目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.2.1 セベリパーゼ アルファの酵素免疫測定法（ELISA） 6
2.6.4.2.2 セベリパーゼ アルファの酵素活性測定法 6
2.6.4.2.3 抗薬物抗体（ADA）検出法 6
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.3.1 SDラット単回投与 7
2.6.4.3.2 SDラット反復投与 9
2.6.4.3.3 カニクイザル反復投与 11
2.6.4.3.4 妊娠動物における試験 20
2.6.4.4 分布 27
2.6.4.5 代謝 28
2.6.4.6 排泄 28
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 29
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 29
2.6.4.9 考察及び結論 29
2.6.4.10 図表 37
2.6.4.11 参考文献 37

表目次

表 2.6.4-1　SDラットにセベリパーゼ　アルファを単回静脈内急速投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ 8
表 2.6.4-2　SDラットにセベリパーゼ　アルファを 4 週間反復静脈内持続投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ 11
表 2.6.4-3　カニクイザルにセベリパーゼ　アルファを 4 週間反復静脈内持続投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4-4　カニクイザルにセベリパーゼ　アルファを 6 ヵ月間反復静脈内持続投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ 19
表 2.6.4-5　妊娠SDラットにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ 21
表 2.6.4-6　妊娠New Zealand Whiteウサギにセベリパーゼ　アルファを反復静脈内持続投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ（予備試験） 24
表 2.6.4-7　妊娠New Zealand Whiteウサギにセベリパーゼ　アルファを反復静脈内持続投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ 27
表 2.6.4-8　34 日齢のLAL欠損ラットにセベリパーゼ　アルファ（5 mg/kg）を単回静脈内投与後 1、24 及び 72 時間の肝臓中LAL酵素活性（mU/mg liver protein） 28
表 2.6.4-9　ラット、サル及びウサギにセベリパーゼ　アルファを単回静脈内持続投与したときのトキシコキネティクスデータ及び全身曝露量の比較 31
表 2.6.4-10　ラット、サル及びウサギにセベリパーゼ　アルファを反復静脈内持続投与したときのトキシコキネティクスデータ及び全身曝露量の比較 32
表 2.6.4-11　ウサギ及びサルの毒性試験における個体ごとのセベリパーゼ　アルファ曝露量とADA検出状況の関係 33
表 2.6.4-12　ラットの毒性試験におけるADAの検出状況 36

図目次

図 2.6.4-1　SDラットにセベリパーゼ　アルファを単回静脈内急速投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移 8
図 2.6.4-2　雌雄SDラットにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの投与 1 日目及び 22 日目における血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移 10
図 2.6.4-3　雌雄カニクイザルにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの投与 1 日目及び 4 週目における血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移 13
図 2.6.4-4　雌雄カニクイザルにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの初回投与時（投与 1 日目、パネルA）及び最終投与時（投与 176 日目、パネルB）の血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移 17
図 2.6.4-5　妊娠SDラットにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの妊娠 17 日目

における血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移 21
図 2.6.4-6　New Zealand Whiteウサギにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの初回投与日（妊娠 7 日目）における血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移（予備試験） 23
図 2.6.4-7　New Zealand Whiteウサギにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの初回投与日（妊娠 7 日目）における血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移 26

略語一覧

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
4MUO	4-methylumbelliferyl oleate	4-メチルウンベリフェリルオレアート
4MU	4-methylumbelliferone	4-メチルウンベリフェロン
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
$AUC_{0\text{-}29}$	Area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to Hour 29	投与開始（0 時間）から 29 時間後までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to infinity	投与開始（0 時間）から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to the time after dosing at which the last quantifiable concentration was obseved	投与開始（0 時間）から定量可能な血清中濃度が観測された最終時間までの濃度-時間曲線下面積
CL	Total clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
GlcNAc	N-acetylglucosamine	N-アセチルグルコサミン
HRP	Horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
LAL	Lysosomal acid lipase	ライソゾーム酸性リパーゼ
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
M6P	Mannose-6-phosphate	マンノース-6-リン酸
MMR	Macrophage-mannose receptor	マクロファージマンノース受容体
NC	Negative control	陰性対照
PC	Positive control	陽性対照
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
SD	Sprague-Dawley	－
$t_{½}$	Elimination half-life	消失半減期
TK	Toxicokinetic	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to maximum observed serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TMB	3,3’,5,5’-tetramethylbenzidine	3,3’,5,5’-テトラメチルベンジジン
Vd	Volume of distribution	分布容積
Vss	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

セベリパーゼ　アルファ（SBC-102、遺伝子組換えヒトライソゾーム酸性リパーゼ［LAL］）を静脈内急速投与又は静脈内持続投与したときの非臨床薬物動態（PK）及びトキシコキネティクス（TK）に関する評価を、Sprague-Dawley（SD）ラット、カニクイザル及び New Zealand White ウサギを用い、単回あるいは反復投与により検討した。最初にラットを用い単回静脈内急速投与により PK を評価した。次いで、ラット、サル及び妊娠ウサギを用いた反復投与毒性試験又は生殖発生毒性試験の一部として PK（TK）特性を評価した。

単回投与 PK 試験では、臨床試験で使用された製剤に先行する製剤として、セベリパーゼ　アルファを生理食塩液で調製したものを、更に滅菌した生理食塩液で希釈して投与した。調製した投与液は、静脈内急速投与した。

反復投与 TK 試験では、セベリパーゼ　アルファの投与液は臨床試験と同じ緩衝液で調製した。セベリパーゼ　アルファの製剤中には、クエン酸三ナトリウム二水和物（13.7 mg/mL）、クエン酸一水和物（1.57 mg/mL）及びヒト血清アルブミン（10 mg/mL）が存在した。TK 及び臨床試験では、セベリパーゼ　アルファ製剤を更に滅菌した生理食塩液で希釈して静脈内投与した。点滴静脈内投与は臨床適用経路である。

3～6 時間をかけて静脈内持続投与したときのセベリパーゼ　アルファの血清中濃度は、投与中又は投与終了後の早い時間に最高濃度に達した。反復投与試験では、概して、曝露量の増加の割合は用量比よりも大きかった。蓄積性が認められないことは、半減期が非常に短く、反復投与したときの投与前の濃度が定量下限（LLOQ）に近い値であることから明らかとなった。静脈内投与終了後のセベリパーゼ　アルファは、急速投与及び持続投与ともに、飽和する可能性がある受容体介在性の組織取り込み機構により全身循環血液中から速やかに消失した。セベリパーゼ　アルファの組織取り込みは、マクロファージマンノース受容体（MMR）及びマンノース-6-リン酸（M6P）受容体の両者に取り込まれる N 結合型糖鎖によって促進されていると考えられる。この速やかな消失は、他のライソゾーム酵素であり、マンノース末端や N-アセチルグルコサミン（GlcNAc）末端を有する N 結合型糖鎖を含有するグルコセレブロシダーゼにおいてラット及びマウスで認められた現象によく類似している（Furbish, 1981, *Biochim Biophys Acta*; Friedman, 1999, *Blood*）。概して、抗薬物抗体（ADA）の存在とセベリパーゼ　アルファの曝露量との間には相関関係が認められなかったため、ADA は TK の評価には影響を及ぼしていないと考えられた。

各試験の概要は、2.6.5 薬物動態試験の概要表及び以下の「概要文」中に記載した。

2.6.4.2　分析法

セベリパーゼ　アルファの血清中濃度は酵素免疫測定法（ELISA）又は酵素活性測定法により測定した。各試験の LLOQ は 2.6.5 薬物動態試験の概要表に示した。各分析法に対するバリデーション報告書は 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書に添付した。

2.6.4.2.1　セベリパーゼ　アルファの酵素免疫測定法（ELISA）

ELISA では、マウス抗ヒト LAL モノクローナル抗体を捕捉抗体としてコーティングしたマイクロプレートに希釈した血清検体を添加した。結合したセベリパーゼ　アルファを、ウサギ抗ヒト LAL 抗体、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識したヤギ抗ウサギ抗体及び基質である 3,3’,5,5’-テトラメチルベンジジン（TMB）を順次加えて検出した。

2.6.4.2.2　セベリパーゼ　アルファの酵素活性測定法

セベリパーゼ　アルファのリパーゼ酵素活性は、蛍光性基質である 4-メチルウンベリフェリルオレアート（4MUO）の分解により生成する蛍光性の 4-メチルウンベリフェロン（4MU）を励起波長 360 nm、蛍光波長 460 nm で検出することにより測定した。結果は相対蛍光強度で示した。30 分間における基質の分解量を 4MU の検量線から求めた。37°C において 1 分間に 1 µmol の 4MUO を分解するために必要な酵素量を 1 単位と定義した。

