では，13 例中 3 例 (23.08%) に 5 件の有害事象が発現した．ロスバスタチン単独投与時 (Treatment E) では，12 例中 1 例 (8.33%) に 1 件の頭痛が発現した．セフィデロコル併用投与時 (Treatment F) では 13 例中 3 例 (23.08%) に 4 件の有害事象が発現した．Treatment F の有害事象の内訳は，悪心及び浮動性めまいが各 1 件，機械的静脈炎が 2 件であった．機械的静脈炎を発現した 2 例のうち 1 例は上記の Treatment E でも頭痛を発現していた.

ロスバスタチン及びセフィデロコル併用投与時 (Treatment F) で同じ被験者に発現した悪心及び浮動性めまいは，治験責任医師によって治験薬との関連ありと判断された.

Part 3 で認められた 5 件の有害事象の重症度はすべて軽度であった.

表 2.7.6.6-13 有害事象発現率

	Part 3								
	Treatment E (N=12)			Treatment F (N=13)			All Subjects (N=38)		
	Event	Subject		Event	Subject		Event	Subject	
System Organ Class/ Preferred Term	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)
All body systems									
----Total	1	1	(8.33%)	4	3	(23.08%)	5	3	(7.89%)
胃腸障害									
----Total	0	0	(0%)	1	1	(7.69%)	1	1	(2.63%)
悪心	0	0	(0%)	1	1	(7.69%)	1	1	(2.63%)
神経系障害									
----Total	1	1	(8.33%)	1	1	(7.69%)	2	2	(5.26%)
浮動性めまい	0	0	(0%)	1	1	(7.69%)	1	1	(2.63%)
頭痛	1	1	(8.33%)	0	0	(0%)	1	1	(2.63%)
血管障害									
----Total	0	0	(0%)	2	2	(15.38%)	2	2	(5.26%)
静脈炎	0	0	(0%)	2	2	(15.38%)	2	2	(5.26%)

MedDRA/ver.19.1

[出典：R2115 試験 CSR Table 12-1]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

(3) 臨床検査

臨床検査で臨床的に異常な所見は認められなかった.

(4) バイタルサイン及び心電図

心電図検査又はバイタルサインで臨床的に異常な所見は認められなかった.

(5) 身体所見

Part 1，2 及び 3 の各投与期 (1 及び 2 期) で，いずれの被験者においても退院前に新たな身体所見は認められなかった.

2.7.6.6.3 結論

<Part 1>

- OAT1 及び OAT3 の基質であるフロセミドの薬物動態はセフィデロコルとの併用投与によって臨床的に意味のある変化を示さなかった．この結果から，セフィデロコルは OAT1 及び OAT3 の他の基質の薬物動態にも影響を及ぼさないことが示唆された.
- 健康成人において，フロセミド 20 mg の単独投与又はセフィデロコルとの併用投与は全般的に安全であり良好な忍容性を示した.

<Part 2>

- OCT1，OCT2 及び MATE2-K の基質であるメトホルミンの薬物動態はセフィデロコル併用投与によって臨床的に意味のある変化を示さなかった．この結果から，セフィデロコルは OCT1，OCT2 及び MATE2-K の他の基質の薬物動態にも影響を及ぼさないことが示唆された.
- 健康成人において，メトホルミン 1000 mg の単独投与又はセフィデロコルとの併用投与は全般的に安全であり良好な忍容性を示した.

<Part 3>

- OATP1B3 の基質であるロスバスタチンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，セフィデロコル併用投与時でロスバスタチン単独投与時と比較してそれぞれ 28%，24%及び 21%増大した．セフィデロコル併用投与時のロスバスタチン曝露量の増大は臨床的に意味のあるものではないと判断された．この結果から，セフィデロコルは他の OATP1B3 基質の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された.
- 健康成人において，ロスバスタチン 10 mg の単独投与又はセフィデロコルとの併用投与は全般的に安全であり良好な忍容性を示した.

2.7.6.7 Thorough QT/QTc 試験 (R2116 試験)

[添付資料 5.3.4.1-01]

2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.7-2 及び表 2.7.6.7-3 に示す.

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	R2116
目的	**Part 1：** 1. 主要目的 健康成人を対象にセフィデロコル 3 g 及び 4 g をそれぞれ 3 時間かけて単回点滴静注したときの安全性及び忍容性を評価する. 2. 副次目的 健康成人を対象にセフィデロコル 3 g 及び 4 g をそれぞれ 3 時間かけて単回点滴静注したときの薬物動態を評価する. **Part 2：** 1. 主要目的 健康成人を対象にセフィデロコル 2 g (臨床用量) 及び 4 g (臨床用量を超える用量) をそれぞれ 3 時間かけて単回点滴静注したときの Fridericia 式で補正した QT 間隔 (QTcF 間隔) への影響を評価する. 2. 副次目的 ● 健康成人を対象にその他の心電図パラメータ (心拍数，PR 間隔，RR 間隔及び QRS 間隔を含む) の変化を評価する. ● 健康成人を対象にセフィデロコル 2 g 及び 4 g をそれぞれ 3 時間かけて単回点滴静注したときの薬物動態を評価する. ● 健康成人を対象に本治験での QTcF 間隔への影響を検出するための評価方法の感度をモキシフロキサシンを陽性対照として確認する. ● 健康成人を対象にセフィデロコル 2 g 及び 4 g をそれぞれ 3 時間かけて単回点滴静注したときの安全性及び忍容性を評価する. 3. 探索的目的 セフィデロコルの薬物動態と QTcF 間隔の関係を線形モデルで解析する.
治験デザイン	本治験では Part 1 と Part 2 の 2 つのパートを設定した. **Part 1：** 単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験 被験者は Day 1 の治験薬投与前 28 日以内にスクリーニングを受け，Day −1 に治験実施医療機関へ入院した. Day 1 に被験者をセフィデロコル又はプラセボに 3:1 の割合で無作為に割り付け，8 時間以上の絶食下でセフィデロコル 3 g (A 群) 及び 4 g (B 群) 又はプラセボを 3 時間かけて単回点滴静注した. 絶食は点滴静注開始 4 時間後まで継続した. 治験薬は A 群から B 群の順番で投与し，B 群投与開始前に少なくとも 7 日間以上の間隔をあけることとした. B 群の治験薬投与開始より前に，治験責任医師及び治験依頼者による A 群のセフィデロコルの安全性及び忍容性の評価を実施した. A 群の投与後 7 日間 (Day 15 の追跡調査時のデータは含まず) の安全性及び忍容性が許容可能であった場合に B 群の治験薬投与を開始することとした.

項目	内容
	被験者は Day 2 の全ての治験手順の完了後に治験実施医療機関から退院した．Day 15 に追跡調査のための来院を実施した． Part 2 の開始前に，治験責任医師及び治験依頼者による B 群のセフィデロコルの安全性及び忍容性の評価を実施した．B 群の投与後 7 日間 (Day 15 の追跡調査時のデータは含まず) の安全性及び忍容性が許容可能であった場合に Part 2 を開始することとし，許容できなかった場合は Part 2 のセフィデロコルの臨床用量を超える用量を 4 g から 3 g へ減量することとした．Part 1 の両群の心電図，バイタルサイン，臨床検査及び有害事象を評価した結果，Part 2 の臨床用量を超える用量として 4 g を投与することは適切と考えられた． **Part 2：** 単一施設，無作為化，二重盲検 (セフィデロコルのみ)，プラセボ及び実薬対照，4 期クロスオーバー試験 被験者は第 1 期の Day 1 の治験薬投与前 28 日以内にスクリーニングを受け，Day −1 に治験実施医療機関へ入院した． 第 1 期の Day 1 に Williams 方格法により 4 つの投与期から構成される 4 つの投与順序群 (第 1 : ABDC，第 2 : BCAD，第 3 : CDBA 及び第 4 : DACB) のいずれかに被験者を無作為に割り付け，各投与期の Day 1 に以下の 4 用法のいずれかで投与した． 用法 A：二重盲検下でセフィデロコル 2 g を 3 時間かけて単回点滴静注 用法 B：二重盲検下でセフィデロコル 4 g を 3 時間かけて単回点滴静注 用法 C：二重盲検下でプラセボを 3 時間かけて単回点滴静注 用法 D：非盲検下でモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与 各投与期の治験薬投与の間に 5 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した． 被験者は各投与期の Day 2 の全ての治験手順の完了後に治験実施医療機関から退院した．第 4 期の Day 15 に追跡調査のための来院を実施した．
対象及び 組み入れ基準	1. 対象 健康成人 2. 選択基準 下記全ての選択基準を満たす者を対象とした． 1) 治験手順を理解し，文書同意が得られる者． 2) 全ての治験手順及び制限事項を遵守する能力がある者． 3) スクリーニング時に 18 歳以上 50 歳以下の男性又は女性． 4) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者． 5) 治験責任医師がスクリーニング時及び Day −1 の入院時の検査 (病歴，身体所見，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサインを含む) で医学的に健康と判断した者． 6) スクリーニング時及び Day −1 の入院時に以下の全ての基準を満たし，臨床的に問題となる心電図所見の既往又は合併がないと治験責任医師が判断した者． a 洞調律 b 心拍数が 40～100 bpm c QTcF 間隔が 450 msec 以下 d QRS 間隔が 110 msec 以下 e PR 間隔が 220 msec 以下 7) 避妊に関する以下の基準を満たす者． a 生殖能力がないか，Day 1 の治験薬投与から治験薬最終投与 90 日後まで適切な避妊法 (殺精子剤入りコンドーム等) を行うことに同意した男性 (Day 1 の治験薬投与から 4 ヵ月以上前に精管切除を受けていた場合は制限を設けなかった．Day 1 の治験薬投与前 4 ヵ月未満に精管切除を受けていた場合は，精管切除を受けていない場合と同じ制限を設けた)．手術の適切な記録を入手することとした． b Day 1 の治験薬投与から治験薬最終投与 90 日後まで精子提供を行わないことに同意する男性． c 以下の基準のいずれかに該当する妊娠の可能性がない女性： ● 閉経後の者 (12 ヵ月間月経がない 45 歳を超える女性，6 ヵ月間月経がな

