TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
本項で使用する用語・略語 4
1. まとめ 5
1.1. 吸収 5
1.2. 分布 5
1.3. 代謝 6
1.4. 排泄 6
1.5. 薬物動態学的薬物相互作用 6
2. 分析法 9
2.1. HPLC/MS/MS による定量法 9
2.2. 放射性同位元素標識化合物 10
2.3. 放射能測定法 11
3. 吸収 11
3.1. Caco2 細胞単層膜透過性 11
3.2. 単回投与 11
3.2.1. ラット 11
3.2.2. イヌ 12
3.2.3. 安全性薬理試験における曝露量 12
3.2.4. バイオアベイラビリティ 13
3.3. 反復投与時の血漿中濃度 13
3.3.1. アビバクタム反復投与時の薬物動態 13
3.3.2. セフタジジムとアビバクタム併用反復投与時の薬物動態 14
4. 分布 14
4.1. 蛋白結合および血球移行性 14
4.1.1. 血漿蛋白結合率（in vitro） 14
4.1.2. 血球移行性 15
4.2. 組織分布 15
4.2.1. 定量的組織分布試験 15
4.2.2. 気道上皮被覆液への分布 16
4.2.3. 脳脊髄液（CSF）への分布 17

4.3. 胎盤通過 17
5. 代謝 18
5.1. In vtro 代謝 18
5.2. In vivo 代謝 18
5.2.1. ラットおよびイヌ 18
5.2.2. ヒト 19
5.3. In vivo 推定代謝経路 21
6. 排泄 21
6.1. 排泄経路 21
6.2. 胆汁排泄 22
6.3. 乳汁排泄 22
7. 薬物動態学的薬物相互作用 23
7.1. シトクロム P450 阻害 23
7.2. 時間依存的阻害 23
7.3. シトクロム P450 誘導 24
7.4. UGT1A1 阻害（in vitro） 24
7.5. トランスポーターに対する基質性および阻害能 24
8. その他の薬物動態試験 25
9. 考察及び結論 25
10. 参考文献 28

LIST OF TABLES

Table 1. 薬物動態試験の一覧 7
Table 2. バリデーションアッセイの概要 10
Table 3. セフタジジムの薬物動態パラメータ 12
Table 4. 安全性薬理試験（30 分間の単回持続静脈内投与，雄のみ）における薬物動態パラメータ 12
Table 5. 安全性薬理試験（経口投与，雄のみ）における薬物動態パラメータ 13
Table 6. 4 週間または 13 週間静脈内投与毒性試験の定常状態における薬物動態パラメータ 13
Table 7. 4 週間併用投与毒性試験の定常状態でのセフタジジムとアビバクタムの曝露量 14

Table 8. ヒト, マウス, イヌ, ウサギおよびラット血漿に対する[^{14}C]アビバクタムのタンパク結合率 15
Table 9. 胎児の放射能濃度 18
Table 10. [^{14}C]アビバクタムの投与時の排泄物中の代謝物プロファイル 20
Table 11. アビバクタム代謝物の推定構造 21
Table 12. ラット，イヌおよびウサギに[^{14}C]アビバクタムを単回持続投与後の 0～168 時間における放射能排泄の%投与量（平均値±標準偏差） 22

LIST OF FIGURES

Figure 1. カルボキサミド側鎖およびピペリジン環に[^{14}C]を放射能標識したアビバクタムの構造 10

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hour： 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{(0-\infty)}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity： 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to last time point： 0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of last measurement： 0 時間から最終定量可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein
BSEP	bile salt export pump
CL	clearance：クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CSF	脳脊髄液
ELF	気道上皮被覆液
F	bioavailability：バイオアベイラビリティ
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	human embryonic kidney
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィ
LSC	液体シンチレーションカウンター
MRP4	Multidrug resistance protein 4
MS/MS	tandem mass spectrometry：タンデム質量分析法
m/z	mass-to-charge ratio
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
P450	シトクロム P450
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
$t_{½}$	elimination half-life：消失半減期
T_{max}	time of occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vd	分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積
Vz	終末相の分布容積

1. まとめ

アビバクタムとセフタジジムの併用による開発のために，安全性評価に用いた動物種を使用して非臨床薬物動態試験を実施した。重要な毒性試験および安全性薬理試験での曝露量の測定は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って実施した。

セフタジジムの非臨床薬物動態は良く知られており，その情報は文献等で利用可能である。セフタジジムのラット，イヌおよびウサギの単回投与時の薬物動態，ウサギに筋肉内投与後のバイオアベイラビリティ，ラットおよびウサギでの組織分布，血漿蛋白結合ならびにラットでの胆汁排泄について本まとめに記載した。アビバクタムとセフタジジムの併用での開発のために，セフタジジムに関してシトクロム P450（P450）の誘導およびトランスポーターの相互作用について検討した。

1.1. 吸収

げっ歯類におけるアビバクタムのバイオアベイラビリティはマウスで約 10%，ラットで 5～12%と低かったがヒトでは静脈内投与で使用される。

ラットおよびイヌにアビバクタムを静脈内投与したとき，最高血中濃度（C_{max}）は投与終了時点で得られ，曝露量は用量にほぼ比例して増加した。また，曝露量に雌雄差はみられなかった。ラット 13 週間投与試験ではアビバクタムの反復投与によりわずかな蓄積がみられたが，4 週間の毒性試験ではアビバクタム単独あるいはセフタジジム併用で蓄積はみられなかった。

アビバクタムの全身クリアランスはラットで約 0.79 L/h/kg，イヌで約 0.28 L/h/kg であった。定常状態での分布容積はラットで 0.61~0.66 L/kg，イヌで 0.26~0.67 L/kg であった。

セフタジジム静脈内投与時の全身クリアランスはウサギで 0.40 L/kg，イヌで 0.22 L/kg であった。定常状態での分布容積はウサギで 0.51 L/kg，イヌで 0.22 L/kg であった[1,2]。

1.2. 分布

アビバクタムの血漿蛋白結合率は低く，マウス，ラット，ウサギ，イヌおよびヒトで 22.1%以下であった。動物の血漿における蛋白結合は濃度依存性を示したが，ヒトの血漿では評価した濃度範囲で一定であった（0.25～2500 μg/mL）。アビバクタムのヒト血漿蛋白への結合率は約 8.2%であった。

ラットに[^{14}C]アビバクタムを投与した組織分布試験では腎臓，膀胱および全血で血漿よりも高い放射能が検出された。その他の組織/器官では血漿よりも低かった。別の組織分布試験では，血漿よりも低い濃度のアビバクタムが脳脊髄液（CSF）で検出された。ウサギの髄膜炎モデル試験ではアビバクタムとセフタジジムの CSF への分布は両者で同等であった。妊娠動物に持続投与開始後 6 時間の胎児において検出可能な放射能が残存していたことから[^{14}C]アビバクタムの胎盤通過が確認された。胎児および母体組織の組織/血液比から，[^{14}C]アビバクタムは胎児を含む全身組織からよりも母体循環からより速やかに消失することが示唆された。

アビバクタムのラットおよびイヌにおける血液/血漿中濃度比は約 0.7 であり，血球への分布は低かった。

セフタジジムのヒト血漿蛋白への結合は 5%～22.8%と低かった[3]。PK/PD 解析で非結合型濃度を計算する際にはセフタジジムのヒトでの血漿蛋白結合率には 15%を用いた。

セフタジジムをラットに静脈内持続投与後，種々の組織における組織/血漿濃度比は腎臓のみが 1 を超えていた[4]。セフタジジムをウサギに筋肉内投与したとき，セフタジジム濃度は腎臓と肝臓で最も高く，心臓および筋肉では低かったが，血漿中濃度よりも高かった [1]。別の組織分布試験ではセフタジジムがラットの脳で検出されたが血漿中濃度よりも低かった[5]。

セフタジジムおよびアビバクタムはマウスの気道上皮被覆液（ELF）に同様に分布し，ELF 中のセフタジジムおよびアビバクタムの濃度は血漿中濃度よりも低く，正常マウスおよび感染マウスで同様であった。

1.3. 代謝

アビバクタムのマウス，ウサギ，イヌおよびヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験では高い代謝安定性を示した。In vivo ではラットで約 26%，イヌで約 20%が脱カルボニル化および水酸化を主とした代謝経路で代謝された。ヒトの肝ミクロソームおよび肝細胞ではアビバクタムの代謝はみられず，代謝に関与する酵素は同定されなかった。ヒトの血漿中および尿中の薬物関連物質のほとんどは未変化体であった。サンプル処理により形成された可能性のある 2 つのマイナーな分解生成物も観察された。

1.4. 排泄

ラット，ウサギおよびイヌでは投与した[^{14}C]アビバクタムの 78～91%が尿中に排泄され，主な消失経路は未変化体の尿中排泄であった。アビバクタムは授乳中のラットで用量依存的に乳汁中に排泄された。

ラットとイヌでは静脈内投与したセフタジジムの放射性標識化合物の 85%超が尿中に回収され，1%未満が胆汁中に排泄された [2]。

1.5. 薬物動態学的薬物相互作用

アビバクタムは臨床で想定される濃度範囲において P450 分子種を阻害しなかった。

アビバクタムおよびセフタジジムのいずれも臨床曝露範囲において P450 分子種の誘導および UGT1A1 の阻害を示さなかった。

アビバクタムおよびセフタジジムのいずれも臨床曝露範囲において MDR1, BCRP, MRP4, OCT2, OAT1 または OAT3 を阻害しなかった。

アビバクタムは in vitro 試験で能動的取り込みに寄与する可能性がある OAT1 および OAT3 の基質となることが示唆された。In vitro ではこのアビバクタムの能動的取り込みはセフタジジムによって阻害されなかった。

薬物動態試験および関係する試験を Table 1 に示す。

Table 1.　薬物動態試験の一覧

	試験番号	試験名	GLP 適用
吸収	A[redacted]1236 (NXL104/PK0003)	Blood and plasma radioactivity kinetics and NXL104 plasma pharmacokinetics in male Sprague Dawley rats after IV administration	非適用
	A[redacted]1310 (NXL104/PK0006)	Pharmacokinetics and excretion in urine of NXL104 in SD rat after single oral and IV administration of NXL104	非適用
	NXL104/PK0014	Pharmacokinetics of NXL104 in plasma and urine in male CD1 mice after a single 25mg/kg IV and oral administration	非適用
	NXL/02 (NXL104/PK0010)	Assessment of intestinal absorption and P-gp transport of NXL104 in vitro using Caco-2 cell line	非適用
分布	A[redacted]1132 (NXL104/PK0001)	In vitro extent of binding of NXL104 to mouse, rat, rabbit, dog and human plasma	非適用
	A[redacted]1238 (NXL104/PK0005)	Distribution of [^{14}C]-NXL104 in rat after a single IV administration	非適用
	NXL104/PK0007	Effects of NXL104, a novel non β-lactam β-lactamase inhibitor in combination with Ceftazidime in a rabbit meningitis model	非適用
	A[redacted]1427 (NXL104/PK0008)	In vitro partitioning of [^{14}C]-NXL104 into human polynuclear white blood cells	非適用
	NXL104/PK0009	Pharmacokinetics of NXL104 and ceftazidime in plasma and bronchoalveolar lavage fluid in normal and K. pneumoniae infected female Swiss OF1 mice after a single SC administration of 150 mg/kg ceftazidime and 37.5 mg/kg NXL104	非適用
	NXL/03 (NXL104/PK0011)	Further investigation into the in vitro plasma protein binding in mouse, rat, rabbit, dog and human	非適用
	194169 (NXL104 KMB016)	The Placental Transfer of Total Radioactivity in the Rabbit Following Intravenous Administration of [^{14}C]-NXL104	適用
	194174 (NXL104 KMR015)	The placental transfer of total radioactivity in the rat following intravenous administration of [^{14}C]-NXL104	適用
代謝	PR6633/CC2109 (NXL104/DM0001)	In vitro interspecies comparison of NXL104 metabolism rate on mouse, rat, rabbit, dog and human liver microsome preparations	非適用
	A[redacted]1131 (NXL104/DM0003)	Qualitative metabolic profiles of [^{14}C]-NXL104 after in vitro incubation with rat, rabbit, dog, monkey and human liver microsomes	非適用
	A[redacted]1246 (NXL104/DM0004)	Metabolic profiles and identification of NXL104 metabolites from male SD rats following IV administration	非適用
	A[redacted]1248 (NXL104/DM0005)	Metabolic profiles and identification of NXL104 metabolites from male Beagle dogs following IV administration	非適用
	Avibactam KMX001	Plasma and urine metabolites of [^{14}C] avibactam in human	非適用
	NXL-104 KMN011	Metabolism of [^{14}C] NXL104 in rat, dog and human hepatocytes	非適用
	NXL-104 KMX012	Determination of human enzymes involved in the in vitro metabolism of [^{14}C]NXL104	非適用

Table 1.　薬物動態試験の一覧

	試験番号	試験名	GLP 適用
排泄	A[redacted]1240 (NXL104/PK0002)	Radioactivity mass balance of [^{14}C]-NXL104 in male Sprague Dawley rats after single IV administration	非適用
	A[redacted]1237 (NXL104/PK0004)	Radioactivity mass balance of [^{14}C]-NXL104, blood and plasma radioactivity kinetics and NXL104 plasma pharmacokinetics in Beagle dogs after IV administration	非適用
	194195 (NXL104 KMB008)	The Disposition of [^{14}C] NXL104 in the Rabbit Following Intravenous Administration	適用
薬物動態学的薬物相互作用	PR6634/CC2108 (NXL104/DM0002)	Evaluation of human CYP450 inhibitory properties of NXL104	適用
	100236	MTT cytotoxicity testing and P450 induction in human hepatocytes	非適用
	300205 (NXL104/DM0007)	Inhibition of CYP2C9: Determination of apparent Ki in human liver microsomes	適用
	301113129	Evaluation of inhibition of catalytic activity of UGT1A1 by NXL104 and ceftazidime in human liver microsomes	非適用
	301110555 (NXL104 KMX026)	Evaluation of the induction potential of CYP1A2, 2B6 and 3A4 by ceftazidime in human hepatocytes	非適用
	9316 (NXL-104 KMN020)	Assessment whether NXL-104 and ceftazidime are substrates and/or inhibitors of the human transporter proteins MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MRP4 and BSEP	適用
	ADME-AZSWave3 -130910	Assessment of the cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) inhibition potential of avibactam in human liver microsomes	非適用
分析法バリデーション	[redacted]1655/1 (NXL104/BA0001)	Validation of a LC-MS/MS bioanalytical method for measurement of NXL104 and ceftazidime in dog plasma	適用
	[redacted]1655/3 (NXL104/BA0002)	Assessment of long term stability of NXL104 and ceftazidime in dog plasma	適用
	[redacted]1655/4 (NXL104/BA0003)	Partial validation of bioanalytical method for the measurement of NXL104 and Ceftazidime in rat plasma	適用
	[redacted]100121/1 (NXL104/BA0004)	Validation of a LC-MS/MS bioanalytical method for the measurement of NXL104 and Ceftazidime in dog plasma (sodium fluoride/potassium oxalate)	適用
	[redacted]1655/7 (NXL104/BA0005)	Assessment of long term stability of NXL104 and Ceftazidime in dog plasma (sodium fluoride/potassium oxalate)	適用
	[redacted]1655/8 (NXL104/BA0006)	Assessment of long term stability of NXL104 and Ceftazidime in rat plasma (sodium fluoride/potassium oxalate)	適用
	[redacted]100301/1 (NXL104/BA0008)	Partial validation of a LC-MS/MS Method for the determination of NXL104 and Ceftazidime in rabbit plasma (sodium fluoride/potassium oxalate)	適用
	[redacted]100311/1 (NXL104/BA0009)	Assessment of long term stability of NXL104 and Ceftazidime in rabbit plasma (sodium fluoride/ potassium oxalate)	適用

Table 1.　薬物動態試験の一覧

	試験番号	試験名	GLP 適用
	[redacted]100822/1 (NXL104/BA0014)	Validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the measurement of NXL104 and Ceftazidime in mouse plasma (sodium fluoride/potassium oxalate)	適用
	YCK/013 (NXL104/BA0017)	Method transfer and partial validation of an analytical method for the measurement of NXL104 and Ceftazidime in rat plasma	適用
	YCK/018 (NXL104/BA0020)	Method transfer and partial validation of an analytical method for the measurement of NXL104 and Ceftazidime in dog plasma	適用
	[redacted]11895[redacted]02 (D4280 KPV017)	Partial validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the measurement of NXL104 in rat milk	適用
	[redacted]115339[redacted]02 (D4280 KPV032)	Partial Validation of an LC-MS/MS method for the measurement of ceftazidime and avibactam in rat plasma	適用

アビバクタムの薬物動態は，単回および反復投与毒性試験ならびに効力を裏付ける試験および安全性薬理試験でも評価した。

2. 分析法

非臨床薬物動態試験および安全性試験における生体試料中の薬物濃度を定量するため，分析法の開発およびバリデーションを実施した。

2.1. HPLC/MS/MS による定量法

ラット，ウサギおよびイヌ血漿中におけるアビバクタムおよびセフタジジムの濃度を液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて定量した。アセトニトリルで除タンパク（ラット，ウサギおよびイヌ血漿）または固相抽出（ラット乳汁）後，セフタジジムまたはアビバクタムの濃度を LC-MS/MS で測定した。アビバクタムおよび安定同位体標識アビバクタム（$^{13}C_5/^{15}N$）のモニタリングにはそれぞれ m/z：264.0→95.8 および m/z：270.0→95.8 を使用した。セフタジジムも同時に同一の方法を用い，m/z：545.1→102.8 でモニタリングし，安定同位体標識アビバクタムを内標準物質として用いた。50 µL の血漿（抗凝固剤：フッ化ナトリウム/シュウ酸カリウム）を用いて，アビバクタムは 10～5000 ng/mL の濃度範囲で，セフタジジムは 50～3000 ng/mL の濃度範囲でバリデートした。検量線範囲を超えた場合には対照の血漿で希釈して測定した。GLP 試験の試料はバリデートした方法で測定した。QC 試料を用いて，分析の適切性を検証した。バリデーションアッセイを Table 2 に示す。肺上皮被覆液分布試験を含む非 GLP 試験の試料はバリデートされていない方法で分析した。

Table 2.　バリデーションアッセイの概要

試料	対象	抽出法	LLOQ-ULOQ (ng/mL)	CV%[a]	試験番号	安定性
ラット血漿	アビバクタム/セフタジジム	除タンパク	10-5000/50-3000	<15/<15	[redacted]1655/4 1655/8	-80°，12 ヵ月以内
イヌ血漿	アビバクタム/セフタジジム	除タンパク	10-5000/50-3000	<15/<15	[redacted]10012/1 1655/7	-80°，12 ヵ月以内
マウス血漿	アビバクタム/セフタジジム	除タンパク	10-5000/50-3000	<15/<20[b]	[redacted]100822/1	-80°，3 ヵ月以内
ラット乳汁	アビバクタム	固相抽出	10-50000[c]	<15	[redacted]111895[redacted]02	-80°，1 ヵ月以内
ウサギ血漿	アビバクタム/セフタジジム	除タンパク	10-5000/50-3000	<15/<15	[redacted]100301/1 100311/1	-80°，12 ヵ月以内

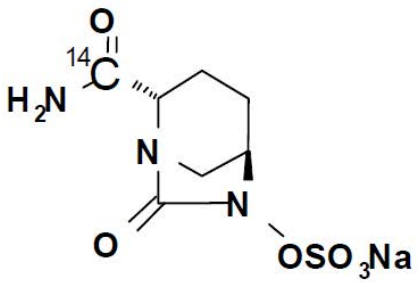
LLOQ：定量下限，ULOQ：定量上限
a 許容範囲：定量下限で 20%未満，定量範囲の他の濃度で 15%未満
b 定量下限での CV
c 10～1000 ng/mL の濃度範囲でフルバリデーションを，500～50000 ng/mL の濃度範囲でパーシャルバリデーションを行った。