2.6.4.2.3　抗薬物抗体（ADA）検出法

ADA は ELISA により検出し、中和抗体は酵素活性測定法により検出した。

ELISA では、セベリパーゼ　アルファをコーティングしたマイクロプレート中で血清検体をインキュベートした。その後、固相化セベリパーゼ　アルファに結合した ADA に対してビオチン標識したセベリパーゼ　アルファを添加した。結合した ADA は、HRP 標識したストレプトアジビン、及びペルオキシダーゼの存在で発色団を生成する基質（TMB）を順次添加することにより検出した。プレートは、マイクロプレートリーダーにより吸光度を測定した（スクリーニング試験）。

このスクリーニング試験で陽性を示した検体について、ADA の存在を確認するために免疫除去試験を実施した（確認試験）。ADA の分析プレート上の固相化セベリパーゼ　アルファへの結合をブロックするために、スクリーニング試験で陽性を示した検体を、セベリパーゼ　アルファ

と共にあらかじめインキュベートした。その後、前述の ELISA により、マイクロプレートの吸光度の減少を測定した。

中和抗体の存在は、抗体陽性検体をセベリパーゼ　アルファとインキュベーション後に酵素活性を測定することによって検出した。中和抗体検出のための酵素活性測定法は以下のように実施した。セベリパーゼ　アルファに対する ADA 陽性検体にセベリパーゼ　アルファを一定濃度（25 ng/mL）で添加後、2.6.4.2.2 に記載した LAL 酵素活性測定法により活性の変化を測定した。中和抗体が存在した場合、それがセベリパーゼ　アルファに結合し 4MUO（非蛍光性）からの 4MU（蛍光性）の生成が減少し、抗体の存在しない対照と比較し蛍光強度が低下する。セベリパーゼ　アルファを含まないプールしたブランク血清マトリクスを陰性対照（NC）とした。一方、陽性対照（PC）は、ブランク血清マトリクスに市販のウサギ抗 LAL ポリクローナル抗体を添加したものを使用した。対照及び検体は測定用緩衝液を用いて最小希釈倍率（MRD）である 20 倍に希釈した。希釈した PC、NC 及び検体はセベリパーゼ　アルファと共にインキュベートした。基質である 4MUO を添加し、37ºC で 30 分間インキュベーション後、酵素反応を停止させた。4MUO から生成した 4MU の蛍光をマイクロプレートリーダーにより励起波長 360 nm 及び蛍光波長 460 nm で測定した。PC 及び検体の相対蛍光強度から、阻害%を算出した。中和抗体が含まれる PC 及び検体の酵素活性の減少は、血清中に含まれる中和抗体の量に比例する。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　SDラット単回投与

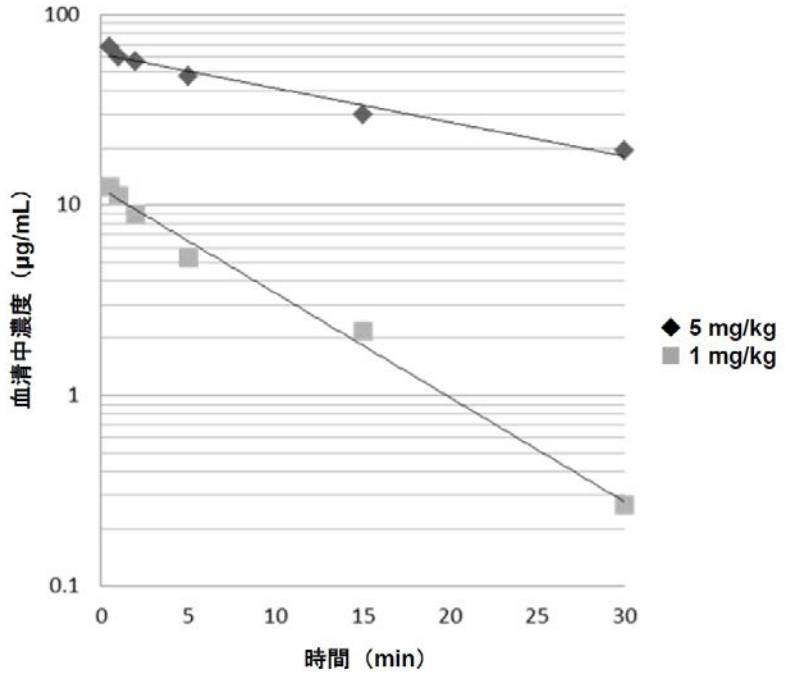
（4.2.1.1.2）

最初に、SD ラットにセベリパーゼ　アルファを静脈内急速投与したときの PK を評価した（SBC102-P002）。この試験では、臨床試験で使用した製剤に先行する製剤として、セベリパーゼ　アルファを生理食塩液で調製したものを用いた。セベリパーゼ　アルファ（ロット番号：[redacted]）を 1 mg/kg（n=1）及び 5 mg/kg（n=1）の用量で投与後、0.5、1、2、5、15 及び 30 分に血液を採取し、血清中セベリパーゼ　アルファ濃度を ELISA により測定した。血清中濃度推移を図 2.6.4-1 に示した。

1 及び 5 mg/kg の用量において、最初の測定時間である投与後 0.5 分にそれぞれ最高血清中濃度（C_{max}）12.6 及び 68.1 µg/mL を示した（表 2.6.4-1）。セベリパーゼ　アルファは全身循環血液中から速やかに消失し、組織取り込みには飽和過程の存在が考えられた。静脈内投与後のセベ

リパーゼ　アルファの取り込み速度（消失半減期として表現）は、1 及び 5 mg/kg の用量に対してそれぞれ約 6 及び 20 分であった。全曝露量（投与開始［0 時間］から定量可能な血清中濃度が観測された最終時間までの濃度-時間曲線下面積［AUC_{last}］）はそれぞれの用量で 1.7 及び 17.3 μg·h/mL であった。

図 2.6.4-1　SD ラットにセベリパーゼ　アルファを単回静脈内急速投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移



出典：SBC102-P002 (4.2.1.1.2) Study Report Figure 2
セベリパーゼ　アルファは伏在静脈に（2～3 分間をかけ）静脈内急速投与し、図示した時間に尾静脈より血液検体を採取した。血清中のセベリパーゼ　アルファ濃度は ELISA により測定した（LLOQ は未確認）。

表 2.6.4-1　SD ラットにセベリパーゼ　アルファを単回静脈内急速投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1 mg/kg	5 mg/kg
C_{max} (μg/mL)	12.6	68.1
AUC_{last} (μg·h/mL)	1.7	17.3

2.6.4.3.2　SDラット反復投与

2.6.4.3.2.1　ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス（SBC102-T002）

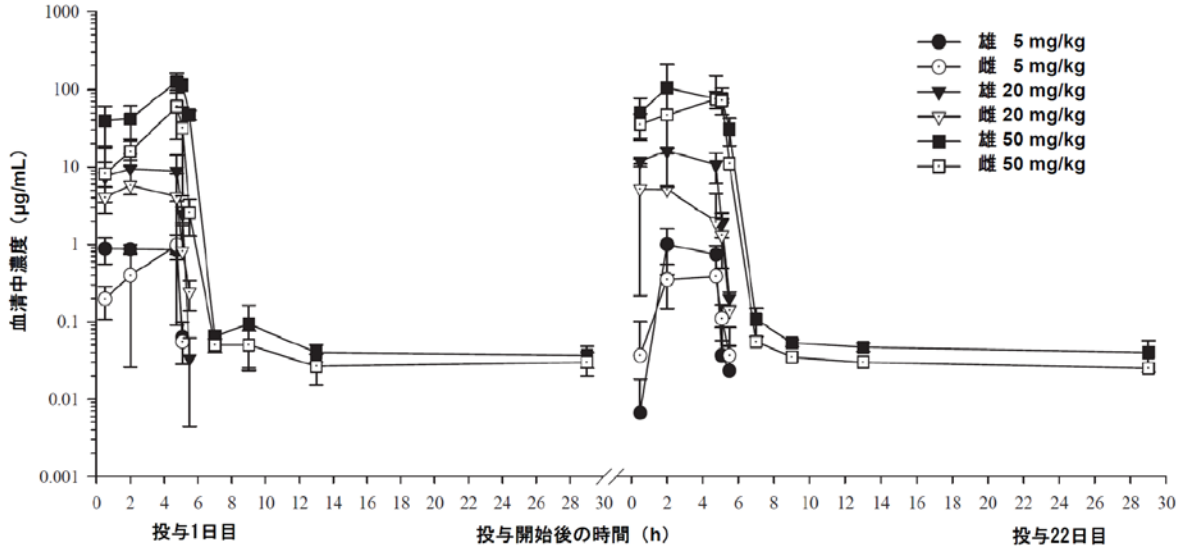
（4.2.3.2.1）

4 週間反復投与毒性試験（SBC102-T002）において、SD ラットに溶媒又はセベリパーゼ　アルファを 5、20 及び 50 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回、4 週間反復投与した。セベリパーゼ　アルファ（ロット番号：[redacted] 及び [redacted]）を 10 mL/kg/h の速度で静脈内持続投与した。全ての用量で投与時間は約 5 時間であった。各投与群雌雄各 9 例のラットから投与 1 日目及び 22 日目に、投与前並びに投与開始後 0.5、2、4.75、5.08、5.5、7、9、13 及び 29 時間に血液を採取し（各投与群雌雄各 3 例／時点）、血清を得た。血清中セベリパーゼ　アルファ濃度は酵素活性測定法で測定した。この試験では、セベリパーゼ　アルファ投与の少なくとも 30 分前までにジフェンヒドラミンを 5 mg/kg の用量で筋肉内注射又は皮下注射により投与した。対照群 2 群のうち 1 群にもジフェンヒドラミンを投与した。

