2.6.4　薬物動態試験の概要文の目次

2.6.4.1　まとめ..... 2
2.6.4.2　分析法..... 3
2.6.4.2.1　血漿中 rFⅧ濃度の測定 3
2.6.4.2.2　薬物動態データの取り扱い..... 4
2.6.4.3　吸収..... 5
2.6.4.3.1　単回投与後の薬物動態..... 5
2.6.4.3.1.1　ラット..... 5
2.6.4.3.1.2　ウサギ..... 8
2.6.4.3.2　反復投与後の薬物動態..... 10
2.6.4.4　分布..... 12
2.6.4.5　代謝..... 12
2.6.4.6　排泄..... 12
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用..... 12
2.6.4.8　その他の薬物動態試験..... 13
2.6.4.9　考察及び結論..... 14
引用文献一覧　..... 15

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

非臨床薬物動態試験において、凝固系正常の動物（ラット及びウサギ）に BAY 81-8973 及び現承認品目の遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）であるコージネイト FS（BAY 14-2222）を単回静脈内ボーラス投与し、薬物動態パラメータを比較した。BAY 81-8973 を反復投与したときの薬物動態は、毒性試験の一環として測定したラット及びウサギの曝露量から評価した。また、血友病 A マウスを用いた PK/PD 試験における曝露量データから、BAY 81-8973 及びコージネイト FS の薬物動態パラメータを比較した。

凝固系正常の動物を使用した試験では、コージネイト FS を比較対照として、Sprague-Dawley ラット及びニュージーランド白色ウサギにおける BAY 81-8973 の薬物動態学的非劣性を検討した。ラットは毒性評価に最も一般的に使用されるげっ歯類であり、ウサギは過去に rFⅧ製剤の毒性評価に使用されたことのある非げっ歯類である。ラット及びウサギは、凝固カスケードにおいてヒト FⅧが活性を示すことから、BAY 81-8973 の評価に適切な動物種である。薬物動態試験では、対象とする患者集団の 99%超が男性であること、並びに臨床投与経路及び投与方法を考慮して、雄性ラット及び雄性ウサギに緩速静脈内ボーラス投与した。これらの試験では、最初の臨床試験で使用したロットの BAY 81-8973 製剤を使用した。

ラット及びウサギにおいて、体重あたりの投与量で補正した AUC（AUC_{norm}）及び終末相における消失半減期を比較した結果、コージネイト FS に対する BAY 81-8973 の薬物動態学的非劣性が確認された。AUC_{norm} 比（BAY 81-8973／コージネイト FS）は、ラット及びウサギでそれぞれ 1.39 及び 1.63 であった。BAY 81-8973 の血漿クリアランスは、コージネイト FS と比較して、ラットで 28%、ウサギで 39%小さかった。両薬剤の消失半減期にほとんど差はなかった。

血友病 A マウスを用いた PK/PD 試験において、BAY 81-8973 とコージネイト FS の薬物動態パラメータに差は認められなかった。

実施した薬物動態試験の一覧を表 2.6.4.1- 1に示す。

表 2.6.4.1- 1　薬物動態試験一覧表

Study type [reference]	Species sex (n)/ test system	Kogenate FS [IU/kg]	BAY 81-8973 [IU/kg]
Absorption / PK unchanged compound			
PK after single dose [4.2.2.2.1 A43910, 4.2.2.2.2 A43911]	Rat m (4 – 8/time point)	iv: 250	iv: 250
	Rabbit m (20/time point)	iv: 100	iv: 100
PK after repeated dose: refer to Toxicology [4.2.3.2.1 PH-35733, 4.2.3.2.2 PH-35732]			
PK after iv injection to hemophilia A mice	(refer to 2.6.2.2 Primary Pharmacodynamics)		
Distribution	No studies were performed		
Metabolism	No studies were performed		
Excretion	No studies were performed		

Abbreviations: IU = international units; iv = intravenous; kg = kilogram; n = number; PK = pharmacokinetics

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 血漿中 rFⅧ濃度の測定

参照項目：4.2.2.1.1 PH-37950

血漿中の rFⅧ濃度は、バリデートされた酵素免疫測定法（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; ELISA）によって定量した（4.2.2.1.1 PH-37950 参照）。この方法では、凝固系正常の動物の内因性 FⅧによる妨害を防ぐため、ヒト FⅧである rFⅧのみを分離した後、FⅧによって生成された第Ⅹa 因子を酵素アッセイにより測定した。分離処理では、抗ヒト FⅧモノクローナル抗体をコーティングしたマイクロタイタープレートに、希釈したラット（緩衝液で 10 倍希釈）又はウサギ（10%のウサギ血漿を含む緩衝液で 20 倍希釈）の血漿試料を添加し、モノクローナル抗体に rFⅧを結合させた後、動物の内因性 FⅧを緩衝液で洗浄除去した。同等の発色活性を有する BAY 81-8973 とコージネイト FS をラット及びウサギの血漿に添加して分離処理した場合、BAY 81-8973 の回収率はコージネイト FS と比較して明らかに低かった。両薬剤とも血漿中 rFⅧ濃度の算出にはコージネイト FS を標準物質とした検量線を用いたため、BAY 81-8973 の試料から得られた値には、回収率を考慮し、ラットで 1.34、ウサギで 1.44 の係数を掛けて評価した。

