TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 4
本項で使用する用語・略語 5
1. まとめ 6
2. 単回投与毒性試験 11
2.1. マウスを用いた試験 11
2.1.1. アビバクタム：マウスを用いた単回静脈内投与試験 11
2.1.2. アビバクタム：マウスを用いた単回経口投与試験 11
2.2. ラットを用いた試験 12
2.2.1. アビバクタム：ラットを用いた単回静脈内投与試験 12
2.2.2. アビバクタム：ラットを用いた単回経口投与試験 12
3. 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス［TK］評価を含む） 12
3.1. ラットを用いた試験 12
3.1.1. アビバクタム：ラットを用いた 7 日間静脈内投与試験 12
3.1.2. アビバクタム：ラットを用いた 4 週間静脈内投与および 2 週間回復性試験 13
3.1.3. アビバクタム：ラットを用いた 13 週間静脈内投与および 4 週間回復性試験 15
3.1.4. アビバクタムおよびセフタジジム：ラットを用いた 4 週間静脈内投与試験 17
3.1.5. アビバクタム：ラットを用いた 2 週間経口投与試験 19
3.2. イヌを用いた試験 20
3.2.1. アビバクタム：イヌを用いた静脈内投与用量設定試験 20
3.2.1.1. 最大耐量検討試験 20
3.2.1.2. 反復投与試験 21
3.2.2. アビバクタム：ビーグル犬を用いた 28 日間静脈内投与および 14 日間回復性試験 21
3.2.3. アビバクタム：ビーグル犬を用いた 13 週間静脈内投与および 4 週間回復性試験 22
3.2.4. アビバクタムおよびセフタジジム：ビーグル犬を用いた 28 日間静脈内投与試験 23

4. 遺伝毒性試験 25
4.1. In vitro 試験 25
4.1.1. アビバクタム：細菌を用いた復帰突然変異試験 25
4.1.2. アビバクタム：不定期 DNA 合成試験 25
4.1.3. アビバクタム：in vitro 小核試験 26
4.1.4. アビバクタム：in vitro 染色体異常試験 26
4.2. In vivo 27
4.2.1. アビバクタム：小核試験 27
5. がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 27
6. 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む） 27
6.1. 雄受胎能試験 27
6.1.1. アビバクタム：雄ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験 27
6.2. 雌受胎能試験 28
6.2.1. アビバクタム：雌ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験 28
6.3. 胚・胎児発生に関する試験 29
6.3.1. アビバクタム：ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験 29
6.3.2. アビバクタム：ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 29
6.3.3. アビバクタム：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する最大耐量検討試験 30
6.3.4. アビバクタム：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験 31
6.3.5. アビバクタム：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 32
6.4. 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 33
6.4.1. アビバクタム：ラットを用いた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用量設定試験 33
6.4.2. アビバクタム：ラットを用いた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 34
6.5. 幼若動物を用いた試験 35
6.5.1. アビバクタムおよびセフタジジム：幼若ラットを用いた用量設定試験 35
6.5.2. アビバクタムおよびセフタジジム：幼若ラットを用いた 14 日間静脈内投与および 5 週間回復性試験 37

7. 局所刺激性試験 38
7.1. アビバクタムおよびセフタジジム：ウサギを用いた単回投与局所刺激性試験 38
8. その他の毒性試験 39
8.1. 抗原性試験 39
8.2. 免疫毒性試験 39
8.2.1. アビバクタム：ラットを用いた 4 週間静脈内投与免疫毒性試験 39
8.3. 機序に関する試験 40
8.4. 依存性試験 40
8.5. 代謝物に関する試験 40
8.6. 不純物に関する試験 40
8.6.1. アビバクタム：細菌を用いた復帰突然変異試験 40
8.6.2. AZ13591372：細菌を用いた復帰突然変異試験 40
8.7. その他の試験 41
8.7.1. 光毒性 41
8.7.1.1. アビバクタム：光毒性評価 41
8.7.1.2. アビバクタム：培養マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）を用いたニュートラルレッド取り込み光毒性試験 41
8.7.2. アビバクタム：溶血性試験 42
8.7.3. 無処置の幼若 Sprague Dawley ラットを用いた腎臓に関する検討試験 42
8.7.4. 新生児ラットにおける腎嚢胞の 14 日間投与検討試験 42
8.7.5. セフタロリンフォサミル（セフタロリンのプロドラッグ）およびアビバクタム：ラットを用いた 1 ヵ月間静脈内投与および 2 週間回復性試験 43
8.7.6. セフタロリンフォサミルおよびアビバクタム：カニクイザルを用いた 1 ヵ月間静脈内投与および 2 週間回復性試験 43
8.7.7. アズトレオナムおよびアビバクタム：ラットを用いた 1 ヵ月間静脈内投与および 12 週間回復性試験 44
9. 考察 44
9.1. 主な試験における所見と曝露量 49
10. 結論 53
11. 図表 53

LIST OF TABLES

Table 1. アビバクタム：毒性試験の概要 7
Table 2. アビバクタムの TK パラメータ（AA21246 試験） 13
Table 3. アビバクタムの TK パラメータ（30052 TSR 試験） 14
Table 4. アビバクタムの TK パラメータ（AA39561 試験） 16
Table 5. アビバクタムの TK パラメータ（30900 TSR 試験） 18
Table 6. セフタジジムの TK パラメータ（30900 TSR 試験） 18
Table 7. アビバクタムの TK パラメータ（AA40062 試験） 20
Table 8. アビバクタムの TK パラメータ（30053 TSC 試験） 21
Table 9. アビバクタムの TK パラメータ（30054 TSC 試験） 22
Table 10. アビバクタムの TK パラメータ（AA39562 試験） 23
Table 11. アビバクタムの TK パラメータ（30901 TSC 試験） 24
Table 12. セフタジジムの TK パラメータ（30901 TSC 試験） 24
Table 13. アビバクタムの TK パラメータ（AA39554 試験） 30
Table 14. アビバクタムの TK パラメータ（AA39550 試験） 31
Table 15. アビバクタムの TK パラメータ（AA39552 試験） 32
Table 16. 妊娠 16 日のアビバクタムの TK パラメータ（AB04833 試験） 34
Table 17. 生後 7 日のアビバクタムの TK パラメータ（AB04833 試験） 34
Table 18. セフタジジムおよびアビバクタムの TK パラメータ[a]（20040271 試験） 36
Table 19. セフタジジムおよびアビバクタムの TK パラメータ（20047213 試験） 37
Table 20. アビバクタムの TK パラメータ（AA82616 試験） 39
Table 21. 動物試験の NOAEL でのアビバクタムのヒト曝露量に対する曝露量比 48
Table 22. アビバクタムの反復投与毒性試験のまとめ 49
Table 23. アビバクタムおよびセフタジジム併用の反復投与毒性試験のまとめ 50
Table 24. アビバクタムの生殖発生毒性試験のまとめ 51

LIST OF FIGURES

Figure 1. アビバクタムの紫外線（UV）吸収スペクトラム 41

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
A/G	アルブミン/グロブリン
AUC	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AVI	avibactam，アビバクタム
BLQ	定量限界未満
CAZ	ceftazidime，セフタジジム
C_{max}	最高血漿中濃度
FOB	機能観察総合評価法
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
KLH	キーホールリンペットヘモシニアン
MPE	小核を有する多染性赤血球
MTD	最大耐量
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
PFC	Plaque forming cell
Q8h	8 時間毎に 1 回
RDW	赤血球分布幅
S9	ポストミトコンドリア上清
TK	トキシコキネティクス
T_{max}	最高濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成
UV	紫外線

1. まとめ

ザビセフタはβ-ラクタム系抗生物質であるセフタジジムとβ-ラクタマーゼ阻害薬であるアビバクタムの配合剤で，セフタジジム耐性菌を含むグラム陰性菌の治療薬として複雑性腹腔内感染症，複雑性尿路感染症，人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎および治療の選択肢が限られている患者におけるグラム陰性好気性菌による感染症に対して静脈内投与される製剤である。アビバクタム（旧称 NXL104，AVE1330A）はクラス A およびクラス C のβ-ラクタマーゼのスペクトルを有する新規の非β-ラクタム系β-ラクタマーゼ阻害薬である。

予定臨床用量はセフタジジム 2000 mg/アビバクタム 500 mg の固定用量で 1 日 3 回，2 時間かけて静脈内投与する。投与期間は 28 日未満である。非臨床安全性評価はアビバクタム単独あるいはセフタジジムとアビバクタムの併用で行った。

アビバクタムの非臨床安全性評価ではラットおよびイヌの最長 3 ヵ月間の毒性試験，安全性薬理試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，免疫毒性試験，局所刺激性試験および in vitro 光毒性試験を実施した。In vivo 試験の多くでは，臨床投与経路である静脈内投与を用いた。毒性試験は 30 分間の持続投与で行った。アビバクタム単独での経口投与試験も行った（マウスおよびラットの単回経口投与試験ならびにラット 14 日間投与試験）。すべての重要な試験は GLP 規則および ICH ガイドラインに従って実施した。

セフタジジムは既承認のβ-ラクタム系抗生物質で，その安全性プロファイルは非臨床および臨床で十分に確立されている。セフタジジムの非臨床試験については Capel-Edwards ら[1]が報告している。セフタジジムのラットを用いた 1 ヵ月間投与毒性試験では肝臓および腎臓の重量増加ならびに軽度の貧血がみられた。非常に高用量（8.1 g/kg/日）では腎毒性がみられた。セフタジジムのイヌを用いた 1 ヵ月間投与毒性試験では最高用量の 540 mg/kg/日まで毒性は認められなかった。セフタジジムは遺伝毒性陰性であり，生殖発生毒性試験では受胎能および胎児への影響はみられなかった[2]。

セフタジジムの知見があること，およびアビバクタムに関する非臨床での安全性上の懸念がないことから，セフタジジムおよびアビバクタムを併用した遺伝毒性試験および生殖発生毒性試験は実施しなかったが，ICH M3(R2)ガイドラインに従い，一般毒性試験を実施した。

臨床での投与期間が短いことから，セフタジジムとアビバクタムの併用投与毒性試験はラットとイヌの 1 ヵ月間投与試験が適切であると考えた。これらの試験も GLP 規則および ICH ガイドラインに従って実施した。セフタジジムとアビバクタムの投与量比は臨床で予定している 4:1 とした。併用投与は局所刺激性も評価した。

小児開発のためにセフタジジムとアビバクタム併用の幼若動物を用いた試験を行った。

評価した一連の非臨床毒性試験を Table 1 および概要表 2.6.7 に示す。また，安全性薬理試験を CTD 2.6.2 および 2.6.3 に示す。

Table 1.　アビバクタム：毒性試験の概要

試験および試験期間	投与経路	動物種	試験番号（参照番号）	GLP 適用/非適用
単回投与毒性試験				
	静脈内	マウス	30574 TAS (NXL104/DS0006)	適用
	経口	マウス	AA40060 (NXL104/DS0031)	適用
	静脈内	ラット	30573 TAR (NXL104/DS0005)	適用
	経口	ラット	AA40061 (NXL104/DS0032)	適用
反復投与毒性試験				
7 日間	静脈内	ラット	AA21246	非適用
4 週間	静脈内	ラット	30052 TSR (NXL104/DS0007)	適用
13 週間	静脈内	ラット	AA39561 (NXL104/DS0027)	適用
セフタジジム併用 4 週間	静脈内	ラット	30900 TSR (NXL104/DS0013)	適用
2 週間	経口	ラット	AA40062 (NXL104/DS0033)	適用
用量設定（最大耐量検討および 7 日間投与）	静脈内	イヌ	30053 TSC (NXL104/DS0001)	非適用
4 週間	静脈内	イヌ	30054 TSC (NXL104/DS0017)	適用
13 週間	静脈内	イヌ	AA39562 (NXL104/DS0029)	適用
セフタジジム併用 4 週間	静脈内	イヌ	30901 TSC (NXL104/DS0014)	適用
遺伝毒性試験				
細菌を用いた復帰突然変異試験	In vitro	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	30484 MMO (NXL104/DS0002)	適用
不定期 DNA 合成試験	In vitro	ラット肝細胞	なし	非適用
不定期 DNA 合成試験	In vitro	ラット肝細胞	DSE 20[redacted]-0649	非適用
小核試験	In vitro	L5178Y 細胞	DSE 20[redacted]-0771	非適用
染色体異常試験	In vitro	ヒトリンパ球	30485 MLH (NXL104/DS0003)	適用
染色体異常試験	In vitro	ヒトリンパ球	31872 MLH (NXL104/DS0018)	適用
骨髄小核試験	In vivo	ラット	30486 MAR (NXL104/DS0004)	適用
生殖発生毒性試験				
雄ラットを用いた受胎能試験	静脈内	ラット	AA39555 (NXL104/DS0025)	適用

Table 1.　アビバクタム：毒性試験の概要

試験および試験期間	投与経路	動物種	試験番号 (参照番号)	GLP 適用/非適用
雌ラットを用いた受胎能試験	静脈内	ラット	AA39559 (NXL104/DS0026)	適用
胚・胎児発生に関する用量設定試験	静脈内	ラット	AA39553 (NXL104/DS0020)	非適用
胚・胎児発生に関する試験	静脈内	ラット	AA39554 (NXL104/DS0021)	適用
胚・胎児発生に関する最大耐量検討試験	静脈内	ウサギ	AA39550 (NXL104/DS0022)	非適用
胚・胎児発生に関する用量設定試験	静脈内	ウサギ	AA39551 (NXL104/DS0023)	非適用
胚・胎児発生に関する試験	静脈内	ウサギ	AA39552 (NXL104/DS0024)	適用
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用量設定試験	静脈内	ラット	AB04833 (3224WR)	適用
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	静脈内	ラット	AB04834 (3225WR)	適用
幼若ラットを用いたセフタジジム併用用量設定試験	静脈内	ラット	20040271 (3582DR)	非適用
幼若ラットを用いたセフタジジム併用試験	静脈内	ラット	20047213 (3694DR)	適用
その他の試験				
局所刺激性試験	静脈内あるいは静脈周囲	ウサギ	31394 TAL (NXL104/DS0016)	適用
4 週間投与免疫毒性試験	静脈内	ラット	AA82616 (NXL104/DS0038)	適用
細菌を用いた復帰突然変異試験 - 新しいバッチの不純物	In vitro	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	31873 MMO (NXL104/DS0019)	適用
細菌を用いた復帰突然変異試験 - *不純物A	In vitro	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, *E.coli* WP2	2814BV	適用
In vitro 光毒性	In vitro	Balb/c3T3 fibroblasts	8214776 (NXL104/DS0039)	適用
溶血性試験	In vitro	ヒト血液	259739 (NXL104/DS0015)	適用

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Table 1.　アビバクタム：毒性試験の概要

試験および試験期間	投与経路	動物種	試験番号（参照番号）	GLP 適用/非適用
無処置の幼若ラットを用いた腎臓に関する検討試験	該当せず	ラット	3405KR	非適用
新生児ラットにおける腎嚢胞の 14 日間投与検討試験	静脈内	ラット	20026123 (3458KR)	非適用
セフタロリンフォサミル併用 1 ヵ月間静脈内投与試験	静脈内	ラット	[redacted]-3786 (CXL-TX-02)	適用
セフタロリンフォサミル併用 1 ヵ月間静脈内投与試験	静脈内	サル	30233 (CXL-TX-03)	適用
アズトレオナム併用 1 ヵ月間静脈内投与試験	静脈内	ラット	612242 (3700AR)	適用

ザビセフタの標的は細菌であることから，一般的に安全性評価に用いられるラットとイヌを用いた。どの動物種でもアビバクタムは主に尿中に未変化体として排泄される（CTD 2.6.4）。また，in vitro 試験では代謝物はほとんど検出されず，ヒトにおいて血中代謝物は検出されてなかったことから，ラットおよびイヌを毒性試験に用いる動物種として選択した。

ICH Q3B(R2)で安全性確認が要求されている不純物については，すべて適切に評価・確認を行った（CTD 2.3.S.3）。

重要な試験（反復投与毒性試験）および生殖発生毒性試験の無毒性量（NOAEL）における安全域は AUC で 2～27 倍，C_{max} で 21～201 倍であった（9 章 Table 21）。

毒性試験における主要な所見について以下に要約する。

- マウスおよびラットでは，アビバクタム 2000 mg/kg の単回静脈内または経口投与に対して忍容性を示した。
- アビバクタムをラットに尾静脈内投与したとき， 500 mg/kg/日以上で注射部位に忍容性が認められず，ラット 4 週間投与試験では 1200 mg/kg/日の雄で病変が重篤となったため早期安楽殺した。イヌ 4 週間投与試験では投与部位に軽微な刺激性が認められた。
- ウサギの局所刺激性試験ではアビバクタム単独あるいはセフタジジムとの併用の単回静脈内投与により紅斑がみられた。
- アビバクタム単独を尾静脈内投与時の投与部位の局所反応を除いては，アビバクタム単独の反復投与では忍容性が認められた。ラット 4 週間投与試験では 1200 mg/kg/日の雄および 1000 mg/kg/日の雌で体重増加量の減少がみられ，NOAEL は雄で 1000 mg/kg/日，雌で 500 mg/kg/日と考えられた。イヌ 4 週間投与試験では全身毒性についての NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。カテーテルを用いてラットおよびイヌにアビバクタムを投与した 13 週間試験では NOAEL はいずれも最高用量の 250 mg/kg/日と考えられた。アビバクタム単独の反復投与試験では標的臓器毒性はみられなかった。

- ラットへのセフタジジム投与により投与部位の局所反応がみられた。イヌではセフタジジム投与により嘔吐，流涎，トリグリセリド，コレステロールおよび肝重量の増加ならびに小葉中心性肝細胞肥大がみられた。ラットまたはイヌにセフタジジムとアビバクタムを併用投与しても投与部位の局所反応を除いては，アビバクタムの投与がセフタジジムの毒性を増強することはなかった。

- アビバクタムの遺伝毒性試験では，細菌を用いた復帰突然変異試験，ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験，マウスリンパ腫細胞を用いた in vitro 小核試験において遺伝毒性が陰性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験では代謝活性化系非存在下で 44 時間培養したとき，染色体異常が有意に増加したが，2 回目の試験では染色体異常は誘発されず，当初の結果は生物学的意義の低い変化と考えられた。ラットの in vivo 小核試験でアビバクタムを最高用量の 2000 mg/kg/日まで静脈内投与したとき小核発生頻度を上昇させなかった。

- 雌ラットの受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では，アビバクタムは妊娠初期への用量依存的な影響（500 mg/kg/日以上での着床前胚損失率および着床後胚損失率のわずかな増加とそれに伴う生存胚数のわずかな低下）がみられたものの，発情周期，交配行動および妊娠率に影響を与えなかった。雌の受胎能および初期胚発生に関する NOAEL は 250 mg/kg/日と考えられた。

- アビバクタムの雄ラットを用いた受胎能試験では，すべての群で生殖能の指標で評価した雄の性腺機能，交配行動あるいは受胎能，精子数および精子運動性ならびに生殖器の剖検で異常はみられず，雄の生殖毒性に関する NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。

- ラットの胚・胎児発生に関する試験で，アビバクタムを最高 1000 mg/kg/日まで投与したとき，胚・胎児発生への影響はみられなかった。ウサギの胚・胎児発生に関する試験では，1000 mg/kg/日でわずかな着床後胚損失率の上昇，300 mg/kg/日以上で少数の骨の化骨遅延を伴う胎児体重の減少がみられた。ウサギの胚・胎児発達に関する NOAEL は 100 mg/kg/日と考えられた。腎盂拡張の発現頻度は対照群で 1.5%，高用量群の 825 mg/kg/日で 6.9%であった。

- ラットの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で，アビバクタムを 120，450 または 825 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 20 日まで投与したところ，主要評価項目である F1 動物の生存率および発達に影響はみられなかった。F1 動物では用量依存的な尿管および腎盂の拡張の発現頻度増加がみられたが，腎臓の実質に変化はみられなかった。腎盂拡張の回復性はみられなかったが，尿管拡張は成熟直前にはみられなかった。本所見の発現頻度は背景データよりわずかに高く，腎臓の他の部位には関連した変性がみられず，出生児の発達にも影響がみられなかったことから毒性学的に意味のある変化だとは考えなかった。用量設定試験で乳汁中および出生児血液中にアビバクタムが検出されたが，生後 7 日の授乳中の出生児におけるアビバクタムの曝露量は母獣に比べて非常に低かったことから，これらの所見は出生後ではなく，出生前のアビバクタム曝露に関連する可能性が高いと考えられた。腎臓の所見に関する NOEL は 120 mg/kg/日，F1 動物の発生に関する NOAEL は最高用量の 825 mg/kg/日と判断した。

- 幼若ラットにセフタジジムおよびアビバクタムを生後 7～20 日まで 14 日間尾静脈内ボーラス投与した。セフタジジムとアビバクタムの投与量比は臨床で予定している 4:1 とした。剖検および病理組織学的検査では投与終了時および回復期間終了後に薬物投与群での腎皮質嚢胞の発現頻度上昇がみられた。嚢胞は皮質の一部のみにみられたが，動物の一般状態，体重増加量，臨床病理検査あるいは器官重量に影響を与えなかった。高用量（455/115 mg/kg/日）で肝臓および脾臓の髄外造血の発現頻度がわずかに増加したが，回復性が確認された。NOAEL は 455/115 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）と考えられた。

- ラットを用いたアビバクタムの 4 週間静脈内投与免疫毒性試験では，KLH IgM の値は対照群およびアビバクタム投与群で同様であり，薬物投与に関連した病理組織学的所見もみられず，すべての用量（最高 1000 mg/kg/日）で免疫機能に影響はみられなかった。

- In vitro 光毒性試験では 1000 µg/mL まで光毒性を示さなかった。ヒト全血を用いた in vitro 溶血性試験ではアビバクタム 5 および 20 mg/mL ならびにアビバクタム 5 mg/mL+セフタジジム 20 mg/mL は溶血を示さなかった

以上のように，アビバクタムならびにアビバクタムおよびセフタジジムの併用の非臨床安全性試験の成績は，患者へのセフタジジムおよびアビバクタムの配合剤投与の妥当性を裏付けているものと考える。

2. 単回投与毒性試験

2.1. マウスを用いた試験

2.1.1. アビバクタム：マウスを用いた単回静脈内投与試験

（30574 TAS 試験［参照番号 NXL104/DS0006］，概要表 2.6.7.5）

OF1 ICO:OF1（IOPS Caw）マウス（5 例/性/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液）または 2000 mg/kg（10 mL/kg）で尾静脈に 30 分持続静脈内投与し，試験 15 日まで観察を行った。死亡または全身性の一般症状はみられなかった。溶媒群の全動物で試験 2～6 日に尾に血腫が，アビバクタム投与群の全動物で試験 1～15 日に尾に血腫または痂皮がみられた。その他の一般状態，体重増加量および剖検所見に影響はみられなかった。以上のように，マウスにアビバクタム単回静脈内投与時の最小致死量は 2000 mg/kg 超であった。

2.1.2. アビバクタム：マウスを用いた単回経口投与試験

（AA40060 試験［参照番号 NXL104/DS0031］，概要表 2.6.7.5）

CD1 マウス（5 例/性/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液）または 2000 mg/kg（10 mL/kg）で単回経口投与し，14 日間観察した。2000 mg/kg のアビバクタム投与で死亡はみられなかった。一般状態，体重および剖検所見に影響はみられなかった。以上のように，マウスにアビバクタム単回経口投与時の最小致死量は 2000 mg/kg 超であった。

2.2. ラットを用いた試験

2.2.1. アビバクタム：ラットを用いた単回静脈内投与試験

（30573 TAR 試験［参照番号 NXL104/DS0005］，概要表 2.6.7.5）

Sprague Dawley ラット（5 例/性/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液）または 2000 mg/kg（10mL/kg）で尾静脈に 30 分持続静脈内投与し，試験 15 日まで観察を行った。死亡はみられなかった。尾の血腫が 2000 mg/kg の雄 2 例，雌 3 例で試験 1 日に，雌 3 例中 2 例では試験 2 日にもみられ，これら動物では観察期間の最後まで痂皮がみられた。試験 1 週に 2000 mg/kg の雄でのみ対照群に比して体重増加量の減少がみられたが，その後は対照群と同等であった。剖検所見に異常はみられなかった。以上のように，ラットにアビバクタム単回静脈内投与時の最小致死量は 2000 mg/kg 超であった。

2.2.2. アビバクタム：ラットを用いた単回経口投与試験

（AA40061 試験［参照番号 NXL104/DS0032］，概要表 2.6.7.5）

Sprague Dawley ラット（5 例/性/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液）または 2000 mg/kg（10mL/kg）で単回経口投与し，14 日間観察した。死亡はみられず，一般状態に影響はみられなかった。2000 mg/kg の雌でのみ体重増加量のわずかな減少がみられた（-12%，対照群との比較）。剖検所見に異常はみられなかった。以上のように，ラットにアビバクタム経口投与時の最小致死量は 2000 mg/kg 超であった。

3. 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス［TK］評価を含む）

3.1. ラットを用いた試験

3.1.1. アビバクタム：ラットを用いた 7 日間静脈内投与試験

（AA21246 試験，概要表 2.6.7.6）

Sprague Dawley ラット（5 例/性/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），167，500 または 1500 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で 1 日 1 回 7 日間，尾静脈内投与（30 分間持続静脈内投与）した。トキシコキネティクス（TK）群を別に設けた。一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，TK 測定，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を行った。

TK 測定では薬物曝露量に性差はみられなかった。曝露量（AUC）は用量の増加に伴い用量比をわずかに上回って増加したが，初回投与時と最終投与時の曝露量は同等であった。TK データを Table 2 に示す。

Table 2.　アビバクタムの TK パラメータ（AA21246 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)		$AUC_{(0-24)}$ (μg•h/mL)		T_{max} (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	167	230.333	230.333	134.854	135.768	0.5	0.5
	500	809.333	695.667	493.815	435.197	0.5	0.5
	1500	2456.667	2166.667	1585.666	1374.379	0.5	0.5
6	167	218.000	222.667	141.249	138.919	0.5	0.5
	500	757.667	780.000	525.119	469.235	0.5	0.5
	1500	2600.000	2035.000	1628.428	1291.573	0.5	0.5

投与初日を投与 0 日とした。

投与に関連した死亡または全身状態に異常はみられなかったが，試験 3 日以降，1500 mg/kg/日のサテライト群で尾に局所的傷害がみられた。500 および 1500 mg/kg/日では体重増加量のわずかな減少がみられた。すべてのアビバクタム投与群，特に 1500 mg/kg/日で摂餌量のわずかな減少がみられた。1500 mg/kg/日の雌雄で赤血球パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値）の減少がみられ，雌では統計学的に有意な変化であった。500 mg/kg/日の雌で赤血球数の減少がみられた。1500 mg/kg/日の雄で血中尿素がわずかに増加したが，正常範囲内の変化であった。クレアチニンに変化はなかった。尿検査に影響はみられなかった。

1500 mg/kg/日の雌で腎臓および心臓の実重量の減少がみられたが，対応する病理組織学的所見はみられなかった。病理組織学的検査では，1500 mg/kg/日で投与部位の血管周囲性亜急性炎症および壁在血栓がみられた。

アビバクタムの最大耐量（MTD）は 1500 mg/kg/日，無毒性量（NOAEL）は 500 mg/kg/日と考えられた。

3.1.2. アビバクタム：ラットを用いた 4 週間静脈内投与および 2 週間回復性試験

（30052 TSR 試験［参照番号 NXL104/DS0007］，概要表 2.6.7.7A）

Sprague Dawley ラットにアビバクタムを 1 日 1 回 4 週間，尾静脈内投与（30 分間持続静脈内投与）した。

当初は雄ラット（10 または 16 例/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），167，500 または 1200 mg/kg/日の用量（投与容量 5 mL/kg）で投与を開始した。投与用量はラット 7 日間静脈内投与試験（AA21246 試験）の成績に基づいて設定した。すなわち，1500 mg/kg/日まで忍容性が認められ，1500 mg/kg/日では体重増加量，摂餌量および赤血球パラメータのわずかな減少，病理組織学的所見の無い腎臓および心臓の重量減少，病理組織学的検査で被験物質の投与部位での刺激性（血管周囲性亜急性炎症など）がみられたことから，本試験の投与期間が 4 週間であることを考慮して高用量を 1200 mg/kg/日とし，以下 500 mg/kg/日および 167 mg/kg/日ならびに溶媒のみを投与する対照群を設けた。0 および 1200 mg/kg/日の各 6 例は 2 週間の回復性試験用とした。また，TK 測定用サテライト群に各群 6 例（対照群は 2 例）を別に追加した。各群 6 例をキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）による IgM 抗体産生応答評価用に追加した。投与開始後，尾に血腫がみられたため，試験 2 日から投与容量を 10 mL/kg に増量した。

1200 mg/kg/日の雄では注射部位に忍容性が認められなかったことから，試験 16 日に安楽殺した。雄の注射部位に忍容性が認められなかったことから，以後の投与はすべて 15 mL/kg で実施し，0 および 1000 mg/kg/日の雄（16 例/群）ならびに 0，167，500 および 1000 mg/kg/日の雌（10 または 16 例/群）を追加して 28 日間投与した。0 および 1000 mg/kg/日の各 6 例は 2 週間の回復性試験用とした。また，TK 測定用サテライト群に各群 6 例（対照群は 2 例）を別に追加した。各群 6 例を KLH による IgM 抗体産生応答評価用に追加した。

一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，TK 測定，眼科学的検査，免疫学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を行った。

最高血漿中薬物濃度（C_{max}）は持続投与終了時にみられた。TK 測定では薬物曝露量（C_{max} および AUC）に性差はみられなかった。試験初日の C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加したが，雄では用量比を上回っていた。反復投与による蓄積はみられなかった。TK データを Table 3 に示す。試験初日に対照群の 1 例でごく微量のアビバクタムが持続投与終了時に検出されたが，その値は他のアビバクタム投与群の同じ採血時点での値よりも十分に低かったため，体外でのコンタミネーションによる可能性が高いことが示唆され，試験結果の解釈には影響しないと考えられた。

Table 3.　アビバクタムの TK パラメータ（30052 TSR 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL)		$AUC_{(0\text{-}24)}$ (µg•h/mL)		T_{max} (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	167	101	149	86	118	0.55	0.55
	500	660	501	429	323	0.55	0.55
	1000	1700	1217	1025	784	0.55	0.55
	1200*	135		141		1.0	
29	167	206	133	121	96	0.55	0.55
	500	762	751	484	551	0.55	0.55
	1000	1659	883	1051	657	0.55	0.55

*1200 mg/kg/日は雄のみに投与した。試験 16 日に安楽殺したため試験 1 日のデータのみ。血漿中薬物濃度が低いのは投与手技によるものと考えられた。

1200 mg/kg/日の雄 1 例は尾の投与部位に重篤な傷害がみられたため，試験 2 日に投与を中止した。1000 および 1200 mg/kg/日の多くの動物で投与部位に血腫，乾燥，創傷，尾の短縮，黒色化，痂皮がみられた。これらの一般症状は可逆的であり，尾の短縮以外は回復期間中に回復した。500 mg/kg/日では投与部位に血腫および創傷が認められる動物もいた。異常発声が 1000 mg/kg/日の雌全例で試験 4 日に，1200 mg/kg/日の雄全例で試験 15 日にみられた。体重に変化はみられなかったが， 1200 mg/kg/日の雄（-13%）および 1000 mg/kg/日の雌（-18%）で体重増加量の有意な減少がみられた。摂餌量，眼科学的検査および尿検査に異常はみられなかった。血液学的検査および血液生化学的検査では 1200 mg/kg/日の雄でフィブリノゲンがわずかに増加（対照群 2.98 g/L に対して 4.96 g/L）したが，投与部位反応であると考えられた。
500 mg/kg/日（雌）および 1000 mg/kg/日（雌雄）で無機リンがわずかに低下し，統計学的に有意な変化であったが，その他の血漿中電解質に変化は無く，毒性学的意義の乏しい変化と考え

られた。抗 KLH IgM は対照群と同等の変化であり，免疫反応には影響がみられなかった。器官重量には変化はみられなかった。剖検では投与部位に病変がみられ，1200 mg/kg/日の雄および 1000 mg/kg/日の雌で発現頻度がわずかに増加し，病理組織学的変化を伴っていた。高い頻度でみられた病変は投与部位およびその周囲での出血，真皮/皮下組織の亜急性炎症，静脈血栓，静脈の再疎通，コラーゲン変性，線維化であった。1000 mg/kg/日の雌雄および 1200 mg/kg/日の雄では全身毒性を示唆するような病理組織学的変化はみられなかった。

投与部位で影響がみられたことから，無影響量（NOEL）は雌雄ともに 167 mg/kg/日と考えられた。また，全身毒性について，NOAEL は雄で 1000 mg/kg/日，雌で 500 mg/kg/日と考えられた。

3.1.3. アビバクタム：ラットを用いた 13 週間静脈内投与および 4 週間回復性試験

（AA39561 試験［参照番号 NXL104/DS0027］，概要表 2.6.7.7B）

Sprague Dawley ラット（12 または 17 例/性/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），65，125 または 250 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，13 週間投与（30 分間持続静脈内投与）した。投与用量はラット 4 週間静脈内投与試験（30052 TSR 試験）および雄ラットの受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験（AA39555 試験）の成績に基づいて設定した。すなわち，ラット 4 週間静脈内投与試験では 1000 mg/kg/日の雌雄で投与部位に血腫，乾燥，創傷，痂皮，雌で異常発声，体重増加量の減少がみられたが，剖検では投与部位以外に変化はみられなかった。500 mg/kg/日では複数例で投与部位に血腫，創傷がみられたが，167 mg/kg/日ではアビバクタムに関連する変化は認められなかった。また，雄ラットの受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では 250 mg/kg/日の 4 例，500 mg/kg/日の 2 例，1000 mg/kg/日の 2 例が死亡発見または瀕死期安楽殺されたことから，高用量を 250 mg/kg/日とし，以下 125 mg/kg/日および 65 mg/kg/日ならびに溶媒のみを投与する対照群を設けた。投与は試験期間および先の試験で投与局所の不耐性がみられたことを考慮し，後大静脈に留置したカテーテルを用いて行った。TK 測定用のサテライト群（6 例/性/群）を設けた。対照群および 250 mg/kg/日（5 例/性/群）について 4 週間の回復性試験を実施した。対照群を含め全群で一般状態の悪化およびそれに伴う死亡例あるいは早期安楽殺例が発生し（対照群：雄 1 例，雌 4 例；65 および 125 mg/kg/日群：雌雄各 2 例；250 mg/kg/日群：雄 2 例，雌 6 例），持続投与の手技によるものと考えられ，結果として病理組織学的検査には TK 測定用のサテライト動物も用いた。投与期間終了時には少なくとも 10 例/性/群を用いて病理組織学的検査および臨床病理検査を行った。

一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，TK 測定，眼科学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を行った。死亡動物からの試料を用いて微生物学的検査を実施した。

異なる時点で採血した対照群の試料からごく微量のアビバクタムが検出され，コンタミネーションの原因を調査したが，原因は不明であった。しかしながら，その値はアビバクタム投与群の値よりも十分に低かったため，試験の実施や結果の解釈には影響しないと考えられた。

アビバクタム投与群での薬物曝露が確認され，曝露量に性差は認められなかった。65 から 250 mg/kg/日の用量において曝露量は用量にほぼ比例して増加した。13 週間の投与によりわずかな蓄積性がみられた。TK データを Table 4 に示す。

Table 4.　アビバクタムの TK パラメータ（AA39561 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)		$AUC_{(0-24)}$ (μg•h/mL)		T_{max} (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	65	77	79	58	60	0.55	0.55
	125	145	129	124	100	0.55	0.55
	250	326	259	315	182	0.55	0.55
85	65	108	70	93	77	0.55	0.55
	125	187	176	175	275	0.55	0.55
	250	427	296	366	350	0.55	0.55

投与初日を試験 0 日とした。

対照群を含め全群で一般状態の悪化およびそれに伴う死亡例あるいは早期安楽殺例が発生し，持続投与の手技によるものと考えられた。これらは多くの場合，試験 10～12 週に認められた。死亡前には体重減少，摂餌量減少，自発運動低下等が対照群を含む全群の複数の動物でみられた。

死亡発見した 1 例では内臓の複数の臓器で悪性リンパ腫がみられた。死亡発見したその他の動物では腹腔あるいは胸腔の臓器に単一あるいは複数の膿瘍がみられた。さらに，死亡発見したすべての動物で留置カテーテル（先端/出口/入口）に関連する膿瘍が認められた。早期安楽殺の全例で内臓あるいは留置カテーテルに関連する膿瘍の病理組織像がみられた。このように，全群でみられた死亡例あるいは重篤例は病理組織学的検査でみられた膿瘍と関連しており，持続投与の手技が原因でアビバクタム投与に付随して生じたものと考えられた。死亡動物から採取した微生物学的検査用の試料（血液および注入部位）からは Pseudomonas aeruginosa および Stahpylococcus lentus が検出された。

TK 測定用のサテライト群の多数の動物も死亡発見あるいは早期安楽殺された。これらは剖検を実施し，数例では異常部位をホルマリン固定した。試験群でみられたのと同様の腫脹が留置カテーテルに関連して認められ，死因や重篤化の原因は持続投与の手技に関連することが示唆された。

対照群およびアビバクタム投与群で認められた投与手技に関連した炎症病変以外にはアビバクタム投与に関連した剖検所見および病理組織学的所見はみられなかった。

投与期間および回復期間を通じて体重，摂餌量および眼科学的検査に異常はみられなかった。臨床病理検査では病理組織学的検査で膿瘍が認められた動物の少数例で変化がみられた。血液学的検査では赤血球パラメータ（赤血球数，ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値）の減少とそれに付随して網状赤血球数およびフィブリノゲンの増加がみられた。好中球数，リンパ球数，単球数の増加に起因する白血球数の増加もみられた。これらの変化のパターンは炎症の過程（膿瘍形成）に対する反応として一貫性がみられた。血液生化学的検査では尿素，ALT，AST，GGT の増加が散発的にみられ，病理組織学的検査で内臓（腎臓，肝臓）の炎症を示した動物でのみ認められた。アルブミンの減少が散発的にみられ，炎症に対する負の急性相反応であった。膿瘍がみられた少数例の動物での散発的な変化であったことを考慮すると，アビバクタム投与による臨床病理検査における変化はないものと考えられた。