平均血清中濃度推移を図 2.6.4-2 に示した。雌雄ともに、投与 1 日目及び 22 日目の血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移から C_{max} に到達する時間（T_{max}）は投与開始後 0.5～4.75 時間の範囲にあり（表 2.6.4-2）、投与終了後、濃度は速やかに減少することが明らかとなった（図 2.6.4-2）。曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）の増加の割合は用量比よりも大きかった。投与 1 日目では、5、20 及び 50 mg/kg の用量で投与したときの C_{max} はそれぞれ最大 0.973、9.47 及び 127 µg/mL であった。これらの用量での全身曝露量（AUC_{last}）はそれぞれ最大 4.04、42.2 及び 413 µg·h/mL であった。投与 22 日目では、5、20 及び 50 mg/kg の用量で投与したときの C_{max} はそれぞれ最大 0.997、16.1 及び 106 µg/mL であった。これらの用量での AUC_{last} はそれぞれ最大 3.28、63.3 及び 450 µg·h/mL であった。投与 22 日目の C_{max} 及び AUC_{last} は全ての用量で投与 1 日目の 2 倍未満（0.4～1.9 倍）であり、投与 22 日目の投与前の血清中セベリパーゼ　アルファ濃度は LLOQ 未満であったことから、血清中から完全に消失していることが示唆された。5 mg/kg 投与群の投与 1 日目の C_{max} を除き、C_{max} 及び AUC_{last} の値は雄の方が高かった。雌の値に対してそれぞれ C_{max} で 1.42～3.10 倍、AUC_{last} で 1.56～3.21 倍高く、見かけ上、性差の存在が示唆された。血清中からの消失が非常に速いため明確な消失相が確認できず、消失半減期（$t_{1/2}$）は算出しなかった。

ADA 及び中和抗体が評価された全ての TK 用動物（各用量雌雄各 3 例）において ADA 及び中和抗体が確認された。

図 2.6.4-2　雌雄 SD ラットにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの投与 1 日目及び 22 日目における血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移



出典：SBC102-T002 (4.2.3.2.1) Toxicokinetic Report Figure B.1
投与時間は約 5 時間
平均値±標準偏差を表示
LLOQ = 0.008 μg/mL

表 2.6.4-2　SD ラットにセベリパーゼ　アルファを 4 週間反復静脈内持続投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ

パラメータ[a]	投与 1 日目					
	雄			雌		
用量 (mg/kg)	5	20	50	5	20	50
C_{max} (µg/mL)	0.880	9.47	127	0.973	5.82	60.4
T_{max} (h)	0.5	2.0	4.75	4.75	2.0	4.75
$t_{½}$ (h)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
$AUC_{0\text{-}29}$ (µg·h/mL)	4.05	42.2	413	2.56	23.2	150
AUC_{last} (µg·h/mL)	4.04	42.2	413	2.55	23.0	150
パラメータ[a]	投与 22 日目					
	雄			雌		
用量 (mg/kg)	5	20	50	5	20	50
C_{max} (µg/mL)	0.997	16.1	106	0.387	5.19	74.9
T_{max} (h)	2.0	2.0	2.0	4.75	0.5	4.75
$t_{½}$ (h)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
$AUC_{0\text{-}29}$ (µg·h/mL)	3.29	63.4	450	1.45	19.8	289
AUC_{last} (µg·h/mL)	3.28	63.3	450	1.42	19.7	289

出典：SBC102-T002 (4.2.3.2.1) Toxicokinetic Report Table 1
投与時間は約 5 時間。トキシコキネティクス検体の最終採取時間は投与開始後 29 時間。
各投与群雌雄各 9 例にセベリパーゼ　アルファを週 1 回 4 週間投与
各投与群雌雄各 3 例／時点より血液を採取
ND =算出せず
[a] 各採取時点 3 例の平均血清中濃度より算出

2.6.4.3.3　カニクイザル反復投与

2.6.4.3.3.1　カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス（SBC102-T001）

(4.2.3.2.2)

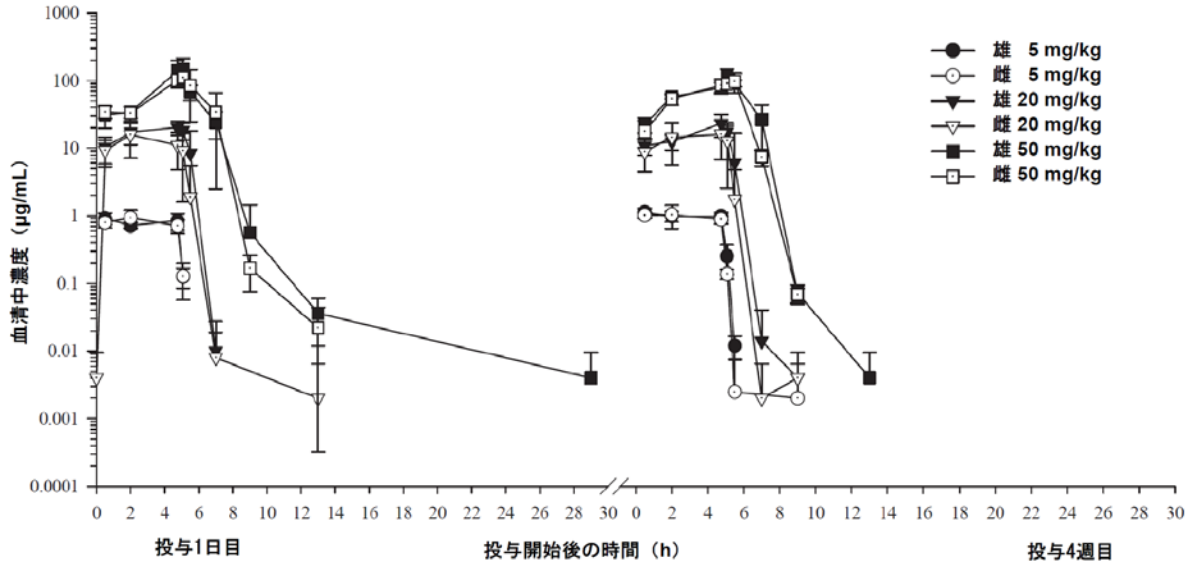
4 週間反復投与毒性試験（SBC102-T001）において、幼若カニクイザル（2～3 歳）に溶媒又はセベリパーゼ　アルファを 5、20 及び 50 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回、4 週間反復投与した。セベリパーゼ　アルファ（ロット番号：[redacted] 及び [redacted]）を約 10 mL/kg/h の速度で静脈内持続投与した。全ての用量で投与時間は約 5 時間であった。各投与群雌雄各 5 例から投与 1 日目及び 22 日目に、投与前並びに投与開始後 0.5、2、4.75、5.08、5.5、7、9、13 及び 29 時間に血液を採取し血清を得た。血清中のセベリパーゼ　アルファ濃度は酵素活性測定法で測

定した。この試験では、全てのサルにセベリパーゼ　アルファ又は溶媒投与の少なくとも 30 分前までにジフェンヒドラミンを 5 mg/kg の用量で筋肉内注射により投与した。

