KW-3357

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
AT	Antithrombin（アンチトロンビン）
HRP	Horseradish peroxidase（西洋ワサビペルオキシダーゼ）
pAT	Plasma derived antithrombin（ヒト血漿由来アンチトロンビン）
TCA	Trichloroacetic acid（トリクロロ酢酸）

用語の定義

用語	定義
[^{125}I]KW-3357	^{125}I で標識された KW-3357
^{125}I	放射性ヨウ素
$AUC_{0\text{-}24}$	投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
C_{24h}	投与後 24 時間における血漿中薬物濃度
CL	全身クリアランス
ELISA	固相酵素結合免疫測定法
IU	国際単位
MRT	平均滞留時間
$t_{1/2}$	血漿中消失半減期
$t_{1/2\alpha}$	α 相の半減期
$t_{1/2\beta}$	β 相の半減期
V_1	中央コンパートメントの分布容積
V_{ss}	定常状態における分布容積

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.1.1 吸収 5
2.6.4.1.2 分布 5
2.6.4.1.3 代謝 5
2.6.4.1.4 排泄 5
2.6.4.1.5 その他の薬物動態試験 5
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.2.1 標識体 6
2.6.4.2.1.1 被験物質（4.2.2.3-1） 6
2.6.4.2.1.2 放射能測定（4.2.2.3-1） 6
2.6.4.2.2 非標識体 6
2.6.4.2.2.1 被験物質 6
2.6.4.2.2.2 ELISA を用いた濃度測定（4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、4.2.2.1-3、4.2.2.1-4、4.2.2.1-5） 6
2.6.4.2.2.3 AT 活性測定（4.2.2.1-6、4.2.2.1-7） 8
2.6.4.2.3 抗 KW-3357 抗体 9
2.6.4.2.3.1 陽性対照 9
2.6.4.2.3.2 測定法（4.2.2.1-8、4.2.2.1-9、4.2.2.1-10、4.2.2.1-11） 9
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.3.1 単回投与 10
2.6.4.3.1.1 カニクイザル（4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.2-4） 10
2.6.4.3.2 反復投与 14
2.6.4.3.2.1 ラット（4.2.3.2-2） 14
2.6.4.3.2.2 カニクイザル（4.2.3.2-6） 14
2.6.4.4 分布 17
2.6.4.4.1 ラットにおける組織中濃度（4.2.2.3-1） 17
2.6.4.4.2 胎児移行性（4.2.2.3-1） 18
2.6.4.5 代謝 20
2.6.4.6 排泄 20
2.6.4.6.1 ラット乳汁中排泄（4.2.2.3-1） 20
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 21
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 21
2.6.4.8.1 薬物動態に対する妊娠による影響（4.2.2.5-1） 21
2.6.4.8.2 薬物動態に対するシアル酸の影響（4.2.2.7-2、4.2.2.7-3） 24
2.6.4.9 考察及び結論 27

2.6.4.10 図表 27
2.6.4.11 参考文献 28

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 吸収

雄性カニクイザルに 200 IU/kg の KW-3357 又は 3 種のヒト血漿由来アンチトロンビン（pAT）製剤（ノイアート®、アンスロビン®及びノンスロン®）を単回静脈内投与したところ、KW-3357 及び pAT の血漿中濃度及びアンチトロンビン（AT）活性は、いずれも投与後 2 相性に消失した。KW-3357 は pAT 製剤と比較して、$t_{1/2\beta}$ に明確な違いは認められなかったものの CL が約 1.2~1.4 倍であった。

雌雄ラット及び雌雄のカニクイザルに KW-3357 を 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与したところ、初回及び最終投与時（Day 1 及び Day 14）の $AUC_{0\text{-}24}$ は、ラットでは 500~2000 IU/kg の用量で、カニクイザルでは 100~1000 IU/kg の用量で、投与量の増加に伴って増加した。すべての用量において明確な雌雄差は認められなかった。最終投与時（Day 14）の $AUC_{0\text{-}24}$ は初回投与時と比較してラットでは約 1.3~1.7 倍に、カニクイザルでは約 2.2~2.6 倍に増加した。最終投与後 C_{24h} は初回投与時と比較してラットでは約 1.8~2.0 倍、カニクイザルでは約 2.9~3.7 倍に増加した。

2.6.4.1.2 分布

雌雄ラットに 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したときの放射能の分布を組織摘出法で評価したところ、放射能濃度は血漿で最も高く、脾臓、骨髄、腎臓、副腎、肝臓、肺、胃、卵巣で比較的高かった。トリクロロ酢酸（TCA）不溶性画分中放射能濃度は総放射能濃度と大きな差が認められなかったことから、血漿、肝臓、腎臓及び脾臓における放射能は、高分子成分として存在すると推察された。

妊娠ラット（妊娠 7 日、妊娠 17 日）に 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したときの放射能の分布を組織摘出法で評価したところ、胎児に放射能が認められたが、TCA 不溶性画分には放射能がほとんど検出されなかったことから、未変化体を含む高分子成分由来ではないと推察された。

2.6.4.1.3 代謝

該当する試験は実施していない。

2.6.4.1.4 排泄

分娩後ラット（分娩後 11 日目）に 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したところ、投与後 8 時間以降、乳汁中に血漿中放射能濃度を上回る放射能濃度が認められた。乳汁中放射能濃度は投与後 8~48 時間において血漿中放射能濃度の 2.2~2.7 倍であり、血漿中放射能濃度と並行して経時的に低下した。

2.6.4.1.5 その他の薬物動態試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する生殖発生毒性試験において、妊娠 17 日の C_{24h} は妊娠 7 日と比較して低かった。そこで、KW-3357 の薬物動態の妊娠による変化を検討した。雌性ラット（非妊娠、妊娠 7 日、妊娠 17 日）に 2000 IU/kg の KW-3357 を単回静脈内投与したところ、

血漿中 KW-3357 濃度及び AT 活性はいずれも投与後 2 相性に消失した。血漿中 KW-3357 濃度から算出した CL は、妊娠 17 日で非妊娠及び妊娠 7 日の約 1.2 倍を示した。

KW-3357 のシアル酸含量が薬物動態に与える影響を推定するため、雄性カニクイザルに 200 IU/kg のシアル酸含量の異なる 2 ロット（シアル酸数が [redacted] mol/mol protein の [redacted] 及びシアル酸数が [redacted] mol/mol protein の [redacted]（精製後 [redacted] として投与））の KW-3357 を単回静脈内投与したところ、シアル酸含量の低いロットで CL が大きくなる傾向が認められた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識体

2.6.4.2.1.1 被験物質（4.2.2.3-1）

[^{125}I]KW-3357 はヨードジェン法により KW-3357 のチロシン残基に ^{125}I を導入して調製した。比放射能は 1.77 MBq/μg であった。

2.6.4.2.1.2 放射能測定（4.2.2.3-1）

放射能の測定にはガンマーウェルカウンターを用い、バックグラウンド放射能の 2 倍を検出下限とした。組織分布試験で得られた組織は全量又は一部を分取したものを測定試料とした。一部の組織については TCA 処理により沈殿する画分も測定試料とした。得られた放射能と比放射能をもとに KW-3357 濃度（μg eq./mL 又は g）に換算した。

2.6.4.2.2 非標識体

2.6.4.2.2.1 被験物質

KW-3357 は協和発酵工業株式会社（現協和発酵キリン株式会社）で作製したものを用いた。

2.6.4.2.2.2 ELISA を用いた濃度測定（4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、4.2.2.1-3、4.2.2.1-4、4.2.2.1-5）

ラット、ウサギ及びカニクイザル血漿中の KW-3357 及び pAT（ノイアート®、アンスロビン®及びノンスロン®）濃度測定には ELISA を用いた。すなわち、抗 AT 抗体を固相化したプレートに血漿試料を添加し、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識した抗 AT 抗体を添加した。ここに基質となる 2,2'-Azino-di(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonate)を添加し、405 nm の吸光度を測定した。各 ELISA の定量範囲は、ラットでは KW-3357 測定法が 100~3200 ng/mL、ウサギでは KW-3357 測定法が 10.0~320 ng/mL、カニクイザルでは KW-3357 測定法が 10.0~320 μg/mL（試験番号:[redacted]53）又は 10~320 μg/mL（試験番号:d-[redacted]-195）、ノイアート®測定法が 20~320 μg/mL、アンスロビン®測定法が 20~160 μg/mL、ノンスロン®測定法が 20~320 μg/mL であった。各測定法のバリデーション結果を表 2.6.4.2.2.2-1に示す。

表2.6.4.2.2.2-1 ELISA のバリデーション結果一覧

動物種	ラット	ラット	ウサギ	カニクイザル
マトリクス	血漿	血漿	血漿	血漿
測定対象	KW-3357	KW-3357	KW-3357	KW-3357
実施施設	[redacted]	協和発酵工業	[redacted]	[redacted]
検出方法	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
定量範囲	100~3200 ng/mL	100~3200 ng/mL	10.0~320 ng/mL	10.0~320 µg/mL
同時再現性 真度（%）	−10.39~7.61	−5.3~8.2	−11.65~4.57 (JW) −11.09~4.91 (NZW)	−7.76~2.44
精度（%）	0.86~3.23	3.4~16.6	1.52~3.77 (JW) 0.84~5.00 (NZW)	3.26~7.29
日差再現性 真度（%）	−9.38~0.91	評価せず	−8.65~6.46	−8.44~−0.66
精度（%）	3.05~8.03	評価せず	1.88~4.25	3.62~9.09
凍結融解安定性	6 回	評価せず	6 回	6 回
マトリクス中 保存安定性	室温 24 時間 凍結 35 日間 (−20°C 及び −80°C)	評価せず	室温 24 時間 凍結 35 日間 (−20°C 及び−80°C)	室温 24 時間 凍結 35 日間 (−20°C 及び −80°C)
試験番号	[redacted]51	d-[redacted]-005	[redacted]52	[redacted]53
適用試験	[redacted]08 [redacted]27 [redacted]29 [redacted]24 [redacted]02	d-[redacted]-081	[redacted]28	[redacted]07
記載箇所	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4

ELISA：固相酵素結合免疫測定法、JW：Japanese White、NZW：New Zealand White

協和発酵工業（現　協和発酵キリン）、[redacted]及び[redacted]（現 [redacted]）

表2.6.4.2.2.2-1 ELISA のバリデーション結果一覧（続き）

動物種	カニクイザル	カニクイザル	カニクイザル	カニクイザル
マトリクス	血漿	血漿	血漿	血漿
測定対象	KW-3357	ノイアート®	アンスロビン®	ノンスロン®
実施施設	協和発酵工業	協和発酵工業	協和発酵工業	協和発酵工業
検出方法	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
定量範囲	10~320 µg/mL	20~320 µg/mL	20~160 µg/mL	20~320 µg/mL
同時再現性 真度（%）	−8.6~0.7	−8.6~16.2	−2.0~2.6	−12.0~−5.3
精度（%）	3.9~17.6	9.7~11.6	9.7~12.1	2.1~6.4
日差再現性 真度（%）	評価せず	−9.6~13.1	−6.0~0.3	−6.7~0.9
精度（%）	評価せず	7.4~10.5	8.4~14.2	6.2~15.4
凍結融解安定性	評価せず	3 回	3 回	3 回
マトリクス中保存安定性	凍結 82 日間 (−80°C)	室温 24 時間 凍結 64 日間 (−80°C)	室温 24 時間 凍結 76 日間 (−80°C)	室温 24 時間 凍結 72 日間 (−80°C)
試験番号	d-[redacted]-195	d-[redacted]-195	d-[redacted]-195	d-[redacted]-195
適用試験	d-[redacted]-262 d-[redacted]-263	d-[redacted]-264	d-[redacted]-264	d-[redacted]-264
記載箇所	4.2.2.1-5	4.2.2.1-5	4.2.2.1-5	4.2.2.1-5

ELISA：固相酵素結合免疫測定法
協和発酵工業（現　協和発酵キリン）

2.6.4.2.2.3 AT 活性測定（4.2.2.1-6、4.2.2.1-7）

ラット及びカニクイザル血漿中の AT 活性測定には合成基質法を用いた。すなわち、ヘパリン及びトロンビンと混合した血漿試料にトロンビンの合成基質を添加し、405 nm の吸光度を測定した。血漿試料中の各 KW-3357 及び pAT の AT 活性は内因性の AT 活性を差し引いて算出した。定量範囲は、ラット及びサルともに 250~1000 mIU/mL であった。各測定法のバリデーション結果を表 2.6.4.2.2.3-1に示す。

表2.6.4.2.2.3-1　AT 活性測定法のバリデーション結果一覧

動物種	ラット	カニクイザル
マトリクス	血漿	血漿
測定対象	AT 活性	AT 活性
実施施設	協和発酵工業	協和発酵工業
検出方法	合成基質法	合成基質法
定量範囲	250~1000 mIU/mL	250~1000 mIU/mL
同時再現性 真度（%）	−12.2~−7.4	−9.0~9.9
精度（%）	0.7~4.5	1.2~3.2
日差再現性 真度（%）	−4.9~1.4	−11.2~−5.8
精度（%）	5.8~9.5	1.7~13.3
凍結融解安定性	6 回	3 回
マトリクス中 保存安定性	室温 5 時間 凍結 35 日間 (−20°C 及び−80°C)	室温 4 時間 凍結 68 日間 (−80°C)
試験番号	d-[redacted]-014	d-[redacted]-214
適用試験	d-[redacted]-081	d-[redacted]-262 d-[redacted]-263 d-[redacted]-264
記載箇所	4.2.2.1-6	4.2.2.1-7