本試験で認められた所見は投与手技に関連し，アビバクタムには関連しないと考えられたことから，NOAEL は 250 mg/kg/日と考えられた。

3.1.4. アビバクタムおよびセフタジジム：ラットを用いた 4 週間静脈内投与試験

（30900 TSR 試験［参照番号 NXL104/DS0013］，概要表 2.6.7.7C）

Sprague Dawley ラット（10 例/性/群）にアビバクタムまたはセフタジジムを 0（5%グルコース液），500（アビバクタム），2000（セフタジジム），666/167（セフタジジム/アビバクタム）または 2000/500（セフタジジム/アビバクタム）mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，28 日間投与（30 分間持続静脈内投与）した。セフタジジムの高用量は重要な毒性を生じないことが知られている最高用量の 2000 mg/kg/日とし，アビバクタムはラット 4 週間静脈内投与試験（30052 TSR 試験）で 500 mg/kg/日では複数例で投与部位に血腫，創傷がみられたが全身毒性がみられなかった用量を高用量とした。アビバクタムはセフタジジムの 1/4 量とした。投与容量は 15 mL/kg とした。セフタジジム 2000 mg/kg/日を投与（単独投与および併用投与）した動物は注射部位に忍容性が認められなかったことから，14 日間投与した後試験 15 日に剖検した。TK 測定用のサテライト群（6 例/性/群［対照群は 2 例/性］）も別途設定した。

一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，TK 測定，眼科学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を行った。

試験 1 日に対照群の 1 例でごく微量のセフタジジムが持続投与終了時に検出されたが，その値は他のセフタジジム投与群の同じ採血時点での値よりも十分に低かったため，試験結果の解釈には影響しないと考えられた。アビバクタムは対照群からは検出されなかった。セフタジジムおよびアビバクタムの曝露量（C_{max} および AUC）は，それぞれを単独投与したときと両者を併用投与したときとでほぼ同等であった。

アビバクタム投与時の C_{max} はすべての用量で持続投与終了時にみられた。C_{max} および AUC に性差または試験 1 日と試験 13 日の間で違いがみられることがあったが，一貫性は認められなかった。試験 1 日におけるアビバクタムの AUC は雌雄で用量比と同じかわずかに増加した。終末相半減期，血漿クリアランス，定常状態での分布容積はどの用量でも同等であった。試験期間中の蓄積はみられなかった。TK データを Table 5 に示す。

セフタジジム投与時の C_{max} はすべての用量で持続投与終了時にみられた。C_{max} および AUC には性差がみられることがあったが，一貫性は認められなかった。試験 1 日の雌ではセフタジジムの C_{max} は用量の増加に伴い用量比よりもやや増加した。試験 1 日の雌雄におけるセフタジジムの AUC は用量にほぼ比例して増加した。終末相半減期，血漿クリアランス，定常状態での分布容積はどの用量でも同等であった。試験期間中の蓄積はみられなかった。TK データを Table 6 に示す。

Table 5.　アビバクタムの TK パラメータ（30900 TSR 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL)		$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/mL)		T_{max} (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	666 CAZ + 167 AVI	201	39	122	53	0.55	0.55
	2000 CAZ + 500 AVI	363	327	316	278	0.55	0.55
	500 AVI	856	462	516	353	0.55	0.55
13	666 CAZ + 167 AVI	148	144	93	92	0.55	0.55
	2000 CAZ + 500 AVI	324	555	329	341	0.55	0.55
	500 AVI	552	466	413	367	0.55	0.55

CAZ：セフタジジム，AVI：アビバクタム

Table 6.　セフタジジムの TK パラメータ（30900 TSR 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL)		$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/mL)		T_{max} (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	666 CAZ + 167 AVI	978	238	633	329	0.55	1.0
	2000 CAZ + 500 AVI	2157	1060	1677	1011	0.55	0.55
	2000 CAZ	1666	1578	1152	1656	0.55	0.55
13	666 CAZ + 167 AVI	682	739	558	468	0.55	0.55
	2000 CAZ + 500 AVI	927	1983	1267	1211	0.55	0.55
	2000 CAZ	2125	2242	1540	1424	0.55	0.55

CAZ：セフタジジム，AVI：アビバクタム

アビバクタム 500 mg/kg/日を投与した雄 1 例の尾の状態が試験 19 日以降悪化したため試験 22 日に剖検し，関連する病理組織学的変化を確認した。この動物は接触に対して過敏で，異常発声が増加した。

2000/500 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）を投与したサテライト群の雌 3 例は尾の病変が重篤で投与が出来ないため試験 7 日で終了した。

高用量併用投与の主試験群の雄の多数で立毛が認められた。すべての被験物質投与群で尾（投与部位）に重篤な病変（血腫，乾燥，痂皮，創傷，ひび割れ）が認められた。セフタジジムとアビバクタム併用投与の動物では雄に比し雌で病変が重篤で，用量依存的な発生頻度を示し，高用量で発現時期が早かった。セフタジジム 2000 mg/kg/日（単独投与およびアビバクタム 500 mg/kg/日を併用投与）では，体重増加量および摂餌量の統計学的に有意な減少がみられた。セフタジジム単独あるいは高用量併用投与の雌雄で尿の着色がみられた。

眼科学的検査で異常はみられなかった。全投与群で赤血球数，ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少，赤血球分布幅（RDW），網状赤血球数，フィブリノゲンおよび好中球数の増加等がみられた。セフタジジム 2000 mg/kg/日投与（単独投与および併用投与）の動物ならびにアビバクタム単独投与または低用量併用投与の雌でリンパ球数の減少がみられた。高用量併用投与の雄およびセフタジジム単独あるいは併用投与の雌で血小板数の増加がみられた。全投与群の雌で AST および ALT がわずかに増加した。

剖検では全投与群で投与部位に褐色または黒色領域/巣，赤色または紫色領域/血腫，痂皮およびただれがみられた。注射部位の赤色化およびびまん性赤色化が 666/167 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）に比して 2000/500 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）およびセフタジジム 2000 mg/kg/日（単独投与）で高頻度にみられ，病理組織学的変化を伴っていた。病理組織学的検査では対照群を含めた全群で投与部位およびその周囲での出血，真皮/皮下組織の亜急性炎症，静脈血栓，静脈の再疎通，コラーゲン変性，線維化がみられた。これらの所見は一般的には長時間の静脈内持続投与を反復することと関連しており，投与手技によるものと考えられた。セフタジジム単独または併用投与の群では被験物質投与液に刺激性があるために投与部位の上皮壊死/上皮間裂隙形成およびこれに関連する炎症/出血がみられた。これらはしばしば（様々な程度の）皮下腫脹ならびに細静脈およびリンパ管の拡張に関連し，尾のただれ，赤色化，びまん性赤色化および黒色化に関連する変化であった。これらの所見の発現頻度および程度は 666/167 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）およびセフタジジム 2000 mg/kg/日（単独投与）に比して 2000/500 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）で高かった。

全身毒性を示唆する病理組織学的所見はみられなかった。

以上のように，セフタジジムとアビバクタム併用投与は全身毒性を生じなかった。また，血液学的変化は注射部位に忍容性が認められなかったことによるものと考えられた。セフタジジムとアビバクタム併用投与時の全身毒性に関する NOEL は 2000/500 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム），投与局所の忍容性に関する NOAEL は得られなかった。投与部位での所見を除いては，アビバクタムはセフタジジムの毒性を増強させなかった。

3.1.5. アビバクタム：ラットを用いた 2 週間経口投与試験

（AA40062 試験［参照番号 NXL104/DS0033］，概要表 2.6.7.7D）

アビバクタムを経口投与したときの忍容性および消化管毒性を評価する目的で本試験を行った。本投与経路は臨床での投与経路とされなかったため，本試験以外の経口投与試験は実施しなかった。

Sprague-Dawley ラット（10 例/性/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液）または 2000 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で 1 日 1 回 14 日間，強制経口投与した。TK 群を別に設けた。一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，TK 測定，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査（消化管のみ）を行った。

薬物の最高濃度到達時間（T_{max}）は雌雄とも試験 0 日および 13 日で投与後 0.5 時間であった（Table 7）。

Table 7.　アビバクタムの TK パラメータ（AA40062 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL)		$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/mL)		T_{max} (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	2000	14	17	80	72	0.5	0.5
13	2000	17	20	103	110	0.5	0.5

投与初日を試験 0 日とした。

投与に関連した死亡または一般状態に異常はみられなかった。薬物投与群でわずかな体重増加量の増加がみられ，薬物投与群の雌雄において一過性でわずかな摂餌量の減少（試験 0 日から 3 日で約-20%）がみられた。血液学的検査および血液生化学的検査に影響はみられなかった。薬物投与群の雄で統計学的に有意な尿量の減少（-68%）がみられ，尿比重が増加した。

剖検では盲腸の拡張（暗色内容物としばしば関連）がみられたが，病理組織学的検査では異常はみられなかった。前胃と腺胃の境界部では，対照群に比しわずかに発現頻度の高い上皮細胞の空胞化を伴うエキソサイトーシスがみられた。投与群の 1 例では腺胃のびらんがみられた。これらの所見と薬物投与との関連は明らかでないと考えられた。

本試験でみられた所見の病変の程度を考慮し，消化管毒性に関する NOAEL は 2000 mg/kg/日と考えられた。

3.2. イヌを用いた試験

3.2.1. アビバクタム：イヌを用いた静脈内投与用量設定試験

（30053 TSC 試験［参照番号 NXL104/DS0001］，概要表 2.6.7.6）

ビーグル犬（雌雄各 2 例）を 2 つのグループに分けて，最大耐量検討試験と反復投与試験を実施した。アビバクタムは橈側皮静脈に投与（30 分間持続静脈内投与）した。投与容量は 5 mL/kg とした。一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，TK 測定，剖検を行った。反復投与試験ではさらに血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量測定および病理組織学的検査を行った。

3.2.1.1. 最大耐量検討試験

雌雄各 1 例にアビバクタムを 500，1000，1500 および 2000 mg/kg/日の用量で連日漸増投与した。死亡例はなかった。1500 および 2000 mg/kg/日投与後に雄で嘔吐がみられた。体重および摂餌量に影響はみられなかった。

剖検では雌で左腎の腎盂拡張，膀胱粘膜の緑色結節，脾臓腹側表面の灰色/白色領域がみられたが，これらの所見は以降のより長期の毒性試験ではみられなかったことから薬物投与に関連しないと考えられた。

最大耐量は 2000 mg/kg/日と考えられた。

3.2.1.2. 反復投与試験

雌雄各 1 例にアビバクタムを 2000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，7 日間投与した。両動物でアビバクタム投与時の T_{max} は持続投与終了時であった。C_{max} および AUC は試験 1 日と試験 7 日で同等であり，蓄積性はみられなかった。TK データを Table 8 に示す。

Table 8.　アビバクタムの TK パラメータ（30053 TSC 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL)		$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/mL)		T_{max} (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	2000	7847	6133	9399	7520	0.48	0.48
7	2000	6988	7016	8508	8673	0.48	0.48

1 例/群

死亡例はなかった。2000 mg/kg/日の雌で流涎に関連した嘔吐が試験 4 日に複数回みられた。体重および摂餌量に影響はみられなかった。雄で好中球数およびリンパ球数減少に伴う白血球数の減少が認められた。血液生化学的検査および尿検査に異常はみられなかった。

雌で投与部位の皮下にびまん性血腫が認められ，投与手技に関連した変化と考えられた。

3.2.2. アビバクタム：ビーグル犬を用いた 28 日間静脈内投与および 14 日間回復性試験

（30054 TSC 試験［参照番号 NXL104/DS0017］，概要表 2.6.7.7E）

ビーグル犬（3 または 5 例/性/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），250，500 または 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間，投与（30 分間持続静脈内投与）した。投与用量はイヌの静脈内投与用量設定試験（30053 TSC 試験）の成績に基づいて設定した。すなわち，漸増投与試験では 1500 および 2000 mg/kg/日で嘔吐がみられ，7 日間投与試験では 2000 mg/kg/日で嘔吐，好中球数，リンパ球数，白血球数の減少が認められたが，体重および摂餌量に影響はみられなかったことから，本試験の投与期間が 28 日間であることを考慮して高用量を 1000 mg/kg/日とし，以下 500 mg/kg/日および 250 mg/kg/日ならびに溶媒のみを投与する対照群を設けた。投与容量は 5 mL/kg とした。対照群および 1000 mg/kg/日（2 例/性/群）について 14 日間の回復性試験を実施した。

一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，TK 測定，眼科学的検査，心電図検査，血圧測定，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を行った。

試験 1 日の持続投与終了時に対照群の雄 2 例からアビバクタムが検出された以外は対照群からアビバクタムは検出されなかった。しかしながら，その値は他のアビバクタム投与群の同じ採血時点での値よりも十分に低かったため，試験結果の解釈には影響しないと考えられた。試験 1 日および 28 日の C_{max} はすべての用量で持続投与終了時にみられた。C_{max} および AUC に性差はなかった。試験 1 日におけるアビバクタムの C_{max} および AUC は用量にほぼ比例して増加した。試験期間中の蓄積はみられなかった。TK データを Table 9 に示す。

Table 9.　アビバクタムの TK パラメータ（30054 TSC 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL)		$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/mL)		T_{max} (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	250	956	742	1045	786	0.5	0.5
	500	1832	1521	2103	1890	0.5	0.5
	1000	3411	2931	3454	3206	0.5	0.5
28	250	933	953	1134	1018	0.5	0.5
	500	2222	1856	2489	2377	0.5	0.5
	1000	3335	2696	3696	3131	0.5	0.5

死亡例はなかった。1000 mg/kg/日の雌雄各 2 例および 500 mg/kg/日の雌 1 例で嘔吐が散発的にみられたが，この所見の毒性学的意義は限られたものと考えられた。体重，摂餌量，心電図，血圧，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検所見に異常はみられなかった。

投与部位以外に病理組織学的所見は認められなかった。投与部位の血管および隣接の皮下組織にみられた出血，亜急性炎症，コラーゲン変性，皮膚/皮下組織の線維化は他の群に比し 1000 mg/kg/日でわずかに変化の程度が大きかった。

全身毒性についての NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。

3.2.3. アビバクタム：ビーグル犬を用いた 13 週間静脈内投与および 4 週間回復性試験

（AA39562 試験［参照番号 NXL104/DS0029］，概要表 2.6.7.7F）

ビーグル犬（4 または 6 例/性/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），65，125 または 250 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，13 週間投与（30 分間持続静脈内投与）した。投与用量はイヌ 28 日間静脈内投与試験（30054 TSC 試験）の成績に基づいて設定した。すなわち，500 および 1000 mg/kg/日で嘔吐が散発的にみられ，1000 mg/kg/日では投与局所の反応がみられたことから，本試験の投与期間が 13 週間であることを考慮して高用量を 250 mg/kg/日とし，以下 125 mg/kg/日および 65 mg/kg/日ならびに溶媒のみを投与する対照群を設けた。また，投与局所の反応がみられたことから，投与は前大静脈に留置したカテーテルを用いて行った。投与容量は 5 mL/kg とした。対照群および 250 mg/kg/日（2 例/性/群）について 4 週間の回復性試験を実施した。

一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，TK 測定，眼科学的検査，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を行った。

TK 測定では曝露量に雌雄差はなく，蓄積も認められなかった。試験 0 日および 84 日において，65 から 250 mg/kg/日の用量では曝露量は用量に比例して増加した。TK データを Table 10 に示す。

Table 10.　アビバクタムの TK パラメータ（AA39562 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL)		$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/mL)		T_{max} (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	65	137	150	208	200	0.5	0.5
	125	271	283	382	387	0.5	0.5
	250	531	609	741	801	0.5	0.5
84	65	122	147	178	190	0.5	0.5
	125	239	279	328	377	0.5	0.5
	250	475	594	635	767	0.5	0.5

投与初日を試験 0 日とした。

死亡はみられず，一般状態，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，眼科学的検査，器官重量，剖検および病理組織学的検査で異常はみられなかった。125 mg/kg/日の雄および 250 mg/kg/日の雌雄で投与期間の終了時に体重増加量の減少が認められた。

NOAEL は 250 mg/kg/日と考えられた。

3.2.4. アビバクタムおよびセフタジジム：ビーグル犬を用いた 28 日間静脈内投与試験

（30901 TSC 試験［参照番号 NXL104/DS0014］，概要表 2.6.7.7G）

ビーグル犬（3 例/性/群）にアビバクタムまたはセフタジジムを 0（5%グルコース液），1000（セフタジジム），500/125（セフタジジム/アビバクタム）または 1000/250（セフタジジム/アビバクタム）mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間，橈側皮静脈または伏在静脈から投与（30 分間持続静脈内投与）した。セフタジジムは最高 1000 mg/kg/日を 30～35 日間イヌに投与されており，ヒトにはセフタジジムの 1/4 量のアビバクタムが投与されている。また，イヌの静脈内投与用量設定試験（30053 TSC 試験）では，アビバクタムの漸増投与試験で 1500 および 2000 mg/kg/日で嘔吐がみられ，7 日間投与試験では 2000 mg/kg/日で嘔吐が認められたことから，本試験の高用量を 1000/250（セフタジジム/アビバクタム）mg/kg/日とし，以下 500/125 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）および 1000 mg/kg/日（セフタジジム）ならびに溶媒のみを投与する対照群を設けた。投与容量は 5 mL/kg とした。

一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，TK 測定，眼科学的検査，心電図検査，血圧測定，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を行った。

試験 28 日の持続投与終了時に対照群の 1 例からアビバクタムが検出されたが，この試料からセフタジジムは検出されず，アビバクタム単独投与群は設定していなかったことから，誤投与によるものではないと考えられた。また，その値は他のアビバクタム投与群の同じ採血時点での値よりも十分に低かったため，試験結果の解釈には影響しないと考えられた。対照群の試料からはセフタジジムは検出されなかった。セフタジジムの C_{max} および AUC は単独投与とアビバクタム併用投与でほぼ同等であった。

試験 1 日および 28 日におけるアビバクタムの C_{max} はすべての用量で持続投与終了時にみられた。アビバクタムの C_{max} および AUC に性差はみられなかった。試験 1 日の雌雄におけるアビバ

クタムの C_{max} および AUC は用量にほぼ比例して増加した。終末相半減期，血漿クリアランス，定常状態での分布容積はどの用量でも同等であった。試験期間中の蓄積はみられなかった。TK データを Table 11 に示す。

試験 1 日および 28 日におけるセフタジジムの C_{max} はすべての用量で持続投与終了時にみられた。雌雄間でセフタジジムの C_{max} および AUC に多少の違いがみられる場合があったが，各用量で一貫した違いではなかった。試験 1 日の雌雄におけるセフタジジムの C_{max} および AUC は用量比よりもわずかに増加した。終末相半減期，血漿クリアランス，定常状態での分布容積はどの用量でも同等であった。試験期間中の蓄積はみられなかった。TK データを Table 12 に示す。

Table 11.　アビバクタムの TK パラメータ（30901 TSC 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)		$AUC_{(0-24)}$ (μg•h/mL)		T_{max} (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	500 CAZ + 125 AVI	313	281	395	309	0.5	0.5
	1000 CAZ + 250 AVI	621	773	719	755	0.5	0.5
28	500 CAZ + 125 AVI	374	370	374	334	0.5	0.5
	1000 CAZ + 250 AVI	753	562	722	603	0.5	0.5

CAZ：セフタジジム，AVI：アビバクタム

Table 12.　セフタジジムの TK パラメータ（30901 TSC 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)		$AUC_{(0-24)}$ (μg•h/mL)		T_{max} (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	500 CAZ + 125 AVI	754	780	964	929	0.5	0.5
	1000 CAZ + 250 AVI	2690	3465	3160	3268	0.5	0.5
	1000 CAZ	3624	3096	4118	3148	0.5	0.5
28	500 CAZ + 125 AVI	987	1397	1022	1349	0.5	0.5
	1000 CAZ + 250 AVI	3652	2383	3756	2576	0.5	0.5
	1000 CAZ	3258	2898	3155	2898	0.5	0.5

CAZ：セフタジジム，AVI：アビバクタム

死亡はみられなかった。嘔吐および過度の流涎（主に雌）が持続投与中あるいは投与前にすべての群で認められ，低用量併用投与群や対照群に比しセフタジジム高用量の単独あるいはアビバクタム併用投与で発現頻度と持続時間が高かった。体重，摂餌量，心電図検査，眼科学的検査，血液学的検査で異常はみられなかった。投与期間の終盤にセフタジジム 1000 mg/kg/日（単独あるいは併用投与）の雄で収縮期血圧および拡張期血圧の低下（それぞれ約-20%および約-35%，投与前および試験 4 週の平均値との比較）が認められ，セフタジジムに関連した変化と考

えられた。コレステロールの増加が薬物投与群でみられた（対照群または投与前値との比較）。セフタジジムの高用量投与（単独または併用投与）で用量依存的なトリグリセリドの増加がみられ，セフタジジムに関連した変化と考えられた。セフタジジム単独投与の雌で尿量の増加がみられた。

セフタジジム 1000 mg/kg/日（単独あるいはアビバクタム 250 mg/kg/日併用投与）で肝臓の実および比重量の増加がみられ，ごく軽微～軽微の小葉中心性肝細胞肥大と関連していた。変性や壊死を示唆する細胞質または核の変化はなかった。肝細胞肥大はアビバクタム群ではみられなかったことからセフタジジム投与に関連する変化と考えられた。

雄（特にセフタジジム 1000 mg/kg/日単独投与）では胸腺の実および比重量の減少がみられ，軽微～中等度のリンパ球枯渇の発現頻度および程度が高かった。動物の一般状態（嘔吐の頻度上昇）を考慮すると，リンパ球枯渇は被験物質投与に起因するのではなくストレスに起因した変化の可能性が高いと考えられた。

対照群および薬物投与群の数例で投与部位に皮下出血がみられた。投与部位の静脈の主な所見は，静脈炎，内膜内皮の腫脹または増殖，静脈壁の壊死，コラーゲン変性および線維増殖であった。血管周囲組織の主な所見は，血管周囲出血，炎症性細胞，コラーゲン変性および線維増殖であった。皮膚では，炎症性細胞集簇，毛嚢炎および肉芽腫であった。これらの所見は投与手技によるものであり，毒性学的意義の低い変化と考えられた。

アビバクタムはセフタジジムの毒性を増強させなかった。

4. 遺伝毒性試験

4.1. In vitro 試験

4.1.1. アビバクタム：細菌を用いた復帰突然変異試験

（30484 MMO 試験［参照番号 NXL104/DS0002］，概要表 2.6.7.8A）

Salmonella typhimurium（TA98，TA100，TA102，TA1535，TA1537）を用い，代謝活性化系（Aroclor 誘導ラット肝 S9）の存在下および非存在下で，アビバクタムの復帰突然変異誘発性の有無を検討した。被験物質は注射用水で調製した。溶媒（陰性対照）は注射用水を用いた。陽性対照には sodium azide，9-aminoacridine，mitomycin C，2-anthramine および 2-nitrofluorene を用いた。アビバクタムは Ames テストの菌株に対して殺菌作用を示した。評価した最高濃度は 100 µg/プレートであった。

代謝活性化の有無にかかわらず，アビバクタムは細胞毒性を示す濃度まで変異原性を示さなかった。陽性対照物質は変異原性を示し，変異原性を検出する本試験系の妥当性が実証された。

4.1.2. アビバクタム：不定期 DNA 合成試験

（DSE 20[redacted]-0649 試験，[redacted] memorandum，概要表 2.6.7.8B，2.6.7.8C）

ラットの初代培養肝細胞を用いて，不定期 DNA 合成（UDS）を測定してアビバクタムの DNA 損傷誘発性の有無を検討した。アビバクタムを溶解し，250，500，1000 または 2000 µg/mL の濃

度で添加した（1000 および 2000 µg/mL は細胞毒性を示した）。培養液のみを陰性対照，2-aminofluorene (2AF，1 µmol/L；0.181 µg/mL)を陽性対象とした。

雄ラットから分離した肝細胞を 18 時間被験物質あるいは溶媒で処理し，この間にトリチウム標識したチミジン（^{3}H-TdR）を添加した。UDS はラット肝細胞に取り込まれた ^{3}H-TdR をオートラジオグラフィーを用いて評価した。1 濃度あたり 100 個の細胞を計数した。各細胞について核内グレイン数，細胞質内グレイン数，核内ネットグレイン数（核内グレイン数－細胞質内グレイン数）を計数・算出した。さらに，修復細胞の%（核内ネットグレイン数が 5 を超えるもの）および修復細胞におけるネットグレイン数を算出した。

陽性対照では核内ネットグレイン数は 66.97 で，修復細胞は 100%であったことから，本試験系の妥当性が実証された。また，アビバクタムにおける核内ネットグレイン数および修復細胞の割合は-4.89～-2.58 および 1～5%であったことから，アビバクタムは UDS を誘発しないと考えられた。

4.1.3. アビバクタム：in vitro 小核試験

（DSE 20[redacted]-0771 試験，概要表 2.6.7.8D）

アビバクタムによる小核誘発能について，L5178Y 細胞を用い，代謝活性化系（Aroclor 誘導ラット肝 S9）の存在下および非存在下で評価した。アビバクタムを DMSO に溶解し，700，850 および 1000 µg/mL の濃度に希釈した（培地内の溶媒濃度：1%）。DMSO を陰性対照，mitomycin C（0.1 µg/mL，代謝活性化非存在下）および benzo(a)pyrene（1 µg/mL，代謝活性化存在下）を陽性対象とした。1000 個の細胞について，染色体の構造異常や数的異常誘発能を有するか否かを小核細胞数の増加を指標に評価した。χ^2 検定で小核細胞数が統計学的に有意に増加する場合を小核誘発陽性と判断した。

本試験の条件下においては，代謝活性化の有無にかかわらず，アビバクタムは 1000 µg/mL までの濃度において小核誘発能が陰性と判断された。

4.1.4. アビバクタム：in vitro 染色体異常試験

（30485 MLH 試験［参照番号 NXL104/DS0003］，31872 MLH 試験［参照番号 NXL104/DS0018］，概要表 2.6.7.8E，2.6.7.8F）

アビバクタムによる染色体異常誘発能について，ヒト末梢血リンパ球を用い，代謝活性化系（Aroclor 誘導ラット肝 S9）の存在下および非存在下で評価した。溶媒は注射用水とした。mitomycin C および cyclophosphamide を陽性対象とした。

代謝活性化系非存在下で 44 時間培養したとき，細胞毒性を示す濃度（1500 µg/mL 以上）でアビバクタムは程度は低いものの染色体異常が有意に増加した（30485MLH 試験）。しかしながら，代謝活性化系の存在下および非存在下で 5000 µg/mL まで評価した 2 回目の試験（31872MLH 試験）ではヒトリンパ球において染色体異常は誘発されなかった。

溶媒対照および陽性対照における染色体構造異常の細胞の発現頻度から，本試験系の妥当性が実証された。

4.2. In vivo

4.2.1. アビバクタム：小核試験

（30486 MAR 試験［参照番号 NXL104/DS0004］，概要表 2.6.7.9）

Sprague Dawley ラット（5 例/性/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），500，1000 または 2000 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で 24 時間間隔で 2 回，尾静脈内投与（30 分間持続静脈内投与）した。陽性対照群には Cyclophosphamide（15 mg/kg）を経口投与した。最終投与後 24 時間に骨髄を採取し，多染性赤血球（2000 個）のうち小核を有する多染性赤血球（MPE）を計数した。赤血球（1000 個）から多染性赤血球（PE）と正染性赤血球（NE）の比率を算出した。

アビバクタムは雌雄ラットの骨髄の小核発生頻度を上昇させなかった。

Cyclophosphamide は小核の発生頻度を上昇させたことから，本試験系の妥当性が実証された。

5. がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

ヒトにおける投与期間が短いことから，がん原性試験は実施していない（ICH S1A）。

6. 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

6.1. 雄受胎能試験

6.1.1. アビバクタム：雄ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験

（AA39555 試験［参照番号 NXL104/DS0025］，概要表 2.6.7.12A）

雄 Sprague Dawley ラット（20 例/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），250，500 または 1000 mg/kg/日の用量で後大静脈に留置したカニューレを通して，無処置雌との同居の 4 週間前から予定解剖の前日まで（64～65 日間投与），1 日 1 回 30 分間持続静脈内投与した。投与容量は 15 mL/kg とした。

一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，眼科学的検査，交配確認，器官（精巣，精巣上体，前立腺）重量測定，精子検査を行った。無処置雌は妊娠 13 日に帝王切開を実施し，子宮および胚・胎児の検査を行った。

死亡がみられたが，用量依存性はみられなかった。250 mg/kg/日の雄 4 例を試験 53 日～63 日に瀕死期安楽殺した。500 mg/kg/日の雄 1 例が試験 53 日に死亡発見され，別の 1 例は試験 58 日に瀕死期安楽殺した。1000 mg/kg/日の雄 1 例が試験 56 日に死亡発見され，別の 1 例は試験 57 日に瀕死期安楽殺した。死亡あるいは安楽殺前には，右後肢の跛行/紫色化，立毛，自発運動低下，呼吸不整あるいは削痩がみられた。試験報告書ではこれらの死亡/瀕死は薬物に関連すると考えていたが，用量依存性がないこと，また，状態悪化の原因が精査された 13 週間投与毒性試験でも対照群を含め同様の一般状態悪化/死亡がみられたことから，原因は薬物ではなく投与手技と考えられた。以上のように，雄の受胎能試験における死亡はアビバクタム投与には関連しないと考えられた。

試験期間中に用量依存性のない体重増加量の減少がみられ（-16～-24%，対照群との比較），試験 49 日以降の体重減少によるものであった。妊娠期間中の無処置雌の体重増加量に影響はなかった。

交配前の雄の摂餌量に影響はみられなかった。250 および 500 mg/kg/日の雄と交配した雌の摂餌量が対照群よりも減少したが，用量依存性がみられなかったため偶発的な変化と考えた。

交配所要日数には影響はみられず，交配最初の 4 日間に受精が確認された。500 mg/kg/日では 20 例中 5 例が妊娠しなかったが，対照群，250 および 1000 mg/kg/日では各 1 例が妊娠せず，用量反応性がなかったことから偶発性の変化と考えられた。

生存胚数，着床前パラメータ，精子数，精子の運動性に影響は認められなかった。

投与部位の癒着がアビバクタム投与群の少数例に，投与部位の浮腫および硬結がアビバクタム投与群で高い頻度で認められた。

アビバクタム投与の死亡/安楽殺動物では，剖検で呼吸器（癒着，結節，淡色），肝臓（癒着，淡色），膵臓（淡色），腎臓（腫大，浮腫，結節），膀胱（膨張，淡色）および前立腺（浮腫，腫瘤）が散発的にみられ，用量反応性はなかった。1000 mg/kg/日で精巣上体および前立腺重量の減少がみられたが，体重減少による二次的な変化と考えられた。病理組織学的検査は実施しなかった。

このような影響がみられたものの，すべての群で生殖能の指標で評価した雄の性腺機能，交配行動あるいは受胎能，精子数および精子運動性ならびに生殖器の剖検で異常はみられなかった。

以上のように，受胎能，精子および生殖器の剖検への影響は認められなかったことから，雄の生殖毒性に関する NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。

6.2. 雌受胎能試験

6.2.1. アビバクタム：雌ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験

（AA39559 試験［参照番号 NXL104/DS0026］，概要表 2.6.7.12B）

雌 Sprague Dawley ラット（20 例/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），250，500 または 1000 mg/kg/日の用量で後大静脈に留置したカニューレを通して，無処置雄との交配の 2 週間前から妊娠 7 日まで，1 日 1 回 30 分間持続静脈内投与した。投与容量は 15 mL/kg とした。

一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，発情周期観察および剖検を行った。雌の交配を確認後，妊娠 13 日に帝王切開を実施し，卵巣重量測定ならびに子宮および胚・胎児の検査を行った。雄は剖検せずに安楽殺した。主要器官を摘出・固定したが，病理組織学的検査は実施しなかった。

投与に関連した死亡はみられなかった。低用量の雌 1 例が死亡したが死因は不明であった。中間用量の雌 1 例がカテーテルの再留置時の合併症のため安楽殺された。これらは投与に関連し

ないと考えられた。その他の動物では交配前および妊娠期間中の一般状態，体重，摂餌量，発情周期，卵巣重量および受胎能に影響はみられなかった。

帝王切開時には対照群，250，500 および 1000 mg/kg/日でそれぞれ 20，18，16 および 18 例が妊娠していた。500 および 1000 mg/kg/日では着床前胚損失率が用量依存的に増加した。アビバクタム投与群では着床後胚損失率が用量依存的にわずかに増加した。その結果，統計学的有意差はないものの，500 および 1000 mg/kg/日で生存胚数がわずかに低下した。

以上のことから，雌の受胎能及び初期胚発生に関する NOAEL は 250 mg/kg/日と考えられた。

6.3. 胚・胎児発生に関する試験

6.3.1. アビバクタム：ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験

（AA39553 試験［参照番号 NXL104/DS0020］，概要表 2.6.7.11）

妊娠 Sprague Dawley ラット（6 例/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），250，500 または 1000 mg/kg/日の用量（15 mL/kg）で 1 日 1 回妊娠 6～17 日に尾静脈内投与（30 分間持続静脈内投与）した。母動物について一般状態観察，体重測定を行い，妊娠 20 日に剖検後，妊娠子宮重量および胎盤重量を測定し，胎児の性別判定，胎児体重ならびに口腔内を含む胎児の外表検査を行った。

母動物で死亡はみられず，一般状態，体重，剖検所見に異常はみられなかった。高用量で投与期間中に摂餌量のわずかな減少（-11%）がみられた。

胚・胎児発生に異常はみられなかった。被験物質投与群では同腹児数が多かった結果，胎児体重および胎盤重量がわずかに減少した。胎児の口腔および外表検査で異常はみられなかった。

以上のことから，この用量設定試験に用いた用量（250，500 および 1000 mg/kg/日）は本試験での用量として適切であると考えられた。

6.3.2. アビバクタム：ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

（AA39554 試験［参照番号 NXL104/DS0021］，概要表 2.6.7.13A）

妊娠 Sprague Dawley ラット（25 例/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），250，500 または 1000 mg/kg/日の用量（15 mL/kg）で 1 日 1 回，妊娠 6～17 日に尾静脈内投与（30 分間持続静脈内投与）した。母動物について一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，TK 測定を行い，妊娠 20 日に剖検後，妊娠子宮重量および胎盤重量を測定し，胎児の性別判定，胎児体重ならびに口腔内を含む胎児の外表検査を行った。胎児の半数は骨格検査の前に内臓検査を行った。残りの胎児については Wilson-Barrow 変法による固定内臓検査のために保存した。

対照群の血漿からはアビバクタムは検出されなかった。妊娠 19 日におけるアビバクタム投与時の C_{max} は持続投与終了時にみられた。低用量と中間用量の C_{max} および AUC はほぼ用量に比例して増加したが，高用量では低用量と同等であった。TK データを Table 13 に示す。

Table 13.　アビバクタムの TK パラメータ（AA39554 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL) 雌	$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/mL) 雌	T_{max} (hours) 雌
妊娠 19 日	250	594	395	0.5
	500	1460	1004	0.5
	1000*	672	454	0.5

*1000 mg/kg/日で血漿濃度が低かった原因は不明

1000 mg/kg/日の雌 1 例で尾の壊死がみられたため妊娠 10 日に安楽殺した。すべての群で一般状態に異常はみられなかった。500 および 1000 mg/kg/日で投与期間中に体重増加量および摂餌量の減少が認められた。250 mg/kg/日でも投与期間中に摂餌量のわずかな減少が認められたが，体重増加量に影響はみられなかった。

母動物の剖検所見に異常はみられなかった。

帝王切開時に各群で少なくとも 23 匹の生存胎児が得られた。胚・胎児吸収の発生頻度の増加はみられなかった。

胎児体重および子宮重量に影響はみられなかった。500 および 1000 mg/kg/日で用量依存的な胎盤重量の減少がみられたが，胎児への影響には関連しなかった。

500 および 1000 mg/kg/日の各 2 例で奇形がみられたが，対照群および 250 mg/kg/日ではみられなかった。500 mg/kg/日の 1 例ではドーム頭，舌突出，右後肢回転および右前肢端の過伸長，別の 1 例では脊柱側弯が，1000 mg/kg/日の 2 例では無眼球が認められた。これらの奇形の発生頻度および種類から被験物質の影響とは考えなかった。

外表，内臓および骨格検査で異常は認められなかった。

以上のように，500 および 1000 mg/kg/日では母体の体重増加量および摂餌量が減少したことから，母動物に関する NOAEL は 250 mg/kg/日と考えられ，胎児については影響が認められなかったことから，胚・胎児発生に関する NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。高用量では妊娠 19 日の血漿中薬物濃度が低かった。

6.3.3. アビバクタム：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する最大耐量検討試験

（AA39550 試験［参照番号 NXL104/DS0022］，概要表 2.6.7.11）

非妊娠の New Zealand White ウサギ（2 例/群）にアビバクタムを 125，250，500，1000 または 2000 mg/kg/日の用量（5 mL/kg，溶媒：5%グルコース液）で 1 日 1 回 5 日間，耳介静脈内投与（30 分間持続静脈内投与）した。

一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，TK 測定および剖検を行った。

最高血漿中薬物濃度は持続投与終了時にみられた（Table 14）。曝露量は 125～2000 mg/kg/日の間では用量比を上回ってよりやや増加した。蓄積はみられなかった。

Table 14.　アビバクタムの TK パラメータ（AA39550 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL) 雌	$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/mL) 雌	T_{max} (hours) 雌
0	125	384	394	0.5
	250	460	524	1.0
	500	2426	2420	0.5
	1000	4109	5055	0.5
	2000	7483	8388	0.5
4	125	418	304	0.5
	250	580	611	0.75
	500	2078	1906	0.5
	1000	4049	4531	0.5

投与初日を試験 0 日とした。

2000 mg/kg/日の 2 例は試験 4 日に安楽殺した。これらの動物では注射部位のただれ/痂皮のために投与することが困難で，糞量減少，摂餌量の著しい減少，体重減少および尿量増加がみられた。

1000 mg/kg/日の 1 例で糞量減少，試験 0～4 日の摂餌量減少あるいは体重減少（約-5%）がみられた。

250 mg/kg/日では摂餌量および糞量の減少ならびに 1 例で体重減少がみられたが，500 mg/kg/日では同様の変化がみられなかったことから，偶発的な変化と考えられた。500 mg/kg/日の 1 例で黄色尿が単発でみられた。

以上のことから，MTD は 1000 mg/kg/日と考えられた。

6.3.4. アビバクタム：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験

（AA39551 試験［参照番号 NXL104/DS0023］，概要表 2.6.7.11）

妊娠 New Zealand White ウサギ（6 例/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），250，500 または 1000 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で 1 日 1 回，妊娠 6～19 日に耳介静脈内投与（30 分間持続静脈内投与）した。母動物について一般状態観察，体重測定，摂餌量測定を行い，妊娠 29 日に剖検後，妊娠子宮重量および胎盤重量を測定し，胎児の性別判定，胎児体重ならびに口腔内を含む胎児の外表検査を行った。