投与 1 日目及び 22 日目におけるセベリパーゼ　アルファの平均血清中濃度推移から、T_{max} の平均値は投与開始後 1.35～5.27 時間の範囲にあり（表 2.6.4-3）、投与終了後、濃度は速やかに低下することが明らかとなった（図 2.6.4-3）。曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）の増加の割合は用量比よりも大きかった。投与 1 日目では、用量 5、20 及び 50 mg/kg で投与したときの C_{max} はそれぞれ最大 0.978、20.9 及び 179 µg/mL であった（表 2.6.4-3）。これらの用量での全身曝露量（AUC_{last}）はそれぞれ最大 3.90、91.5 及び 493 µg·h/mL であった。投与 22 日目では、5、20 及び 50 mg/kg の用量で投与したときの C_{max} はそれぞれ最大 1.16、24.5 及び 120 µg/mL であった。これらの用量での AUC_{last} はそれぞれ最大 4.86、84.7 及び 443 µg·h/mL であった。投与 22 日目の C_{max} 及び AUC_{last} は全ての用量で投与 1 日目の 1.3 倍以下（0.7～1.3 倍）であり、投与 22 日目の投与前の血清中セベリパーゼ　アルファ濃度は LLOQ 未満であったことから、血清中から完全に消失していることが示唆された。20 及び 50 mg/kg 投与群における雄の C_{max} 及び AUC_{last} は雌より僅かに高く、雌の値に対して C_{max} で 1.1～1.5 倍、AUC_{last} で 1.1～1.4 倍であった。C_{max} 及び AUC_{last} の雌雄差は僅かであったため、カニクイザルでは性差はないと考えられる。
50 mg/kg の高用量における $t_{1/2}$ は投与 1 日目の雄で 0.622 時間、雌で 0.588 時間であり、投与 22 日目ではそれぞれ 0.447 及び 0.355 時間であった。20 mg/kg の中間用量では、$t_{1/2}$ は雌雄各 1 例でのみ算出可能であったが、より短く、雄 0.174 時間（n=1）及び雌 0.187 時間（n=1）であった。投与 22 日目では、中間用量の $t_{1/2}$ は 0.319 時間（雄、n=1）であった。低用量では血液中からのセベリパーゼ　アルファの消失が速く、$t_{1/2}$ は算出できなかった。投与 1 日目及び 22 日目のデータより、全身クリアランス（CL）の平均値は 107～334 mL/h/kg の範囲にあり、用量及び時間に依存しないと考えられた。投与 1 日目及び 22 日目の定常状態の分布容積（Vss）の平均値は 83.5～468 mL/kg の範囲にあり、用量に依存しないと考えられた。

セベリパーゼ　アルファの 4 週間投与において大多数の動物では確認（免疫除去）試験により ADA は陰性であり、3 例（20 mg/kg 投与群の 2 例及び 50 mg/kg 投与群の 1 例）のみ陽性であった。酵素活性の測定結果より、ADA 陽性検体中には中和抗体は認められなかった。

図 2.6.4-3　雌雄カニクイザルにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの投与 1 日目及び 4 週目における血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移



出典：SBC102-T001 (4.2.3.2.2) Toxicokinetic Report Figure B.1
投与時間は約 5 時間
平均値±標準偏差を表示
低用量群（5 mg/kg）では、7 時間以後は大部分の血清中濃度は LLOQ（0.008 μg/mL）未満であった。

表 2.6.4-3　カニクイザルにセベリパーゼ　アルファを 4 週間反復静脈内持続投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ

パラメータ：平均値（標準偏差）	投与 1 日目					
	雄			雌		
用量 (mg/kg)	5	20	50	5	20	50
C_{max} (µg/mL)	0.966 (0.216)	20.9 (4.6)	179 (65)	0.978 (0.217)	16.0 (8.6)	133 (30)
T_{max} (h)	2.50 (2.14)	3.72 (1.57)	4.88 (0.18)	1.70 (0.67)	1.70 (0.67)	5.03 (0.31)
$t_{½}$ (h)	ND	0.174[a]	0.622 (0.095)[b]	ND	0.187[a]	0.588 (0.095)[b]
$AUC_{0\text{-}29}$ (µg·h/mL)	3.79 (0.50)	93.0 (29.8)	493 (138)	3.92 (0.90)	65.2 (36.9)	444 (45)
AUC_{last} (µg·h/mL)	3.76 (0.50)	91.5 (29.9)	493 (138)	3.90 (0.90)	65.1 (36.8)	443 (45)
パラメータ：平均値（標準偏差）	投与 22 日目					
	雄			雌		
用量 (mg/kg)	5	20	50	5	20	50
C_{max} (µg/mL)	1.16 (0.13)	24.5 (6.2)	120 (27)	1.16 (0.20)	16.7 (8.9)	108 (26)
T_{max} (h)	1.35 (1.90)	4.82 (0.15)	5.10 (0.27)	1.40 (0.82)	3.90 (1.90)	5.27 (0.34)
$t_{½}$ (h)	ND	0.319[a]	0.447 (0.120)[b]	ND	ND	0.343, 0.366[c]
$AUC_{0\text{-}29}$ (µg·h/mL)	4.87 (0.63)	85.5 (25.5)	443 (30)	4.69 (1.16)	71.2 (41.8)	419 (46)
AUC_{last} (µg·h/mL)	4.86 (0.63)	84.7 (25.4)	443 (30)	4.67 (1.15)	70.9 (41.6)	419 (46)

出典：SBC102-T001 (4.2.3.2.2) Toxicokinetic Report Table 1 及び Table 2
投与時間は約 5 時間。トキシコキネティクス検体の最終採取時間は投与開始後 29 時間。
各投与群雌雄各 5 例にセベリパーゼ　アルファを週 1 回 4 週間投与
ND =算出せず
[a] N=1
[b] N=4
[c] N=2（個々の値）

2.6.4.3.3.2　カニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス（SBC102-T006）

（4.2.3.2.3）

6 ヵ月間反復投与毒性試験（SBC102-T006）において、幼若カニクイザル（2.3～2.9 歳）に溶媒又はセベリパーゼ　アルファを 3、10 及び 30 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回、6 ヵ月間、総投与

回数 26 回投与した（最終投与は 176 日目）。セベリパーゼ　アルファ（ロット番号:[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）を約 10 mL/kg/h の速度で静脈内持続投与した。全ての用量で投与時間は約 3 時間であった。各投与群雌雄各 5 例から投与 1 日目及び 176 日目に、投与前並びに投与開始後 0.5、2、3、3.1、3.5、5、7 及び 11 時間に血液を採取し、血清を得た。この試験では、セベリパーゼ　アルファ投与前のジフェンヒドラミンの予防的投与は実施しなかった。血清中セベリパーゼ　アルファ濃度は酵素活性測定法により測定した。

平均血清中濃度推移を図 2.6.4-4 に示した（A は投与 1 日目、B は投与 176 日目）。セベリパーゼ　アルファの平均血清中濃度推移から、投与 1 日目及び 176 日目における T_{max} の平均値は投与開始後 0.567～3.117 時間の範囲にあり（表 2.6.4-4）、投与終了後、濃度は速やかに低下することが明らかとなった（図 2.6.4-4）。曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）の増加の割合は用量比よりも大きかった。投与 1 日目では、3、10 及び 30 mg/kg の用量で投与したときの C_{max} はそれぞれ最大 1.43、17.7 及び 216 µg/mL であった。これらの用量での全身曝露量（AUC_{last}）はそれぞれ最大 3.37、41.2 及び 598 µg·h/mL であった。投与 176 日目の 3、10 及び 30 mg/kg 投与群の C_{max} はそれぞれ最大 3.62、47.8 及び 351 µg/mL であった。これらの用量での AUC_{last} はそれぞれ 6.36、107 及び 1086 µg·h/mL であった。投与 176 日目の C_{max} 及び AUC_{last} は全ての用量で投与 1 日目の最大 3 倍（1.5～3.1 倍）であった。C_{max} 及び AUC_{last} に性差は認められなかった。30 mg/kg の高用量における $t_{1/2}$ は、投与 1 日目では雄 1.15 時間、雌 0.520 時間、投与 176 日目では雄 0.658 時間、雌 0.676 時間であった。10 mg/kg の中間用量における投与 1 日目の $t_{1/2}$ はより短く、雌雄各 1 例でのみ算出可能であり、雄 0.255 時間（n=1）及び雌 0.190 時間（n=1）であった。投与 176 日目の中間用量での $t_{1/2}$ は雄 1.03 時間、雌 0.387 時間であった。低用量における $t_{1/2}$ は、176 日目の雌雄各 1 例（雄 0.327 時間、雌 0.551 時間）を除き、血液中からのセベリパーゼ　アルファの消失が速く算出できなかった。雌雄動物の全ての用量における分布容積（Vd）の平均値は 27.1～288 mL/kg の範囲にあり、CL の平均値は 28.8～610 mL/h/kg の範囲にあった。

全ての動物（30 例）はスクリーニング試験により ADA 陽性であり、確認試験により全ての投与群のうち 23 例の動物で ADA 陽性であった（3、10 及び 30 mg/kg の投与群に対してそれぞれ 9/10、7/10 及び 7/10 例）。中和抗体は 10 mg/kg 投与群の 4 例及び 30 mg/kg 投与群の 2 例の合計 6 例で確認された（抗体価は未確認）。概して、ADA 陽性とセベリパーゼ　アルファ曝露量との間に相関関係は認められず、ADA は TK の結果には影響を及ぼしていないと考えられた。

この試験では、全身曝露量（AUC_{last}）の平均値は週 1 回、6 ヵ月間の反復投与により 2 倍以上に増加しており、セベリパーゼ　アルファの PK 挙動が変化していることを示唆している。全身曝露量の増加に対する正確なメカニズムは不明であるが、蓄積によるものではないと考えら