AT：Antithrombin

協和発酵工業（現　協和発酵キリン）

2.6.4.2.3　抗 KW-3357 抗体

2.6.4.2.3.1　陽性対照

陽性対照としてウサギ由来の抗 AT 抗体を用いた。

2.6.4.2.3.2　測定法（4.2.2.1-8、4.2.2.1-9、4.2.2.1-10、4.2.2.1-11）

ラット及びカニクイザル血漿中の抗 KW-3357 抗体測定には ELISA を用いた。すなわち KW-3357 を固相化したプレートに血漿試料を反応させた後に、ビオチン標識した AT を反応させ、HRP 標識したアビジンを反応させた。ここに基質となるテトラメチルベンジジンを添加し、450 nm の吸光度を測定した。陽性対照抗体換算の定量範囲は、ラットでは 217~1300 ng/mL（試験番号:[redacted]54）又は 200~6400 ng/mL（試験番号:[redacted]14）、ウサギでは 100~3200 ng/mL、サルでは 400~12800 ng/mL であった。各測定法のバリデーション結果を表 2.6.4.2.3.2-1に示す。

表2.6.4.2.3.2-1　抗 KW-3357 抗体測定のバリデーション結果一覧

動物種	ラット	ラット	ウサギ	カニクイザル
マトリクス	血漿	血漿	血漿	血漿
測定対象	抗 KW-3357 抗体	抗 KW-3357 抗体	抗 KW-3357 抗体	抗 KW-3357 抗体
実施施設	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
検出方法	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
定量範囲	217~1300 ng/mL	200～6400 ng/mL	100～3200 ng/mL	400~12800 ng/mL
同時再現性 真度（%）	0.12~9.26	−8.35~7.58	−1.64~6.34 (JW) −2.81~3.40 (NZW)	−7.24~3.26
精度（%）	2.44~2.61	2.66~8.51	0.83~6.38 (JW) 1.52~5.47 (NZW)	0.87~5.32
日差再現性 真度（%）	0.25~7.66	−6.72~6.59	−2.60~6.34	0.27~4.51
精度（%）	3.02~5.18	3.57~12.16	8.71~12.32	5.09~12.16
凍結融解安定性	評価せず	評価せず	評価せず	評価せず
マトリクス中保存安定性	室温 24 時間	評価せず	室温 24 時間	室温 4 時間
試験番号	[redacted]54	[redacted]14	[redacted]55	[redacted]56
適用試験	[redacted]08 27 29 24 02	[redacted]32	[redacted]28	[redacted]07
記載箇所	4.2.2.1-8	4.2.2.1-9	4.2.2.1-10	4.2.2.1-11

ELISA：固相酵素結合免疫測定法、JW：Japanese White、NZW：New Zealand White

[redacted]（現 [redacted]）、[redacted]（現 [redacted]）

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与

2.6.4.3.1.1　カニクイザル（4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.2-4）

雄性カニクイザル（3~4 歳）に 200 IU/kg の KW-3357 又は 3 種の市販の pAT 製剤（ノイアート®、アンスロビン®及びノンスロン®）を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移を検討した。KW-3357 又は pAT の血漿中濃度及び AT 活性は、いずれも投与後 2 相性に消失した。KW-3357 は pAT 製剤と比較して、$t_{1/2\beta}$ に明確な違いは認められなかったものの CL が約 1.2~1.4 倍であった。（図 2.6.4.3.1.1-1、図 2.6.4.3.1.1-2、表 2.6.4.3.1.1-1）。

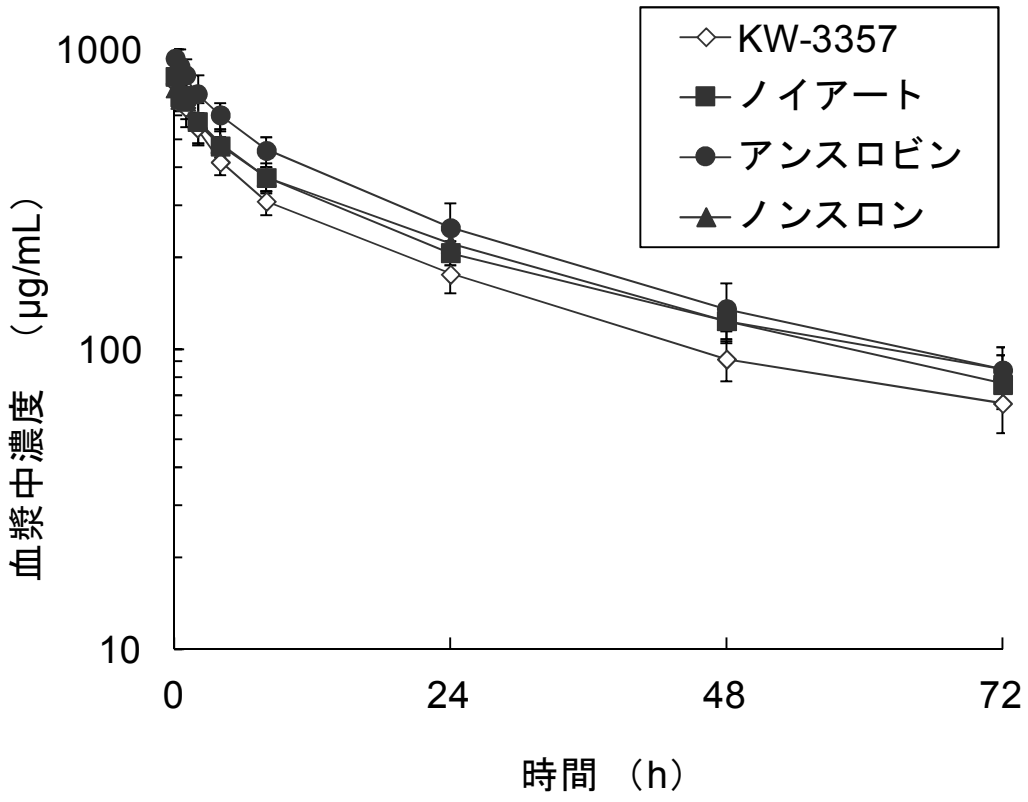


図2.6.4.3.1.1-1 雄性カニクイザルに 200 IU/kg の KW-3357 又は pAT 製剤（ノイアート®、アンスロビン®及びノンスロン®）を単回静脈内投与したときの血漿中各薬物濃度推移（平均値±標準偏差、n=5）

200 IU の KW-3357（Lot[redacted]）は、[redacted] mg に相当
200 IU のノイアート®（Lot[redacted]）は、[redacted]mg に相当
200 IU のアンスロビン®（Lot[redacted]）は、[redacted] mg に相当
200 IU のノンスロン®（Lot[redacted]）は、[redacted]mg に相当

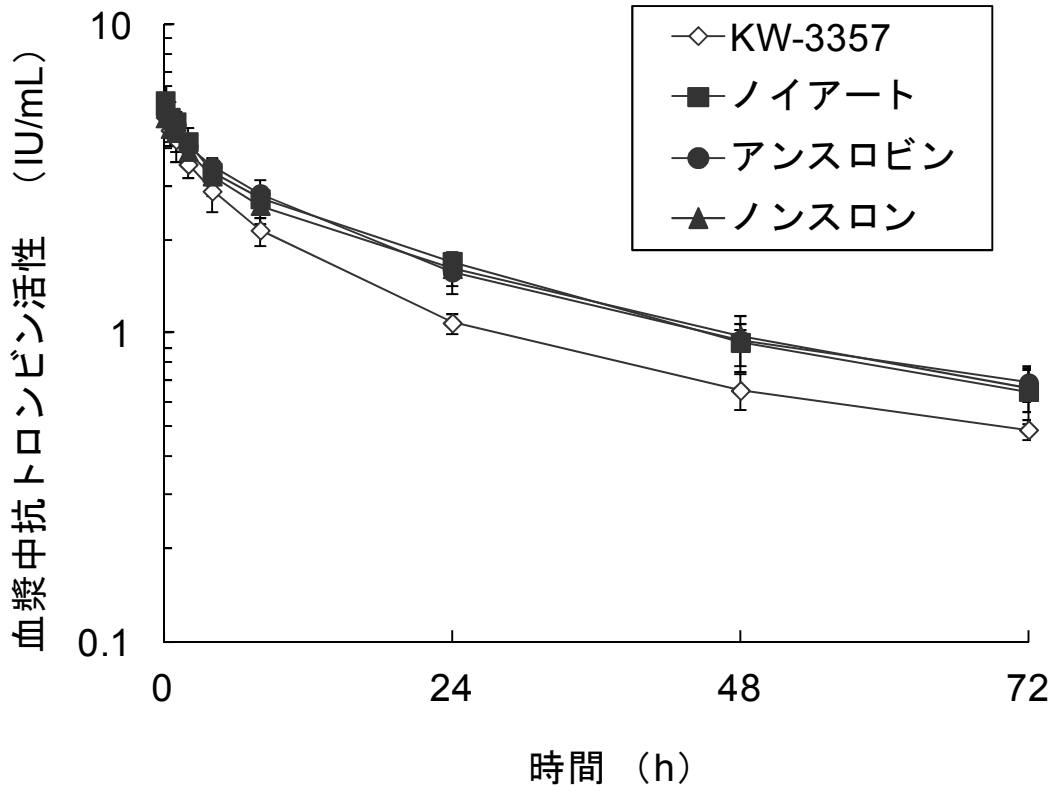


図2.6.4.3.1.1-2 雄性カニクイザルに 200 IU/kg の KW-3357 又は pAT 製剤を単回静脈内投与したときの血漿中各薬物の AT 活性推移（平均値±標準偏差、n=5）

表2.6.4.3.1.1-1 雄性カニクイザルに 200 IU/kg の KW-3357 又は pAT 製剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

1) 薬物濃度推移から算出した薬物動態パラメータ

	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_1 (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)	MRT (h)
KW-3357	2.43 ± 0.82	31.0 ± 4.2	15000 ± 1500	1.92 ± 0.19	37.6 ± 4.5	76.6 ± 11.7	40.1 ± 5.8
ノイアート®	2.24 ± 1.07	30.2 ± 5.2	18000 ± 2500	1.54 ± 0.21	34.4 ± 2.6	61.4 ± 2.6	40.4 ± 5.9
アンスロビン®	3.16 ± 0.99	29.9 ± 4.3	21000 ± 3400	1.62 ± 0.28	36.4 ± 4.8	62.5 ± 10.1	38.9 ± 5.3
ノンスロン®	2.91 ± 0.84	32.6 ± 3.5	18900 ± 1500	1.40 ± 0.11	35.6 ± 2.5	60.7 ± 7.9	43.3 ± 4.2

2-コンパートメントモデルを用いた解析結果

平均値±標準偏差（n=5）

200 IU の KW-3357（Lot [redacted]）は、[redacted] mg に相当

200 IU のノイアート®（Lot [redacted]）は、[redacted] mg に相当

200 IU のアンスロビン®（Lot [redacted]）は、[redacted]mg に相当

200 IU のノンスロン®（Lot [redacted]）は、[redacted]mg に相当

2) AT 活性推移から算出した薬物動態パラメータ

	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_1 (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)	MRT (h)
KW-3357	3.27 ± 0.54	38.9 ± 2.7	107 ± 7	1.87 ± 0.12	41.2 ± 4.8	91.2 ± 10.2	48.6 ± 2.9
ノイアート®	2.02 ± 0.32	31.0 ± 3.9	140 ± 19	1.45 ± 0.22	35.9 ± 4.1	60.6 ± 4.1	42.4 ± 5.5
アンスロビン®	3.90 ± 1.59	42.9 ± 13.2	153 ± 21	1.33 ± 0.17	39.0 ± 4.4	72.7 ± 17.6	55.3 ± 14.8
ノンスロン®	2.88 ± 1.09	37.3 ± 4.9	144 ± 13	1.40 ± 0.12	40.3 ± 3.5	69.4 ± 5.4	49.9 ± 4.8

2-コンパートメントモデルを用いた解析結果

平均値±標準偏差（n=5）

2.6.4.3.2 反復投与

2.6.4.3.2.1 ラット（4.2.3.2-2）

雌雄の Crl:CD（SD）系ラット（6 週齢）に KW-3357 を 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与したときの血漿中 KW-3357 濃度推移を検討した。初回及び最終投与時（Day 1 及び Day 14）の血漿中 KW-3357 の $AUC_{0\text{-}24}$ は、500~2000 IU/kg の用量で投与量の増加に伴って増加した。雌雄に明確な差は認められなかった。最終投与時（Day 14）の $AUC_{0\text{-}24}$ は初回投与時と比較して約 1.3~1.7 倍に増加した。最終投与後 C_{24h} は初回投与時と比較して約 1.8~2.0 倍に増加した。（図 2.6.4.3.2.1-1、表 2.6.4.3.2.2-1）。