項目	内容
	い 45 歳を超える女性で，卵胞刺激ホルモンの血清中濃度が> 40 mIU/mL の者又は子宮摘出の有無を問わない両側卵巣摘出後 6 週間経過している者). ● 子宮摘出又は両側卵巣摘出を受けていることを文書で確認できる者. ● 卵管結紮を受けていることを文書で確認できる者. ● 先天的に子宮がない者. d 妊娠の可能性がある女性の場合，スクリーニング時及び Day −1 の入院時の血清中 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピンによる妊娠検査が陰性で，Day −1 から追跡調査のための来院時まで性交を行わないか，二重バリア法による避妊を行うことに同意する者又はスクリーニング時に非ホルモン性子宮内避妊器具を留置することに同意する者. 3. 除外基準 下記のいずれかの基準に該当する者は除外した. 1) 法的に同意が得られる年齢未満の者. 2) 精神的又は法的に治験参加が困難な者．また，スクリーニング時に情緒に重大な問題が認められるか，治験期間中に問題が予想される者. 3) 治験責任医師により本治験の参加に不適当 (本治験データの品質を損なう，本治験の完了又は参加を妨げる等) と判断された臨床的に問題となる身体的状態，精神的状態又は疾患 (急性又は慢性) を有する者. 4) 治験責任医師により本治験の参加に不適当と判断された症状を伴う臨床的に問題となる内分泌，肝臓，腎臓，血液，肺，心血管系，胃腸，泌尿器，免疫又は神経の障害の合併又は既往がある者. 5) 治験責任医師により本治験の参加に不適当と判断された薬物治療，食事制限，理学的療法，及び/又はその他の定期的な治療を必要とする慢性疾患を有する者. 6) 臨床的に問題となる胃腸機能の異常を来す胃腸の手術歴 (胃又は腸の切除等) のある者. 7) 癌の既往を有するか，合併している者 (基底細胞癌の既往を除く). 8) 臨床的に問題となる複合アレルギー及び/又は高度のアレルギー (例：食品，薬物，ラテックスアレルギー) の既往を有するか，食品，処方薬又は非処方薬 (市販薬) に対するアナフィラキシー反応又は臨床的に問題となる不耐容が認められた者 (季節性アレルギーを有する者は本治験に参加可能). 9) 以下の既往を有するか，合併している者. a トルサード・ド・ポアントの危険因子 (心不全，心筋症，QT 延長症候群又はブルガダ症候群の家族歴等). b 原因不明の失神，洞不全症候群，第二度又は第三度房室ブロック，心筋梗塞，肺うっ血，不整脈，狭心症，QT 間隔延長，伝導障害等. 10) スクリーニング時の座位血圧が 90/40 mmHg 未満又は 140/90 mmHg 超の者. 11) スクリーニング時の Cockcroft-Gault 式で推定したクレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以下の者. 12) Day 1 の治験薬投与前 14 日以内 (又は半減期の 5 倍のいずれか長い方) に何らかの薬物 (処方薬，非処方薬，栄養補助食品，ビタミン剤，ミネラル剤，漢方薬等) を使用した者. 13) Day 1 の治験薬投与前 28 日(又は半減期の 5 倍のいずれか長い方) 以内に CYP 及び/又は P 糖蛋白の強力な誘導薬であることが知られている薬物 (セイヨウオトギリソウを含む) を使用した者. 14) Day 1 の治験薬投与前 7 日以内にグレープフルーツ，グレープフルーツジュース，グレープフルーツジュースを含む食品，ダイダイ，オレンジジュース及び/又はリンゴジュースを摂取した者及び治験期間中にこれらの食品の摂取を控えられない者. 15) Day 1 の治験薬投与前 24 時間以内にキサンチン及び/又はカフェインを含む食品を摂取した者．標準的な食料品からの少量のカフェイン摂取 [例：1 日につき，カフェイン抜きのコーヒー又はその他のカフェイン抜きの飲料 (エスプレッソを除く) 250 mL/8 オンス/1 杯，チョコレート 45 g/1.5 オンス] は許容した. 16) 過度のカフェイン [コーヒー，お茶，コーラ又はその他のカフェイン飲料 6 杯/日超 (1 杯はカフェイン約 120 mg に相当)] を日常的に摂取しているか，治験期間

項目	内容
	中の摂取を控えられない者. 17) Day 1 の治験薬投与前 7 日以内にアルコールを含む食品を摂取した者. 18) 過度のアルコール [アルコール飲料 3 杯/日超 (1 杯はビール約 284 mL/10 オンス，ワイン約 125 mL/4 オンス，蒸留酒約 25 mL/1 オンスに相当)] を日常的に摂取しているか，治験期間中の摂取を控えられない者. 19) Day 1 の治験薬投与前 6 ヵ月以内にタバコ又はニコチンを含む製品 (ニコチンパッチ等) を使用した者. 20) 治験期間中にタバコ又はニコチンを含む製品の使用を控えられない者. 21) 薬物及び/又はアルコール依存症の既往を有する者，違法薬物の常用者 (娯楽目的の使用を含む)，薬物又はアルコール乱用の既往を有する者及び薬物又はアルコール依存症の更生プログラムを受けたことがある者. 22) スクリーニング時又は Day −1 の入院時の尿中薬物及び/又はアルコール検査が陽性の者. 23) スクリーニング時の血清検査 (HIV 抗原/抗体，B 型肝炎ウイルス表面抗原 及び C 型肝炎ウイルスを含む) が陽性の者. 24) スクリーニング時又は Day −1 の入院時の血清妊娠検査が陽性の女性. 25) 静脈穿刺が困難と考えられる者. 26) Day 1 の治験薬投与前 56 日以内に供血を行ったか，大量の失血があった者. 27) Day 1 の治験薬投与前 7 日以内に血漿成分供血を行った者. 28) Day 1 の治験薬投与前 28 日 (又は前治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方) 以内に他の治験に参加したか，他の治験薬の投与を受けた者．日数は他の治験の最終採血又は投与日のいずれか遅い方から起算した. 29) セフィデロコルの投与を受けたことがある者. 30) 治験薬又はその添加剤に対する過敏症を有する者. 31) 治験責任医師により，その他の理由で本治験の参加に不適当と判断された者.
目標症例数	Part 1：16 例 (各群 8 例) Part 2：44 例 (評価可能例 40 例)
使用薬剤	1 バイアルあたりセフィデロコル 1 g を含む点滴静注用製剤 セフィデロコル静注用製剤と識別不能なプラセボ静注用製剤 (塩化ナトリウム溶液) モキシフロキサシン塩酸塩 400 mg 錠
投与方法	**Part 1：** セフィデロコル 3 g (A 群) 及び 4 g (B 群) 又はプラセボを 3 時間かけて単回点滴静注した. **Part 2：** 各投与期の Day 1 にクロスオーバー法により以下の 4 用法のいずれかで投与した. 用法 A：二重盲検下でセフィデロコル 2 g を 3 時間かけて単回点滴静注 用法 B：二重盲検下でセフィデロコル 4 g を 3 時間かけて単回点滴静注 用法 C：二重盲検下でプラセボを 3 時間かけて単回点滴静注 用法 D：非盲検下でモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与
投与期間	Part 1：単回投与 Part 2：4 期の投与期でそれぞれ単回投与
併用禁止薬 (療法)	有害事象の治療に必要な場合を除き，治験期間中の併用薬 (療法) の使用は禁止した.
併用制限薬 (療法)	イブプロフェン (24 時間あたり 2400 mg まで) 及びアセトアミノフェン (24 時間あたり 2000 mg まで) は，治験責任医師又はその指名した者の判断で治験期間中も使用可能とした.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬力学の評価 (Part 2 のみ) 各投与期に心電図の連続記録を実施し，セフィデロコルが心電図パラメータ (心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔及び QTcF 間隔) へ及ぼす影響を評価した．主要評価項目は QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する差 (ddQTcF) とした. 各投与期にホルター心電図を約 25 時間 (治験薬投与 1 時間前からセフィデロコルもしくはプラセボの点滴静注開始 24 時間後又はモキシフロキサシンの投与 24 時間後まで) 装着し，12 誘導心電図の連続記録を実施した．点滴静注開始前 0.5 時間前及び点滴静注開始 0.5，1，2，3，3.5，4，4.5，5，6，8，10，12，16，24 時間後にホルター心電図から 10