動物の内因性 FⅧを洗浄除去した後の酵素アッセイ（生成された第Ⅹa 因子に対する発色基質を使用）には、市販されているキット（CoaTest®）を用いた。分離処理は、内因性 FⅧによって妨害が起こる動物においてのみ必要であり、血友病 A マウス及び血友病 A 患者の試料では、分離処理を行わなかった。

表 2.6.4.2- 1 ラット及びウサギの血漿中 rFⅧ濃度の測定法バリデーション

Analyte	Species	LLOQ [IU/L]	Working range [IU/L]	Precision* [%]	Accuracy** [%]
Kogenate FS/ BAY 81-8973	Rat	34.2/45.8	34.2/45.8 – 2050/2750	≤ ±20	80 to 120
Kogenate FS/ BAY 81-8973	Rabbit	34.2/49.2	34.2/49.2 – 2050/2950	≤ ±20	80 to 120

* at LLOQ: ≤ ±25 %
**at LLOQ: 75-125 %
Source: 4.2.2.1.1 PH-37950

測定法の精度及び真度は、リガンド結合法を用いた生体試料分析法バリデーションに関する FDA ガイドライン[1)]の基準を満たした。

BAY 81-8973 及びコージネイト FS は、血漿中において、試料の保存（室温及びフリーザー中）及び種々の取り扱い条件下において安定であることが確認された。また、投与液についても保存容器中で安定であることが確認された。

2.6.4.2.2　　薬物動態データの取り扱い

BAY 81-8973 とコージネイト FS の薬物動態を比較するために、ラット及びウサギを用いた *in vivo* 薬物動態試験を実施した。

ラットの試験では、試料採取回数が少ない試験に適した母集団薬物動態解析〔NONMEM（Nonlinear Mixed Effect Model；非線形混合効果モデル）法〕を用いて薬物動態評価及び統計解析を実施した。コージネイト FS に対する BAY 81-8973 の非劣性評価では、NONMEM 法によって推定した体重あたりの投与量で補正した AUC（AUC_{norm}）及び終末相における消失半減期の比（BAY 81-8973／コージネイト FS）の片側 95%信頼区間の下限値が＞0.8 の場合に非劣性であると判定した。

ウサギの試験では、各個体における血漿中 rFⅧ濃度の経時推移データをノンコンパートメント（モーメント）解析し、薬物動態評価を行った。血漿中 rFⅧ濃度及び薬物動態パラメータは幾何平均値及び標準偏差で示した 。ラットの試験と同様に、AUC_{norm} と終末相における消失半減期を用いて、コージネイト FS に対する BAY 81-8973 の非劣性を評価した。この非劣性の評価では、AUC_{norm} 及び消失半減期の比率（BAY 81-8973／コージネイト FS ×100）の対数変換値を用いた線形モデル（ANOVA）により片側 95%信頼区間を求めた。対数から再変換した片側 95%信頼区間の下限値が、両パラメータ共に 80%を超えた場合に非劣性と判定した。