非臨床試験の多くを実施した時点では Incurred sample reanalysis（ISR：定量値の再現性確認のため，異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること）はアッセイバリデーションの一部としては実施しなかった。ISR は臨床試験期間中に導入した。イヌの 13 週間投与毒性試験（AA39562 試験）の試料で ISR を実施したところ，許容基準に適合していたことから，その他の動物種の分析結果の適切性も確認されたと考えた。

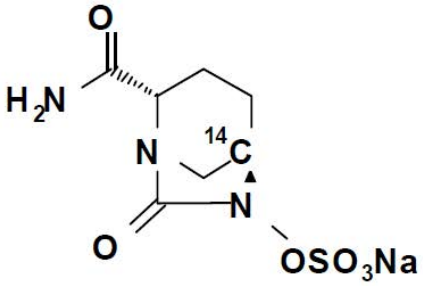
2.2. 放射性同位元素標識化合物

2 種類の異なった[^{14}C]アビバクタムを合成した（Figure 1）。カルボキサミド側鎖に[^{14}C]を放射能標識したアビバクタムは in vitro 蛋白結合試験（A[redacted]1132 試験）に用い，ピペリジン環に[^{14}C]を放射能標識したアビバクタムは代謝的に安定していたのでその他の試験に使用した。

Figure 1.　カルボキサミド側鎖およびピペリジン環に[^{14}C]を放射能標識したアビバクタムの構造



[carboxamido-^{14}C] – avibactam



[piperidyl-5-^{14}C] – avibactam

2.3. 放射能測定法

同位体希釈した[^{14}C]アビバクタムを雄 Sprague-Dawley ラットおよび雄ビーグル犬に静脈内投与し薬物動態の特性を検討し，生体試料（尿，糞および血漿）における代謝物プロファイルを同定した。生体試料における放射能は液体シンチレーションカクテルを添加することによって，あるいはサンプル酸化剤での燃焼後に液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。代謝物のプロファイルはオンライン放射能検出を有する HPLC および LC-MS/MS で分析した。尿，ケージ洗浄，血漿，呼気および糞からの抽出物ならびに被験物質中の放射能は液体シンチレーションカウンターで測定した。糞（水でホモジナイズ）および血液試料は酸化し，ラット屍体は液体シンチレーションカウンターでの計測前に可溶化した。[^{14}C]アビバクタムを標準物質として使用した。定量下限はラット，イヌでは各試料のバックグランド値の 1～2 倍とし，ウサギではバックグランド値＋30 dpm とした。

3. 吸収

3.1. Caco2 細胞単層膜透過性

（概要表 2.6.5.15H）

Caco2 細胞を用いたアビバクタムの透過性は 3.1×10^{-6} cm/s で中等度の透過性を示したが，分析法の感度が低かったため正確には測定できなかった（NXL/02 試験）。

3.2. 単回投与

3.2.1. ラット

（概要表 2.6.5.3A，2.6.5.3B）

雄 Sprague-Dawley ラットにアビバクタム 45 mg/kg を単回静脈内持続投与後の血漿中アビバクタム濃度は持続投与後に最高に達した後，二相性に減少し，$t_{½}$は 1.44 時間であった（A[redacted]1310 試験）。全身クリアランス（CL）および定常状態における分布容積（V_{ss}）はそれぞれ 0.79 L/h/kg，0.61 L/kg であった。

雄 Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]アビバクタム 45 mg/kg を持続静脈内投与時の薬物動態を検討した（A[redacted]1236 試験）。血漿の薬物動態パラメータは A[redacted]1310 試験と同様であった。未変化体の全身クリアランスおよび V_{ss} はそれぞれ 0.84 L/h/kg，0.66 L/kg であった。ピーク時の血中および血漿中の放射能濃度はそれぞれ 59 および 111 µg eq/mL であり，最高血漿中濃度は持続投与終了時に 67 µg/mL であった。その後，血漿中アビバクタム濃度は減少し，$t_{½}$は 1.27 時間であった。

単回投与時の薬物動態を評価した安全性薬理試験では C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加し，ラットの C_{max} が用量比をわずかに上回って増加したことを除いてはラットおよびイヌで 100 mg/kg から 1000 mg/kg の間で用量にほぼ比例して増加した（CTD 2.6.4.3.2.3）。

雄 Wistar ラットにセフタジジム 5 および 20 mg/kg を単回ボーラス投与してセフタジジムの薬物動態を評価した[4]。採血は投与後 165 分まで行い，血漿中薬物濃度を HPLC で測定した。セフタジジムの薬物動態パラメータを Table 3 に示す。セフタジジムの CL，V_{ss} および $t_{1/2}$ は用量に依存していなかった。また，セフタジジムの薬物動態は動脈血と静脈血の間で差はなかった。

Table 3.　セフタジジムの薬物動態パラメータ

パラメータ	動脈血漿		静脈血漿	
	5 mg	20 mg	5 mg	20 mg
AUC (μg·h/mL)	31.02±2.46	30.62±5.38[a]	31.68±3.54	31.16±2.61[a]
$t_{1/2}$ (h)	0.337±0.022	0.343±0.035	0.343±0.047	0.357±0.032
V_{ss} (L/kg)	0.232±0.017	0.247±0.023	0.236±0.014	0.244±0.010
CL (L/h/kg)	0.523±0.039	0.540±0.151	0.515±0.052	0.521±0.041

a データは 5mg の用量で補正した

3.2.2. イヌ

雄ビーグル犬 3 匹に[^{14}C]アビバクタム 15 mg/kg を単回で静脈内に 30 分間持続投与した時の薬物動態を検討した（A[redacted]1237 試験）。血中および血漿中アビバクタム濃度は持続投与終了時に最高に達し，そのときの血中および血漿中の放射能濃度はそれぞれ 27 および 45 μg eq/mL であった。また, アビバクタムの最高血漿中濃度は 70 μg/mL であったが, 3 例の間での個体差が大きかった。アビバクタムの未変化体は血漿中総放射能の AUC の約 76%であった。持続投与終了後は，血漿中アビバクタム濃度は減少し，終末相の $t_{½}$は 3.64 時間であった。イヌにおける CL および V_{ss} はそれぞれ 0.28 L/h/kg および 0.26～0.67 L/kg であった。

セフタジジム 20 mg/kg をイヌに静脈内ボーラス投与時の薬物動態を検討したところ[2]，$AUC_{(0-\infty)}$ は 93.0±1.0 μg•h/mL, 全身クリアランスは 0.215±0.003 L/h/kg, 腎クリアランスは 0.185±0.009 L/h/kg であり，全身クリアランスにおける腎クリアランスの寄与が大きいことが示された。$t_{1/2}$ および V_{ss} はそれぞれ 0.817±0.02 時間および 0.218±0.007 L/kg であった。

3.2.3. 安全性薬理試験における曝露量

ラットおよびイヌの安全性薬理試験において単回投与時に血漿中薬物濃度を測定した結果を Table 4 に示す。呼吸機能を検討したラットの試験および心血管機能を検討したイヌの試験では 100，300 または 1000 mg/kg を投与した。ラットの C_{max} が用量比をわずかに上回って増加したことを除いてはラット，イヌとも C_{max} および AUC は 100 mg/kg から 1000 mg/kg の間で用量にほぼ比例して増加した。

Table 4.　安全性薬理試験（30 分間の単回持続静脈内投与，雄のみ）における薬物動態パラメータ

試験/動物種（試験番号）	用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (μg•h/mL)
呼吸機能/ラット（[redacted].622/4, 参照番号 NXL104/DS0008）	100	74	56
	300	291	188
	1000	1234	788
心血管系機能/イヌ（[redacted].625/4, 参照番号 NXL104/DS0011）	100	363	363
	300	1026	1063
	1000	3474	3646

アビバクタム 125，500 または 2000 mg/kg 単回経口投与後 3 時間の腸の輸送能に対するアビバクタムの影響を検討した試験において血漿中薬物濃度を測定したところ，C_{max} および AUC は 500 から 2000 mg/kg の間でやや用量比を上回って増加した（Table 5）。

Table 5.　安全性薬理試験（経口投与，雄のみ）における薬物動態パラメータ

試験/動物種（試験番号）	用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{(0-t)}$ (μg•h/mL)
腸管炭末輸送能/ラット（AA40059）	125	1.2	0.5	4.2
	500	3.6	1	20.5
	2000	83.3	0.5	114

3.2.4. バイオアベイラビリティ

（概要表 2.6.5.3B，2.6.5.3C）

溶液として投与したアビバクタムの経口バイオアベイラビリティを雄の CD-1 マウスと Sprague-Dawley ラットで検討したところ，げっ歯類での絶対的経口バイオアベイラビリティは低く，マウスで約 10%（NXL104/PK0014 試験），ラットで約 5%～12%であった（A[redacted]1310 試験）。

雄 New Zealand White ウサギに 50 mg/kg を単回筋肉内投与時のセフタジジムのバイオアベイラビリティは 96.6%であった。血漿中のセフタジジム濃度は投与後 0.78 時間で最高に達した（66.3 μg/mL）。セフタジジムの消失半減期（$t_{½}$）は 2.12 時間であった [1]。

3.3. 反復投与時の血漿中濃度

3.3.1. アビバクタム反復投与時の薬物動態

4 週間または 13 週間静脈内投与毒性試験における薬物動態パラメータを Table 6 に示す。ラット，イヌとも曝露量は用量にほぼ比例して増加した。ラット 13 週間投与試験では 1.44～2.01 の蓄積率がみられたものの，概して反復投与による蓄積はほとんどないことが示された。雌雄の曝露量は同等であった。イヌの 4 週間投与試験に比べて 13 週間投与試験でわずかな曝露量の減少がみられた理由は明らかでない。

Table 6.　4 週間または 13 週間静脈内投与毒性試験の定常状態における薬物動態パラメータ

動物種（試験番号）	試験期間	用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)[a]	$AUC_{(0-24)}$ [a] (μg•h/mL)	蓄積率 [b]
ラット（30052TSR）	4 週間	167	169	109	1.07
		500[F]	756	517	1.37
		1000[M]	1271	854	0.94
		1200	135[c]	141 [c]	ND
ラット（AA39561）	13 週間	65	89	85	1.44
		125	182	225	2.01
		250 [F,M]	362	358	1.44
イヌ（30054TSC）	4 週間	250	943	1076	1.17
		500	2039	2433	1.22
		1000 [F,M]	3016	3414	1.03
イヌ（AA39562）	13 週間	65	135	184	0.90
		125	259	353	0.92
		250 [F,M]	535	701	0.91

a 雌雄合算，b 最終測定日と試験 1 日の $AUC_{(0-24)}$の比，c 1 回投与後の雄のみ，値が低いのは投与手技の問題の可能性あり，F 当該試験の雌の NOAEL，M 当該試験の雄の NOAEL，ND 算出せず

3.3.2. セフタジジムとアビバクタム併用反復投与時の薬物動態

ラット（30900TSR 試験）およびイヌ（30901TSC 試験）の 4 週間併用投与毒性試験でセフタジジムとアビバクタムの薬物動態を評価した。定常状態での薬物動態パラメータを Table 7 に示す。セフタジジムの有無に関わらずアビバクタムの曝露量は変化しなかった。同様に，アビバクタムの有無に関わらずセフタジジムの曝露量は変化しなかった。また，試験 1 日と 13 日あるいは 28 日の間でアビバクタムおよびセフタジジムに蓄積はみられなかった。

Table 7.　4 週間併用投与毒性試験の定常状態でのセフタジジムとアビバクタムの曝露量

投与量 セフタジジム/アビバクタム (mg/kg)	アビバクタム C_{max} (µg/mL)	 $AUC_{(0-t)}$ (µg•h/mL)	セフタジジム C_{max} (µg/mL)	 $AUC_{(0-24)}$ (µg•h/mL)
ラット 試験 13 日 [a]				
666/167	146	93	710	513
2000/500	439	335	1455	1239
0/500	509	390	-	-
2000/0	-	-	2184	1482
イヌ 試験 28 日 [b]				
500/125	372	354	1192	1186
1000/250	657	662	3018	3166
1000/0	-	-	3078	3027

a 雌雄合算の平均値，b 試験 27 日（雄）と試験 28 日（雌）の平均値

4. 分布

4.1. 蛋白結合および血球移行性

4.1.1. 血漿蛋白結合率（in vitro）

（概要表 2.6.5.6）

抗凝固剤にリチウムヘパリンを使用したマウス，ラット，ウサギ，イヌおよびヒトの血漿を用いて[^{14}C]アビバクタムの血漿蛋白結合を限外濾過法を用いて検討した（A[redacted]1132 試験）。動物におけるアビバクタムの血漿蛋白結合率は低く，濃度依存性を示した（結合型分率は全ての試験条件で 22.1%を超えなかった）。ヒト血漿蛋白へのアビバクタムの結合は低く，動物とは異なり試験した 3 濃度で類似していた。ヒト血漿に対する非結合型分率には 91.8%を用いた。結果を Table 8 に示す。最高濃度ではマウスおよびウサギのタンパク結合率は負の値を示し，当該方法で測定したときに極めて低い結合率におけるアッセイのばらつきと考えられたことから，「negligible」とした。

Table 8.　ヒト，マウス，イヌ，ウサギおよびラット血漿に対する[^{14}C]アビバクタムのタンパク結合率

濃度（μg/mL）	ヒト	マウス	イヌ	ウサギ	ラット
0.25	-	12.4	22.1	4.8	21.6
0.5	8.2	-	-	-	-
5	5.7	-	-	-	-
25	-	7.7	13.3	19.0	1.8
50	6.1	-	-	-	-
2500	-	negligible	2.1	negligible	1.4

抗凝固剤にフッ化ナトリウム/シュウ酸カリウムを使用したマウス，ラット，ウサギ，イヌおよびヒトの血漿を用いて蛋白結合率に対する抗凝固剤の影響を検討した（NXL/03 試験）。さらに，リチウムヘパリンとフッ化ナトリウム/シュウ酸カリウムの比較をラット血漿のみで行った。その結果，以前の試験と同様に，アビバクタムはどの動物種の血漿でも 20%未満の蛋白結合率を示し，抗凝固剤の種類は蛋白結合率に影響を与えなかったことが示された。前の試験と同様に，試験報告書では負の値が記載されているが，CTD 2.6.5.6 ではいくつかの数値を「negligible」とした。

セフタジジムのヒトでのタンパク結合率は 10%未満と報告されている[6]一方で，5～22.8%との報告がある[3]。PK/PD 解析で非結合型薬物濃度を用いる場合には，ヒト血漿蛋白結合率として 15%を用いた。ウサギ血漿におけるセフタジジムの in vitro 蛋白結合率の平均値は寒天培地中への非結合型の拡散に基づくと 17%であった[1]。

4.1.2. 血球移行性

ラット（A[redacted]1236 試験）およびイヌ（A[redacted]1237 試験）の静脈内投与試験で[^{14}C]アビバクタムの血球移行性を検討した。持続投与開始 1 時間で血漿中放射能の多く（ラットで 67%，イヌで 67～86%）はアビバクタムの未変化体であった。したがって，持続投与開始 1 時間の放射能の血液/血漿中濃度比を未変化体の血液/血漿中濃度比の近似値として使用した。血液/血漿中濃度比はラットで 0.69，イヌで 0.64～0.71 であった。アビバクタムの白血球への移行性は 10%未満（平均で約 3～5%）であり，濃度には依存しなかった（A[redacted]1427 試験，概要表 2.6.5.8）。

4.2. 組織分布

4.2.1. 定量的組織分布試験

（概要表 2.6.5.5A）

雄 Long Evans ラットに[^{14}C]アビバクタム（45 mg/kg，9.25 MBq/kg）を単回静脈内投与し，持続投与開始後 0.5～168 時間における血液，血漿および 20 組織/器官の放射能を測定した（A[redacted]1238 試験）。放射能は筋肉，骨，骨髄では持続投与開始後 24 時間まで検出され，全血および血漿を含めたその他の器官では 168 時間まで検出された。血漿では持続投与終了時に最高の 123 μg eq/L となった後減少し，$t_{1/2}$ は約 42 時間と推定された。ラット血漿での放射能の $t_{1/2}$ は未変化体よりも長かった。この原因は不明であるが，βラクタムを含有する複数の薬物での挙動と一致する[7,8,9]。多くの器官における放射能の消失は血漿と同様であったが，白色皮膚と脂肪は異なっており，$t_{1/2}$ はそれぞれ約 72 時間および 76 時間と推定された。AUC では腎臓（血漿 AUC の 165%），膀胱（165%），全血（132%）の 3 組織/器官が血漿よりも高い放射能を示した。その他の組織/器官で

は血漿よりも低かった［白色皮膚（78%），甲状腺（58%），副腎（56%），有色皮膚（40%），胸腺（39%），肝臓（35%），骨髄（35%），眼球（33%），腸（24%），脂肪（22%），肺（18%），胃（13%），精巣（11%），脾臓（9%），心臓（8%），筋肉（6%），骨（5%），大脳/小脳（2%）］。有色皮膚の曝露は白色皮膚の約半分であったことから，メラニンへの親和性は低いと考えられた。

セフタジジムの組織分布は雄 Wistar ラットに 15 mg/h で持続投与して検討した。持続投与開始後 90 分に血漿と組織を採取し，HPLC でセフタジジム濃度を測定した。組織/血漿濃度比は腎臓以外のすべての組織で1未満であった。消化管，肺および皮膚の組織/血漿濃度比は約 0.4 で，肝臓（0.25），心臓（0.22），筋肉（0.19）および脂肪（0.16）では低かった [4]。

セフタジジムの脳への分布を雄 Wistar ラットを用いてマイクロダイアリシス法で検討した [5]。18 mg/h でセフタジジムを持続投与した時，線条体のセフタジジム濃度（2.2 ± 0.4 μg/mL）は側脳室（3.8 ± 1.8 μg/mL）よりも低かった。血漿中濃度に対する線条体および側脳室の濃度はそれぞれ 2.4 ± 0.5%および 4.0 ± 1.8%であったことから，セフタジジムの脳への移行は低いことが示された。

雄 New Zealand White ウサギに 50 mg/kg を 1 日 2 回，5 日間筋肉内投与してセフタジジムの組織分布を検討した [1]。セフタジジムの血漿および組織中濃度を最終投与後 72 時間まで測定した。最終投与後 1 時間に最高濃度に達し，腎臓（89.3 μg/g）および肝臓（85.5 μg/g）が最も高く，心臓（73.2 μg/g），筋肉（61.5 μg/g）および血漿（56.7 μg/mL）の順に高かった。投与後 72 時間にはセフタジジムは検出されなかった。

気道におけるセフタジジムの分布をウサギで評価した[10]。雌 New Zealand white ウサギにセフタジジム 100 mg/kg を筋肉内投与後，肺組織，血漿，気管および気管支液ならびに気管および気管支壁組織を投与後4時間まで採取した。投与後 0.5 時間に最高濃度（C_{max}）に達し，血漿（118.7 μg/mL），気管支液（20.7 μg/mL），気管液（22.0 μg/mL），気管支壁（28.3 μg/mL），気管壁（24.2 μg/mL），肺組織（10.8 μg/mL）であった。血漿と肺の各部位におけるセフタジジムの $t_{1/2}$ に違いはみられず，59～64 分であった。血漿から肺各部位への分布は気管支液で 20.8%，気管液で 19.9%，気管支壁で 22.4%，気管壁で 20.0%，肺組織で 11.3%であった。

4.2.2. 気道上皮被覆液への分布

（概要表 2.6.5.5B）

セフタジジム 150 mg/kg とアビバクタム 37.5 mg/kg をマウスに単回皮下投与後に血漿中セフタジジムおよびアビバクタム濃度を測定するとともに，気管支肺胞洗浄により得られた気道上皮被覆液（ELF）中のセフタジジムおよびアビバクタム濃度を測定した（NXL104/PK0009 試験）。雌 Swiss OF1 マウスを正常非感染マウスとシクロフォスファミドを投与しセフタジジム抵抗性 *K. pneumoniae* strain 283KB5 を気管内に感染させた免疫不全マウスの群に分けて実施したところ，血漿中セフタジジムおよびアビバクタムの薬物動態は両者で類似していた。ELF 中のアビバクタム曝露量は血漿中曝露量よりも低く，ELF AUC_{last}/血漿 AUC_{last} は正常マウスおよび感染マウスでそれぞれ 0.17 および 0.05 であった。ELF でのセフタジジムの曝露量はそれよりもわずかに低く，ELF AUC_{last}/血漿 AUC_{last} は正常マウスおよび感染マウスでそれぞれ 0.11 および 0.03 であった。