項目	内容
	秒間の記録を約 1 分間隔で 3 回抽出した. 2. 薬物動態の評価 (Part 1 及び Part 2) セフィデロコルは，Part 1 及び Part 2 の各投与期の Day 1 の点滴静注開始前及び点滴静注開始 0.5，1，2，3，3.5，4，4.5，5，6，8，10，12，16，24 時間後に採血を実施し，血漿中濃度を測定した．モキシフロキサシンは，Part 2 の各投与期の Day 1 の点滴静注開始前及び点滴静注開始 1 及び 2 時間後に採血を実施し, 血漿中濃度を測定した. ノンコンパートメント法により, セフィデロコルの薬物動態パラメータ (C_{max}，$T_{max,}$ $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，AUC_{extr}，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL，V_z) を算出した. 3. 安全性の評価 治験中の有害事象発現の有無を調査した．有害事象は，重篤度，重症度，発現日，転帰日 (転帰が未回復又は不明以外の場合)，有害事象に対する処置，転帰を調査し，治験薬との因果関係を評価した．治験薬との因果関係が「関連あり」と「関連なし」のうち「関連あり」と判断された有害事象を，副作用として取り扱った．また，臨床検査，バイタルサイン (血圧，心拍数，呼吸数，体温)，心電図を測定し，それらの値の異常変動の有無を評価した.
統計解析方法	1. 薬力学の評価 (Part 2 のみ) 治験薬を投与され，投与後に QTc が少なくとも 1 つ評価された全ての被験者の集団を QTc 解析対象集団とした．同一時点の ddQTcF 及び血漿中セフィデロコル濃度が少なくとも 1 つ評価された全ての被験者の集団を薬物動態/QTc 解析対象集団とした. 用法，投与期，測定時点，用法と測定時点の交互作用及び投与順序を固定効果，投与順序内被験者を変量効果，ベースライン時の QTcF 間隔及び性別を共変量とする混合効果モデルによる解析を行い，ddQTcF の平均値及び片側 95%信頼区間の上限を算出した．各時点での ddQTcF の片側 95%信頼区間の上限が 10 msec を超えない場合，QTcF 間隔の臨床的に意味のある延長はないと結論付けることとした．心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔についても同様の解析を実施した. 感度分析として，モキシフロキサシンの投与 2，3 及び 4 時間後の ddQTcF についても同様の混合効果モデルによる解析を行い, 平均値及び片側 95%信頼区間の下限を算出した. 投与 2, 3 及び 4 時間後のいずれかの時点で ddQTcF の片側 95%信頼区間の下限が 5 msec を上回った場合，本治験での評価方法の感度は十分であると結論付けることとした. 解析結果は ddQTcF の推定値及び両側 90%信頼区間の上限 (片側 95%信頼区間の上限と同一) として表示した. 2. 薬物動態の評価 (Part 1 及び Part 2) セフィデロコル又はモキシフロキサシンの血漿中濃度が少なくとも 1 つ評価された全ての被験者の集団を薬物動態濃度集団とした．薬物動態パラメータを少なくとも 1 つ評価された全ての被験者の集団を薬物動態パラメータ集団とした．セフィデロコル及びモキシフロキサシンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した. 3. 安全性の評価 治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者の集団を安全性解析対象集団とした．報告された有害事象は，MedDRA (バージョン 19.0) の用語に読み替え，器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した．有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．バイタルサイン，心電図及び臨床検査値の要約統計量を算出した.
実施地域及び施設数	米国，1 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.7-2　観察・検査項目及び実施時期 (Part 1)

	スクリーニング [a]	入院 [b]	A 群又は B 群 [c]																追跡調査 [d]
Day		−1	1															2	15
点滴静注開始からの時間			投与前	0	0.5	1	2	3	3.5	4	4.5	5	6	8	10	12	16	24	
管理上の手順																			
同意取得	X																		
選択/除外基準	X	X[e]																	
被験者特性	X																		
病歴	X																		
併用薬	X ----------																		X
臨床上の手順																			
診察 (全項目実施)	X	X[e]																X[f]	X[f]
身長，体重，BMI[g]	X	X[e]																	
バイタルサイン	X	X[e]								X								X	
心電図 (安全性)	X	X[e]								X								X	
臨床検査 [h]	X	X[e]																X	X
凝固検査	X	X[e]																	
血清検査	X																		
薬物及びアルコール検査 [i]	X	X[e]																	
妊娠検査 [j]	X	X[e]																	X
卵胞刺激ホルモン検査 [k]	X																		
有害事象	X ----------																		X
治験薬の投与																			
セフィデロコル (3 g 又は 4 g) 又はプラセボ				X ----------				X											
薬物動態の評価																			
セフィデロコル又はプラセボ用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
その他の手順																			
治験実施医療機関への入院		X ----------																	X
治験実施医療機関からの退院																		X	
治験実施医療機関への来院	X																		X

a　スクリーニング期間は Day −28～Day −2 であった.

b　Day −1 に入院した．被験者は Day 1 の治験薬投与の前日の治験実施医療機関から指定された時刻に入院した.

c　A 群 (セフィデロコル 3 g) から B 群 (セフィデロコル 4 g) の順番で治験薬を投与した．B 群投与開始前に少なくとも 7 日間以上の間隔をあけることとした.

d　追跡調査のための来院は Day 15 (治験薬投与 14 日後) に実施した.

e　入院時の手順は治験実施医療機関への入院後から Day 1 の治験薬投与前 24 時間以内に実施した.

f 症状に応じた診察は必要な場合のみ実施した.
g 身長はスクリーニング時のみ測定した．Body mass index はスクリーニング時の身長を用いて算出した.
h 血液生化学検査用の採血は 8 時間以上の絶食下で実施したが，治験中止時又は再検査の場合は絶食を必要としなかった.
i 尿中薬物及びアルコール検査.
j 血清妊娠検査 (妊娠の可能性がある女性のみ).
k 血清卵胞刺激ホルモン検査は卵胞刺激ホルモン濃度の確認が必要な場合に実施した (閉経後の女性のみ).

表 2.7.6.7-3　観察・検査項目及び実施時期 (Part 2)

	スクリーニング[a]	入院[b]	第 1，2，3，4 期[c]																追跡調査[d]
Day		−1	1															2	15
点滴静注開始からの時間			投与前	0	0.5	1	2	3	3.5	4	4.5	5	6	8	10	12	16	24	
管理上の手順																			
同意取得	X																		
選択/除外基準	X	X[e]																	
被験者特性	X																		
病歴	X																		
併用薬	X ----------																		X
臨床上の手順																			
診察 (全項目実施)	X	X[e, f]																X[g]	X[g]
身長，体重，BMI[h]	X	X[e]																	
バイタルサイン	X	X[e]								X								X	
心電図 (安全性)	X	X[e]								X								X	
臨床検査[i]	X	X[e]																X	X
凝固検査	X	X[e]																	
血清検査	X																		
薬物及びアルコール検査[j]	X	X[e]																	
妊娠検査[k]	X	X[e]																	X
卵胞刺激ホルモン検査[l]	X																		
有害事象	X ----------																		X
治験薬の投与																			
セフィデロコル (2 g 又は 4 g) 又はプラセボ				X ----------				X											
モキシフロキサシン (用法 D のみ)				X															
薬物動態/薬力学の評価																			
セフィデロコル又はプラセボ用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
モキシフロキサシン用採血 (用法 D のみ)			X			X	X												
心電図 (心臓力学)[m]			X[n]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
その他の手順																			
治験実施医療機関への入院		X ----------																X	
治験実施医療機関からの退院																		X	
治験実施医療機関への来院	X																		X

a　スクリーニング期間は第 1 期の Day −28～Day −2 であった.

b　Day −1 に入院した．被験者は Day 1 の治験薬投与の前日の治験実施医療機関から指定された時刻に入院した.

c 各投与期の治験薬投与の間に 5 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した.
d 追跡調査のための来院は第 4 期の Day 15 (治験薬投与 14 日後) に実施した.
e 入院時の手順は治験実施医療機関への入院後から Day 1 の治験薬投与前 24 時間以内に実施した.
f 第 2，3 及び 4 期では症状に応じた診察のみを必要に応じて実施した.
g 症状に応じた診察は必要な場合のみ実施した.
h 身長はスクリーニング時のみ測定した．Body mass index はスクリーニング時の身長を用いて算出した.
i 血液生化学検査用の採血は 8 時間以上の絶食下で実施したが，治験中止時又は再検査の場合は絶食を必要としなかった.
j 尿中薬物及びアルコール検査.
k 血清妊娠検査 (妊娠の可能性がある女性のみ).
l 血清卵胞刺激ホルモン検査は卵胞刺激ホルモン濃度の確認が必要な場合に実施した (閉経後の女性のみ).
m 各投与期にホルター心電図を約 25 時間 (治験薬投与 1 時間前からセフィデロコルもしくはプラセボの点滴静注開始 24 時間後又はモキシフロキサシンの投与 24 時間後まで) 装着し，12 誘導心電図の連続記録を実施した．投与前及び投与後の各測定時点では，ホルター心電図から 10 秒間の記録を 3 回抽出した.
n 投与前の心電図 (心臓力学) は治験薬投与 0.5 時間前に 3 回測定した.

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

(A) Part 1

16 例 (各群 8 例) が無作為化され, 全例が治験薬の投与を受けた. 中止例は認められなかった. 安全性解析対象集団は 16 例全例で, 薬物動態濃度集団及び薬物動態パラメータ集団は 12 例であった.