2.6.4.3　　吸収

2.6.4.3.1　　単回投与後の薬物動態

毒性試験で使用した動物種であるラット及びウサギに BAY 81-8973 又はコージネイト FS を単回静脈内ボーラス投与し、薬物動態パラメータを比較した。

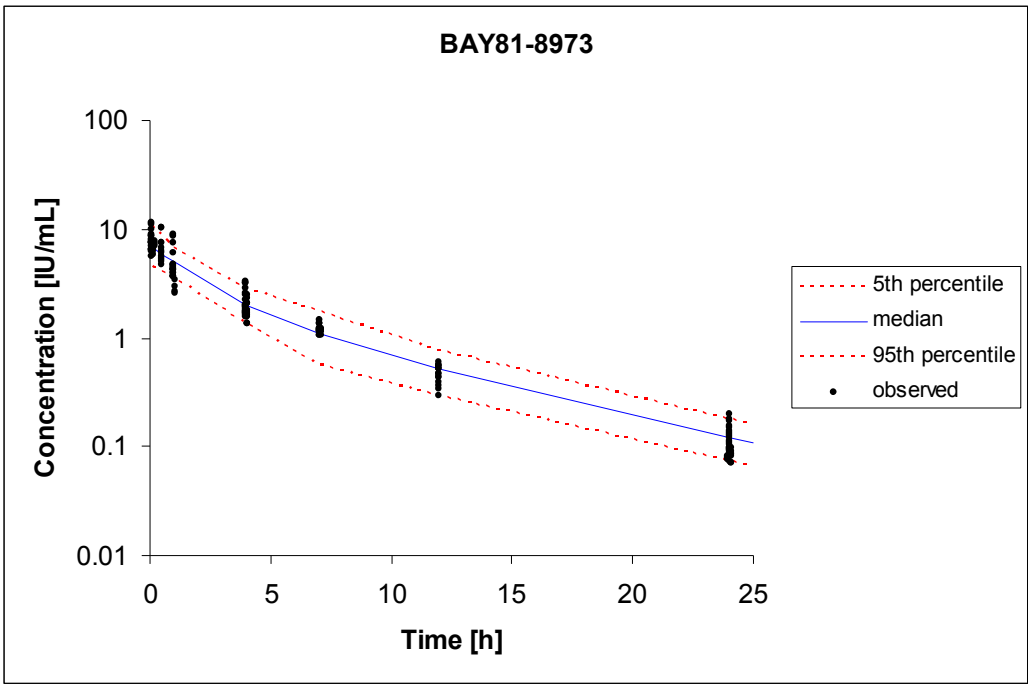
2.6.4.3.1.1　　ラット

参照項目：4.2.2.2.1 A43910

雄性 Sprague-Dawley ラットを用いて、BAY 81-8973 とコージネイト FS の薬物動態を比較した（4.2.2.2.1 A43910 参照）。臨床投与経路である静脈内ボーラス投与を用いた。

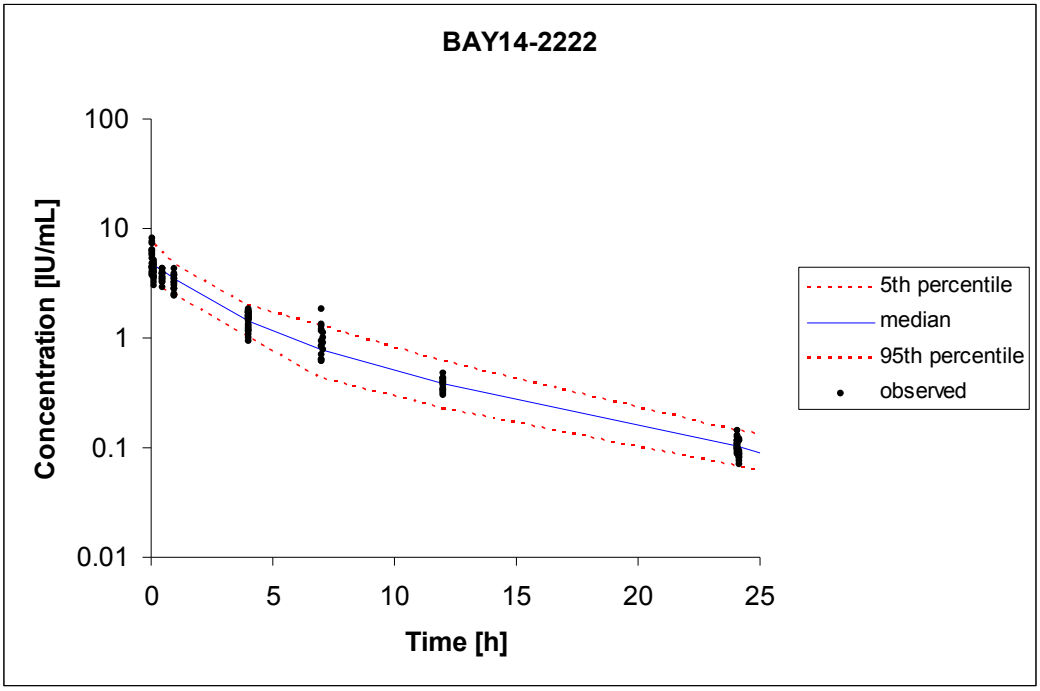
雄性ラットに BAY 81-8973 又はコージネイト FS を 250IU/kg の用量で単回静脈内ボーラス投与した（各群 20 匹）。投与後 4、10 分、0.5、1、4、7、12、24 時間の血漿中 rFⅧ濃度を測定した（ラット 1 匹あたり 2 時点で採血し、1 時点につき 4 匹以上から採血した）。群あたりの匹数は、統計学的検出力が 80%以上となるように設定した。

BAY 81-8973 及びコージネイト FS の薬物動態は、2-コンパートメントモデルに従った。両薬剤を投与したときの血漿中 rFⅧ濃度の実測値及び NONMEM 法による推定値をそれぞれ図 2.6.4.3- 1（BAY 81-8973）及び図 2.6.4.3- 2（コージネイト FS）に示す。いずれの薬剤を投与した場合においても、推定された中央値及び 90%区間は、実測値とよく合致しており、モデルの妥当性が確認された。