母動物に死亡はみられなかった。

一般状態観察では 1000 mg/kg/日の全例ならびに 250 および 500 mg/kg/日の数例に黄色尿および糞量減少の頻度の増加がみられた。1000 mg/kg/日では体重増加量および摂餌量の減少が投与期間中にみられ，最終体重が減少した。アビバクタム投与群では投与終了後にも体重増加量がわずかに減少した。250 および 500 mg/kg/日では妊娠 13～20 日に摂餌量の減少がみられた。アビバクタム投与群では投与終了後（妊娠 20～24 日）にも摂餌量のわずかな減少がみられた。

剖検所見に異常はみられなかった。帝王切開時には 0，250，500 および 1000 mg/kg/日でそれぞれ 5，4，6 および 6 例が妊娠していた。着床数は対照群に比しアビバクタム投与群でわずかに増加した。1000 mg/kg/日では早期吸収胚数が増加した。1000 mg/kg/日では着床後胚損失率が増加したものの，着床数に違いが認められたことから生存胎児数は対照群に比しアビバクタム投与群で増加した。

アビバクタム投与群では平均胎児体重が減少したが，同腹児数が増加した結果，平均子宮重量は対照群と同等かわずかに高かった。500 および 1000 mg/kg/日では平均胎盤重量が用量依存的に減少した。

胎児の口腔および外表検査で異常はみられなかった。

以上のことから，1000 mg/kg/日は本試験での高用量として適切であると考えられた。

6.3.5. アビバクタム：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

（AA39552 試験［参照番号 NXL104/DS0024］，概要表 2.6.7.13B）

妊娠 New Zealand White ウサギ（22 例/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），100，300 または 1000 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で 1 日 1 回，妊娠 6～19 日に耳介静脈内投与（30 分間持続静脈内投与）した。母動物について一般状態観察，体重測定，摂餌量測定および TK 測定を行い，妊娠 29 日に剖検後，妊娠子宮重量および胎盤重量を測定し，胎児の性別判定，胎児体重ならびに胎児の外表，内臓および骨格検査を行った。同腹児のうち約半数の胎児は連続切片による内臓検査を実施した。

妊娠 19 日におけるアビバクタム投与時の C_{max} は持続投与終了時にみられた（Table 15）。

Table 15.　アビバクタムの TK パラメータ（AA39552 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL) 雌	$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/mL) 雌	T_{max} (hours) 雌
妊娠 19 日	100	308	272	0.5
	300	1049	878	0.5
	1000	3024	3858	0.5

1000 mg/kg/日の雌 1 例を流産後の試験 22 日に安楽殺した。流産は母体毒性に続発したものと考えられた。その他に死亡例はなかった。

一般状態観察では，1000 mg/kg/日で投与部位の壊死あるいは痂皮形成，アビバクタム投与群で着色尿（淡色～暗黄色）の発現頻度の用量依存的増加および糞量減少がみられた。300 および 1000 mg/kg/日では投与期間中に用量依存的な体重増加量の減少がみられた。アビバクタム投与群では摂餌量が減少した。投与終了後の最後の数日（妊娠 24～29 日）には体重増加量および摂餌量が回復した。

母動物の剖検時には被験物質の局所刺激性を示唆する投与部位の痂皮形成が 1000 mg/kg/日の 8 例でみられたが，より低用量群および対照群ではみられなかった。子宮重量には影響がみられ

なかった。帝王切開時には 0，100，300 および 1000 mg/kg/日でそれぞれ 21，21，22 および 20 例が妊娠しており，1000 mg/kg/日の 1 例を除いた全例で生存胎児が得られた。1000 mg/kg/日の別の 1 例が妊娠 29 日に早産し，さらに別の 1 例が妊娠 23 日に流産した。

1000 mg/kg/日では後期吸収胚数がわずかに高かったため，着床後胚損失率が対照群に比しわずかに高かった。このような違いがあったものの，生存胎児数は各群で同等であった。300 および 1000 mg/kg/日では，用量依存的な胎児体重の減少が認められた。胎盤重量には影響はみられなかった。胎児体重が減少したことに一致して，対照群および背景データと比較して，300 および 1000 mg/kg/日では用量依存的な第 1 指中手骨，足根骨および第 6 胸骨分節の化骨遅延が認められた。

対照群，100，300 および 1000 mg/kg/日で短指，欠指，第 3 脳室の空胞，腎臓位置異常，胸椎または腰椎の奇形がそれぞれ 2（2），6（4），0（0）および 2（2）例の胎児（括弧は母動物数）にみられたが，背景データにおけるこれらの奇形の発生頻度および種類から被験物質の影響とは考えなかった。

300 および 1000 mg/kg/日では，対照群および背景データに比し肺奇静脈葉欠損の胎児の発現頻度の用量依存的な増加が認められたが，本系統のウサギでは一般的にみられる所見であり，重要な所見とは考えられていない。

以上のことから，母動物に関する NOAEL は 100 mg/kg/日と考えられた。1000 mg/kg/日では着床後胚損失率のわずかな上昇が，300 および 1000 mg/kg/日では化骨遅延を伴う胎児体重の減少がみられたことから胚・胎児発達に関する NOAEL は 100 mg/kg/日と考えられた。

6.4. 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

6.4.1. アビバクタム：ラットを用いた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用量設定試験

（AB04833 試験［参照番号 3224WR］，概要表 2.6.7.11）

雌 Sprague Dawley ラット（6 例/群）にアビバクタムを 0（生理食塩液），120，450 または 825 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 7 日まで，1 日 1 回 30 分間持続静脈内投与した。投与は試験期間および先の試験で局所の不耐性がみられたことを考慮し，後大静脈に留置したカテーテルを用いて行った。825 mg/kg/日の用量は生理食塩液への溶解性および投与容量（15 mL/kg）から投与可能な最大用量として選択した。グルコース液を溶媒として用いたラット 13 週間静脈内投与試験で認められた持続投与の手技に関連した不耐性を防ぐために本試験では溶媒を生理食塩液とした。交配した日を妊娠 0 日とした。一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，出生児数，出生後生存，出生児性別判定および出生児体重を生後 7 日まで記録した。母動物および出生児は生後 7 日に剖検した。妊娠 16 日および生後 7 日の投与前および投与後 0.5 時間に母動物から，生後 7 日に出生児から（母動物の投与前および投与後 0.5 時間）採血して TK 測定を行った。生後 7 日に母動物に投与後 0.5 時間の乳汁を用いて乳汁中薬物濃度を測定した。

対照群の母動物の 15 例中 2 例の試料（生後 7 日の投与後 30 分）からアビバクタムが検出された。これらの薬物濃度はアビバクタム投与群の投与後 30 分の薬物濃度よりも低かったことか

ら，アビバクタムが投与されたことによるものではなく，体外でのコンタミネーションによる可能性が高いことが示唆され，試験結果の解釈には影響しないと考えられた。

アビバクタムを投与した全ての動物でアビバクタムの曝露が確認された。出生児の曝露量は母動物よりも低かった。生後 7 日の出生児および乳汁にアビバクタムが検出され，曝露量は用量の増加に伴い増加した。妊娠 16 日および生後 7 日の TK データを Table 16 および Table 17 に示す。

Table 16.　妊娠 16 日のアビバクタムの TK パラメータ（AB04833 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{(0\text{-}24)}$ (µg•h/mL)	T_{max} (hours)
		雌	雌	雌
妊娠 16 日	120	203	154	0.5
	450	720	572	0.5
	825	1510	1250	0.5

Table 17.　生後 7 日のアビバクタムの TK パラメータ（AB04833 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	Dam (ng/mL)		乳汁 (ng/mL)	出生児 (ng/mL)	
		0 時間 [a]	0.5 時間	0.5 時間	0 時間	0.5 時間
生後 7 日	120	24	41900	7940	BLQ	14
	450	64	198000	32000	27	44
	825	88	374000	89000	34	63

BLQ：定量限界未満
a 投与後時間

120 mg/kg/日の母動物 1 例が妊娠 18 日に死亡発見されたが，死因は不明であり，偶発的な所見と考えられた。すべての群で一般状態，体重増加量，摂餌量，剖検所見，妊娠期間および出生後生存に異常はみられなかった。F1 出生児の一般状態，体重および剖検所見に異常はみられなかった。

以上のように，雌 Sprague Dawley ラットにアビバクタムを 120，450 または 825 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 7 日まで投与したところ，母動物および F1 出生児に毒性学的に意義のある変化はみられず，825 mg/kg/日は本試験での高用量として適切であると考えられた。

6.4.2. アビバクタム：ラットを用いた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

（AB04834 試験［参照番号 3225WR］，概要表 2.6.7.14）

雌 Sprague Dawley ラット（25 例/群）にアビバクタムを 0（生理食塩液），120，450 または 825 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 20 日まで，1 日 1 回 30 分間持続静脈内投与した。投与は試験期間および先の試験で局所の不耐性がみられたことを考慮し，後大静脈に留置したカテーテルを用いて行った。825 mg/kg/日の用量は先に実施した用量設定試験成績（AB04833 試

験）および生理食塩液への溶解性および投与容量（15 mL/kg）から投与可能な最大用量として選択した。グルコース液を溶媒として用いたラット 13 週間静脈内投与試験で認められた持続投与の手技に関連した不耐性を防ぐために本試験では溶媒を生理食塩液とした。交配した日を妊娠 0 日とした。

母動物について一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，離乳前 F1 出生児については生存率，一般状態観察を実施した。生後 4 日に出生児数を雌雄各 4 匹に調整した。F1 出生児について出生児数，生存率，性別判定および体重を生後 21 日まで記録した。離乳時には交配のために各母動物から最低雌雄各 1 匹を選んだ。生後 4 日に選抜されなかった F1 出生児または離乳時（生後 21 日）に安楽殺した F1 出生児は剖検した。母動物は生後 21 日に剖検した。

F1 出生児（25 例/性/群）について離乳後の発達，行動および交配を評価した。9 週齢時に眼科学的検査を実施した。F1 雌については交配前から妊娠期間まで，F1 雄については剖検まで体重を測定した。妊娠 13 日に F1 雌の帝王切開を行い，その日またはそのすぐ後に F1 雄を剖検した。F1 動物はすべて剖検を実施した。妊娠の状態，黄体数，着床数を計測した。剖検で所見のみられた F1 動物の腎臓および尿管は病理組織学的検査を実施した。

450 および 825 mg/kg/日の母動物では妊娠期間中に摂餌量の減少がみられたが，体重増加量には変化がなかったことから，この所見の毒性学的意義は不明である。母動物では一般状態，体重増加量，剖検所見および妊娠期間にアビバクタムに関連した変化はみられなかった。

F1 雌では 450 および 825 mg/kg/日で尿管と腎盂の拡張の用量依存的な発現頻度増加がみられた。腎盂拡張の発現頻度は対照群で 1.5%，825 mg/kg/日で 6.9%であった。病理組織学的検査では片側性または両側性の腎盂拡張あるいは尿管の管腔拡張が確認されたが，腎臓の実質に変化はみられなかった。

離乳前の F1 動物ではアビバクタムに関連する生存率および発達に対する毒性学的に意味のある変化はみられなかった。

離乳後の F1 動物の発達においても，性成熟までの日数，水迷路試験，オープンフィールド試験，眼科学的検査，交配行動および妊娠に対して毒性学的意義のある変化はみられなかった。

以上のように，雌ラットにアビバクタムを 120，450 または 825 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 20 日まで投与したところ，450 および 825 mg/kg/日の母動物では妊娠期間中の用量依存的な摂餌量の減少および主に F1 雌での尿管または腎盂の拡張の発現頻度増加がみられた。F1 動物の発生および生殖能に関する NOAEL は 825 mg/kg/日と判断した。

病理組織学的検査では片側性または両側性の腎盂拡張あるいは尿管の管腔拡張が確認されたが，この所見の毒性学的意義は不明である。病理組織学的には NOEL は 120 mg/kg/日と考えられた。

6.5. 幼若動物を用いた試験

6.5.1. アビバクタムおよびセフタジジム：幼若ラットを用いた用量設定試験

（20040271 試験［参照番号 3582DR］，概要表 2.6.7.11）

幼若 Sprague Dawley ラット（4 例/性/群）にセフタジジムおよびアビバクタムを 0（生理食塩液），50/13，150/38 または 455/115 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）の用量で生後 7～20 日まで 1 日 1 回，14 日間尾静脈内ボーラス投与した。セフタジジムとアビバクタムの投与量比は臨床で予定している 4:1 とした。投与容量は 5 mL/kg とした。別途 TK 測定用のサテライト群を設定し，生後 7 および 20 日に採血を行った。高用量は生理食塩液への溶解性，許容可能な浸透圧（500 mOsmol/kg）および投与容量（5 mL/kg）から投与可能な最大用量として選択した。使用前に被験物質および対照物質の pH と浸透圧を測定した。

一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，血液生化学的検査，TK 測定，腎臓重量（左右合算）測定，剖検ならびに腎臓および膀胱の病理組織学的検査を行った。

生後 7 および 20 日におけるアビバクタムおよびセフタジジムの曝露量（C_{max} および AUC）はいずれも用量にほぼ比例して増加したが，セフタジジム 455 mg/kg/日投与では用量比を下回った（Table 18）。アビバクタムおよびセフタジジムの生後 20 日における AUC は，半減期の短縮を反映して，生後 7 日の AUC の 1/2 以下であった。曝露量に性差はみられなかった。

Table 18.　セフタジジムおよびアビバクタムの TK パラメータ [a]（20040271 試験）

	Dose (mg/kg/day) ［セフタジジム/アビバクタム］					
	50/13		150/38		455/115	
	PND 7	PND20	PND 7	PND20	PND 7	PND20
セフタジジム						
T_{max} (h)	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
C_{max} (μg/mL)	144	171	357	578	1190	1150
$AUC_{(0\text{-}24)}$ (μg•h/mL)	246	112	663	364	2270	804
アビバクタム						
T_{max} (h)	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
C_{max} (μg/mL)	30	32	82	116	285	232
$AUC_{(0\text{-}24)}$ (μg•h/mL)	42	16	128	56	441	120

PND：生後日数
a 雌雄合算値

薬物に関連する死亡はみられなかった。サテライト群では 50/13 mg/kg/日の 3 例および 150/38 mg/kg/日の 1 例が死亡したが，尾の皮膚の脱落に関連するか投与手技に起因するものと考えられた。

150/38 mg/kg/日以上では生後 7～21 日に雌雄の体重増加量が増加した。生後 10～14 日の体重増加量の増加が顕著であった。150/38 mg/kg/日および 455/115 mg/kg/日では雄で生後 11 日以降，雌で生後 10 日以降体重が増加した。

生後 21 日に GGT（雄で 50/13 mg/kg/日以上，雌で 150/38 mg/kg/日以上），トリグリセリド（雄で 455/115 mg/kg/日，雌で 150/38 mg/kg/日以上），A/G 比（雌で 455/115 mg/kg/日）ならびに総蛋白，アルブミンおよびグロブリン（雌雄の 455/115 mg/kg/日）の増加が認められた。

455/115 mg/kg/日の雌雄で腎臓実重量が増加したが，体重比重量はすべての群で同等であった。腎臓の剖検および病理組織学的検査では透明な液体が貯留した嚢胞（剖検所見）あるいは皮質の嚢胞（病理組織学的所見）がみられた。腎皮質の嚢胞は対照群および薬物投与群の雌雄でみられた。空間（剖検での透明な液体貯留に一致）を含む嚢胞は上皮細胞で裏打ちされており，大きさも様々であった。対照群および薬物投与群にみられた嚢胞に違いは認められなかった。

その他の検査項目には薬物に関連すると考えられる毒性学的に意義のある変化はみられなかった。

6.5.2. アビバクタムおよびセフタジジム：幼若ラットを用いた 14 日間静脈内投与および 5 週間回復性試験

（20047213 試験［参照番号 3694DR］，概要表 2.6.7.15）

幼若 Sprague Dawley ラット（10 または 20 例/性/群）にセフタジジムおよびアビバクタムを 0（生理食塩液），455/115，150/38 または 50/13 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）の用量で生後 7～20 日まで 1 日 1 回，14 日間尾静脈内ボーラス投与し，その後対照群および 455/115（10 例/性/群）について 5 週間の回復性試験（生後 56 日に剖検）を実施した。セフタジジムとアビバクタムの投与量比は臨床で予定している 4:1 とした。投与容量は 5 mL/kg とした。別途 TK 測定用のサテライト群を設定し，生後 7 および 20 日に採血を行った。使用前に被験物質および対照物質の pH と浸透圧を測定した。

一般状態観察，体重測定，機能観察総合評価（FOB），臨床病理検査，TK 測定，器官重量測定（左右腎合算，脳および脾臓），剖検および病理組織学的検査を行った。

セフタジジムおよびアビバクタムは対照群からは検出されなかった。生後 7 および 20 日におけるアビバクタムおよびセフタジジムの曝露量（C_{max} および AUC）はいずれの用量でも用量にほぼ比例して増加した（Table 19）。アビバクタムおよびセフタジジムの生後 20 日における AUC は，半減期の短縮を反映して，生後 7 日の AUC の 1/2 以下であった。曝露量に性差はみられなかった。

Table 19.　セフタジジムおよびアビバクタムの TK パラメータ（20047213 試験）

	用量 (mg/kg/日) ［セフタジジム/アビバクタム］					
	50/13		150/38		455/115	
	PND 7	PND20	PND 7	PND20	PND 7	PND20
セフタジジム						
T_{max} (h)	0.083	0.14	0.083	0.092	0.083	0.083
C_{max} (µg/mL)	127	149	320	478	1150	1520
$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/mL)	238	102	586	272	2100	785
アビバクタム						
T_{max} (h)	0.083	0.15	0.083	0.092	0.083	0.083
C_{max} (µg/mL)	26	24	88	111	286	346
$AUC_{(0-24)}$ (µg•h/mL)	42	12	131	50	450	145

PND：生後日数

薬物に関連する死亡はみられなかった。一般状態に異常はみられなかった。455/115 mg/kg/日の雌雄で体重が一過性に減少したが，投与終了時までには対照群よりも高い値に回復し，回復期間終了時には同等であった。

50/13 mg/kg/日以上の雌雄で生後 21 日（投与終了時）にトリグリセリドの減少が認められたが，回復期間後には回復した。

腎臓の剖検および病理組織学的検査では投与終了時（生後 21 日）および回復期間終了後（生後 56 日）に対照群および薬物投与群で腎皮質の嚢胞がみられた。嚢胞の形態および分布には対照群と薬物投与群で違いがなかった。嚢胞は雌雄でみられたが，生後 21 日および生後 56 日の薬物投与群の雌では腎皮質嚢胞の発現頻度が対照群に比して高かった（病理組織学的検査で対照群 4/10 例に対し 7/10 例など）。回復期間終了後（生後 56 日）に皮質の傍尿細管の線維化巣が対照群および薬物投与群でみられた。嚢胞は皮質の一部のみにみられたが，動物の一般状態，体重増加量，臨床病理検査あるいは器官重量に影響を与えなかった。嚢胞形成のメカニズムあるいは発生原因ならびに毒性学的意義については明らかでない。さらに，病理組織学的検査では投与終了時に 455/115 mg/kg/日の雌雄で肝臓および脾臓の髄外造血の発現頻度がわずかに増加した。この所見は回復期間終了後にはみられず，回復性が確認された。

その他の検査項目には薬物に関連すると考えられる毒性学的に意義のある変化はみられなかった。

以上のことから，本試験における NOAEL は 455/115 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）と考えられた。

7. 局所刺激性試験

7.1. アビバクタムおよびセフタジジム：ウサギを用いた単回投与局所刺激性試験

（31394 TAL 試験［参照番号 NXL104/DS0016］，概要表 2.6.7.16）

New Zealand White ウサギ（3 例/群）にアビバクタム単独あるいはセフタジジム併用で単回耳介静脈内あるいは静脈周囲投与した。投与濃度はアビバクタム 0，5，20 mg/mL，アビバクタム（5 mg/mL）＋セフタジジム（20 mg/mL）とした。投与容量は静脈内投与で 0.5 mL，静脈周囲投与で 0.2 mL であった。対照群には溶媒（5%グルコース液）を投与した。一般状態観察，体重測定および局所反応記録を 5 日間行った。内臓諸器官の検査は実施しなかった。投与部位は採取したが病理組織学的検査は実施しなかった。

死亡および一般状態の変化はみられなかった。

静脈内投与部位では，対照群を含めたすべての群で血腫がみられ，このことにより局所反応の評価が困難となった場合もあった。薬物投与群ではごく軽微な紅斑もみられたが，発生頻度は各群で同等であった。

静脈周囲投与部位では，対照群，アビバクタム 20 mg/mL 投与群およびセフタジジム併用投与群で血腫がみられた。対照群を含めたすべての群でごく軽微な紅斑がみられた。この両所見の発現頻度は各群で同等であった。併用投与の 1 例で血管周囲投与部位に痂皮がみられた。

本試験条件下では，アビバクタム単独あるいはセフタジジム併用の単回静脈内あるいは静脈周囲投与で血腫および軽微な紅斑が認められた。静脈内投与でみられた紅斑を除いてはこれらの所見は対照群でも認められた。

8. その他の毒性試験

8.1. 抗原性試験

反復投与毒性試験でアビバクタムに免疫学的な作用がみられなかったため，抗原性試験は実施していない。

8.2. 免疫毒性試験

8.2.1. アビバクタム：ラットを用いた 4 週間静脈内投与免疫毒性試験

（AA82616 試験［参照番号 NXL104/DS0038］，概要表 2.6.7.17.2）

Sprague Dawley ラット（10 例/性/群）にアビバクタムを 0（5%グルコース液），250，500 または 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，4 週間投与（30 分間持続静脈内投与）した。投与は後大静脈に留置したカテーテルを用いて行った。投与容量は 15 mL/kg とした。持続投与終了時と投与後 4 時間に採血して血漿中薬物濃度を測定した。別に動物を追加（8 例/性/群）し，Plaque forming cell（PFC）アッセイを行った。

一般状態観察，体重測定，摂餌量測定，血液学的検査，リンパ球サブセット解析，細胞毒性アッセイ，PFC アッセイ，TK 測定，器官重量測定，剖検および病理組織学的検査を行った。

全ての薬物投与群で持続投与直後および 4 時間後に薬物曝露が確認された（Table 20）。対照群の少数例でごく微量のアビバクタムが検出された。この理由は不明であったが，試験結果の解釈には影響しないと考えられた。

Table 20.　アビバクタムの TK パラメータ（AA82616 試験）

試験日	用量 (mg/kg/日)	投与直後(µg/mL)		投与 4 時間後(µg/mL)	
		Males	Females	Males	Females
0	250	351	365	2	1
	500	793	768	3	2
	1000	1705	1449	6	4
21	250	335	379	2	3
	500	741	764	3	3
	1000	1591	1524	10	5

投与初日を試験 0 日とした。

死亡はみられず，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査に薬物投与による影響はみられなかった。

細胞毒性アッセイおよび PFC アッセイでは免疫機能に影響はみられなかった。イムノフェノタイピングでは，CD3，CD4，CD8，NK 細胞（CD3-/CD161+）あるいは NKT 細胞（CD3+/CD161+）の細胞数は減少しなかった。500 または 1000 mg/kg/日の雄では CD45RA B 細

胞が減少した。PFC アッセイで全体的な B 細胞機能の抑制がみられなかったことから，この変化は毒性学的に意味のある変化ではないと考えた。

器官重量，剖検および病理組織学的検査には投与に関連した変化はみられなかった。

本試験条件下では，すべての用量で免疫機能の抑制はみられなかった。

8.3. 機序に関する試験

アビバクタムの非臨床安全性プロファイルに基づき，毒性発現機序に関する試験は実施していない。

8.4. 依存性試験

アビバクタムは血液脳関門をほとんど通過せず，副次的薬理試験では乱用の可能性は示唆されず，臨床で依存性を示していないことから，依存性試験の必要はないと判断した。

8.5. 代謝物に関する試験

ラット，ウサギおよびイヌにおいてアビバクタムは主に尿中に未変化体として排泄される（CTD 2.6.4）。また，in vitro 試験では代謝物はほとんど検出されず，ヒトにおいて血中代謝物は検出されてなかったことから，代謝物に関する試験は実施していない。

8.6. 不純物に関する試験

ICH Q3B(R2)で安全性確認が要求されている不純物については，すべて適切に評価・確認を行った（CTD 2.3.S.3）。毒性試験に使用されてきたアビバクタムのバッチと不純物のプロファイルが異なる新しいバッチのアビバクタムについて，追加の in vitro 染色体異常試験を実施した（31872MLH 試験，4.1.4 項）。

8.6.1. アビバクタム：細菌を用いた復帰突然変異試験

（31873 MMO 試験［参照番号 NXL104/DS0019］，概要表 2.6.7.17.6）

毒性試験に使用されてきたアビバクタムのバッチと不純物のプロファイルが異なる新しいバッチのアビバクタムについて細菌を用いた復帰突然変異試験を実施した。

Salmonella typhimurium（TA98，TA100，TA102，TA1535，TA1537）を用い，代謝活性化系（Aroclor 誘導ラット肝 S9）の存在下および非存在下で，アビバクタムの復帰突然変異誘発性の有無を検討した。被験物質は注射用水で調製した。溶媒（陰性対照）は注射用水を用いた。陽性対照には sodium azide，9-aminoacridine，mitomycin C，2-anthramine および 2-nitrofluorene を用いた。アビバクタムは Ames テストの菌株に対して殺菌作用を示した。評価した最高濃度は 125 µg/プレートであった。

代謝活性化の有無にかかわらず，アビバクタムは細胞毒性を示す濃度（125 µg/プレート）まで変異原性を示さなかった。

8.6.2. AZ13591372：細菌を用いた復帰突然変異試験

（2814BV 試験，概要表 2.6.7.17.6）

AZ13591372 はアビバクタムに含まれる不純物であり，　　*不純物A　　．
として知られている。

Salmonella typhimurium（TA98，TA100，TA1535，TA1537）および *Escherichia coli*（WP2 uvrA pKM101）を用い，代謝活性化系（Aroclor 誘導ラット肝 S9）の存在下および非存在下で，AZ13591372 の復帰突然変異誘発性の有無を検討した。0.16～5000 µg/プレートの濃度となるように調製し，プレート法で実施した。

代謝活性化の有無にかかわらずすべての菌種において，5000 µg/プレートで細胞毒性が認められ，また，復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上のように，AZ13591372 は，*Salmonella typhimurium* および *Escherichia coli* を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さなかった。

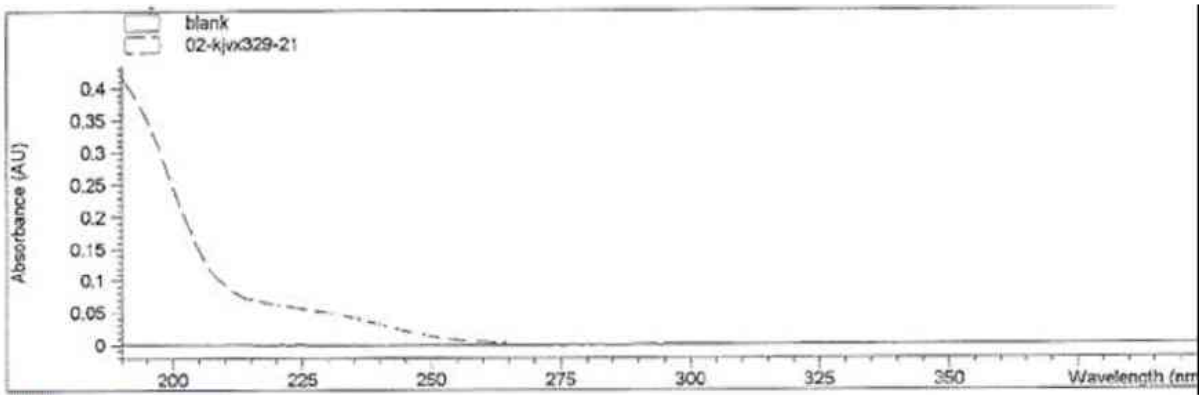
8.7. その他の試験

8.7.1. 光毒性

8.7.1.1. アビバクタム：光毒性評価

アビバクタムは光毒性を惹起する波長において光の吸収を示さなかった。

Figure 1.　アビバクタムの紫外線（UV）吸収スペクトラム



8.7.1.2. アビバクタム：培養マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）を用いたニュートラルレッド取り込み光毒性試験

（8214776 試験［参照番号 NXL104/DS0039］，概要表 2.6.7.17.7）

アビバクタムは光毒性を惹起する波長において光の吸収を示さなかったことから，さらなる評価は不要と考えたが，光毒性を示さないことを確認する目的で Balb/c 3T3 細胞を用いた in vitro 光毒性試験を実施した。

培養マウス線維芽（Balb/c 3T3）細胞を用いてニュートラルレッドの取り込みを指標にアビバクタムの光毒性を検討した。Balb/c 3T3 細胞を 96 ウェルマイクロプレートに播種し，0.316～1000 µg/mL で試験を行った。一方のプレートは被験物質を含む培養液を UVA 照射前に 37±1°C

で 1 時間処理後，UVA を照射（5 J/cm^2）し，別のプレートは照射せず暗室に放置した。その後培養しニュートラルレッドの取り込みにより細胞毒性を評価した。

UVA 照射の有無に関わらず，アビバクタムは Balb/c 3T3 細胞の生存率をほとんど減少させなかった。また，UVA 照射したときの細胞の生存曲線は非照射の場合と同等で，ニュートラルレッド取り込みも両者で差はみられなかった。最高濃度（1000 µg/mL）での細胞生存率は 50%超であり，その結果，50%細胞増殖抑制濃度（IC_{50}）および Photo irritation factor（PIF）は算出できなかった。以上のように，本試験条件下ではアビバクタムは光毒性を示さなかった。

8.7.2. アビバクタム：溶血性試験

（259739 試験［参照番号 NXL104/DS0015］，概要表 2.6.7.17.7）

アビバクタムがヒト血液に対して溶血を生じるか否かを検討するために in vitro 試験を行った。アビバクタム 0（5%グルコース液），5，20 mg/mL またはアビバクタム 5 mg/mL+セフタジジム 20 mg/mL をヒト全血と混合し，1 時間後に溶血を評価した。

アビバクタム 5 および 20 mg/mL ならびにアビバクタム 5 mg/mL+セフタジジム 20 mg/mL は溶血を示さなかった（溶血指数はいずれも 2 未満）。一方，陽性対照のサポニンは高度の溶血を示した（溶血指数は 76）。

8.7.3. 無処置の幼若 Sprague Dawley ラットを用いた腎臓に関する検討試験

（3405KR 試験，概要表 2.6.7.17.7）

生後 7，22 および 50 日の幼若 Crl: CD (SD) Sprague Dawley ラットに生じる可能性のある腎臓の嚢胞の発現頻度およびその特徴を病理組織学的に評価することを目的として本試験を実施した。体重測定および尿検査を行い，生後 7，22 および 50 日に各 15 匹/性を剖検し，腎臓重量測定，腎臓の病理組織学的検査を行った。選択した動物について，免疫組織化学染色（CD-31，サイトケラチン，smooth muscle actin）および Masson trichrome 染色を行った。

生後 7 日剖検の動物には腎皮質の嚢胞はみられなかった。生後 22 および 50 日剖検の動物では約 30%の動物に腎皮質の嚢胞がみられた。免疫組織化学染色では嚢胞は元の上皮細胞で裏打ちされており，時に嚢胞周囲の線維化あるいは平滑筋を伴う拡張した管腔構造を示した。尿の比重および浸透圧は生後 7 日から 22 日に上昇したが，その後生後 50 日まで変化はなかった。この変化は幼若ラットではこの日齢で腎臓の尿濃縮能力が発達することに一致していた。

8.7.4. 新生児ラットにおける腎嚢胞の 14 日間投与検討試験

（20026123 試験［参照番号 3458KR］，概要表 2.6.7.17.7）

溶媒を新生児 Crl: CD (SD) Sprague Dawley ラットに生後 7～21 日に静脈内投与したときの腎嚢胞の発現頻度を評価することを目的として本試験を実施した。

Sprague Dawley ラット（15 例/性/群）に無処置（1 群），L アルギニン 35.5 mg/mL（溶媒：0.9%塩化ナトリウム）（2 群），0.9%塩化ナトリウム（3 群）および L アルギニン投与群と同じ浸透圧の 5%塩化ナトリウムの群（4 群）を設け，1 日 1 回，生後 7～21 日に尾静脈内ボーラス投与した。投与容量は 5 mL/kg とした。

一般状態観察，体重測定，血液生化学的検査，腎臓重量（左右合算）測定，剖検および病理組織学的検査を行った。免疫組織化学染色（CD-31，サイトケラチン，smooth muscle actin）および Masson trichrome 染色を行った。

死亡はみられなかった。L アルギニン 35.5 mg/mL 投与では投与部位反応（腫脹，変色，皮膚の剥離，痂皮形成）が主にみられた。体重，体重増加量，血液生化学的検査，腎臓重量に影響はみられなかった。剖検では 2/143 例（1 群雌の 1 例の両腎，4 群雄の 1 例の右腎）に多数の液体貯留した嚢胞がみられた。

病理組織学的な腎嚢胞の発現頻度は一定ではなく，無処置動物と比較しても特定の溶媒が腎嚢胞の発生頻度上昇に関連しなかった。両性での発現頻度は 14%～24%であった。また，試験に組み入れなかった新生児（雄 11 匹，雌 12 匹）における嚢胞の発現率は 23%であった。免疫組織化学染色では嚢胞は元々存在した上皮細胞であった。

8.7.5. セフタロリンフォサミル（セフタロリンのプロドラッグ）およびアビバクタム：ラットを用いた 1 ヵ月間静脈内投与および 2 週間回復性試験

（[redacted]-3786 試験［参照番号 CXL-TX-02］，概要表 2.6.7.17.7）

別の開発プログラムの一環として，ラットを用いてセフタロリンフォサミル（抗感染症薬）との 1 ヵ月間併用静脈内投与でのアビバクタムの試験が実施された。

Sprague Dawley ラット（15 例/性/群）に 0（生理食塩液），アビバクタム 200 mg/kg/日，セフタロリンフォサミル 200 mg/kg/日，50/50（アビバクタム/セフタロリンフォサミル），100/100（アビバクタム/セフタロリンフォサミル），200/200（アビバクタム/セフタロリンフォサミル）mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，28 日間，後大静脈から投与（60 分間持続静脈内投与）した。投与容量は 10 mL/kg とした。5 例/性/群について 2 週間の回復性試験を実施した。TK 測定用のサテライト群を設け，試験 1 および 28 日に採血した。

アビバクタム投与に関連する影響は認められなかった。

8.7.6. セフタロリンフォサミルおよびアビバクタム：カニクイザルを用いた 1 ヵ月間静脈内投与および 2 週間回復性試験

（30233 試験［参照番号 CXL-TX-03］，概要表 2.6.7.17.7）

別の開発プログラムの一環として，サルを用いてセフタロリンフォサミルとの 1 ヵ月間併用静脈内投与でのアビバクタムの試験が実施された。

カニクイザル（3 または 5 例/性/群）に 0（生理食塩液），アビバクタム 100 mg/kg/日，セフタロリンフォサミル 100 mg/kg/日，20/20（アビバクタム/セフタロリンフォサミル），50/50（アビバクタム/セフタロリンフォサミル），100/100（アビバクタム/セフタロリンフォサミル）mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，28 日間，後大静脈から投与（60 分間持続静脈内投与）した。投与容量は 5 mL/kg とした。対照群および 100/100 mg/kg/日（アビバクタム/セフタロリンフォサミル）mg/kg/日（2 例/性/群）について 2 週間の回復性試験を実施した。TK 測定用のサテライト群を設け，試験 1 および 28 日に採血した。

アビバクタム投与に関連する影響は認められなかった。

8.7.7. アズトレオナムおよびアビバクタム：ラットを用いた 1 ヵ月間静脈内投与および 12 週間回復性試験

（612242 試験［参照番号 3700AR］，概要表 2.6.7.17.7）

別の開発プログラムの一環として，ラットを用いてアズトレオナム（抗感染症薬）との 1 ヵ月間併用静脈内投与でのアビバクタムの試験が実施された。

Sprague Dawley ラット（10 または 15 例/性/群）に雄には 0（生理食塩液），アズトレオナム 1000 mg/kg/日，アビバクタム 400 mg/kg/日，750/300（アズトレオナム/アビバクタム），1000/400（アズトレオナム/アビバクタム）mg/kg/日の用量で，雌には 0（生理食塩液），アズトレオナム 1500 mg/kg/日，アビバクタム 600 mg/kg/日，750/300（アズトレオナム/アビバクタム），1500/600（アズトレオナム/アビバクタム）mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，28 日間，後大静脈から投与（30 分間持続静脈内投与）した。対照群および併用投与の高用量群（5 例/性/群）について 12 週間の回復性試験を実施した。TK 測定用のサテライト群を設けた。

アビバクタム投与に関連する影響は認められなかった。

9. 考察

アビバクタムについてラットおよびイヌを用いた最長 3 ヵ月までの毒性試験，安全性薬理試験、遺伝毒性試験，ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験，免疫毒性試験，局所刺激性試験および in vitro 光毒性試験を実施した。

セフタジジムは十分に確立された非臨床および臨床での安全性プロファイルをもつ市販の β-ラクタム系抗生物質である。セフタジジムの非臨床試験については Capel-Edwards ら[1] が報告している。セフタジジムの知見があること，およびアビバクタムに関する非臨床での安全性上の懸念がないことから，セフタジジムおよびアビバクタムを併用した遺伝毒性試験および生殖発生毒性試験は実施しなかったが，ICH M3(R2)ガイドラインに従い，臨床で予定している比率を用いて併用での一般毒性試験を実施した。

セフタジジムのラットを用いた反復投与毒性試験では肝臓および腎臓の重量増加ならびに軽度の貧血がみられた。非常に高用量（8 g/kg/日）では腎毒性がみられた。セフタジジムのイヌを用いた反復投与毒性試験では最高 540 mg/kg/日まで毒性は認められなかった[1]。

アビバクタムを単独で 30 分間持続静脈内投与したラットまたはイヌを用いた最長 3 ヵ月間の反復投与試験では忍容性がみられた。尾静脈内投与した場合には，投与部位の局所反応を除いては標的臓器はなかった。ラットおよびイヌを用いたセフタジジムとアビバクタムの 1 ヵ月間併用投与試験では，セフタジジムとアビバクタムの投与量比は臨床で予定している 4:1 とした。投与部位の局所反応を除いては，アビバクタムの投与がセフタジジムの毒性を増強することはなかった。