シクロフォスファミドにより好中球減少を惹起した雌 CD-1 マウスの肺または大腿にセフタジジム抵抗性の *P. aeruginosa* を感染させ，1～128 mg/kg の用量でセフタジジムとアビバクタムを皮下投与した時の血漿および ELF におけるセフタジジムとアビバクタムの濃度を測定した（CAZ-AVI-M1-065 試験）。セフタジジムとアビバクタムの血漿中濃度は用量に比例しており、算出した薬物動態パラメータはどちらの感染の場合でも差はみられなかった。セフタジジムおよびアビバクタムの $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.28 時間および 0.24 時間，分布容積（Vd）はそれぞれ 0.80 L/kg および 1.18 L/kg であった。ELF への移行性は ELF AUC/血漿非結合型 AUC で求めた。血漿非結合型 AUC はアビバクタム 8%，セフタジジム 10%の蛋白結合率を用い算出した。ELF への移行性はセフタジジムおよびアビバクタムについてどちらの感染の場合でも類似しており， ELF 移行率（平均±標準誤差）は全ての感染場所および用量でセフタジジム 0.268 ± 0.031，アビバクタム 0.240 ± 0.023 であった。

ヒト臨床用量（セフタジジム 2000 mg/アビバクタム 500 mg，8 時間毎 2 時間持続投与）を投与した時の非結合型血清中濃度が MIC を超える時間（*f*T>MIC）が得られるように，雌 ICR マウスにセフタジジム・アビバクタムを 24 時間に 8 回皮下投与した試験（CAZ-AVI-M1-062 試験）では，セフタジジムとアビバクタムの ELF への移行性は *P. aeruginosa* を感染させたマウスおよび非感染マウスで類似していた。3 回目の投与間隔（16～24 時）の時の ELF/血漿比はアビバクタムで 0.59～0.95，セフタジジムで 0.3～2.13 であった。

4.2.3. 脳脊髄液（CSF）への分布

（概要表 2.6.5.5C）

雌雄の New Zealand White ウサギの髄膜炎モデルにおいてアビバクタム（37.5 mg/kg，単回静脈内ボーラス投与）およびセフタジジム（150 mg/kg，4 時間毎に 2 回静脈内ボーラス投与）を併用投与した時，CSF におけるアビバクタムの C_{max} は 11.2 µg/mL，AUC は血漿中 AUC の約 42%であった。CSF におけるセフタジジムの AUC は血漿 AUC の約 45%であった。（NXL104/PK0007 試験）。

4.3. 胎盤通過

（概要表 2.6.5.7A，2.6.5.7B）

妊娠した Sprague Dawley ラットおよび New Zealand White ウサギに[^{14}C]アビバクタム 1000 mg/kg（3459 µmol/kg，3.7 MBq/kg）を 30 分間持続静脈内投与したときの胎盤通過を検討した（194174 試験および 194169 試験）。各時点での胎児の放射能を Table 9 に示す。持続投与開始後 6 時間の胎児において検出可能な放射能が残存していたことから[^{14}C]アビバクタムの胎盤通過が確認された。胎児および母体組織の組織/血液比から，[^{14}C]アビバクタムは胎児を含む全身組織からよりも母体循環からより速やかに消失することが示唆された。

Table 9.　胎児の放射能濃度

動物種	測定時間 [a]（時間）	放射能濃度（μg equiv/g）	組織/血液比 [b]	放射能量（%投与量）
Sprague Dawley ラット	0.5	56.7	< 0.1	0.23
	2	67.9	0.5	0.25
	6	34.6	1.5	0.12
New Zealand White ウサギ	0.5	68.9	< 0.1	0.08
	6	24.4	1.4	0.02

a 持続投与開始後時間，b 母体血液

5. 代謝

5.1. In vtro 代謝

（概要表 2.6.5.10A，2.6.5.10B，2.6.5.10C）

アビバクタムの in vitro 代謝を雌 CD1 マウス，雄 Sprague Dawley ラット，雄 New Zealand White ウサギ，雄ビーグル犬および雌雄ヒトの肝ミクロソームを用いて検討した。アビバクタムはマウス，ラット，ウサギ，イヌまたはヒトのミクロソームにおいて，検討した濃度（3.125 または 200 μmol/L）に関わらず，高い代謝安定性を示した（PR6633/CC2109 試験）。

アビバクタムの代謝安定性は[^{14}C]アビバクタムを雄のラット，ウサギ，イヌ，サルおよび雌雄のヒトの肝ミクロソームとインキュベートした別の試験でも確認された（A[redacted]1131 試験）。90 分間のインキュベーションで 80%を超える放射能は未変化体であり，5 つの微量の代謝物/分解物が検出された。このうち 2 つは肝ミクロソームの非存在下でも同程度認められたため分解生成物と考えられた。他の 3 つは 90 分間のインキュベーション後の量がミクロソーム非存在下よりも多かったため，代謝物と考えられた。

これらはラットやイヌの血漿中または尿中に検出された代謝物との保持時間の比較から，M1（脱カルボニル体），M2（未同定），M7（二水酸化体），M10（未同定）または M11（一水酸化体）とした。補酵素である UDPGA を添加してミクロソームとインキュベートしたところ，グルクロン酸抱合体は認められなかった。ヒトに特有な代謝物はみられなかった。

ラット，イヌおよびヒトの凍結肝細胞では，[^{14}C]アビバクタムは安定であり，イヌおよびヒトでは代謝物は検出されなかった（NXL-104 KMN011 試験）。ヒト肝ミクロソームのインキュベーションで代謝物が認められなかった（NXL-104 KMX012 試験）ことから、アビバクタムの代謝に関与する P450 分子種の検討は行わなかった。このことは in vivo ヒト試験で投与量の約 85%が未変化体として尿中に排泄されることと一致する（D4280C00008 試験）。

5.2. In vivo 代謝

5.2.1. ラットおよびイヌ

（概要表 2.6.5.9，2.6.5.11）

[^{14}C]アビバクタムの 45 mg/kg を雄 Sprague Dawley ラットまたは 15 mg/kg を雄ビーグル犬に 30 分間単回静脈内持続投与した時，尿中に回収された放射能で最も多かったのは未変化体であり（ラットで投与量の 59%，イヌで 72%），糞中にも未変化体（ラットで投与量の 15%，イヌで

8%）が検出された（A[redacted]1246 試験および A[redacted]1248 試験）。また，未変化体のほかに 12 のピークがみられ，M1～M12 とした。M1 は投与液中にも存在し，アビバクタムの分解生成物と考えられた。抱合体は検出されなかった。[^{14}C]アビバクタムの排泄物中の代謝物を Table 10 に示す。

持続投与後の血漿では，未変化体が最も多かった。分解生成物である M1 および代謝物である M2，M3，M5，M6，M7，M8，M9 ならびに M10 が血漿中に検出された。ラットにおける M7，M8，M9 およびイヌにおける M3，M5，M7，M10 の出現は遅く，そのピーク濃度は投与開始 1 または 2 時間後（持続投与終了 30 分～1.5 時間後）にみられた。

5.2.2. ヒト

（概要表 2.6.5.9，2.6.5.11）

男性の健康被験者に[^{14}C]アビバクタム 500 mg を 60 分間持続静脈内投与した時の血漿および尿を分析した（D4280C00008 試験）。代謝物の分析は別試験として行った（Avibactam KMX001 試験）。

ヒト血漿中および尿中の主要な薬物関連物質は未変化体であった。プールしたヒト血漿では構造を解明していないクロマトグラム上で初期に溶出したピーク（M13）が認められたが，[^{14}C]アビバクタムを加えた対照の血漿でも同じ保持時間でこの成分がみられたため，M13 はヒト in vivo での代謝によって生成されたものではなく，検体の処理や分析時に生成されたものと考えられた。このピークは HPLC-MS/MS では検出されなかったため，この分解物は同定できなかった。以上のように，ヒトでは循環血中に代謝物はみられなかった。

0～24 時間のプールした尿中の放射能の 90%が未変化体であった。脱カルボニル化したアビバクタム（M1）がヒトの尿において初期に溶出した代謝物として検出されたが，UPLC/MS/β-RAM 解析で[^{14}C]アビバクタム投与液にもみられたことから M1 は酵素によらない過程で生成されたと考えられた。

Table 10.　[^{14}C]アビバクタムの投与時の排泄物中の代謝物プロファイル

代謝物（分子量）	推定される構造	%投与量						
		ラット			イヌ			ヒト
		尿 0-24h	糞 0-48h	尿+糞	尿 0-24h	糞 0-48h	尿+糞	尿 0-24h
M1 (239)[a]	脱カルボニル体	5.53	0.53	6.06	-	-	-	6.8
M2 (445)	不明	0.32	-	0.32	2.82	0.30	3.12	-
M3 (282)	M11 のカルボキシル体	-	0.52	0.52	0.87	0.63	1.5	-
M4 (不明)	不明	0.22	-	0.22	-	-	-	-
M5 (297)	二水酸化体	-	-	-	-	0.23	0.23	-
M6 (不明)	不明	-	0.62	0.62	0.76	0.42	1.18	-
M7 (297)	二水酸化体	4.65	0.22	4.87	0.36	-	0.36	-
M8 (不明)	不明	-	-	-	-	-	-	-
M9 (不明)	不明	1.49	-	1.49	-	-	-	-
M10 (445)	不明	-	0.69	0.69	1.96	0.74	2.70	-
M11 (281)	一水酸化体	0.93	-	0.93	-	-	-	-
M12 (不明)	不明	-	-	-	0.17	0.31	0.48	-
アビバクタム (265)	未変化体	58.70	15.05	73.75	72.14	7.66	79.80	89.9
計		71.84	17.63	89.47	79.08	10.29	89.37	96.7

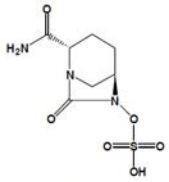
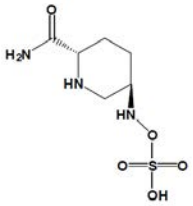
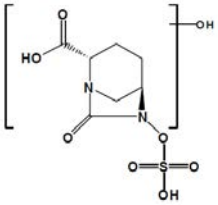
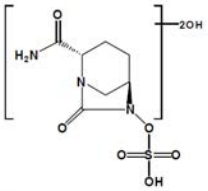
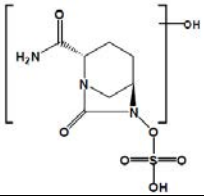
試験番号 A[redacted]1246，A[redacted]1248，KMX001，D4280C00008
a 投与液中に存在

5.3. In vivo 推定代謝経路

（概要表 2.6.5.11）

非臨床動物種における主要な代謝経路はアビバクタムの脱カルボニル化，一水酸化および二水酸化であった。一水酸化代謝物はさらにカルボキシル体へと代謝された。抱合体は検出されなかった。ヒトでは脱カルボニル体が検出された唯一の代謝物であった。同定された代謝物の構造をTable 11に示す。

Table 11.　アビバクタム代謝物の推定構造

代謝物（分子量，暫定的）	代謝物の特徴	推定される構造
アビバクタム（265）	未変化体	
M1（239）[a]	脱カルボニル体	
M3（282）	M11 のカルボキシル体	
M5 & M7（297）	二水酸化体	
M11（281）	一水酸化体	

試験番号 A[redacted]1246，A[redacted]1248，KMX001，D4280C00008
a 投与液中に存在

6. 排泄

6.1. 排泄経路

（概要表 2.6.5.13A，2.6.5.13B，2.6.5.13C）

[^{14}C]アビバクタム静脈内投与後の排泄経路を雄 Sprague Dawley ラット（A[redacted]1240 試験），雄ビーグル犬（A[redacted]1237 試験）および雌 New Zealand White ウサギ（194195 試験）で検討した。その結果を Table 12 に示す。ラットおよびイヌでは投与した放射能はほぼ回収された。ウサギでの回収率は 85%と低かったが，この理由は不明である。

尿中への排泄はすべての動物種で投与量の約 73～82%であり，そのほとんどが投与後 24 時間以内に排泄された。最終回収時点の 168 時間での放射能の屍体への残存は低くラットで 0.18 ± 0.01%，ウサギで 0.04 ± 0.02%（平均 ± 標準偏差）であった。未変化体の大部分は，ラットでは 10 時間以内，イヌでは 24 時間以内に血漿から消失した（A[redacted]1236 試験，A[redacted]1237 試験）。これらの時間以降の AUC は 0.02%および 0.1%であった。

血漿中放射能はラットでは 10 時間以内に，イヌでは 24 時間以内に大部分が消失した。[^{14}C]アビバクタム 45 mg/kg を雄 Sprague-Dawley ラットに静脈内投与した時，0～168 時間に $^{14}CO_2$ となったのは投与量の 0.2%未満であったことから，標識体の代謝安定性が高いことが示された。

Table 12. ラット，イヌおよびウサギに[^{14}C]アビバクタムを単回持続投与後の 0～168 時間における放射能排泄の%投与量（平均値±標準偏差）

動物種（試験番号）	尿	糞	ケージ洗浄	屍体	総回収率
ラット（A[redacted]1240）	73 ± 13	17 ± 8.3	12 ± 3.9	0.18 ± 0.01	102 ± 2.4
イヌ（A[redacted]1237）	82 ± 3.7	4.6 ± 5.4	11 ± 1.4	NA	97 ± 0.5
ウサギ（194195）	78 ± 12	0.6 ± 0.2	6.0 ± 3.5	0.04 ± 0.02	85 ± 8.7

NA Not applicable

ラットにセフタジジム 20 mg/kg 静脈内ボーラス投与後の回収率が検討され，投与量の 97.1%が投与後 24 時間までに尿中にセフタジジムとして排泄された。イヌにセフタジジム 20 mg/kg 単回静脈内ボーラス投与後 24 時間までの尿中のセフタジジムの回収率は 86.3%であった [2]。

6.2. 胆汁排泄

アビバクタムの主な排泄経路は尿中であるため in vivo での胆汁排泄は評価しなかった。

セフタジジム 20 mg/kg をラットに静脈内ボーラス投与後の胆汁排泄が検討され，投与後 24 時間に投与量の 0.63%がセフタジジムとして胆汁中に回収された [2]。

6.3. 乳汁排泄

出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験（AB04833 試験）では，雌 Sprague Dawley ラットにアビバクタム 120，450 または 825 mg/kg/日を妊娠 6 日から授乳 7 日まで連日 30 分間投与した後，乳汁中アビバクタム濃度を測定した。乳汁採取は授乳 7 日の投与後に行った。アビバクタムの乳汁中曝露量は用量にほぼ比例して増加した（CTD 2.6.6.6.4.1）。持続投与終了後 0.5 時間の乳汁中アビバクタム濃度は母体血漿中濃度よりも低かった。新生児におけるアビバクタム曝露量は母獣の曝露量に比べて極めて低かった。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

外国人健康成人にヒト臨床用量を投与した場合のセフタジジムとアビバクタムの C_{max} はそれぞれ 99 μg/mL および 14 μg/mL であった（D4280C00011 試験）。また，日本人健康成人にヒト臨床用量を投与したときのセフタジジムとアビバクタムの C_{max} はそれぞれ 113 μg/mL および 15.0 μg/mL であった（D4280C00010 試験）。

なお，日本人健康成人にセフタジジム既承認製剤 0.5 g および 1 g（通常用量）を単回静注時のセフタジジムの C_{max} はそれぞれ 56.2 μg/mL[11]および 173 μg/mL[12]であった。また，セフタジジム 1 g および 2 g（難治性または重症感染症における 1 回あたりの投与量）を 1 時間かけて点滴静注時の C_{max} はそれぞれ 80.6 μg/mL および 151 μg/mL であった [11]。

セフタジジムを用いた P450 に対する in vitro 阻害試験，ならびにトランスポーターの基質となる可能性を評価する in vitro 試験は実施していない。しかし，セフタジジムはヒトでは P450 により代謝されず，約 80%～90%[13]が未変化体として尿中排泄されることから，主に肝臓に存在する P450 分子種の基質と競合阻害を起こす可能性は低いと考えられる。また，ヒトにおけるセフタジジムの腎排泄速度は 100 mL/min[13] であり，糸球体濾過量（125 mL/min）[14]と同程度であることから，セフタジジムが尿細管で分泌または再吸収される可能性は低い。セフタジジムは 1983 年 12 月に英国で初めて発売されて以来，日本を含む世界 160 ヵ国以上で広く使用されているものの，P450 の基質となる薬剤との相互作用およびトランスポーター阻害作用を有する薬剤との相互作用について，新たな注意喚起を要する安全性上の懸念は報告されていない。

本剤投与時のセフタジジムの C_{max}（99～113 μg/mL）はセフタジジム既承認製剤の静注または点滴静注時の C_{max}（56.2～173 μg/mL）の範囲内であった。したがって，以下の各項に示す検討に加え，セフタジジム既承認製剤の使用実績からも，本剤投与時のセフタジジムによる薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考える。

7.1. シトクロム P450 阻害

（概要表 2.6.5.15A，2.6.5.15B，2.6.5.15D）

ヒト肝ミクロソームを用い，P450 分子種（1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 および 3A4/5）に対するアビバクタムの阻害能を検討した（PR6634/CC2108 試験，ADME-AZS-Wave3-130910 試験）。CYP3A4/5 の典型基質として，ミダゾラム，テストステロンおよびニフェジピンを用いた。200 μmol/L（53 μg/mL）まで CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C19，2D6，2E1 および 3A4/5）に対する阻害はみられなかった。200 μmol/L で CYP2C9 が 29%阻害されたが，より高濃度で追加試験を実施した（300205 試験）ところ，CYP2C9 の阻害は 5 mmol/L（1326 μg/mL）以下では検出されず，この濃度はヒト臨床用量でのアビバクタムの C_{max} を大きく超えていた。

7.2. 時間依存的阻害

NADPH の存在下および非存在下で最高 200 μmol/L のアビバクタムをヒト肝ミクロソームとプレインキュベーションしたところ，CYP1A2，2A6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 および 3A4/5 に対して時間依存的阻害はみられなかった（PR6634/CC2108 試験，ADME-AZS-Wave3-130910 試験）。

7.3. シトクロム P450 誘導

（概要表 2.6.5.15E，2.6.5.15F）

3 例のドナーから採取したヒト培養肝細胞を用いて，アビバクタムによる CYP1A2，2B6，2C9，2E1 および 3A4 の誘導能を評価した（100236 試験）。検討した濃度はヒト臨床用量をカバーし，25 倍以上の安全域が得られると考えられた 200 µmol/L，1 mmol/L および 5 mmol/L とした。その結果，アビバクタムはヒト肝細胞において 200 µmol/L～5 mmol/L（53～1326 µg/mL）の濃度範囲で CYP1A2，2B6，2C9 および 3A4 を誘導しなかった。CYP2E1 については 3 ロット中 2 ロットの肝細胞において 1.5 倍以下の軽度の誘導が最高濃度（1326 µg/mL）でみられたが，この濃度はヒト臨床用量での曝露量を超えていた。

ヒト肝細胞を用いてセフタジジムの P450 誘導を検討した（301110555 試験）が，CYP1A1/2，2B6 および 3A4/5 の酵素活性または mRNA 発現において誘導はみられなかった。

7.4. UGT1A1 阻害（in vitro）

（概要表 2.6.5.15C）

典型基質であるビリルビンの UGT1A1 による代謝能を指標として in vitro で検討したところ，アビバクタムおよびセフタジジムのいずれも UGT1A1 を阻害せず，IC_{50} は 1 mmol/L（265 µg/mL）超であった（301113129 試験）。