Source: 4.2.2.2.1 A43910

図 2.6.4.3- 1　雄性ラットに BAY 81-8973 を 250IU/kg の用量で単回静脈内ボーラス投与したときの血漿中 rFⅧ濃度の実測値及び NONMEM 法による推定値



Source: 4.2.2.2.1 A43910

図 2.6.4.3- 2　雄性ラットにコージネイト FS（BAY 14-2222）を 250IU/kg の用量で単回静脈内ボーラス投与したときの血漿中 rFⅧ濃度の実測値及び NONMEM 法による推定値

雄性 Sprague-Dawley ラットにコージネイト FS を 250IU/kg の用量で単回静脈内ボーラス投与したとき、AUC は 20555IU·h/L、AUC_{norm} は 82.2h·kg/L であった。総血漿クリアランスは 0.0121L/(h·kg)であった。中央（0.0533L/kg）及び抹消（0.0273L/kg）コンパートメントの分布容積を合計して算出した定常状態における分布容積（V_{ss}）は、0.0806L/kg であった。終末相における消失半減期は 4.62 時間であった。

雄性 Sprague-Dawley ラットに BAY 81-8973 を 250IU/kg の用量で単回静脈内ボーラス投与したとき、AUC は 28514IU·h/L、AUC_{norm} は 114h·kg/L であった。総血漿クリアランスは 0.00874L/(h·kg)であり、コージネイト FS と比較して 28%小さかった。中央（0.0361L/kg）及び抹消（0.0179L/kg）コンパートメントの分布容積を合計して算出した定常状態における分布容積（V_{ss}）は 0.0540L/kg で、コージネイト FS と比較して 33%小さかった。終末相における消失半減期は 4.28 時間であり、コージネイト FS とほとんど差はなかった（-7%）。

得られた薬物動態パラメータを表 2.6.4.3- 1に示す。

表 2.6.4.3- 1　雄性ラットに BAY 81-8973 又はコージネイト FS を単回静脈内ボーラス投与したときの薬物動態パラメータ

Parameter	Unit	Parameter value (90% confidence interval) Kogenate FS	BAY 81-8973
AUC	IU·h/L	20555 (19250 – 21594)	28514 (25846 – 30132)
AUC_{norm}	h·kg/L	82.2 (77.0 – 86.4)	114 (103 – 121)
Half-life	h	4.62 (4.44 – 4.89)	4.28 (4.04 – 4.58)
CL	L/(h·kg)	0.0121 (0.0116 – 0.0130)	0.00874 (0.0083 – 0.0097)
V_{SS}	L/kg	0.0806 (0.0757 – 0.0899)	0.0540 (0.0508 – 0.0596)

Source: 4.2.2.2.1 A43910
Abbreviations: AUC = area under the curve; CL = clearance; h = hour; kg = kilogram; L = liter; V_{ss} = volume of distribution at steady state

AUC_{norm} 及び消失半減期の比〔BAY 81-8973／コージネイト FS（片側 95%信頼区間の下限値）〕はそれぞれ 1.39（1.26）及び 0.926（0.851）であった。

両パラメータ比の片側 95%信頼区間の下限値は、あらかじめ定義した閾値（0.8）を上回った。したがって、コージネイト FS に対する BAY 81-8973 の非劣性が確認された。