セフタジジムのラット試験では非常に高用量で腎毒性がみられた[1]。しかしながら，成熟動物へのアビバクタム単独投与で同様の腎の所見はみられず，ラットおよびイヌへのセフタジジムとアビバクタムの併用投与でも腎臓に所見はみられなかった。

アビバクタム 500 mg/kg/日以上をラットに尾静脈から投与したとき，投与部位に忍容性が認められなかった。ラット 4 週間投与試験の高用量（1200 mg/kg/日）の雄ではこの所見が重篤となり早期安楽殺を行った。イヌ 4 週間投与試験の投与部位でも軽微な刺激性がみられた。アビバクタムをカテーテルを用いて静脈内投与した場合にはこれらの所見はみられなかった。セフタジジムを尾静脈から持続投与した場合にも局所の不耐性がみられた。これらの所見の病変の程度はセフタジジムとアビバクタムの併用で増悪した。

アビバクタム単独またはセフタジジムとアビバクタムの併用で末梢静脈内投与したすべての試験およびウサギの局所刺激性試験では，5%グルコース液を溶媒として投与液を調製した。アビバクタム単独投与またはセフタジジムとの併用での単回静脈内投与または静脈周囲投与では血腫およびごく軽微な紅斑が認められた。静脈内投与での紅斑を除いては，これらの所見は溶媒対照群でもみられた。

雄ラットの受胎能試験およびラット 13 週間投与試験で一般状態の悪化のため，死亡または早期安楽殺がみられた。これらの試験ではアビバクタムを外科的に留置したカテーテルを用いてアビバクタムを投与した。このラット 13 週間投与試験では死亡例あるいは早期安楽殺例が対照群を含めたすべての群でみられ，投与手技に関連したものと考えられた。ほとんどの場合，投与期間中にカテーテルに沿った，または腹腔内の埋設部位での硬結，腫瘤または腫脹がみられ，剖検時には注射部位の硬結が，病理組織学的検査では膿瘍が認められた。死亡動物から採取した微生物学的検査用の試料からは Pseudomonas aeruginosa および Stahpylococcus lentus が検出された。これらの動物で一般状態が悪化した原因は微生物感染によるものと考えられた。雄ラットの受胎能試験の対照群では死亡がみられなかったものの，死亡に用量依存性はみられず一般状態の変化もラット 13 週間投与試験と同様であったことから，これら両試験でみられた死亡は投与手技に関連するものであり，アビバクタムには関連しないと考えた。また，両試験とも試験の目的を達成するのに十分な動物が生存したと考えられた。

ラットおよびイヌの 4 週間投与試験ではセフタジジムおよびアビバクタムの定常状態での PK が評価された。ラットではアビバクタムの C_{max} および AUC はセフタジジムの有無に関わらずほぼ同等の値であった。イヌではセフタジジム単独あるいはアビバクタムとの併用投与時のセフタジジムの C_{max} および AUC に違いはみられなかった。これらのことから，非臨床の動物種においてはセフタジジムもアビバクタムも他方の曝露を変化させることはないことが示された。

複数の非臨床試験で対照群の動物の血漿からアビバクタムが検出されたが，ほとんどの場合，ごく少数の試料にみられたのみであった。コンタミネーションの原因を調査したが，原因は不明であった。しかしながら，その値はアビバクタム投与群の値よりも十分に低く，誤投与された証拠もなかったことから，すべての場合において試験の実施や結果の解釈には影響しないと考えられた。

セフタジジムは遺伝毒性陰性であった[1,2]。アビバクタムは細菌を用いた復帰突然変異試験，ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験，マウスリンパ腫細胞を用いた in vitro 小核試験において遺伝毒性が陰性であった。ラットの in vivo 小核試験でアビバクタム 2000 mg/kg/日を静脈内投与したとき小核発生頻度を上昇させなかった。

ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験では代謝活性化系非存在下で 44 時間培養したとき，アビバクタムは染色体異常が有意に増加したが，2 回目の試験では染色体異常は誘発されず，当初の結果は生物学的意義の低い変化と考えられた。

マウスおよびラットを用いたセフタジジムの生殖発生毒性試験では受胎能および胎児への影響はみられなかった[1,2]。アビバクタムの雄ラットを用いた受胎能試験では，性腺機能，交配行動または受胎能に対する影響はみられなかった。アビバクタムの雌ラットを用いた受胎能試験では交配行動または受胎能に対する影響はみられなかったが，妊娠初期への用量依存的な影響（500 mg/kg/日以上での着床前胚損失率および着床後胚損失率のわずかな増加とそれに伴う生存胚数のわずかな低下）がみられた。ラットの胚・胎児発生に関する試験では，アビバクタムを最高 1000 mg/kg/日まで投与しても胚・胎児発生に影響はみられなかった。ウサギの胚・胎児発生に関する試験では，300 mg/kg/日以上で着床後胚損失率のわずかな上昇および化骨遅延を伴う胎児体重の減少がみられたことから胚・胎児発達に関する NOAEL は 100 mg/kg/日と考えられた。

ラットを用いた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では，雌ラットにアビバクタムを 120，450 または 825 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 20 日まで投与したところ，出生児の成長や生存率等の主要なパラメータに影響はみられなかった。F1 動物では 450 および 825 mg/kg/日で尿管と腎盂の拡張の用量依存的な発現頻度増加がみられたが，腎臓の実質に病理組織学的変化はみられなかった。腎盂拡張の発現頻度は対照群で 1.5%，825 mg/kg/日で 6.9%であった。腎盂拡張の回復性はみられなかったが，尿管拡張は成熟直前にはみられなかった。本所見の発現頻度は背景データよりも高かったが，腎臓の他の部位には関連した変性がみられず，出生児の発達にも影響がみられなかったことから毒性学的に意味のある変化だとは考えなかった。授乳中の出生児におけるアビバクタムの曝露量は母獣に比べて非常に低かったことから，これらの所見は出生後ではなく，出生前のアビバクタム曝露に関連する可能性が高いと考えられた。さらに，ラットまたはウサギを用いた胚・胎児発生に関する複数の試験で同様の所見がみられなかったことから，これは，妊娠後期の母親へのアビバクタム曝露の結果である可能性があり，おそらく未熟な（胎児の）腎臓によるアビバクタムの排泄に関連している可能性があることが示唆された。

幼若動物を用いた試験では，50/13，150/38 または 455/115 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）の用量で生後 7～20 日まで 1 日 1 回，14 日間尾静脈内ボーラス投与した。セフタジジムとアビバクタムの投与量比は臨床で予定している 4:1 とした。アビバクタムおよびセフタジジムの生後 20 日における曝露量は生後 7 日に比し減少した。アビバクタムおよびセフタジジムは主に尿から排泄される。これらの幼若動物試験における試験期間中の曝露の減少は，これら授乳中ラットの腎機能が投与期間中に成熟するのに伴い，化合物の腎クリアランスが増加したことを反映していると考えられる。腎皮質の嚢胞が剖検および病理組織学的検査でみられ，5 週間の回復期間終了時にも認められた。嚢胞は皮質の一部のみにみられたが，動物の一般状態，体重増加量，臨床病理検査あるいは器官重量に影響を与えなかった。腎臓に関する検討試験により，当該所見の発現頻度は幼若動物試験の間で様々であることが示された。また，授乳中のラットにセフタジジムとアビバクタムを 14 日間併用投与すると腎皮質嚢胞の発生率が増加する可能性があるという結論が得られた。腎皮質嚢胞は背景所見として腎臓が発達中の Sprague Dawley ラットで一般的にみられることが知られているが，通常の毒性試験に用いられる試験開始時週

齢（10 週齢）の動物ではみられないことから，この自然発生性の嚢胞は形態学的変化をほとんどまたは全く生じずに消失することが示唆された。また，回復期間終了後（生後 56 日）に対照群および薬物投与群の両方で皮質尿細管周囲の線維化が認められ，嚢胞が消失しても機能的に影響を及ぼさない程度の皮質の変化が残存する可能性が示唆された。455/115 mg/kg/日の雌雄で肝臓および脾臓の髄外造血の発現頻度がわずかに増加したが，回復性が確認された。NOAEL は 455/115 mg/kg/日（セフタジジム/アビバクタム）と考えられた。

Sprague Dawley ラットにアビバクタムを 250，500 または 1000 mg/kg/日の用量で 4 週間投与（30 分間持続静脈内投与）した免疫毒性試験ではどの用量においても免疫機能に影響はみられなかった。すなわち，KLH IgM の値は対照群およびアビバクタム投与群で同様であり，薬物投与に関連した病理組織学的所見もみられなかった。In vitro 光毒性試験では 1000 µg/mL まで光毒性を示さなかった。ヒト全血を用いた in vitro 溶血性試験ではアビバクタム 5 および 20 mg/mL ならびにアビバクタム 5 mg/mL+セフタジジム 20 mg/mL は溶血を示さなかった（溶血指数はいずれも 2 未満）。

重要な試験（反復投与毒性試験）および生殖発生毒性試験の NOAEL における定常状態でのアビバクタムの曝露量とヒトに 8 時間毎（q8h）に 500 mg 投与したときの曝露量比を Table 21 に示す。NOAEL での安全域は AUC で 2～27 倍，C_{max} で 21～201 倍であった。ヒトでの血漿蛋白結合率は 8.2%である。非臨床動物種では濃度依存的な蛋白結合がみられ，毒性試験でみられた血漿薬物濃度での血漿蛋白結合率ではラットで 1.4%，イヌで 2.1%であった。このようにアビバクタムの血漿蛋白への結合はわずかであるため，血漿蛋白結合率での補正の影響はほとんどなく，また非結合型分率はヒトに比して非臨床動物種で高いため，安全域の算出には保守的な考え方に基づき，総濃度を使用することが適切であると考えた。

成熟動物におけるセフタジジムとアビバクタムの組み合わせの評価では，最も高用量の組み合わせのときのセフタジジムの総 C_{max} はヒトにセフタジジム 2000 mg q8h 投与したときの約 13 倍（ラット）および 27 倍（イヌ）であり，総 AUC は 1 倍（ラット）および 3 倍（イヌ）であった。

Table 21. 動物試験の NOAEL でのアビバクタムのヒト曝露量に対する曝露量比

毒性試験	NOAEL (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg•h/mL)	曝露量比 C_{max}	曝露量比 AUC
ラット 4 週間投与試験	500（雌）	751	551	50	4
	1000（雄）	1659	1051	111	8
イヌ 4 週間投与試験	1000	3016	3414	201	27
ラット 13 週間投与試験	250	362	358	24	3
イヌ 13 週間投与試験	250	535	701	36	6
ラット胚・胎児発生に関する試験	500*	1460	1004	97	8
ウサギ胚・胎児発生に関する試験	100	308	272	21	2
雌ラットを用いた受胎能試験	250	ND	ND	-	-
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	825	1510**	1250**	101	10
雄ラットを用いた受胎能試験	1000	ND	ND	-	-

ND：測定せず
特記しない限り C_{max} および AUC は雌雄合算の値。
*1000 mg/kg の妊娠 19 日の血漿中濃度が低かったため，NOAEL として 500 mg/kg の値を用いた。
**本試験では TK データがないため，用量設定試験の値を示す。
データは総濃度で示す（タンパク結合率での補正は実施せず）。
安全域はアビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg を 8 時間に 1 回，120 分持続投与した健常人（日本人）でのデータ（D4280C00010 試験）に基づき算出した。毒性試験の AUC はヒトの $AUC_{(0\text{-}tau)}$を 3 倍して比較した（AUC 127 μg•h/mL，C_{max} 15 μg/mL）。

主な試験における所見と曝露量のまとめを Table 22，Table 23 および Table 24 に示す。

9.1. 主な試験における所見と曝露量

Table 22.　アビバクタムの反復投与毒性試験のまとめ

試験番号/試験	動物種	用量	結果	NOAEL での曝露量比			
				C_{max} (μg/mL)	曝露量比	AUC (μg•h/mL)	曝露量比
30052 TSR 4 週間静脈内投与および 2 週間回復性試験	Sprague Dawley ラット	0, 167, 500, 1000 mg/kg/日（雌雄）, 1200 mg/kg/日（雄）	1200 mg/kg/日の雄では尾の病変のため試験 16 日に安楽殺した。500 mg/kg/日以上では注射部位に忍容性が認められなかった。1200 mg/kg/日の雄および 1000 mg/kg/日の雌で体重増加量の減少がみられた。投与に関連した病理組織学的所見が投与部位にのみみられた。投与部位で影響がみられたことから，NOEL は 167 mg/kg/日と考えられた。また，全身毒性について，NOAEL は雄で 1000 mg/kg/日，雌で 500 mg/kg/日と考えられた。	751（雌） 1659（雄）	50 111	551（雌） 1051（雄）	4 8
AA39561 13 週間静脈内投与および 4 週間回復性試験	Sprague Dawley ラット	0, 65, 125, 250 mg/kg/日	持続投与の手技によるものと考えられる一般状態の悪化およびそれに伴う死亡例あるいは早期安楽殺例が対照群を含め全群でみられた。薬物に関連した所見はなかった。NOAEL は 250 mg/kg/日と考えられた。	362	24	358	3
30054 TSC 28 日間静脈内投与および 14 日間回復性試験	イヌ	0, 250, 500, 1000 mg/kg/日	1000 mg/kg/日で投与部位のみに病理組織学的所見がみられた。500 および 1000 mg/kg/日で嘔吐が散発的にみられた。投与部位の所見に基づき NOEL は 500 mg/kg/日，全身毒性についての NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。	3016	201	3414	27
AA39562 13 週間静脈内投与および 4 週間回復性試験	イヌ	0, 65, 125, 250 mg/kg/日	125 および 250 mg/kg/日で体重増加量の減少が認められた。NOAEL は 250 mg/kg/日と考えられた。	535	36	701	6

特記しない限り C_{max} および AUC は雌雄合算の値。
データは総濃度で示す（タンパク結合率での補正は実施せず）。
安全域はアビバクタム 500 mg を 8 時間に 1 回，120 分持続投与した健常人（日本人）でのデータ（D4280C00010 試験）に基づき算出した。
毒性試験の AUC はヒトの AUC(0-tau)を 3 倍して比較した（AUC 127 μg•h/mL，C_{max} 15 μg/mL）。

Table 23.　アビバクタムおよびセフタジジム併用の反復投与毒性試験のまとめ

試験番号/試験	動物種	用量	結果	アビバクタム*				セフタジジム*			
				C_{max} (µg/mL)	曝露量比	AUC (µg•h/mL)	曝露量比	C_{max} (µg/mL)	曝露量比	AUC (µg•h/mL)	曝露量比
30900 TSR 4 週間静脈内併用投与試験	Sprague Dawley ラット	0, 500 AVI, 2000 CAZ, 666/167 CAZ/AVI, 2000/500 CAZ/AVI	尾の病変が全ての投与群でみられた。セフタジジム 2000 mg/kg/日を投与（単独投与および併用投与）した動物は注射部位に忍容性が認められなかったことから，試験 15 日に剖検した。セフタジジム 2000 mg/kg/日（単独投与および併用投与）では，体重増加量および摂餌量の減少がみられた。投与に関連した病理組織学的所見が投与部位にのみみられた。投与部位での所見を除いては，アビバクタムはセフタジジムの毒性を増強させなかった。	439	29	335	3	1455	13	1239	1
30901 TSC 4 週間静脈内併用投与試験	イヌ	0, 1000 CAZ, 500/125 CAZ/AVI, 1000/250 CAZ/AVI	用量依存的な嘔吐，流涎およびコレステロール，トリグリセリドの増加がみられ，セフタジジムに関連した変化と考えられた。セフタジジム 1000 mg/kg/日（単独あるいはアビバクタム併用投与）で肝臓重量の増加がみられ，ごく軽微～軽微の小葉中心性肝細胞肥大と関連していた。アビバクタムはセフタジジムの毒性を増強させなかった。	657	44	662	5	3018	27	3166	3

CAZ：セフタジジム，AVI：アビバクタム
*TK データは併用投与の高用量での総濃度で示す。
データは総濃度で示す（タンパク結合率での補正は実施せず）。
安全域はアビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg を 8 時間に 1 回，120 分持続投与した健常人（日本人）でのデータ（D4280C00010 試験）に基づき算出した。毒性試験の AUC はヒトの AUC(0-tau)を 3 倍して比較した（アビバクタム：AUC 127 µg•h/mL，C_{max} 15 µg/mL，セフタジジム：AUC 1045 µg•h/L，C_{max} 113 µg/L）。

Table 24. アビバクタムの生殖発生毒性試験のまとめ

試験番号/試験	動物種	用量	結果	NOAEL での曝露量比			
				C_{max} (μg/mL)	曝露量比	AUC (μg•h/mL)	曝露量比
AA39559 雌ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験	Sprague Dawley ラット	0, 250, 500, 1000 mg/kg/日	発情周期，交配所要日数，妊娠率に影響はみられなかった。投与群では着床前胚損失率および着床後胚損失率が用量依存的にわずかに増加したが，250 mg/kg/日では生存胚数に影響はみられなかった。NOAEL は 250 mg/kg/日と考えられた。	ND		ND	
AA39554 胚・胎児発生に関する試験	Sprague Dawley ラット	0, 250, 500, 1000 mg/kg/日	500 mg/kg/日以上で体重増加量および摂餌量の減少が認められた。胎児には影響が認められなかった。高用量では妊娠 19 日の血漿中薬物濃度が低かった。	1460	97	1004	8
AA39552 胚・胎児発生に関する試験	New Zealand White ウサギ	0, 100, 300, 1000 mg/kg/日	1000 mg/kg/日で投与部位の不耐性がみられた。投与群で着色尿の発現頻度の増加ならびに糞量，体重増加量および摂餌量の減少がみられた。1000 mg/kg/日で着床後胚損失率のわずかな上昇，300 および 1000 mg/kg/日では化骨遅延を伴う胎児体重の減少がみられた。胚・胎児発達に関する NOAEL は 100 mg/kg/日と考えられた。	308	21	272	2
AB04834 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	Sprague Dawley ラット	0, 120, 450, 825 mg/kg/日	出生児の成長や生存率等の主要なパラメータに影響はみられなかった。尿管と腎盂の拡張の用量依存的な発現頻度増加がみられたが，腎臓の実質に病理組織学的変化はみられなかった。腎盂拡張の発現頻度は対照群で 1.5%，825 mg/kg/日で 6.9%であった。腎盂拡張の回復性はみられなかったが，尿管拡張は成熟直前にはみられなかった。用量設定試験で乳汁中および出生児にアビバクタムが検出されたが，授乳中の出生児（生後 7 日）におけるアビバクタムの曝露量は母獣に比べて非常に低かった。腎臓の所見は出生後ではなく，出生前のアビバクタム曝露に関連する可能性が高いと考えられた。腎臓の所見に関する NOEL は 120 mg/kg/日，F1 動物の発生および生殖能に関する NOAEL は 825 mg/kg/日と判断した。	1510*	101	1250*	10

AA39555 雄ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験	Sprague Dawley ラット 0, 250, 500, 1000 mg/kg/日	死亡がみられたが，用量依存性はみられなかった。薬物投与との関連性も考えられたが，13 週間投与毒性試験の結果から死因は投与手技によるものと考えられた。すべての群でカニューレ留置部位に局所の不耐性および体重増加量のわずかな減少がみられた。剖検では呼吸器，肝臓，膵臓および尿生殖器系の所見が主に死亡動物でみられた。性腺機能，交配行動および生殖能に関する NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。	ND	ND

ND：測定せず　*TK データは用量設定試験（AB04833 試験）の成績を用いた
データは総濃度で示す（タンパク結合率での補正は実施せず）。
安全域はアビバクタム 500 mg を 8 時間に 1 回，120 分持続投与した健常人（日本人）でのデータ（D4280C00010 試験）に基づき算出した。
毒性試験の AUC はヒトの AUC(0-tau)を 3 倍して比較した（AUC 127 μg•h/mL，C_{max} 15 μg/mL）。

10. 結論

セフタジジムは十分に確立された非臨床および臨床での安全性プロファイルをもつ市販のβ-ラクタム系抗生物質である。セフタジジムの承認申請時の非臨床試験については Capel-Edwards ら[1] が報告している。

アビバクタムは尾静脈内投与したときに投与部位に忍容性が認められなかったことを除いては，非臨床動物種で忍容性がみられ，成熟動物において標的臓器毒性はみられなかった。アビバクタムをカテーテルを用いて静脈内投与した場合には局所の忍容性の問題はなかった。

ラットおよびイヌを用いたセフタジジムとアビバクタムの 1 ヵ月間併用投与試験では，セフタジジムとアビバクタムの投与量比は臨床で予定している 4:1 とした。投与部位に忍容性が認められなかったことを除いては，アビバクタムの投与がセフタジジムの毒性を増強することはなかった。

以上のように，アビバクタムおよびセフタジジムとアビバクタムの併用投与による非臨床安全性試験の成績は複雑性腹腔内感染症，複雑性尿路感染症，人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎および治療の選択肢が限られている患者におけるグラム陰性好気性菌による感染症に対するセフタジジムとアビバクタムの併用静脈内投与の妥当性を裏付けているものと考える。

11. 図表

本文中に記載した。

参考文献

[1] Capel-Edwards, K, Losty, CR, Tucker, ML and Pratt, DAH. Pre-clinical safety evaluation of ceftazidime. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1981, 8, Suppl B, 237-239.

[2] Fortaz® (ceftazidime for injection) prescribing information, July 2017.

TABLE OF CONTENTS

2.6.7.1 TOXICOLOGY: OVERVIEW 2
2.6.7.2 TOXICOKINETICS: OVERVIEW OF TOXICOKINETICS STUDIES 10
2.6.7.3 TOXICOKINETICS: OVERVIEW OF TOXICOKINETICS DATA 12
2.6.7.4 TOXICOLOGY: DRUG SUBSTANCE 20
2.6.7.5 SINGLE-DOSE TOXICITY 25
2.6.7.6 REPEAT-DOSE TOXICITY: NONPIVOTAL STUDIES 27
2.6.7.7A REPEAT-DOSE TOXICITY 29
2.6.7.7B REPEAT-DOSE TOXICITY 34
2.6.7.7C REPEAT-DOSE TOXICITY 37
2.6.7.7D REPEAT-DOSE TOXICITY 44
2.6.7.7E REPEAT-DOSE TOXICITY 47
2.6.7.7F REPEAT-DOSE TOXICITY 50
2.6.7.7G REPEAT-DOSE TOXICITY 54
2.6.7.8A GENOTOXICITY: IN VITRO 59
2.6.7.8B GENOTOXICITY: IN VITRO 64
2.6.7.8C GENOTOXICITY: IN VITRO 66
2.6.7.8D GENOTOXICITY: IN VITRO 68
2.6.7.8E GENOTOXICITY: IN VITRO 70
2.6.7.8F GENOTOXICITY: IN VITRO 75
2.6.7.9 GENOTOXICITY: IN VIVO 79
2.6.7.10 CARCINOGENICITY 81
2.6.7.11 REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY: NONPIVOTAL STUDIES 82
2.6.7.12A REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION 86
2.6.7.12B REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION 92
2.6.7.13A REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT 95
2.6.7.13B REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT 99
2.6.7.14 REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION 103
2.6.7.15 STUDIES IN JUVENILE ANIMALS 109
2.6.7.16 LOCAL TOLERANCE 113
2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES 114

2.6.7.1 TOXICOLOGY: OVERVIEW

Test Article: Zavicefta

Type of study	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] mg/kg	GLP compliance	Testing facility	Study number (reference number)	Location in CTD
2.6.7.5 Single-dose toxicity								
	Mouse / OF1 ICO:OF1 (IOPS Caw)	Intravenous infusion	Single	0, 2000	Yes	[redacted], France	30574 TAS (NXL104/ DS0006)	4.2.3.1
	Mouse / Crl: CD1(ICR)	Oral (gavage)	Single	0, 2000	Yes	[redacted], France	AA40060 (NXL104/ DS0031)	4.2.3.1
	Rat / Sprague-Dawley Crl CD ® (SD) IGS BR	Intravenous infusion	Single	0, 2000	Yes	[redacted], France	30573 TAR (NXL104/ DS0005)	4.2.3.1
	Rat / Sprague Dawley Crl: OFA SD	Oral (gavage)	Single	0, 2000	Yes	[redacted], France	AA40061 (NXL104/ DS0032)	4.2.3.1
2.6.7.6/7 Repeat-dose toxicity								
	Rat / Sprague-Dawley: Ico: OFA.SD. (IOPS Caw)	Intravenous infusion	7 days	0, 167, 500, 1500	No	[redacted], France	AA21246	4.2.3.2

2.6.7.1 TOXICOLOGY: OVERVIEW

Test Article: Zavicefta

Type of study	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] mg/kg	GLP compliance	Testing facility	Study number (reference number)	Location in CTD
	Rat / Sprague-Dawley, Crl CD® (SD) IGS BR (COBS-VAF®)	Intravenous infusion	4 weeks	0, 167, 500[b], 1000[c], 1200	Yes	[redacted], France	30052 TSR (NXL104/ DS0007)	4.2.3.2
	Rat / Sprague-Dawley: Crl: CD(SD)	Intravenous infusion	13 weeks	0, 65, 125, 250	Yes	[redacted], France	AA39561 (NXL104/ DS0027)	4.2.3.2
Combination with ceftazidime	Rat / Sprague-Dawley, Crl CD® (SD) IGS BR	Intravenous infusion	4 weeks	0, 666/167, 2000/500 CAZ/AVI, 2000 CAZ, 500 AVI	Yes	[redacted], France	30900 TSR (NXL104/ DS0013)	4.2.3.2
	Rat / Sprague-Dawley rats: Crl: OFA.SD	Oral (gavage)	2 weeks	0, 2000	Yes	[redacted], France	AA40062 (NXL104/ DS0033)	4.2.3.2
	Dog / Beagle	Intravenous infusion	MTD: 3 days/dose DRF: 7 days	MTD: 500, 1000, 1500, 2000 DRF: 2000	No	[redacted], France	30053 TSC (NXL104/ DS0001)	4.2.3.2
	Dog / Beagle	Intravenous infusion	28 days	0, 250, 500, 1000	Yes	[redacted], France	30054 TSC (NXL104/ DS0017)	4.2.3.2

2.6.7.1 TOXICOLOGY: OVERVIEW

Test Article: Zavicefta

Type of study	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] mg/kg	GLP compliance	Testing facility	Study number (reference number)	Location in CTD
	Dog / Beagle	Intravenous infusion	13 weeks	0, 65, 125, 250	Yes	[redacted], France	AA39562 (NXL104/ DS0029)	4.2.3.2
Combination with ceftazidime	Dog / Beagle	Intravenous infusion	28 days	0, 500/125, 1000/250 CAZ/AVI, 1000 CAZ	Yes	[redacted], France	30901 TSC (NXL104/ DS0014)	4.2.3.2
2.6.7.8/9 Genotoxicity								
Bacterial reverse mutation assay	*S.typhimurium*	*In vitro*	-	0.78 – 100 µg/plate	Yes	[redacted], France	30484 MMO (NXL104/ DS0002)	4.2.3.3.1
Unscheduled DNA synthesis	Sprague Dawley rat hepatocytes	*In vitro*	-	500, 1000 µg/mL	No	[redacted], France	None	4.2.3.3.1
Unscheduled DNA synthesis	CD®Crl:CD® (SD)BR rat hepatocytes	*In vitro*	-	250 – 2000 µg/mL	No	[redacted], France	DSE 20[redacted]-0649	4.2.3.3.1
Micromethod micronucleus test	L5178Y Mouse Lymphoma cells	*In vitro*	-	700 – 1000 µg/mL	No	[redacted], France	DSE 20[redacted]-0771	4.2.3.3.1
Mammalian chromosome aberration assay	Human lymphocytes	*In vitro*	-	39.06 – 5000 µg/mL	Yes	[redacted], France	30485 MLH (NXL104/ DS0003)	4.2.3.3.1

2.6.7.1 TOXICOLOGY: OVERVIEW

Test Article: Zavicefta

Type of study	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] mg/kg	GLP compliance	Testing facility	Study number (reference number)	Location in CTD
Mammalian chromosome aberration assay	Human lymphocytes	*In vitro*	-	39.06 – 5000 µg/mL	Yes	[redacted], France	31872 MLH (NXL104/ DS0018)	4.2.3.3.1
Bone-marrow micronucleus test	Rat / Sprague-Dawley, Ico: OFA-SD (IOPS Caw)	Intravenous infusion	2 days	500, 1000, 2000	Yes	[redacted], France	30486 MAR (NXL104/ DS0004)	4.2.3.3.2
2.6.7.10 Carcinogenicity	Not applicable[d]							
2.6.7.11-14 Reproductive & development toxicity								
Male fertility and early embryonic development	Rat / Sprague Dawley Crl: OFA (SD)	Intravenous infusion	64/65 days	0, 250, 500, 1000	Yes	[redacted], France	AA39555 (NXL104/ DS0025)	4.2.3.5.1
Female fertility and early embryonic development	Rat / Sprague Dawley Crl: OFA (SD)	Intravenous infusion	From 14 days prior to mating to Day 7 of gestation	0, 250, 500, 1000	Yes	[redacted], France	AA39559 (NXL104/ DS0026)	4.2.3.5.1
MTD determination – pregnant	Rat / Sprague Dawley Crl: OFA (SD)	Intravenous infusion	12 days (Days 6 to 17 of gestation)	0, 250, 500, 1000	No	[redacted], France	AA39553 (NXL104/ DS0020)	4.2.3.5.2

2.6.7.1 TOXICOLOGY: OVERVIEW

Test Article: Zavicefta

Type of study	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] mg/kg	GLP compliance	Testing facility	Study number (reference number)	Location in CTD
Embryofetal development	Rat / Sprague-Dawley: Crl: OFA (SD)	Intravenous infusion	12 days (Days 6 to 17 of gestation)	0, 250, 500, 1000	Yes	[redacted], France	AA39554 (NXL104/ DS0021)	4.2.3.5.2
MTD determination – non-pregnant	Rabbit / New Zealand White Crl: KBL (NZW)	Intravenous infusion	5 days	125, 250, 500, 1000, 2000	No	[redacted], France	AA39550 (NXL104/ DS0022)	4.2.3.5.2
DRF study – pregnant	Rabbit / New Zealand White Crl: KBL (NZW)	Intravenous infusion	14 days (Days 6 to 19 of gestation)	0, 250, 500, 1000	No	[redacted], France	AA39551 (NXL104/ DS0023)	4.2.3.5.2
Embryofetal development	Rabbit / New Zealand White Crl: KBL (NZW)	Intravenous infusion	14 days (Days 6 to 19 of gestation)	0, 100, 300, 1000	Yes	[redacted], France	AA39552 (NXL104/ DS0024)	4.2.3.5.2
Pre- and post-natal development – DRF	Rat / Sprague-Dawley Crl: OFA (SD)	Intravenous infusion	Gestation Day 6 to Post-natal Day 7	0, 120, 450, 825	Yes	[redacted], France	AB04833 (3224WR)	4.2.3.5.3
Pre- and post-natal development	Rat / Sprague-Dawley Crl: OFA (SD)	Intravenous infusion	Gestation Day 6 to Post-natal Day 20	0, 120, 450, 825	Yes	[redacted], France	AB04834 (3225WR)	4.2.3.5.3
2.6.7.15 Studies in juvenile animals								

2.6.7.1 TOXICOLOGY: OVERVIEW

Test Article: Zavicefta

Type of study	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] mg/kg	GLP compliance	Testing facility	Study number (reference number)	Location in CTD
Combination with ceftazidime – DRF	Rat / Sprague-Dawley Crl:CD(SD)	Intravenous injection	14 days (Post-natal Days 7–20)	0, 50/13, 150/38, 455/115 CAZ/AVI	No	[redacted], USA	20040271 (3582DR)	4.2.3.5.4
Combination with ceftazidime	Rat / Sprague-Dawley Crl:CD(SD)	Intravenous injection	14 days (Post-natal Days 7–20)	0, 50/13, 150/38, 455/115 CAZ/AVI	Yes	[redacted], USA	20047213 (3694DR)	4.2.3.5.4
2.6.7.16 Local tolerance								
	Rabbit / New Zealand White	Intravenous and perivenous injection	Single	0, 5, 20 AVI, 20/5 mg/mL CAZ/AVI	Yes	[redacted], France	31394 TAL (NXL104/ DS0016)	4.2.3.6
2.6.7.17 Other toxicity studies								
2.6.7.17.1 Antigenicity	Not applicable[d]							
2.6.7.17.2 Immunotoxicology								
	Rat / Sprague-Dawley: Crl: CD(SD)	Intravenous infusion	4 weeks	0, 250, 500, 1000	Yes	[redacted], France	AA82616 (NXL104/ DS0038)	4.2.3.7.2
2.6.7.17.3 Mechanistic studies	Not applicable[d]							

2.6.7.1 TOXICOLOGY: OVERVIEW

Test Article: Zavicefta

Type of study	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] mg/kg	GLP compliance	Testing facility	Study number (reference number)	Location in CTD
2.6.7.17.4 Dependence	Not applicable[d]							
2.6.7.17.5 Metabolites	Not applicable[d]							
2.6.7.17.6 Impurities								
Bacterial reverse mutation assay (avibactam batch containing impurity)	*S.typhimurium*	*In vitro*	-	0.98 – 125 µg/plate	Yes	[redacted], France	31873 MMO (NXL104/ DS0019)	4.2.3.7.6
Bacterial reverse mutation assay (AZ13591372)	*S.typhimurium* and *E.coli*	*In vitro*	-	0.16 – 5000 µg/plate	Yes	AstraZeneca, UK	2814BV	4.2.3.7.6
2.6.7.17.7 Other studies								
Evaluation of phototoxicity	Balb/c 3T3 fibroblasts	*In vitro*	-	0.316 – 1000 µg/mL	Yes	[redacted], UK	8214776 (NXL104/ DS0039)	4.2.3.7.7
Investigation of haemolytic potential	Human blood	*In vitro*	-	0, 5, 20 AVI, 20/5 mg/mL CAZ/AVI	Yes	[redacted], UK	259739 (NXL104/ DS0015)	4.2.3.7.7
Investigative renal study in naïve juvenile rats	Rat / Crl:CD® (SD)	Animals not dosed	Not applicable	Not applicable	No	AstraZeneca, USA	3405KR	4.2.3.7.7

2.6.7.1 TOXICOLOGY: OVERVIEW

Test Article: Zavicefta

Type of study	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses[a] mg/kg	GLP compliance	Testing facility	Study number (reference number)	Location in CTD
Investigative renal study in neonatal rats	Rat / Crl:CD® (SD)	Intravenous bolus	14 days	Not applicable	No	[redacted], USA	20026123 (3458KR)	4.2.3.7.7
Combination with ceftaroline fosamil	Rat / Crl:CD® (SD) IGS BR	Intravenous infusion	4 weeks	0, <u>200</u> AVI, 50/50, 100/100, <u>200/200</u> AVI/CXL	Yes	[redacted], USA	[redacted]-3786 (CXL-TX-02)	4.2.3.7.7
Combination with ceftaroline fosamil	Cynomolgus monkey	Intravenous infusion	1 month	0, <u>100</u> AVI, 20/20, 50/50, <u>100/100</u> AVI/CXL	Yes	[redacted], Canada	30233 (CXL-TX-03)	4.2.3.7.7
Combination with aztreonam	Rat / Sprague Dawley (Hsd:SD)	Intravenous infusion	1 month	0, 400[c], 600[b] AVI, 750/300, 1000/400[c], 1500/600[b] ATM/AVI	Yes	[redacted], UK	612242 (3700AR)	4.2.3.7.7

MTD = maximum tolerated dose, DRF = dose range finding.
AVI = avibactam, CAZ = ceftazidime, CXL = ceftaroline fosamil, ATM = aztreonam.

[a] Unless otherwise specified, for repeat-dose toxicity studies the highest NOAEL (No Observed Adverse-Effect Level) is underlined.
[b] Females only.
[c] Males only.
[d] Studies not required for the present indication.

2.6.7.2 TOXICOKINETICS: OVERVIEW OF TOXICOKINETICS STUDIES

Test Article: Zavicefta

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
7 day repeat dose	Rat	Intravenous infusion	0, 167, 500 and 1500	No	AA21246	4.2.3.2
4 week repeat dose	Rat	Intravenous infusion	0, 167, 500, 1000 and 1200	Yes	30052 TSR	4.2.3.2
13 week repeat dose	Rat	Intravenous infusion	0, 65, 125 and 250	Yes	AA39561	4.2.3.2
4 week repeat dose in combination with ceftazidime	Rat	Intravenous infusion	0, 666/167 and 2000/500 CAZ/AVI, 2000 CAZ and 500 AVI	Yes	30900 TSR	4.2.3.2
2 week repeat dose	Rat	Oral (gavage)	0 and 2000	Yes	AA40062	4.2.3.2
7 day repeat dose	Dog	Intravenous injection	2000	No	30053 TSC	4.2.3.2
28 day repeat dose	Dog	Intravenous infusion	0, 250, 500 and 1000	Yes	30054 TSC	4.2.3.2
13 week repeat dose	Dog	Intravenous infusion	0, 65, 125 and 250	Yes	AA39562	4.2.3.2
28 day repeat dose in combination with ceftazidime	Dog	Intravenous infusion	0, 500/125 and 1000/250 CAZ/AVI, 1000 CAZ	Yes	30901 TSC	4.2.3.2
Embryofetal development	Rat	Intravenous infusion	0, 250, 500 and 1000	Yes	AA39554	4.2.3.5.2
5 day MTD determination – non-pregnant	Rabbit	Intravenous infusion	125, 250, 500, 1000 and 2000	No	AA39550	4.2.3.5.2

2.6.7.2 TOXICOKINETICS: OVERVIEW OF TOXICOKINETICS STUDIES

Test Article: Zavicefta

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
Embryofetal development	Rabbit	Intravenous infusion	0, 100, 300 and 1000	Yes	AA39552	4.2.3.5.2
Pre- and post-natal development (dose range finding)	Rat	Intravenous infusion	0, 120, 450 and 825	Yes	AB04833	4.2.3.5.3
14 day repeat dose in juvenile animals, in combination with ceftazidime (dose range finding)	Rat	Intravenous injection	0, 50/13, 150/38 and 455/115 CAZ/AVI	No	20040271	4.2.3.5.4
14 day repeat dose in juvenile animals, in combination with ceftazidime	Rat	Intravenous injection	0, 50/13, 150/38 and 455/115 CAZ/AVI	Yes	20047213	4.2.3.5.4
1 month repeat dose in combination with ceftaroline fosamil	Rat	Intravenous infusion	0, 50/50, 100/100 and 200/200 AVI/CXL and 200 AVI	Yes	[redacted]-3786	4.2.3.7.7
1 month repeat dose in combination with ceftaroline fosamil	Monkey	Intravenous infusion	0, 20/20, 50/50 and 100/100 AVI/CXL and 100 AVI	Yes	30233	4.2.3.7.7
1 month repeat dose in combination with aztreonam	Rat	Intravenous infusion	0, 400[a] and 600[b] AVI, 750/300, 1000/400[a] and 1500/600[b] ATM/AVI	Yes	612242	4.2.3.7.7

AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CXL = ceftaroline fosamil; ATM = aztreonam.