7.5. トランスポーターに対する基質性および阻害能

（概要表 2.6.5.15G）

MDR1 または BCRP を発現させた MDCK-II 細胞におけるアビバクタム（0.58～11.5 µmol/L）の双方向性輸送をトランスポーター阻害剤（MDR1：ケトコナゾール，BCRP：Ko143）の存在下および非存在下で検討した。また，アビバクタムの基質性を MRP4，OAT1，OAT3 または OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いた in vitro 輸送系で検討した（アビバクタム：1.23 または 1.38 µmol/L）。阻害能の検討では，アビバクタム（100 µmol/L）およびセフタジジム（100 µmol/L）の MDR1 または BCRP を発現させた MDCK-II 細胞における基底膜側から頂側膜側へのジゴキシンまたは PhIP の輸送に対する影響を検討した。また，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1 または OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用い，アビバクタム（100 または 1000 µmol/L）またはセフタジジム（100 または 1000 µmol/L）の阻害能を評価した。BSEP による阻害能も膜小胞輸送アッセイで検討した（9316 試験）。

その結果，アビバクタムは MDR1，BCRP，MRP4 または OCT2 の基質とならなかったが，腎臓のトランスポーターである OAT1 および OAT3 の基質となり，OAT1 および OAT3 の阻害薬であるプロベネシドはアビバクタムの取り込みを 56.1%～70.4%阻害した。なお，OAT1 あるいは OAT3 を発現させた HEK293 細胞を用いてセフタジジムとアビバクタムの相互作用試験を実施したところ，OAT1 および OAT3 によるアビバクタムの取り込みはセフタジジムにより阻害されないことが示された（9316 試験）。アビバクタムの薬物動態に対する OAT 阻害剤の臨床での影響は不明である。

また，アビバクタムおよびセフタジジムは MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，BSEP，MRP4 および OCT2 を阻害しなかった。アビバクタムは 1 mmol/L（265 µg/mL）で OAT1 および OAT3 を阻害（阻害率：32.5～53.2%）したが，100 µmol/L（26.5 µg/mL）では阻害せず，IC_{50} はヒト臨床用量での曝露量を大きく超える 1 mmol/L（265 µg/mL）超と推定された。

8. その他の薬物動態試験

肺または大腿に感染させた好中球減少マウスに 1～128 mg/kg の用量でセフタジジムとアビバクタムを皮下に併用投与した時の血漿中のセフタジジムとアビバクタムの濃度を測定した（CAZ-AVI-M1-065 試験）。血漿中におけるセフタジジムとアビバクタムの血漿中濃度は用量に比例しており，算出した薬物動態パラメータはどちらの感染の場合でも差はみられなかった。アビバクタムのクリアランス（CL/F）は 3.324 ± 0.554 L/h，終末相の分布容積（Vz/F）は 1.178 ± 0.340 L/kg, $t_{1/2}$ は 0.244 ± 0.044 時間であった。セフタジジムの CL/F, Vz/F および半減期はそれぞれ 1.993 ± 0.303 L/h，0.803 ± 0.139 L/kg および 0.28 ± 0.022 時間であった。

ウサギの髄膜炎モデルにおいてアビバクタム（37.5 mg/kg，単回静脈内ボーラス投与）とセフタジジム（150 mg/kg を 4 時間毎に 2 回静脈内ボーラス投与）を併用投与した（NXL104/PK0007 試験）ところ，アビバクタムの全身クリアランス，V_{ss} および $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.374 L/h/kg，0.493 L/kg および 3.37 時間であった。

雄 New Zealand White ウサギにセフタジジム 50 mg/kg を単回静脈内投与したところ，セフタジジムは速やかに分布・消失し，$t_{1/2}$，全身クリアランスおよび V_{ss} はそれぞれ 2.22 時間，0.403 L/h/kg および 0.51 L/kg であった [1]。

9. 考察及び結論

アビバクタムの薬物動態を薬理試験および毒性試験で使用した動物種を用いて検討した。In vivo の評価は主にヒトでの投与経路である静脈内持続投与を用いて実施した。さらに，in vitro 試験でアビバクタムの消失に関連するヒト酵素およびトランスポーターを介した薬物相互作用を検討した。アビバクタムとセフタジジムの併用での開発のために，トランスポーターを介した相互作用の in vitro 試験をセフタジジムについて実施した。

- ラットおよびイヌにアビバクタムを持続静脈内投与した時，C_{max} は投与終了時点で得られ，曝露量は用量にほぼ比例して増加した。両動物種において蓄積はほとんどみられず，雌雄の曝露量は同等であった。全身クリアランスはラットで約 0.79 L/h/kg，イヌで約 0.28 L/h/kg であった。定常状態での分布容積はラットで 0.61~0.66 L/kg，イヌで 0.26~0.67 L/kg であった。

- アビバクタムの血漿蛋白結合率はマウス，ラット，ウサギ，イヌおよびヒトで 22.1%未満であった。動物の血漿における蛋白結合は濃度依存性を示したが，ヒトの血漿では評価した濃度範囲で一定であった。アビバクタムのヒト血漿蛋白への結合率は約 8.2%であった。

- セフタジジムおよびアビバクタムのヒトにおける血漿蛋白結合率はいずれも低いことから，蛋白結合が高い薬物との薬物相互作用は生じないものと考えられた。

- ラットに[^{14}C]アビバクタムを投与した組織分布試験では腎臓，膀胱および全血で血漿よりも高い放射能が検出された。その他の組織/器官では血漿よりも低かった。腎臓および膀胱での曝露量が高かったことはアビバクタムが主に腎排泄によって消失することと符合した。

- ウサギの髄膜炎モデルへの投与試験において，アビバクタムは脳脊髄液（CSF）中に十分な量が検出された。

- ラットおよびウサギの妊娠母獣へ[^{14}C]アビバクタムを投与した時，持続投与開始から 6 時間後の胎児において検出可能な放射能が残存していたことからアビバクタムの胎盤通過が確認された。胎児および母体組織の組織/血液比から，[^{14}C]アビバクタムは胎児を含む全身組織からよりも母体循環からより速やかに消失することが示唆された。

- アビバクタムの乳汁中曝露量は用量にほぼ比例して増加し，乳汁中アビバクタム濃度は母体血漿中濃度よりも低かった。

- セフタジジムおよびアビバクタムはマウスの気道上皮被覆液（ELF）に同様に分布し，ELF 中のセフタジジムおよびアビバクタムの曝露量は血漿中曝露量よりも低く，正常マウスおよび感染マウスで同様であった。

- アビバクタムのマウス，ウサギ，イヌおよびヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験では高い代謝安定性を示した。In vivo ではラットで約 26%，イヌで約 20%が代謝され，消失における代謝の寄与は少ないことが示唆された。ヒトの肝ミクロソームおよび肝細胞ではアビバクタムの代謝はみられず，代謝に関与する酵素は同定されなかった。

- アビバクタムは OAT 1 および OAT3 の基質となり，腎臓からの排泄は主にこれらのトランスポーターが関与する[15]。

- アビバクタムは MDR1，BCRP，MRP4 または OCT2 の基質とならなかった。

- アビバクタムが MATE1 または MATE2-K の基質となる可能性については評価していないが，薬物相互作用ガイドライン[16]に MATE1/2-K および OCT2 の典型的基質として挙げられた薬剤［メトホルミン，1-methyl-4-phenylpyridinium（MPP+），tetraethylammonium（TEA）］は全て同一であり，OCT2 に対する基質性の評価から，アビバクタムは MATE1/2-K の基質とはならないと考えられた。

- セフタジジムは糸球体濾過によって排泄され，OAT1 および OAT3 の典型的阻害薬のプロベネシドがセフタジジムの排泄を阻害しないことから，トランスポーターの基質とならないと考えられる[6]。また，セフタジジムは日本および海外で市販され，長年にわたる使用実績があるが，トランスポーター阻害作用を有する薬剤との相互作用について，注意喚起を要する安全性上の懸念は報告されていない[6,17]。

- セフタジジム・アビバクタムは海外で市販されているが，トランスポーター阻害作用を有する薬剤との相互作用について，新たな注意喚起を要する安全性上の懸念は報告されていない（CTD 2.7.4.5.3.2）。

- セフタジジムおよびアビバクタムの in vitro 試験成績から，セフタジジムおよびアビバクタムの合剤と他の薬物との間で薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられたが，アビバクタムは腎トランスポーターOAT1 および OAT3 の強い阻害薬から相互作用を受ける可能性が示唆された。

- アビバクタムは臨床で想定される濃度範囲においてP450分子種およびUGT1A1を阻害せず，P450 分子種を誘導しなかった。

- アビバクタムおよびセフタジジムは臨床曝露範囲において MDR1，BCRP，MRP4，OCT2，OAT1 または OAT3 を阻害しなかった。In vitro 試験でアビバクタムは OAT1、OAT3 の基質となることが示された。これらのトランスポーターは腎臓における近位尿細管細胞へのアビバクタムの能動的取込みおよび尿中へのアビバクタムの分泌に寄与している可能性がある。HEK 細胞にトランスポーターを発現させた試験で，セフタジジムは OAT1 および OAT3 によるアビバクタムの取り込みを阻害しなかったが，典型阻害薬であるプロベネシドは OAT1 および OAT3 によるアビバクタムの取り込みを 56.1%～70.4%阻害した。

- アビバクタムまたはセフタジジムの MATE 阻害能については評価していないが, OCT2 および MATE の阻害について比較検討した報告では，in vitro アッセイで多くの薬物が MATE1 よりも OCT2 をより強力に阻害することが示されている。例えば 900 超の化合物のライブラリー・スクリーニングで MATE1 を阻害したのは 84 化合物のみであったが，OCT2 を阻害したのは 244 化合物であった[18,19]。一般的に，OCT2 および MATE 阻害薬は塩基性化合物が多い。アビバクタムは低分子であり，陰イオン化合物であることから，OCT2 や MATE などの有機カチオントランスポーターと相互作用する可能性はほとんどないと考えられる。また，同様に低分子の陰イオン化合物であるタゾバクタムおよびスルバクタムは最大 20 µmol/L の濃度まで OCT2 または MATE1 をほとんど阻害しなかった。セフタジジムも他のセファロスポリン系薬物のように陰イオン化合物である。これらのセファロスポリン系薬物（セフメタゾール、セフォタキシム，セフィキシム，セフジニルおよびセフロキシムなど）も in vitro では OCT2 または MATE1 をほとんど阻害しなかった[18,19]。OCT2 および MATE1/2K の阻害は基質となる薬物の腎臓からの排泄を減少させ，血漿中曝露を増加させることで安全性上懸念となりうるが，MATE のみの阻害で薬物相互作用によるリスクが生じるという情報はほとんどない。近年の研究では，OCT2 の阻害のみを考慮すればメトホルミンの AUC の変化を予測しうるが，MATE 阻害ではこのような関係は明らかではないことが示されている[20]。このように，臨床では OCT2 の阻害なしに MATE が阻害されるリスクは低いと考えられる。

- ラット，イヌおよびウサギではアビバクタムの主要な消失経路は尿中排泄であった。ヒトの血漿中および尿中の薬物関連物質のほとんどは未変化体であった。

- セフタジジム併用の有無にかかわらず，ラットにおけるアビバクタムの曝露量に変化はなかった。また，アビバクタム併用の有無にかかわらず，ラットおよびイヌにおけるセフタジジムの曝露量に変化はなかった。

ラットおよびイヌにおけるアビバクタムの吸収，分布，代謝および排泄のプロファイルをヒトと比較し，これらの動物種におけるアビバクタムとその代謝物の安全性評価が十分に行われていることから，予定されている患者集団での本剤の使用の妥当性が裏付けられたものと考える。

10. 参考文献

[1] Abd El-Aty AM, Goudah A, Abo El Sooud K. Pharmacokinetics, intramuscular bioavailability and tissue residue profiles of ceftazidime in a rabbit model. Dtsch tierarztl Wschr 2001; 108: 168-71.

[2] Matsui H, Komiya H, Ikeda C, et al. Comparative pharmacokinetics of YM-13115, ceftriaxone, and ceftazidime in rats, dogs, and rhesus monkeys. Antimicrob. Agents Chemother 1984; 26: 204-7.

[3] Richards DM, Brogden RN. Ceftazidime: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic use. Drugs 1985; 29: 105-61.

[4] Granero L, Chesa-Jime'nez J, Torres-Molina F, et al. Distribution of ceftazidime in rat tissues. Biopharm. Drug Dispos 1998; 19: 473-8.

[5] Granero L, Santiago M, Cano J, et al. Analysis of ceftriaxone and ceftazidime distribution in cerebrospinal fluid of and cerebral extracellular space in awake rats by in vivo microdialysis. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2728-31.

[6] FORTAZ® (ceftazidime for injection) prescribing information, July 2017.

[7] Machinist JM, Bopp BA, Quinn D. Metabolism of [^{14}C] cefmenoxime in normal human subjects after intramuscular administration. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 431-5.

[8] Matsubayashi K, Shintani S, Yoshioka M, et al. Metabolic disposition of DQ 2556, a new cephalosporin, in rats, rabbits, dogs, and monkeys. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 966-72.

[9] Sullivan HR, Due SL, Kau DLK, et al. Metabolic fate of [^{14}C] cefamandole, a parenteral cephalosporin antibiotic, in rats and dogs. Antimicrob Agents Chemother 1977; 12: 73-9.

[10] McColm AA, Ryan DM. Penetration of ceftazidime into the rabbit respiratory tract. J Antimicrob Chemother 1986; 18: 593-7.

[11] Koyama M, Nakagawa K, Takeda K, et al. Phase-one clinical study on ceftazidime. Chemotherapy 1983;31:146-55.

[12] Saito A, Kato Y, Ishikawa K, et al. Studies on ceftazidime. Chemotherapy 1983;31:199-210.

[13] TAZICEF- ceftazidime for intravenous use in ADD-Vantage Vials, US Package Insert: Pfizer Inc.

[14] Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. Am J Kidney Dis 2014;63(5):820-34.

[15] Vishwanathan K, Mair S, Gupta A, et al. Assessment of the mass balance recovery and metabolite profile of avibactam in humans and in vitro drug-drug interaction potential. Drug Metab Dispos 2014; 42 : 932-42.

[16] 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について 薬生薬審発 0723 第４号 平成３０年７月 23 日

[17] セフタジジム静注用 0.5g/セフタジジム静注用 1g 添付文書

[18] Wittwer MB, Zur AA, Khuri N, et al. Discovery of Potent, Selective Multidrug and Toxin Extrusion Transporter 1 (MATE1, SLC47A1) Inhibitors Through Prescription Drug Profiling and Computational Modeling. J Med Chem 2013; 56: 781-95.

[19] Kido Y, Matsson P, Giacomini KM. Profiling of a prescription drug library for potential renal drug-drug interactions mediated by the organic cation transporter 2. J Med Chem 2011; 54: 4548-58.

[20] Mathialagan S, Feng B, Rodrigues AD, et al. Drug-Drug Interactions Involving Renal OCT2/MATE Transporters: Clinical Risk Assessment May Require Endogenous Biomarker‐Informed Approach. Clin Pharmacol Ther 2021; 110: 855-9.

TABLE OF CONTENTS

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW 2
2.6.5.3A PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE 6
2.6.5.3B PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE 7
2.6.5.3C PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE 8
2.6.5.5A PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION 9
2.6.5.5B PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION 11
2.6.5.5C PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION 12
2.6.5.6 PHARMACOKINETICS: IN VITRO PLASMA PROTEIN BINDING 13
2.6.5.7A PHARMACOKINETICS: STUDY IN PREGNANT OR NURSING ANIMALS 15
2.6.5.7B PHARMACOKINETICS: STUDY IN PREGNANT OR NURSING ANIMALS 16
2.6.5.8 PHARMACOKINETICS: OTHER DISTRIBUTION STUDY 17
2.6.5.9 PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO 18
2.6.5.10A PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO 19
2.6.5.10B PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO 20
2.6.5.10C PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO 21
2.6.5.11 PHARMACOKINETICS: POSSIBLE METABOLIC PATHWAY 22
2.6.5.12 PHARMACOKINETICS: INDUCTION/INHIBITION OF DRUG METAOLIZING ENZYMES 23
2.6.5.13A PHARMACOKINETICS: EXCRETION 24
2.6.5.13B PHARMACOKINETICS: EXCRETION 25
2.6.5.13C PHARMACOKINETICS: EXCRETION 26
2.6.5.15A PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS 27
2.6.5.15B PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS 33
2.6.5.15C PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS 34
2.6.5.15D PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS 36
2.6.5.15E PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS 37
2.6.5.15F PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS 39
2.6.5.15G PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS 41
2.6.5.15H PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS 51

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Avibactam (NXL-104)

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
Absorption:				
Blood and plasma radioactivity kinetics and NXL104 plasma pharmacokinetics in male Sprague Dawley rats after single 45 mg/kg intravenous administration	Sprague Dawley rats	Intravenous	[redacted]	A[redacted]1236
Pharmacokinetics and excretion in urine of NXL104 in Sprague Dawley rat after single oral and intravenous administration of NXL104	Sprague Dawley rats	Intravenous	[redacted]	A[redacted]1310
Assessment of intestinal absorption and P-gp transport of NXL104 in vitro using Caco-2 cell line	In vitro	Caco-2 cells	[redacted]	NXL/02
Pharmacokinetics of NXL104 in plasma and urines in male CD1 mice after a single 25 mg/kg IV and oral administration	CD1 mice	Intravenous and oral	Novexel	NXL104/PK0014
Distribution:				
In vitro extent of binding of NXL104 to mouse, rat, rabbit, dog and human plasma	In vitro plasma	N/A	[redacted]	A[redacted]1132
Distribution of [^{14}C]-NXL104 in rat after single 45 mg/kg intravenous administration	Long Evans rats	Intravenous	[redacted]	A[redacted]1238
Effects of NXL104, a novel non-β-lactam β-lactamase inhibitor in combination with ceftazidime in a rabbit meningitis model	New Zealand White rabbits	Intravenous	[redacted]	NXL104/PK0007
In vitro partitioning of [14C]-NXL104 into human polynuclear white blood cells	In vitro	N/A	[redacted]	A[redacted]1427
Pharmacokinetics of NXL104 and ceftazidime in plasma and bronchoalveolar lavage fluid in normal and K. pneumoniae infected Swiss OF1 mice after single subcutaneous administration of 150 mg/kg ceftazidime and 37.5 mg/kg NXL104	Swiss OF1 mice	Subcutaneous	Novexel	NXL104/PK0009

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Avibactam (NXL-104)

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
Further investigations into the in vitro plasma protein binding in mouse, rat, rabbit, dog and human	In vitro plasma	N/A	[redacted]	NXL/03
The Placental Transfer of Total Radioactivity in the Rabbit Following Intravenous Administration of [^{14}C]-NXL104	New Zealand White rabbits	Intravenous	[redacted]	194169
The Placental Transfer of Total Radioactivity in the Rat Following Intravenous Administration of [^{14}C]-NXL104	Sprague Dawley rats	Intravenous	[redacted]	194174
Metabolism:				
In vitro interspecies comparison of NXL104 metabolism rate on mouse, rat, rabbit, dog and human liver microsome preparations	In vitro	N/A	[redacted]	PR6633/CC2109
Qualitative metabolite profiles of [^{14}C]-NXL104 after in vitro incubation with rat, rabbit, dog, monkey and human liver microsomes	In vitro	N/A	[redacted]	A[redacted]1131
Metabolic profiles and identification of NXL104 metabolites in biological specimens from male sprague dawley rats following a single intravenous administration of [^{14}C]-NXL104 at 45 mg/kg	In vivo	Intravenous	[redacted]	A[redacted]1246
Metabolic profiles and identification of NXL104 metabolites in biological specimens from male Beagle dogs following a single intravenous administration of [^{14}C]-NXL104 at 15 mg/kg	In vivo	Intravenous	[redacted]	A[redacted]1248
Metabolism of [^{14}C]-NXL-104 in Rat, Dog and Human Hepatocytes	In vitro	N/A	AstraZeneca	NXL-104 KMN011
Determination of the Human Enzymes Involved in the In Vitro Metabolism of [^{14}C]NXL-104	In vitro	N/A	AstraZeneca	NXL-104 KMX012
Plasma and Urine Metabolites of [^{14}C]Avibactam in Human	Human	Intravenous	AstraZeneca	Avibactam KMX001

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Avibactam (NXL-104)

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
Excretion:				
Radioactivity mass balance of [^{14}C]-NXL104 in male sprague dawley rats after single 45 mg/kg intravenous administration	Sprague Dawley rats	Intravenous	[redacted]	A[redacted]1240
Radioactivity mass balance of [^{14}C]-NXL104, blood and plasma radioactivity kinetics and NXL104 plasma pharmacokinetics in male Beagle dogs after single 15 mg/kg intravenous administration	Beagle Dogs	Intravenous	[redacted]	A[redacted]1237
The Disposition of [^{14}C]-NXL104 in the Female Rabbit Following Intravenous Administration	New Zealand White rabbits	Intravenous	[redacted]	194195
Pharmacokinetic drug interactions:				
Evaluation of human cytochrome P450 inhibitory properties of NXL104: in vitro experiments	In vitro	N/A	[redacted]	PR6634
Assessment of the Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) Inhibition Potential of Avibactam in Human Liver Microsomes	In vitro	N/A	[redacted]	ADME-AZS-Wave3-130910
MTT Cytotoxicity Testing with Human Hepatocytes and Cytochrome P450 Induction in Human Hepatocytes	In vitro	N/A	[redacted]	100236
Inhibition of CYP2C9: Determination of the apparent K_i in human liver microsomes	In vitro	N/A	[redacted]	300205
Evaluation of inhibition of catalytic activity of uridine 5'-diphosphoglucuronosyl transferases (UGT) 1A1 by the test substances, NXL-104 and ceftazidime in human liver microsomes	In vitro	N/A	[redacted]	301113129
Evaluation of Induction Potential of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 by Ceftazidime in Human Hepatocytes	In vitro	N/A	[redacted]	301110555

2.6.5.1 PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Articles: Avibactam (NXL-104)

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number
Assessment of NXL-104 for substrate and/or inhibition potential and ceftazidime for inhibition potential for the human transporter proteins MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MRP4 and BSEP	In vitro	N/A	[redacted]	9316

Other:

None

<<Notes:
(1) International Nonproprietary Name (INN).
(2) There should be one line for each pharmacokinetics report, in the same order as the CTD. Reports that contain a GLP Compliance Statement should be identified in a footnote.