れる。図 2.6.4-4 に示した濃度推移（片対数）の全体的な形状から、少なくともセベリパーゼアルファの PK は速い α 分布相とそれに続く遅い β 消失相を示す 2-コンパートメントモデルに従うと考えられる。このことは、セベリパーゼ　アルファがその薬効を示すためには標的細胞内に取り込まれる必要があり、糖鎖構造を介した受容体メカニズムにより取り込まれることを考慮に入れると妥当な考え方である。見かけの曝露量の増加に対する可能な説明は、1 日目の投与後にセベリパーゼ　アルファが初期の段階で標的細胞に速やかに取り込まれ、受容体取り込みメカニズムの飽和により細胞への取り込みが減弱し、次の投与又は高用量に対する分布平衡効果により中央コンパートメントすなわち血液中の曝露量が増大する可能性があるということである。曝露量の増加の割合が用量比よりも大きいことも同様に説明可能である。

曝露量の増大の程度は同一用量の個体間でも変動があり、用量依存的な増加も認められなかった。投与 1 日目における投与前の LAL 濃度（内因性酵素の濃度を示すと考えられる）は大部分の動物で LLOQ（0.00156 µg/mL）未満であったが、高用量（30 mg/kg）群の 10 例中 2 例は投与前の値が 0.03 µg/mL であった。この結果は、セベリパーゼ　アルファ投与前の通常の動物でも検出可能な LAL の濃度を示す可能性があることを示している（Neufeld, 1977, *J Supramol Struct*; Ludwig, 1993, *EMBO J*）。30 mg/kg 投与群の 176 日目において、10 例中 9 例の動物で投与前の血清中 LAL 濃度は 0.03～0.1 µg/mL の範囲にあり、平均値（1 例の濃度 0 も含む）は 0.044 µg/mL であった。試験全体を通して、投与 1 日目では 30 例中 4 例で投与前の LAL 濃度が LLOQ を越えていたが、投与 176 日目では 30 例中 20 例で LLOQ を超える濃度が検出された。PK/TK 分析に使用されている現在の LAL 活性測定法は内因性の LAL とセベリパーゼ　アルファを識別できないため、投与 176 日目に観測された投与前の曝露量に対する内因性 LAL の寄与は、この時点では評価できなかった。

4 週間反復投与毒性試験においてセベリパーゼ　アルファの酵素活性測定法で測定した投与前の血清中濃度から判断すると、カニクイザルの投与前の LAL 活性は LLOQ より低い可能性があることに注意が必要である。4 週間反復投与毒性試験において、投与前に検出された血清中酵素活性の範囲はセベリパーゼ　アルファとして 0.02～0.04 µg/mL であった。投与 176 日目の投与前の値が LLOQ 以上であったサルでは、その血清中濃度は投与 1 日目の C_{max} の 10%未満であったことから、循環血液中に残った薬物が投与 176 日目の C_{max} の増加に寄与していることは考えにくい。また、既に述べた通り、血清中濃度（C_{max} 又は AUC_{last}）の変動は ADA の有無とは相関していなかった。半減期が非常に短く、週 1 回の投与により 176 日目の投与前の血清中濃度が LLOQ に近い値であったことからも明らかなように、セベリパーゼ　アルファの消失が速く、蓄積性がないことを考慮すると、6 ヵ月間反復投与により曝露量が増大したことは現在

の臨床試験の計画に影響を及ぼすような現象ではないと考えられる。現時点のデータからは、PK の変化が ADA の存在と関係している証拠は得られていない。上述したように、セベリパーゼ　アルファの AUC_{last} は投与 1 日目と比較して投与 176 日目では 2 倍以上に増加した。6 ヵ月間反復投与毒性試験の計画の中で、この得られた現象の要因となるような一つの重要な点は、この試験が顕著な成長と発達の段階にある幼若カニクイザルを用いて実施されたことである。ただし、この見方が、観測された PK の変化に寄与しているかどうかは不明である。もし、この変化が年齢依存的でありヒトにも該当するのであれば、曝露量は成人よりも子供の方が低いことが予想される。これまで述べてきたように、6 ヵ月より長い非臨床試験での PK データは得られていないが、現在進行及び計画中の臨床試験では最高 104 週間までの PK 評価を実施する予定である。

図 2.6.4-4　雌雄カニクイザルにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの初回投与時（投与 1 日目、パネル A）及び最終投与時（投与 176 日目、パネル B）の血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移

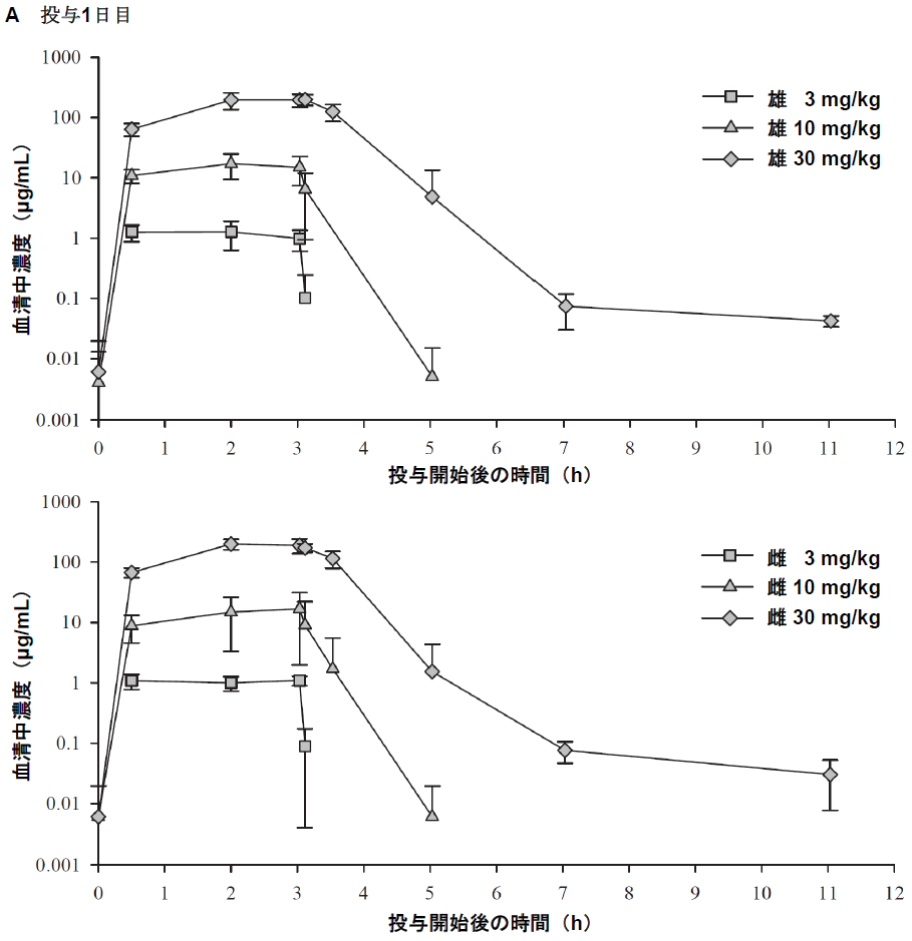
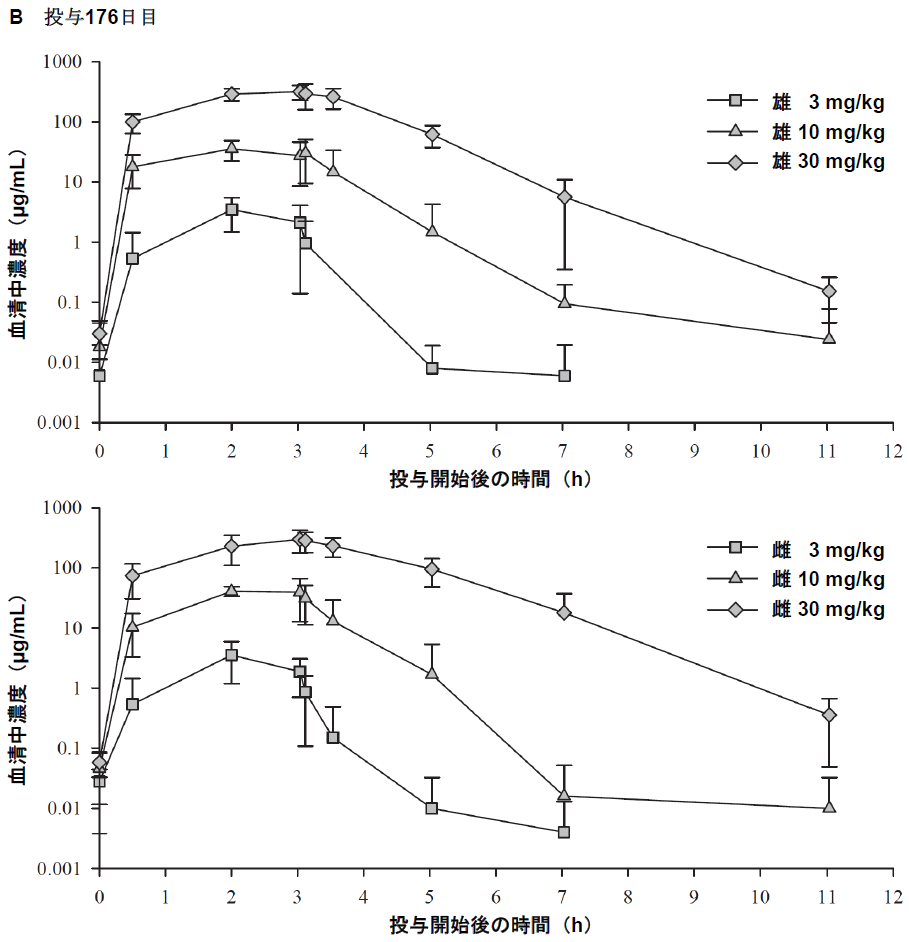