血漿中抗 KW-3357 抗体測定では最終投与終了後 2 週間まで抗 KW-3357 抗体の産生は確認されなかった。

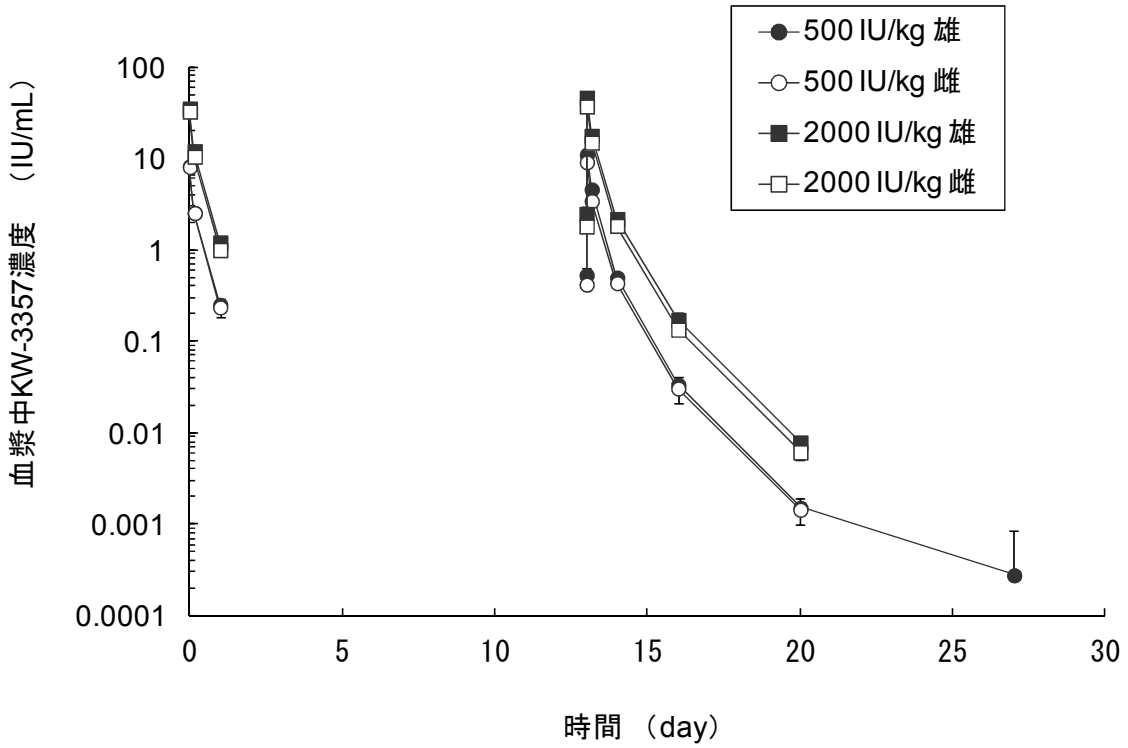


図2.6.4.3.2.1-1 雌雄ラットに KW-3357 を 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与したときの血漿中 KW-3357 濃度推移（平均値±標準偏差、n=4）

血漿中 KW-3357 濃度は下記の式に基づき AT 活性（IU/mL）に換算
血漿中 KW-3357 濃度（IU/mL）＝血漿中 KW-3357 濃度（mg/mL）×比活性（IU/mg）
時間（day）は初回投与日（Day 1）を 0 日として表示
Day 28 のみ平均値＋標準偏差で表示

2.6.4.3.2.2 カニクイザル（4.2.3.2-6）

雌雄のカニクイザル（3~5 歳）に KW-3357 を 1 日 1 回 2 週間静脈内持続（30 分間）投与したときの血漿中 KW-3357 濃度推移を検討した。初回及び最終投与時（Day 1 及び Day 14）の血漿中 KW-3357 の $AUC_{0\text{-}24}$ は、100~1000 IU/kg の用量で投与量の増加に伴って増加した。雌雄に明確な差は認められなかった。最終投与時（Day 14）の $AUC_{0\text{-}24}$ は初回投与時と比較して約 2.2~2.6 倍

に増加した。最終投与後 C_{24h} は初回投与時と比較して約 2.9~3.7 倍に増加した。(図 2.6.4.3.2.2-1、表 2.6.4.3.2.2-1）。

血漿中抗 KW-3357 抗体測定では KW-3357 投与後のサル 30 例中 4 例の血漿中に抗 KW-3357 抗体が確認された。その内訳は 100、300 及び 1000 IU/kg/日投与群（各 10 例）において、それぞれ 1 例、0 例及び 3 例であった。最終投与後 24 時間（Day 15）ではそれぞれ 0 例、0 例及び 1 例、回復 28 日（Day 42）でそれぞれ 1 例、0 例及び 1 例、回復 42 日（Day 56）でそれぞれ 1 例、0 例及び 3 例に検出された。抗 KW-3357 抗体が認められた個体の回復 42 日における AT 活性は、投与前と同じレベルであったことから、抗 KW-3357 抗体はカニクイザルの内因性 AT 活性へ影響を及ぼさないと考えられた。

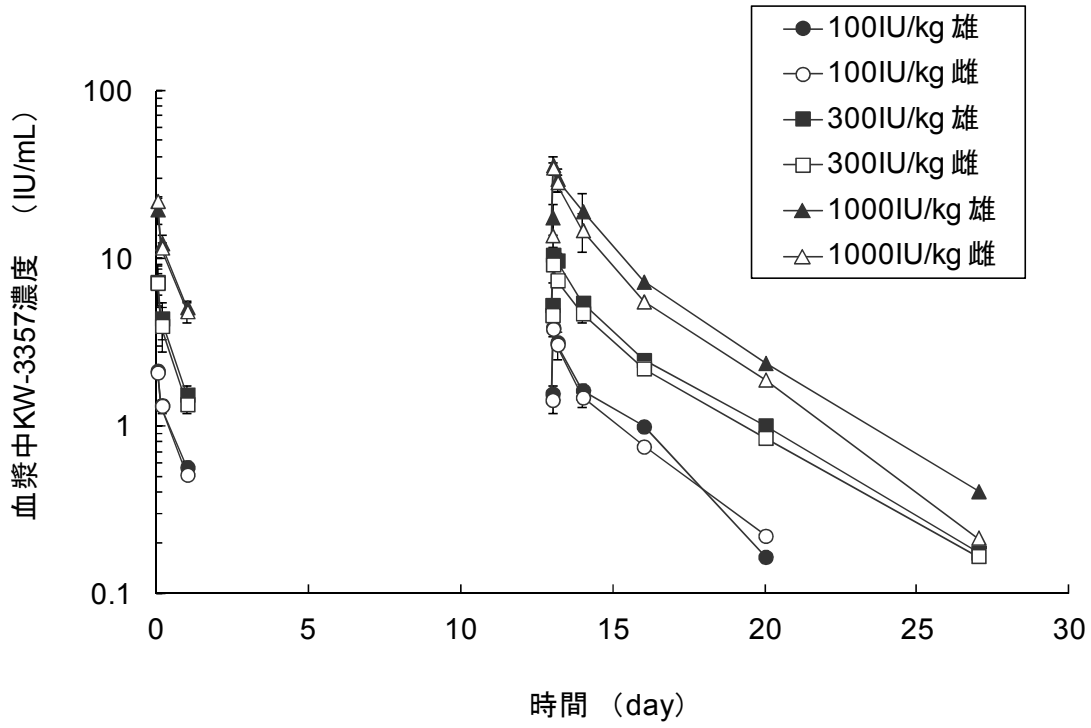


図2.6.4.3.2.2-1 雌雄カニクイザルに KW-3357 を 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与したときの血漿中 KW-3357 濃度推移（平均値±標準偏差、n=5（Day 1 投与前~Day 15）、n=2（Day 17 以降））

血漿中 KW-3357 濃度は下記の式に基づき AT 活性（IU/mL）に換算
血漿中 KW-3357 濃度（IU/mL）＝血漿中 KW-3357 濃度（mg/mL）×比活性（IU/mg）
時間（日）は初回投与日（Day 1）を 0 日として表示

表2.6.4.3.2.2-1　ラット及びカニクイザルに KW-3357 を反復静脈内投与したときの AT 活性換算値の薬物動態パラメータ

動物種及び投与方法	ラット 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与				カニクイザル 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与					
投与量	500 IU/kg/日		2000 IU/kg/日		100 IU/kg/日		300 IU/kg/日		1000 IU/kg/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
例数	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5
$AUC_{0\text{-}24,\ Day\ 1}$ (IU·h/mL)	49.6 ± 5.1	49.3 ± 7.2	227 ± 10	202 ± 11	25.4 ± 2.0	24.6 ± 1.0	80.8 ± 18.1	73.6 ± 17.7	233 ± 29	226 ± 17
$AUC_{0\text{-}24,\ Day\ 14}$ (IU·h/mL)	82.5 ± 7.9	64.1 ± 3.2	329 ± 32	274 ± 19	61.0 ± 3.1	58.2 ± 8.8	189 ± 14	152 ± 8	611 ± 113	550 ± 75
$AUC_{0\text{-}24,\ Day\ 14}$ /$AUC_{0\text{-}24h,\ Day\ 1}$	1.67 ± 0.18	1.33 ± 0.20	1.45 ± 0.16	1.36 ± 0.15	2.42 ± 0.29	2.37 ± 0.41	2.40 ± 0.33	2.18 ± 0.61	2.64 ± 0.47	2.43 ± 0.24
$C_{24h,\ Day\ 1}$ (IU/mL)	0.254 ± 0.030	0.238 ± 0.054	1.22 ± 0.06	1.01 ± 0.10	0.564 ± 0.053	0.509 ± 0.011	1.53 ± 0.20	1.34 ± 0.16	5.07 ± 0.52	4.80 ± 0.63
$C_{24h,\ Day\ 14}$ (IU/mL)	0.504 ± 0.062	0.438 ± 0.061	2.20 ± 0.27	1.86 ± 0.14	1.62 ± 0.16	1.47 ± 0.18	5.39 ± 0.46	4.67 ± 0.53	18.9 ± 5.4	14.6 ± 3.8
$C_{24h,\ Day\ 14}$ /$C_{24h,\ Day\ 1}$	1.99 ± 0.13	1.87 ± 0.26	1.81 ± 0.17	1.86 ± 0.13	2.89 ± 0.27	2.88 ± 0.35	3.54 ± 0.22	3.54 ± 0.62	3.71 ± 0.92	3.02 ± 0.52

平均値±標準偏差

血漿中 KW-3357 濃度は下記の式に基づき活性値（IU/mL）に換算

血漿中 KW-3357 濃度（IU/mL）＝血漿中 KW-3357 濃度（mg/mL）×比活性（IU/mg）

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 ラットにおける組織中濃度（4.2.2.3-1）

雌雄の SD 系ラット（14 週齢）に 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したときの放射能の分布を組織摘出法で検討した。ほとんどの組織が投与後 0.5 時間に最高濃度を示した。雄では前立腺、精巣、精巣上体、胃、大腸が、雌では子宮、胃が投与後 8 時間に最高濃度を示した。投与後 8 時間以降、全身の放射能は経時的に低下した。いずれの時点においても放射能濃度は血漿で最も高く、血漿と血液を除く組織では脾臓、骨髄、腎臓、副腎、肝臓、肺、胃、卵巣において比較的高かった。脳に放射能はほとんど認められなかった。血漿、肝臓、腎臓及び脾臓の TCA 不溶性画分中放射能濃度は投与後 0.5 時間から 48 時間までそれぞれの総放射能濃度と大きな差は認められなかった。これらの臓器では大部分が高分子成分として存在すると推察された。雌雄に大きな差は認められなかった（表 2.6.4.4.1-1、表 2.6.4.4.1-2）。