(B) Part 2

被験者の内訳を表 2.7.6.7-4 に示す.

44 例登録後に 8 例の中止例が認められたことから，4 例の被験者を追加登録した．全体で 48 例が無作為化され, 全例が治験薬の投与を受けた. 40 例が治験を完了し, 8 例が中止した. 中止理由は同意撤回が 4 例，治験実施計画書からの逸脱が 3 例，有害事象が 1 例であった. 安全性解析対象集団及び QTc 解析対象集団は 48 例，薬物動態濃度集団及び薬物動態/QTc 解析対象集団は 46 例，薬物動態パラメータ集団は 45 例であった．解析集団から除外された 3 例はいずれも第 3 投与順序群であった.

表 2.7.6.7-4 被験者の内訳 (Part 2)

	Sequence 1: ABDC (n = 11)	Sequence 2: BCAD (n = 14)	Sequence 3: CDBA (n = 12)	Sequence 4: DACB (n = 11)	Overall (n = 48)
Population					
Safety	11	14	12	11	48
PK concentration	11	14	10	11	46
PK parameter	11	14	9	11	45
QTc	11	14	12	11	48
PK/QTc	11	14	10	11	46
Number of subjects, n (%)					
Completed	11 (100.0)	10 (71.4)	9 (75.0)	10 (90.9)	40 (83.3)
Discontinued	0	4 (28.6)	3 (25.0)	1 (9.1)	8 (16.7)
Discontinuation due to:					
Adverse event	0	1 (7.1)	0	0	1 (2.1)
Protocol deviation	0	1 (7.1)	2 (16.7)	0	3 (6.3)
Withdrawal by subject	0	2 (14.3)	1 (8.3)	1 (9.1)	4 (8.3)

PK = pharmacokinetic; QTc = corrected QT

Note: The denominator for percentages was based on the number of enrolled subjects in each treatment and overall.
Treatment A: cefiderocol 2 g, B: cefiderocol 4 g, C: placebo, D: moxifloxacin 400 mg, where Treatments A, B, and C were administered intravenously over 3 hours and Treatment D was a single 400-mg dose of moxifloxacin given by oral administration.

[出典：R2116 試験 CSR Table 10-1]

(2) 被験者特性

(A) Part 1

被験者特性を表 2.7.6.7-5 に示す.

表 2.7.6.7-5 被験者特性 (Part 1)

Parameter Statistic	Cefiderocol 3 g (n = 6)	Cefiderocol 4 g (n = 6)	Placebo (n = 4)
Age (years)			
Mean (SD)	36.7 (12.06)	32.7 (8.36)	2[redacted].3 (1[redacted].89)
Median	41.5	32.5	2[redacted].0
Min, Max	18, 47	23, 43	2[redacted], 5[redacted]
Weight (kg)			
Mean (SD)	78.07 (14.671)	77.73 (10.974)	7[redacted].00 (1[redacted].750)
Median	79.75	81.05	7[redacted].80
Min, Max	54.6, 96.1	62.5, 89.1	5[redacted].0, 8[redacted].4
Height (cm)			
Mean (SD)	169.7 (11.09)	177.8 (7.75)	17[redacted].9 (1[redacted].99)
Median	170.3	174.5	17[redacted].8
Min, Max	157, 181	171, 189	16[redacted], 18[redacted]
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.92 (2.613)	24.53 (2.533)	23.10 (2.376)
Median	27.25	25.00	23.55
Min, Max	22.2, 29.7	20.9, 27.0	20.1, 25.2
Sex, n (%)			
Female	3 (50.0)	0	2 (50.0)
Male	3 (50.0)	6 (100.0)	2 (50.0)
Race, n (%)			
Black or African American	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (50.0)
White	4 (66.7)	5 (83.3)	2 (50.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0	2 (33.3)	1 (25.0)
Not Hispanic or Latino	6 (100.0)	4 (66.7)	3 (75.0)

[出典：R2116 試験 CSR Table 11-1]

(B) Part 2

被験者特性を表 2.7.6.7-6 に示す.

表 2.7.6.7-6 被験者特性 (Part 2)

Parameter Statistic	Overall (N = 48)
Age (years)	
Mean (SD)	33.3 (8.83)
Median	31.5
Min, Max	19, 50
Weight (kg)	
Mean (SD)	75.84 (10.800)
Median	75.80
Min, Max	51.0, 102.5
Height (cm)	
Mean (SD)	169.1 (9.06)
Median	167.8
Min, Max	153, 188
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (SD)	26.43 (2.430)
Median	26.70
Min, Max	20.4, 30.0
Sex, n (%)	
Female	21 (43.8)
Male	27 (56.3)
Race, n (%)	
Black or African American	25 (52.1)
Other	4 (8.3)
White	19 (39.6)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	8 (16.7)
Not Hispanic or Latino	40 (83.3)

[出典：R2116 試験 CSR Table 11-2]

2.7.6.7.2.2 薬力学及び薬物動態

(1) 薬力学 (Part 2 のみ)

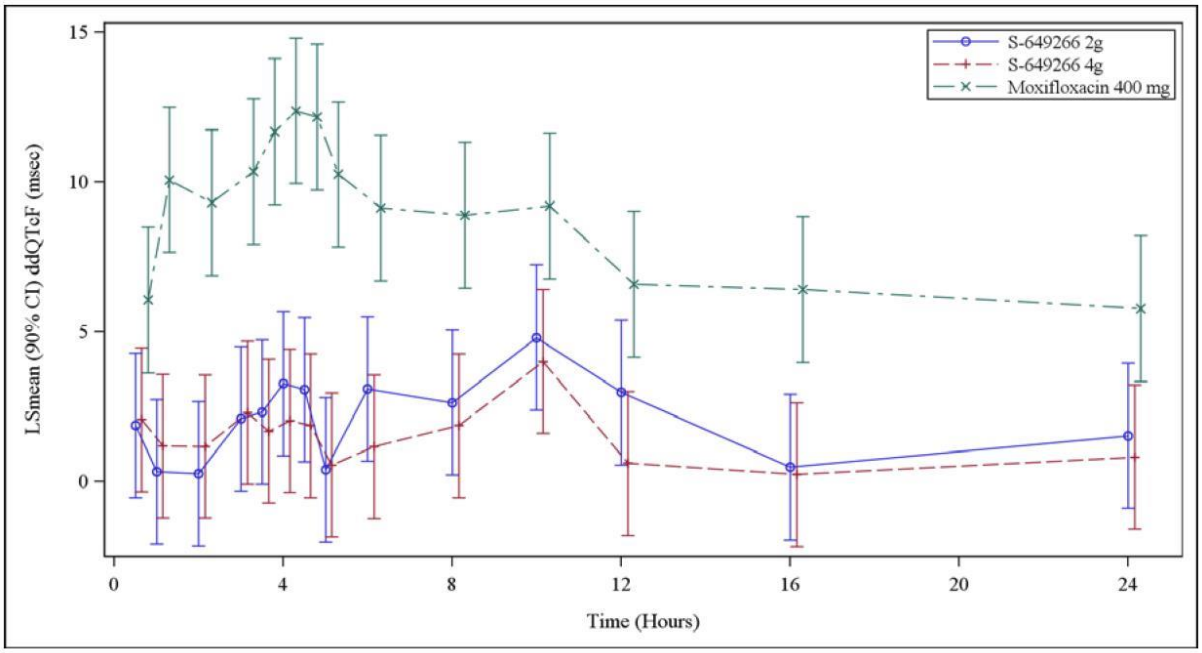
(A) QTcF

混合効果モデルで算出した ddQTcF の推移を図 2.7.6.7-1 及び表 2.7.6.7-7 に示す.

セフィデロコル 2 g 及び 4 g 投与後の ddQTcF について，点滴静注開始後の全ての測定時点で臨床的に意味のある変化は認められず，両側 90%信頼区間の上限 (片側 95%信頼区間の上限と同一) は全ての測定時点で 10 msec を下回り，ICH E14 ガイドラインが定める QT/QTc 評価試験の陰性の基準に合致した.

混合効果モデルで算出したモキシフロキサシン投与後の ddQTcF の Hochberg 法で調整した 90%信頼区間の下限は，投与 2，3 及び 4 時間後全てで 5 msec を上回り (投与 2，3 及び 4 時間後でそれぞれ 7.1，7.6 及び 9.4 msec)，本治験での評価方法の感度は十分であることが確認された.