図 2.6.4-4　雌雄カニクイザルにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの初回投与時（投与 1 日目、パネル A）及び最終投与時（投与 176 日目、パネル B）の血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移（続き）



出典：SBC102-T006 (4.2.3.2.3) Toxicokinetic Report Figure 1.1 及び Figure 1.2
投与時間は約 3 時間
平均値±標準偏差を表示
LLOQ = 0.00156 μg/mL

表 2.6.4-4　カニクイザルにセベリパーゼ　アルファを 6 ヵ月間反復静脈内持続投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ

パラメータ：平均値（標準偏差）	投与 1 日目					
	雄			雌		
用量 (mg/kg)	3	10	30	3	10	30
C_{max} (µg/mL)	1.43 (0.573)	17.6 (8.13)[c]	216 (45.2)	1.16 (0.209)	17.7 (14.3)	207 (46.1)
T_{max} (h)[a]	0.567 (0.5, 3.033)	2 (2, 3.033)[c]	3.033 (2, 3.117)	2 (0.5, 3.033)	3.033 (2, 3.033)	3.033 (2, 3.117)
$t_{½}$ (h)	ND	0.255[b]	1.15 (1.14)[c]	ND	0.190[b]	0.520 (0.126)[c]
AUC_{last} (µg·h/mL)	3.37 (1.28)	41.2 (16.1)[c]	597 (171)	2.94 (0.697)	40.4 (34.1)	598 (103)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	ND	29.0[b]	608 (195)[c]	ND	101[b]	630 (85)[c]
パラメータ：平均値（標準偏差）	投与 176 日目					
	雄			雌		
用量 (mg/kg)	3	10	30	3	10	30
C_{max} (µg/mL)	3.56 (1.93)	43.8 (7.63)	351 (80.7)	3.62 (2.29)	47.8 (15.8)	320 (114)
T_{max} (h)[a]	2 (2, 3.033)	2 (2, 3.117)	3.033 (2, 3.117)	2 (0.5, 2)	2 (2, 3.033)	3.117 (3.033, 3.117)
$t_{½}$ (h)	0.327[b]	1.03 (1.51)	0.658 (0.147)	0.551[b]	0.387 (0.242)	0.676 (0.165)
AUC_{last} (µg·h/mL)	5.84 (3.22)[c]	103 (19.4)	1086 (273)	6.36 (3.88)	107 (40.6)	1040 (426)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	4.92[b]	103 (19.3)	1086 (273)	12.5[b]	107 (40.6)	1040 (426)

出典：SBC102-T006 (4.2.3.2.3) Toxicokinetic Report Table 2
投与時間は 3.033 時間
各投与群雌雄各 5 例にセベリパーゼ　アルファを週 1 回 6 ヵ月間投与
ND =算出せず
[a] T_{max} の中央値（範囲）
[b] N=1
[c] N=4

2.6.4.3.4 妊娠動物における試験

2.6.4.3.4.1 ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（SBC102-T011）

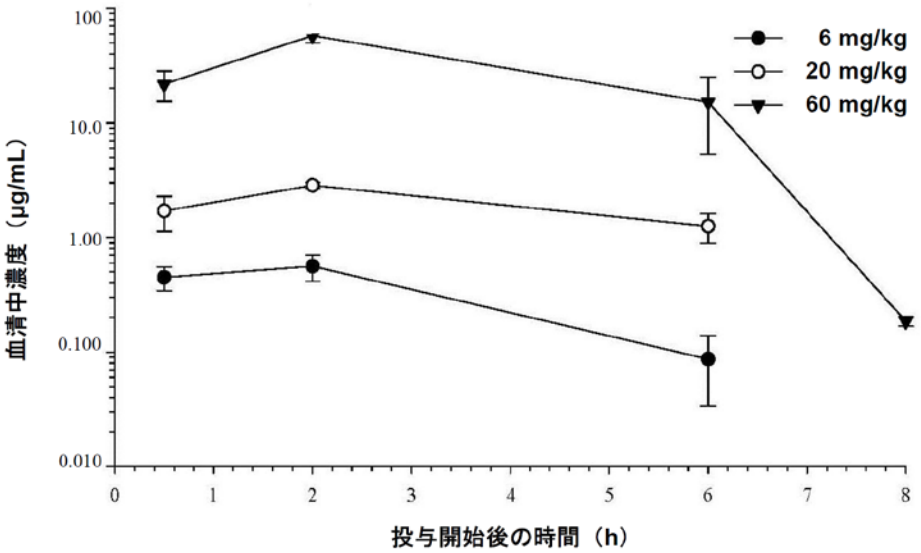
（4.2.3.5.2.2）

セベリパーゼ　アルファのラットを用いた胚・胎児発生に関する反復投与毒性試験（SBC102-T011）において、妊娠 SD ラットに溶媒又はセベリパーゼ　アルファを 6、20 及び 60 mg/kg の用量で着床から硬口蓋閉鎖までの期間、すなわち妊娠 6、9、12、15 及び 17 日目に投与した。セベリパーゼ　アルファ（ロット番号：[redacted]）を 10 mL/kg/h の速度で静脈内持続投与した。全ての用量で投与時間は約 6 時間であった。各投与群の雌各 8 例から妊娠 17 日目に、投与前並びに投与開始後 0.5、2、6、8 及び 10 時間に血液を採取し血清を得た（各投与群雌 4 例／時点）。血清中セベリパーゼ　アルファ濃度は酵素活性測定法により測定した。この試験では、妊娠 15 及び 17 日目に、全てのラットにセベリパーゼ　アルファ又は溶媒投与の約 30 分前にジフェンヒドラミンを 5 mg/kg の用量で皮下注射により投与した。

血清中セベリパーゼ　アルファ濃度は投与開始後 2 時間に最高濃度に達した（図 2.6.4-5 及び表 2.6.4-5）。6、20 及び 60 mg/kg 投与群の C_{max} はそれぞれ 0.560、2.85 及び 57.9 µg/mL であった。血清中濃度は、6 時間の投与終了後に速やかに減少したが、投与終了時間付近のサンプリングポイントが不十分であったため終末の消失相を捉えることはできなかった。曝露量の増加の割合は用量比よりも大きかった（6 mg/kg から 60 mg/kg の用量 10 倍に対して 104 倍増加）。6、20 及び 60 mg/kg 投与群の AUC_{last} はそれぞれ 2.16、12.1 及び 227 µg·h/mL であった。投与群の妊娠 17 日目の投与前の血清検体及び溶媒投与群の全ての血清検体中の濃度は全て LLOQ（0.125 µg/mL）未満であった。

妊娠 18 日目に採取した 22 例の検体のうち 8 例はスクリーニング試験により ADA 陽性であり、確認試験により 8 例中 3 例が ADA 陽性であった。しかし、ADA の検出状況とセベリパーゼ　アルファの全身曝露量の間には明確な相関関係は認められなかった。スクリーニング試験により ADA が陽性であった 6 及び 20 mg/kg 投与群の各 4 例のうち確認試験により陽性率が高かったのは 20 mg/kg 投与群であった（3/4 例）。

図 2.6.4-5　妊娠 SD ラットにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの妊娠 17 日目における血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移



出典：SBC102-T011 (4.2.3.5.2.2) Toxicokinetic Report Figure 1.1
投与時間は約 6 時間
平均値 ± 標準誤差を表示
LLOQ = 0.125 μg/mL

表 2.6.4-5　妊娠 SD ラットにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ

パラメータ[a]	妊娠 17 日目		
	雌		
用量 (mg/kg)	6	20	60
C_{max} (μg/mL)	0.560	2.85	57.9
T_{max} (h)	2.00	2.00	2.00
$t_{½}$ (h)	ND	ND	ND
AUC_{last} (μg·h/mL)	2.16	12.1	227
C_{max}/用量 (μg·kg/mL/mg)	0.0934	0.143	0.964
AUC_{last}/用量 (μg·h·kg/mL/mg)	0.360	0.603	3.78

出典：SBC102-T011 (4.2.3.5.2.2) Toxicokinetic Report Table 2
投与時間は約 6 時間。パラメータは妊娠 17 日目のみ算出。
各投与群雌 8 例にセベリパーゼ　アルファを妊娠 6、9、12、15 及び 17 日目に投与
各投与群雌 4 例／時点より血液を採取
ND =算出せず
[a] 各採取時点 4 例の平均血清中濃度より算出