表2.6.4.4.1-1 雄性ラットに 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

	放射能濃度（μg eq./mL or g）			
組織/臓器：	0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血液	200 ± 11	55.1 ± 1.7	14.4 ± 2.3	3.57 ± 0.12
血漿	320 ± 20 (285 ± 14)	84.0 ± 0.8 (67.5 ± 0.9)	20.2 ± 0.4 (16.9 ± 1.4)	6.36 ± 1.17 (5.43 ± 0.95)
脳	2.80 ± 0.11	1.18 ± 0.17	0.451 ± 0.053	0.262 ± 0.093
肺	51.3 ± 16.3	26.6 ± 2.9	7.96 ± 1.01	2.50 ± 0.56
肝臓	62.3 ± 0.4 (38.7 ± 3.4)	15.9 ± 1.5 (10.1 ± 0.2)	5.27 ± 0.33 (3.54 ± 0.62)	2.48 ± 0.83 (1.96 ± 0.50)
副腎	65.4 ± 13.1	21.0 ± 0.8	5.00 ± 0.41	1.79 ± 0.33
腎臓	68.5 ± 10.5 (45.3 ± 10.4)	35.6 ± 1.6 (22.4 ± 1.3)	11.4 ± 1.1 (7.57 ± 1.26)	4.61 ± 0.93 (3.53 ± 0.88)
脾臓	89.3 ± 1.1 (60.1 ± 4.7)	39.8 ± 2.7 (26.0 ± 3.0)	8.42 ± 0.19 (5.95 ± 0.17)	2.43 ± 0.18 (1.65 ± 0.21)
骨髄	85.2 ± 4.6	29.2 ± 4.5	6.34 ± 1.41	2.28 ± 0.30
前立腺	7.64 ± 1.32	8.80 ± 0.98	3.22 ± 0.31	1.46 ± 0.39
精巣	11.8 ± 1.4	15.7 ± 2.0	3.60 ± 0.13	1.12 ± 0.15
精巣上体	10.3 ± 1.8	12.1 ± 1.7	3.25 ± 0.33	1.18 ± 0.27
胃	11.9 ± 1.8	31.5 ± 4.1	7.33 ± 1.20	2.78 ± 0.57
小腸	23.2 ± 4.4	21.1 ± 2.4	5.71 ± 0.51	1.40 ± 0.38
大腸	7.51 ± 1.25	11.1 ± 2.9	3.41 ± 0.55	1.17 ± 0.28

平均値±標準偏差（n=3）

括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度

表2.6.4.4.1-2 雌性ラットに 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

	放射能濃度（μg eq./mL or g）			
組織/臓器：	0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血液	172 ± 13	40.5 ± 6.8	10.7 ± 0.5	3.50 ± 0.60
血漿	262 ± 15 (240 ± 9)	57.9 ± 8.5 (46.3 ± 6.8)	16.1 ± 0.6 (13.0 ± 0.3)	4.88 ± 1.11 (4.35 ± 1.28)
脳	2.43 ± 0.26	0.711 ± 0.109	0.374 ± 0.041	0.218 ± 0.081
肺	45.3 ± 11.2	17.7 ± 2.2	6.66 ± 0.16	2.00 ± 0.23
肝臓	58.9 ± 2.7 (38.8 ± 1.2)	13.2 ± 1.4 (8.19 ± 1.39)	4.62 ± 0.43 (2.96 ± 0.47)	2.72 ± 0.82 (2.32 ± 0.99)
副腎	56.4 ± 9.4	15.2 ± 2.2	4.69 ± 0.61	1.47 ± 0.27
腎臓	54.7 ± 4.3 (40.9 ± 5.1)	27.7 ± 3.0 (19.6 ± 2.5)	9.54 ± 0.33 (5.33 ± 0.20)	3.59 ± 0.62 (2.72 ± 0.40)
脾臓	82.2 ± 3.8 (59.9 ± 2.6)	36.7 ± 1.8 (26.8 ± 3.7)	8.04 ± 0.74 (5.39 ± 1.11)	4.32 ± 0.96 (3.22 ± 1.03)
骨髄	63.2 ± 2.1	23.3 ± 1.7	6.02 ± 0.59	2.03 ± 0.85
卵巣	89.2 ± 3.8	27.5 ± 5.1	6.51 ± 0.48	2.04 ± 0.51
子宮	9.51 ± 4.78	21.1 ± 1.7	6.48 ± 0.39	2.23 ± 0.44
胃	15.1 ± 0.9	47.1 ± 18.5	11.2 ± 2.2	2.06 ± 0.30
小腸	17.3 ± 2.2	14.6 ± 2.2	3.85 ± 0.25	1.04 ± 0.34
大腸	8.71 ± 1.23	8.67 ± 0.84	2.70 ± 0.07	0.834 ± 0.182

平均値±標準偏差（n=3）

括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度

2.6.4.4.2 胎児移行性（4.2.2.3-1）

妊娠ラット（妊娠 7 日、妊娠 17 日）に 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したときの放射能の分布を組織摘出法で検討した。妊娠 7 日目の胚中放射能濃度は投与後 0.5 時間に最高値を示したが、母動物血漿中濃度の約 12 分の 1 であった。妊娠 17 日目の胎児に放射能が認められたが、放射能濃度が最大となる投与後 8 時間における胎児全身濃度は、母動物血漿中濃度の約 19 分の 1 であった。また TCA 不溶性画分には放射能がほとんど検出されなかったことから、胎児における放射能は未変化体を含む高分子成分由来ではないと推察された（表 2.6.4.4.2-1、表 2.6.4.4.2-2）。

表2.6.4.4.2-1 妊娠 7 日目のラットに 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

	放射能濃度（μg eq./mL or g）			
組織/臓器：	0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血液	187 ± 5	49.2 ± 2.5	10.1 ± 0.3	2.81 ± 0.27
血漿	292 ± 5 (266 ± 11)	71.6 ± 1.1 (59.9 ± 1.8)	14.9 ± 1.0 (12.3 ± 0.7)	3.94 ± 0.36 (3.32 ± 0.32)
脳	2.83 ± 0.13	0.941 ± 0.104	0.284 ± 0.027	0.173 ± 0.032
肺	28.6 ± 5.2	21.2 ± 1.5	5.36 ± 0.33	1.44 ± 0.06
肝臓	66.6 ± 4.8 (47.2 ± 3.5)	14.7 ± 1.1 (9.44 ± 0.50)	3.85 ± 0.24 (2.63 ± 0.47)	1.94 ± 0.14 (1.44 ± 0.29)
副腎	58.0 ± 3.6	16.9 ± 1.7	3.56 ± 0.22	1.33 ± 0.04
腎臓	62.8 ± 4.9 (48.6 ± 2.5)	32.0 ± 3.0 (21.6 ± 2.6)	8.56 ± 0.32 (5.30 ± 0.12)	2.98 ± 0.21 (1.76 ± 0.27)
脾臓	76.9 ± 15.0 (59.6 ± 8.1)	39.4 ± 14.6 (29.5 ± 10.5)	6.90 ± 0.78 (4.70 ± 0.76)	2.26 ± 0.38 (1.24 ± 0.17)
骨髄	65.7 ± 4.7	25.0 ± 3.3	4.46 ± 0.40	1.63 ± 0.16
卵巣	71.1 ± 14.9	30.2 ± 1.0	6.75 ± 0.59	2.23 ± 0.25
子宮	16.7 ± 4.1	29.1 ± 1.3	6.55 ± 0.46	2.00 ± 0.05
胚	25.0 ± 11.2 (22.6 ± 9.8)	21.5 ± 3.3 (19.2 ± 3.2)	6.07 ± 0.33 (5.10 ± 0.47)	1.44 ± 0.24 (1.07 ± 0.22)

平均値±標準偏差（n=3）

括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度

表2.6.4.4.2-2 妊娠 17 日目のラットに 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

		放射能濃度（μg eq./mL or g）			
組織/臓器：		0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血液		170 ± 24	51.3 ± 0.5	7.31 ± 0.44	1.65 ± 0.18
血漿		254 ± 44 (235 ± 33)	69.6 ± 1.6 (48.7 ± 4.5)	10.1 ± 0.6 (7.42 ± 0.97)	2.25 ± 0.23 (1.53 ± 0.08)
脳		3.02 ± 0.39	1.15 ± 0.12	0.259 ± 0.038	0.204 ± 0.111
肺		30.4 ± 5.3	26.9 ± 1.6	4.80 ± 0.44	1.47 ± 0.24
肝臓		51.9 ± 4.3 (39.0 ± 3.1)	15.3 ± 0.2 (8.29 ± 1.00)	3.19 ± 0.51 (1.96 ± 0.46)	1.44 ± 0.43 (1.12 ± 0.38)
副腎		46.7 ± 4.9	15.8 ± 1.0	2.35 ± 0.48	1.10 ± 0.25
腎臓		62.9 ± 15.0 (51.4 ± 12.8)	33.1 ± 2.7 (20.9 ± 3.6)	7.19 ± 0.25 (4.04 ± 0.51)	3.36 ± 0.32 (1.85 ± 0.40)
脾臓		70.7 ± 20.1 (55.4 ± 13.4)	32.7 ± 1.1 (20.8 ± 0.8)	4.41 ± 0.37 (2.60 ± 0.65)	1.76 ± 0.10 (0.854 ± 0.037)
骨髄		56.1 ± 17.3	23.1 ± 1.0	3.02 ± 0.48	0.967 ± 0.211
卵巣		74.7 ± 4.5	27.8 ± 1.8	3.69 ± 0.60	0.960 ± 0.125
子宮		18.4 ± 1.5	28.4 ± 2.4	4.71 ± 0.52	1.35 ± 0.14
胎盤		43.6 ± 7.9 (40.1 ± 7.7)	25.2 ± 2.6 (16.4 ± 2.2)	8.03 ± 1.80 (6.69 ± 1.82)	5.56 ± 2.26 (4.55 ± 2.50)
羊水		0.122 ± 0.106	2.37 ± 0.32	1.40 ± 0.25	0.707 ± 0.030
羊膜		22.0 ± 8.0	33.0 ± 11.1	13.6 ± 4.3	5.03 ± 1.51
胎児	全身	1.58 ± 0.15 (ND)	3.74 ± 0.77 (0.312 ± 0.283)	1.14 ± 0.29 (ND)	0.655 ± 0.126 (ND)
	血液	2.07 ± 0.38	4.86 ± 0.08	1.55 ± 0.19	0.662 ± 0.161
	脳	1.37 ± 0.29	2.23 ± 0.09	0.422 ± 0.083	0.163 ± 0.023
	心臓	1.99 ± 0.36	2.89 ± 0.03	0.729 ± 0.066	0.404 ± 0.113
	肺	1.85 ± 0.38	3.14 ± 0.23	0.759 ± 0.077	0.312 ± 0.067
	腎臓	1.98 ± 0.21	2.25 ± 0.43	0.654 ± 0.137	0.306 ± 0.266
	肝臓	1.88 ± 0.39	3.09 ± 0.24	0.710 ± 0.055	0.391 ± 0.056

平均値±標準偏差（n=3）
括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度
ND：検出不能

2.6.4.5 代謝

該当する試験は実施していない。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラット乳汁中排泄（4.2.2.3-1）

分娩後ラット（分娩後 11 日目）に 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したときの乳汁移行性を検討した。投与後 8 時間以降、乳汁中に血漿中放射能濃度を上回る放射能濃度が認められ、血漿中放射能濃度の 2.2~2.7 倍であった。乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間以降、血漿中放射能濃度と並行して経時的に低下した（表 2.6.4.6.1-1）。

表2.6.4.6.1-1　分娩後 11 日目のラットに 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したときの血漿中及び乳汁中放射能濃度

時点	血漿中放射能濃度（μg eq./mL）	乳汁中放射能濃度（μg eq./mL）
0.5 時間	248 ± 6	8.98 ± 1.16
8 時間	67.6 ± 9.2	169 ± 17
24 時間	11.6 ± 1.1	25.2 ± 4.7
48 時間	3.18 ± 0.33	8.43 ± 1.40

平均値±標準偏差（n=3）

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　薬物動態に対する妊娠による影響（4.2.2.7-1）

ラットを用いた胚・胎児発生に関する生殖発生毒性試験において、妊娠 17 日の C_{24h} は妊娠 7 日と比較して低かった。そこで、KW-3357 の薬物動態の妊娠による変化を検討するため、非妊娠、妊娠 7 日及び妊娠 17 日の SD 系ラット（14 週齢）に 2000 IU/kg の KW-3357 を単回静脈内投与したときの血漿中 KW-3357 濃度推移を検討した。血漿中 KW-3357 濃度及び AT 活性は同様の推移を示し、いずれも投与後 2 相性に消失した。妊娠 17 日目の血漿中 KW-3357 濃度は、非妊娠及び妊娠 7 日目と比較して投与後 24 時間以降で明らかに低かった。血漿中 KW-3357 濃度から算出した CL は妊娠 17 日で非妊娠及び妊娠 7 日の約 1.2 倍を示した（図 2.6.4.8.1-1、図 2.6.4.8.1-2、表 2.6.4.8.1-1）。

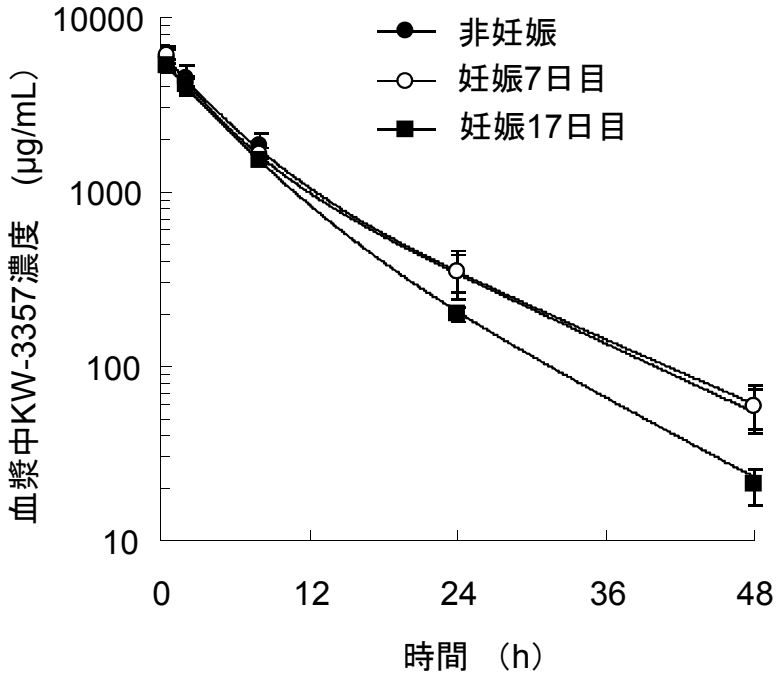


図2.6.4.8.1-1 雌性ラットに 2000 IU/kg の KW-3357 を単回静脈内投与したときの血漿中 KW-3357 濃度推移（平均値±標準偏差、n=4）