2.6.5.3A PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Avibactam
Study Numbers: NXL104 / various

Species:	**Rat (Sprague Dawley)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M / 30
Feeding condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	5% w/v glucose
Method of Administration:	Intravenous infusion for 30 minutes
Dose (mg/kg):	45
Sample (Whole blood, plasma, serum, etc):	Plasma, Blood
Analyte:	Avibactam (NXL104)
Analytical method:	LC-MS/MS
Radionuclide:	[^{14}C]
Specific radioactivity (µCi/kg):	250
PK parameters:	Plasma
T_{max} (h)	0.5
C_{max} (µg/mL)	67.11
$AUC_{0-\infty}$ (µg*hr/mL)	53.34
$T_{½}$ (h), (4, 6, 10[a])	1.27
Cl (L/h/kg)	0.84
Vd_{ss} (L/kg)	0.66
C_{last} (µg/mL)	0.01
Study/report number:	A[redacted]1236
Additional information: None	
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted], France **Study in compliance with GLP:** No	

[a] Time points for calculation in hours

2.6.5.3B PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Avibactam
Study Numbers: NXL104 / various

Species:	**Rat (Sprague Dawley)**		
Gender (M/F) / Number of animals:	M / 36		
Feeding condition:	Fasted		
Vehicle/Formulation:	5% w/v glucose for IV; in MilliQ water for oral		
Method of Administration:	Intravenous infusion for 30 minutes; oral gavage		
Dose (mg/kg):	45 for IV; 45 and 500 for oral		
Sample (Whole blood, plasma, serum, etc):	Plasma		
Analyte:	Avibactam		
Analytical method:	LC-MS/MS		
PK parameters:	IV @ 45 mg/kg	Oral @ 45 mg/kg	Oral @ 500 mg/kg
T_{max} (h)	0.5	0.5	1
C_{max} (µg/mL)	96.9	1.27	105.2
$AUC_{0-\infty}$ (µg*hr/mL)	56.9	3.05	76.4
$T_{½}$ (h), (4 - 10[a])	1.44	5.35	4.25
Cl (L/h/kg)	0.79	-	-
Vd_{ss} (L/kg)	0.61	-	-
C_{last} (µg/mL)	0.055	0.046	0.083
F (%)	NA	5.4	12.1
Study/report number:	A[redacted]1310		
Additional information: None			
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted], France **Study in compliance with GLP:** No			

[a] Time period for calculation in hours

2.6.5.3C PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Avibactam
Study Numbers: NXL104 / various

Species:	**Mice (CD1)**	
Gender (M/F) / Number of animals:	M / 89	
Feeding condition:	Fed	
Vehicle/Formulation:	0.9% Saline for injection for IV; water for oral	
Method of Administration:	Intravenous bolus; oral gavage	
Dose (mg/kg):	25	
Sample (Whole blood, plasma, serum, etc):	Plasma	
Analyte:	Avibactam	
Analytical method:	LC-MS/MS	
PK parameters:	IV	Oral
T_{max} (h)	0.083	0.5
C_{max} (µg/mL)	45.466	0.596
$AUC_{(0-t)}$ (µg*hr/mL)	10.642	1.043
$T_{½}$ (h), (2 - 6[a])	1.89	11.54
C_{last} (µg/mL)	0.032	0.092
Oral AUC/ IV AUC[b]	NA	0.098
% Dose Excreted in Urine	73.8	74.4
Study/report number:	NXL104/PK0014	
Additional information:		
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** Novexel SA, 102 Avenue Gaston Roussel 93230 Romainville, France **Study in compliance with GLP:** No		

[a] Time period for calculation in hours
[b] Equivalent to bioavailability based on AUC_{0-t}
NA Not applicable

2.6.5.5A PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: Avibactam
Study Number: A[redacted]1238

Species:	**Rats (Long Evans)**
Gender (M/F) / Number of animals:	M / 13 (12 rats for avibactam + 1 control)
Feeding condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	5% (w/v) glucose solution
Method of Administration:	Intravenous infusion for 30 minutes
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	45
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (µCi/kg):	50
Study type (QTD, QWBA, LSC):	LSC
Analytical method:	Radioactivity measurement via LSC
Sampling time (T):	0.5, 2, 4, 7, 24, 168 h

	Concentration (ng equivalent/g)						
Tissues/organs:	**0.5**	**2**	**4**	**7**	**24**	**168**	**$t_{1/2}$ (h)**
Whole blood	80891.09	11693.93	4545.28	2305.18	434.28	133.03	40.02
Plasma	122891.88	9895.13	1438.32	431.98	121.41	20.07	41.99
Liver	16044.91	3161.14	1017.77	499.93	167.78	43.05	53.41
Kidneys	190921.63	11704.99	2409.12	1198.19	329.74	74.18	47.53
Lung	11038.38	1657.89	475.67	221.24	53.12	24.30	50.14
Muscle	4306.01	646.38	370.83	154.46	25.81	BLQ	(5.60)[a]
Spleen	2556.75	707.99	328.12	169.66	59.54	10.49	45.45
Heart	4905.46	809.71	288.46	148.23	27.43	8.27	39.66

2.6.5.5A PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: Avibactam
Study Number: A[redacted]1238

Tissues/organs:	Concentration (ng equivalent/g)						
	0.5	**2**	**4**	**7**	**24**	**168**	**$t_{1/2}$ (h)**
Cerebrum/cerebellum	821.59	195.73	121.26	83.76	11.51	1.70	27.92
Bladder	67121.17	38911.27	8494.96	4504.38	224.44	79.64	38.29
Thyroid	35376.78	5516.19	1600.63	665.66	197.31	64.78	58.51
Thymus	17973.91	5064.82	1566.89	629.14	151.44	33.13	45.38
Stomach	8681.33	1360.45	427.68	149.70	44.29	7.51	42.93
Intestine	7862.57	3410.74	1558.03	736.25	122.05	4.61	24.67
Pigmented skin	40048.33	2574.18	265.45	165.74	165.89	25.58	57.08
Non-pigmented skin	52222.30	6421.53	1306.69	616.73	255.80	97.08	71.97
Bone marrow	19032.02	4967.11	3085.15	913.46	172.72	BLQ	(4.85)[a]
Bone (Femur)	4294.28	468.16	169.59	98.62	21.32	BLQ	(7.00)[a]
Fat	12720.31	1139.97	379.50	171.93	62.82	44.52	76.36
Eye balls	13243.58	2611.08	906.97	418.66	109.56	69.31	60.94
Adrenal glands	31164.26	5916.44	1543.88	749.42	184.94	65.72	45.67
Testes	4197.55	807.82	440.09	231.76	57.99	10.07	41.69

Additional Information: n=2 animals per time point; average value is shown

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], France
Study in compliance with GLP: No

[a] Parentheses indicate that radioactivity was BLQ at 168 h. and the latest value used in calculating $t_{1/2}$ is 24 h.

2.6.5.5B PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: Avibactam
Study Number: various

Species:	**Swiss OF1 mice**
Gender (M/F)/Number of animals:	F / 96
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Solution in water
Method of administration:	Subcutaneous
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	37.5 (codosed with 150 mg/kg ceftazidime)
Samples:	Plasma, broncheoalvelar lavage fluid
Analytical method:	LC-MS/MS
Sampling time (h):	0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 8
Study number:	NXL104/PK0009

Parameter		**ELF**		
		Concentration in plasma (C_P)	**Concentration in Tissue (C_T)**	**T/P[a]**
Non-infected	C_{max} (µg/mL)	46.2	8.0	0.17
	AUC_{last} (µg*hr/mL)	23.1	3.88	0.17
	$T_{1/2}$ (h)	1.08	0.27	NC
Infected	C_{max} (µg/mL)	42.2	5.06	0.12
	AUC_{last} (µg*hr/mL)	26.2	1.33	0.05
	$T_{1/2}$ (h)	1.05	NC	NC

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: Novexel SA, 102 Gaston Roussel, 93230 Romainville, France
Study in compliance with GLP: Not required

[a] [Tissue]/[Plasma]
NC Not calculated

2.6.5.5C PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: Avibactam
Study Number: various

Species:	**Rabbit**
Gender (M/F)/Number of animals:	M and F / 2 and 2
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	0.9% saline
Method of administration:	Intravenous bolus
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	37.5 (codosed with 150 mg/kg ceftazidime)
Radionuclide:	None
Analytical method:	LC-MS/MS
Sampling time (h):	0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 4.25, 4.5, 5, 6, 7, 8
Study number:	NXL104/PK0007

Parameter		**CSF**		
		Concentration in plasma (C_P)	**Concentration in Tissue (C_T)**	**T/P[a]**
Infected	C_{max} (µg/mL)	102.5	11.2	0.11
	AUC_{last} (µg*hr/mL)	120.1	50.4	0.42
	AUC_{inf} (µg*hr/mL)	139.4	61.97	0.44
	$T_{1/2}$ (h)	3.4	2.5	NC

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted]
Study in compliance with GLP: Not required

[a] [Tissue]/[Plasma]

2.6.5.6 PHARMACOKINETICS: IN VITRO PLASMA PROTEIN BINDING

Test Articles: Avibactam
Study Numbers: A[redacted]1132 and NXL/03

Study system: mouse, rat, dog, rabbit and human plasma

Target entity, test system and method: ultrafiltration

Species (strain): mouse (CD-1), rat (Sprague Dawley), dog (Beagle), rabbit (New Zealand White) and human plasma

Gender (M/F)/Number of animals: males except rabbit which was female

Radionuclide: ^{14}C

Specific activity (µCi/mL): 0.007 – 0.202

Substance analyzed: total radioactivity

Concentration (µg/mL)	Mean bound [^{14}C]-avibactam (%) in plasma				
	Human	**Mouse**	**Dog**	**Rabbit**	**Rat**
0.25	-	12.4	22.1	4.8	21.6
0.5	8.2	-	-	-	-
5	5.7	-	-	-	-
25	-	7.7	13.3	19.0	1.8
50	6.1	-	-	-	-
2500	-	Negligible[a]	2.1	Negligible[a]	1.4
Additional Information: None					
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study**: [redacted], France **Study in compliance with GLP:** No					

[a] Values marked as 'Negligible' appear as negative protein binding values in the study report

2.6.5.6 PHARMACOKINETICS: IN VITRO PLASMA PROTEIN BINDING

Test Articles: Avibactam
Study Numbers: A[redacted]1132 and NXL/03

Study system: mouse, rat, dog, rabbit and human plasma

Target entity, test system and method: ultrafiltration

Species (strain): mouse (CD-1), rat (Sprague Dawley), dog (Beagle), rabbit (New Zealand White) and human plasma

Gender (M/F)/Number of animals: males except rabbit which was female

Radionuclide: None

Specific activity (µCi/mL): Not applicable

Substance analyzed: avibactam by LC-MS/MS

Concentration (µg/mL)	**Mean bound avibactam (%) in plasma**					
	Human	**Mouse**	**Dog**	**Rabbit**	**Rat (NaF/KOx)**	**Rat (LiHep)**
0.25	-	0.00	Negligible	2.40	1.87	Negligible[a]
0.5	Negligible	-	-	-	-	-
5	4.99	-	-	-	-	-
25	-	4.83	1.29	4.29	Negligible	2.41
50	Negligible	-	-	-	-	-
2500	-	9.08	0.68	2.24	13.8	14.3
Additional Information: NaF/KOx indicates rat plasma with sodium fluoride/potassium oxalate as anti-coagulant and LiHep indicates rat plasma with lithium heparin as anti-coagulants						
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study**: [redacted], UK **Study in compliance with GLP:** No						

[a] Values marked as ‘Negligible’ appear as negative protein binding values in the study report

2.6.5.7A PHARMACOKINETICS: STUDY IN PREGNANT OR NURSING ANIMALS

Test Article: Avibactam
Study Number: Various

Placental transfer				
Species:	New Zealand White rabbits			
Gestation day/Number of animals:	20 / 4			
Vehicle/Formulation:	5% w/v glucose in water			
Method of administration:	Intravenous infusion for 30 minutes			
Dose (mg/kg):	1000			
Analyte:	avibactam			
Radionuclide:	[^{14}C]			
Specific activity (µCi/kg):	100			
Analytical method:	Liquid scintillation counting			
Study number:	194169			
Tissue concentration (µg eq/g)	**0.5**	**1[a]**	**2[a]**	**6**
Blood	1872.3	NA	NA	18.0
Plasma	2866.5	NA	NA	9.4
Kidney	4452.6	NA	NA	60.5
Liver	1080.6	NA	NA	39.2
Mammary tissue	1451.3	NA	NA	13.7
Ovary	1065.4	NA	NA	19.1
Placenta	630.2	NA	NA	23.2
Uterus	924.1	NA	NA	40.5
Foetus	68.9	NA	NA	24.4
Amniotic fluid	7.5	NA	NA	9.9
Additional Information: Limit of reliable measurement = 1.4 µg eq/g				
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study**: [redacted], UK **Study in compliance with GLP**: Yes				

[a] the animals used for these timepoints were found to not be pregnant and thus were not measured

2.6.5.7B PHARMACOKINETICS: STUDY IN PREGNANT OR NURSING ANIMALS

Test Article: Avibactam
Study Number: Various

Placental transfer				
Species:	Sprague Dawley rats (Albino)			
Gestation day/Number of animals:	17 / 4			
Vehicle/Formulation:	5% w/v glucose in water			
Method of administration:	Intravenous infusion for 30 minutes			
Dose (mg/kg):	1000			
Analyte:	avibactam			
Radionuclide:	[^{14}C]			
Specific activity (µCi/kg):	100			
Analytical method:	Liquid scintillation counting			
Study number:	194174			
Tissue concentration (µg eq/g)	**0.5**	**1[a]**	**2**	**6**
Blood	2028.4	NA	133.5	23.5
Plasma	2200.9	NA	86.9	11.4
Kidney	4437.7	NA	711.8	64.6
Liver	865.4	NA	73.4	20.8
Mammary tissue	623.9	NA	39.1	24.5
Ovary	597.3	NA	51.2	8.5
Placenta	572.4	NA	94.0	26.8
Uterus	943.9	NA	100.4	21.6
Foetus	56.7	NA	67.9	34.6
Amniotic fluid	5.6	NA	9.3	14.8
Additional Information: Limit of reliable measurement = 1.5 µg eq/g				
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study**: [redacted], UK **Study in compliance with GLP**: Yes				

[a] the animals used for this timepoint were found to not be pregnant and thus were not measured

2.6.5.8 PHARMACOKINETICS: OTHER DISTRIBUTION STUDY

Test Articles: Avibactam
Study Number: A[redacted]1427

Study details:	In vitro partitioning of NXL104 into human polymorphonuclear white blood cells
Matrix:	Fresh citrated human blood
Concnetration:	3, 20 and 200 µM (equivalent to 0.80, 5.3 and 53 µg/mL)
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (µCi/mL):	16.2 or 81
Study type (QTD, QWBA, LSC):	LSC
Analytical method:	Radioactivity measurement via LSC
Incubation conditions:	1 hr at 37°C
Study details:	A[redacted]1427

Nominal Concentration	Radioactivity (dpm/gram)		Extraction recovery (%)	Partitioning (%)	Mean Partitioning (± SD)
	Blood	Polynuclear fraction			
3 µM (0.80 µg/mL)	358004 340899 343558	160 485 266	2.45 1.42 2.53	1.82 10.03[a] 3.06	2.37 (n=2)
20 µM (5.30 µg/mL)	1769983 1786041 1832778	1050 4762 1081	2.83 2.71 2.75	2.10 9.83 2.14	4.69 ± 4.46
200 µM (53 µg/mL)	1790841 1870971 1894827	2562 647 1353	2.43 2.75 2.91	5.88 1.26 2.45	3.20 ± 2.40

Additional information: None

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], France
Study in compliance with GLP: No

[a] This value excluded from the determination of the mean.