[a] Males only.

[b] Females only.

2.6.7.3 TOXICOKINETICS: OVERVIEW OF TOXICOKINETICS DATA

Test Article: Zavicefta

2.6.7.3.1 Comparison of Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human Exposure (AUC) Following Repeated iv Administration of Avibactam

Dose (mg/kg/day)	Total plasma $AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)								
	Rat (male)	Rat (female)	Rabbit (male)	Rabbit (female)	Dog (male)	Dog (female)	Monkey (male)	Monkey (female)	Human
13	16.4 [A] 11.3 [B]	16.4 [A] 11.8 [B]							
20							25.13 [C§]	25.67 [C§]	
25									127 *
38	57.6 [A] 47.1 [B]	53.9 [A] 52.2 [B]							
50	26.39 [D§]	27.67 [D§]					98.53 [C§]	82.62 [C§]	
65	92.5 [E]	76.6 [E]			178 [F]	190 [F]			
100	51.49 [D§]	60.85 [D§]		271.6 [G]			167.5 [C] 127.3 [C§]	160.1 [C] 156.3 [C§]	
115	132 [A] 151 [B]	108 [A] 138 [B]							
120		154 [H]							
125	175 [E]	275 [E]		303.8 [I]	328 [F] 374.2 [J]	377 [F] 333.6 [J]			
167	141.2 [K] 121.0 [L] 93.25 [M§]	138.9 [K] 96.49 [L] 91.84 [M§]							
200	109.8 [D] 124.5 [D§]	131.3 [D] 116.8 [D§]							

2.6.7.3 TOXICOKINETICS: OVERVIEW OF TOXICOKINETICS DATA

Test Article: Zavicefta

2.6.7.3.1 Comparison of Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human Exposure (AUC) Following Repeated iv Administration of Avibactam

Dose (mg/kg/day)	Total plasma $AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)								
	Rat (male)	Rat (female)	Rabbit (male)	Rabbit (female)	Dog (male)	Dog (female)	Monkey (male)	Monkey (female)	Human
250	366 [E]	350 [E] 394.6 [N]		610.8 [I]	635 [F] 721.7 [J] 1134 [O]	767 [F] 603.1 [J] 1018 [O]			
300	671.1 [P§]	697.6 [P§]		877.6 [G]					
400	744.5 [P] 893.9 [P§]								
450		572 [H]							
500	525.1 [K] 483.7 [L] 413.0 [M] 328.8 [M§]	469.2 [K] 550.6 [L] 366.9 [M] 341.4 [M§] 1004 [N]		1906 [I]	2489 [O]	2377 [O]			
600		1217 [P] 1077 [P§]							
825		1250 [H]							
1000	1051 [L]	657.2 [L] 454.0 [N]		3858 [G] 4531 [I]	3696 [O]	3131 [O]			
1200	141.2 [L]								
1500	1628 [K]	1292 [K]							
2000	103.1 [Q]	109.6 [Q]			8508.1 [R]	8672.5 [R]			
2248.7				8388 [I]					

2.6.7.3 TOXICOKINETICS: OVERVIEW OF TOXICOKINETICS DATA

Test Article: Zavicefta

2.6.7.3.1 Comparison of Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human Exposure (AUC) Following Repeated iv Administration of Avibactam

Dose (mg/kg/day)	Total plasma $AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)								
	Rat (male)	Rat (female)	Rabbit (male)	Rabbit (female)	Dog (male)	Dog (female)	Monkey (male)	Monkey (female)	Human

* Human daily dose of 3 x 500 mg equivalent to 25 mg/kg assuming 60 kg subject. Clinical data taken from study D4280C00010.

A 20040271 – 14 day dose range finding study in juvenile animals, dosed in combination with ceftazidime. Data shown for PND 20.

B 20047213 – 14 day study in juvenile animals, dosed in combination with ceftazidime. Data shown for PND 20.

C 30233 – 4 week study: § dosed in combination with ceftaroline fosamil.

D [redacted]-3786 – 4 week study: § dosed in combination with ceftaroline fosamil.

E AA39561 – 13 week study. Day 85 data shown.

F AA39562 – 13 week study. Day 84 data shown.

G AA39552 – Embryofetal development study (dosed for 14 days; Days 6 – 19 of gestation). Day 19 data shown.

H AB04833 – Pre- and post-natal development dose range finding study (dosed from gestation Day 6 to post-natal Day 7). Gestation Day 16 data shown.

I AA39550 – 5 day maximum tolerated dose study in non-pregnant animals. Day 1 data shown for 2248.7 mg/kg animals due to early termination of group.

J 30901 TSC – 4 week study, dosed in combination with ceftazidime.

K AA21246 – 7 day study.

L 30052 TSR – 4 week study. Day 1 data shown for 1200 mg/kg males due to early termination of the group: females not dosed at this concentration.

M 30900 TSR – 4 week study: § dosed in combination with ceftazidime. Day 13 data shown.

N AA39554 – Embryofetal development study (dosed for 12 days; Days 6 – 17 of gestation). Day 19 data shown.

O 30054 TSC – 4 week study.

P 612242 – 4 week study: § dosed in combination with aztreonam.

Q AA40062 – 14 day oral dosing study. Day 13 data shown.

R 30053 TSC – 7 day dose range finding study.

2.6.7.3.2 Comparison of Rat, Dog and Human Exposure (AUC) Following Repeated iv Administration of Ceftazidime

Dose (mg/kg/day)	Total plasma $AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)				
	Rat (male)	Rat (female)	Dog (male)	Dog (female)	Human
50	111 [A] 126 [B]	112 [A] 78.3 [B]			
100					1045 *
150	364 [A] 271 [B]	364 [A] 272 [B]			
455	909 [A] 838 [B]	700 [A] 733 [B]			
500			1022 [C§]	1349 [C§]	
666	557.6 [D§]	467.7 [D§]			
1000			3155 [C] 3756 [C§]	2898 [C] 2576 [C§]	
2000	1540 [D] 1267 [D§]	1424 [D] 1211 [D§]			

* Human daily dose of 3 x 2000 mg equivalent to 100 mg/kg assuming 60 kg subject. Clinical data taken from study D4280C00010.
[A] 20040271 – 14 day dose range finding study in juvenile animals, dosed in combination with avibactam. Data shown for PND 20.
[B] 20047213 – 14 day study in juvenile animals, dosed in combination with avibactam. Data shown for PND 20.
[C] 30901 TSC – 4 week study: [§] dosed in combination with avibactam.
[D] 30900 TSR – 4 week study: [§] dosed in combination with avibactam. Day 13 data shown.

2.6.7.3.3 Comparison of Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human Exposure (C_{max}) Following Repeated iv Administration of Avibactam

Dose (mg/kg/day)	Total plasma C_{max} (µg/mL)								
	Rat (male)	Rat (female)	Rabbit (male)	Rabbit (female)	Dog (male)	Dog (female)	Monkey (male)	Monkey (female)	Human
13	30.3 [A] 21.2 [B]	34.2 [A] 26.6 [B]							
20							20.39 [C§]	19.63 [C§]	
25									15 *
38	126 [A] 106 [B]	106 [A] 116 [B]							
50	24.48 [D§]	23.33 [D§]					68.10 [C§]	61.35 [C§]	
65	108 [E]	70.3 [E]			122 [F]	147 [F]			
100	45.01 [D§]	57.46 [D§]		308.1 [G]			130.4 [C] 101.6 [C§]	120.3 [C] 120.3 [C§]	
115	250 [A] 392 [B]	215 [A] 300 [B]							
120		203 [H]							
125	187 [E]	176 [E]		418.3 [I]	239 [F] 373.6 [J]	279 [F] 369.6 [J]			
167	218.0 [K] 205.5 [L] 147.8 [M§]	222.7 [K] 132.9 [L] 143.8 [M§]							
200	98.17 [D] 108.8 [D§]	120.3 [D] 101.4 [D§]							
250	427 [E]	296 [E] 593.6 [N]		579.6 [I]	475 [F] 752.7 [J] 933.0 [O]	594 [F] 561.5 [J] 953.0 [O]			
300	615.4 [P§]	562.3 [P§]		1049 [G]					

2.6.7.3.3 Comparison of Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human Exposure (C_{max}) Following Repeated iv Administration of Avibactam

Dose (mg/kg/day)	Total plasma C_{max} (µg/mL)								
	Rat (male)	Rat (female)	Rabbit (male)	Rabbit (female)	Dog (male)	Dog (female)	Monkey (male)	Monkey (female)	Human
400	721.5 [P] 785.1 [P§]								
450		720 [H]							
500	757.7 [K] 762.3 [L] 552.4 [M] 323.9 [M§]	780.0 [K] 750.5 [L] 465.6 [M] 555.0 [M§] 1460 [N]		2078 [I]	2222 [O]	1856 [O]			
600		1122 [P] 917.7 [P§]							
825		1510 [H]							
1000	1659 [L]	882.8 [L] 671.7 [N]		3024 [G] 4049 [I]	3335 [O]	2696 [O]			
1200	135.3 [L]								
1500	2600 [K]	2035 [K]							
2000	17.44 [Q]	20.27 [Q]			6988 [R]	7016 [R]			
2248.7				7483 [I]					

2.6.7.3.3 Comparison of Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human Exposure (C_{max}) Following Repeated iv Administration of Avibactam

Dose (mg/kg/day)	Total plasma C_{max} (µg/mL)								
	Rat (male)	Rat (female)	Rabbit (male)	Rabbit (female)	Dog (male)	Dog (female)	Monkey (male)	Monkey (female)	Human

* Human daily dose of 3 x 500 mg equivalent to 25 mg/kg assuming 60 kg subject. Clinical data taken from study D4280C00010.
A 20040271 – 14 day dose range finding study in juvenile animals, dosed in combination with ceftazidime. Data shown for PND 20.
B 20047213 – 14 day study in juvenile animals, dosed in combination with ceftazidime. Data shown for PND 20.
C 30233 – 4 week study: § dosed in combination with ceftaroline fosamil.
D [redacted]-3786 – 4 week study: § dosed in combination with ceftaroline fosamil.
E AA39561 – 13 week study. Day 85 data shown.
F AA39562 – 13 week study. Day 84 data shown.
G AA39552 – Embryofetal development study (dosed for 14 days; Days 6 – 19 of gestation). Day 19 data shown.
H AB04833 – Pre- and post-natal development dose range finding study (dosed from gestation Day 6 to post-natal Day 7). Gestation Day 16 data shown.
I AA39550 – 5 day maximum tolerated dose study in non-pregnant animals. Day 1 data shown for 2248.7 mg/kg animals due to early termination of group.
J 30901 TSC – 4 week study, dosed in combination with ceftazidime.
K AA21246 – 7 day study.
L 30052 TSR – 4 week study. Day 1 data shown for 1200 mg/kg males due to early termination of the group: females not dosed at this concentration.
M 30900 TSR – 4 week study: § dosed in combination with ceftazidime. Day 13 data shown.
N AA39554 – Embryofetal development study (dosed for 12 days; Days 6 – 17 of gestation). Day 19 data shown.
O 30054 TSC – 4 week study.
P 612242 – 4 week study: § dosed in combination with aztreonam.
Q AA40062 – 14 day oral dosing study. Day 13 data shown.
R 30053 TSC – 7 day dose range finding study.

2.6.7.3.4 Comparison of Rat, Dog and Human Exposure (C_{max}) Following Repeated iv Administration of Ceftazidime

Dose (mg/kg/day)	Total plasma C_{max} (µg/mL)				
	Rat (male)	Rat (female)	Dog (male)	Dog (female)	Human
50	157 [A] 136 [B]	185 [A] 162 [B]			
100					113 *
150	608 [A] 482 [B]	549 [A] 474 [B]			
455	1320 [A] 1700 [B]	980 [A] 1340 [B]			
500			986.6 [C§]	1397 [C§]	
666	682.0 [D§]	738.8 [D§]			
1000			3258 [C] 3652 [C§]	2898 [C] 2383 [C§]	
2000	2125 [D] 927.3 [D§]	2242 [D] 1983 [D§]			

* Human daily dose of 3 x 2000 mg equivalent to 100 mg/kg assuming 60 kg subject. Clinical data taken from study D4280C00010.
[A] 20040271 – 14 day dose range finding study in juvenile animals, dosed in combination with avibactam. Data shown for PND 20.
[B] 20047213 – 14 day study in juvenile animals, dosed in combination with avibactam. Data shown for PND 20.
[C] 30901 TSC – 4 week study: [§] dosed in combination with avibactam.
[D] 30900 TSR – 4 week study: [§] dosed in combination with avibactam. Day 13 data shown.

2.6.7.4 TOXICOLOGY: DRUG SUBSTANCE

Test Article: Zavicefta

2.6.7.4.1 Avibactam

Batch number	Purity (%)	Organic impurities (% w/w)				Study number	Type of study
		*不純物B	Individual unspecified impurities	Total	*不純物C		
Proposed specifications:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
31088-017-E	-	-	-	-	-	DSE 20[redacted]-0649	*In vitro* liver cell UDS assay
P-31418-148-1	-	-	-	-	-	DSE 20[redacted]-0771	*In vitro* micronucleus test
P-33124-044-1	96.5	-	0.1 – 1.4	3.4	0.6	AA21246	7 Day Rat
0500012675	99.7	0.16	0.09	0.25	ND	30574 TAS	Single dose Mouse
						30573 TAR	Single dose Rat
						30052 TSR	4 Week Rat
						AA39561	13 Week Rat
						30900 TSR	4 Week Rat, in combination with ceftazidime
						30053 TSC	MTD + 7 Day Dog
						30901 TSC	28 Day Dog, in combination with ceftazidime
						30484 MMO	Bacterial mutation assay
						30485 MLH	*In vitro* chromosome aberration assay
						30486 MAR	Rat Micronucleus test

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4 TOXICOLOGY: DRUG SUBSTANCE

Test Article: Zavicefta

2.6.7.4.1 Avibactam

Batch number	Purity (%)	Organic impurities (% w/w)				Study number	Type of study
		*不純物B	Individual unspecified impurities	Total	*不純物C		
Proposed specifications:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
0500024396	99.3	0.35	0.33	0.68	ND	AA40060	Single dose Mouse
						AA40061	Single dose Rat
						AA40062	2 Week Rat
						30901 TSC	28 Day Dog, in combination with ceftazidime
						AA39553	MTD – pregnant Rat
						AA39550	MTD – non-pregnant Rabbit
						AA39551	14 Day – pregnant Rabbit
						AA39552	Rabbit Embryofetal Development
0600032422	97.8	0.70	0.07 – 0.33	1.1	ND	30054 TSC	28 Day Dog
						31872 MLH	*In vitro* chromosome aberration assay
						AA39554	Rat Embryofetal Development
						AA39550	MTD – non-pregnant Rabbit
						AA39551	14 Day – pregnant Rabbit

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4 TOXICOLOGY: DRUG SUBSTANCE

Test Article: Zavicefta

2.6.7.4.1 Avibactam

Batch number	Purity (%)	Organic impurities (% w/w)			*不純物C	Study number	Type of study
		*不純物B	Individual unspecified impurities	Total			
Proposed specifications:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
						AA39552	Rabbit Embryofetal Development
						31394 TAL	Rabbit Local Tolerance
						31873 MMO	Bacterial mutation assay
0600042423	95.5	1.01	0.09 – 0.32	1.4	ND	30054 TSC	28 Day Dog
063508001	100.2	0.67	0.09 – 0.16	1.1	ND	AA39561	13 Week Rat
						AA39555	Rat Male Fertility and Early Embryonic Development
						AA39559	Rat Female Fertility and Early Embryonic Development
						[redacted]-3786	1 Month Rat, in combination with ceftaroline fosamil
0600056002	98.8	0.52	0.14 – 0.50	1.2	-	AA39561	13 Week Rat
063508002	96.8	0.65	<0.05 – 0.09	1.2	ND	30233	1 Month Monkey, in combination with ceftaroline fosamil
AFBH006011 / 07113P001	100.1	<0.05	<0.05	0.2	ND	AA39562	13 Week Dog

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4 TOXICOLOGY: DRUG SUBSTANCE

Test Article: Zavicefta

2.6.7.4.1 Avibactam

Batch number	Purity (%)	Organic impurities (% w/w)				Study number	Type of study
		*不純物B	Individual unspecified impurities	Total	*不純物C		
Proposed specifications:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
08120739 (AFBH006011)	101.7	ND	ND	<0.05	ND	AA82616	4 Week Rat, with immunotoxicological endpoint
AFCH000707 / 07113P002	99.7	ND	≤0.05	0.3	ND	8214776	*In vitro* phototoxicity
G266445	99.6	0.08	<0.05	0.08	0.05	AB04833	Rat dose range finding Pre- and Post-Natal Development Toxicity
						AB04834	Rat Pre- and Post-Natal Development Toxicity
AZ13591372	-	-	-	-	-	2814BV	Bacterial mutation assay
C588/2	99.68	ND (<0.02)	<0.05 – 0.43	0.72	-	612242	1 Month Rat, in combination with aztreonam

- Not specified on the material data sheet/certificate of analysis, nor in the study report.
ND Not detected.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4.2 Ceftazidime

Batch number	Purity (%)	Impurities (% w/w)					Study number	Type of study
		A	B	G	Others	Total		
Proposed specifications:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
44701503	99.8	-	-	-	-	-	30900 TSR	4 Week Rat, in combination with avibactam
							30901 TSC	28 Day Dog, in combination with avibactam

- Not specified on the certificate of analysis, nor in the study report.

2.6.7.4.3 Ceftazidime/avibactam 2000/500 mg combination

Batch number	Ceftazidime						Avibactam					Study number	Type of study
	Purity (% w/w)	Impurities (% w/w)					Purity (%)	Organic impurities (% w/w)			*不純物C		
		A	B	G	Others	Total		*不純物B	Others	Total			
Proposed specifications:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
2004 D1100122 [PO 31126]	101.8	-	-	-	-	-	102.3	-	-	-	-	20040271	14 Day Rat dose range finding in juvenile animals
2005	99.8	0.1	ND	<0.05	0.09	0.1	100.3	<0.05	ND	None ≥0.05	-	20047213	14 Day Rat in juvenile animals

- Not specified on the material data sheet/certificate of analysis, nor in the study report.
ND Not detected.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.5 SINGLE-DOSE TOXICITY

Test Article: Avibactam

Species/ strain	Method of administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and number per group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Mouse / OF1 ICO:OF1 (IOPS Caw)	30 minute IV infusion (tail vein) (solution in 5% glucose)	0, 2000	5M + 5F	2000	Not determined	Haematoma and/or crusts on the tail were recorded in all treated animals between Day 1 and the end of the observation period. Also observed on Days 2 and 6 in all control animals.	[redacted], France	30574 TAS
Mouse / Crl: CD1(ICR)	Oral (gavage)	0, 2000	5M + 5F	2000	Not determined	None.	[redacted], France	AA40060
Rat / Sprague-Dawley Crl CD ® (SD) IGS BR	30 minute IV infusion (tail vein) (solution in 5% glucose)	0, 2000	5M + 5F	2000	Not determined	A haematoma was observed on the tail of 2/5 male and 3/5 female treated animals on Day 1, persisting in two of the three females on Day 2. Crusts on the tail were noted in these two animals up to the end of the observation period (Day 15). The body weight gain of the treated males was reduced (when compared to the control animals) during the first week of the study; it returned to normal thereafter.	[redacted], France	30573 TAR

2.6.7.5 SINGLE-DOSE TOXICITY

Test Article: Avibactam

Species/ strain	Method of administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and number per group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Rat / Sprague Dawley Crl: OFA SD	Oral (gavage)	0, 2000	5M + 5F	2000	Not determined	Body weight gain of treated females was slightly reduced (-12%) when compared to control animals.	[redacted], France	AA40061

2.6.7.6 REPEAT-DOSE TOXICITY: NONPIVOTAL STUDIES

Test Article: Abrocitinib

Species/ strain	Method of administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and number per group	NOAEL[a] (mg/kg)	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Rat / Sprague-Dawley: Ico: OFA.SD. (IOPS Caw)	30 minute IV infusion (tail vein) (solution in 5% glucose)	7 days	0, 167, 500, 1500	5M + 5F	500	500 mg/kg/day was associated with very minor decreases in body weight and food consumption and reductions in red cell parameters. 1500 mg/kg/day was associated with a slight decrease in body weight gain and food consumption, reduced red blood cell parameters and increased urea. At this dose level, a decrease in kidney and heart weight was also observed in females but without any correlating microscopic findings. In addition, microscopic examination revealed an irritant effect of the test item at this dose level (perivascular subacute inflammation and mural thrombi).	[redacted], France	AA21246
Dog / Beagle	30 minute IV injection (cephalic vein) (solution in 5% glucose)	MTD: 3 days/dose (no dose-free days between doses) DRF: 7 days	MTD: 500, 1000, 1500, 2000 DRF: 2000	1M + 1F	2000	MTD phase: Yellowish or whitish vomiting observed on two occasions at 1500 and 2000 mg/kg/day (male only). DRF phase: Whitish, yellowish and colorless vomiting, associated with pytalism on Day 4, was observed on a few occasions (female only). Decrease in white blood cells count, due to decreases in neutrophil and lymphocyte counts (male only).	[redacted], France	30053 TSC

2.6.7.6 REPEAT-DOSE TOXICITY: NONPIVOTAL STUDIES

Test Article: Abrocitinib

Species/ strain	Method of administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and number per group	NOAEL[a] (mg/kg)	Noteworthy findings	Testing facility	Study number

Study AA21246 contains a GLP statement. Study 30053 TSC is not GLP-compliant.
M = male, F = female.
MTD = maximum tolerated dose, DRF = dose range finding.
[a] No Observed Adverse Effect Level.

2.6.7.7A REPEAT-DOSE TOXICITY

Report Title: 4-week toxicity study by intravenous route (infusion) in rats followed by a 2-week treatment-free period.

Test Article: Avibactam

Species / Strain: Rat / Sprague-Dawley, Crl CD® (SD) IGS BR (COBS-VAF®)

Duration of dosing: up to 4 weeks

Study number: 30052 TSR

Initial age: approximately 6 weeks

Duration of postdose: 2 weeks

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 30 minute IV infusion

Testing Facility: [redacted], France

Special features: An evaluation of immune response was also conducted, using additional satellite animals (6/sex/group). The anti-KLH IgM levels were similar in all treated groups when compared to concurrent controls.

Vehicle / Formulation: Solutions in 5% glucose

No observed adverse-effect level: Males: 1000 mg/kg/day. Females: 500 mg/kg/day.

Conclusion: The test item, avibactam (formerly referred to as NXL104), was administered daily by the intravenous route (caudal vein) to rats at the dose-levels of 167, 500 or 1000 mg/kg/day for 4 weeks. A group of male rats was treated at the dose-level of 1200 mg/kg/day for 15 days, but due to poor local tolerance of the test item treatment at the injection site, this group was prematurely euthanized on Day 16.

The test item did not induce any mortality or changes in the haematology, blood biochemistry or urinalysis parameters at any dose-level.

At the high dose-levels of 1000 and 1200 mg/kg/day, clinical signs (haematomas, wounds, scabs, dryness) were observed at the injection site, and vocalization was noted in females at 1000 mg/kg/day and in males at 1200 mg/k/day. A minimally low mean body weight gain was observed during the treatment period in males at 1200 mg/kg/day and females at 1000 mg/kg/day, but the body weights of the animals did not statistically differ from those of controls. A slightly high fibrinogen concentration was noted in males at 1200 mg/kg/day and minimally low inorganic phosphorus concentration was noted in both sexes at 1000 mg/kg/day. No findings were observed at macroscopic examination except lesions at the tail injection site, which correlated with the clinical signs and microscopic findings.

At the dose-level of 500 mg/kg/day, haematomas and wounds on the tail were observed in some animals and minimally low inorganic phosphorus concentration was noted in females treated at 500 mg/kg/day.

At the low dose-level of 167 mg/kg/day, no test item treatment-related effects were observed.

Consequently, under the experimental conditions of the study, no organ was identified as the target organ of the test item. Based on the systemic changes and based on the signs of poor local tolerance noted at 500 and 1000 mg/kg/day, it was identified:

- for the local toxicity: a No Observed Effect Level (NOEL) at 167 mg/kg/day,
- for the systemic toxicity: a No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) at 1000 mg/kg/day for the males and 500 mg/kg/day for the females.

2.6.7.7A REPEAT-DOSE TOXICITY

Report Title: **4-week toxicity study by intravenous route (infusion) in rats followed by a 2-week treatment-free period.**

Test Article: **Avibactam**

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**167**		**500**		**1000**		**1200**
Number of animals **Main study (TK satellites)** **Recovery**	**M:** **26[a] (4)** **6**	**F:** **10 (2)** **6**	**M:** **10 (6)** **0**	**F:** **10 (6)** **0**	**M:** **10 (6)** **0**	**F:** **10 (6)** **0**	**M:** **10 (6)** **6**	**F:** **10 (6)** **6**	**M:** **16 (6)** **0**
Toxicokinetics[b]: $AUC_{(0\text{-last})}$ (µg.h/mL) C_{max} (µg/mL)			 121.0 205.5	 96.49 132.9	 483.7 762.3	 550.6 750.5	 1051 1659	 657.2 882.8	 141.2 135.3
<u>Noteworthy Findings</u>									
Died or Sacrificed Moribund	0	0	1[c]	0	1[c]	0	1[c]	0	22[d,e]
Body Weight (%)[f]	(g)								
	336	226	-6.0	-5.3	-4.5	-1.3	0	-5.3	-4.2
Body Weight Gain (%)[f]	(g)								
	142	78	-13.4	-15.4	-9.2	-5.1	-4.0	-17.9*	-12.9**
Clinical Observations[g]	-	-	-	-	+	+	++	+++	+++
Haematology Fibrinogen (g/L)	2.98	2.71	3.03	25.1	3.22	2.70	3.10	2.84	4.96[h]
Serum Chemistry Inorganic phosphorus (mmol/L)	2.49	2.39	2.34*	2.28	2.43	2.16**	2.41**	2.13**	2.60[h]
Gross Pathology									
Number evaluated	26	10	10	10	10	10	10	10	17[d]
Injection sites (caudal vein) Area brownish/blackish Area brownish/blackish, scab	 0 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0 0	 0 0	 2 1

2.6.7.7A REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: 4-week toxicity study by intravenous route (infusion) in rats followed by a 2-week treatment-free period.** **Test Article: Avibactam**

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**167**		**500**		**1000**		**1200**
Number of animals **Main study (TK satellites)** **Recovery**	**M:** **26[a] (4)** **6**	**F:** **10 (2)** **6**	**M:** **10 (6)** **0**	**F:** **10 (6)** **0**	**M:** **10 (6)** **0**	**F:** **10 (6)** **0**	**M:** **10 (6)** **6**	**F:** **10 (6)** **6**	**M:** **16 (6)** **0**
Area reddish/purplish	0	0	0	0	0	0	1	0	9
Area reddish/purplish, haematoma	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Area reddish/purplish, scab	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Blackish colour	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Focus brownish/blackish	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Focus reddish/purplish	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Haematoma	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Haematoma, diffuse	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Reddish colour	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Scab	0	0	0	0	1	0	3	6	2
Histopathology									
Number evaluated	10	10	0	0	0	0	10	10	17[d]
Injection sites (caudal vein)									
Adnexal atrophy	0	0					0	0	1
Collagen degeneration, subcutis	6	8					10	9	16
Collagen degeneration, venous wall	6	6					9	8	15
Collapsed vein/obliterated lumen	0	0					0	3	5
Congestion	0	0					0	0	2
Ductal ectasia	0	2					0	3	2
Dyskeratosis	0	0					1	1	0
Encrusted debris/scabs	0	0					3	5	7
Epidermal hyperplasia	0	0					3	6	8
Epidermitis	0	0					0	3	4
Fibrosis, venous wall/perivenous	4	6					4	8	14
Fibrous, subcutis	3	10					5	10	16
Granuloma(s)	8	3					6	6	5

2.6.7.7A REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: 4-week toxicity study by intravenous route (infusion) in rats followed by a 2-week treatment-free period.** **Test Article: Avibactam**

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**167**		**500**		**1000**		**1200**
Number of animals **Main study (TK satellites)** **Recovery**	**M:** **26[a] (4)** **6**	**F:** **10 (2)** **6**	**M:** **10 (6)** **0**	**F:** **10 (6)** **0**	**M:** **10 (6)** **0**	**F:** **10 (6)** **0**	**M:** **10 (6)** **6**	**F:** **10 (6)** **6**	**M:** **16 (6)** **0**
Haemorrhage	5	8					8	10	16
Hyperkeratosis	0	0					3	2	5
Infarction	0	0					0	1	1
Inflammation	7	10					10	9	16
Injection tract	0	0					0	2	0
Intimal proliferation	6	8					10	8	11
Myodegeneration	1	2					0	0	5
Neovascularisation	0	0					0	0	6
Oedema	0	0					0	1	9
Phlebitis/periphlebitis	3	1					1	4	1
Recanalised vein	1	2					4	6	10
Thrombophlebitis	0	0					0	1	1
Thrombus	0	3					2	9	16
Vascular necrosis	2	5					6	8	11
Venous ectasia	0	0					0	0	4
Postdose Evaluation:									
Number Evaluated	6	6					6	6	
Noteworthy Findings	-	-					-	-	

- = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked

* = $p<0.05$;** = $p<0.01$; *** = $p<0.001$. Body weight, haematology and serum chemistry data analysed using Dunnett's Test.

[a] Initial group of 16 control males (10 main study + 6 intended recovery) treated in parallel with the 167, 500 and 1200 mg/kg/day males. Data from these animals shown in body weight, haematology and serum chemistry findings. Further group of 10 main study, 2 TK satellite and 6 recovery control males treated in parallel with the 1000 mg/kg/day males. Statistical analysis of the body weight, haematology and serum chemistry data for the 1000 mg/kg/day males was conducted in comparison with the appropriate control animals.

[b] Day 29 mean data shown, apart from for the 1200 mg/kg/day males, where only Day 1 data are available. All control samples were below LOQ (10 ng/mL), apart from one Day 1 male where the level was just above (11.71 ng/mL).

[c] Deaths considered to be due to stress in the restraining tube, during the dosing procedure, and therefore were considered not to be test item-related.
[d] One animal was euthanised for unscheduled necropsy on Day 2 due to severe lesions at the injection site, including haematoma and wound on the tail, and loss of a part of the tail which prohibited further dosing, and was therefore replaced in the study by a supernumerary animal.
[e] Dosing stopped on Day 15, and animals sent for premature necropsy on Day 16 due to poor local tolerance of the test item in the tail.
[f] At end of dosing period. For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences). % difference for 1200 mg/kg/day males calculated against the Day 15 values for the control animals.
[g] Noticeable lesions on the tail (injection sites), including haematoma, dryness, wounds, shortened tail, blackish colour and scabs, were observed in most animals at 1000 and 1200 mg/kg/day. Vocalization was observed on Day 4 in all females at 1000 mg/kg/day, and on Day 15 in all males at 1200 mg/kg/day. Haematoma and wounds on the tail (injection sites) were observed in some animals at 500 mg/kg/day.
[h] No statistical analysis performed as no control group data available.

2.6.7.7B REPEAT-DOSE TOXICITY

Report Title: NXL104 - 13-week intravenous (30-minute infusion) toxicity study in the rat followed by a 4-week treatment-free period

Test Article: Avibactam

Species / Strain: Rat / Sprague-Dawley: Crl: CD(SD)

Duration of dosing: 13 weeks

Study number: AA39561

Initial age: approximately 9 weeks

Duration of postdose: 4 weeks

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 30 minute IV infusion

Testing Facility: [redacted], France

Special features: None.

Vehicle / Formulation: Solutions in 5% glucose

No observed adverse-effect level: 250 mg/kg/day

Conclusion: Under the defined experimental conditions, the intravenous administration (30 minute infusion) of avibactam (formerly referred to as NXL104) to catheterized Sprague Dawley rats for 13 weeks at the dose levels of 65, 125 or 250 mg/kg/day did not induce relevant effects.

The dose level of 250 mg/kg/day, corresponding to an $AUC_{(0\text{-}24h)}$ of 315 and 182 µg.h/mL on Day 0 and 366 and 350 µg.h/mL in Week 13, for males and females respectively, was considered to be the no observed adverse effect level in this study.

2.6.7.7B REPEAT-DOSE TOXICITY

Report Title: **NXL104 - 13-week intravenous (30-minute infusion) toxicity study in the rat followed by a 4-week treatment-free period**

Test Article: **Avibactam**

Daily dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**65**		**125**		**250**	
Number of animals[a] **Main study (TK satellites)** **Recovery**		**M:** **12 (6)** **5**	**F:** **12 (6)** **5**	**M:** **12 (6)** **0**	**F:** **12 (6)** **0**	**M:** **12 (6)** **0**	**F:** **12 (6)** **0**	**M:** **12 (6)** **5**	**F:** **12 (6)** **5**
Toxicokinetics[b]:									
$AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)				92.5	76.6	175	275	366	350
C_{max} (µg/mL)				108	70.3	187	176	427	296
Noteworthy Findings									
Died or Sacrificed Moribund[c]		1	4	2	2	2	2	2	6
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-	+[d]	+[d]
Haematology									
Haemoglobin conc.	(g/L)	161.6	132.9	152.7	142.6	149.7	138.0	135.3	127.9
Packed cell volume	(%)	47.79	40.72	44.97	43.27	44.31	41.47	40.39	38.75
Fibrinogen conc.(g/L)		4.2262	3.5037	5.5821	4.5182	4.8715	4.5589	5.5071	4.4399
White blood cell count	(Giga/L)	11.802	16.487	15.250	17.632	12.916	15.196	18.882**	18.014
Neutrophils, absolute	(Giga/L)	3.087	2.975	4.480	4.614	3.595	3.014	5.873*	3.750
Leucocytes, absolute	(Giga/L)	8.014	12.267	9.685	11.587	8.412	11.161	11.682**	13.309
Monocytes, absolute	(Giga/L)	0.382	0.661	0.628	0.936	0.528	0.452	0.962*	0.514
Serum Chemistry									
Albumin	(g/L)	30.16	31.15	27.93	29.01	28.24	29.37	26.08	29.08
Postdose Evaluation:									
Number Evaluated		5	5					5	5
Noteworthy findings		-	-					-	-

2.6.7.7B REPEAT-DOSE TOXICITY

Report Title: NXL104 - 13-week intravenous (30-minute infusion) toxicity study in the rat followed by a 4-week treatment-free period

Test Article: Avibactam

- = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked
* = p<0.05;** = p<0.01; *** = p<0.001. Analysis conducted using Williams' Test.

[a] Due to high mortality occurring during the treatment period, 1 male and 3 female control, and 4 female 250 mg/kg/day TK satellite animals were used as main group animals to complete the recovery groups (up to 5 animals/sex/group) during the treatment-free period.

[b] Day 85 mean data shown. Measurable NXL104 plasma concentrations were found in a large proportion of the animals in the control dose group. These were confirmed by repeat analysis using the second aliquot of study sample. The quantifiable concentrations observed in the control group ranged between 11.4 and 708 ng/mL and represented between 0.0176% and 378% of the mean 65 mg/kg/day dose level concentrations observed at the same time-point. There were no problems with selectivity and these observations could not be explained analytically.

[c] Mortalities were not considered to be treatment-related, but due rather to the administration procedure.

[d] Subdued behaviour observed for one animal at end of treatment period.

2.6.7.7C REPEAT-DOSE TOXICITY

Report Title: 4-week toxicity study by intravenous route in rats

Test Article: Avibactam , Ceftazidime

Species / Strain: Rat / Sprague-Dawley, Crl CD® (SD) IGS BR

Duration of dosing: up to 28 days

Study number: 30900 TSR

Initial age: approximately 6 weeks

Duration of postdose: none

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 30 minute IV infusion

Testing Facility: [redacted], France

Special features: The objective of this study was to evaluate the potential toxicity of the test items avibactam (formerly referred to as NXL104) and ceftazidime [CAZ] alone and in combination with each other.

Vehicle / Formulation: Solutions in 5% glucose

No observed adverse-effect level: Not identified

2.6.7.7C REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: 4-week toxicity study by intravenous route in rats** **Test Article: Avibactam , Ceftazidime**

Conclusion: The test items, NXL104 and ceftazidime, were administered daily by the intravenous route (30-minute infusion) to rats, either alone at the respective dose-level of 500 mg/kg/day or 2000 mg/kg/day or as fixed combinations at the dose-levels of 666 mg ceftazidime and 167 mg NXL104, or 2000 mg ceftazidime and 500 mg NXL104, for 14 to 28 days.

Poor local tolerance was observed at the injection site in all groups treated with NXL104 or ceftazidime alone or in combination, with a dose-related incidence and severity, resulting in the premature euthanasia on Day 15 of animals treated with ceftazidime at 2000 mg/kg/day alone or in combination.

In the group treated with ceftazidime at 2000 mg/kg/day in combination with NXL104 at the dose-level of 500 mg/kg/day, the prematurely euthanized males had piloerection, low body weight gain and low mean food consumption. On Day 15, changes in the haematology parameters and minimal changes in urine colour were observed.

In the group treated with ceftazidime at 666 mg/kg/day in combination with NXL104 at the dose-level of 167 mg/kg/day, signs of poor local tolerance at the injection site were observed in all the animals. Changes in the haematology parameters and minimal changes in urine colour were observed.

In the group treated with ceftazidime alone at 2000 mg/kg/day, the prematurely euthanized males showed low body weight gain and mean food consumption. Changes in the haematology parameters and minimal changes in urine colour were noted.

In the group treated with NXL104 alone at the dose-level of 500 mg/kg/day, one male was prematurely euthanized and poor local tolerance at the injection site was observed in most animals. Changes in the haematology parameters were noted.

High neutrophil count and fibrinogen concentration, and low lymphocyte count were observed in all test-treated groups receiving ceftazidime (except in males receiving the low-dose combination where no effects on lymphocytes were noted). Slightly high aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity was noted in all test-treated females.