2000 IU の KW-3357（Lot [redacted]）は、[redacted] mg に相当

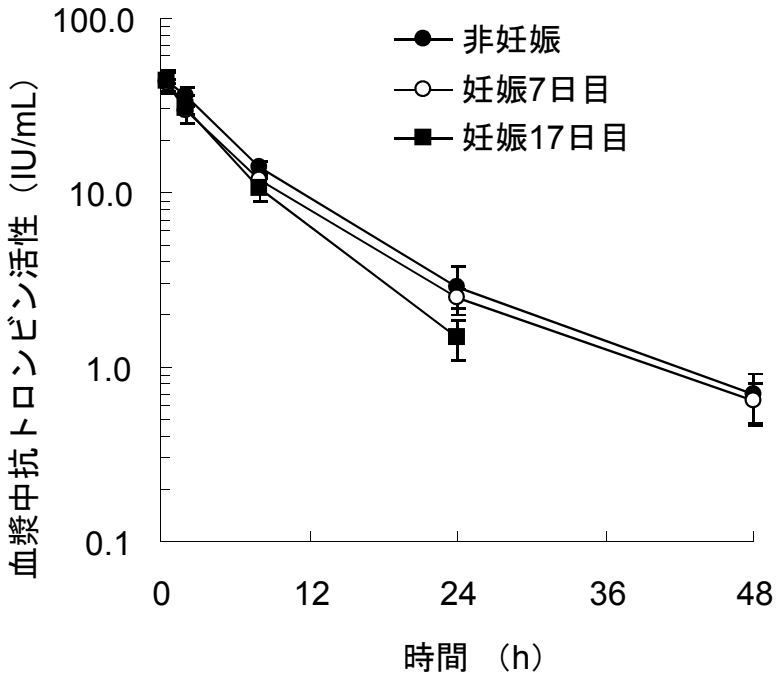


図2.6.4.8.1-2 雌性ラットに 2000 IU/kg の KW-3357 を単回静脈内投与したときの血漿中 KW-3357 の AT 活性推移（平均値±標準偏差、n=4）

妊娠 17 日では、投与後 48 時間で 4 例中 3 例が定量下限未満

表2.6.4.8.1-1 雌性ラットに 2000 IU/kg の KW-3357 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

1) KW-3357 濃度推移から算出した薬物動態パラメータ

	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_1 (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)	MRT (h)
非妊娠	3.15 ± 0.76	10.0 ± 0.9	46400 ± 8200	6.43 ± 1.30	45.9 ± 8.3	62.7 ± 14.0	9.75 ± 0.85
妊娠 7 日	2.52 ± 0.23	9.51 ± 0.25	43600 ± 4700	6.72 ± 0.71	44.8 ± 2.6	65.3 ± 2.4	9.79 ± 0.96
妊娠 17 日	3.39 ± 0.97	9.16 ± 2.38	37100 ± 1500	7.82 ± 0.30	50.4 ± 5.6	60.2 ± 3.1	7.70 ± 0.19

2-コンパートメントモデルを用いた解析結果

平均値±標準偏差（n=4）

2000 IU の KW-3357（Lot [redacted]）は、[redacted] mg に相当

2) AT 活性推移から算出した薬物動態パラメータ

	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	MRT (h)
非妊娠	9.38 ± 0.71	418 ± 55	4.85 ± 0.61	43.6 ± 1.8	9.09 ± 0.92
妊娠 7 日	9.61 ± 0.84	362 ± 26	5.55 ± 0.43	50.8 ± 2.3	9.19 ± 0.74
妊娠 17 日	8.75 [a)]	355 [a)]	5.64 [a)]	43.7 [a)]	7.75 [a)]

ノンコンパートメントモデルを用いた解析結果

平均値±標準偏差（n=4）

a) n=1、消失相の検出された時点が不十分であったため、4 例中 3 例で解析不可

2.6.4.8.2 薬物動態に対するシアル酸の影響（4.2.2.7-2、4.2.2.7-3）

KW-3357 のシアル酸含量が薬物動態に与える影響を推定するため、雄性カニクイザルにシアル酸含量の異なる KW-3357 を単回静脈内投与したときの血漿中 KW-3357 濃度推移を検討した。シアル酸数が [redacted] mol/mol protein である KW-3357（[redacted]）の血漿中への曝露はシアル酸数が [redacted] mol/mol protein である KW-3357（[redacted]、精製後 [redacted] として投与）と比較して低かった。血漿中 KW-3357 濃度から算出した薬物動態パラメータでは、KW-3357（[redacted]）の CL が KW-3357（[redacted]）の CL と比較して大きく、KW-3357 のシアル酸含量が KW-3357 の薬物動態に影響を与えることが推察された（図 2.6.4.8.2-1、図 2.6.4.8.2-2、表 2.6.4.8.2-1）。

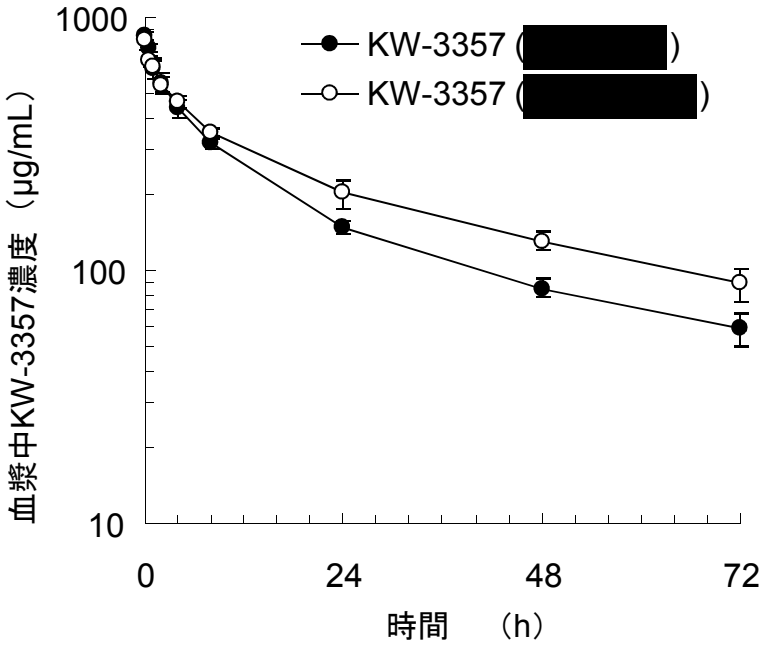


図2.6.4.8.2-1 雄性カニクイザルに 200 IU/kg の KW-3357（[redacted]、シアル酸数：[redacted] mol/mol protein）又は KW-3357（[redacted]、シアル酸数：[redacted] mol/mol protein、精製後 [redacted] として投与）を単回静脈内投与したときの血漿中 KW-3357 濃度推移（平均値±標準偏差、n=5）

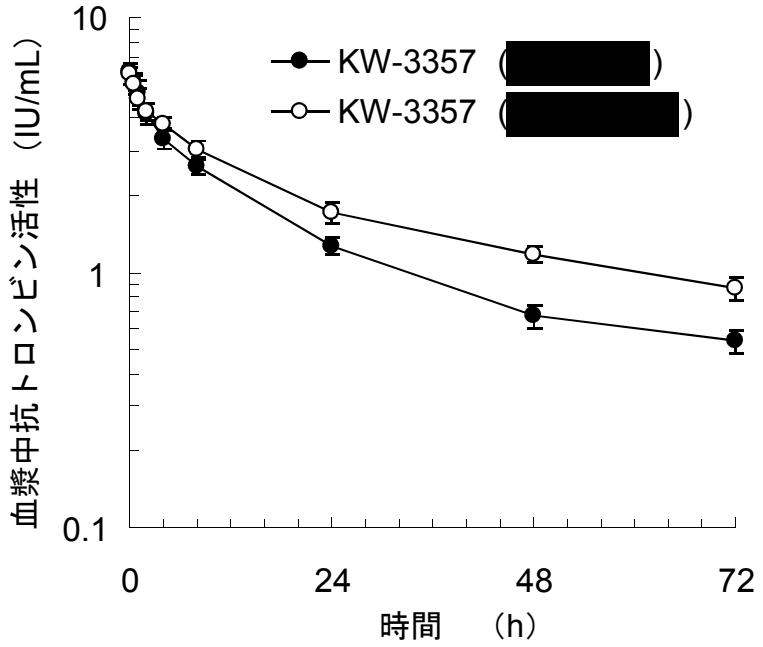


図2.6.4.8.2-2 雄性カニクイザルに 200 IU/kg の KW-3357（[redacted]、シアル酸数：[redacted]mol/mol protein）又は KW-3357（[redacted]、シアル酸数：[redacted]mol/mol protein、精製後 [redacted] として投与）を単回静脈内投与したときの血漿中 AT 活性推移（平均値±標準偏差、n=5）

表2.6.4.8.2-1 雄性カニクイザルに 200 IU/kg の KW-3357（[redacted]、シアル酸数：[redacted] mol/mol protein）又は KW-3357（[redacted]、シアル酸数：[redacted] mol/mol protein、精製後[redacted]として投与）を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

1) KW-3357 の薬物動態パラメータ

KW-3357 ロット	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_1 (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)	MRT (h)
[redacted]	2.40 ± 0.80	28.8 ± 3.5	13800 ± 1100	2.39 ± 0.20	39.9 ± 1.7	86.3 ± 2.1	36.4 ± 3.7
[redacted]	2.29 ± 1.13	36.8 ± 7.8	19200 ± 1600	1.74 ± 0.14	43.0 ± 3.8	85.1 ± 14.4	49.0 ± 8.8

2-コンパートメントモデルを用いた解析結果

平均値±標準偏差（n=5）

200 IU の KW-3357（Lot [redacted]）は、[redacted] mg に相当

200 IU の KW-3357（Lot [redacted]）は、[redacted] mg に相当

2) AT 活性の薬物動態パラメータ

KW-3357 ロット	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_1 (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)	MRT (h)
[redacted]	2.66 ± 0.79	31.4 ± 5.8	116 ± 13	1.74 ± 0.20	33.0 ± 1.2	68.6 ± 4.4	40.0 ± 6.2
[redacted]	3.08 ± 0.51	43.3 ± 5.3	178 ± 12	1.13 ± 0.08	35.1 ± 3.7	65.4 ± 7.5	58.0 ± 6.7

2-コンパートメントモデルを用いた解析結果

平均値±標準偏差（n=5）

2.6.4.9 考察及び結論

カニクイザルに KW-3357 又は pAT 製剤を単回静脈内投与したとき、KW-3357 は pAT と比較して、$t_{1/2\beta}$ に明確な違いは認められなかったものの CL が約 1.2~1.4 倍であった。N-結合型糖鎖末端のシアル酸数を比較すると、KW-3357 が [redacted] mol/mol protein であるのに対して、pAT は [redacted]~[redacted] mol/mol protein であった。一部のタンパク質では N-結合型糖鎖末端に付加されているシアル酸含量の低下に伴って血漿中における滞留時間が短縮することが報告されているため[1)]、シアル酸含量が KW-3357 の CL に及ぼす影響を検討した。カニクイザルにシアル酸含量の異なる KW-3357 を投与したときの血漿中 KW-3357 濃度を比較したところ、シアル酸含量の低下に伴い CL が大きくなる傾向が認められ、シアル酸含量が KW-3357 の CL に影響していると考えられた。pAT との CL の違いはシアル酸含量の違いが影響している可能性が推察された。

KW-3357 を 2 週間反復静脈内投与したとき、初回及び最終投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ は、ラットでは 500~2000 IU/kg の用量で、カニクイザルでは 100~1000 IU/kg の用量で、投与量の増加に伴って増加し、薬物動態はほぼ線形であることが示された。最終投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び投与後 C_{24h} はいずれも初回投与時と比較して増加した。最終投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ の増加は、単回投与時の薬物動態から予想される範囲であった。また、反復投与による薬物動態に雌雄差は認められなかった。KW-3357 の投与により一部の個体で抗 KW-3357 抗体の産生が認められたが、回復 42 日（Day 56）の AT 活性が投与前と同程度であることから、これらの個体で産生された抗 KW-3357 抗体はカニクイザルの内因性 AT 活性への影響を及ぼさないと考えられた。