2.6.4.3.1.2　　ウサギ

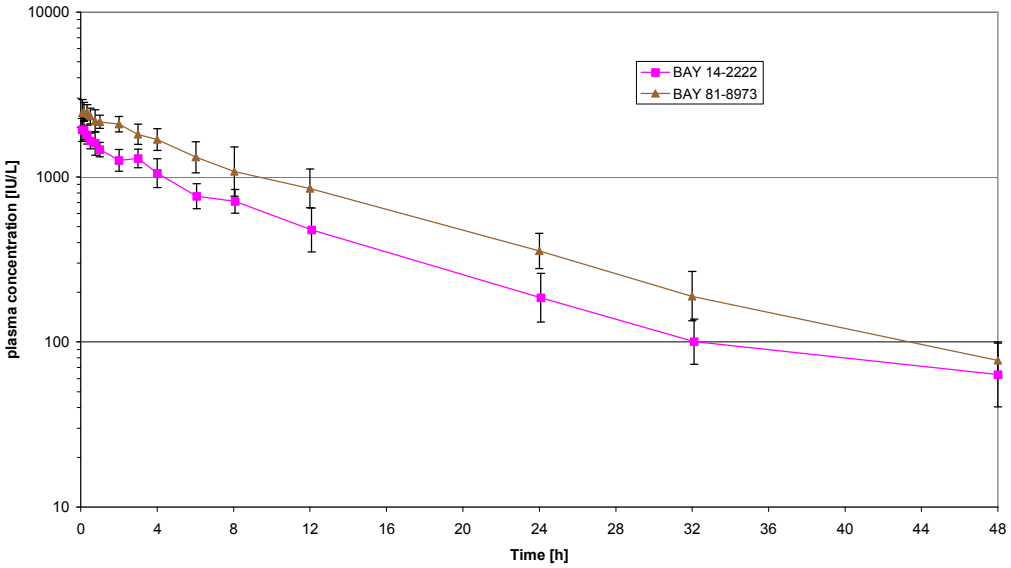
参照項目：4.2.2.2.2 A43911

雄性ニュージーランド白色ウサギを用いて BAY 81-8973 とコージネイト FS の薬物動態を比較した（4.2.2.2.2 A43911 参照）。ウサギは既存の rFⅧ製剤の非臨床試験に使用されており、BAY 81-8973 とコージネイト FS の類似性評価に有用な動物種である。臨床投与経路である静脈内ボーラス投与を用いた。

雄性ウサギに BAY 81-8973 又はコージネイト FS を 100IU/kg の用量で単回静脈内ボーラス投与した（各群 20 匹）。投与後 4、10、20、30、45 分、1、2、3、4、6、8、12、24、32、48 時間の血漿中 rFⅧ濃度を測定した。群あたりの匹数は、統計学的検出力が 80%以上となるように設定した。

コージネイト FS 群の 2 匹で、一部又はすべての時点の血漿中 rFⅧ濃度データが得られなかったため、薬物動態パラメータの平均値算出及び統計解析から除外した。したがって、薬物動態パラメータの統計解析には、コージネイト FS 群で 18 匹、BAY 81-8973 群で 20 匹のデータを用いた。

両薬剤を投与したときの血漿中 rFⅧ濃度の経時推移及び薬物動態パラメータを、それぞれ図 2.6.4.3- 3及び表 2.6.4.3- 2に示す。



Source: 4.2.2.2.2 A43911

図 2.6.4.3- 3　雄性ウサギに BAY 81-8973 又はコージネイト FS（BAY 14-2222）を 100IU/kg の用量で単回静脈内ボーラス投与したときの血漿中 rFⅧ濃度の経時推移（幾何平均値、幾何標準偏差）

雄性ウサギにコージネイト FS を 100IU/kg の用量で単回静脈内ボーラス投与したとき、AUC は 17965IU·h/L、AUC_{norm} は 180h·kg/L であった。総血漿クリアランスは 0.0056L/(h·kg)であった。定常状態における分布容積（V_{ss}）は 0.0702L/kg で、総血液体積と同程度であった。終末相における消失半減期は 9.60 時間であった。

雄性ウサギに BAY 81-8973 を 100IU/kg の用量で単回静脈内ボーラス投与したとき、AUC は 29343IU·h/L、AUC_{norm} は 293h·kg/L であった。総血漿クリアランスは 0.00341L/(h·kg)であり、コージネイト FS と比較して 39%小さかった。定常状態における分布容積（V_{ss}）は 0.0451L/kg であり、コージネイト FS と比較して 36%小さかったが、総血液体積値の範囲内であった。BAY 81-8973 の終末相における消失半減期は 9.52 時間であり、コージネイト FS と同等であった。

表 2.6.4.3- 2　雄性ウサギに BAY 81-8973 又はコージネイト FS を単回静脈内ボーラス投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値、幾何標準偏差）

		Kogenate FS		BAY 81-8973	
Parameter	Unit	Geometric Mean	Geometric SD	Geometric Mean	Geometric SD
AUC	IU·h/L	17965	1.18	29343	1.18
AUC_{norm}	h·kg/L	180	1.18	293	1.18
Half-life	h	9.60	1.30	9.52	1.13
CL	L/ (h·kg)	0.0056	1.18	0.00341	1.18
V_{ss}	L/kg	0.0702	1.16	0.0451	1.11

Source: 4.2.2.2.2 A43911
Abbreviations: AUC = area under the curve; CL = clearance; h = hour; kg = kilogram; L = liter; SD = standard deviation; V_{ss} = volume of distribution at steady state

AUC_{norm}及び消失半減期の比率（BAY 81-8973／コージネイト FS ×100）は、それぞれ 163.3%及び 99.1%で、片側 95%信頼区間下限値は、それぞれ 149.2%及び 88.8%であった。

両パラメータの比率の片側 95%信頼区間下限値は、あらかじめ定義した閾値（80%）を上回った。したがって、コージネイト FS に対する BAY 81-8973 の非劣性が確認された。