In all study groups, signs of local intolerance at the injection site were confirmed at macroscopic *post-mortem* examination and correlated with microscopic findings. The incidence and severity of the microscopic findings were highest in animals given the high-dose of the combination.

Under the experimental conditions of the study, NXL104 in combination with ceftazidime did not induce signs of systemic toxicity. The haematological changes were considered to be a consequence of poor local tolerance at the injection site. Consequently, for the systemic toxicity of the combination ceftazidime/NXL104, the No Observable Effect Level (NOEL) was identified at 2000/500 mg/kg/day, and for the local tolerance, no No Observable Adverse Effect Level (NOAEL) was identified.

2.6.7.7C REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: 4-week toxicity study by intravenous route in rats** **Test Article: Avibactam , Ceftazidime**

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**CAZ: 666 NXL: 167**		**CAZ: 2000 NXL: 500**		**CAZ: 2000**		**NXL: 500**	
Number of animals:	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**
Main study	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
TK satellites	**2**	**2**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**
Toxicokinetics[a]:										
Ceftazidime										
$AUC_{(0-t)}$ (µg/mL.h)			557.6	467.7	1267	1211	1540	1424		
C_{max} (µg/mL)			682.0	738.8	927.3	1983	2125	2242		
NXL104										
$AUC_{(0-t)}$ (µg/mL.h)			93.25	91.84	328.8	341.4			413.0	366.9
C_{max} (µg/mL)			147.8	143.8	323.9	555.0			552.4	465.6
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	3[b]	0	0	2[c]	0
Body Weight (%[d])	(g)									
	321	215	-5.0	+4.2	-11.3**	+1.0	-12.0**	+2.1	-2.8	+4.2
Body Weight Gain (%[d])	(g)									
	146	56	-6.8	+12.5	-29.0**	+13.9	-27.0**	+8.3	-5.5	+8.9
Food Consumption (%[d])	(g/animal/day)									
	25.7	19.1	-1.6	+1.8	-11.8*	-0.5	-15.1**	-1.6	-0.3	+2.6
Clinical Observations[e]	-	-	++	++	+++	++	++	++	+	+

2.6.7.7C REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: 4-week toxicity study by intravenous route in rats** **Test Article: Avibactam , Ceftazidime**

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**CAZ: 666 NXL: 167**		**CAZ: 2000 NXL: 500**		**CAZ: 2000**		**NXL: 500**	
Number of animals:	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**
Main study	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
TK satellites	**2**	**2**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**
Haematology[f]										
Red blood cell count (T/L)	8.05	7.17	7.66*	6.99	6.18	5.76	6.53	5.89	7.73*	7.57
Haemoglobin conc. (g/dL)	15.9	14.1	14.8**	13.8	12.5	11.9	13.4	12.6	15.3*	15.3*
Packed cell volume (L/L)	0.46	0.40	0.43**	0.39	0.38	0.34	0.40	0.36	0.45*	0.43*
Red cell distribution width (%)	12.1	12.4	13.4**	13.7	14.4	15.0	13.2	15.5	12.5	11.7
Reticulocytes, relative (%)	2.90	3.77	4.32**	5.35	10.00	8.91	6.86	9.17	4.18*	3.12
Platelets (G/L)	1217	1064	1250	1272*	1491	1744	1259	1570	1197	1087
Neutrophils, absolute (G/L)	0.79	0.88	1.52	1.71	2.41	3.13	1.63	2.36	1.15*	0.81
Leucocytes, absolute (G/L)	9.04	8.38	9.71	6.73	6.61	7.05	5.76	5.77	9.40	6.55
Fibrinogen conc. (g/L)	3.30	3.11	4.23**	3.66*	6.95	5.70	6.09	4.96	3.52	3.05
Serum Chemistry[f]										
AST (IU/L)	95	92	87	101	98	103	92	116	91	113*
ALT (IU/L)	44	34	47	45**	48	47	46	50	44	41*
Urinalysis[f]										
Urine colour (number of animals):										
pale yellow	10	9	5	4	3	2	5	5	8	6
yellow	0	1	5	6	7	6	5	4	2	4
dark yellow	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0

2.6.7.7C REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: 4-week toxicity study by intravenous route in rats** **Test Article: Avibactam , Ceftazidime**

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**CAZ: 666 NXL: 167**		**CAZ: 2000 NXL: 500**		**CAZ: 2000**		**NXL: 500**	
Number of animals:	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**
Main study	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
TK satellites	**2**	**2**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**
Gross Pathology										
Number evaluated	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Injection sites (caudal vein)										
Area reddish/purplish	0	0	4	2	0	0	0	0	0	0
Blackish colour	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Irregular colour	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Reddish colour	0	0	0	0	2	9	2	7	0	0
Reddish colour, diffuse	0	0	0	0	3	3	1	3	0	0
Scab	1	0	7	3	8	0	4	0	0	0
Sore	0	0	0	1	5	0	3	0	0	0
Histopathology										
Injection sites (caudal vein)										
Collagen degeneration, subcutis	10	0	6	5	9	10	10	10	10	10
Collagen degeneration, venous wall	9	8	1	1	8	8	8	6	6	5
Collapsed vein/obliterated lumen	7	0	1	2	0	1	1	0	2	6
Congestion	0	0	0	0	3	3	0	1	0	0
Dermatitis	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Encrusted debris/scabs	5	4	9	7	9	6	5	10	2	5
Epidermal hyperplasia	1	0	7	4	2	3	2	6	2	3
Epidermal necrosis/cleft	0	0	6	7	8	8	6	10	1	0
Epidermitis	0	0	0	0	1	2	0	0	0	2
Fibrosis, subcutis	10	0	9	9	9	10	9	10	10	10
Fibrosis, venous/perivenous	6	3	0	0	3	6	1	5	2	1
Follicular ectasia	0	0	3	1	3	1	4	4	4	2
Granuloma(s)	5	4	2	0	2	1	0	0	1	5
Haemorrhage	7	10	5	5	8	10	10	10	8	10
Hyperkeratosis	2	0	7	5	1	4	3	7	2	2
Infarction/necrosis	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0

2.6.7.7C REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: 4-week toxicity study by intravenous route in rats** **Test Article: Avibactam , Ceftazidime**

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**CAZ: 666 NXL: 167**		**CAZ: 2000 NXL: 500**		**CAZ: 2000**		**NXL: 500**	
Number of animals:	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**
Main study	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
TK satellites	**2**	**2**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**
Inflammation	9	10	6	8	9	10	9	9	8	9
Injection tract	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Intimal proliferation	7	4	2	5	5	5	7	3	9	5
Mononuclear cell infiltration	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Myodegeneration	0	0	0	1	5	3	5	5	3	2
Neovascularisation	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
Oedema	0	0	0	0	10	8	8	10	0	4
Phlebitis/periphlebitis	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Recanalised vein	8	0	8	8	4	2	6	6	8	7
Thrombophlebitis	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
Thrombus	5	3	1	2	9	10	8	8	6	2
Vascular necrosis	5	4	0	3	7	6	4	6	5	7
Venous ectasia	0	0	3	3	8	6	7	9	1	4

- = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked

* = $p<0.05$;** = $p<0.01$; *** = $p<0.001$. Body weight, food, haematology and serum chemistry data analysed using Dunnett's t-test.

[a] Day 13 mean data shown. All control samples were below LOQ, except one female Day 1 sample which had 109.6 ng/mL ceftazidime (LOQ: 50.0 ng/mL). No discussion of this contamination presented in report.

[b] 3 satellite animals terminated prematurely on Day 7 as it was not possible to further treat them. During the week preceding euthanasia, wounds, scabs and haematoma on tail were observed, and these were also noted at necropsy. Furthermore, blackish tail was noted for one out of the three females.

[c] 1 main study animal was terminated prematurely on Day 22 as it was not possible to perform the injection from Day 19. Prior to euthanasia, haematoma and scabs on tail, vocalization and hypersensitivity to the touch were noted. From Days 14 to 22 a low body weight gain was noted. At euthanasia, haematological and serum chemistry changes were noted. At necropsy, scabs were noted on the tail. 1 satellite animal was found dead on Day 10 with haematoma on the tail. However as this death occurred in the restraining tube before dosing and at necropsy no abnormal findings were noted, it was considered to be accidental rather than treatment-related.

[d] At Day 27 for 0, 666/167 mg/kg/day and 500 mg/kg/day NXL groups; Day 14 for animals treated with 2000 mg/kg/day CAZ. For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences). Day 14 significance analysed against appropriate interim values for control animals (not shown).

2.6.7.7C REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: 4-week toxicity study by intravenous route in rats** **Test Article: Avibactam , Ceftazidime**

[e] Piloerection observed in 8/10 main study males treated with the high-dose combination. Severe lesions on the tail (injection sites) observed in all test item-treated groups, including haematoma, dryness and scabs, associated with wounds and/or cracks for animals treated with ceftazidime alone or in combination with NXL104. In animals treated with ceftazidime in combination with NXL104, severity of the lesions was higher in females than males.

[f] Week 3 data for animals treated with 2000 mg/kg/day ceftazidime, Week 4 for other groups. Statistical analysis of Week 3 data not possible as no control comparison available.

2.6.7.7D REPEAT-DOSE TOXICITY

Report Title: NXL104 - 2-week oral (gavage) toxicity study in the rat

Test Article: Avibactam

Species / Strain: Rat / Sprague-Dawley rats: Crl: OFA.SD

Duration of dosing: 14 days

Study number: AA40062

Initial age: 6 weeks

Duration of postdose: none

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: Oral (gavage)

Testing Facility: [redacted], France

Special features: None.

Vehicle / Formulation: Solution in 5% glucose

No observed adverse-effect level: 2000 mg/kg/day

Conclusion: Daily oral administration of 2000 mg/kg/day avibactam (formerly referred to as NXL104) for 2 weeks induced a transient slight decrease in food consumption while body weight gain increased. Haematological and serum clinical pathology profiles were unaffected by treatment. Urine output was reduced and urine specific gravity increased in response to treatment in males but there were no renal histopathological correlates. Macroscopic pathological findings with a likely treatment-related aetiology were confined to dilated caecum containing dark material. However, there were no histopathological alterations detected in the tissue and the macroscopic alterations may have been related to the antibacterial activity of the test material on the gut flora. There were no unequivocal treatment-related histopathological alterations in the tissues of the gastrointestinal tract, but a higher incidence of minimal gastric exocytosis with epithelial cell vacuolation in both sexes treated with NXL104 may have been treatment-related.

Based on the magnitude of the findings 2000 mg/kg/day was considered to be a no observable adverse effect level (NOAEL).

2.6.7.7D REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: NXL104 - 2-week oral (gavage) toxicity study in the rat** **Test Article: Avibactam**

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**2000**			
Number of animals	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**		
Toxicokinetics[a]:						
$AUC_{(0-24)}$ (ng/mL.h)			103101	109623		
C_{max} (ng/mL)			17440	20270		
Noteworthy Findings						
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0		
Body Weight (%[b])	(g)					
	304.8	197.2	+4.4	+8.4*		
Body Weight Gain (%[b])	(g)					
	86.6	44.6	+14.7	+37.2**		
Clinical Observations	-	-	-	-		
Urinalysis						
Volume (mL)	10.0	6.4	3.2***	5.7		
Specific Gravity	1.019	1.025	1.051***	1.028		
Gross Pathology						
Caecum						
distended with dark fluid	0	0	1	0		
distended with dark material	0	0	8	9		
Histopathology						
Stomach						
Exocytosis	1	3	5	5		
Focal erosion in glandular mucosa	0	0	0	1		

2.6.7.7D REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: NXL104 - 2-week oral (gavage) toxicity study in the rat** **Test Article: Avibactam**

- = No noteworthy findings
* = p<0.05;** = p<0.01; *** = p<0.001. Analysis conducted using Student's t-test.

[a] Additional animals were used for the toxicokinetic assessment. Day 13 mean data shown. All control samples were below LOQ.

[b] Day 13 values. For controls, group means are shown; for the treated group, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7E REPEAT-DOSE TOXICITY

Report Title: 28-day toxicity study by iv route (30-minute infusion) in Beagle dogs followed by a 14-day treatment-free period

Test Article: Avibactam

Species / Strain: Dog / Beagle

Duration of dosing: 28 days

Study number: 30054 TSC

Initial age: approximately 8 months

Duration of postdose: 14 days

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 30 minute IV infusion

Testing Facility: [redacted], France

Special features: None.

Vehicle / Formulation: Solutions in 5% glucose

No observed adverse-effect level: 1000 mg/kg/day

Conclusion: The test item, avibactam (formerly referred to as NXL 104), was administered daily by the intravenous route (cephalic or external saphenous veins, 30-min. infusion) to beagle dogs at the dose-levels of 250, 500, or 1000 mg/kg/day for 28 days. During the dosing period, vomiting was sporadically observed (on one or two occasions) in two males and two females given 1000 mg/kg/day and one female at 500 mg/kg/day. None of the parameters investigated during the study (including body weight, food consumption, electrocardiography, blood pressure, ophthalmology and clinical pathology) were adversely affected by the test item treatment at any dose-level. At necropsy, lesions were noted at the injection sites with minimally greater severity at 1000 mg/kg/day than in the other study groups.

Consequently, under the experimental conditions of the study, it was concluded that:

- for the systemic toxicity: the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was considered to be 1000 mg/kg/day in both sexes, based on the vomiting observed,
- for the local tolerance: the No Observed Effect Level (NOEL) was identified at 500 mg/kg/day in both sexes, based on the microscopic findings recorded at 1000 mg/kg/day.

2.6.7.7E REPEAT-DOSE TOXICITY

Report Title: **28-day toxicity study by iv route (30-minute infusion) in Beagle dogs followed by a 14-day treatment-free period**

Test Article: **Avibactam**

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**250**		**500**		**1000**	
Number of animals	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**
Main study	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
Recovery	**2**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**2**
Toxicokinetics[a]:								
$AUC_{(0\text{-last})}$ (µg.h/mL)			1134	1018	2489	2377	3696	3131
C_{max} (ng/mL)			933000	953000	2222000	1856000	3335000	2696000
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations[b]	-	-	-	-	-	+	+	+
Histopathology								
Number evaluated	3	3	3	3	3	3	3	3
Injection sites (cephalic vein)								
Collagen degeneration	3	3	1	3	3	3	2	3
Encrusted cell debris	0	0	1	2	0	1	1	1
Epidermal hyperplasia	0	0	1	0	1	0	0	1
Epidermitis	0	1	0	0	0	1	0	0
Fibrosis, dermis	1	2	2	0	0	1	0	1
Fibrosis, subcutis	3	1	2	0	1	3	3	2
Follicular ectasia	0	0	0	0	0	1	0	1
Folliculitis/perifolliculitis	3	3	3	3	3	3	3	3
Granuloma(s)	2	2	2	3	3	3	3	3
Granuloma(s), dermis	0	0	0	1	0	2	1	0
Granuloma(s), subcutis	0	0	0	0	0	1	0	1
Inflammation	3	3	3	3	3	3	3	3

2.6.7.7E REPEAT-DOSE TOXICITY

Report Title: 28-day toxicity study by iv route (30-minute infusion) in Beagle dogs followed by a 14-day treatment-free period

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**250**		**500**		**1000**	
Number of animals **Main study** **Recovery**	**M:** **3** **2**	**F:** **3** **2**	**M:** **3** **0**	**F:** **3** **0**	**M:** **3** **0**	**F:** **3** **0**	**M:** **3** **2**	**F:** **3** **2**
Intimal proliferation	3	3	3	3	3	2	3	3
Mononuclear inflammatory cell foci	3	3	3	0	2	3	2	2
Oedema, subcutis	0	1	0	0	0	0	0	0
Parasites/intrafollicular	1	2	1	1	1	0	1	2
Phlebitis/periphlebitis	3	3	3	3	3	3	3	3
Pigmented macrophages	3	1	0	0	0	2	1	2
Thrombophlebitis	0	0	0	0	0	1	0	1
Vascular necrosis	0	1	0	2	0	0	0	1
Injection sites (sephanous vein)								
Encrusted cell debris	0	0	0	0	0	0	0	1
Fibrosis, subcutis	0	0	0	0	0	0	0	1
Folliculitis/perifolliculitis	0	0	0	0	0	0	1	0
Haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	1
Inflammation	0	0	0	0	0	0	0	1
Intimal proliferation	0	0	0	0	0	0	0	1
Mononuclear inflammatory cell foci	0	0	0	0	0	0	1	0
Phlebitis/periphlebitis	0	0	0	0	0	0	0	1
Postdose Evaluation:								
Number Evaluated	2	2					2	2
Noteworthy findings	-	-					-	-

- = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked

[a] Day 28 mean data shown. All control samples were below LOQ (10 ng/mL), apart from two males where the Day 1 30 minute samples were was just above (15.49 and 18.33 ng/mL).

[b] Vomiting noted in two animals of each sex at 1000 mg/kg/day and in one female given 500 mg/kg/day, on one or two occasions. This was considered to be of limited toxicological importance.

2.6.7.7F REPEAT-DOSE TOXICITY

Report Title: NXL104 - 13-week intravenous (30 minute infusion) toxicity study in the Beagle dog followed by a 4-week treatment-free period

Test Article: Avibactam

Species / Strain: Dog / Beagle

Duration of dosing: 13 weeks

Study number: AA39562

Initial age: 9 to 10 months

Duration of postdose: 4 weeks

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 30 minute IV infusion

Testing Facility: [redacted], France

Special features: None.

Vehicle / Formulation: Solutions in 5% glucose

No observed adverse-effect level: 250 mg/kg/day

Conclusion: Based on the results and under the defined experimental conditions, the intravenous administration (30-minute infusion) of avibactam (formerly referred to as NXL104) to catheterized beagle dogs for 13 weeks at the dose levels of 65, 125 or 250 mg/kg was well tolerated and did not induce relevant effects.

The No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was established at 250 mg/kg/day corresponding to an $AUC_{(0\text{-}24h)}$ of 741/635 µg.h/mL (Day 0/Day 84) in males and 801/767 µg.h/mL (Day 0/Day 84) in females.

2.6.7.7F REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: NXL104 - 13-week intravenous (30 minute infusion) toxicity study in the Beagle dog followed by a 4-week treatment-free period** **Test Article: Avibactam**

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**65**		**125**		**250**	
Number of animals **Main study** **Recovery**	**M:** **4** **2**	**F:** **4** **2**	**M:** **4** **0**	**F:** **4** **0**	**M:** **4** **0**	**F:** **4** **0**	**M:** **4** **2**	**F:** **4** **2**
Toxicokinetics[a]:								
$AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)			178	190	328	377	635	767
C_{max} (µg/mL)			122	147	239	279	475	594
<u>Noteworthy Findings</u>								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%)[b]		(kg)						
	7.83	7.90	+4.1	-5.1	-1.3	-6.3	+5.0	-0.4
Body Weight Gain (%)[b]		(kg)						
	0.23	0.35	+43	-5.7	-100	+8.6	-91.3	-20.0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7F REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: NXL104 - 13-week intravenous (30 minute infusion) toxicity study in the Beagle dog followed by a 4-week treatment-free period** **Test Article: Avibactam**

Daily dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**65**		**125**		**250**	
Number of animals **Main study** **Recovery**		**M:** **4** **2**	**F:** **4** **2**	**M:** **4** **0**	**F:** **4** **0**	**M:** **4** **0**	**F:** **4** **0**	**M:** **4** **2**	**F:** **4** **2**
Histopathology									
Number evaluated		4	4	4	4	4	4	4	4
Injection site									
Intimal thickening:	Grade 1	3	3	3	2	1	3	1	2
	Grade 2	1	0	1	0	1	0	0	1
Neovascularisation:	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0	1
Non catheterised vein standard									
Intimal thickening:	Grade 1	2	4	2	2	1	3	3	2
	Grade 2	1	0	0	1	1	0	0	0
Intimal hyperplasia:	Grade 1	0	0	0	0	0	0	1	0
Postdose Evaluation:									
Number Evaluated		2	2					2	2
Body Weight (%)[b]			(kg)						
		8.10	8.40					+3.1	-1.2
Body Weight Gain (%)[b]			(kg)						
		0.65	0.75					-84.6	0

2.6.7.7F REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: NXL104 - 13-week intravenous (30 minute infusion) toxicity study in the Beagle dog followed by a 4-week treatment-free period** **Test Article: Avibactam**

Daily dose (mg/kg)		**0 (vehicle)**		**65**		**125**		**250**	
Number of animals		**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**
Main study		**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4**
Recovery		**2**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**	**2**
Histopathology									
Injection site									
Intimal thickening:	Grade 1	0	2					2	1
	Grade 2	1	0					0	0
Non catheterised vein standard									
Intimal thickening:	Grade 1	0	1					1	1
	Grade 2	1	1					0	0
	Grade 3	0	0					0	1
Intimal hyperplasia:	Grade 1	0	1					0	0

- = No noteworthy findings

[a] Day 84 mean data shown. All control samples were below LOQ.

[b] At end of dosing or recovery period. For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7G REPEAT-DOSE TOXICITY

Report Title: 28-day toxicity study by IV route in Beagle dogs

Test Article: Avibactam , Ceftazidime

Species / Strain: Dog / Beagle

Duration of dosing: 28 days

Study number: 30901 TSC

Initial age: approximately 7 months

Duration of postdose: none

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 30 minute IV infusion

Testing Facility: [redacted], France

Special features: The objective of this study was to evaluate the potential toxicity of the test items avibactam (formerly referred to as NXL104) and ceftazidime [CAZ] alone and in combination with each other.

Vehicle / Formulation: Solutions in 5% glucose

No observed adverse-effect level: Not determined

Conclusion: The test items, NXL104 and ceftadizime, were administered daily by the intravenous route (30-minute infusion) to beagle dogs either as fixed combinations at the dose-levels of 500 mg/kg/day ceftadizime and 125 mg/kg/day NXL104, or 1000 mg/kg/day ceftadizime and 250 mg/kg/day NXL104, or ceftazidime alone at 1000 mg/kg/day, for 28 days.

At the dose-level of 1000 mg/kg/day ceftazidime and 250 mg/kg/day NXL104, vomiting and excessive salivation were noted in all animals before and/or during infusion, but with a higher incidence and duration than at the low-dose combination. Males had low mean systolic and diastolic blood pressure values in Week 4. High cholesterol concentrations were accompanied by high triglyceride concentrations in both the males and females. This was associated with higher absolute and relative liver weights, which correlated with minimal (in one male) and slight (in one female) centrilobular hepatocellular hypertrophy.

At the dose-level of 500 mg/kg/day ceftazidime and 125 mg/kg/day NXL104, vomiting and/or excessive salivation were noted in individual animals one to a few days during treatment. In females, high cholesterol concentrations were accompanied by high triglyceride concentrations. No test item treatment-related findings were noted at histopathology examination, with the exception of minimal lymphoid depletion, which was noted in the thymus of a single male and female.

At the dose-level of 1000 mg/kg/day ceftazidime, the same symptomatology as for animals given the combination at 1000 mg/kg/day cefatzidime and 250 mg/kg/day NXL104 was noted with the following exceptions: the increases in cholesterol and triglyceride concentrations which were of higher amplitude than for the high-dose combination, and a high urine volume was observed in females. Moderate lymphoid depletion was noted in the thymus for one female and all three male dogs.

Consequently, under the experimental conditions of the study and based on the findings noted at the high-dose combination and in the group receiving ceftazidime alone, a similar level of toxicity was demonstrated between these two groups.

2.6.7.7G REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: 28-day toxicity study by IV route in Beagle dogs** **Test Article: Avibactam , Ceftazidime**

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**CAZ: 500 NXL: 125**		**CAZ: 1000 NXL: 250**		**CAZ: 1000**	
Number of animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Toxicokinetics[a]:								
Ceftazidime								
$AUC_{(0-24)}$ (µg/mL.h)			1022	1349	3756	2576	3155	2898
C_{max} (µg/mL)			986.6	1397	3652	2383	3258	2898
NXL104								
$AUC_{(0-24)}$ (µg/mL.h)			374.2	333.6	721.7	603.1		
C_{max} (µg/mL)			373.6	369.6	752.7	561.5		
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations[b]	-	-	+	+	++	++	++	++
Blood Pressure[c]								
Systolic BP (mm Hg)	114	93	116	86	95	89	90	93
Diastolic BP (mm Hg)	66	45	50	41	43*	42	45	48
Serum Chemistry[c]								
Cholesterol (mmol/L)	3.8	3.2	4.6	4.3	4.4	4.7	4.6	5.1
Triglycerides (mmol/L)	0.63	0.48	0.64	0.57	0.84	0.69	1.05	0.97
Urinalysis[c]								
Volume (mL)	135	97	132	97	134	108	89	214
Organ Weights (%)[d]	(g)							
Liver	235.4	200.5	+13.8	+1.8	+50.8*	+31.2	+27.4	+22.6
Thymus	11.75	6.99	-25.4	+0.3	-37.9	-15.9	-48.9	-10.9

2.6.7.7G REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: 28-day toxicity study by IV route in Beagle dogs** **Test Article: Avibactam , Ceftazidime**

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**CAZ: 500 NXL: 125**		**CAZ: 1000 NXL: 250**		**CAZ: 1000**	
Number of animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Gross Pathology								
Number evaluated	3	3	3	3	3	3	3	3
Injection sites (cephalic vein)								
Haematoma	1	0	0	0	1	0	0	0
Haematoma, diffuse	3	3	3	2	2	3	2	3
Injection sites (saphenous vein)								
Haematoma, diffuse	0	0	0	0	0	0	1	0
Thymus								
Haematoma, diffuse	0	0	0	0	1	0	1	0
Reduced in size	0	0	1	0	1	1	2	1
Histopathology								
Injection sites (cephalic vein)								
Collagen degeneration, upper dermis	0	0	0	1	1	0	0	0
Collagen degeneration, venous wall	1	2	2	3	2	3	1	2
Fibroplasia, venous wall	1	2	3	3	3	3	2	3
Folliculitis, skin	0	0	1	2	2	1	0	1
Granuloma in dermis	2	2	1	1	2	1	1	1
Haemorrhage, venous wall	0	0	1	0	0	0	0	0
Inflammatory cells in upper dermis	2	0	0	1	3	2	1	0
Intimal endothelial cell proliferation	2	3	2	2	2	1	2	3
Intimal thickening	0	0	0	1	0	0	0	0
Necrosis, venous wall	2	0	1	0	0	0	2	1
Perivenous collagen degeneration	2	3	2	3	2	3	0	1
Perivenous fibroplasias	1	1	0	1	0	1	0	1
Perivenous haemorrhage	3	3	3	3	3	3	3	2
Perivenous haemosiderosis	0	0	1	0	0	0	0	0

2.6.7.7G REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: 28-day toxicity study by IV route in Beagle dogs** **Test Article: Avibactam , Ceftazidime**

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)		CAZ: 500 NXL: 125		CAZ: 1000 NXL: 250		CAZ: 1000	
Number of animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Perivenous inflammatory cells	3	3	3	3	3	3	3	3
Phlebitis	2	3	2	2	1	0	2	2
Swollen intimal endothelium	2	3	2	3	3	2	1	3
Subepidermal fibroplasias	1	0	0	0	0	0	0	0
Thrombus, organised	0	0	0	1	0	1	0	1
Thrombus, recent	0	0	0	0	0	0	1	0
Injection sites (saphenous vein)								
Fibroplasia, venous wall	0	0	1	0	0	0	0	0
Intimal endothelial cell proliferation	0	0	1	0	0	0	1	0
Perivenous collagen degeneration	0	0	0	0	0	0	1	0
Perivenous haemorrhage	0	0	0	0	0	0	1	0
Perivenous inflammatory cells	0	0	0	0	0	0	1	0
Swollen intimal endothelium	0	0	2	0	0	0	1	0
Liver								
Hepatocellular hypertrophy	0	0	0	0	3	2	3	3
Interlobular fibroplasias	0	0	0	0	0	0	1	0
Mononuclear cell aggregation	2	1	1	1	1	0	2	2
Thymus								
Interstitial haemorrhage	1	0	0	0	1	0	1	0
Lymphoid depletion	0	0	1	1	1	1	3	1

- = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked

* = $p<0.05$;** = $p<0.01$; *** = $p<0.001$. Analysis conducted using Student's t-test (blood pressure, serum chemistry and urinalysis) or Dunn's test (organ weights).

[a] Day 27/28 (males/females) mean data shown. All control samples were below LOQ, except one female Day 28 sample which had 15.00 ng/mL NXL104 (LOQ: 10.00 ng/mL). No discussion of this contamination presented in report.

2.6.7.7G REPEAT-DOSE TOXICITY **Report Title: 28-day toxicity study by IV route in Beagle dogs** **Test Article: Avibactam , Ceftazidime**

[b] Vomiting and excessive salivation (mainly in the females), were noted in all test item-treated groups during and/or before infusion, with a higher incidence and duration in animals given the high-dose of the combination or ceftazidime alone compared to the low-dose of the combination or vehicle.

[c] At end of dosing period.

[d] For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences). Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Numbers indicate percent differences for the absolute organ weights.

2.6.7.8A GENOTOXICITY: IN VITRO

Report Title: Bacterial Reverse Mutation Test

Test Article: Avibactam

Test for induction of: reverse mutation in bacterial cells

No of independent assays: 2

Study number: 30484 MMO

Strains: *S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100 and TA102)

No of replicate cultures: 3

GLP compliance: Yes

Metabolizing system: Aroclor induced rat liver S9, 10%

No of cells analysed/culture: Not applicable

Testing Facility: [redacted], France

Vehicles: **For Test Article:** Water

For positive controls: DMSO (2-nitrofluorene, 2-anthramine, sodium azide, 9-aminoacridine) and Water (mitomycin C)

Treatment: Assay 1 (-/+ S9), plate incorporation for 72 hours. Assay 2 (+ S9), pre-incubation (60 minutes) followed by 72 hours plate incubation; (- S9), plate incorporation for 72 hours.

Date of treatment: [redacted] 20[redacted]

Avibactam was formerly referred to as NXL104.

Cytotoxic effects: A slight to marked toxicity (decrease in the number of revertants) was noted in the absence of S9 generally at 50 µg/plate. In the presence of S9, a slight to marked toxicity was noted in TA102 at dose-levels ≥50 µg/plate and in the other strains generally at dose-levels ≥ 25 µg/plate.

Genotoxic effects: none

2.6.7.8A GENOTOXICITY: IN VITRO **Report Title: Bacterial Reverse Mutation Test** **Test Article: Avibactam**

Metabolic activation	Test article	Concentration (μg/plate)	Assay 1: Revertant colony counts, mean (SD)					
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	TA102	
Without activation	Water	100 μL/plate	11 (1)	5 (3)	13 (5)	102 (7)	351 (38)	
	NXL104	0.78	7 (8)			92 (16)		
		1.56	11 (4)	6 (4)	13 (2)	93 (11)	329 (11)	
		3.13	14 (4)	5 (5)	20 (5)	89 (9)	310 (24)	
		6.25	17 (2)	3 (2)	17 (3)	94 (4)	377 (31)	
		12.5	10 (3)	2 (2)	19 (3)	86 (5)	488 (263)	
		25	12 (6)	1 (2)	12 (5)	64 (6)	279 (19)	
		50		1 (1)	5 (3)		151 (14)	
	Sodium Azide	1	557 (30)			470 (24)		
	9-Aminoacridine	50		1106 (42)				
	2-Nitrofluorene	0.5			164 (11)			
	Mitomycin C	0.5					2141 (172)	

2.6.7.8A GENOTOXICITY: IN VITRO **Report Title: Bacterial Reverse Mutation Test** **Test Article: Avibactam**

Metabolic activation	Test article	Concentration (μg/plate)	Assay 1: Revertant colony counts, mean (SD)					
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	TA102	
With activation	Water	100 μL/plate	11 (4)	10 (7)	17 (4)	78 (6)	491 (78)	
	NXL104	0.78	9 (2)			80 (20)		
		1.56	12 (2)	3 (2)	20 (3)	100 (11)		
		3.13	11 (6)	5 (4)	28 (4)	116 (62)	473 (42)	
		6.25	9 (1)	3 (1)	15 (5)	80 (24)	385 (39)	
		12.5	8 (3)	3 (3)	17 (6)	74 (8)	382 (22)	
		25	7 (2)	1 (1)	12 (1)	56 (5)	380 (40)	
		50		2 (2)	8 (2)		322 (34)	
		100					58 (31)	
	2-Anthramine	2	350 (13)	110 (4)	1461 (41)	804 (68)		
		10					3123 (260)	

2.6.7.8A GENOTOXICITY: IN VITRO **Report Title: Bacterial Reverse Mutation Test** **Test Article: Avibactam**

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/plate)	Assay 2: Revertant colony counts, mean (SD)					
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	TA102	
Without activation	Water	100 µL/plate	14 (7)	6 (3)	16 (3)	110 (4)	356 (32)	
	NXL104	1.56	15 (5)	8 (5)	21 (2)	99 (10)	424 (44)	
		3.13	19 (3)	9 (3)	17 (3)	106 (11)	348 (27)	
		6.25	9 (4)	7 (1)	21 (2)	126 (31)	401 (26)	
		12.5	7 (1)	4 (5)	14 (2)	96 (6)	357 (22)	
		25	12 (6)	4 (1)	14 (7)	74 (15)	346 (47)	
		50	3 (2)	1 (1)	3 (2)	9 (2)	265 (23)	
	Sodium Azide	1	537 (39)			732 (10)		
	9-Aminoacridine	50		715 (106)				
	2-Nitrofluorene	0.5			165 (14)			
	Mitomycin C	0.5					1857 (36)	

2.6.7.8A GENOTOXICITY: IN VITRO **Report Title: Bacterial Reverse Mutation Test** **Test Article: Avibactam**

Metabolic activation	Test article	Concentration (μg/plate)	Assay 2: Revertant colony counts, mean (SD)					
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	TA102	
With activation	Water	100 μL/plate	14 (8)	12 (3)	28 (5)	124 (15)	585 (22)	
	NXL104	1.56	10 (4)	7 (2)	18 (5)	97 (12)		
		3.13	16 (7)	8 (2)	28 (9)	103 (23)	612 (28)	
		6.25	9 (2)	6 (4)	27 (8)	87 (7)	573 (7)	
		12.5	13 (4)	3 (1)	16 (9)	72 (10)	731 (93)	
		25	6 (2)	1 (0)	12 (7)	47 (12)	478 (100)	
		50	3 (2)	3 (3)	3 (1)	8 (1)	197 (68)	
		100					47 (6)	
	2-Anthramine	2	174 (13)	129 (6)	1161 (50)	780 (38)		
		10					1795 (76)	

2.6.7.8B GENOTOXICITY: IN VITRO

Report Title: Attachment 8-72 [redacted] memorandum 26/[redacted] (Exploratory). In vitro unscheduled DNA synthesis

Test Article: Avibactam

Test for induction of: unscheduled DNA synthesis

Number of independent assays: 1

Study number: none stated

Strains: Hepatocytes from a male Sprague Dawley rat

Number of replicate cultures: 3

GLP compliance: No

Metabolizing system: Not applicable

Number of cells analysed/culture: approximately 33 (100 cells/dose)

Testing Facility: [redacted], France

Vehicles: **For Test Article:** DMSO

For positive controls: DMSO

Treatment: 20 hour incubation.

Date of treatment: not stated

Avibactam was formerly referred to as RU 84726 and NXL104.

Cytotoxic effects: none

Genotoxic effects: none

2.6.7.8B GENOTOXICITY: IN VITRO

Report Title: Attachment 8-72 [redacted] memorandum 26/[redacted] (Exploratory). In vitro unscheduled DNA synthesis

Test Article: Avibactam

Test article	Dose (µg/mL)	Net nuclear grains (SD)	Percentage of cells in repair
DMSO	1%	-1.32 (2.37)	0
RU 84726 (NXL104)	500	-0.59 (1.79)	1.0
	1000	-0.59 (1.72)	0
2-acetylaminofluorene	1.1	11.44 (8.62)	78.0

2.6.7.8C GENOTOXICITY: IN VITRO

Report Title: RU84726: Exploratory In Vitro Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test in Rat Liver Cells in Primary Culture

Test Article: Avibactam

Test for induction of: unscheduled DNA synthesis

Number of independent assays: 1

Study number: DSE 20[redacted]-0649

Strains: Hepatocytes from a male CD®Crl:CD®(SD)BR rat

Number of replicate cultures: 2

GLP compliance: No

Metabolizing system: Not applicable

Number of cells analysed/culture: 100

Testing Facility: [redacted], France

Vehicles: **For Test Article:** culture medium

For positive controls: culture medium

Treatment: 18 hour incubation.

Date of treatment: [redacted] 20[redacted]

Avibactam was formerly referred to as RU84726.

Cytotoxic effects: none

Genotoxic effects: none

2.6.7.8C GENOTOXICITY: IN VITRO **Report Title: RU84726: Exploratory In Vitro Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test in Rat Liver Cells in Primary Culture** **Test Article: Avibactam**

Test article	Concentration (µg/mL)	Nuclear grain count, mean (SD)	Cytoplasmic grain count, mean (SD)	Net nuclear grain count, mean (SD)	% cells in repair, mean (SD)	Net grain count of cells in repair, mean (SD)
Culture medium	0	12.44 (0.31)	17.88 (0.81)	-5.44 (0.49)	1 (1.41)	6.33 (n/a)
RU84726	250	15.10 (0.65)	19.99 (0.07)	-4.89 (0.58)	1 (1.41)	7.67 (n/a)
	500	15.95 (0.49)	19.75 (0.66)	-3.80 (0.16)	5 (1.41)	7.22 (1.10)
	1000[T]	16.22 (2.15)	18.80 (2.45)	-2.58 (0.30)	3 (1.41)	9.58 (3.89)
	2000[T]	16.15 (0.52)	19.56 (0.26)	-3.41 (0.26)	3 (1.41)	7.42 (1.06)
2-aminofluorene	0.181	85.77 (9.57)	18.80 (1.94)	66.97 (7.63)	100 (0)	66.97 (7.63)

T Toxicity
n/a not applicable: only one culture with cells in repair.

2.6.7.8D GENOTOXICITY: IN VITRO

Report Title: A00021133A (RU84726): Exploratory Micromethod of the in vitro Micronucleus Test in Mouse Lymphoma Cells (L5178Y)

Test Article: Avibactam

Test for induction of: micronucleated cells
Number of independent assays: 1
Study number: DSE 20[redacted]-0771

Strains: L5178Y Mouse Lymphoma
Number of replicate cultures: 1
GLP compliance: No

Metabolizing system: S9; details not reported
Number of cells analysed/culture: 1000
Testing Facility: [redacted], France

Vehicles: **For Test Article:** DMSO
For positive controls: DMSO

Treatment: 3 hour exposure: + S9, 24 hour exposure: – S9.
Date of treatment: [redacted] 20[redacted]

Incidence of micronuclei assessed at 24 hours after start of dosing.
Avibactam was formerly referred to as A000211330A and RU84726.