2.6.4.3.4.2　ウサギにおける胚・胎児発生に関する予備試験（SBC102-T008）

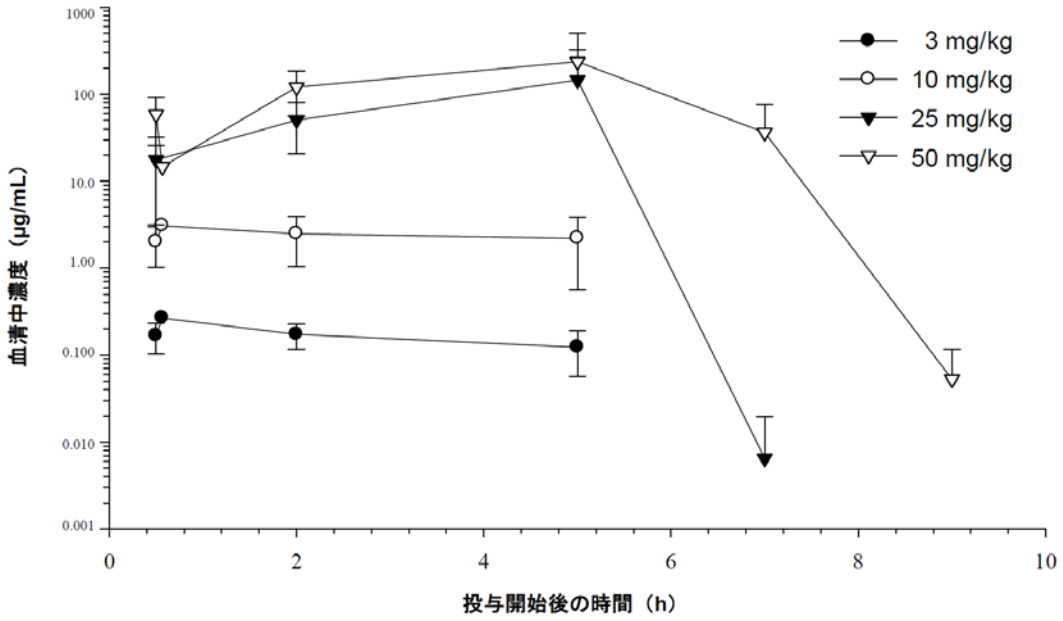
（4.2.3.5.2.3）

胚・胎児発生に関する毒性試験の予備的な用量設定試験（SBC102-T008）において、人工授精した New Zealand White ウサギに溶媒又はセベリパーゼ　アルファを 3、10、25 及び 50 mg/kg の用量で妊娠 7、10、13、16 及び 19 日目に投与した。セベリパーゼ　アルファ（ロット番号：[redacted]）を約 10 mL/kg/h の速度で静脈内持続投与した。全ての用量で投与時間は約 5 時間であった。各投与群雌 5 例から妊娠 7 及び 19 日目に、投与前並びに投与開始後 0.5、2、5、7 及び 9 時間に血液を採取し血清を得た。この試験では、ジフェンヒドラミンの予防的前投与は実施しなかった。血清中のセベリパーゼ　アルファ濃度は酵素活性測定法により測定した。

妊娠 7 及び 19 日目の平均血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移から、T_{max} の中央値は投与開始後 0.500～5.00 時間の範囲にあり、血清中濃度は投与終了後に速やかに低下することが明らかとなった（図 2.6.4-6）。曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は用量と共に増加し、曝露量の増加の割合は 25 及び 50 mg/kg の間では用量に比例したが、その他の用量では用量比との関係は明確ではなかった。妊娠 7 日目では、3、10、25 及び 50 mg/kg 投与群の C_{max} はそれぞれ 0.207、2.70、147 及び 246 µg/mL であった（表 2.6.4-6）。これらの用量に対する全身曝露量（AUC_{last}）はそれぞれ 0.780、11.1、451 及び 978 µg·h/mL であった。妊娠 19 日目では、3、10、25 及び 50 mg/kg 投与群の C_{max} はそれぞれ 1.07、5.97、58.9 及び 146 µg/mL であった。これらの用量に対応する AUC_{last} はそれぞれ 4.05、22.9、237 及び 653 µg·h/mL であった。妊娠 19 日目の C_{max} 及び AUC_{last} は、全ての用量で妊娠 7 日目の値の 0.40～5.19 倍の範囲にあったが、3、10 及び 25 mg/kg 投与群の大分部の動物で、妊娠 19 日目の投与前の血清中セベリパーゼ　アルファ濃度は検出されなかった。50 mg/kg の高用量における $t_{1/2}$ は妊娠 7 日目で 0.356 時間、19 日目で 0.489 時間であった。妊娠 19 日目の中間用量（10 及び 25 mg/kg）での $t_{1/2}$ は全般的に高用量群より短かった（$t_{1/2}$ が算出可能な個体は各用量 1 例のみであり、それぞれ 0.502 及び 0.459 時間）。妊娠 7 日目の 10 及び 25 mg/kg 投与群並びに妊娠 7 日目及び 19 日目の 3 mg/kg 投与群の $t_{1/2}$ は、血液中のセベリパーゼ　アルファの消失が速く算出できなかった。妊娠 7 日目及び 19 日目に得られた限定的なデータから、CL の平均値は 71.3～237 mL/h/kg の範囲にあった。Vss の平均値は 110～294 mL/kg であった（妊娠 19 日目）。

ADA の存在はセベリパーゼ　アルファの用量とは関連していなかった。セベリパーゼ　アルファを投与した 20 例のうち 12 例（3 mg/kg 投与群：5/5 例、10 mg/kg 投与群：3/5 例、25 mg/kg 投与群：3/5 例、50 mg/kg 群：1/5 例）に関しては、ADA が陽性であった。ADA が陽性であった 12 例のうち 10 mg/kg 投与群の 1 例で中和抗体が検出された。

図 2.6.4-6　New Zealand White ウサギにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの初回投与日（妊娠 7 日目）における血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移（予備試験）



出典：SBC102-T008 (4.2.3.5.2.3) Toxicokinetic Report Figure 1.1
投与時間は約 5 時間
平均値 ± 標準偏差を表示
LLOQ = 0.0156 μg/mL

表 2.6.4-6　妊娠 New Zealand White ウサギにセベリパーゼ　アルファを反復静脈内持続投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ（予備試験）

パラメータ： 平均値（標準偏差）	妊娠 7 日目			
用量 (mg/kg)	3	10	25	50
C_{max} (µg/mL)	0.207 (0.0757)	2.70 (1.40)	147 (178)[d]	246 (262)
T_{max} (h)	0.530 (0.04)	2.30 (2.46)	4.25 (1.50)[d]	4.40 (1.34)
T_{max} (h)[a]	0.500 (0.50, 0.57)	0.500 (0.50, 5.00)	5.00 (2.00, 5.00)[d]	5.00 (2.00, 5.00)
$t_{½}$ (h)	ND	ND	ND	0.310, 0.402[c]
AUC_{last} (µg·h/mL)	0.780 (0.228)	11.1 (6.41)	451 (550)[d]	978 (741)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	ND	ND	ND	683, 721[c]
パラメータ： 平均値（標準偏差）	妊娠 19 日目			
用量 (mg/kg)	3	10	25	50
C_{max} (µg/mL)	1.07 (0.824)	5.97 (2.50)	58.9 (31.4)[d]	146 (32.0)
T_{max} (h)	2.60 (1.34)	2.30 (2.46)	3.50 (1.73)[d]	4.40 (1.34)
T_{max} (h)[a]	2.00 (2.00, 5.00)	0.500 (0.50, 5.00)	3.50 (2.00, 5.00)[d]	5.00 (2.00, 5.00)
$t_{½}$ (h)	ND	0.502[b]	0.459[b]	0.489 (0.140)
AUC_{last} (µg·h/mL)	4.05 (3.30)	22.9 (12.7)	237 (115)[d]	653 (140)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	ND	42.2[b]	119[b]	654 (140)

出典：SBC102-T008 (4.2.3.5.2.3) Toxicokinetic Report Table 2 及び Table 3
投与時間は約 5 時間
各投与群雌 5 例にセベリパーゼ　アルファを妊娠 7、10、13、16 及び 19 日目に投与
ND =算出せず
[a] T_{max} の中央値（範囲）
[b] N=1
[c] N=2（個々の値）
[d] N=4