2.6.4.3.2　　反復投与後の薬物動態

参照項目：4.2.3.2.1 PH-35733
4.2.3.2.2 PH-35732

BAY 81-8973 を反復投与したときの薬物動態試験は実施しなかった。毒性試験の一環として、GLP 試験で実施したラット及びウサギの曝露量の評価結果を用いて、反復投与後の薬物動態パラメータが算出可能である（2.6.6 参照）。

表 2.6.4.3- 3 ラット及びウサギに BAY 81-8973 を 5 日間反復静脈内投与（1 日 1 回）したときの薬物動態パラメータ

Daily dose [IU/kg/d]	Sex	Date	C_{max} [IU/L]	AUC(0-24) [IU·h/L]	$AUC(0\text{-}24)_{norm}$ [h· kg/L]	$C(24)/C_{max}$ [%]	$RA_{C_{max}}$ [%]	RA_{AUC} [%]
Rat study [PH-37533]								
40	m	Day 1	1104	5839*	146*	n.c.		
120	m	Day 1	2739	16115	134	3.11		
400	m	Day 1	7724	43886	110	2.54		
40	m	Day 5	1329	7733	193	n.c.	120	132
120	m	Day 5	2099	15626	130	4.09	76.7	97
400	m	Day 5	7082	37457	93.6	2.57	91.7	85.4

Daily dose [IU/kg/d]	Sex	Date	C_{max} [IU/L]	AUC(0-24) [IU·h/L]	$AUC(0\text{-}24)_{norm}$ [h· kg /L]	$C(24)/C_{max}$ [%]	$RA_{C_{max}}$ [%]	RA_{AUC} [%]
Rabbit study [PH-35732]								
40	m	Day 1	1106	12211	305	17.6		
120	m	Day 1	4233	46642	389	16.4		
400	m	Day 1	11536	111783	279	9.63		
40	m	Day 5	1453	15381	385	18.1	131	126
120	m	Day 5	4724	39766	331	11.7	128	117
400	m	Day 5	14962	121298	303	13.1	130	109

* obtained by extrapolation to 24h

Abbreviations: AUC = area under the curve, C_{max} = maximal concentration; C(24)=concentration at 24 hours; h = hour; kg = kilogram; L = liter; m = males; RA_{AUC} = Relative AUC (Day 5 / Day 1); $RA_{C_{max}}$ = Relative C_{max} (Day 5 / Day 1); n.c. = not calculated

Source: 4.2.3.2.1 PH-35733, 4.2.3.2.2 PH-35732

ラットにおいて、AUC(0-24)及び C_{max} は用量比を下回って増加した。ラットでは、反復投与後の C_{max} 及び AUC(0-24)は、いずれの用量でも 1 日目と比較して大きな変化は認められなかった。ウサギでは、反復投与後の AUC(0-24)が 1 日目と比較して約 10～25%増加し、C_{max} は約 30%増加した。

2.6.4.4　分布

BAY 81-8973 はヒト FⅧの遺伝子組換え型であり、静脈内投与される高分子たん白質であるため、分布試験は実施しなかった。FⅧは、主として血液コンパートメントに分布することが知られている。

2.6.4.5　代謝

BAY 81-8973 はヒト FⅧの遺伝子組換え型であり、内因性のヒト FⅧと同様に異化されるたん白質であるため、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S6(R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」を踏まえ、代謝試験は実施しなかった。

2.6.4.6　排泄

BAY 81-8973 はヒト FⅧの遺伝子組換え型であり、内因性のヒト FⅧと同様に異化されるたん白質であるため、排泄試験は実施しなかった。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

コージネイト FS 及び他の rFⅧ製剤において薬物相互作用は認められていないため、非臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.4.8　　その他の薬物動態試験

参照項目：4.2.1.1.2 CB-[redacted]-05

血友病 A マウスを用いた PK/PD 試験において、血漿中 rFⅧ濃度の平均値（各時点 5 匹）の経時推移データをノンコンパートメント（モーメント）解析し、薬物動態評価を行った（表 2.6.2.2-1 参照）。得られた薬物動態パラメータを表 2.6.4.8- 1に示す。

表 2.6.4.8- 1　血友病 A マウスに BAY 81-8973 又はコージネイト FS を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

Test Article		Kogenate FS		BAY 81-8973	
Parameter	**Unit**	**40 IU/kg**	**120 IU/kg**	**40 IU/kg**	**120 IU/kg**
CL	L/(h·kg)	0.00449	0.00426	0.00382	0.00430
V_{ss}	L/kg	0.0509	0.0431	0.0419	0.0515
$t_{1/2}$	h	7.62	7.12	7.67	8.51

Abbreviations: CL = clearance; h = hour; IU = international units; kg = kilogram; L = liter; $t_{1/2}$ = half life; Vss = volume of distribution at steady state
Source: 4.2.1.1.2 CB-[redacted]-05