ラットに[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与した組織分布試験では、投与後いずれの時点においても血漿の放射能濃度が最も高く、組織への分布は少なかった。このことは、単回投与時の分布容積が血漿容積程度である結果とも一致した。血漿、肝臓、腎臓及び脾臓の TCA 不溶性画分中放射能濃度は投与後 0.5 時間から 48 時間までそれぞれの総放射能濃度と大きな差は認められなかったことから、これらの臓器では大部分が KW-3357 又は KW-3357 由来の高分子成分として存在すると推察された。

妊娠ラット又は非妊娠ラットに 2000 IU/kg の KW-3357 を単回静脈内投与したところ、妊娠 17 日の CL が非妊娠及び妊娠 7 日の CL より大きくなる傾向が認められた。妊娠ラット又は非妊娠ラットに 100 IU/kg の[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したとき、妊娠 17 日のラットでは血漿中濃度が低くなる傾向が認められた。妊娠後期においては一般に血液凝固系が亢進していることが報告されていることから[2)]、血液凝固系の亢進に伴い抗凝固因子である AT の消費も増大し、KW-3357 の消失が速くなったものと推察された。

妊娠ラットに[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したとき、胎児に放射能が認められたが、母動物血漿中濃度と比較して低かった。TCA 不溶性画分中放射能濃度の検討から、胎児で認められた放射能は未変化体由来ではないと推察され、KW-3357 の胎児移行性は非常に低いと考えられた。

分娩後ラットに[^{125}I]KW-3357 を単回静脈内投与したとき、投与後 8 時間において、乳汁中に血漿中濃度を上回る放射能濃度が認められ、血漿中放射能濃度と並行して経時的に低下した。このことから、KW-3357 が乳汁中へ移行する可能性が示唆された。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1. Morell AG, Irvine RA, Sternlieb I, Scheinberg IH, Ashwell G. Physical and chemical studies on ceruloplasmin. V. Metabolic studies on sialic acid-free ceruloplasmin *in vivo*. J Biol Chem. 1968; 243(1):155-9.
2. Urasoko Y, He XJ, Ebata T, Kinoshita Y, Kobayashi J, Mochizuki M, et al. Changes in blood parameters and coagulation-related gene expression in pregnant rats. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2009;48(3):272-8.

KW-3357

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5　薬物動態試験概要表

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

目次

目次 2
2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 6
2.6.5.3.1 カニクイザル単回投与試験 6
2.6.5.3.2 カニクイザル単回投与試験 7
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 8
2.6.5.4.1 ラット反復投与試験 8
2.6.5.4.2 カニクイザル反復投与試験 9
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 10
2.6.5.5.1 ラット組織分布試験 10
2.6.5.5.2 ラット組織分布試験 12
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 14
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 15
2.6.5.7.1 ラット胎児移行試験 15
2.6.5.7.2 ラット胎児移行試験 17
2.6.5.7.3 ラット乳汁中排泄試験 19
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 20
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 20
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 20
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 20
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 20
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 20
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 20
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 20
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 21
2.6.5.16.1 ラット単回投与試験 21
2.6.5.16.2 カニクイザル単回投与試験 22

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：KW-3357					
試験の種類	動物種/系統	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
分析法バリデーション試験					
分析法バリデーション試験	ラット/Crl:CD(SD)	−	[redacted]	[redacted]51	4.2.2.1-1
	ラット/ Crl:CD(SD)	−	[redacted]	[redacted]54	4.2.2.1-8
	ラット / Crl:CD(SD)	−	[redacted]	[redacted]14	4.2.2.1-9
	ラット/ Crl:CD(SD)	−	協和発酵工業	d-[redacted]-005	4.2.2.1-2
	ラット/ Crl:CD(SD)	−	協和発酵工業	d-[redacted]-014	4.2.2.1-6
	ウサギ/JW/NZW	−	[redacted]	[redacted]52	4.2.2.1-3
	ウサギ/JW/NZW	−	[redacted]	[redacted]55	4.2.2.1-10
	カニクイザル	−	[redacted]	[redacted]53	4.2.2.1-4
	カニクイザル	−	[redacted]	[redacted]56	4.2.2.1-11
	カニクイザル	−	協和発酵工業	d-[redacted]-195	4.2.2.1-5
	カニクイザル	−	協和発酵工業	d-[redacted]-214	4.2.2.1-7
吸収					
血漿中濃度（単回投与）	カニクイザル	静脈内	[redacted]/協和発酵工業	[redacted]19/d-[redacted]-262	4.2.2.2-1/4.2.2.2-2
	カニクイザル	静脈内	[redacted]/協和発酵工業	[redacted]21/d-[redacted]-264	4.2.2.2-3/4.2.2.2-4
血漿中濃度（反復投与）[a)]	ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内	[redacted]	[redacted]08	4.2.3.2-2
	カニクイザル	静脈内	[redacted]	[redacted]07	4.2.3.2-6
分布					
組織分布	ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内	[redacted]	[redacted]94	4.2.2.3-1
胎児移行性	ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内	[redacted]	[redacted]94	4.2.2.3-1
排泄					
乳汁中排泄	ラット/Crl:CD(SD)	静脈内	[redacted]	[redacted]94	4.2.2.3-1
その他					
妊娠の影響	ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内	協和発酵キリン	d-[redacted]-081	4.2.2.7-1
シアル酸含量の影響	カニクイザル	静脈内	[redacted]/協和発酵工業	[redacted]20/d-[redacted]-263	4.2.2.7-2/4.2.2.7-3

JW：Japanese White、NZW：New Zealand White、協和発酵工業（現 協和発酵キリン）、[redacted]及び[redacted]（現 [redacted]）a）GLP 適合試験 −：適応なし

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

動物種	ラット	ラット	ウサギ	カニクイザル	カニクイザル	カニクイザル	カニクイザル
マトリクス	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
測定対象	KW-3357	KW-3357	KW-3357	KW-3357	KW-3357	ノイアート®	アンスロビン®
実施施設	[redacted]	協和発酵工業	[redacted]	[redacted]	協和発酵工業	協和発酵工業	協和発酵工業
検出方法	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
定量範囲	100~3200 ng/mL	100~3200 ng/mL	10.0~320 ng/mL	10.0~320 µg/mL	10.0~320 µg/mL	20.0~320 µg/mL	20.0~160 µg/mL
同時再現性 真度（%）	−10.39~7.61	−5.3~8.2	−11.65~4.57 (JW) −11.09~4.91 (NZW)	−7.76~2.44	−8.6~0.7	−8.6~16.2	−2.0~2.6
精度（%）	0.86~3.23	3.4~16.6	1.52~3.77 (JW) 0.84~5.00 (NZW)	3.26~7.29	3.9~17.6	9.7~11.6	9.7~12.1
日差再現性 真度（%）	−9.38~0.91	評価せず	−8.65~6.46	−8.44~−0.66	評価せず	−9.6~13.1	−6.0~0.3
精度（%）	3.05~8.03	評価せず	1.88~4.25	3.62~9.09	評価せず	7.4~10.5	8.4~14.2
凍結融解安定性	6 回	評価せず	6 回	6 回	評価せず	3 回	3 回
マトリクス中 保存安定性	室温 24 時間 凍結 35 日間 (−20°C 及び −80°C)	評価せず	室温 24 時間 凍結 35 日間 (−20°C 及び−80°C)	室温 24 時間 凍結 35 日間 (−20°C 及び −80°C)	凍結 82 日間 (−80°C)	室温 24 時間 凍結 64 日間 (−80°C)	室温 24 時間 凍結 76 日間 (−80°C)
試験番号	[redacted]51	d-[redacted]-005	[redacted]52	[redacted]53	d-[redacted]-195	d-[redacted]-195	d-[redacted]-195
適用試験	[redacted]08 27 29 24 02	d-[redacted]-081	[redacted]28	[redacted]07	d-[redacted]-262 d-[redacted]-263	d-[redacted]-264	d-[redacted]-264
記載箇所	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4	4.2.2.1-5	4.2.2.1-5	4.2.2.1-5

ELISA：固相酵素結合免疫測定法、JW：Japanese White、NZW：New Zealand White、
協和発酵工業（現　協和発酵キリン）、[redacted]及び[redacted]（現 [redacted]）

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

動物種	カニクイザル	ラット	カニクイザル	ラット	ラット	ウサギ	カニクイザル
マトリクス	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
測定対象	ノンスロン®	AT 活性	AT 活性	抗 KW-3357 抗体	抗 KW-3357 抗体	抗 KW-3357 抗体	抗 KW-3357 抗体
実施施設	協和発酵工業	協和発酵工業	協和発酵工業	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
検出方法	ELISA	合成基質法	合成基質法	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
定量範囲	20.0~320 µg/mL	250~1000 mIU/mL	250~1000 mIU/mL	217~1300 ng/mL	200～6400 ng/mL	100～3200 ng/mL	400~12800 ng/mL
同時再現性 真度（%）	−12.0~−5.3	−12.2~−7.4	−9.0~9.9	0.12~9.26	−8.35~7.58	−1.64~6.34 (JW) −2.81~3.40 (NZW)	−7.24~3.26
同時再現性 精度（%）	2.1~6.4	0.7~4.5	1.2~3.2	2.44~2.61	2.66~8.51	0.83~6.38 (JW) 1.52~5.47 (NZW)	0.87~5.32
日差再現性 真度（%）	−6.7~0.9	−4.9~1.4	−11.2~−5.8	0.25~7.66	−6.72~6.59	−2.60~6.34	0.27~4.51
日差再現性 精度（%）	6.2~15.4	5.8~9.5	1.7~13.3	3.02~5.18	3.57~12.16	8.71~12.32	5.09~12.16
凍結融解安定性	3 回	6 回	3 回	評価せず	評価せず	評価せず	評価せず
マトリクス中保存安定性	室温 24 時間 凍結 72 日間 (−80°C)	室温 5 時間 凍結 35 日間 (−20°C 及び −80°C)	室温 4 時間 凍結 68 日間 (−80°C)	室温 24 時間	評価せず	室温 24 時間	室温 4 時間
試験番号	d-[redacted]-195	d-[redacted]-014	d-[redacted]-214	[redacted]54	[redacted]14	[redacted]55	[redacted]56
適用試験	d-[redacted]-264	d-[redacted]-081	d-[redacted]-262 d-[redacted]-263 d-[redacted]-264	[redacted]08 [redacted]27 [redacted]29 [redacted]24 [redacted]02	[redacted]32	[redacted]28	[redacted]07
記載箇所	4.2.2.1-5	4.2.2.1-6	4.2.2.1-7	4.2.2.1-8	4.2.2.1-9	4.2.2.1-10	4.2.2.1-11

ELISA：固相酵素結合免疫測定法、AT：Antithrombin、JW：Japanese White、NZW：New Zealand White、
協和発酵工業（現　協和発酵キリン）、[redacted]及び[redacted]（現 [redacted]）

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 カニクイザル単回投与試験

被験物質：KW-3357		
試験番号：[redacted]19、d-[redacted]-262		CTD における記載箇所：4.2.2.2-1、4.2.2.2-2
動物種/系統	カニクイザル	
溶媒/投与形態	[redacted] mmol/L クエン酸ナトリウム、[redacted]mmol/L 塩化ナトリウム	
投与方法	静脈内投与	
試料	クエン酸血漿	
定量（対象）物質	KW-3357、AT 活性	
定量法	ELISA、合成基質法	
投与量（IU/kg）	200	
性別/ 動物数	雄/5	
PK パラメータ：KW-3357		
$t_{1/2\alpha}$ (h)	2.43 ± 0.82	
$t_{1/2\beta}$ (h)	31.0 ± 4.2	
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	15000 ± 1500	
CL (mL/h/kg)	1.92 ± 0.19	
V_1 (mL/kg)	37.6 ± 4.5	
V_{ss} (mL/kg)	76.6 ± 11.7	
MRT (h)	40.1 ± 5.8	
PK パラメータ：AT 活性		
$t_{1/2\alpha}$ (h)	3.27 ± 0.54	
$t_{1/2\beta}$ (h)	38.9 ± 2.7	
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/mL)	107 ± 7	
CL (mL/h/kg)	1.87 ± 0.12	
V_1 (mL/kg)	41.2 ± 4.8	
V_{ss} (mL/kg)	91.2 ± 10.2	
MRT (h)	48.6 ± 2.9	