図 2.7.6.7-1 混合効果モデルで算出した ddQTcF の推移



CI = confidence interval; ddQTcF = time-matched placebo- and baseline-adjusted QTcF; LS = least squares; msec = milliseconds; QTc = corrected QT

[出典：R2116 試験 CSR Figure 11-2]

表 2.7.6.7-7 混合効果モデルで算出した ddQTcF の推移

	Cefiderocol 2 g		Cefiderocol 4 g		Moxifloxacin 400 mg	
Timepoint (Hour)	Mean	90% CI	Mean	90% CI	Mean	90% CI
0.5	1.9	-0.5, 4.3	2.1	-0.3, 4.5	6.1	3.6, 8.5[a]
1	0.3	-2.1, 2.7	1.2	-1.2, 3.6	10.1	7.6, 12.5[a]
2	0.3	-2.2, 2.7	1.2	-1.2, 3.6	9.3	6.9, 11.7[a]
3	2.1	-0.3, 4.5	2.3	-0.1, 4.7	10.4	7.9, 12.8[a]
3.5	2.3	-0.1, 4.7	1.7	-0.7, 4.1	11.7	9.2, 14.1[a]
4	3.3	0.8, 5.7[a]	2.0	-0.4, 4.4	12.4	9.9, 14.8[a]
4.5	3.1	0.7, 5.5[a]	1.9	-0.5, 4.3	12.2	9.7, 14.6[a]
5	0.4	-2.0, 2.8	0.6	-1.8, 2.9	10.3	7.8, 12.7[a]
6	3.1	0.7, 5.5[a]	1.2	-1.2, 3.6	9.1	6.7, 11.6[a]
8	2.6	0.2, 5.1[a]	1.9	-0.5, 4.3	8.9	6.4, 11.3[a]
10	4.8	2.4, 7.2[a]	4.0	1.6, 6.4[a]	9.2	6.8, 11.6[a]
12	3.0	0.5, 5.4[a]	0.6	-1.8, 3.0	6.6	4.1, 9.0[a]
16	0.5	-1.9, 2.9	0.2	-2.2, 2.6	6.4	4.0, 8.9[a]
24	1.5	-0.9, 4.0	0.8	-1.6, 3.2	5.8	3.3, 8.2[a]

CI = confidence interval; msec = milliseconds; ddQTcF = time-matched placebo- and baseline-adjusted QTcF; QTc = corrected QT

a Confidence interval excludes zero.

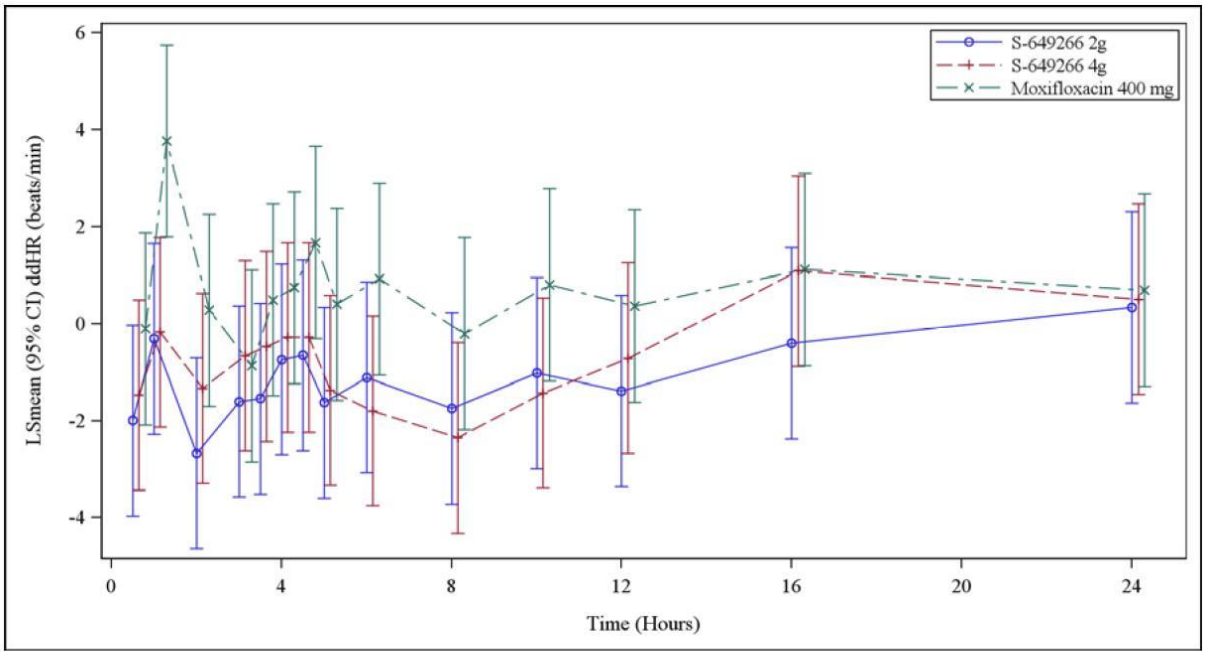
[出典：R2116 試験 CSR Table 11-3]

(B) 心拍数

混合効果モデルで算出した心拍数のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する差 (ddHR) の推移を図 2.7.6.7-2 及び表 2.7.6.7-8 に示す.

セフィデロコル 2 g 及び 4 g 又はプラセボの単回投与後の心拍数のベースラインからの変化量は同程度であり，臨床的に意味のある変化は認められなかった.

図 2.7.6.7-2　混合効果モデルで算出した ddHR の推移



bpm = beats per minute; CI = confidence interval; ddHR = placebo-adjusted time-matched change from baseline in heart rate; LS = least squares; QTc = corrected QT

[出典：R2116 試験 CSR Figure 11-3]

表 2.7.6.7-8　混合効果モデルで算出した ddHR の推移

	Cefiderocol 2 g		Cefiderocol 4 g		Moxifloxacin 400 mg	
Timepoint (Hour)	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI
0.5	-2.0	-4.0, 0.0	-1.5	-3.4, 0.5	-0.1	-2.1, 1.9
1	-0.3	-2.3, 1.7	-0.2	-2.1, 1.8	3.8	1.8, 5.7[a]
2	-2.7	-4.6, -0.7	-1.3	-3.3, 0.6	0.3	-1.7, 2.3
3	-1.6	-3.6, 0.4	-0.7	-2.6, 1.3	-0.9	-2.9, 1.1
3.5	-1.5	-3.5, 0.4	-0.5	-2.4, 1.5	0.5	-1.5, 2.5
4	-0.7	-2.7, 1.2	-0.3	-2.2, 1.7	0.7	-1.2, 2.7
4.5	-0.7	-2.6, 1.3	-0.3	-2.2, 1.7	1.7	-0.3, 3.7
5	-1.6	-3.6, 0.3	-1.4	-3.3, 0.6	0.4	-1.6, 2.4
6	-1.1	-3.1, 0.9	-1.8	-3.8, 0.2	0.9	-1.1, 2.9
8	-1.7	-3.7, 0.2	-2.4	-4.3, –0.4[a]	-0.2	-2.2, 1.8
10	-1.0	-3.0, 1.0	-1.4	-3.4, 0.5	0.8	-1.2, 2.8
12	-1.4	-3.4, 0.6	-0.7	-2.7, 1.3	0.4	-1.6, 2.3
16	-0.4	-2.4, 1.6	1.1	-0.9, 3.1	1.1	-0.9, 3.1
24	0.3	-1.6, 2.3	0.5	-1.5, 2.5	0.7	-1.3, 2.7

bpm = beats per minute; CI = confidence interval; msec = milliseconds; ddHR = placebo-adjusted time-matched change from baseline in heart rate; QTc = corrected QT

a　Confidence interval excludes zero.

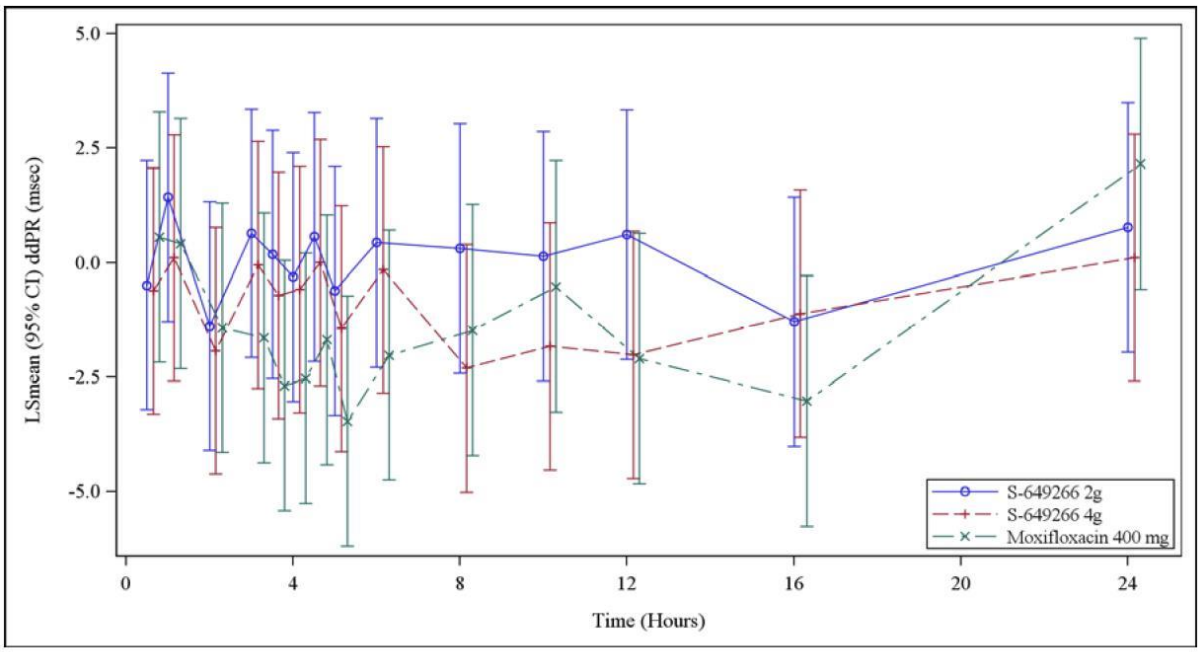
[出典：R2116 試験 CSR Table 11-4]

(C) PR 間隔及び QRS 間隔

混合効果モデルで算出した PR 間隔及び QRS 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する差 (ddPR 及び ddQRS) の推移をそれぞれ図 2.7.6.7-3 及び図 2.7.6.7-4 に示す.