血友病 A マウスにおいて、BAY 81-8973 とコージネイト FS の薬物動態パラメータに差はみられなかった。

2.6.4.9　　考察及び結論

雄性のラット及びウサギを用いて、現承認品目の rFⅧであるコージネイト FS（BAY 14-2222）と比較することにより BAY 81-8973 の薬物動態を評価した。体重あたりの投与量で補正した AUC（AUC_{norm}）及び終末相における消失半減期を用いて、両薬剤の薬物動態学的類似性を評価し、片側 95%信頼区間の下限値を基準としてコージネイト FS に対する BAY 81-8973 の非劣性を判定した。

凝固系正常のラット及びウサギに BAY 81-8973 又はコージネイト FS を単回静脈内ボーラス投与したとき、血漿中 rFⅧ濃度はほぼ類似の経時推移を示し（AUC_{norm} は BAY 81-8973 の方がやや大きい）、終末相における消失半減期はほぼ同等であった。ラット及びウサギにおける AUC_{norm} の比（BAY 81-8973／コージネイト FS）は、それぞれ 1.39 及び 1.63 であった。それに従い、BAY 81-8973 のクリアランス（クリアランス＝投与量／AUC）は、コージネイト FS と比較して、ラットで 28%、ウサギで 39%小さかった。また、BAY 81-8973 の定常状態における分布容積（V_{ss}）も、コージネイト FS と比較して、ラットで 33%、ウサギで 36%小さかった。両薬剤間で薬物動態パラメータに差があったことが、人為的なバイアスによるものかどうかを検証するため、血漿試料測定の検量線に用いた標準物質の影響及び投与液中 rFⅧの安定性に関して追加検討を実施した。その結果、rFⅧ活性の測定には特有のばらつきがあることが確認されたが、両薬剤間の薬物動態パラメータの差は人為的バイアスによるものではないと考えられた。

一方、血友病 A マウスに BAY 81-8973 又はコージネイト FS を静脈内投与したとき、クリアランス及び分布容積に薬剤間の差はみられなかった。血友病 A マウスには内因性 FⅧの活性がないことから、血友病 A マウスは、血友病 A 患者における薬物動態を凝固系正常の動物よりもよく反映している可能性が考えられる。更に、凝固系正常のラット及びウサギの血漿試料に用いた測定法では、動物の内因性 FⅧを分離除去する必要があるが、血友病 A マウス及び血友病 A 患者の血漿試料においては分離の必要がない。しかし、凝固系正常の動物と血友病 A マウスにおいて、BAY 81-8973 とコージネイト FS の薬物動態の比較結果に違いがみられたことを勘案すると、両薬剤のヒトにおける薬物動態に差があるかどうかについては最終的に臨床試験で確認する必要がある。

以上、ラット及びウサギにおいて、薬物動態パラメータに差が認められたものの、コージネイト FS に対する BAY 81-8973 の薬物動態学的非劣性が確認された。

引用文献一覧

1) FDA, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation 2001:1-25 (4.3.1 添付)

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表

Test articles: **BAY 81-8973 / Kogenate FS**

2.6.5.1-1: Overview on pharmacokinetic studies

Type of study	Species / strain	Route of administration / method	Administered compound(s)	Testing facility	Location in CTD, Report No.
Analytical methods					
ELISA			BAY 81-8973/ Kogenate FS	Bayer HealthCare, AG, Berlin, Germany	4.2.2.1.1, PH-37950
Pharmacokinetics					
Single dose pharmacokinetics	Rat / Sprague Dawley	iv bolus	BAY 81-8973 / Kogenate FS	Bayer HealthCare, AG, Berlin, Germany	4.2.2.2.1, A43910
Single dose pharmacokinetics	Rabbit / New Zealand white	iv bolus	BAY 81-8973 / Kogenate FS	Bayer HealthCare, AG, Berlin, Germany	4.2.2.2.2, A43911
Distribution					
Metabolism					
Excretion					
Pharmacokinetic drug interactions					
Other PK studies					
Single dose efficacy and pharmacokinetics	Hemophilia A Mouse	iv bolus	BAY 81-8973 / Kogenate FS	Bayer HealthCare, LLC,USA	4.2.1.1.2, CB-[redacted]-05

Abbreviations: CTD = common technical document; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; iv = intravenous

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test articles: **BAY 81-8973 / Kogenate FS**

2.6.5.2-1: Pharmacokinetics: Analytical Methods / Overview on Methods of Analysis

Report No.	Assay Type	Analytes	Matrix	Species	Location in CTD
PH-37950	ELISA	BAY 81-8973 / Kogenate FS	Plasma	Rat, Rabbit	4.2.2.1.1, PH-37950