ELISA：固相酵素結合免疫測定法、AT：Antithrombin

平均値±標準偏差

2.6.5.3.2 カニクイザル単回投与試験

被験物質：ノイアート®、アンスロビン®、ノンスロン®			
試験番号：[redacted]21、d-[redacted]-264	CTD における記載箇所：4.2.2.2-3、4.2.2.2-4		
動物種/系統	カニクイザル		
溶媒/投与形態	[redacted] mmol/L クエン酸ナトリウム、[redacted] mmol/L 塩化ナトリウム		
投与方法	静脈内投与		
試料	クエン酸血漿		
定量（対象）物質	ノイアート®、アンスロビン®、ノンスロン®、AT 活性		
定量法	ELISA、合成基質法		
投与量（IU/kg）	200		
投与被験物質	ノイアート®	アンスロビン®	ノンスロン®
性別/ 動物数	雄/5	雄/5	雄/5
PK パラメータ：ノイアート®、アンスロビン®又はノンスロン®			
$t_{1/2\alpha}$ (h)	2.24 ± 1.07	3.16 ± 0.99	2.91 ± 0.84
$t_{1/2\beta}$ (h)	30.2 ± 5.2	29.9 ± 4.3	32.6 ± 3.5
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	18000 ± 2500	21000 ± 3400	18900 ± 1500
CL (mL/h/kg)	1.54 ± 0.21	1.62 ± 0.28	1.40 ± 0.11
V_1 (mL/kg)	34.4 ± 2.6	36.4 ± 4.8	35.6 ± 2.5
V_{ss} (mL/kg)	61.4 ± 2.6	62.5 ± 10.1	60.7 ± 7.9
MRT (h)	40.4 ± 5.9	38.9 ± 5.3	43.3 ± 4.2
PK パラメータ：AT 活性			
$t_{1/2\alpha}$ (h)	2.02 ± 0.32	3.90 ± 1.59	2.88 ± 1.09
$t_{1/2\beta}$ (h)	31.0 ± 3.9	42.9 ± 13.2	37.3 ± 4.9
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/mL)	140 ± 19	153 ± 21	144 ± 13
CL (mL/h/kg)	1.45 ± 0.22	1.33 ± 0.17	1.40 ± 0.12
V_1 (mL/kg)	35.9 ± 4.1	39.0 ± 4.4	40.3 ± 3.5
V_{ss} (mL/kg)	60.6 ± 4.1	72.7 ± 17.6	69.4 ± 5.4
MRT (h)	42.4 ± 5.5	55.3 ± 14.8	49.9 ± 4.8

ELISA：固相酵素結合免疫測定法、AT：Antithrombin

平均値±標準偏差

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 ラット反復投与試験

被験物質：KW-3357				
試験番号：[redacted]08			CTD における記載箇所：4.2.3.2-2	
動物種/系統	ラット/Crl:CD(SD)			
溶媒/投与形態	[redacted] mmol/L クエン酸ナトリウム、[redacted] mmol/L 塩化ナトリウム			
投与方法	静脈内投与			
投与期間	1 日 1 回 2 週間			
試料	クエン酸血漿			
定量（対象）物質	KW-3357、抗 KW-3357 抗体			
定量法	ELISA			
投与量（IU/kg/日）	500		2000	
性別/ 動物数	雄/4	雌/4	雄/4	雌/4
PK パラメータ：AT 活性 [a)]				
$AUC_{0\text{-}24,\ Day\ 1}$ (IU·h/mL)	49.6 ± 5.1	49.3 ± 7.2	227 ± 10	202 ± 11
$AUC_{0\text{-}24,\ Day\ 14}$ (IU·h/mL)	82.5 ± 7.9	64.1 ± 3.2	329 ± 32	274 ± 19
$AUC_{0\text{-}24,\ Day\ 14}$ /$AUC_{0\text{-}24,\ Day\ 1}$	1.67 ± 0.18	1.33 ± 0.20	1.45 ± 0.16	1.36 ± 0.15
$C_{24h\ Day\ 1}$ (IU/mL)	0.254 ± 0.030	0.238 ± 0.054	1.22 ± 0.06	1.01 ± 0.10
$C_{24h\ Day\ 14}$ (IU/mL)	0.504 ± 0.062	0.438 ± 0.061	2.20 ± 0.27	1.86 ± 0.14
$C_{24h\ Day\ 14}$/$C_{24h\ Day\ 1}$	1.99 ± 0.13	1.87 ± 0.26	1.81 ± 0.17	1.86 ± 0.13
抗 KW-3357 抗体産生例数	0/4	0/4	0/4	0/4

ELISA：固相酵素結合免疫測定法、AT：Antithrombin

平均値±標準偏差

a）血漿中 KW-3357 濃度は下記の式に基づき AT 活性（IU/mL）に換算

AT 活性（IU/mL）＝血漿中 KW-3357 濃度（mg/mL）×比活性（IU/mg）

2.6.5.4.2 カニクイザル反復投与試験

被験物質：KW-3357						
試験番号：[redacted]07			CTD における記載箇所：4.2.3.2-6			
動物種/系統	カニクイザル					
溶媒/投与形態	[redacted] mmol/L クエン酸ナトリウム、[redacted] mmol/L 塩化ナトリウム					
投与方法	静脈内投与					
投与期間	1 日 1 回 2 週間					
試料	クエン酸血漿					
定量（対象）物質	KW-3357、抗 KW-3357 抗体					
定量法	ELISA					
投与量（IU/kg/日）	100		300		1000	
性別/ 動物数	雄/5	雌/5	雄/5	雌/5	雄/5	雌/5
PK パラメータ：AT 活性 [a)]						
$AUC_{0\text{-}24,\ Day\ 1}$ (IU·h/mL)	25.4 ± 2.0	24.6 ± 1.0	80.8 ± 18.1	73.6 ± 17.7	233 ± 29	226 ± 17
$AUC_{0\text{-}24,\ Day\ 14}$ (IU·h/mL)	61.0 ± 3.1	58.2 ± 8.8	189 ± 14	152 ± 8	611 ± 113	550 ± 75
$AUC_{0\text{-}24,\ Day\ 14}$ /$AUC_{0\text{-}24,\ Day\ 1}$	2.42 ± 0.29	2.37 ± 0.41	2.40 ± 0.33	2.18 ± 0.61	2.64 ± 0.47	2.43 ± 0.24
$C_{24h\ Day\ 1}$(IU/mL)	0.564 ± 0.053	0.509 ± 0.011	1.53 ± 0.20	1.34 ± 0.16	5.07 ± 0.52	4.80 ± 0.63
$C_{24h\ Day\ 14}$(IU/mL)	1.62 ± 0.16	1.47 ± 0.18	5.39 ± 0.46	4.67 ± 0.53	18.9 ± 5.4	14.6 ± 3.8
$C_{24h\ Day\ 14}$/$C_{24h\ Day\ 1}$	2.89 ± 0.27	2.88 ± 0.35	3.54 ± 0.22	3.54 ± 0.62	3.71 ± 0.92	3.02 ± 0.52
抗 KW-3357 抗体産生例数 [b)]	1/5	0/5	0/5	0/5	2/5	1/5

ELISA：固相酵素結合免疫測定法、AT：Antithrombin

平均値±標準偏差

a）血漿中 KW-3357 濃度は下記の式に基づき AT 活性（IU/mL）に換算

血漿中 KW-3357 濃度（IU/mL）＝血漿中 KW-3357 濃度（mg/mL）×比活性（IU/mg）

b）5 例中 2 例は投与期間終了時まで測定、5 例中 3 例は回復期終了時まで測定

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 ラット組織分布試験

被験物質：[^{125}I]KW-3357				
試験番号：[redacted]94			CTD における記載箇所：4.2.2.3-1	
動物種/系統	ラット/ Crl:CD(SD)			
性別（雄/雌）/ 動物数	雄/12（n=3/時点）			
溶媒/投与形態	[redacted] g/L クエン酸ナトリウム、[redacted]g/L グリシン、pH[redacted]			
投与方法	静脈内投与			
投与量（IU/kg）	100			
測定法	ガンマカウンター			
放射性核種	^{125}I			
計測時間	1 分間			
	放射能濃度（μg eq./mL or g）			
組織/臓器：	0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血液	200 ± 11	55.1 ± 1.7	14.4 ± 2.3	3.57 ± 0.12
血漿	320 ± 20 (285 ± 14)	84.0 ± 0.8 (67.5 ± 0.9)	20.2 ± 0.4 (16.9 ± 1.4)	6.36 ± 1.17 (5.43 ± 0.95)
脳	2.80 ± 0.11	1.18 ± 0.17	0.451 ± 0.053	0.262 ± 0.093
肺	51.3 ± 16.3	26.6 ± 2.9	7.96 ± 1.01	2.50 ± 0.56
肝臓	62.3 ± 0.4 (38.7 ± 3.4)	15.9 ± 1.5 (10.1 ± 0.2)	5.27 ± 0.33 (3.54 ± 0.62)	2.48 ± 0.83 (1.96 ± 0.50)
副腎	65.4 ± 13.1	21.0 ± 0.8	5.00 ± 0.41	1.79 ± 0.33
腎臓	68.5 ± 10.5 (45.3 ± 10.4)	35.6 ± 1.6 (22.4 ± 1.3)	11.4 ± 1.1 (7.57 ± 1.26)	4.61 ± 0.93 (3.53 ± 0.88)
脾臓	89.3 ± 1.1 (60.1 ± 4.7)	39.8 ± 2.7 (26.0 ± 3.0)	8.42 ± 0.19 (5.95 ± 0.17)	2.43 ± 0.18 (1.65 ± 0.21)
骨髄	85.2 ± 4.6	29.2 ± 4.5	6.34 ± 1.41	2.28 ± 0.30

平均値±標準偏差

括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度

2.6.5.5.1 ラット組織分布試験（続き）

被験物質：[^{125}I]KW-3357				
試験番号：[redacted]94		CTD における記載箇所：4.2.2.3-1		
	放射能濃度（μg eq./mL or g）			
組織/臓器：	0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
前立腺	7.64 ± 1.32	8.80 ± 0.98	3.22 ± 0.31	1.46 ± 0.39
精巣	11.8 ± 1.4	15.7 ± 2.0	3.60 ± 0.13	1.12 ± 0.15
精巣上体	10.3 ± 1.8	12.1 ± 1.7	3.25 ± 0.33	1.18 ± 0.27
胃	11.9 ± 1.8	31.5 ± 4.1	7.33 ± 1.20	2.78 ± 0.57
小腸	23.2 ± 4.4	21.1 ± 2.4	5.71 ± 0.51	1.40 ± 0.38
大腸	7.51 ± 1.25	11.1 ± 2.9	3.41 ± 0.55	1.17 ± 0.28

平均値±標準偏差

2.6.5.5.2 ラット組織分布試験

被験物質：[^{125}I]KW-3357				
試験番号：[redacted]94			CTD における記載箇所：4.2.2.3-1	
動物種/系統	ラット/ Crl:CD(SD)			
性別（雄/雌）/ 動物数	雌/12（n=3/時点）			
溶媒/投与形態	[redacted] g/L クエン酸ナトリウム、[redacted] g/L グリシン、pH[redacted]			
投与方法	静脈内投与			
投与量（IU/kg）	100			
測定法	ガンマカウンター			
放射性核種	^{125}I			
計測時間	1 分間			
放射能濃度（μg eq./mL or g）				
組織/臓器：	0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血液	172 ± 13	40.5 ± 6.8	10.7 ± 0.5	3.50 ± 0.60
血漿	262 ± 15 (240 ± 9)	57.9 ± 8.5 (46.3 ± 6.8)	16.1 ± 0.6 (13.0 ± 0.3)	4.88 ± 1.11 (4.35 ± 1.28)
脳	2.43 ± 0.26	0.711 ± 0.109	0.374 ± 0.041	0.218 ± 0.081
肺	45.3 ± 11.2	17.7 ± 2.2	6.66 ± 0.16	2.00 ± 0.23
肝臓	58.9 ± 2.7 (38.8 ± 1.2)	13.2 ± 1.4 (8.19 ± 1.39)	4.62 ± 0.43 (2.96 ± 0.47)	2.72 ± 0.82 (2.32 ± 0.99)
副腎	56.4 ± 9.4	15.2 ± 2.2	4.69 ± 0.61	1.47 ± 0.27
腎臓	54.7 ± 4.3 (40.9 ± 5.1)	27.7 ± 3.0 (19.6 ± 2.5)	9.54 ± 0.33 (5.33 ± 0.20)	3.59 ± 0.62 (2.72 ± 0.40)
脾臓	82.2 ± 3.8 (59.9 ± 2.6)	36.7 ± 1.8 (26.8 ± 3.7)	8.04 ± 0.74 (5.39 ± 1.11)	4.32 ± 0.96 (3.22 ± 1.03)
骨髄	63.2 ± 2.1	23.3 ± 1.7	6.02 ± 0.59	2.03 ± 0.85

平均値±標準偏差

括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度

2.6.5.5.2 ラット組織分布試験（続き）

被験物質：[^{125}I]KW-3357				
試験番号：[redacted]94		CTD における記載箇所：4.2.2.3-1		
放射能濃度（μg eq./mL or g）				
組織/臓器：	0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
卵巣	89.2 ± 3.8	27.5 ± 5.1	6.51 ± 0.48	2.04 ± 0.51
子宮	9.51 ± 4.78	21.1 ± 1.7	6.48 ± 0.39	2.23 ± 0.44
胃	15.1 ± 0.9	47.1 ± 18.5	11.2 ± 2.2	2.06 ± 0.30
小腸	17.3 ± 2.2	14.6 ± 2.2	3.85 ± 0.25	1.04 ± 0.34
大腸	8.71 ± 1.23	8.67 ± 0.84	2.70 ± 0.07	0.834 ± 0.182