セフィデロコル 2 g 及び 4 g 又はプラセボの単回投与後の PR 間隔及び QRS 間隔のベースラインからの変化量は同程度であり，臨床的に意味のある変化は認められなかった.

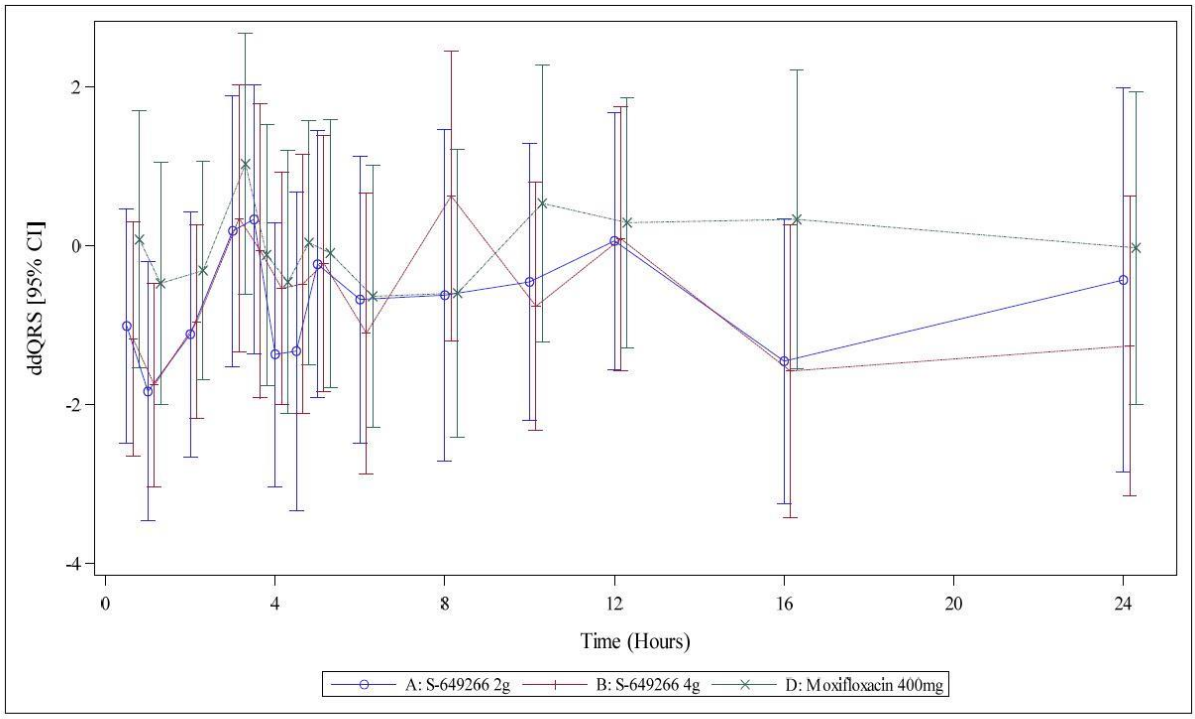
図 2.7.6.7-3 混合効果モデルで算出した ddPR の推移



CI = confidence interval; ddPR = placebo-adjusted time-matched change from baseline in PR; LS = least squares; msec = milliseconds; QTc = corrected QT

[出典：R2116 試験 CSR Figure 11-4]

図 2.7.6.7-4　混合効果モデルで算出した ddQRS の推移



CI = confidence interval; ddQRS = placebo-adjusted time-matched change from baseline in QRS; msec = milliseconds; QTc = corrected QT

[出典：R2116 試験 CSR Figure 11-5]

(2)　薬物動態 (Part 1 及び Part 2)

(A)　Part 1

セフィデロコルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-9 に，血漿中セフィデロコル濃度の推移を図 2.7.6.7-5 に示す．

セフィデロコル 3 g 及び 4 g の単回投与後の薬物動態パラメータは線形性を示し，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は用量に比例して増大した．$t_{1/2,z}$，CL 及び V_z の幾何平均値は投与群間で同程度であった．血漿中セフィデロコル濃度は用量に応じて増大した．

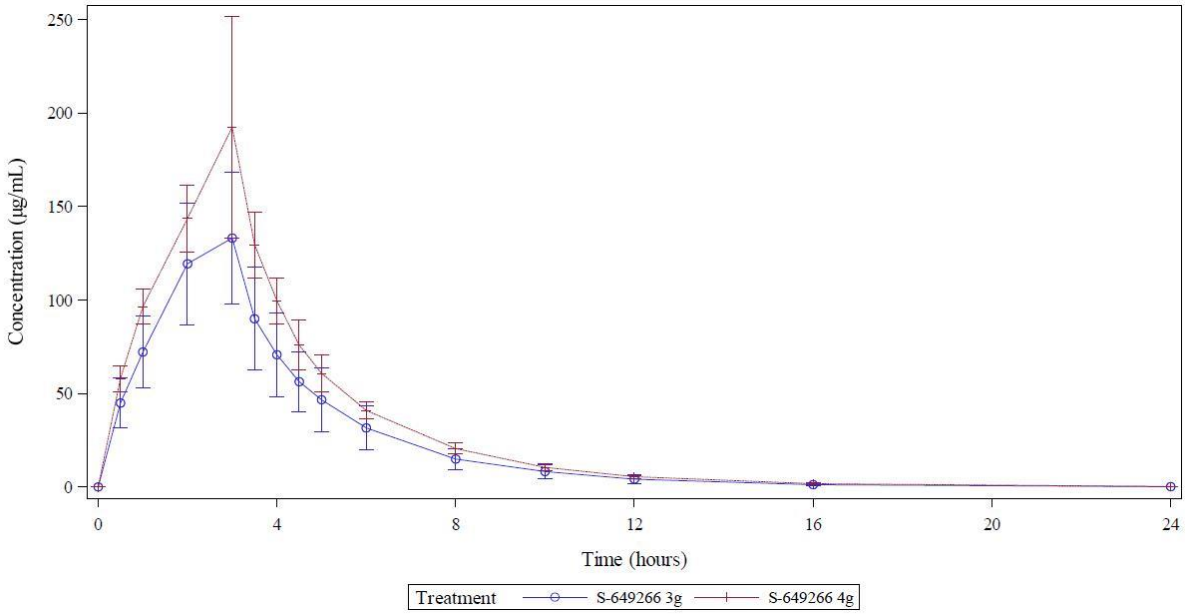
表 2.7.6.7-9　セフィデロコルの薬物動態パラメータの幾何平均値及び幾何変動係数 (Part 1)

Parameter (units)	Group A Cefiderocol 3 g	Group B Cefiderocol 4 g
N	6	6
C_{max} (μg/mL)	132 (25.5)	186 (28.4)
T_{max} (h)	2.86 (2.00-2.90)	2.90 (2.90-2.93)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	524.9 (28.5)	722.2 (13.3)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	525.9 (28.4)	723.3 (13.2)
$t_{1/2,z}$ (h)	2.29 (19.3)	2.71 (9.8)
CL (L/h)	5.70 (28.3)	5.53 (13.2)
V_z (L)	18.9 (21.7)	21.6 (20.6)

CV% = percent coefficient of variation; h = hour(s)
Note: T_{max} was reported as median (minimum-maximum).

[出典：R2116 試験 CSR Table 11-5]

図 2.7.6.7-5　血漿中セフィデロコル濃度 (平均値 ± 標準偏差) の推移 (Part 1)



[出典：R2116 試験 CSR Figure 11-6]

(B)　Part 2

セフィデロコルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-10 に，血漿中セフィデロコル濃度の推移を図 2.7.6.7-6 に示す.

セフィデロコル 2 g 及び 4 g の単回投与後の薬物動態パラメータは線形性を示し，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は用量に比例して増大した．$t_{1/2,z,}$ CL 及び V_z の幾何平均値は投与群間で同程度であった．血漿中セフィデロコル濃度は用量に応じて増大した.