2.6.5.9 PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO

Test Article: Avibactam
Study Number: Various

Species:	**Rat**	**Dog**	**Human**
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 3	M / 3	M / 6
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	5% w/v glucose in water	5% w/v glucose in water	0.9% saline
Route of Administration:	Intravenous infusion	Intravenous infusion	Intravenous infusion
Method of Administration:	Infusion for 30 min	Infusion for 30 min	Infusion for 60 min
Dose (mg/kg):	45	15	500 mg/subject
Radionuclide:	[^{14}C]	[^{14}C]	[^{14}C]
Specific Activity (µCi/kg):	250	50	4.3 (300 µCi/subject)
Analytical method(s):	Liquid scintillation counting	Liquid scintillation counting	Liquid scintillation counting
Study number:	A[redacted]1246	A[redacted]1248	Avibactam KMX001

Species	**Sample**	**Sampling period**	**% of dose in sample**	**% of dose**												**Total % recovery**
				Parent	**M1**	**M2**	**M3**	**M4**	**M5**	**M6**	**M7**	**M8**	**M9**	**M10**	**M11**	**M12**	
Rat	Urine	0-24 h	71.84	58.70	5.53	0.32	-	0.22	-	-	4.65	-	1.49	-	0.93	-	100
Rat	Faeces	0-48 h	17.63	15.05	0.53	-	0.52	-	-	0.62	0.22	-	-	0.69	-	-	71 - 88
Dog	Urine	0-24 h	79.08	72.14	-	2.82	0.87	-	-	0.76	0.36	-	-	1.96	-	0.17	100
Dog	Faeces	0-48 h	10.29	7.66	-	0.30	0.63	-	0.23	0.42	-	-	-	0.74	-	0.31	68 - 95
Human	Urine	0-24 h	96.7	89.9	6.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
Human	Faeces	0-96 h	0.20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Not analyzed

Additional information: Due to low levels of total radioactivity in human faeces, it was not analyzed for any metabolites

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], France
Study in compliance with GLP: No

2.6.5.10A PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO

Test Article: Avibactam
Study Number: PR6633/CC2109, A[redacted]1131 and NXL-104 KMN011

Study system: Liver microsomes

CD1 mouse (pool from 9 livers), Sprague Dawley rat (pool from 10 livers), New Zealand White rabbit (pool from 10 livers), Beagle dog (pool from 5 livers) and human (pool from 15 livers) liver microsomes after 90 minutes of incubation with avibactam at a concentration of 3.125 and 200 µM

Study number: PR6633/CC2109

Concentration	Time (min)	No microsomes (control)		CD1 Mouse		Sprague Dawley Rat		New Zealand White Rabbit		Beagle Dog		Human	
		Conc (µM)	% T0[a]	Conc (µM)	% T0	Conc (µM)	% T0	Conc (µM)	% T0	Conc (µM)	% T0	Conc (µM)	% T0
3.125 µM	0	3.884	NC	3.900	100	3.774	100	3.850	100	3.786	100	3.837	100
	5	3.600	NC	3.806	98	4.045	107	3.865	100	3.775	100	3.845	100
	10	3.656	NC	3.696	95	3.911	104	3.825	99	3.770	100	3.852	100
	30	3.794	NC	3.841	98	3.888	103	3.932	102	3.518	93	3.954	103
	60	3.680	NC	3.832	98	3.894	103	3.858	100	3.664	97	3.799	99
	90	3.606	NC	3.761	96	3.787	100	3.823	99	3.663	97	3.906	102
200 µM	0	277.6	NC	274.5	100	292.6	100	301.5	100	256.8	100	269.3	100
	5	290.4	NC	269.3	98	272.5	93	299.0	99	276.2	108	266.0	99
	10	290.0	NC	267.1	97	268.0	92	265.3	88	271.1	106	259.1	96
	30	307.8	NC	270.2	98	273.9	94	275.3	91	272.8	106	290.0	108
	60	301.8	NC	291.8	106	268.6	92	288.1	96	265.5	103	275.8	102
	90	293.4	NC	262.7	96	253.9	87	264.0	88	250.6	98	273.2	101

Additional information: None

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], FRANCE
Study in compliance with GLP: Not required

[a] % T0: The percent remaining relative to time 0 min.
NC Not Calculated

2.6.5.10B PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO

Test Article: Avibactam
Study Number: PR6633/CC2109, A[redacted]1131 and NXL-104 KMN011

Study system: Liver microsomes

Male Sprague Dawley rat, male New Zealand White rabbit, male Beagle dog, male Cynomolgus monkey and mixed gender human liver microsomes after 90 minutes of incubation with [^{14}C]-avibactam at a concentration of 10 µM (Study number A[redacted]1131)

% Remaining after 90 minutes	Stability (buffer only)	Male Rat	Male Rabbit	Male Dog	Male Monkey	Male / Female Human
Parent avibactam	89.84	83.92	83.83	87.84	84.89	86.25
RRT 0.10 (M1/M2)	1.58	4.53	6.75	3.83	6.18	5.32
RRT 0.16 (degradant)	3.78	3.42	3.73	3.51	4.08	3.80
RRT 0.18 (degradant)	4.80	4.07	4.48	4.83	4.85	4.63
RRT 0.39 (M7)	ND	4.07	1.22	ND	ND	ND
RRT 0.95 (M10/M11)	ND	ND	ND	ND[a]	ND	ND
Additional information: metabolites assigned are tentative and is based on retention time; due to low sensitivity mass spectrometry confirmation was not possible.						
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted], France **Study in compliance with GLP:** Not required						

[a] observed in dog at 10 and 30 min time point, but not at other time points

2.6.5.10C PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO

Test Article: Avibactam
Study Number: PR6633/CC2109, A[redacted]1131 and NXL-104 KMN011

Study system: Fresh Hepatocytes

Fresh male Han Wistar rat, female Beagle dog, and male human liver hepatocytes and cryopreserved female human hepatocytes after 180 minutes of incubation with [^{14}C]-avibactam at a concentration of 10 µM (Study number NXL-104 KMN011)

% Remaining after 180 minutes	**Stability (buffer only)**	**Male Rat**	**Female Dog**	**Male human (fresh)**	**Female human (cryopreserved)**
Parent avibactam	63.3	78.0	75.4	85.7	69.6
M-1	ND[a]	14.6	ND	ND	ND
Additional information: metabolites assigned are tentative and is based on retention time; due to low sensitivity mass spectrometry confirmation was not possible					
Study conducted by the applicant: Yes **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** AstraZeneca UK Ltd, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, UK **Study in compliance with GLP:** Not required					

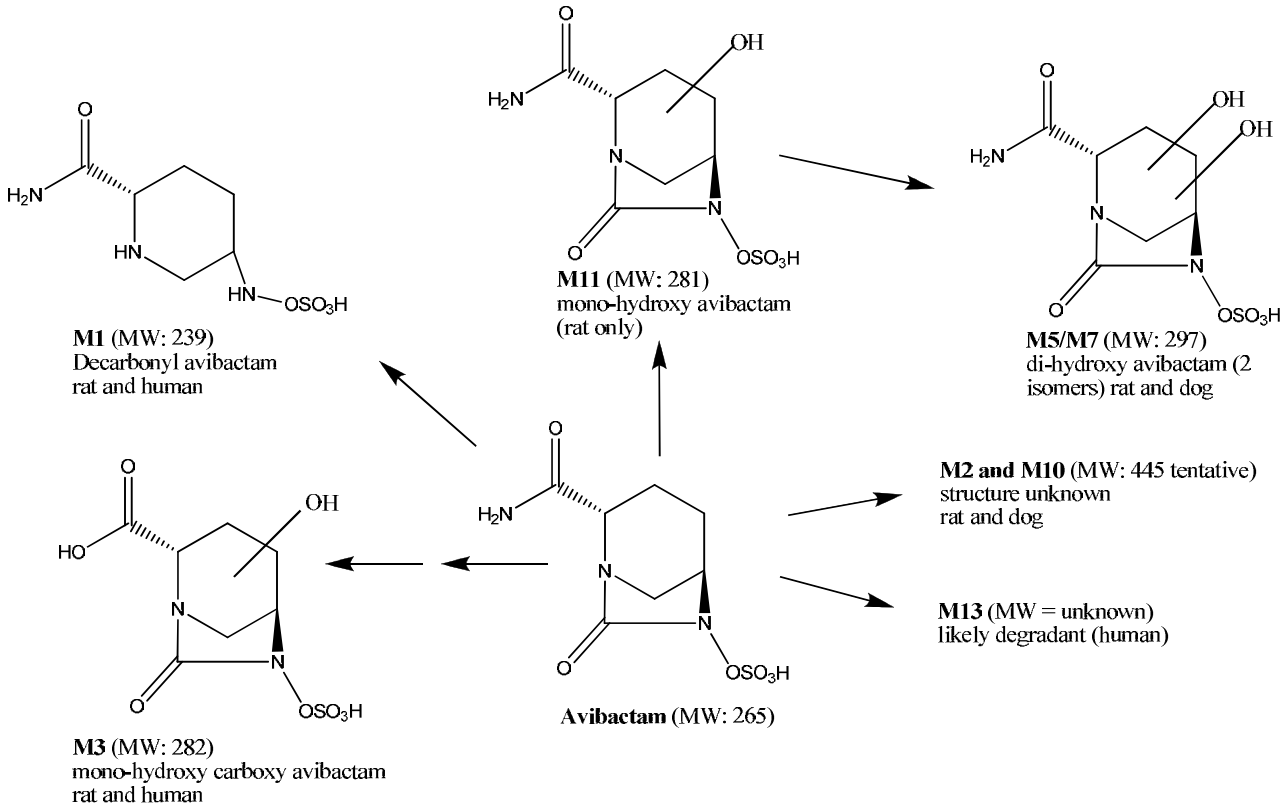
[a] ND Not detected

2.6.5.11 PHARMACOKINETICS: POSSIBLE METABOLIC PATHWAY

Test Article: Avibactam

Study Number: A[redacted]1246, A[redacted]1248, Avibactam KMX001

Possible metabolic pathways of Avibactam in vivo in rat, dog and human



M = Metabolite.

2.6.5.12 PHARMACOKINETICS: INDUCTION/INHIBITION OF DRUG METAOLIZING ENZYMES

Test Article: Avibactam (NXL104)
Study Number: various

PK Induction-Inhibition Studies have been included in 2.6.5.15, PK Drug-Drug Interactions

2.6.5.13A PHARMACOKINETICS: EXCRETION

Test Article: Avibactam
Study Number: A[redacted]1240, A[redacted]1237, 194195

Species:	Sprague Dawley rat
Gender (M/F)/Number of animals:	Male / 4
Feeding condition:	Fasted overnight prior to dosing and fed 4 hours after dosing
Vehicle/Formulation:	5% w/v glucose solution
Method of administration:	Intravenous infusion for 30 min
Dose (mg/kg):	45
Analyte:	Avibactam
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity (µCi/kg):	250
Study number:	A[redacted]1240
Analytical method:	Liquid scintillation counting

Excretion route (% of dose)	**Urine**	**Feces**	**CO_2**	**Cage wash**	**Carcass**	**Total**
Time (0-6 h)	69.51 ± 13.82	-	-	10.31 ± 3.15	-	79.82 ± 11.71
0-24 h	71.85 ± 13.20	15.04 ± 7.84	0.13 ± 0.03	10.88 ± 3.36	-	97.90 ± 4.12
0-48 h	72.23 ± 13.10	16.42 ± 7.95	0.14 ± 0.04	11.49 ± 3.64	-	100.27 ± 2.98
0-72 h	72.43 ± 13.02	16.64 ± 8.07	0.14 ± 0.04	11.61 ± 3.71	-	100.81 ± 2.73
0-96 h	72.50 ± 13.00	16.76 ± 8.15	0.14 ± 0.04	11.67 ± 3.75	-	101.07 ± 2.60
0-120 h	72.53 ± 12.99	16.84 ± 8.19	0.14 ± 0.04	11.72 ± 3.79	-	101.22 ± 2.55
0-144 h	72.55 ± 12.99	16.89 ± 8.22	0.14 ± 0.04	11.78 ± 3.83	-	101.35 ± 2.51
0-168 h	72.56 ± 12.99	16.97 ± 8.28	0.14 ± 0.04	11.96 ± 3.92	0.18 ± 0.01	101.81 ± 2.36

Additional information: None

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], France
Study in compliance with GLP: No

2.6.5.13B PHARMACOKINETICS: EXCRETION

Test Article: Avibactam
Study Number: A[redacted]1240, A[redacted]1237, 194195

Species:	Beagle dog
Gender (M/F)/Number of animals:	Male / 3
Feeding condition:	Fasted overnight prior to dosing and fed 4 hours after dosing
Vehicle/Formulation:	5% w/v glucose solution
Method of administration:	Intravenous infusion for 30 min
Dose (mg/kg):	15
Analyte:	Avibactam
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity (µCi/kg):	50
Study number:	A[redacted]1237
Analytical method:	Liquid scintillation counting

Excretion route (% of dose)	**Urine**	**Feces**	**Cage wash**	**Total**
Time (0-6 h)	52.38 ± 28.87	-	-	52.38 ± 28.87
0-24 h	79.15 ± 3.11	-	9.31 ± 1.26	91.72 ± 2.22
0-48 h	80.85 ± 3.60	3.74 ± 5.64	10.15 ± 1.26	94.74 ± 0.82
0-72 h	81.24 ± 3.70	4.32 ± 5.45	10.51 ± 1.41	96.06 ± 0.55
0-96 h	81.45 ± 3.72	4.49 ± 5.39	10.70 ± 1.40	96.63 ± 0.48
0-120 h	81.54 ± 3.73	4.56 ± 5.39	10.78 ± 1.39	96.88 ± 0.46
0-144 h	81.59 ± 3.73	4.61 ± 5.40	10.82 ± 1.39	97.02 ± 0.48
0-168 h	81.63 ± 3.73	4.64 ± 5.39	10.92 ± 1.41	97.19 ± 0.45

Additional information: None

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], France
Study in compliance with GLP: No

2.6.5.13C PHARMACOKINETICS: EXCRETION

Test Article: Avibactam
Study Number: A[redacted]1240, A[redacted]1237, 194195

Species:	New Zealand White rabbit
Gender (M/F)/Number of animals:	Female / 3
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	5% w/v glucose solution
Method of administration:	Intravenous infusion for 30 min
Dose (mg/kg):	1000
Analyte:	Avibactam
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity (µCi/kg):	100
Study number:	194195
Analytical method:	Liquid scintillation counting

Excretion route (% of dose)	**Urine**	**Feces**	**Cage wash**	**Carcass**	**Total**
Time (0-6 h)	62.48 ± 23.20	-	-	-	NC
0-24 h	75.58 ± 13.68	0.27 ± 0.11	-	-	NC
0-48 h	76.98 ± 12.86	0.42 ± 0.17	-	-	NC
0-72 h	77.37 ± 12.63	0.51 ± 0.22	-	-	NC
0-96 h	77.64 ± 12.41	0.55 ± 0.22	-	-	NC
0-120 h	77.88 ± 12.19	0.57 ± 0.22	-	-	NC
0-144 h	77.98 ± 12.13	0.59 ± 0.22	-	-	NC
0-168 h	78.01 ± 12.12	0.60 ± 0.21	5.98 ± 3.54	0.04 ± 0.02	84.92 ± 8.72

Additional information: None

Study conducted by the applicant: Yes
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], UK
Study in compliance with GLP: Yes

NC Not calculated

2.6.5.15A PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Inhibition of drug metabolizing enzymes; Study number PR6634/CC2108

Study system	Human liver microsomes
Test article	Avibactam (NXL104)
Concentration	avibactam (3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 and 200 µM)
Experimental conditions	Microsomal preparations with the test compound were incubated with or without NADPH for 20 minutes at 37°C, followed by the incubation with the specific CYP marker substrate
Analyte/assay	Metabolite of marker substrate/Assay according to published methods

CYP Isoform (marker activity monitored)	Concentration	Pre-incubation without NADPH		Pre-incubation with NADPH	
		Activity (pmol/min/mg)	Relative activity (% of control)	Activity (pmol/min/mg)	Relative activity (% of control)
CYP1A2b (Phenacetin O-deethylase activity)	Control[a]	0.37 ± 0.01	100 ± 3	0.30 ± 0.00	100 ± 1
	3.125 µM	0.38 ± 0.01	103 ± 1	0.31 ± 0.00	106 ± 1
	6.25 µM	0.41 ± 0.01	112 ± 3	0.30 ± 0.01	101 ± 2
	12.5 µM	0.40 ± 0.01	108 ± 5	0.32 ± 0.01	107 ± 3
	25 µM	0.39 ± 0.01	106 ± 3	0.31 ± 0.00	104 ± 1
	50 µM	0.42 ± 0.01	113 ± 2	0.32 ± 0.01	107 ± 2
	100 µM	0.41 ± 0.01	111 ± 3	0.32 ± 0.01	108 ± 4
	200 µM	0.42 ± 0.01	114 ± 3	0.31 ± 0.02	106 ± 5
	Furafylline 10 µM	0.12 ± 0.01	32 ± 2	<0.02	<5

2.6.5.15A PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

CYP Isoform (marker activity monitored)	Concentration	Pre-incubation without NADPH		Pre-incubation with NADPH	
CYP2A6[b] (Coumarin 7-hydroxylase activity)	Control[a]	1.36 ± 0.18	100 ± 13	1.24 ± 0.02	100 ± 2
	3.125 µM	1.79 ± 0.07	132 ± 5	1.28 ± 0.03	103 ± 2
	6.25 µM	1.71 ± 0.11	126 ± 8	1.30 ± 0.07	105 ± 6
	12.5 µM	1.75 ± 0.22	129 ± 16	1.31 ± 0.03	106 ± 3
	25 µM	1.77 ± 0.14	130 ± 10	1.27 ± 0.08	103 ± 6
	50 µM	1.74 ± 0.04	128 ± 3	1.27 ± 0.07	103 ± 6
	100 µM	1.66 ± 0.18	122 ± 13	1.35 ± 0.02	109 ± 1
	200 µM	1.74 ± 0.14	128 ± 10	1.19 ± 0.19	96 ± 15
	Methoxsalen 1 µM	1.30 ± 0.04	95 ± 3	0.16 ± 0.04	13 ± 3
CYP2C8 (Paclitaxel 6α- hydroxylase activity)	Control[a]	79.0 ± 4.6	100 ± 6	60.1 ± 1.1	100 ± 2
	3.125 µM	74.6 ± 6.2	95 ± 8	62.9 ± 2.5	105 ± 4
	6.25 µM	76.6 ± 2.5	97 ± 3	63.0 ± 3.0	105 ± 5
	12.5 µM	77.6 ± 2.3	98 ± 3	67.7[c]	113[c]
	25 µM	77.6 ± 0.8	98 ± 1	67.4 ± 2.5	112 ± 4
	50 µM	76.1 ± 0.6	96 ± 1	66.3 ± 1.5	110 ± 3
	100 µM	78.6 ± 4.7	100 ± 6	65.6 ± 1.8	109 ± 3
	200 µM	79.1 ± 0.5	100 ± 1	64.6 ± 2.4	107 ± 4
	Quercetin 30 µM	<13.1	<17	<13.1	<22

2.6.5.15A PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

CYP Isoform (marker activity monitored)	Concentration	Pre-incubation without NADPH		Pre-incubation with NADPH	
CYP2C9 (Tolbutamide methylhydroxylase activity)	Control[a]	147 ± 4	100 ± 3	141 ± 9	100 ± 6
	3.125 µM	150 ± 7	102 ± 5	179 ± 42	127 ± 30
	6.25 µM	145 ± 3	99 ± 2	163 ± 18	116 ± 13
	12.5 µM	132 ± 10	90 ± 7	149 ± 12	106 ± 9
	25 µM	143 ± 17	97 ± 12	151 ± 12	107 ± 8
	50 µM	130 ± 6	89 ± 4	155 ± 6	110 ± 4
	100 µM	121 ± 8	82 ± 5	136 ± 6	96 ± 4
	200 µM	104 ± 6	71 ± 4	121 ± 10	86 ± 7
	Sulfaphenazole 5 µM	26 ± 3	18 ± 2	27 ± 1	19 ± 1
CYP2C19 ((S)-Mephenytoin 4'-hydroxylase activity)	Control[a]	91.2 ± 6.5	100 ± 7	65.2 ± 1.5	100 ± 2
	3.125 µM	96.9 ± 7.6	106 ± 8	67.2 ± 4.8	106 ± 8
	6.25 µM	87.4 ± 3.8	96 ± 4	62.1 ± 1.8	98 ± 3
	12.5 µM	84.9 ± 7.6	93 ± 8	62.7 ± 0.7	99 ± 1
	25 µM	91.8 ± 5.1	100 ± 6	60.3 ± 3.8	95 ± 6
	50 µM	85.6 ± 4.0	94 ± 4	64.7 ± 2.1	102 ± 3
	100 µM	87.0 ± 2.0	95 ± 2	66.0 ± 4.3	104 ± 7
	200 µM	87.0 ± 13.2	95 ± 14	66.2 ± 4.0	105 ± 6
	Tranylcypromine 30 µM	26.1 ± 1.0	29 ± 1	17.2 ± 1.7	26 ± 3

2.6.5.15A PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

CYP Isoform (marker activity monitored)	Concentration	Pre-incubation without NADPH		Pre-incubation with NADPH	
CYP2D6	Control[a]	68.8 ± 4.3	100 ± 6	61.6 ± 5.2	100 ± 8
(Dextromethorphan O-demethylase activity)	3.125 µM	67.9 ± 2.8	99 ± 4	67.8[c]	110[c]
	6.25 µM	71.4 ± 2.2	104 ± 3	56.6 ± 7.2	92 ± 12
	12.5 µM	68.4 ± 5.6	99 ± 8	60.1 ± 5.9	98 ± 9
	25 µM	59.8 ± 1.7	87 ± 3	58.8 ± 5.4	95 ± 9
	50 µM	60.7 ± 3.1	88 ± 4	60.6 ± 0.6	98 ± 1
	100 µM	67.0 ± 7.2	97 ± 10	57.0 ± 5.1	92 ± 8
	200 µM	59.7 ± 3.1	87 ± 4	62.6 ± 5.2	102 ± 8
	Quinidine 2 µM	<17.6	<26	<17.6	<29
CYP2E1[b]	Control[a]	1.81 ± 0.14	100 ± 8	1.83 ± 0.09	100 ± 5
(Chlorzoxazone 6-hydroxylase activity)	3.125 µM	1.88 ± 0.29	92 ± 14	2.34 ± 0.11	116 ± 6
	6.25 µM	1.92 ± 0.07	94 ± 4	1.89 ± 0.04	94 ± 2
	12.5 µM	1.89 ± 0.21	93 ± 10	1.93 ± 0.02	96 ± 1
	25 µM	1.97 ± 0.05	97 ± 2	1.95 ± 0.06	96 ± 3
	50 µM	2.00 ± 0.01	98 ± 1	1.94 ± 0.05	96 ± 2
	100 µM	1.89 ± 0.14	93 ± 7	1.90 ± 0.06	94 ± 3
	200 µM	1.89 ± 0.07	93 ± 3	1.93 ± 0.02	95 ± 1
	Disulfiram 200 µM	0.22 ± 0.00	12 ± 0	<0.06	<4