Abbreviations: ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収

Test articles: **BAY 81-8973 / Kogenate FS**

2.6.5.3-1: Pharmacokinetics: Basic PK after a Single Dose, Rodent – Rats

Species / strain:	Rat / Sprague Dawley	Matrix:	Plasma	Location in CTD: 4.2.2.2.1, A43910
Gender:	Male	Assay:	ELISA	
No. of animals:	4 / time point			
Dose	[IU/kg]	250		250
Route		intravenous bolus		intravenous bolus
Admin. compound:		BAY 81-8973		Kogenate FS
Analyte:		BAY 81-8973		Kogenate FS
Parameter	**Unit**	**Parameter value (90% confidence interval)**		
AUC	[IU·h/L]	28514 (25846 – 30132)		20555 (19250 – 21594)
AUC_{norm}	[h·kg/L]	114 (103 – 121)		82.2 (77.0 – 86.4)
$t_{1/2}$	[h]	4.28 (4.04 – 4.58)		4.62 (4.44 – 4.89)
V1	[L/kg]	0.0361 (0.0303 – 0.0392)		0.0533 (0.0444 – 0.0575)
V2	[L/kg]	0.0179 (0.0147 – 0.0272)		0.0273 (0.0230 – 0.0414)
Q	[L/(h·kg)]	0.00417 (0.0027 – 0.0164)		0.00637 (0.00356 – 0.0279)
CL	[L/(h·kg)]	0.00874 (0.0083 – 0.0097)		0.0121 (0.0116 – 0.0130)
V_{SS}	[L/kg]	0.0540 (0.0508 – 0.0596)		0.0806 (0.0757 – 0.0899)

	Parameter ratio BAY 81-8973/ Kogenate FS (Lower limit of one-sided 95% confidence interval)
AUC_{norm}	1.39 (1.26)
$t_{1/2}$	0.926 (0.851)

Abbreviations: AUC = area under the curve; CL = clearance; CTD = common technical document; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IU = international unit; PK = pharmacokinetics; Q = intercompartmental clearance; $t_{1/2}$ = half life; V1 = volume of distribution in central compartment; V2 = volume of distribution in peripheral compartment, Vss = volume of distribution at steady state.

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **BAY 81-8973 / Kogenate FS**

2.6.5.3-2: Pharmacokinetics: Basic PK after a Single Dose, Non-Rodent – Rabbits

Species / strain:	Rabbit New Zealand White	Matrix:	Plasma	Location in CTD: 4.2.2.2.2, A43911	
Gender:	Male	Assay:	ELISA		
No. of animals:	20 / time point[a]				
Dose	[IU/kg]	100		100	
Route		intravenous bolus		intravenous bolus	
Admin. compound:		BAY 81-8973		Kogenate FS	
Analyte:		BAY 81-8973		Kogenate FS	
Parameter	**Unit**	**geom. Mean**	**geom. SD**	**geom. Mean**	**geom. SD**
AUC	[IU·h/L]	29343	1.18	17965	1.18
AUC_{norm}	[h·kg/L]	293	1.18	180	1.18
$t_{1/2}$	[h]	9.52	1.13	9.60	1.30
CL	[L/(h·kg)]]	0.00341	1.18	0.0056	1.18
V_{ss}	[L/kg]	0.0451	1.11	0.0702	1.16
C_{max}	[IU/L]	2720	1.10	2028	1.14
$C_{max\ norm}$	[kg/L]	27.2	1.10	20.3	1.14

	Parameter ratio BAY 81-8973/ Kogenate FS (lower limit of one-sided 95% confidence interval)
AUC_{norm}	1.633 (1.492)
$t_{1/2}$	0.991 (0.888)

[a] There were 20 animals per group in the study. However, concentration data available for statistical analysis were 20 per group for BAY 81-8973 and 18 per group for Kogenate FS

Abbreviations: AUC = area under the curve; CL = clearance; CTD = common technical document; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; geom. = geometric; IU = international unit; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = half life; Vss = volume of distribution at steady state.

2.6.5.4 薬物動態試験： 反復投与後の吸収

反復投与後のトキシコキネティクス試験における薬物動態パラメータは、表 2.6.4.3-3、2.6.7.3-1 及び 2.6.7.3-2 を参照のこと。

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠または授乳動物における試験（胎盤移行性、乳汁排泄）

該当する試験は実施しなかった。

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なかった。

2.6.5.9 薬物動態試験： In Vivoにおける代謝

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.10 薬物動態試験： In Vitro代謝

該当する試験は実施しなかった。

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なかった。

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なかった。

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.14 薬物動態試験： 胆汁中排泄

該当する試験は実施しなかった。

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なかった。

2.6.5.16 薬物動態試験： その他

血友病Aマウスを用いたPK/PD試験における薬物動態パラメータは、表2.6.4.8-1及び表2.6.2.2-1を参照のこと。