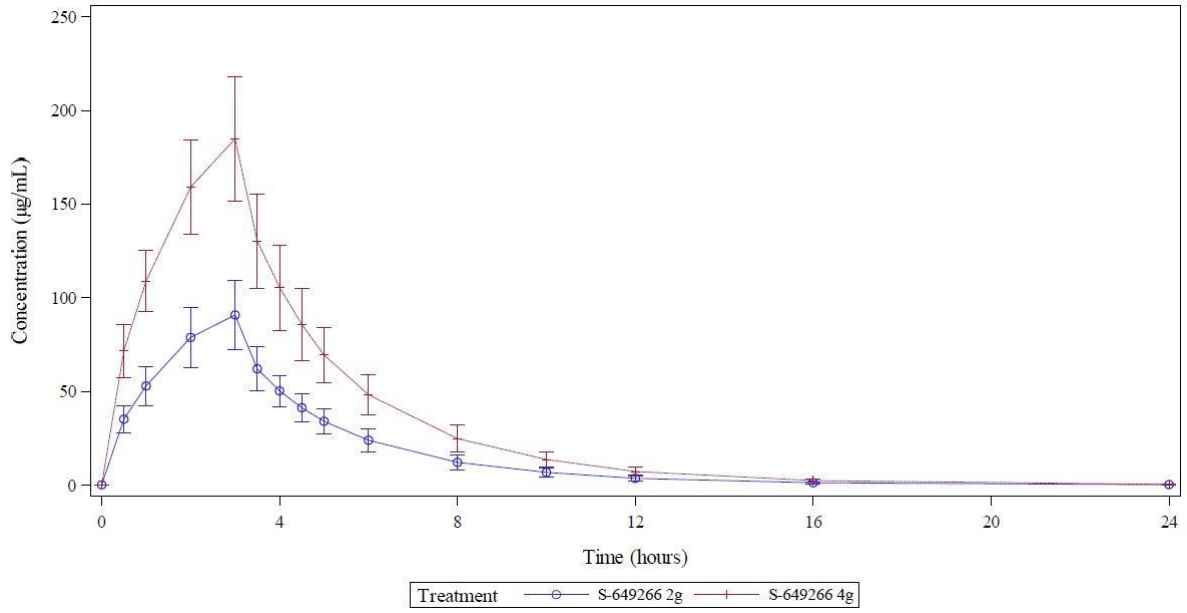
表 2.7.6.7-10 セフィデロコルの薬物動態パラメータの幾何平均値及び幾何変動係数 (Part 2)

Parameter (units)	Treatment A Cefiderocol 2 g	Treatment B Cefiderocol 4 g
N	43	44
C_{max} (µg/mL)	89.7 (20.5)	183 (17.3)
T_{max} (h)	2.90 (2.08-4.58)	2.90 (2.08-2.97)
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·hr/mL)	384.8 (17.3)	790.5 (17.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·hr/mL)	386.1 (17.2)	791.6 (17.1)
$t_{1/2,z}$ (h)	2.41 (14.0)	2.57 (7.5)
CL (L/h)	5.18 (17.2)	5.05 (17.1)
V_z (L)	18.0 (18.1)	18.8 (18.5)

CV% = percent coefficient of variation; h = hour(s)
Note: T_{max} was reported as median (minimum-maximum).

[出典：R2116 試験 CSR Table 11-6]

図 2.7.6.7-6 血漿中セフィデロコル濃度 (平均値 ± 標準偏差) の推移 (Part 2)



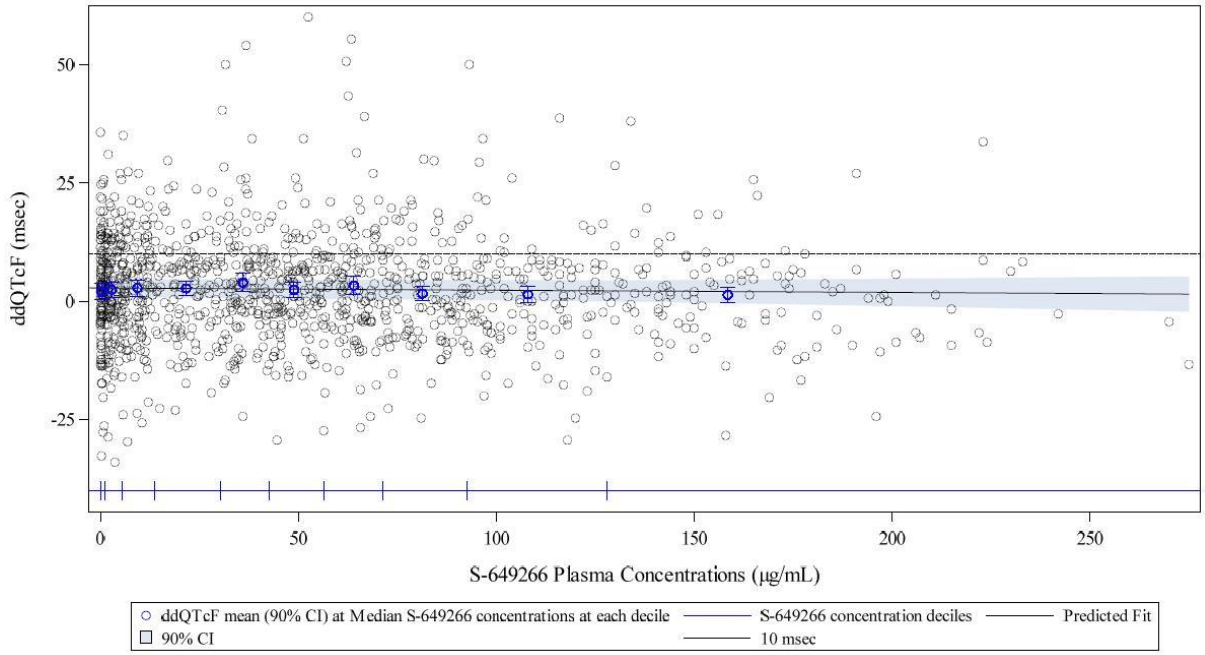
[出典：R2116 試験 CSR Figure 11-7]

(3) 薬力学/薬物動態 (Part 2 のみ)

血漿中セフィデロコル濃度と ddQTcF の関係を図 2.7.6.7-7 に示す.

濃度-効果モデルでは，傾きはわずかに負の値 (−0.0046) を示し，いずれのモデルでも統計学的に有意ではなかった. セフィデロコル 2 g 及び 4 g 投与時のいずれでも, C_{max} 到達時の ddQTcF の推定値はわずかに負の値を示した.

図 2.7.6.7-7　血漿中セフィデロコル濃度と ddQTcF の関係 (Part 2)



[出典：R2116 試験 CSR Figure 11-8]

2.7.6.7.2.3 安全性

(1)　有害事象

(A)　Part 1

有害事象の概要を表 2.7.6.7-11 に示す．有害事象発現率を表 2.7.6.7-12 に，副作用発現率を表 2.7.6.7-13 に示す．

有害事象はセフィデロコル 3 g 群で 2 例 (33.3%) に 2 件 (血管穿刺部位疼痛及び頭痛)，プラセボ群で 2 例 (50.0%) に 2 件 (注入部位知覚低下及び血管穿刺部位疼痛) 認められ，セフィデロコル 4 g 群では認められなかった．副作用はセフィデロコル 3 g 群で 1 例 (16.7%) に 1 件 (頭痛) 認められた．

死亡，重篤な有害事象又は中止に至った有害事象は認められなかった．

有害事象はいずれも軽度であり，無処置で回復した．

表 2.7.6.7-11　有害事象の概要 (Part 1)

	Cefiderocol 3 g (n = 6) n (%)	Cefiderocol 4 g (n = 6) n (%)	Placebo (n = 4) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE	2 (33.3)	0	2 (50.0)
Subjects with a related TEAE	1 (16.7)	0	0
Subjects with a severe TEAE	0	0	0
Subjects with a serious TEAE	0	0	0
Subjects with a related serious TEAE	0	0	0
Subjects with a TEAE leading to study discontinuation	0	0	0
Subjects with a related TEAE leading to study discontinuation	0	0	0
Number of TEAEs	2	0	2
Number of related TEAEs	1	0	0

[出典：R2116 試験 CSR Table 12-1]

表 2.7.6.7-12　有害事象発現率 (Part 1)

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル 3 g N=6	セフィデロコル 4 g N=6	プラセボ N=4	合計 N=16
Subjects with Any TEAE	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	4 (25.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	3 (18.8%)
- 注入部位知覚低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (6.3%)
- 血管穿刺部位疼痛	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (12.5%)
神経系障害	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
- 頭痛	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)

例数 (%)
MedDRA/ver.19.0

[出典：R2116 試験 CSR Table 14.3.1.3]

表 2.7.6.7-13　副作用発現率 (Part 1)

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル 3 g N=6	セフィデロコル 4 g N=6	プラセボ N=4	合計 N=16
Subjects with Any TEAE	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
神経系障害	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
- 頭痛	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)

例数 (%)
MedDRA/ver.19.0

[出典：R2116 試験 CSR Table 14.3.1.5]

(B)　Part 2

有害事象の概要を表 2.7.6.7-14 に示す．有害事象発現率を表 2.7.6.7-15 に，副作用発現率を表 2.7.6.7-16 に示す．

有害事象は 19 例 (39.6%) に 45 件認められ，内訳はセフィデロコル 2 g 投与期で 10 例 (23.3%) に 15 件，セフィデロコル 4 g 投与期で 11 例 (25.0%) に 16 件，プラセボ投与期で 6 例 (12.8%) に 9 件，モキシフロキサシン投与期で 3 例 (7.1%) に 5 件であった．最も多く認められた有害事象は頭痛 (セフィデロコル 2 g 投与期で 3 例，セフィデロコル 4 g 投与期で 2 例，モキシフロキサシン投与期で 1 例) 及び浮動性めまい (プラセボ投与期で 2 例，セフィデロコル 2 g 投与期，セフィデロコル 4 g 投与期及びモキシフロキサシン投与期で各 1 例) で

あった.