2.6.5.15A PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

CYP Isoform (marker activity monitored)	Concentration	Pre-incubation without NADPH		Pre-incubation with NADPH	
CYP3A4/5[b] (Midazolam 1'-hydroxylase activity)	Control[a]	0.94 ± 0.05	100 ± 5	0.85 ± 0.04	100 ± 5
	3.125 µM	0.93 ± 0.02	99 ± 3	0.90 ± 0.04	106 ± 4
	6.25 µM	0.91 ± 0.06	97 ± 7	0.91 ± 0.06	106 ± 7
	12.5 µM	0.89 ± 0.05	94 ± 6	0.88 ± 0.05	102 ± 6
	25 µM	0.88 ± 0.02	93 ± 3	0.85 ± 0.03	99 ± 3
	50 µM	0.85 ± 0.03	91 ± 4	0.86 ± 0.07	101 ± 8
	100 µM	0.90 ± 0.03	96 ± 3	0.80 ± 0.03	93 ± 4
	200 µM	0.93 ± 0.01	99 ± 1	0.82 ± 0.04	96 ± 4
	Ketoconazole 0.5 µM	0.14 ± 0.02	15 ± 2	0.14 ± 0.03	16 ± 4
CYP3A4/5[b] (Testosterone 6β-hydroxylase activity)	Control[a]	1.35 ± 0.06	100 ± 4	1.24 ± 0.07	100 ± 6
	3.125 µM	1.32 ± 0.04	98 ± 3	1.28 ± 0.05	103 ± 4
	6.25 µM	1.29 ± 0.04	96 ± 3	1.27 ± 0.02	103 ± 1
	12.5 µM	1.33 ± 0.04	99 ± 3	1.31 ± 0.06	105 ± 4
	25 µM	1.35 ± 0.03	100 ± 2	1.36 ± 0.02	109 ± 2
	50 µM	1.33[c]	99[c]	1.27 ± 0.07	102 ± 6
	100 µM	1.32 ± 0.05	97 ± 3	1.32 ± 0.08	107 ± 6
	200 µM	1.38 ± 0.03	102 ± 2	1.29 ± 0.06	104 ± 5
	Ketoconazole 0.5 µM	0.24 ± 0.04	17 ± 3	0.20 ± 0.01	16 ± 1

2.6.5.15A PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

CYP Isoform (marker activity monitored)	Concentration	Pre-incubation without NADPH		Pre-incubation with NADPH	
CYP3A4/5[b] (Nifedipine oxidase activity)	Control[a]	1.45 ± 0.07	100 ± 5	1.46 ± 0.09	100 ± 6
	3.125 µM	1.75 ± 0.09	120 ± 6	1.57 ± 0.09	108 ± 6
	6.25 µM	1.65 ± 0.04	113 ± 3	1.67 ± 0.01	115 ± 1
	12.5 µM	1.84 ± 0.16	127 ± 11	1.67 ± 0.13	114 ± 9
	25 µM	1.65 ± 0.03	107 ± 2	1.36 ± 0.02	108 ± 1
	50 µM	1.73 ± 0.03	112 ± 2	1.40 ± 0.12	111 ± 10
	100 µM	1.91 ± 0.21	124 ± 13	1.40 ± 0.01	111 ± 1
	200 µM	1.95 ± 0.10	126 ± 7	1.45 ± 0.11	115 ± 9
	Ketoconazole 0.5 µM	0.36 ± 0.01	25 ± 0	0.45 ± 0.07	31 ± 5

Additional information: None

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], FRANCE

Study in compliance with GLP: Yes (but it was not required)

[a]: Vehicle control ≤1% organic content
[b]: expressed as nmol/min/mg protein
[c]: n=2; all others n=3

2.6.5.15B PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Inhibition of drug metabolizing enzymes; Study number 300205

Study system	Human liver microsomes
Test article	Avibactam (NXL104)
Concentration	1, 10, 30, 100, 300, 1000 and 5000 µM equivalent to 0.265, 2.65, 7.96, 26.5, 79.6, 265 and 1326 µg/mL
Experimental conditions	Human liver microsomes (mixed gender, pool of 50 donors) were incubated with diclofenac as marker substrate at concentrations ranging from 5 – 100 µM in the presence or absence of avibactam (NXL104) at concentrations ranging from 1 to 5000 µM.
Analyte/assay	Hydroxy diclofenac formation was measured using high performance liquid chromatography mass spectrometry
Test Facility	[redacted], Germany

Concentration	**%CYP2C9 inhibition (Mean of 3 replicates)** Diclofenac concentration used to monitor formation of hydroxy diclofenac			
	3 µM	10 µM	30 µM	100 µM
Control[a]	0	0	0	0
Avibactam 1 µM (0.265 µg/mL)	-1.70	0.47	9.02	11.9
Avibactam 10 µM (2.65 µg/mL)	-0.24	3.04	2.14	7.06
Avibactam 30 µM (7.96 µg/mL)	3.76	-1.04	8.40	7.72
Avibactam 100 µM (26.5 µg/mL)	0.16	-0.87	7.60	12.4
Avibactam 300 µM (79.6 µg/mL)	1.94	12.2	-1.28	1.61
Avibactam 1000 µM (265 µg/mL)	-6.73	-8.30	0.96	0.52
Avibactam 5000 µM (1326 µg/mL)	21.9	23.8	35.7	23.2
sulfaphenazole 2 µM	88.5	69.4	56.0	35.2

[a] potassium phosphate 50 mM

2.6.5.15C PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Inhibition of drug metabolizing enzymes; Study number 301113129

Study system	Human liver microsomes
Test article	Avibactam (NXL-104) and Ceftazidime
Concentration	Avibactam: 0, 10, 25, 50, 100, 250, 500 and 1000 µM Ceftazidime: 0, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1000 and 2500 µM
Experimental conditions	Human liver microsomes (mixed gender, pool of 150 donors) containing necessary cofactors were incubated with bilirubin as marker substrate.
Analyte/assay	Bilirubin glucoronide formation was measured using high performance liquid chromatography ultraviolet detection
Test Facility	[redacted], USA

Concentration	**%UGT1A1 catalytic activity inhibition**			
	Bilirubin glucuronidation (pmol/200 µL)		**Percent inhibition**	
	Replicate 1	**Replicate 2**	**Replicate 1**	**Replicate 2**
Methanol (0.1%v/v)	342	347	0	0
17β-estradiol 200 µM	141	134	59	61
Sodium citrate buffer (50 mM)	319	330	0	0
Avibactam 10 µM (2.65 µg/mL)	326	323	-1.0	0.31
Avibactam 25 µM (6.63 µg/mL)	323	316	0.31	2.5
Avibactam 50 µM (13.3 µg/mL)	300	308	7.4	4.9
Avibactam 100 µM (26.5 µg/mL)	309	305	4.6	5.9
Avibactam 250 µM (66.3 µg/mL)	310	306	4.3	5.6
Avibactam 500 µM (133 µg/mL)	317	283	2.2	13
Avibactam 1000 µM (265 µg/mL)	302	310	6.8	4.3

2.6.5.15C PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Concentration	%UGT1A1 catalytic activity inhibition			
	Bilirubin glucuronidation (pmol/200 µL)		Percent inhibition	
	Replicate 1	Replicate 2	Replicate 1	Replicate 2
Sodium citrate buffer (50 mM)	335	325	0	0
Ceftazidime 10 µM (5.47 µg/mL)	338	322	-2.0	2.4
Ceftazidime 25 µM (13.7 µg/mL)	324	332	1.8	-1.0
Ceftazidime 50 µM (27.3 µg/mL)	329	338	0.3	-2.0
Ceftazidime 100 µM (54.7 µg/mL)	329	322	0.3	2.4
Ceftazidime 250 µM (136.6 µg/mL)	326	329	1.2	0.3
Ceftazidime 500 µM (273.3 µg/mL)	334	310	-1.0	6.1
Ceftazidime 1000 µM (547 µg/mL)	291	326	12	1.2
Ceftazidime 2500 µM (1366 µg/mL)	306	310	7.3	6.1

2.6.5.15D PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Inhibition of drug metabolizing enzymes; Study number ADME-AZS-Wave3-130910

Study system	Human liver microsomes
Test article	Avibactam (NXL104)
Concentration	1, 10, 30, 100, 300 and 1000 µM
Experimental conditions	The potential for reversible inhibition of CYP2B6 was investigated by co-incubation of avibactam at six concentrations (1, 10, 30, 100, 300 and 1000 µM) with human liver microsomes in the presence of the CYP enzyme marker substrate (bupropion) and NADPH, and then monitoring the rate of formation of CYP isoform-specific metabolite. IC_{50} was calculated if any inhibition greater than 50% was observed.
Analyte/assay	Metabolite of marker substrate and LC-MS method
Results	No inhibition was observed even at the top concentration of 1000 µM of avibactam
Positive control	Quercetin (IC_{50} = 35.1 µM)

Test Article	CYP2B6 IC50 (µM)
Avibactam	NI[a]
Quercetin	35.1

[a] No inhibition was observed even at the top concentration of 1000 µM.

Additional information: None

Study conducted by the applicant: Yes

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] P.R.China

Study in compliance with GLP: Not required

2.6.5.15E PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Induction of drug metabolizing enzymes; Study number 100236

Study system	Fresh primary cultures of human hepatocytes
Test article	Avibactam (NXL104)
Concentration	Avibactam (200, 1000 and 5000 µM) equivalent to 53, 265 and 1326 µg/mL
Experimental conditions	Hepatocyte cultures were treated daily for two consecutive days with avibactam or one of four positive controls. DMSO (0.2%) was used as the negative control.
Analyte/assay	Metabolite of marker substrate/high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection for all except for CYP1A2 activity which was via high-performance liquid chromatography with fluorescent detection
Test facility	[redacted], Germany

Treatment	Concentration	Induction of enzyme activity (as a % of negative control, (Mean ± SE, fold induction))[a]		
		Donor 1	Donor 2	Donor 4*
CYP1A2 activity (7-ethoxyresorufin O-deethylation)	DMSO[b] (0.2% v/v)	100.0 ± 8.0 (1.0)	100.0 ± 11.0 (1.0)	100.0 ± 3.1 (1.0)
	Omeprazole (50 µM)	1475 ± 92 (14.7)	1193 ± 101 (11.9)	2729 ± 133 (27.3)
	Avibactam (200 µM)	90.5 ± 8.0 (0.9)	80.4 ± 12.5 (0.8)	104.5 ± 3.4 (1.0)
	Avibactam (1000 µM)	89.7 ± 8.9 (0.9)	83.1 ± 6.7 (0.8)	104.4 ± 6.8 (1.0)
	Avibactam (5000 µM)	92.5 ± 6.0 (0.9)	102.2 ± 10.0 (1.0)	116.0 ± 8.6 (1.2)
CYP2B6 activity (bupropion-hydroxylation)	DMSO[b] (0.2% v/v)	100.0 ± 24.0 (1.0)	100.0 ± 20.5 (1.0)	100.0 ± 40.8 (1.0)
	Phenobarbital (1000 µM)	2444 ± 501 (24.4)	947 ± 176 (9.5)	1934 ± 610 (19.3)
	Avibactam (200 µM)	85.6 ± 26.2 (0.9)	67.8 ± 9.9 (0.7)	56.0 ± 17.0 (0.6)
	Avibactam (1000 µM)	57.2 ± 24.0 (0.6)	56.5 ± 8.4 (0.6)	48.8 ± 15.8 (0.5)
	Avibactam (5000 µM)	114.4 ± 22.1 (1.1)	71.8 ± 14.4 (0.7)	50.4 ± 15.7 (0.5)

2.6.5.15E PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Treatment	Concentration	Induction of enzyme activity (as a % of negative control, (Mean ± SE, fold induction))[a]		
		Donor 1	Donor 2	Donor 3
CYP2C9 activity (diclofenac 4'-hydroxylation)	DMSO[b] (0.2% v/v)	100.0 ± 14.5 (1.0)	100.0 ± 11.3 (1.0)	100.0 ± 11.3 (1.0)
	Rifampicin (10 µM)	226 ± 33 (2.3)	214 ± 17 (2.1)	517 ± 45 (5.2)
	Avibactam (200 µM)	108.3 ± 12.9 (1.1)	99.0 ± 8.1 (1.0)	103.5 ± 12.9 (1.0)
	Avibactam (1000 µM)	107.3 ± 12.5 (1.1)	102.8 ± 8.8 (1.0)	105.5 ± 11.0 (1.1)
	Avibactam (5000 µM)	128.3 ± 14.5 (1.3)	100.9 ± 10.3 (1.0)	125.8 ± 12.0 (1.3)
CYP2E1 activity (chlorzoxazone-hydroxylation)	DMSO[b] (0.2% v/v)	100.0 ± 4.1 (1.0)	100.0 ± 10.1 (1.0)	100.0 ± 15.4 (1.0)
	Ethanol (100 mM)	128.2 ± 21.9 (1.3)	168.5 ± 23.5 (1.7)	156.9 ± 19.9 (1.6)
	Avibactam (200 µM)	76.2 ± 8.2 (0.8)	90.7 ± 6.5 (0.9)	112.0 ± 16.8 (1.1)
	Avibactam (1000 µM)	82.6 ± 12.2 (0.8)	91.7 ± 11.4 (0.9)	103.8 ± 15.0 (1.0)
	Avibactam (5000 µM)	146.5 ± 17.0 (1.5)	82.3 ± 9.5 (0.8)	141.3 ± 24.1 (1.4)
CYP3A4/5 activity (testosterone 6β-hydroxylation)	DMSO[b] (0.2% v/v)	100.0 ± 9.1 (1.0)	100.0 ± 9.7 (1.0)	100.0 ± 3.5 (1.0)*
	Rifampicin (25 µM)	1296 ± 180 (13.0)	1261 ± 150 (12.6)	1258 ± 68 (12.6)*
	Avibactam (200 µM)	93.7 ± 10.5 (0.9)	93.2 ± 16.5 (0.9)	110.4 ± 5.4 (1.1)*
	Avibactam (1000 µM)	114.2 ± 9.2 (1.1)	96.5 ± 10.8 (1.0)	113.9 ± 14.2 (1.1)*
	Avibactam (5000 µM)	91.9± 26.6 (0.9)	102.6 ± 8.5 (1.0)	98.8 ± 3.8 (1.0)*

[*] Donor 4: incubations with hepatocytes from donor 3 were not evaluated as the plated hepatocytes had not the confluency to produce a reliable turnover of the marker substrate

[a] Mean ± standard error from three different human hepatocyte donors done triplicate in each donor with fold induction shown within parenthesis.

[b] DMSO: Dimethyl sulfoxide

2.6.5.15F PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Induction of drug metabolizing enzymes; Study number 301110555

Study system	Fresh primary cultures of human hepatocytes
Test article	Ceftazidime
Concentration	0, 12, 37, 125, 374, 1247 and 3740 µM equivalent to 0, 7, 20, 68, 204, 682 and 2044 µg/mL
Experimental conditions	Hepatocyte cultures were treated daily for three consecutive days with avibactam or one of three positive controls. DMSO (0.1%) was used as the negative control.
Analyte/assay	Metabolite of marker substrate/high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection
Test facility	[redacted], USA

Treatment	**Concentration**	**Induction of enzyme activity (pmol/mg/min, (Mean ± SD, fold induction))[a]**		
		Donor 1 (Lot 243)	**Donor 2 (Lot 295)**	**Donor 3 (Lot 321 or Hu1410) [c]**
CYP1A1/2 activity (phenacetin O-deethylation)	DMSO[b] (0.1% v/v)	6.7 ± 0.42	8.9 ± 0.66	8.3 ± 0.59
	Omeprazole (50 µM)	358 ± 7.1 (50)	540 ± 52 (51)	460 ± 21 (61)
	Ceftazidime (12 µM)	7.0 ± 0.31 (1.0)	9.4 ± 0.74 (1.1)	8.2 ± 0.26 (1.0)
	Ceftazidime (37 µM)	6.7 ± 0.43 (1.0)	8.1 ± 0.13 (0.9)	8.2 ± 0.20 (1.0)
	Ceftazidime (125 µM)	7.4 ± 0.19 (1.1)	9.5 ± 0.36 (1.1)	8.6 ± 0.31 (1.0)
	Ceftazidime (374 µM)	7.4 ± 0.36 (1.1)	7.9 ± 0.22 (0.9)	8.5 ± 0.34 (1.0)
	Ceftazidime (1247 µM)	4.8 ± 0.51 (0.7)	4.9 ± 0.14 (0.6)	7.7 ± 0.03 (0.9)
	Ceftazidime (3740 µM)	4.0 ± 0.39 (0.6)	4.3 ± 0.15 (0.5)	7.9 ± 0.07 (0.9)

2.6.5.15F PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Treatment	Concentration	Induction of enzyme activity (pmol/mg/min, (Mean ± SD, fold induction))[a]		
		Donor 1 (Lot 243)	Donor 2 (Lot 295)	Donor 3 (Lot 321 or Hu1410) [c]
CYP2B6 activity (S-mephenytoin N-demethylation)	DMSO[b] (0.1% v/v)	2.2 ± 0.30	3.0 ± 0.24	3.1 ± 0.16
	Phenobarbital (2000 µM)	45 ± 4.7 (22)	120 ± 13 (29)	79 ± 12 (22)
	Ceftazidime (12 µM)	1.9 ± 0.31 (0.8)	3.2 ± 0.63 (1.1)	3.7 ± 0.23 (1.2)
	Ceftazidime (37 µM)	2.1 ± 0.57 (1.0)	3.6 ± 0.33 (1.2)	3.9 ± 0.33 (1.3)
	Ceftazidime (125 µM)	2.4 ± 0.33 (1.1)	3.5 ± 0.29 (1.2)	3.7 ± 0.27 (1.2)
	Ceftazidime (374 µM)	1.9 ± 0.30 (0.9)	3.4 ± 0.44 (1.1)	3.8 ± 0.25 (1.2)
	Ceftazidime (1247 µM)	2.0 ± 0.30 (0.9)	2.9 ± 0.46 (1.0)	3.9 ± 0.09 (1.3)
	Ceftazidime (3740 µM)	1.4 ± 0.09 (0.6)	2.1 ± 0.16 (0.7)	4.4 ± 0.26 (1.4)
CYP3A4/5 activity (testosterone 6β-hydroxylation)	DMSO[b] (0.1% v/v)	47 ± 3.6	24 ± 6.5	8.7 ± 2.1
	Rifampicin (10 µM)	1108 ± 43 (17)	898 ± 49 (33)	176 ± 48 (15)
	Ceftazidime (12 µM)	37 ± 6.5 (0.8)	32 ± 3.1 (1.3)	8.5 ± 2.1 (1.0)
	Ceftazidime (37 µM)	38 ± 3.6 (0.8)	32 ± 0.94 (1.3)	11 ± 1.3 (1.2)
	Ceftazidime (125 µM)	38 ± 2.6 (0.8)	27 ± 5.5 (1.1)	8.0 ± 2.3 (0.9)
	Ceftazidime (374 µM)	45 ± 8.7 (1.0)	28 ± 1.9 (1.1)	9.0 ± 1.3 (1.0)
	Ceftazidime (1247 µM)	29 ± 4.6 (0.6)	26 ± 2.9 (1.1)	3.9 ± 1.0 (0.5)
	Ceftazidime (3740 µM)	33 ± 3.5 (0.7)	14 ± 2.6 (0.6)	4.3 ± 0.35 (0.5)

[a] Mean ± standard error from three different human hepatocyte donors done triplicate in each donor with fold induction shown within parenthesis.
[b] DMSO: Dimethyl sulfoxide
[c] Lot 321 for CYP1A2 and CYP2B6 and Hu1410 for CYP3A4/5 activity

2.6.5.15G PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Pharmacokinetics: substrate of uptake and efflux transporters; Study number 9316

Study system	MDCKII cells were transiently transfected with MDR1 or BCRP
Test article	Avibactam (NXL-104)
Concentration	0.58, 1.16 and 11.5 µM
Experimental conditions	The interactions of NXL-104 with human multi-drug resistance transporter proteins, MDR1 and BCRP, were assessed by measuring the bidirectional transport of a range of concentrations of [^{14}C]-NXL-104 across empty vector-, MDR1- and BCRP-transfected Madin-Darby Canine Kidney II cell monolayers (MDCKII-control, MDCKII-MDR1 and MDCKII-BCRP, respectively) in the absence and presence of known drug transporter inhibitors (ketoconazole and Ko143 for MDR1 and BCRP, respectively) was conducted for a period of 120 minutes.
Analyte/assay	The cellular accumulation of radiolabeled compound for each transporter was determined by radiometric detection.