Cytotoxic effects: none

Genotoxic effects: none

2.6.7.8D GENOTOXICITY: IN VITRO

Report Title: A00021133A (RU84726): Exploratory Micromethod of the in vitro Micronucleus Test in Mouse Lymphoma Cells (L5178Y)

Test Article: Avibactam

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/mL)	% cell survival	Number of mononucleated micronucleated cells (per 1000 cells)
Without activation	DMSO	1%	100	4
	A000211330A	700	87	4
		850	93	3
		1000	94	4
	Mitomycin C	0.1	58	102**
With activation	DMSO	1%	100	5
	A000211330A	700	105	8
		850	106	3
		1000	102	9
	Benzo(a)pyrene	1	78	45**

* = $p<0.05$; ** = $p<0.01$; *** = $p<0.001$ (Chi^2 test).

2.6.7.8E GENOTOXICITY: IN VITRO

Report Title: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes

Test Article: Avibactam

Test for induction of: Chromosome aberrations

No of independent assays: 3

Study number: 30485 MLH

Strains: Primary human lymphocytes

No of replicate cultures: 2

GLP compliance: Yes

Metabolizing system: Aroclor induced rat liver S9, 1.5%

No of cells analysed/culture: 100 for solvent control and test compound concentrations or 50 for positive controls.

Testing Facility: [redacted], France

Vehicles: **For Test Article:** Water

For positive controls: Water

Treatment: Assay 1, pulse treatment for 3 hours with 17 hours recovery in the presence and absence of S9. Assay 2, pulse treatment for 3 hours in the presence of S9 and continuous treatment for 20 hours in the absence of S9, cells harvested 20 and 44 hours from start of treatment. Assay 3, continuous treatment in the absence of S9, cells harvested 20 hours (vehicle and positive control) and 44 hours (vehicle and test article-treated) after start of treatment.

Date of treatment: [redacted] 20[redacted]

Cytotoxic effects: In the absence of S9, following the 20-hour treatment a slight decrease (35%) in mitotic index was noted at 5000 µg/mL. Following the 44-hour treatment a slight to marked decrease in mitotic index was noted at dose-levels ≥1000 µg/mL (30-83% decrease). In the presence of S9, a slight decrease in mitotic index (32%) was noted at 5000 µg/mL at the 44-hour harvest time.

Genotoxic effects: Following a 44-hour treatment only, avibactam (formerly referred to as NXL104) induced an increase in chromosome aberrations in cultured human lymphocytes at dose-levels ≥1500 µg/mL, and associated with significant toxicity.

2.6.7.8E GENOTOXICITY: IN VITRO **Report Title: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes** **Test Article: Avibactam**

Metabolic Activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Assay 1			
			Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant cells Mean %[b]	Aberrations/cell[b]	Numerical aberrations/cell
Without activation	Water	10 µL/mL	100	1.0	0.010	0.000
	NXL104	39.06, 78.13, 156.3, 312.5, 625	NS	NS	NS	NS
		1250	74	1.0	0.010	0.010
		2500	83	1.5	0.015	0.000
		5000	89	0.0	0.000	0.000
	Mitomycin C	3	30	33.0***	0.570	0.000
With activation	Water	10 µL/mL	100	0.5	0.010	0.000
	NXL104	39.06, 78.13, 156.3, 312.5, 625	NS	NS	NS	NS
		1250	106	1.0	0.010	0.000
		2500	96	1.0	0.010	0.000
		5000	90	0.0	0.000	0.010
	Cyclophosphamide	12.5	68	26.0***	0.330	0.000
		25	NS	NS	NS	NS

[a] Based on mitotic indices.
[b] Excluding gaps.
NS Not selected for analysis.
Statistically significant increase, χ^2 Test * = P<0.05, ** = P < 0.01, *** = P<0.001

2.6.7.8E GENOTOXICITY: IN VITRO **Report Title: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes** **Test Article: Avibactam**

Metabolic Activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Assay 2: 20-hour harvest			
			Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant cells Mean %[b]	Aberrations/cell[b]	Numerical aberrations/cell
Without activation	Water	10 µL/mL	100	2.0	0.020	0.000
	NXL104	156.3, 312.5, 625	NS	NS	NS	NS
		1250	78	3.0	0.030	0.005
		2500	93	4.0	0.045	0.000
		5000	65	3.5	0.035	0.010
	Mitomycin C	0.2	73	26.0***	0.320	0.010
With activation	Water	10 µL/mL	100	2.0	0.020	0.005
	NXL104	156.3, 312.5, 625	NS	NS	NS	NS
		1250	114	2.5	0.035	0.005
		2500	95	4.0	0.055	0.010
		5000	81	2.5	0.030	0.000
	Cyclophosphamide	12.5	42	51.0***	0.710	0.010
		25	NS	NS	NS	NS

[a] Based on mitotic indices.
[b] Excluding gaps.
NS Not selected for analysis.
Statistically significant increase, χ^2 Test * = P<0.05, ** = P < 0.01, *** = P<0.001

2.6.7.8E GENOTOXICITY: IN VITRO **Report Title: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes** **Test Article: Avibactam**

Metabolic Activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Assay 2: 44-hour harvest			
			Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant cells Mean %[b]	Aberrations/cell[b]	Numerical aberrations/cell
Without activation	Water	10 µL/mL	100	1.5	0.015	0.000
	NXL104	156.3, 312.5, 625, 1250	NS	NS	NS	NS
		2500	70	5.0*	0.045	0.015
		5000	NS	NS	NS	NS
With activation	Water	10 µL/mL	100	1.0	0.010	0.000
	NXL104	156.3, 312.5, 625, 1250, 2500	NS	NS	NS	NS
		5000	68	1.0	0.010	0.000

[a] Based on mitotic indices.
[b] Excluding gaps.
NS Not selected for analysis.
Statistically significant increase, χ^2 Test * = P<0.05, ** = P < 0.01, *** = P<0.001

2.6.7.8E GENOTOXICITY: IN VITRO **Report Title: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes** **Test Article: Avibactam**

Harvest time	Test article	Concentration (µg/mL)	Assay 3 (without metabolic activation only)			
			Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant cells Mean %[b]	Aberrations/cell[b]	Numerical aberrations/cell
20-hour	Water	10 µL/mL	100	2.5	0.025	0.005
	Mitomycin C	0.02	50	22.0***	0.280	0.000
44-hour	Water	10 µL/mL	100	0.0	0.000	0.005
	NXL104	500	79	2.5	0.025	0.005
		1000	NS	NS	NS	NS
		1500	58	3.0*	0.035	0.000
		2000, 2700	NS	NS	NS	NS
		3000	48	7.5***	0.080	0.005
		3600, 4000	NS	NS	NS	NS

[a] Based on mitotic indices.
[b] Excluding gaps.
NS Not selected for analysis.
Statistically significant increase, χ^2 Test * = P<0.05, ** = P < 0.01, *** = P<0.001

2.6.7.8F GENOTOXICITY: IN VITRO

Report Title: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes

Test Article: Avibactam

Test for induction of: Chromosome aberrations

No of independent assays: 2

Study number: 31872 MLH

Strains: Primary human lymphocytes

No of replicate cultures: 2

GLP compliance: Yes

Metabolizing system: Aroclor induced rat liver S9, 1.5%

No of cells analysed/culture: 100 for solvent control and test compound concentrations or 50 for positive controls.

Testing Facility: [redacted], France

Vehicles: **For Test Article:** Water

For positive controls: Water

Treatment: Assay 1, pulse treatment for 3 hour with 17 hour recovery in the presence and absence of S9. Assay 2, pulse treatment for 3 hours in the presence of S9 and continuous treatment for 20 hours in the absence of S9, cells harvested 20 and 44 hours from start of treatment.

Date of treatment: [redacted] 20[redacted]

Avibactam was formerly referred to as NXL104.

Cytotoxic effects: In the absence of S9 only, following the 20-hour treatment a slight to marked decrease (50-80%) in mitotic index was noted at dose levels ≥2500 µg/mL. Following the 44-hour treatment a moderate to marked decrease (44-100%) in mitotic index was noted at dose-levels ≥625 µg/mL.

Genotoxic effects: none

2.6.7.8F GENOTOXICITY: IN VITRO **Report Title: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes** **Test Article: Avibactam**

Metabolic Activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Assay 1			
			Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant cells Mean %[b]	Aberrations/cell[b]	Numerical aberrations/cell
Without activation	Water	10 µL/mL	100	0.0	0.000	0.010
	NXL104	39.06, 78.13, 156.3, 312.5, 625	NS	NS	NS	NS
		1250	76	1.0	0.030	0.000
		2500	63	0.0	0.000	0.010
		5000	75	0.0	0.000	0.005
	Mitomycin C	3	29	71.0***	1.650	0.000
With activation	Water	10 µL/mL	100	0.0	0.000	0.005
	NXL104	39.06, 78.13, 156.3, 312.5, 625	NS	NS	NS	NS
		1250	126	1.5	0.015	0.000
		2500	110	0.0	0.000	0.005
		5000	107	2.0	0.020	0.005
	Cyclophosphamide	12.5	91	22.0***	0.380	0.000
		25	NS	NS	NS	NS

[a] Based on mitotic indices.
[b] Excluding gaps.
NS Not selected for analysis.
Statistically significant increase, χ^2 Test * = P<0.05, ** = P < 0.01, *** = P<0.001

2.6.7.8F GENOTOXICITY: IN VITRO **Report Title: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes** **Test Article: Avibactam**

Metabolic Activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Assay 2: 20-hour harvest			
			Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant cells Mean %[b]	Aberrations/cell[b]	Numerical aberrations/cell
Without activation	Water	10 µL/mL	100	0.0	0.000	0.000
	NXL104	625	104	0.5	0.005	0.000
		1250	98	1.5	0.015	0.000
		2500	41	1.5	0.015	0.000
		3000, 3750, 4000, 5000	NS	NS	NS	NS
	Mitomycin C	0.2	31	18.0***	0.260	0.000
With activation	Water	10 µL/mL	100	0.0	0.000	0.005
	NXL104	312.5, 625	NS	NS	NS	NS
		1250	124	0.5	0.005	0.000
		2500	145	1.0	0.010	0.000
		5000	124	1.0	0.010	0.000
	Cyclophosphamide	12.5	52	26.0***	0.280	0.000
		25	NS	NS	NS	NS

[a] Based on mitotic indices.
[b] Excluding gaps.
NS Not selected for analysis.
Statistically significant increase, χ^2 Test * = P<0.05, ** = P < 0.01, *** = P<0.001

2.6.7.8F GENOTOXICITY: IN VITRO **Report Title: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes** **Test Article: Avibactam**

Metabolic Activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Assay 2: 44-hour harvest			
			Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant cells Mean %[b]	Aberrations/cell[b]	Numerical aberrations/cell
Without activation	Water	10 µL/mL	100	0.0	0.000	0.000
	NXL104	625, 1250	NS	NS	NS	NS
		2500	33	1.0	0.010	0.000
		3000, 3750, 4000, 5000	NS	NS	NS	NS
With activation	Water	10 µL/mL	100	1.5	0.015	0.000
	NXL104	312.5, 625, 1250, 2500	NS	NS	NS	NS
		5000	107	0.0	0.000	0.005

[a] Based on mitotic indices.
[b] Excluding gaps.
NS Not selected for analysis.
Statistically significant increase, χ^2 Test * = P<0.05, ** = P < 0.01, *** = P<0.001

2.6.7.9 GENOTOXICITY: IN VIVO

Report Title: Bone Marrow Micronucleus Test by Intravenous route (30-min Infusion) in Rat

Test Article: Avibactam

Test for induction of: Bone-marrow micronuclei (MN)

Species / Strain: Rat / Sprague-Dawley, Ico: OFA-SD (IOPS Caw)

Age: approximately 6 weeks

Cells evaluated: Polychromatic erythrocytes (PEs) and normochromatic erythrocytes (NEs)

Treatment schedule: two 30-minute infusions, 24 hours apart

Sampling time: 24 hours after the second dose

Method of administration: 30 min iv infusion

Vehicle/formulation: solutions in 5% glucose.

Avibactam was formerly referred to as NXL104.

Study number: 30486 MAR

GLP compliance: Yes

Testing Facility: [redacted], France

Date of dosing: [redacted] 20[redacted]

Number of cells analysed/animal: 2000

Special features: none

Toxic/cytotoxic effects: none

Genotoxic effects: none

Evidence of exposure: not conducted as part of study.

2.6.7.9 GENOTOXICITY: IN VIVO **Report Title: Bone Marrow Micronucleus Test by Intravenous route (30-min Infusion) in Rat** **Test Article: Avibactam**

Sampling time	Test article	Dose (mg/kg)	Number of animals	Mean MPE/1000 PE (SD)		PE/NE ratio (SD)	
				Males	Females	Males	Females
24 Hours (after second dose)	Vehicle	10 mL/kg	5M + 5F	0.5 (0.5)	1.3 (0.8)	0.6 (0.1)	0.6 (0.1)
	NXL104	500	5M + 5F	0.3 (0.3)	1.6 (1.1)	0.7 (0.1)	0.7 (0.2)
		1000	5M + 5F	0.5 (0.7)	1.3 (0.9)	0.6 (0.2)	0.7 (0.1)
		2000	5M + 5F	0.7 (0.3)	0.6 (0.5)	0.6 (0.1)	0.5 (0.2)
	Cyclophosphamide	15	5M + 5F	10.0 (4.6)**	20.8 (8.5)**	0.7 (0.3)	0.4 (0.1)*

MPE Micronucleated polychromatic erythrocytes
NE Normochromatic erythrocytes
PE Polychromatic erythrocytes
Statistically significant difference, Student's t-test * = P<0.05, ** = P < 0.01, *** = P<0.001

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Test Article: Avibactam

Studies not required for the present indication.

2.6.7.11 REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY: NONPIVOTAL STUDIES

Test Article: Avibactam

Species /strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg)	Number per group	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Rat / Sprague Dawley Crl: OFA (SD)	30 minute IV infusion (tail vein) (solution in 5% glucose)	12 days (Days 6 to 17 of gestation)	0, 250, 500, 1000	6F	The only effect noted in the dams was a slight decrease in mean food consumption at 1000 mg/kg/day. There was no significant effect on embryo/fetal development at any dose selected.	[redacted], France	AA39553
Rabbit / New Zealand White Crl: KBL (NZW)	30 minute IV infusion (ear vein) (solution in 5% glucose)	5 days	125, 250, 500, 1000, 2000	2F	Females given 2000 mg/kg/day were euthanized on Day 4 following difficulties to treat the animals due to sores/crusts on the ears, a marked reduction in food consumption and body weight loss with reduced faecal output and body weight loss prior to sacrifice, and a large quantity of colourless urine was produced on Days 2 and 3. The only clinical sign at 1000 mg/kg/day was a reduction in faecal output in one female. There was a reduction in mean food consumption from Days 0 to 4 and one of the females consequently lost over 150 g during the treatment period. One of the females at 500 mg/kg/day had orange coloured urine on one occasion.	[redacted], France	AA39550

2.6.7.11 REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY: NONPIVOTAL STUDIES

Test Article: Avibactam

Species /strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg)	Number per group	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Rabbit / New Zealand White Crl: KBL (NZW)	30 minute IV infusion (ear vein) (solution in 5% glucose)	14 days (Days 6 to 19 of gestation)	0, 250, 500, 1000	6F	The only treatment-related clinical signs were orange colored urine and an increased frequency of reduced faecal output mainly observed in all females given 1000 and in some females given 250 or 500 mg/kg/day. There was a treatment-related reduction in overall mean body weight gain and in mean food consumption at 1000 mg/kg/day throughout the treatment period resulting in a lower terminal mean body weight. Mean body weight gain was also slightly lower in all treated groups during the post-treatment period. A reduction in mean food consumption was noted at 250 and 500 mg/kg/day between Days 13 and 24 of gestation. The mean number of implantations was slightly higher in each of the treated groups compared with the control group. There were a higher number of early resorptions in the females given 1000 mg/kg/day. Despite the increased post-implantation loss at 1000 mg/kg/day, mean live litter size was higher in all treated groups than in the control group due to the incidental difference in the mean number of implantations. As a consequence of greater litter sizes, mean uterus weight was comparable with, or slightly higher than, that in the control group despite lower mean fetal weight in all treated groups. There was a dose-related reduction in mean placental weight at 500 and 1000 mg/kg/day.	[redacted], France	AA39551

2.6.7.11 REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY: NONPIVOTAL STUDIES

Test Article: Avibactam

Species /strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg)	Number per group	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Rat / Sprague Dawley Crl: OFA (SD)	30 minute IV infusion (solution in water for injection [high dose], diluted in 0.9% NaCl)	Gestation Day 6 to Post-natal Day 7	0, 120, 450, 825	6F	Administration to pregnant Sprague-Dawley rats at dose levels of 120, 450 or 825 mg/kg/day from Day 6 of gestation until termination on Post-natal Day 7 was not associated with any adverse effects on the dams or pre- and postnatal development of the F_1 offspring. On Gestation Day 16, $AUC_{(0-t)}$ values were 154000, 572000 and 1250000 ng.h/mL for animals dosed at 120, 450 and 825 mg/kg respectively, and C_{max} values were 203000, 720000 and 1510000 ng/mL. On Post-natal Day 7, plasma levels were 41900, 198000 and 374000 ng/mL in dams dosed at 120, 450 and 825 mg/kg respectively. Concentrations in milk were 7940, 32000 and 89000 ng/mL, and plasma levels in pups were 13.6, 44.2 and 63.3 ng/mL respectively.	[redacted], France	AB04833

2.6.7.11 REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY: NONPIVOTAL STUDIES

Test Article: Avibactam

Species /strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Dosing period	Doses (mg/kg)	Number per group	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Rat / Sprague -Dawley Crl: CD(SD)	IV injection (solution in water for injection [high dose], diluted in 0.9% NaCl)	Post-natal Days 7 to 20	0, 50/13, 150/38, 455/115 CAZ/AVI	4M + 4F	At ≥150/38 mg/kg/day ceftazidime (CAZ) / avibactam (AVI), there were increases in the average body weight and body weight gain in both sexes throughout the dose period. At the end of the dose period, the absolute weight of the paired kidneys was increased in both sexes at 455/115 mg/kg/day, but relative to body weight, the paired kidney weights were comparable across all groups. Renal cortical cysts were noted in the kidneys of control and dosed animals of both sexes. The cysts contained a clear space (consistent with the fluid filled cysts noted at necropsy), were lined by epithelial cells, and were of variable size. There was no difference in appearance between cysts noted in the control and treated animals of either sex. While the total incidence of cysts appeared increased in treated animals, the mechanism or cause of the cysts and the toxicological significance of this finding remains unclear.	[redacted], USA	20040271

Study AB04833 was conducted to GLP. Studies AA39550, AA39551, AA39553 and 20040271 are non-GLP.
M = male, F = female.

2.6.7.12A REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION

Report Title: Male fertility and early embryonic development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rat

Test Article: Avibactam

Design similar to ICH 4.1.1? Yes

Duration of dosing: Males only: once daily from 29 days prior to mating, throughout mating and up to the day before necropsy (64/65 days of treatment)

Study number: AA39555

Species / Strain: Rat / Sprague Dawley Crl: OFA (SD)

Day of mating: Day 0

GLP compliance: Yes

Initial age:
Males: approximately 9 weeks (at start of dosing)
Females: approximately 11 weeks (at start of pairing)

Day of C-section: Day 13

Testing Facility: [redacted], France

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 30 minute IV infusion

Special features: none

Vehicle / Formulation: Solutions in 5% glucose

No Observed Adverse-Effect Level
F_0 Males: 1000 mg/kg/day

Conclusion: Intravenous administration (30-min infusion) treatment of the Sprague-Dawley rat with avibactam (formerly referred to as NXL104) at doses of 250, 500 or 1000 mg/kg/day was considered likely to have caused mortality, poor local tolerance at the injection site and slightly reduced body weight gain at all dose-levels, though not in a dose-related manner, with secondary effects on epididymides and prostate weight at 1000 mg/kg/day. Note – based on a subsequent study it is considered likely that the observed mortality was due to the infusion procedure.

Principally in decedents, several macroscopic findings occurred, and although the prostate, epididymides and seminal vesicles were involved, other organs were also affected, so these findings were not considered to be specific to the male reproductive organs. Despite these effects, there was no effect on mating performance or fertility, including an assessment of sperm counts and motility.

Within the context of this study, the no observed effect level (NOEL) for gonadal function, mating behaviour and reproductive performance in the male Sprague-Dawley rat was 1000 mg/kg/day.

2.6.7.12A REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION

Report Title: Male fertility and early embryonic development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rat

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)	250	500	1000
Males				
Toxicokinetics: Not conducted				
Number evaluated	20	20	20	20
Number died or sacrificed moribund	0	4	2	2
Clinical observations	-	-	-	-
Organ weights (%)[a]	(g)			
Epididymis, left	0.75142	-1.9	-3.2	-6.7*
Epididymis, right	0.76894	-3.9	-1.8	-7.2*
Prostate	1.33	-13.5	-10.5	-15.8*
Necropsy observations				
Epididymis, left				
Nodule	0	1	0	0
Epidiymis, right				
Enlarged	0	1	0	0
Nodule	0	2	2	0
Oedematous	0	1	0	0
Injection site				
Adhesion(s)	0	2	1	2
Induration	2	8	12	13
Oedematous	1	6	9	9

2.6.7.12A REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION

Report Title: Male fertility and early embryonic development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rat

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)	250	500	1000
Kidneys				
Enlarged	0	1	1	1
Nodule	0	0	1	0
Oedematous	0	2	0	0
Liver				
Adhesion(s)	0	1	0	2
Change in papillary process	0	1	0	0
Enlarged	0	1	0	1
Pale	0	0	1	0
Pale area	0	0	0	1
Lung				
Adhesion(s)	0	1	1	3
Nodule	0	2	4	3
Not collapsed	0	1	1	1
Pale area	0	0	0	1
Pale raised area	0	1	0	0
Translucent area	0	0	0	1
Pancreas				
Pale	0	1	1	1
Prostate				
Dark area	0	0	0	1
Mass	0	0	1	1
Oedematous	0	1	0	0

2.6.7.12A REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION

Report Title: Male fertility and early embryonic development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rat

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**	**250**	**500**	**1000**
Seminal vesicles				
Oedematous	0	0	0	1
Small	0	0	0	1
Urinary bladder				
Distended with clear fluid	0	1	0	1
Pale material	0	0	0	1
Thickened	0	0	0	1
Body weight (%)[a,b]	(g)			
	523.2	-9.0**	-7.4**	-5.3
Body weight gain (%)[a,b]	(g)			
	182.2	-23.7**	-16.0*	-17.6*
Food consumption (%)[a,c]	(g/animal/day)			
	32.2	-3.8	-0.2	+0.6
Mean number of days prior to mating	2.47	2.32	2.30	3.11
Number of males that mated	20	20	20	20
Number of fertile males	19	19	15	19
Females				
Toxicokinetics: Not conducted				
Number evaluated	20	20	20	20
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0

2.6.7.12A REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION

Report Title: Male fertility and early embryonic development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rat

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	0 (vehicle)	250	500	1000
Clinical observations	-	-	-	-
Premating body weight (%)[a]	(g)			
	261.5	-1.8	-0.4	-0.4
Gestation body weight (%)[a]	(g)			
	339.6	-5.0**	-0.9	-2.2
Gestation food consumption (%)[a]	(g/animal/day)			
	27.2	-10.8**	-5.3	-5.1
Mean number of days prior to mating	2.47	2.32	2.30	3.11
Number of females sperm positive	20	20	20	20
Number of pregnant females	19	19	15	19
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Mean number of corpora lutea	17	16	17	17
Mean number of implantations	17	16	16	17
Mean % pre-implantation loss	0	1	1	0
Mean number of viable embryos	17	15	16	16
Mean % post-implantation loss	1	1	0	1

2.6.7.12A REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION

Report Title: Male fertility and early embryonic development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rat

Test Article: Avibactam

- No noteworthy findings

* = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p<0.001. Analysis conducted using ANOVA/Dunnett's Test.

[a] For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[b] Day 63 data.

[c] Data for pre-mating period (Days 0 to 28).

2.6.7.12B REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION

Report Title: Fertility and early embryonic development toxicity study by the intravenous route in the female rat

Test Article: Avibactam

Design similar to ICH 4.1.1? Yes

Duration of dosing: Females only: once daily from 14 days prior to mating, throughout mating and up to and including Day 7 of gestation

Study number: AA39559

Species / Strain: Rat / Sprague Dawley Crl: OFA (SD)

Day of mating: Day 0

GLP compliance: Yes

Initial age:
Females: approximately 9 weeks (at start of treatment)
Males: approximately 13 weeks (at start of pairing)

Day of C-section: Day 13

Testing Facility: [redacted], France

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 30 minute IV infusion

Special features: none

Vehicle / Formulation: Solutions in 5% glucose

No Observed Adverse-Effect Level:
F_0 Females: 250 mg/kg/day
F_1 Litters: 250 mg/kg/day

Conclusion: Administration of avibactam (formerly referred to as NXL104) at doses of 250, 500 and 1000 mg/kg/day to female Sprague-Dawley rats from before mating, through mating and until the end of organogenesis had no effect on mating behaviour or fertility but was associated with a dose-related effect on early pregnancy (slight increase in pre- and post-implantation loss) in all treated groups. Mean live litter size was slightly lower at 500 and 1000 mg/kg/day.

Within the context of this study, the no adverse observed effect level (NOAEL) for gonadal function, mating behaviour, reproductive performance and early gestation was 250 mg/kg/day.

2.6.7.12B REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION

Report Title: Fertility and early embryonic development toxicity study by the intravenous route in the female rat

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**	**250**	**500**	**1000**
Males				
Toxicokinetics: Not conducted				
Number evaluated	20	20	20	20
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Mean number of days prior to mating				
Number of males that mated	20	20	18[a]	20
Females				
Toxicokinetics: Not conducted				
Number evaluated	20	20	20	20
Number died or sacrificed moribund	0	1[b]	1[a]	0
Clinical observations[c]	-	-	-	-
Necropsy observations	-	-	-	-
Premating body weight (%)[d]	(g)			
	245.1	-1.1	-0.1	+1.8
Gestation body weight (%)[d]	(g)			
	314.9	-0.6	+0.3	+1.7

2.6.7.12B REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION

Report Title: Fertility and early embryonic development toxicity study by the intravenous route in the female rat

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**	**250**	**500**	**1000**
Premating food consumption (%)[d]	(g/animal/day)			
	22.3	-4.6	+3.7	+1.9
Gestation food consumption (%)[d]	(g/animal/day)			
	30.7	-3.3	-0.8	+1.8
Mean Oestrous cycle length (days)	4.0	4.5	4.3	4.3
Mean number of days prior to mating	3.10	4.05	2.83	3.06
Number of females sperm positive	20	20	18[a]	20
Number of pregnant females	20	18[b]	16[a]	18
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Mean number of corpora lutea	17	16	17	18
Mean number of implantations	16	15	14	14
Mean % pre-implantation loss	1	1	3	4
Mean number of viable embryos	15	14	13	13
Mean % post-implantation loss	0	1	1	2

- No noteworthy findings

[a] Excludes one pairing group where the female was sacrificed for ethical reasons on Day 23 after complications during re-implantation of the catheter.

[b] Excludes one female which died on Day 1 *post-coitum* after difficulties with breathing and nasal discharge. No macroscopic findings were noted and the cause of death was not determined. This isolated case in the low dose group was considered to be incidental.

[c] Clinical signs noted during the study (including sore/scab, local swelling, lacrimation/chromodacryhorrea, palor, vaginal discharge and an isolated mass) were considered to be incidental and/or related to the method of administration.

[d] For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.13A REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT

Report Title: NXL104 – Embyro/fetal development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rat

Test Article: Avibactam

Design similar to ICH 4.1.3? Yes

Duration of dosing: 12 days: Days 6 to 17.

Study number: AA39554

Species / Strain: Rat / Sprague-Dawley: Crl: OFA (SD)

Day of mating: Day 0

GLP compliance: Yes

Initial age: 10 to 13 weeks

Day of C-section: Day 20

Testing Facility: [redacted], France

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 30 minute IV infusion

Special features: none

Vehicle / Formulation: Solutions in 5% glucose

No Observed Adverse Effect Level:

F_0 Females: 250 mg/kg/day

F_1 Litters: 1000 mg/kg/day

Conclusion: The dose levels of 1000 and 500 mg/kg/day of avibactam (formerly referred to as NXL104) resulted in slight maternal toxicity characterised by reduced body weight gain and food consumption. The low dose level of 250 mg/kg/day was a no adverse effect level (NOAEL) for maternal toxicity.

There was no evidence of a teratogenic potential of NXL104 at doses up to 1000 mg/kg/day inclusive.

The no observed adverse effect level (NOAEL) for embryo/fetal development was 1000 mg/kg/day.

2.6.7.13A REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT

Report Title: NXL104 – Embyro/fetal development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rat

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	**0 (Vehicle)**	**250**	**500**	**1000**
Dams/does:				
Toxicokinetics[a]:				
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (µg.h/mL)		394.6	1004	454.0
C_{max} (ng/mL)		593600	1460000	671700
Number pregnant	25	23	25	24
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	1[b]
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Clinical observation	-	-	-	-
Necropsy observations	-	-	-	-
Body weight (%)[c,d]	(g)			
	346.4	-0.3	-2.1	-3.1
Food consumption (%)[c,d]	(g/animal/day)			
	26.1	-6.1*	-9.6**	-11.5**
Mean number of corpora lutea	14.3	14.8	15.2	15.0
Mean number of implantations	12.9	13.7	13.4	13.4
Mean % pre-implantation loss	9.5	7.3	11.5	11.0

2.6.7.13A REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT

Report Title: NXL104 – Embyro/fetal development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rat

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	**0 (Vehicle)**	**250**	**500**	**1000**
Litters:				
Number of litters evaluated	25	23	25	24
Number of live fetuses	293	287	301	295
Mean number of resorptions	1.2	1.2	1.3	1.0
Number of litters with dead fetuses	0	0	0	0
Mean % post-implantation loss	8.9	8.6	10.7	8.2
Mean fetal body weight (%)[d]	(g)			
	3.9	0	0	-2.6
Fetal sex ratios (% Males)	49.7	51.0	52.9	54.2
Fetal anomalies:				
Gross external	0	0	3	0
Visceral anomalies	0	0	0	1
Visceral malformations	0	0	0	2
Skeletal anomalies	48	50	60	49
Skeletal malformations	0	0	2	0
Total affected fetuses (litters)	48 (21)	50 (20)	60 (24)	51 (20)

2.6.7.13A REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT

Report Title: NXL104 – Embyro/fetal development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rat

Test Article: Avibactam

- = No noteworthy findings
* = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p<0.001. Analysis of body weight and food consumption data conducted using ANOVA/Dunnett's test.

[a] Additional animals were used for the toxicokinetic assessment. Day 19 data. All control samples were below LOQ.

[b] One female was euthanised on Day 10 of gestation for ethical reasons, when administration of the test solution became impossible due to local reactions at the injection site on the tail.

[c] At the end of the dosing period (Day 18). Effects less severe by Day 20.

[d] For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.13B REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT

Report Title: NXL104 – Embyro/fetal development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rabbit

Test Article: Avibactam

Design similar to ICH 4.1.3? Yes

Duration of dosing: 14 days: Days 6 to 19.

Study number: AA39552

Species / Strain: Rabbit / New Zealand White Crl: KBL (NZW)

Day of mating: Day 0

GLP compliance: Yes

Initial age: 17 to 19 weeks

Day of C-section: Day 29

Testing Facility: [redacted], France

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 30 minute IV infusion

Special features: none

Vehicle / Formulation: Solutions in 5% glucose

No Observed Adverse Effect Level:

F_0 Females: 100 mg/kg/day

F_1 Litters: 100 mg/kg/day

Conclusion: Treatment at 1000 mg/kg/day avibactam (formerly referred to as NXL104) was above the maximum tolerated dose causing clinical signs indicative of irritation at the injection sites, a reduction in food consumption, body weight loss and abortion in one female.

Treatment at 300 mg/kg/day was considered to be the maximum tolerated dose with clear effects on maternal body weight gain and food consumption.

Treatment at 100 mg/kg/day was a no observed adverse effect level (NOAEL) for maternal toxicity ($AUC_{(0\text{-}t)}$ of 260.5 µg.h/mL).

Despite the maternal effects, evidence of embryo-fetal toxicity was essentially restricted to slightly higher post-implantation loss in the high dose group, and lower mean fetal weight with slightly retarded ossification of a few bones in the 300 and 1000 mg/kg/day groups, compared with the control.

The no observed effect level (NOEL) for embryo-fetal changes was therefore 100 mg/kg/day.

2.6.7.13B REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT

Report Title: NXL104 – Embyro/fetal development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rabbit

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	**0 (Vehicle)**	**100**	**300**	**1000**
Dams/does:				
Toxicokinetics[a]:				
$AUC_{(0-t)}$ (µg.h/mL)		271.6	877.6	3858
C_{max} (ng/mL)		308140	1049000	3024000
Number pregnant	21	21	22	20
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	1[b]
Number aborted/delivered early or with total resorption of litter	0	0	0	3[b]
Clinical observation[c]	-	+	+	++
Necropsy observations[d]	-	-	-	++
Body weight (%)[e,f]	(g)			
	3735	-2.0	-3.3	-2.0
Body weight gain (%)[e,f]	(g)			
	129	-14.7	-84.5*	-127.1**
Food consumption (%)[e,f]	(g/animal/day)			
	144	-12.5	-18.8**	-38.9**
Mean number of corpora lutea	10.7	10.8	11.8	11.6
Mean number of implantations	10.2	10.0	10.2	10.5
Mean % pre-implantation loss	5.6	9.7	14.9	10.0

2.6.7.13B REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT

Report Title: NXL104 – Embyro/fetal development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rabbit

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	**0 (Vehicle)**	**100**	**300**	**1000**
Litters:				
Number of litters evaluated	21	21	22	17[g]
Number of live fetuses	189	180	203	158
Mean number of resorptions	1.2	1.4	1.0	1.7
Number of litters with dead fetuses	0	0	0	0
Mean % post-implantation loss	11.4	13.2	8.5	16.7
Mean fetal body weight (%)[f]	(g)			
	37.4	-2.4	-8.8	-13.1*
Fetal sex ratios (% Males)	47.3	42.4	48.3	46.0
Fetal anomalies:				
Gross external	6	3	5	2
Visceral anomalies	0	0	5	5
Visceral malformations	1	2	0	0
Skeletal anomalies	129	117	123	103
Skeletal malformations	1	4	0	2
Total affected fetuses (litters)	129 (20)	117 (20)	127 (20)	109 (17)

2.6.7.13B REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT

Report Title: NXL104 – Embyro/fetal development toxicity study by the intravenous route (30-min infusion) in the rabbit

Test Article: Avibactam

- = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked

* = $p<0.05$; ** = $p<0.01$; *** = $p<0.001$. Analysis of body weight and food consumption data conducted using ANOVA/Dunnett's test.

[a] Day 19 data. All control samples were below LOQ.

[b] One female was euthanised after aborting on Day 23 of gestation. Consistent with maternal effects noted for the dose group, the female had negligible food consumption and body weight loss prior to aborting. The abortion was therefore considered to be secondary to maternal toxicity. At necropsy, this female presented fluid in both the stomach and intestines.

[c] Dose-related observations of coloured urine (pale to dark orange) and reduced faecal output on several days. Scabs at the injection site of one or both ears observed for at least 3 days during study in majority of females dosed at 1000 mg/kg/day.

[d] Scabs at the injection site, indicative of local irritation, observed in 8/22 females dosed at 1000 mg/kg/day.

[e] At the end of the dosing period (Day 20). Effects showed recovery by Day 29.

[f] For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[g] Excludes the dam (F162) with no viable fetuses, but includes the dam (F159) that delivered early on Day 29 of gestation (considered incidental).

2.6.7.14 REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION

Report Title: Avibactam (NXL 104) – Pre- and Postnatal Development Study by the Intravenous Route (30-minute infusion) in the Surgically Implanted Sprague-Dawley Rat

Test Article: Avibactam

Design similar to ICH 4.1.2? Yes

Duration of dosing: Gestation Day 6 to Post-natal Day 20

Study number: AB04834

Species / Strain: Rat / Sprague-Dawley Crl: OFA (SD)

Day of mating: Gestation Day 0

GLP compliance: Yes

Initial age: 10 to 13 weeks

Method of administration: 30-minute IV infusion

Testing Facility: [redacted], France

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Vehicle / Formulation: Solution in water for injection (high dose), diluted in 0.9% NaCl.

Special features: none

Litters culled/not culled: Culled to 8 pups/litter

No Observed Adverse-Effect Level:
F_0 females: 825 mg/kg/day
F_1 males: 825 mg/kg/day
F_1 females: not determined, NOEL considered 120 mg/kg/day

Conclusion: Intravenous (30-minute infusion) dosing of female rats with avibactam (NXL 104) from Day 6 of gestation to Post-natal Day 20 at doses of 120, 450 and 825 mg/kg/day resulted in a dose-related reduction in mean food consumption of the F_0 dams during the gestation period and dose-related increase in the incidence of dilatation of the ureters and/or renal pelvis of the female offspring only (weanling pups and F_1 dams) in the Intermediate and High dose groups (450 and 825 mg/kg/day, respectively). With the exception of dilatation of the ureters and/or the renal pelvis amongst the female F_1 offspring, the no observed adverse effect level (NOAEL) for embryo-foetal and peri- and post-natal development of the rat and subsequent reproductive performance of the offspring is considered to be 825 mg/kg/day.

Histopathology confirmed unilateral or bilateral renal pelvic dilatation and/or luminal dilatation of the ureters. There was no histological evidence of renal parenchymal damage as a result of outflow obstruction indicative of hydronephrosis. Spontaneous unilateral dilatation of the renal pelvis is predominantly observed in the right kidney (as was observed in this study), possibly as a result of the anatomical arrangement of the overlying spermatic or ovarian artery compressing the ureter. The toxicological significance of these findings is unknown. A histopathological NOEL of 120 mg/kg/day is considered to have been shown in this study.