副作用は 13 例 (27.1%) に 28 件認められ, 内訳はセフィデロコル 2 g 投与期で 6 例 (14.0%) に 8 件，セフィデロコル 4 g 投与期で 9 例 (20.5%) に 12 件，プラセボ投与期で 3 例 (6.4%) に 4 件，モキシフロキサシン投与期で 2 例 (4.8%) に 4 件であった．2 例以上に認められた副作用は，浮動性めまい (プラセボ投与期で 2 例，セフィデロコル 2 g 投与期，セフィデロコル 4 g 投与期及びモキシフロキサシン投与期で各 1 例)，頭痛 (セフィデロコル 2 g 投与期で 3 例，セフィデロコル 4 g 投与期及びモキシフロキサシン投与期で各 1 例) 及び下痢 (セフィデロコル 4 g 投与期で 2 例) であった.

有害事象はいずれも軽度であった (R2116 試験 CSR Table 14.3.1.8 参照).

表 2.7.6.7-14 有害事象の概要 (Part 2)

	Cefiderocol 2 g (N = 43) n (%)	Cefiderocol 4 g (N = 44) n (%)	Moxifloxacin Placebo (N = 47) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (N = 42) n (%)	Overall[a] (N = 48) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE	10 (23.3)	11 (25.0)	6 (12.8)	3 (7.1)	19 (39.6)
Subjects with a related TEAE	6 (14.0)	9 (20.5)	3 (6.4)	2 (4.8)	13 (27.1)
Subjects with a severe TEAE	0	0	0	0	0
Subjects with a serious TEAE	0	0	0	0	0
Subjects with a related serious TEAE	0	0	0	0	0
Subjects with a TEAE leading to study discontinuation	1 (2.3)	0	0	0	1 (2.1)
Subjects with a related TEAE leading to study discontinuation	0	0	0	0	0
Number of TEAEs	15	16	9	5	45
Number of related TEAEs	8	12	4	4	28
Number of TEAEs leading to study discontinuation	1	0	0	0	1

TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: Events occurring prior to the dose in the second period were classified with the first treatment, events on or after the dose in the second period were classified with the second treatment, and so on. The denominator for percentages was based on the number of subjects in the safety population exposed to each treatment and overall. Events were classified according to Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.0. Treatments were cefiderocol or placebo administered intravenously over 3 hours and moxifloxacin given as a single oral administration.

a Due to the crossover nature of the study, if the same adverse event was reported in more than 1 treatment period by the same subject, the overall column counted the adverse event only once for that subject.

[出典：R2116 試験 CSR Table 12-2]

表 2.7.6.7-15 有害事象発現率 (Part 2)

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル 2 g N=43	セフィデロコル 4 g N=44	プラセボ N=47	モキシフロキサシン 400 mg N=42	合計 N=48
Subjects with Any TEAE	10 (23.3%)	11 (25.0%)	6 (12.8%)	3 (7.1%)	19 (39.6%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.4%)	1 (2.1%)
- 貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.4%)	1 (2.1%)
心臓障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (2.1%)
- 第二度房室ブロック	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (2.1%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 眼乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
胃腸障害	0 (0.0%)	4 (9.1%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	6 (12.5%)
- 上腹部痛	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 下痢	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)
- 消化不良	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (16.3%)	3 (6.8%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	9 (18.8%)
- 胸部不快感	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 注入部位刺激感	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 注入部位疼痛	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)
- 注入部位腫脹	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 疼痛	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 血管穿刺部位内出血	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 血管穿刺部位疼痛	4 (9.3%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	4 (8.3%)
- 血管穿刺部位腫脹	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 上気道感染	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
臨床検査	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)
- 肝酵素上昇	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 臨床検査異常	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 四肢痛	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
神経系障害	4 (9.3%)	3 (6.8%)	2 (4.3%)	1 (2.4%)	8 (16.7%)
- 浮動性めまい	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.3%)	1 (2.4%)	5 (10.4%)
- 頭痛	3 (7.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	5 (10.4%)
精神障害	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 不安	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 呼吸困難	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)

例数 (%)

MedDRA/ver.19.0

[出典：R2116 試験 CSR Table 14.3.1.4]

表 2.7.6.7-16 副作用発現率 (Part 2)

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル 2 g N=43	セフィデロコル 4 g N=44	プラセボ N=47	モキシフロキサシン 400 mg N=42	合計 N=48
Subjects with Any TEAE	6 (14.0%)	9 (20.5%)	3 (6.4%)	2 (4.8%)	13 (27.1%)
心臓障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (2.1%)
- 第二度房室ブロック	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (2.1%)
胃腸障害	0 (0.0%)	4 (9.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	5 (10.4%)
- 上腹部痛	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 下痢	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)
- 消化不良	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (8.3%)
- 胸部不快感	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 注入部位刺激感	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 注入部位疼痛	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 疼痛	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 血管穿刺部位疼痛	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
臨床検査	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 臨床検査異常	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 四肢痛	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
神経系障害	4 (9.3%)	2 (4.5%)	2 (4.3%)	1 (2.4%)	7 (14.6%)
- 浮動性めまい	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.3%)	1 (2.4%)	5 (10.4%)
- 頭痛	3 (7.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	4 (8.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
- 呼吸困難	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)

例数 (%)
MedDRA/ver.19.0

[出典：R2116 試験 CSR Table 14.3.1.6]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった.

(3) 中止に至った有害事象

(A) Part 1

中止に至った有害事象は認められなかった.

(B) Part 2

中止に至った有害事象発現例一覧を表 2.7.6.7-17 に示す.

中止に至った有害事象として，セフィデロコル 2 g 投与期に肝酵素上昇が 1 例に 1 件認められ，治験薬と関連なしと判断された.

本被験者 (第 1 期：セフィデロコル 4 g 投与，第 2 期：プラセボ投与，第 3 期：セフィデロコル 2 g 投与) は第 4 期の Day −1 の AST が 282 U/L (基準値：13～39 U/L)，ALT が 90 U/L (基準値：7～52 U/L)，LDH が 403 U/L (基準値：100～192 U/L) であったので，第 4 期の Day −1 で治験を中止し，Day 1 のモキシフロキサシンの投与は受けなかった．治験中止時の来院

(Day 30) では，ALT，AST 及び LDH はいずれも基準値内であり，肝酵素上昇は回復した.

表 2.7.6.7-17 中止に至った有害事象発現例一覧 (Part 2)

Treatment Subject ID Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days) Dose at Onset (g)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Date Started/Day* Date Stopped/Day* Duration (days)	Serious?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome
A: S-649266 2 g					
[redacted] Female 2[redacted] Black or African American 1 2	VT: Elevated liver enzymes PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	[redacted]/24 [redacted]/30 7	No	Mild/ Not Related	Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, VT = verbatim term

* Day calculated as the AE start or end date – date of first study treatment (+1 if date is ≥ date of first study treatment).

NA=Not applicable (treatment not assigned if event started prior to first dose). Events are classified according to MedDRA version 19.0.

Part 1 treatments are S-649266 or placebo administered intravenously over 3 hours.

Part 2 treatments are S-649266 or placebo administered intravenously over 3 hours and moxifloxacin given as a single oral administration.

[出典：R2116 試験 CSR Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.2]

(4) 臨床検査

臨床検査について，Part 1 では臨床的に意味のある異常及び有害事象として報告された異常は認められなかった．Part 2 では，3 例 (肝酵素上昇 2 例，貧血 1 例) が臨床的に意味のある有害事象として報告された. そのうち肝酵素上昇の 1 例のみ治験薬と因果関係ありと判断された.

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサインについて，臨床的に意味のある異常は認められなかった.

心電図 (安全性) について，Part 2 の 1 例でモキシフロキサシン投与 2 時間後に第二度房室ブロックが認められ治験薬との因果関係ありと判断されたが，軽度で処置を要することなく回復した.

(6) 身体所見

身体所見について，臨床的に意味のある異常は認められなかった.

2.7.6.7.3 結論

(1) Part 1

健康成人を対象にセフィデロコル 3 g 及び 4 g をそれぞれ 3 時間かけて単回点滴静注したと

きの安全性及び忍容性は全体的に良好であった.

セフィデロコル 3 g 及び 4 g の単回投与後の薬物動態パラメータは線形性を示し，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は用量に比例して増大した.

(2) Part 2

セフィデロコル 2 g 及び 4 g の単回投与後に規制上問題となる QTcF 間隔の延長は認められず，ICH E14 ガイドラインが定める QT/QTc 評価試験の陰性の基準に合致した.

モキシフロキサシン投与後の ddQTcF の 90%信頼区間の下限は，事前に規定した 3 時点の全てで 5 msec を上回り，本治験での評価方法の感度は十分であることが確認された.

セフィデロコル 2 g 及び 4 g 又はプラセボの単回投与後の心拍数，PR 間隔，QRS 間隔のベースラインからの変化量は同程度であり，臨床的に意味のある変化は認められなかった.

濃度-効果モデルでは, 傾き並びにセフィデロコル 2 g 及び 4 g 投与後の C_{max} 到達時の ddQTcF の推定値はわずかに負の値を示し，セフィデロコルの C_{max} と ddQTcF に正の相関は認められなかった.

セフィデロコル 2 g 及び 4 g の単回投与後の薬物動態パラメータは線形性を示し，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は用量に比例して増大した.

健康成人を対象にセフィデロコル 2 g 及び 4 g をそれぞれ 3 時間かけて単回点滴静注したときの安全性及び忍容性は全体的に良好であった.