Transporter	Experiment condition	Compound concentration	Papp a-b ($cm \cdot 10^{-6}/sec$)	Papp b-a ($cm \cdot 10^{-6}/sec$)	Corrected efflux ratio[a]	% Inhibition of transport[b]
MDR1 (Pgp)	MDCKII-control or MDCKII-MDR1 cells	Control (0.58 µM)	1.26 ± 0.01	1.49 ± 0.07	NA	NA
		Avibactam MDR1 (0.58 µM)	0.34 ± 0.02	0.55 ± 0.05	1.39	NA
		Avibactam MDR1 (0.58 µM) + ketoconazole (25 µM)	0.35 ± 0.05	0.45 ± 0.18	1.09[c]	17.3
		Control cells (1.16 µM)	1.19 ± 0.10	1.40 ± 0.02	NA	NA
		Avibactam MDR1 (1.16 µM)	0.35 ± 0.08	0.45 ± 0.11	1.11	NA
		Avibactam MDR1 (1.16 µM) + ketoconazole (25 µM)	0.34 ± 0.06	0.37 ± 0.02	0.94[c]	17.3

2.6.5.15G PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Transporter	Experiment condition	Compound concentration	Papp a-b ($cm \cdot 10^{-6}/sec$)	Papp b-a ($cm \cdot 10^{-6}/sec$)	Corrected efflux ratio[a]	% Inhibition of transport[b]
		Control cells (11.5 µM)	1.34 ± 0.23	1.47 ± 0.15	NA	NA
		Avibactam MDR1 (11.5 µM)	0.46 ± 0.04	0.46 ± 0.06	0.90	NA
		Avibactam MDR1 (11.5 µM) + ketoconazole (25 µM)	0.37 ± 0.03	0.34 ± 0.01	0.84[c]	25.0
		Digoxin control (0.05 µM)	1.32 ± 0.03	8.98 ± 0.11	NA	NA
		Digoxin MDR1 (0.05 µM)	0.58 ± 0.02	14.7 ± 1.41	3.70	NA
		Digoxin MDR1 (0.05 µM) + ketoconazole (25 µM)	2.12 ± 0.32	3.28 ± 0.26	1.25[c]	77.7
		Quinidine control (5 µM)	11.6 ± 0.50	36.0 ± 0.96	NA	NA
		Quinidine MDR1 (5 µM)	1.72 ± 0.04	66.7 ± 2.85	12.5	NA
		Quinidine MDR1 (5 µM) + ketoconazole (25 µM)	22.3 ± 0.86	29.9 ± 0.77	1.09[c]	55.1

2.6.5.15G PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Transporter	Experiment condition	Compound concentration	Papp a-b ($cm \cdot 10^{-6}/sec$)	Papp b-a ($cm \cdot 10^{-6}/sec$)	Corrected efflux ratio[a]	% Inhibition of transport[b]
BCRP	MDCKII-control or MDCKII-BCRP cells	Control (0.58 μM)	1.26 ± 0.01	1.49 ± 0.07	NA	NA
		Avibactam BCRP (0.58 μM)	0.17 ± 0.04	0.27 ± 0.13	1.35	NA
		Avibactam BCRP (0.58 μM) + Ko143 (1 μM)	0.21 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.70[c]	35.6
		Control cells (1.16 μM)	1.19 ± 0.10	1.40 ± 0.02	NA	NA
		Avibactam BCRP (1.16 μM)	0.24 ± 0.09	0.36 ± 0.03	1.31	NA
		Avibactam BCRP (1.16 μM) + Ko143 (1 μM)	0.21 ± 0.00	0.18 ± 0.04	0.73[c]	51.1
		Control cells (11.5 μM)	1.34 ± 0.23	1.47 ± 0.15	NA	NA
		Avibactam BCRP (11.5 μM)	0.30 ± 0.10	0.35 ± 0.06	1.04	NA
		Avibactam BCRP (11.5 μM) + Ko143 (1 μM)	0.23 ± 0.02	0.25 ± 0.02	1.01[c]	27.4
		Control cells (1 μM)	22.4 ± 0.33	26.6 ± 0.54	NA	NA
		PhIP BCRP (1 μM)	1.04 ± 0.10	62.6 ± 0.97	50.7	NA
		PhIP BCRP (1 μM) + Ko143 (1 μM)	19.9 ± 1.86	22.1 ± 1.39	0.93[c]	64.7

Mean transport data are the mean (n=3) P_{app} values ± standard deviation
NA not applicable
PhIP = 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine
[a] Corrected efflux ratio = (P_{app} b – a / a – b from MDCKII-MDR1 (+/- inhibitor))/average (P_{app} b – a / a – b from MDCKII-control (+/- inhibitor))
[b] % Inhibition = 100 – ([(P_{app} b – a (+ketoconazole) from MDCKII-MDR1)/ average (P_{app} b – a (no inhibitor) from MDCKII-MDR1)]*100)
[c] Corrected efflux ratio = (P_{app} b – a / a – b from MDCKII-MDR1 (+ inhibitor))/average (P_{app} b – a / a – b from MDCKII-control (no inhibitor)).

2.6.5.15G PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Pharmacokinetics: substrate of uptake and efflux transporters ; Study number 9316

Study system	HEK cells transfected with MRP4, OAT1, OAT3 and OCT2
Test article	Avibactam (NXL-104)
Concentration	1.23 or 1.38 µM
Experimental conditions	The interactions of NXL-104 with human transporter proteins OCT2, MPR4, OAT1 and OAT3 were assessed by measuring the active uptake of a single concentration of [^{14}C]-NXL-104 into empty vector-, OCT2-, MRP4-, OAT1- and OAT3-transfected HEK cells (HEK-control, HEK- OCT2, MRP4, OAT1 and -OAT3, respectively) in time in the absence and presence of a known drug transporter inhibitor. For MRP4, the incubation time was 60 min while it was 2 min for OCT2, and 1 min for OAT1 and OAT3 studies.
Analyte/assay	The cellular accumulation of radiolabeled compound for each transporter was determined by radiometric detection.

Transporter	Experiment condition	Compound concentration	Uptake of [^{14}C] avibactam (pmol/mg protein)	Uptake Ratio[a]	% Inhibition[b]
MRP4	HEK-control	Avibactam (1.23 µM)	1.50 ± 0.12	NA	NA
	HEK-MRP4	Avibactam (1.23 µM)	1.21 ± 0.20	0.81	NA
		Avibactam (1.23 µM) + Dipyridamole (100 µM)	0.85 ± 0.09	0.57	29.6
OAT1	HEK-control	Avibactam (1.38 µM)	0.81 ± 0.17	NA	NA
	HEK-OAT1	Avibactam (1.38 µM)	5.20 ± 0.11	6.45	NA
		Avibactam (1.38 µM) + Probenecid (100 µM)	1.54 ± 0.17	1.91	70.4
OAT3	HEK-OAT3	Avibactam (1.38 µM)	3.50 ± 0.30	4.34	NA
		Avibactam (1.38 µM) + Probenecid (100 µM)	1.53 ± 0.34	1.91	56.1
OCT2	HEK-OCT2	Avibactam (1.38 µM)	0.71 ± 0.12	0.88	NA
		Avibactam (1.38 µM) + Quinidine (100 µM)	0.69 ± 0.17	0.86	NI

NI no significant inhibition was observed (< 10%), NA Not applicable
[a] uptake ratio = mean uptake HEK-MRP4 or OAT1 or OAT3 or OCT2 / mean uptake HEK-control
[b] % inhibition = 100 – ((mean uptake (+ inhibitor) / mean uptake (no inhibitor)) * 100)

2.6.5.15G PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Pharmacokinetics: substrate of uptake and efflux transporters; Study number 9316

Study system	HEK cells transfected with OAT1 and OAT3
Test article	Avibactam (NXL-104)
Concentration	1 to 1000 µM
Experimental conditions	The interactions of NXL-104 with human organic anion transporter proteins OAT1 and OAT3 were assessed by measuring the active uptake of a single concentration of [^{14}C]-NXL-104 into empty vector-, OAT1- and OAT3-transfected HEK cells (HEK-control, OAT1 and -OAT3, respectively) in time in the absence and presence of a known drug transporter inhibitor. The incubation time was 1 min for OAT1 and OAT3 studies.
Analyte/assay	The cellular accumulation of radiolabeled compound for each transporter was determined by radiometric detection.

Concentration of [^{14}C] avibactam (µM)	**Uptake of [^{14}C] avibactam (pmol/mg protein)[a]**		
	HEK-control	**HEK-OAT1**	**HEK-OAT3**
1	0.08 ± 0.01	0.69 ± 0.09	0.69 ± 0.02
2	0.11 ± 0.03	1.26 ± 0.12	1.10 ± 0.02
5	0.22 ± 0.10	3.23 ± 0.08	2.80 ± 0.37
10	0.69 ± 0.07	6.00 ± 0.54	5.57 ± 0.31
20	1.15 ± 0.28	11.3 ± 0.29	10.3 ± 1.23
50	2.66 ± 0.84	25.3 ± 1.16	26.7 ± 2.48
100	3.94 ± 0.98	52.9 ± 2.28	49.9 ± 4.80
200	13.0 ± 2.05	108 ± 6.50	101 ± 11.5
500	21.4 ± 5.58	221 ± 24.9	216 ± 10.9
1000	77.6 ± 8.92	375 ± 31.3	397 ± 39.7

[a] Mean uptake data are the mean (n=3) accumulation (pmol/mg protein) ± standard deviation

2.6.5.15G PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Pharmacokinetics: inhibitor of uptake and efflux transporters; Study number 9316

Study system	MDCK or HEK cells were transiently transfected with MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MRP4 and BSEP
Test article	Avibactam (NXL-104) and Ceftazidime
Concentration	Avibactam (100 µM) and ceftazidime (100 µM)
Experimental conditions	The cellular accumulation of probe substrates was conducted for a period of 120 minutes for MDR1, BCRP and for a period of 60 min for MRP4, and for a period of 1 min for all others in the absence or presence of avibactam or ceftazidime.
Analyte/assay	The cellular accumulation of radiolabeled probe substrate for each transporter was determined by radiometric detection.

Transporter (probe substrate)	Experiment condition	Uptake of probe substrate (pmol/mg protein/min)[a]	Mean inhibition (%)[b]
MDR1 (Pgp), (digoxin)	Control	3.70[c]	NA
MDCKII-MDR1 cells	Ketoconazole (25 µM)	1.25[c]	78
	Avibactam (100 µM)	3.79[c]	NI
	Ceftazidime (100 µM)	3.49[c]	NI
BCRP (PhIP)	Control	50.7[c]	NA
MDCKII- BCRP cells	Ko143 (1 µM)	0.93[c]	65
	Avibactam (100 µM)	57.7[c]	14
	Ceftazidime (100 µM)	41.9[c]	NI
MRP4 (bis-POM-PMEA)	Control	143 ± 12.5	NA
HEK-MRP4 cells	Dipyridamole (100 µM)	524 ± 23.7	100
	Avibactam (100 µM)	131 ± 9.5	NI
	Ceftazidime (100 µM)	134 ± 9.9	NI

2.6.5.15G PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Transporter (probe substrate)	Experiment condition	Uptake of probe substrate (pmol/mg protein/min)[a]	Mean inhibition (%)[b]
OATP1B1 (estradiol 17β-D-glucuronide) HEK-OATP1B1 cells	Control	62.5 ± 1.38	NA
	Cyclosporin A (10 μM)	1.55 ± 0.18	97.5
	Avibactam (100 μM)	68.6 ± 2.86	NI
	Ceftazidime (100 μM)	67.7 ± 7.32	NI
OATP1B1 (estradiol 17β-D-glucuronide) HEK-OATP1B3 cells	Control	22.3 ± 0.33	NA
	Cyclosporin A (10 μM)	1.57 ± 0.08	92.9
	Avibactam (100 μM)	26.0 ± 0.63	NI
	Ceftazidime (100 μM)	23.1 ± 0.42	NI
OAT1 (p-aminohippuric acid) HEK-OAT1 cells	Control	150 ± 3.18	NA
	Probenecid (100 μM)	9.80 ± 0.39	93.5
	Avibactam (100 μM)	154 ± 5.47	NI
	Avibactam (1000 μM)	48.2 ± 0.71	32.5
	Ceftazidime (100 μM)	*87.8 ± 5.76*	*41.4*
	Ceftazidime (1000 μM)	63.0 ± 0.76	8.16
OAT3 (estrone 3-sulphate) HEK-OAT3 cells	Control	136 ± 1.57	NA
	Probenecid (100 μM)	12.8 ± 0.63	90.6
	Avibactam (100 μM)	134 ± 0.65	NI
	Avibactam (1000 μM)	48.6 ± 2.18 and 35.9 ± 1.99	46.7 – 53.2
	Ceftazidime (100 μM)	*87.1 ± 2.32*	*35.8*
	Ceftazidime (1000 μM)	41.9 ± 0.73	19.3
OCT1 (tetraethyl ammonium) HEK-OCT1 cells	Control	79.8 ± 1.75	NA
	Quinidine (100 μM)	13.5 ± 0.29	83
	Avibactam (100 μM)	83.1 ± 1.04	NI

2.6.5.15G PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Transporter (probe substrate)	Experiment condition	Uptake of probe substrate (pmol/mg protein/min)[a]	Mean inhibition (%)[b]
	Ceftazidime (1000 μM)	77.7 ± 0.35	NI
OCT2 (Metformin)	Control	87.7 ± 0.56	NA
HEK-OCT2 cells	Quinidine (100 μM)	11.0 ± 0.12	87.4
	Avibactam (100 μM)	103 ± 0.69	NI
	Ceftazidime (100 μM)	88.7 ± 0.12	NI
BSEP (Taurocholate)	Control	15.0 ± 1.49	NA
BSEP vesicles	Cyclosporin A (10 μM)	1.28 ± 0.08	91.5
	Avibactam (100 μM)	14.1 ± 1.12	NI
	Avibactam (1000 μM)	14.1 ± 1.44	NI
	Ceftazidime (100 μM)	17.4 ± 0.46	NI
	Ceftazidime (1000 μM)	16.3 ± 0.11	NI

Data in italics were not confirmed in later studies.
[a] Mean uptake data are the mean (n=3) accumulation (pmol/mg protein/min) ± standard deviation.
[b] % inhibition = 100 – ((mean uptake (+ inhibitor) / mean uptake (no inhibitor)) * 100)
[c] Corrected efflux ratio = (P_{app} b – a / a – b from MDCKII-MDR1)/average (P_{app} b – a / a – b from MDCKII-control)
NA not applicable
NI no significant inhibition was observed (< 10%)

2.6.5.15G PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Pharmacokinetics: inhibitor of uptake and efflux transporters; Study number 9316

Study system	BSEP vesicles
Test article	Avibactam (NXL-104) and Ceftazidime
Concentration	Avibactam (1 to 1000 µM) and ceftazidime (1 to 1000 µM)
Experimental conditions	The inhibitory potential of NXL-104 and ceftazidime towards the BSEP transporter was evaluated by the inhibition of the uptake of reference substrate [^{3}H]-taurocholate in isolated membrane vesicles containing BSEP. This was done in the absence and presence of a range of concentrations of NXL-104 or ceftazidime (0–1000 µM) over an incubation period of 5 min.
Analyte/assay	The cellular accumulation of radiolabeled probe substrate for each transporter was determined by radiometric detection.

Compound	Concentration (µM)	ATP dependent uptake of [^{3}H]-taurocholate (pmol/mg protein/min)	% of control (%)[a]
Avibactam (NXL-104)	0	15.0 ± 1.49	100
	1	14.9 ± 0.99	100
	5	14.6 ± 0.58	97.1
	10	14.1 ± 1.03	94.0
	50	13.1 ± 1.23	87.7
	100	14.1 ± 1.12	93.8
	250	15.6 ± 0.78	104
	500	13.5 ± 0.47	90.0
	1000	14.1 ± 1.44	94.0
Ceftazidime	1	18.2 ± 0.56	121
	5	17.0 ± 0.53	114
	10	18.2 ± 0.34	121
	50	17.2 ± 1.09	115
	100	17.4 ± 0.46	116
	250	16.9 ± 0.46	113
	500	16.4 ± 0.62	110
	1000	16.3 ± 0.11	109

2.6.5.15G PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Compound	Concentration (μM)	ATP dependent uptake of [^{3}H]-taurocholate (pmol/mg protein/min)	% of control (%)[a]
Cyclosporin A	20	1.28 ± 0.08	8.5

Mean uptake data are the mean (n=3) ATP-dependent uptake ± standard deviation.
[a] % of control = (uptake (+ inhibitor) / mean uptake (no inhibitor)

2.6.5.15H PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Pharmacokinetics: substrate of uptake and efflux transporters; Study number NXL/02

Study system	Caco-2 cells
Test article	Avibactam (NXL104)
Concentration	7.5 µM
Experimental conditions	NXL104 at a target cocnetration of 7.5 µM was incubated with cultured caco-2 cell monolayers grown on membrane supports (transwells) in a 24 well format in the presence and absence of 400 µM verapamil (Pgp inhibitor) and EGTA (increases paracellular transport) at a pH of 7.4. The transport of NXL104 was assessed on selected samples from the apical to basolateral (A→B) layers and from basolateral to apical (B→A) layers on individual plates at 60 minutes.
Analyte/assay	The samples containing NXL104 was analysed by LC-MS/MS.

Sample	**Papp (x10^{-6} cm/sec) A→B**		**Papp (x10^{-6} cm/sec) B→A**	
	Individual values	**Mean ± SD**	**Individual values**	**Mean ± SD**
NXL104	<3.095	NC	<0.967	NC
	<3.095		<0.967	
	<3.095		<0.967	
NXL104 + EGTA	<3.095	NC	<0.967	NC
	<3.095		<0.967	
	<3.095		<0.967	
NXL104 + Verapamil	<3.095	NC	3.469	3.067 ± 0.363
	<3.095		2.764	
	<3.095		2.967	
Atenolol	0.273	NA	0.382	NA
Atenolol + EGTA	4.889	NA	8.102	NA
Metoprolol	44.42	NA	65.88	NA
[^{3}H]propranolol[a]	42.16	NA	11.91	NA

2.6.5.15H PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS Test Article: Avibactam and Ceftazidime

Sample	Papp ($x10^{-6}$ cm/sec) A→B		Papp ($x10^{-6}$ cm/sec) B→A	
	Individual values	Mean ± SD	Individual values	Mean ± SD
[^{3}H]vinblastine sulphate[a]	6.827	NA	NC	NA
[^{3}H]vinblastine + verapamil[a]	12.63	NA	14.35	NA

NC not calculable; below the limit of detection (10 ng/mL or 0.0377μM)
NA not applicable
[a] determined via LSC