2.6.7.14 REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION

Report Title: Avibactam (NXL 104) – Pre- and Postnatal Development Study by the Intravenous Route (30-minute infusion) in the Surgically Implanted Sprague-Dawley Rat

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	**0 (0.9% NaCl)**	**120**	**450**	**825**
F_0 females:				
Toxicokinetics: not conducted				
Number pregnant	25	24	24	25
Number died or sacrificed moribund	1[a]	1[b]	0	0
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Clinical observations	-	-	-	-
Necropsy observations	-	-	-	-
Gestation body weight (%)[c,d]	(g)			
	390.1	-2.5	-2.9	-4.8
Lactation body weight (%)[d,e]	(g)			
	332.0	+1.2	+1.0	-2.0
Gestation food consumption (%)[c,d]	(g/animal/day)			
	27.9	-5.0	-5.7	-9.3**
Lactation food consumption (%)[d,e]	(g/animal/day)			
	54.6	+2.6	-0.2	+2.6
Mean duration of gestation (days)	21.9	22.0	21.9	21.9
Abnormal parturition	-	-	-	-

2.6.7.14 REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION

Report Title: Avibactam (NXL 104) – Pre- and Postnatal Development Study by the Intravenous Route (30-minute infusion) in the Surgically Implanted Sprague-Dawley Rat

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	**0 (0.9% NaCl)**	**120**	**450**	**825**
F_1 litters (pre-weaning):				
Number litters evaluated	25	23	24	25
Mean number of implantations	14.0	13.8	13.9	13.3
Mean number pups /litter	12.7	11.7	12.5	12.4
Mean number liveborn pups /litter	12.0	11.6	12.5	12.3
Number of litters with stillborn pups	8	2	1	2
Post-natal survival to Day 4 (%)	98.3	99.2	96.3	97.7
Post-natal survival (non-culled) to weaning (%)	96.4	98.9	93.9	96.5
Number of total litter losses	1	0	0	0
Change in pup body weights[f] (g)	43.1	44.6	43.9	42.9
Pup sex ratios[e] (% males)	49.7	47.5	52.2	49.0
Pup clinical signs	-	-	-	-
Pup necropsy observations: number of pups (litters)				
Kidney(s): dilated pelvis males	0	0	0	1 (1)
females	2 (2)	2 (2)	7 (4)	9 (7)
Ureter(s): dilatation males	0	0	0	0
females	1 (1)	1 (1)	4 (3)	5 (4)
F_1 males (post-weaning):				
Number evaluated post-weaning per litter	25	25	25	25

2.6.7.14 REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION

Report Title: Avibactam (NXL 104) – Pre- and Postnatal Development Study by the Intravenous Route (30-minute infusion) in the Surgically Implanted Sprague-Dawley Rat

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	**0 (0.9% NaCl)**	**120**	**450**	**825**
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Clinical observations	-	-	-	-
Necropsy observations	-	-	-	-
Body weight change[g] (g)	371.8	363.0	368.0	353.8
Preputial separation (days)	43	43	45	44
Sensory function	-	-	-	-
Motor activity	-	-	-	-
Learning and memory	-	-	-	-
Mean number of days prior to mating	2.54	3.23	2.08	2.96
Number of males that mated	25	25	25	25
Number of fertile males	25	24	23	25
F_1 female (post-weaning):				
Number evaluated	25	25	25	25
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Clinical observations	-	-	-	-
Necropsy observations:				
Kidney(s): dilated pelvis	0	1	3	4

2.6.7.14 REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION

Report Title: Avibactam (NXL 104) – Pre- and Postnatal Development Study by the Intravenous Route (30-minute infusion) in the Surgically Implanted Sprague-Dawley Rat

Test Article: Avibactam

Daily dose (mg/kg)	**0 (0.9% NaCl)**	**120**	**450**	**825**
Pre-mating body-weight change[g] (g)	207.7	198.9	208.5	204.9
Gestation body-weight change[h] (g)	59.5	57.9	58.4	57.9
Mean age of vaginal patency (days)	33	33	34	33
Sensory function	-	-	-	-
Motor activity	-	-	-	-
Learning and memory	-	-	-	-
Mean number days prior to mating	2.54	3.23	2.08	2.96
Number of females sperm positive	25	25	25	25
Number of pregnant females	25	24	23	25
Mean number corpora lutea	16	17	17	17
Mean number implantations	15	15	16	16
Mean % pre-implantation loss	7.4	8.1	6.0	5.9
F_2 litters:				
Mean number viable embryos/litter	14	14	16	16
Mean % post-implantation loss	5.6	4.9	4.0	4.9

2.6.7.14 REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY – EFFECTS ON PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT, INCLUDING MATERNAL FUNCTION

Report Title: Avibactam (NXL 104) – Pre- and Postnatal Development Study by the Intravenous Route (30-minute infusion) in the Surgically Implanted Sprague-Dawley Rat

Test Article: Avibactam

- = No noteworthy findings

* = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p<0.001. Analysis of body weight and food consumption data conducted using ANOVA/Dunnett's test.

[a] F10 was sacrificed on Post-natal Day 0 due to total litter death. There were no macroscopic findings at necropsy for this female.

[b] F42 was sacrificed moribund on Day 18 of gestation following complications resulting from the surgical implantation of the catheter. Prior to sacrifice, the animal had a swelling at the implantation site and was pale with pilo-erection. At necropsy, the intestines and stomach were full of material.

[c] Gestation Day 20 data.

[d] For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[e] Post-natal Day 21 data.

[f] Post-natal Days 4 to 21 data.

[g] Post-weaning Day 56 data.

[h] Gestation Day 13 data.

2.6.7.15 STUDIES IN JUVENILE ANIMALS

Report Title: CAZ-AVI: 14 Day Intravenous Toxicity Study in Neonatal Rats with a 5 Week Recovery Period

Test Article: Ceftazidime, avibactam

Species / Strain: Rat / Crl:CD(SD) Sprague-Dawley

Duration of dosing: 14 days

Study number: 20047213

Initial age: 7 days

Duration of post-dose: 5 weeks

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: iv injection

Testing Facility: [redacted], USA

Special features: None.

Vehicle / Formulation: Solutions in 0.9% sodium chloride

No observed adverse-effect level: 445/115 mg/kg/day CAZ/AVI

Conclusion: Co-administration of ceftazidime (CAZ) and avibactam (AVI) when administered by intravenous bolus daily to neonatal rats on PND 7 to 20 followed by a 5 week recovery period, was well tolerated at dose levels of 50/13, 150/38, and 455/115 mg/kg/day. Co-administration of ceftazidime and avibactam resulted in transient reductions in mean body weight in both sexes that recovered by the end of the dose period (PND 21). Triglyceride levels were decreased in both sexes at ≥50/13 mg/kg/day at the end of the dose period, but had resolved by PND 56. At 455/155 mg/kg/day, there was a higher incidence of increased extramedullary haematopoiesis in the spleen and liver in both sexes at the end of the dose period which demonstrated full reversibility by the end of the recovery period. Renal cortical cysts were present in both the control and CAZ-AVI dosed animals at the end of the dose and recovery periods, with slightly higher incidences in the CAZ-AVI dosed females. The morphological appearance and distribution of the renal cortical cysts was similar in both control and CAZ-AVI dosed animals. While the total incidence of renal cortical cysts appeared increased in CAZ-AVI dosed animals, the mechanism or cause of the cysts and the toxicological significance of this finding remains unclear. Based on the results of this study, 455/115 mg/kg/day is considered to be a no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for co-administration of ceftazidime (CAZ) and avibactam (AVI) when administered to juvenile, suckling rats.

2.6.7.15 STUDIES IN JUVENILE ANIMALS

Report Title: CAZ-AVI: 14 Day Intravenous Toxicity Study in Neonatal Rats with a 5 Week Recovery Period

Test Article: Ceftazidime, avibactam

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**50 CAZ 13 AVI**		**150 CAZ 38 AVI**		**455 CAZ 115 AVI**	
Number of Animals								
Main	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Recovery	**M: 10**	**F: 10**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 10**	**F: 10**
Toxicokinetics [a]:								
Ceftazidime								
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng.h/mL)			126000	78300	271000	272000	838000	733000
C_{max} (ng/mL)			136000	162000	482000	474000	1700000	1340000
Avibactam								
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng.h/mL)			11300	11800	47100	52200	151000	138000
C_{max} (ng/mL)			21200	26600	106000	116000	392000	300000
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%)[b,c]		(g)						
Day 12	28.51	27.64	+6.5	+6.8	-2.7	-3.6	-10.2*	-7.1
Day 21	50.57	49.11	+20.0**	+17.5**	+16.2**	+12.8	+4.3	+4.87
Body Weight Gain (%)[b,c]		(g)						
Days 11 – 12	2.92	2.82	-5.8	+6.4	-9.3	-5.0	-24.7**	-15.6*
Days 7 – 21	34.66	33.74	+23.7**	+20.8**	+22.5**	+18.8**	+7.2	+7.4
Serum Chemistry[b]								
Triglycerides (mg/dL)	161	137	81	77	90	61*	58*	45*
Gross Pathology								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10

2.6.7.15 STUDIES IN JUVENILE ANIMALS

Report Title: CAZ-AVI: 14 Day Intravenous Toxicity Study in Neonatal Rats with a 5 Week Recovery Period

Test Article: Ceftazidime, avibactam

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**50 CAZ 13 AVI**		**150 CAZ 38 AVI**		**455 CAZ 115 AVI**	
Number of Animals								
Main	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Recovery	**M: 10**	**F: 10**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 10**	**F: 10**
Kidney								
Cyst	0	0	0	0	0	1	0	0
Cyst; clear, fluid	0	0	1	0	1	1	0	0
Cyst; fluid	0	0	0	1	0	0	0	0
Histopathology								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Kidney								
Cyst								
Minimal	6	4	6	6	7	8	5	7
Liver								
Increased extramedullary haematopoiesis								
Minimal	2	1	0	1	1	2	3	5
Spleen								
Increased extramedullary haematopoiesis								
Minimal	1	1	0	1	1	2	4	5
Mild	0	0	0	0	0	0	1	2

2.6.7.15 STUDIES IN JUVENILE ANIMALS

Report Title: CAZ-AVI: 14 Day Intravenous Toxicity Study in Neonatal Rats with a 5 Week Recovery Period

Test Article: Ceftazidime, avibactam

Daily Dose (mg/kg)	**0 (vehicle)**		**50 CAZ 13 AVI**	**150 CAZ 38 AVI**	**455 CAZ 115 AVI**	
Post-dose Evaluation: Number Evaluated	**M: 10**	**F: 10**			**M: 10**	**F: 10**
Noteworthy findings						
Gross Pathology						
Kidney						
Abnormal appearance; depressed areas	0	0			2	3
Cyst	0	0			0	1
Cyst; clear, fluid	1	1			1	1
Cyst; fluid	0	0			1	2
Cyst; clear, fluid, cortex	0	1			2	4
Histopathology						
Kidney						
Cyst						
Minimal	2	1			3	3
Focal peritubular fibrosis						
Minimal	4	1			3	4
Tubular basophilia						
Minimal	2	0			1	1

M = male, F = female.

* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001. Body and organ weight data analysed using Dunnett's or Dunn's Test, serum chemistry data using Kruskal-Wallis/Dunn's.

[a] Post-natal Day 20 mean data shown. Additional (satellite) animals were used for the toxicokinetic assessment. There were no concentrations of avibactam and ceftazidime above lower limit of quantification (10 ng/mL AVI, 50 ng/mL CAZ) in samples taken from rats dosed with vehicle.

[b] At end of dosing period.

[c] For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.16 LOCAL TOLERANCE

Report Title: Evaluation of the Venous and Perivenous Local Tolerance after a Single Administration in Rabbits

Test Article: Ceftazidime, avibactam

Species / Strain	Method of administration	Doses (mg/mL)	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing facility	Study number
Rabbit / New Zealand White	IV injection (0.5 mL/animal, left ear) + perivenous injection (0.2 mL/animal, right ear) Vehicle = 5% glucose in water	0, 5, 20 NXL104 5 NXL104 + 20 CAZ	3M + 3F	None: under the experimental conditions of this study, a single intravenous or perivenous injection of avibactam (formerly referred to as NXL104) alone or in combination with ceftazidime [CAZ] was systemically and locally well-tolerated in rabbits.	[redacted], France	31394 TAL

Study 31394 TAL was conducted to GLP.
M = male, F = female.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

2.6.7.17.1 Antigenicity

Studies not required for the present indication.

2.6.7.17.2 Immunotoxicity

Species / Strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	Study number
Rat / Sprague Dawley: Crl: CD(SD)	30 minute IV infusion (posterior vena cava)	29 days (females) 28 days (males)	0, 250, 500, 1000	Main study: 10M + 10F Plaque forming cell assay satellites: 8M + 8F	Under the study conditions, no depletion of rat immune function (cytotoxicity and plaque forming cell assays) was noted at any dose level of the test item. Immune cell phenotyping results indicate no depletions in CD3, CD4, CD8, NK cells ($CD3^-/CD161^+$) or NK T cell ($CD3^+/CD161^+$) populations. For the specific CD45RA B-cell subpopulation, lower values were noted in the males treated with test item at dose levels of 500 and 1000 mg/kg/day. However, the apparent decrease in CD45RA positive B-cells was considered equivocal with respect to biological relevance, as this finding was not associated with a depression in overall B-cell function evaluated using the Plaque Forming Cell assay. In addition, no histological changes were observed in the lymphoid organs of animals treated with the test item.	[redacted], France	AA82616

Study AA82616 was conducted to GLP.
M = male, F = female.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

2.6.7.17.3 Mechanistic studies

Studies not required for the present indication.

2.6.7.17.4 Dependence

Studies not required for the present indication.

2.6.7.17.5 Metabolites

Studies not required for the present indication.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

2.6.7.17.6 Impurities — Avibactam batch 0600032422 (impurity profile different to batches used in toxicological studies)

Test for induction of: reverse mutation in bacterial cells

No of independent assays: 2

Study number: 31873 MMO

Strains: *S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100 and TA102)

No of replicate cultures: 3

GLP compliance: Yes

Metabolizing system: Aroclor induced rat liver S9, 10%

No of cells analysed/culture: Not applicable

Testing facility: [redacted], France

Vehicles: **For Test Article:** Water

For positive controls: DMSO (2-nitrofluorene, 2-anthramine, sodium azide, 9-aminoacridine) and Water (mitomycin C)

Treatment: Assay 1 (-/+ S9): plate incorporation for 72 hours. Assay 2 (+ S9): pre-incubation (60 minutes) followed by 72 hours plate incubation; (- S9): plate incorporation for 72 hours.

Date of treatment: [redacted] 20[redacted]

Cytotoxic effects: A moderate to marked toxicity (decrease in the number of revertants) was noted in the absence of S9 generally at dose levels ≥62.5 µg/plate avibactam (formerly known as NXL104). In the presence of S9, a moderate to marked toxicity was induced generally at dose-levels ≥62.5 µg/plate using the direct plate incorporation method and at dose-levels ≥15.6 µg/plate using the pre-incubation method.

Genotoxic effects: None.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Metabolic activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Study number: 31873 MMO, Assay 1: Revertant colony counts, mean (SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	TA102
Without activation	Water	100 µL/plate	17 (5)	8 (2)	31 (12)	106 (5)	358 (15)
	NXL104	3.91	11 (3)	7 (1)	33 (8)	118 (14)	375 (37)
		7.81	13 (1)	5 (0)	24 (5)	91 (16)	421 (19)
		15.6	17 (6)	6 (1)	21 (6)	81 (6)	394 (4)
		31.3	14 (4)	3 (3)	15 (3)	74 (8)	388 (17)
		62.5	9 (2)	1 (1)	5 (3)	22 (9)	198 (102)
		125	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (14)
	Sodium Azide	1	514 (31)			637 (24)	
	9-Aminoacridine	50		1208 (91)			
	2-Nitrofluorene	0.5			243 (25)		
	Mitomycin C	0.5					2065 (112)
With activation	Water	100 µL/plate	8 (3)	8 (3)	28 (3)	63 (5)	417 (64)
	NXL104	3.91	7 (7)	9 (1)	26 (5)	56 (1)	479 (144)
		7.81	14 (3)	5 (2)	29 (6)	55 (2)	507 (42)
		15.6	7 (1)	5 (2)	24 (1)	49 (6)	382 (74)
		31.3	6 (2)	3 (3)	16 (4)	23 (6)	443 (33)
		62.5	1 (1)	0 (0)	4 (2)	3 (1) [M]	124 (55)
		125	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1) [S]	0 (0)
	2-Anthramine	2	155 (32)	166 (14)	2131 (83)	928 (42)	
		10					4103 (562)

[M] Moderate toxicity. [S] Strong toxicity.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Metabolic activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Study number: 31873 MMO, Assay 2: Revertant colony counts, mean (SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	TA102
Without activation	Water	100 µL/plate	20 (2)	7 (2)	28 (8)	83 (22)	302 (39)
	NXL104	1.95	13 (6)	5 (5)	33 (9)	87 (13)	362 (57)
		3.91	12 (3)	5 (5)	23 (8)	116 (3)	394 (26)
		7.81	10 (3)	4 (4)	31 (13)	83 (9)	344 (10)
		15.6	12 (2)	4 (2)	18 (7)	95 (3)	325 (17)
		31.3	8 (4)	4 (3)	10 (7)	62 (11)	195 (4)
		62.5	6 (5)	1 (1)	3 (1)	17 (5)	262 (97)
	Sodium Azide	1	676 (230)			730 (50)	
	9-Aminoacridine	50		1352 (1215)			
	2-Nitrofluorene	0.5			122 (42)		
	Mitomycin C	0.5					1681 (160)
With activation	Water	100 µL/plate	14 (8)	10 (5)	27 (6)	94 (10)	521 (48)
	NXL104	0.98	12 (5)	6 (4)	28 (3)	91 (5)	362 (37)
		1.95	13 (6)	6 (3)	24 (7)	82 (26)	518 (27)
		3.91	12 (5)	3 (2)	16 (2)	76 (12)	597 (55)
		7.81	8 (3)	3 (2)	12 (1)	42 (15)	503 (48)
		15.6	7 (6)	3 (4)	9 (2)	32 (7)	463 (61)
		31.3	1 (1)	0 (0) [M]	6 (2)	8 (7) [M]	430 (38)
	2-Anthramine	2	276 (114)	166 (20)	1605 (19)	1393 (183)	
		10					2054 (198)

[M] Moderate toxicity.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

2.6.7.17.6 Impurities AZ13591372

Test for induction of: reverse mutation in bacterial cells

No of independent assays: 1

Study number: 2814BV

Strains: *S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100) and *E.coli* (*uvrA*/pKM101)

No of replicate cultures: 3

GLP compliance: Yes

Metabolizing system: Aroclor induced rat liver S9, 10%

No of cells analysed/culture: Not applicable

Testing facility: AstraZeneca, UK

Vehicles: **For Test Article:** DMSO

For positive controls: DMSO (2-nitrofluorene, 2-aminoanthracine) and Water (sodium azide, 9-aminoacridine HCl, potassium dichromate)

Treatment: (-/+ S9): plate incorporation for 72 hours.

Date of treatment: [redacted] 20[redacted]

Cytotoxic effects: For each strain and under each condition, the minimum dose of AZ13591372 showing evidence of cytotoxicity and the maximum dose level scored for revertant colonies was 5000 µg (21.2 µmol) per plate.

Genotoxic effects: None.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Metabolic activation	Test Article	Concentration (μg/plate)	Study number: 2814BV Assay 1: Revertant colony counts, mean (SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2 *uvrA* /pKM101
Without activation	DMSO	100 μL/plate	16 (2)	11 (2)	26 (4)	104 (6)	151 (7)
	AZ13591372	0.16	16 (2)	11 (1)	25 (4)	108 (10)	158 (16)
		0.5	14 (1)	12 (2)	27 (6)	111 (10)	184 (24)
		1.6	14 (2)	11 (1)	28 (5)	108 (6)	170 (13)
		5	14 (6)	13 (2)	25 (4)	113 (10)	169 (9)
		16	11 (4)	11 (1)	32 (4)	103 (4)	180 (4)
		50	14 (2)	10 (1)	27 (9)	107 (9)	166 (10)
		160	14 (2)	12 (1)	21 (2)	104 (6)	165 (4)
		500	16 (1)	11 (3)	23 (1)	107 (6)	159 (15)
		1600	13 (2)	12 (2)	25 (2)	111 (8)	152 (9)
		5000	15 (1) [R]	10 (2) [R]	23 (3) [R]	107 (2) [R]	152 (3) [S]
	Sodium azide	0.5	158 (7)			556 (20)	
	9-Aminoacridine HCl	50		386 (110)			
	2-Nitrofluorene	0.5			156 (30)		
	Potassium dichromate	25					911 (17)

[R] Reduced lawn.
[S] Slightly reduced lawn.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Metabolic activation	Test Article	Concentration (μg/plate)	Study number: 2814BV Assay 1: Revertant colony counts, mean (SD)				
			TA1535	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA* /pKM101**
With activation	DMSO	100 μL/plate	17 (1)	15 (1)	44 (4)	113 (6)	182 (19)
	AZ13591372	0.16	16 (1)	13 (2)	42 (6)	124 (8)	177 (14)
		0.5	18 (3)	13 (2)	41 (7)	119 (6)	203 (12)
		1.6	14 (1)	13 (2)	35 (2)	110 (2)	200 (14)
		5	14 (2)	13 (3)	34 (7)	124 (6)	197 (18)
		16	16 (3)	16 (1)	45 (6)	111 (12)	163 (18)
		50	15 (1)	16 (0)	33 (7)	154 (7)	190 (10)
		160	18 (4)	13 (3)	40 (2)	117 (4)	193 (23)
		500	15 (1)	14 (2)	41 (7)	114 (10)	196 (10)
		1600	13 (1)	13 (2)	36 (3)	113 (14)	190 (9)
		5000	13 (1) [R]	13 (2) [R]	33 (5) [R]	113 (4) [R]	168 (1) [S]
	2-Aminoanthracene	2	181 (19)	169 (13)	1044 (192)	1614 (17)	
		20					2174 (93)

[R] Reduced lawn.
[S] Slightly reduced lawn.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

2.6.7.17.7 Other

Species / Strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	Study number
Evaluation of *in vitro* phototoxicity on Balb/c 3T3 fibroblasts using the Neutral Red Uptake Assay	*In vitro*	n/a	0.316, 1.00, 3.16, 10.0, 31.6, 100, 316, 1000 µg/mL ± UVA light	n/a	None: under the conditions employed in this study, NXL104 was not phototoxic in this *in vitro* test system when tested up to 1000 µg/mL, the maximum recommended concentration according to the OECD guideline.	[redacted], UK	8214776
Evaluation of haemolytic potential in human blood	*In vitro*	n/a	0, 5 NXL, 20 NXL, 5 NXL + 20 CAZ	n/a	None: the data indicated that NXL104 solutions at 5 and 20 mg/mL in 5% w/v glucose had no haemolytic potential (haemolytic index of <2). Additionally NXL104 solutions at 5 mg/mL in combination with 20 mg/mL Ceftazidime (CAZ) in 5% w/v glucose had no haemolytic potential (haemolytic index of <2). The test item indicated was non-haemolytic in accordance with the criterion referred to in ASTM F756-93 (19[redacted]).	[redacted], UK	259739

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Species / Strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	Study number
Rat / Crl: CD(SD) Sprague Dawley	n/a	Animals not dosed	n/a	15M + 15F	Mean urine specific gravity and osmolality increased from Post-Natal Day 7 to PND 22, but both remained steady to PND 50. Mean absolute kidney weights increased and mean relative weights decreased with increasing PND. On PND 50, 2M and 3F had macroscopic renal cysts, or a focal depressed area on the kidney surface. The macroscopic findings correlated with histological evidence of renal cysts in the same kidney in 1M and 2F only. On PND 22, 5M and 4F had minimal focal cortical renal cyst(s), which, in some animals, was accompanied by minimal peri-cystic mononuclear cell infiltration, fibrosis and/or basophilic tubules. Immunohistochemistry confirmed that the cyst lining was epithelial in origin. On PND 50, focal minimal cortical and/or medullary renal cysts were present in 4M and 4F and were sometimes accompanied by minimal peri-cystic changes as seen on PND 22. A mild grading for peri-cystic changes was also recorded in some animals. Other findings in the kidneys, unassociated with the cysts, were generally focal in distribution, of low incidence and of minimal or mild severity, and included cortical fibrosis, medullary or papillary mineralization, intratubular hyaline casts, tubule basophilia and multifocal mononuclear cell infiltration.	AstraZeneca, USA	3405KR

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Species / Strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses	Gender and number per group	Noteworthy findings	Testing Facility	Study number
Rat / Crl: CD(SD) Sprague Dawley	IV injection	PostNatal Days 7 to 21.	Animals either sham-dosed, or dosed with one of: 35.5 mg/mL L-Arginine in 0.9% w/v NaCl; 0.9% w/v NaCl; or NaCl prepared at same osmolality as L-Arginine	15M + 15F	Injection site reactions (swelling, discoloration, flaking, scabbing) were primarily observed in animals administered L-Arginine in NaCl. At gross examination, only 2 animals (out of 143 available pups, including unassigned) across all dose groups examined had evidence of macroscopic cysts: one sham control female had numerous fluid-filled cysts in both kidneys, and one male dosed with NaCl (prepared at same osmolality as L-Arginine) had numerous fluid-filled cysts in the right kidney. The histological incidence of renal cysts was variable and there was no indication that any particular vehicle was associated with an increase in renal cysts compared with sham controls. The total percent incidence in both sexes varied from 14% to 24% of animals affected. In addition, the kidneys from unassigned pups (11M, 12F) were also examined, and the combined renal cyst incidence in these rats was 23%. Immunohistochemistry confirmed the cysts to be epithelial in origin.	[redacted], USA	20026123

Studies 8214776 and 259739 were conducted to GLP. Studies 3405KR and 20026123 were non-GLP. Avibactam was formerly known as NXL104.
M = male, F = female.
n/a: not applicable.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Species / Strain: Rat / Crl:CD® (SD) IGS BR

Duration of dosing: 28 days

Study number: [redacted]-3786

Initial age: approximately 12 weeks

Duration of post-dose: 2 weeks

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 1-hour IV infusion

Testing Facility: [redacted], USA

Special features: none

Vehicle / Formulation: Solution in 0.9% Sterile Saline for Injection

No observed adverse-effect level: 200 mg/kg/day

Conclusion: In this study, findings at all doses of ceftaroline fosamil (CXL), either alone or in combination with avibactam (formerly referred to as NXL-104), included lower body-weight gain in females and non-adverse changes in serum chemistry. In females in the 200 mg/kg/day combination group, there were minor changes in organ weights with no histopathologic correlates. Findings were generally reversed during the recovery period.

Based on the findings in this study, the no observable adverse effect level (NOAEL) for NXL-104 and ceftaroline fosamil, either alone or coadministered in combination, when administered to rats by intravenous infusion for 1 hour per day for 28 days, was 200 mg/kg/day.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Study number: [redacted]-3786 **Daily Dose (mg/kg)**	**0 (vehicle)**		**200** **NXL-104**		**50 / 50** **NXL-104 / CXL**		**100 / 100** **NXL-104 / CXL**		**200 / 200** **NXL-104 / CXL**	
Number of Animals										
Main	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Recovery	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**	**M: 5**	**F: 5**
Toxicokinetics [a]:										
$AUC_{(0-24)}$ (ng*hr/mL)			109832.9	131323.8	26392.5	27668.8	51490.9	60854.0	124499.2	116798.1
C_{max} (ng/mL)			98172.7	120333.5	24475.0	23332.5	45013.5	57463.7	108820.0	101440.5
Noteworthy Findings										
Body Weight Gain (%)[b,c]		(g)								
	109.1	60.5	-9.2	-9.1	-15.3*	-18.7*	-20.8**	-21.2*	-11.7	-16.4
Serum Chemistry										
Triglycerides (mg/dL)	42	30	28*	30	32*	24**	17**	21**	20**	22**
Phosphorus (mg/dL)	6.8	7.0	6.8	6.6	7.8**	7.3	8.0**	7.3	8.0**	7.6
Organ Weights (%)[c]										
Ovaries										
Absolute (g)		0.1029		-1.7		-5.8		-0.7		-16.0*
Relative to brain weight (%)		5.3338		-4.0		-8.1		-1.4		-18.2*
Pituitary										
Absolute (g)	0.0132	0.0167	+3.8	+13.8	+1.5	+6.0	-1.5	+12.0	-2.3	+22.8*
Relative to body weight (%)	0.0032	0.0064	0	+14.1	0	+9.4	0	+17.2	-3.1	+23.4*

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Study number: [redacted]-3786 **Daily Dose (mg/kg)**	**0 (vehicle)**		**200** **NXL-104**		**50 / 50** **NXL-104 / CXL**		**100 / 100** **NXL-104 / CXL**		**200 / 200** **NXL-104 / CXL**	
Post-dose Evaluation:										
Number Evaluated	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Noteworthy Findings										
Serum Chemistry										
Triglycerides (mg/dL)	76	35	46	37	44*	29	41*	27	44*	28
Phosphorus (mg/dL)	6.7	5.6	6.8	5.9	7.4	6.8*	7.8*	6.5*	7.4*	6.5*
Organ Weights (%)[c]										
Liver										
Absolute (g)	16.1741	9.4271	-16.4*	+3.1	-13.5	-5.1	-10.9	+2.1	-15.8	-5.6
Relative to brain weight (%)	746.6810	488.9585	-17.6**	-2.0	-8.4	-6.6	-9.3	-1.5	-12.7	-6.2

* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001. Body weight, serum chemistry and organ weight data were analysed using Dunnett's Test.

[a] Additional (satellite) animals were used for the toxicokinetic assessment. Day 28 mean values shown. No NXL-104 was detected in samples taken from the control group animals.

[b] At end of dosing period.

[c] For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Species / Strain: Monkey / Cynomolgus (*Macaca Fasicularis)*

Duration of dosing: 28 days

Study number: 30233

Initial age: between 2 and 5 years

Duration of post-dose: 14 days

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 1-hour IV infusion

Testing Facility: [redacted], Canada

Special features: none

Vehicle / Formulation: Solution in 0.9% NaCl for injection, USP

No observed adverse-effect level: 100 mg/kg/day

Conclusion: The administration of avibactam (formerly referred to as NXL-104) and ceftaroline fosamil (CXL), either separately or coadministered in combination, by intravenous infusion over a period of 1 hour once daily for 28 consecutive days at dose levels up to 100 mg/kg/day was well tolerated. The histopathological findings in the kidney, although possibly drug related, were minimal in severity and incidence, demonstrated no dose relationship, and exhibited complete recovery in the high-dosage animals following a 14-day postdose period. Therefore, this finding is not considered to be adverse. Based on the parameters evaluated in this study, the No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) of NXL-104 and ceftaroline fosamil, when administered either separately or coadministered in combination, was considered to be 100 mg/kg/day.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Study number: 30233 **Daily Dose (mg/kg)**	**0 (vehicle)**		**100** **NXL-104**		**20 / 20** **NXL-104 / CXL**		**50 / 50** **NXL-104 / CXL**		**100 / 100** **NXL-104 / CXL**	
Number of Animals										
Main	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**
Recovery	**M: 2**	**F: 2**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 2**	**F: 2**
Toxicokinetics [a]:										
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng*hr/mL)			167534.2	160098.5	25134.8	25666.4	98532.1	82616.6	127310.1	156308.8
C_{max} (ng/mL)			130412.6	120296.9	20385.4	19629.2	68103.8	61354.7	101570.9	120259.9
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	1 [b]	0	0	0	0	0	0	0	0
Gross pathology										
Number examined	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Kidneys										
Dark focus	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Pale discolouration	2	0	1	0	1	0	1	1	1	0
Post-dose Evaluation:										
Number Evaluated	2	2							2	2
Noteworthy findings	-	-							-	-

- No noteworthy findings

[a] Day 28 mean values shown. NXL-104 concentrations (up to 2 times above the lower limit of quantification of the assay) were detected in the plasma of 4 control group monkeys (2 males and 2 females) at up to 4 hours after the start of infusion on Days 1 and 28. In Group 3 (100 mg/kg/day ceftaroline fosamil), 2 male monkeys had measurable NXL-104 plasma concentrations at 2 and 4 hours after the start of infusion on Day 28. These low levels of NXL-104 were determined to be the result of contamination, rather than direct exposure of the animals to the drug compounds, and have no effect on the integrity or analysis of the TK portion of this study.

[b] Animal 1502B was found dead on Day 7. Pathological examination of this animal determined that the cause of death was most likely attributed to an evident intestinal torsion and this animal was subsequently replaced.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Species / Strain: Rat / Sprague Dawley (Hsd:SD)

Duration of dosing: 28 days

Study number: 612242

Initial age: Approximately 10 – 11 weeks

Duration of post-dose: 12 weeks

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: 30 min IV infusion

Testing Facility: [redacted], UK

Special features: None.

Vehicle / Formulation: Solution in water for injection (high dose), diluted in 0.9% NaCl.

No observed adverse-effect level: Not determined.

Conclusion: Intravenous administration of a combination of aztreonam (ATM) and avibactam (AVI) to rats for 28 days was associated with increases in body weight gain, food and water consumption, increased plasma triglycerides, decreased plasma creatinine, decreased urinary pH and abnormal coloured urine. Higher kidney and liver weights were noted when compared to the control group or animals administered AVI alone, and microscopic changes were noted in the kidney (cortical tubular vacuolation). There were no changes or microscopic findings associated with intravenous administration of AVI alone. There was evidence of recovery from all ATM/AVI-related changes at the end of the recovery period, indicating complete reversibility.

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Study number: 612242 **Daily Dose (mg/kg)**	**0 (vehicle)**		**400** **AVI**	**600** **AVI**	**750/300** **ATM/AVI**		**1000/400** **ATM/AVI**	**1500/600** **ATM/AVI**
Number of Animals **Main** **Recovery**	**M: 10** **M: 5**	**F: 10** **F: 5**	**M: 10** **M: 0**	**F: 10** **F: 0**	**M: 10** **M: 0**	**F: 10** **F: 0**	**M: 10** **M: 5**	**F: 10** **F: 5**
Toxicokinetics [a]:								
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (nmol.h/L)			2920000	4590000	2530000	2630000	3370000	4060000
C_{max} (nmol/L)			2720000	4230000	2320000	2120000	2960000	3460000
<u>Noteworthy Findings</u>								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	1[b]	0	0	0
Body Weight (%)[c]	(g)							
Day 22	341	228	+3.2	+6.1*	+3.2	+5.7	+7.3	+7.5*
Body Weight Gain (%)[c]	(g)							
Days 1 – 29	48	14	+4.2	+35.7	+6.3	+64.3*	+18.8	+92.9***
Food Consumption (%)[c]	(g/animal/day)							
Day 12	22.8	17.6	+3.1	+4.5	+10.1*	+10.8**	+10.5**	+17.0***
Water Consumption (%)[c]	(mL/animal/day)							
Day 8	18.5	21.7	+6.5	-3.2	+31.4**	+10.6	+55.1***	+38.7***
Day 28	18.2	20.2	+3.3	+1.0	+12.1	-1.0	+42.9**	+49.5***
Clinical Observations[d]	-	-	+	++	+	-	-	-
Serum Chemistry								
Creatinine (µmol/L)	32	34	31	35	27***	32	28**	31*
Triglycerides (mmol/L)	0.84	0.84	0.78	0.65	1.04	0.90	0.93	0.63
Urinalysis								
Specific gravity	1.025	1.024	1.027	1.021	1.038**	1.041**	1.036*	1.033
Urine pH	8.7	7.5	8.8	7.0	7.4*	7.3	6.8***	6.6**

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Study number: 612242 **Daily Dose (mg/kg)**	**0 (vehicle)**		**400** **AVI**	**600** **AVI**	**750/300** **ATM/AVI**		**1000/400** **ATM/AVI**	**1500/600** **ATM/AVI**
Number of Animals								
Main	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**
Recovery	**M: 5**	**F: 5**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 0**	**F: 0**	**M: 5**	**F: 5**
Organ Weights (%)[c,e]	(g)							
Kidneys	2.23	1.52	+1.8	0	+9.4*	+2.6	+11.2**	+13.2**
Liver	12.87	8.57	-4.4	-2.8	+11.7*	+5.6	+15.5*	+16.9**
Histopathology								
Number examined	10	10	10	10	9	10	10	10
Kidney								
Basophilic tubules, focal/multifocal								
Minimal	3	2	4	3	3	2	3	1
Hyaline casts, focal/multifocal								
Minimal	5	3	6	2	5	5	4	4
Mineralisation, tubular, focal/multifocal								
Minimal	0	2	0	3	0	3	0	3
Nephroblastematosis, unilateral								
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Tubular vacuolation, focal/multifocal								
Minimal	0	0	0	0	7	5	6	8
Mild	0	0	0	0	0	0	2	0
Post-dose Evaluation:								
Number Evaluated	5	5					5	5
Noteworthy findings								
Body Weight (%)[c]	(g)							
Day 106	401	261					+12.0*	-2.3

2.6.7.17 OTHER TOXICITY STUDIES

Test Article: Avibactam

Study number: 612242 **Daily Dose (mg/kg)**	**0 (vehicle)**		**400** **AVI**	**600** **AVI**	**750/300** **ATM/AVI**	**1000/400** **ATM/AVI**	**1500/600** **ATM/AVI**
Food Consumption (%)[c]	(g/animal/day)						
Day 50	22.2	17.5				+18.9**	+0.6
Day 89	19.5	15.0				+13.8**	+10.0
Day 113	20.2	15.4				+10.4	+2.6
Water Consumption (%)[c]	(mL/animal/day)						
Day 36	22.6	21.4				+43.8**	+46.7*
Day 113	24.0	20.9				-10.0	+25.4*

M = male, F = female.

- No noteworthy findings; + Mild; ++ Moderate; +++ Marked

* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001. Body weight, food and water consumption and organ weight data were analysed using ANOVA and Student's t-Test. Serum chemistry and urinalysis data analysed using Kruskal-Wallis ANOVA.

[a] Additional (satellite) animals were used for the toxicokinetic assessment. Day 28 mean data shown. In the control group, there were 4 quantifiable concentrations of AVI on Day 28 in males and females. These values were close to the LLOQ and were low compared to those at corresponding time points in animals receiving the lowest dose of AVI. In addition, the pattern for each animal was not consistent with a dosing profile which indicates that the control animals were not dosed with the test compound. The presence of this low level contamination is considered not to affect the outcome or integrity of the study.

[b] Animal M408 was terminated prematurely on Day 19 due to a disconnected cannula. The early removal of this animal from the study was not related to treatment with ATM/AVI.

[c] For controls, group means are shown, for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[d] Clinical signs limited to instances of pink staining of the cage bedding on several occasions over the course of the dosing period.

[e] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Displayed figures are for the absolute organ weight effects.