平均値±標準偏差

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

該当する試験は実施していない。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 ラット胎児移行試験

被験物質：[^{125}I]KW-3357				
試験番号：[redacted]94			CTD における記載箇所：4.2.2.3-1	
動物種/系統	ラット/ Crl:CD(SD)			
性別（雄/雌）/ 動物数	雌（妊娠 7 日目）/12（n=3/時点）			
溶媒/投与形態	[redacted]g/L クエン酸ナトリウム、[redacted] g/L グリシン、pH[redacted]			
投与方法	静脈内投与			
投与量（IU/kg）	100			
測定法	ガンマカウンター			
放射性核種	^{125}I			
計測時間	1 分間			
	放射能濃度（μg eq./mL or g）			
組織/臓器：	0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血液	187 ± 5	49.2 ± 2.5	10.1 ± 0.3	2.81 ± 0.27
血漿	292 ± 5 (266 ± 11)	71.6 ± 1.1 (59.9 ± 1.8)	14.9 ± 1.0 (12.3 ± 0.7)	3.94 ± 0.36 (3.32 ± 0.32)
脳	2.83 ± 0.13	0.941 ± 0.104	0.284 ± 0.027	0.173 ± 0.032
肺	28.6 ± 5.2	21.2 ± 1.5	5.36 ± 0.33	1.44 ± 0.06
肝臓	66.6 ± 4.8 (47.2 ± 3.5)	14.7 ± 1.1 (9.44 ± 0.50)	3.85 ± 0.24 (2.63 ± 0.47)	1.94 ± 0.14 (1.44 ± 0.29)
副腎	58.0 ± 3.6	16.9 ± 1.7	3.56 ± 0.22	1.33 ± 0.04
腎臓	62.8 ± 4.9 (48.6 ± 2.5)	32.0 ± 3.0 (21.6 ± 2.6)	8.56 ± 0.32 (5.30 ± 0.12)	2.98 ± 0.21 (1.76 ± 0.27)
脾臓	76.9 ± 15.0 (59.6 ± 8.1)	39.4 ± 14.6 (29.5 ± 10.5)	6.90 ± 0.78 (4.70 ± 0.76)	2.26 ± 0.38 (1.24 ± 0.17)
骨髄	65.7 ± 4.7	25.0 ± 3.3	4.46 ± 0.40	1.63 ± 0.16

平均値±標準偏差

括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度

2.6.5.7.1 ラット胎児移行試験（続き）

被験物質：[^{125}I]KW-3357				
試験番号：[redacted]94		CTD における記載箇所：4.2.2.3-1		
放射能濃度（μg eq./mL or g）				
組織/臓器：	0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
卵巣	71.1 ± 14.9	30.2 ± 1.0	6.75 ± 0.59	2.23 ± 0.25
子宮	16.7 ± 4.1	29.1 ± 1.3	6.55 ± 0.46	2.00 ± 0.05
胚	25.0 ± 11.2 (22.6 ± 9.8)	21.5 ± 3.3 (19.2 ± 3.2)	6.07 ± 0.33 (5.10 ± 0.47)	1.44 ± 0.24 (1.07 ± 0.22)

平均値±標準偏差

括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度

2.6.5.7.2 ラット胎児移行試験

被験物質：[^{125}I]KW-3357				
試験番号：[redacted]94			CTD における記載箇所：4.2.2.3-1	
動物種/系統	ラット/ Crl:CD(SD)			
性別（雄/雌）/ 動物数	雌（妊娠 17 日目）/12（n=3/時点）			
溶媒/投与形態	[redacted]g/L クエン酸ナトリウム、[redacted]g/L グリシン、pH[redacted]			
投与方法	静脈内投与			
投与量（IU/kg）	100			
測定法	ガンマカウンター			
放射性核種	^{125}I			
計測時間	1 分間			
放射能濃度（μg eq./mL or g）				
組織/臓器：	0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血液	170 ± 24	51.3 ± 0.5	7.31 ± 0.44	1.65 ± 0.18
血漿	254 ± 44 (235 ± 33)	69.6 ± 1.6 (48.7 ± 4.5)	10.1 ± 0.6 (7.42 ± 0.97)	2.25 ± 0.23 (1.53 ± 0.08)
脳	3.02 ± 0.39	1.15 ± 0.12	0.259 ± 0.038	0.204 ± 0.111
肺	30.4 ± 5.3	26.9 ± 1.6	4.80 ± 0.44	1.47 ± 0.24
肝臓	51.9 ± 4.3 (39.0 ± 3.1)	15.3 ± 0.2 (8.29 ± 1.00)	3.19 ± 0.51 (1.96 ± 0.46)	1.44 ± 0.43 (1.12 ± 0.38)
副腎	46.7 ± 4.9	15.8 ± 1.0	2.35 ± 0.48	1.10 ± 0.25
腎臓	62.9 ± 15.0 (51.4 ± 12.8)	33.1 ± 2.7 (20.9 ± 3.6)	7.19 ± 0.25 (4.04 ± 0.51)	3.36 ± 0.32 (1.85 ± 0.40)
脾臓	70.7 ± 20.1 (55.4 ± 13.4)	32.7 ± 1.1 (20.8 ± 0.8)	4.41 ± 0.37 (2.60 ± 0.65)	1.76 ± 0.10 (0.854 ± 0.037)
骨髄	56.1 ± 17.3	23.1 ± 1.0	3.02 ± 0.48	0.967 ± 0.211

平均値±標準偏差

括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度

2.6.5.7.2 ラット胎児移行試験（続き）

被験物質：[^{125}I]KW-3357					
試験番号：[redacted]94			CTD における記載箇所：4.2.2.3-1		
放射能濃度（μg eq./mL or g）					
組織/臓器：		0.5 時間	8 時間	24 時間	48 時間
卵巣		74.7 ± 4.5	27.8 ± 1.8	3.69 ± 0.60	0.960 ± 0.125
子宮		18.4 ± 1.5	28.4 ± 2.4	4.71 ± 0.52	1.35 ± 0.14
胎盤		43.6 ± 7.9 (40.1 ± 7.7)	25.2 ± 2.6 (16.4 ± 2.2)	8.03 ± 1.80 (6.69 ± 1.82)	5.56 ± 2.26 (4.55 ± 2.50)
羊水		0.122 ± 0.106	2.37 ± 0.32	1.40 ± 0.25	0.707 ± 0.030
羊膜		22.0 ± 8.0	33.0 ± 11.1	13.6 ± 4.3	5.03 ± 1.51
胎児	全身	1.58 ± 0.15 (ND)	3.74 ± 0.77 (0.312 ± 0.283)	1.14 ± 0.29 (ND)	0.655 ± 0.126 (ND)
	血液	2.07 ± 0.38	4.86 ± 0.08	1.55 ± 0.19	0.662 ± 0.161
	脳	1.37 ± 0.29	2.23 ± 0.09	0.422 ± 0.083	0.163 ± 0.023
	心臓	1.99 ± 0.36	2.89 ± 0.03	0.729 ± 0.066	0.404 ± 0.113
	肺	1.85 ± 0.38	3.14 ± 0.23	0.759 ± 0.077	0.312 ± 0.067
	腎臓	1.98 ± 0.21	2.25 ± 0.43	0.654 ± 0.137	0.306 ± 0.266
	肝臓	1.88 ± 0.39	3.09 ± 0.24	0.710 ± 0.055	0.391 ± 0.056

平均値±標準偏差

括弧内の数値は TCA 不溶性画分の放射能濃度

ND：検出不能

2.6.5.7.3 ラット乳汁中排泄試験

被験物質：[^{125}I]KW-3357		
試験番号：[redacted]94	CTD における記載箇所：4.2.2.3-1	
動物種/系統	ラット/ Crl:CD(SD)	
性別（雄/雌） / 動物数	雌（分娩後 11 日目）/3	
溶媒/投与形態	[redacted] g/L クエン酸ナトリウム、[redacted]g/L グリシン、pH[redacted]	
投与方法	静脈内投与	
投与量（IU/kg）	100	
測定法	ガンマカウンター	
放射性核種	^{125}I	
計測時間	1 分間	
時点	血漿中濃度（μg eq./mL）	乳汁中濃度（μg eq./mL）
0.5 時間	248 ± 6	8.98 ± 1.16
8 時間	67.6 ± 9.2	169 ± 17
24 時間	11.6 ± 1.1	25.2 ± 4.7
48 時間	3.18 ± 0.33	8.43 ± 1.40

平均値±標準偏差

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験は実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当する試験は実施していない。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当する試験は実施していない。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当する試験は実施していない。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する試験は実施していない。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

該当する試験は実施していない。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する試験は実施していない。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.1 ラット単回投与試験

被験物質：KW-3357			
試験番号：d-[redacted]-081		CTD における記載箇所：4.2.2.7-1	
動物種/系統	ラット/ Crl:CD(SD)		
溶媒/投与形態	[redacted] mmol/L クエン酸ナトリウム、[redacted] mmol/L 塩化ナトリウム		
投与方法	静脈内投与		
試料	クエン酸血漿		
定量（対象）物質	KW-3357、AT 活性		
定量法	ELISA、合成基質法		
投与量（IU/kg）	2000		
性別/ 動物数	雌（非妊娠）/4	雌（妊娠 7 日目）/4	雌（妊娠 17 日目）/4
PK パラメータ：KW-3357			
$t_{1/2\alpha}$ (h)	3.15 ± 0.76	2.52 ± 0.23	3.39 ± 0.97
$t_{1/2\beta}$ (h)	10.0 ± 0.9	9.51 ± 0.25	9.16 ± 2.38
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	46400 ± 8200	43600 ± 4700	37100 ± 1500
CL (mL/h/kg)	6.43 ± 1.30	6.72 ± 0.71	7.82 ± 0.30
V_1 (mL/kg)	45.9 ± 8.3	44.8 ± 2.6	50.4 ± 5.6
V_{ss} (mL/kg)	62.7 ± 14.0	65.3 ± 2.4	60.2 ± 3.1
MRT (h)	9.75 ± 0.85	9.79 ± 0.96	7.70 ± 0.19
PK パラメータ：AT 活性			
$t_{1/2}$ (h)	9.38 ± 0.71	9.61 ± 0.84	8.75 [a)]
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/mL)	418 ± 55	362 ± 26	355 [a)]
CL (mL/h/kg)	4.85 ± 0.61	5.55 ± 0.43	5.64 [a)]
V_{ss} (mL/kg)	43.6 ± 1.8	50.8 ± 2.3	43.7 [a)]
MRT (h)	9.09 ± 0.92	9.19 ± 0.74	7.75 [a)]

ELISA：固相酵素結合免疫測定法、AT：Antithrombin

平均値±標準偏差

a）n=1、消失相の検出された時点が不十分であったため、4 例中 3 例で解析不可

2.6.5.16.2 カニクイザル単回投与試験

被験物質：KW-3357 （Lot [redacted]a)及び [redacted]b)）		
試験番号：[redacted]20/d-[redacted]-263	CTD における記載箇所：4.2.2.7-2、4.2.2.7-3	
動物種/系統	カニクイザル	
溶媒/投与形態	[redacted]mmol/L クエン酸ナトリウム、[redacted]mmol/L 塩化ナトリウム	
投与方法	静脈内投与	
試料	クエン酸血漿	
定量（対象）物質	KW-3357、AT 活性	
定量法	ELISA、合成基質法	
投与量（IU/kg）	200	
性別/ 動物数	雄/5	雄/5
投与被験物質	KW-3357 ([redacted])	KW-3357 ([redacted])
PK パラメータ：KW-3357		
$t_{1/2\alpha}$ (h)	2.40 ± 0.80	2.29 ± 1.13
$t_{1/2\beta}$ (h)	28.8 ± 3.5	36.8 ± 7.8
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	13800 ± 1100	19200 ± 1600
CL (mL/h/kg)	2.39 ± 0.20	1.74 ± 0.14
V_1 (mL/kg)	39.9 ± 1.7	43.0 ± 3.8
V_{ss} (mL/kg)	86.3 ± 2.1	85.1 ± 14.4
MRT (h)	36.4 ± 3.7	49.0 ± 8.8
PK パラメータ：AT 活性		
$t_{1/2\alpha}$ (h)	2.66 ± 0.79	3.08 ± 0.51
$t_{1/2\beta}$ (h)	31.4 ± 5.8	43.3 ± 5.3
$AUC_{0-\infty}$ (IU·h/mL)	116 ± 13	178 ± 12
CL (mL/h/kg)	1.74 ± 0.20	1.13 ± 0.08
V_1 (mL/kg)	33.0 ± 1.2	35.1 ± 3.7
V_{ss} (mL/kg)	68.6 ± 4.4	65.4 ± 7.5
MRT (h)	40.0 ± 6.2	58.0 ± 6.7

ELISA：固相酵素結合免疫測定法、AT：Antithrombin

平均値±標準偏差

a）KW-3357（[redacted]）：シアル酸数が[redacted] mol/mol protein のロット

b）KW-3357（[redacted]）：シアル酸数が[redacted]mol/mol protein の KW-3357（[redacted]）を精製したロット