2.6.4.3.4.3　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（SBC102-T012）

（4.2.3.5.2.4）

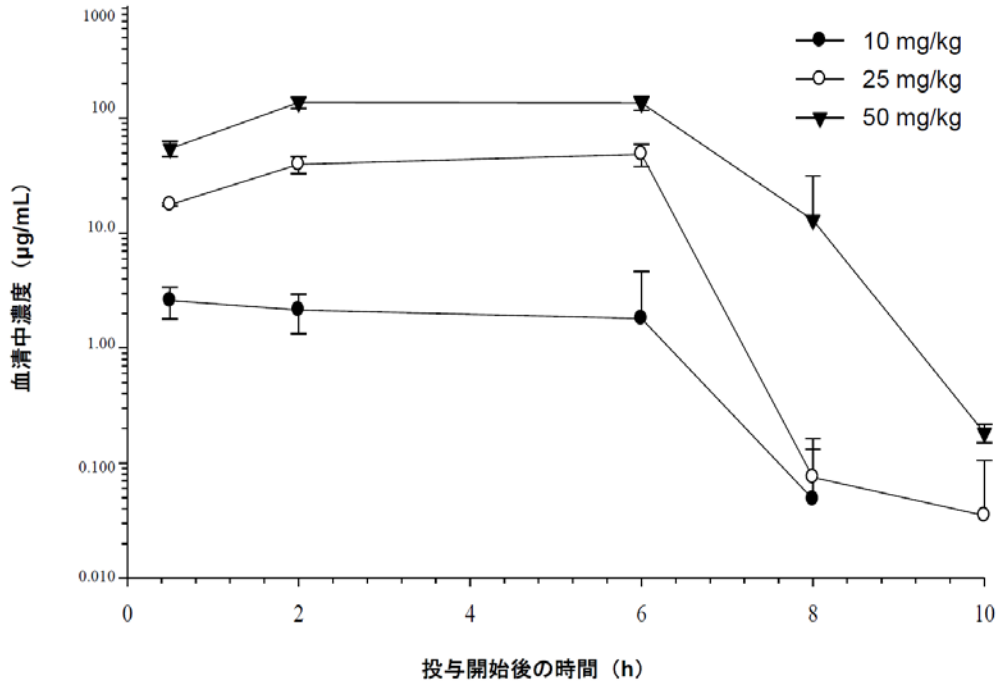
胚・胎児発生に関する反復投与毒性試験（SBC102-T012）において、人工授精した New Zealand White ウサギに溶媒又はセベリパーゼ　アルファを 10、25 及び 50 mg/kg の用量で妊娠 7、10、13、16 及び 19 日目に投与した。セベリパーゼ　アルファ（ロット番号：[redacted]）を約 10 mL/kg/h の速度で静脈内持続投与した。全ての用量で投与時間は約 6 時間であった。各投与群雌 4 例から妊娠 7 日目及び 19 日目に、投与前並びに投与開始後 0.5、2、6、8 及び 10 時間

に血液を採取し血清を得た。この試験では、ジフェンヒドラミンの予防的前投与は実施しなかった。血清中のセベリパーゼ　アルファ濃度は酵素活性測定法により測定した。

血清中セベリパーゼ　アルファ濃度は投与期間中ほぼ持続した推移を示し、C_{max} は投与開始後 0.5～6 時間の間に認められた（図 2.6.4-7）。妊娠 7 日目では、10、25 及び 50 mg/kg 投与群の C_{max} はそれぞれ 3.68、48.7 及び 147 µg/mL であった（表 2.6.4-7）。これらの用量に対する全身曝露量（AUC_{last}）はそれぞれ 12.2、250 及び 863 µg·h/mL であった。妊娠 19 日目では、10、25 及び 50 mg/kg 投与群の C_{max} はそれぞれ 2.62、69.5 及び 132 µg/mL であった。これらの用量に対応する AUC_{last} はそれぞれ 12.2、379 及び 730 µg·h/mL であった。妊娠 19 日目の C_{max} 及び AUC_{last} は妊娠 7 日目の値の 0.71～1.52 倍の範囲にあった。妊娠 19 日目の溶媒投与群において、投与前の検体 4 例中 2 例で定量可能なレベルのセベリパーゼ　アルファが検出されたが、これらの濃度は LLOQ を僅かに上回る程度であり、TK の解釈には影響を及ぼさないと判断した。投与終了後、セベリパーゼ　アルファの血清中濃度は速やかに低下したが、終末相の消失パラメータ（$t_{1/2}$、Vd 及び CL）は投与終了時間付近のサンプリングポイントが不十分であったため、おおむね評価できなかった。評価可能な場合の個々の動物における半減期は 0.399～2.17 時間の範囲にあった。個々の動物の Vd は 31.4～5210 mL/kg、CL は 46.2～1660 mL/h/kg の範囲にあった。妊娠 7 日目のセベリパーゼ　アルファの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）の増加の割合は用量比よりも大きかった。10 mg/kg から 50 mg/kg へ 5 倍の用量増加に対して、妊娠 19 日目の全身曝露量（AUC_{last}）は 60 倍増加した。妊娠 19 日目のセベリパーゼ　アルファの曝露量は、妊娠 7 日目の値と比較して実質的な差はなく、AUC_{last} の蓄積係数は 0.642～2.06 の範囲にあった。

スクリーニング試験により 2 例の動物で ADA が陽性であり（10 及び 25 mg/kg 投与群で各 1 例）、確認試験により、どちらも陽性であった。ADA の検出状況とセベリパーゼ　アルファの全身曝露量の間には明確な相関関係は認められなかった。

図 2.6.4-7　New Zealand White ウサギにセベリパーゼ　アルファを静脈内持続投与したときの初回投与日（妊娠 7 日目）における血清中セベリパーゼ　アルファ濃度推移



出典：SBC102-T012 (4.2.3.5.2.4) Toxicokinetic Report Figure 1
投与時間は約 6 時間
平均値 ± 標準偏差を表示
LLOQ = 0.125 μg/mL

表 2.6.4-7　妊娠 New Zealand White ウサギにセベリパーゼ　アルファを反復静脈内持続投与したときの血清中セベリパーゼ　アルファの薬物動態パラメータ

パラメータ： 平均値（標準偏差）	妊娠 7 日目		
用量 (mg/kg)	10	25	50
C_{max} (µg/mL)	3.68 (1.27)[a]	48.7 (10.6)	147 (3.07)
T_{max} (h)	2.33 (3.18)[a]	6.00 (0.00)	4.00 (2.31)
$t_{½}$ (h)	ND	ND	0.420 (0.0150)
AUC_{last} (µg·h/mL)	12.2 (3.92)[a]	250 (52.8)	863 (73.1)
パラメータ： 平均値（標準偏差）	妊娠 19 日目		
用量 (mg/kg)	10	25	50
C_{max} (µg/mL)	2.62 (2.11)[a]	104, 35.4[b]	132 (28.8)
T_{max} (h)	2.83 (2.84)[a]	6.00, 6.00[b]	6.00 (0.00)
$t_{½}$ (h)	1.39, 2.17[b]	0.471, 0.541[b]	0.450 (0.0396)[a]
AUC_{last} (µg·h/mL)	12.2 (9.11)[a]	540, 219[b]	730 (108)

出典：SBC102-T012 (4.2.3.5.2.4) Toxicokinetic Report Table 2
投与時間は約 6 時間
各投与群雌 4 例にセベリパーゼ　アルファを妊娠 7、10、13、16 及び 19 日目に投与
ND =算出せず
[a]N=3
[b]　N=2（個々の値）

2.6.4.4　分布

重要な組織への分布、用量及び投与方法に関する知見は、効力を裏付ける試験の結果から容易に入手可能であったことから（2.6.2 薬理試験の概要文）、セベリパーゼ　アルファの非臨床評価のうち、生体内分布試験は実施しなかった。

LAL 欠損ラットにセベリパーゼ　アルファを 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与すると（SBC102-P002）、投与後 1 時間に肝臓中 LAL 酵素活性は最大値 51.5 mU/mg（肝臓タンパク質当たり）に達した（表 2.6.4-8）。これらのデータから、セベリパーゼ　アルファの速やかな組織取り込みが確認された。投与後の時間経過と伴に LAL 活性は低下し、投与後 3 日の肝臓中酵素活性は LAL 野生型ラットと同程度の値となった。さらに、この酵素の対象となる標的臓器での基質の低下も薬力学試験で十分に立証されている（2.6.2 薬理試験の概要文）。

表 2.6.4-8　34 日齢の LAL 欠損ラットにセベリパーゼ　アルファ（5 mg/kg）を単回静脈内投与後 1、24 及び 72 時間の肝臓中 LAL 酵素活性（mU/mg liver protein）

	セベリパーゼ　アルファ (mg/kg)	N	投与後の時間 (h)	LAL 酵素活性 (mU/mg liver protein)
LAL 欠損ラット	-	1	-	0.43
	5	1	1	51.49
	5	1	24	7.79
	5	1	72	2.70
LAL 野生型ラット	-	1	-	2.47

出典：SBC102-P002 (4.2.1.1.2) Study Report Table 9
- =該当せず

2.6.4.5　代謝

ICH ガイドライン S6（R1）において、バイオ医薬品では一般の医薬品で実施される従来の生体内変化を調べる試験は必要ないとされていることから、セベリパーゼ　アルファの代謝に関する試験は実施しなかった。セベリパーゼ　アルファは完全な遺伝子組換えヒト LAL 酵素であるため、他の内因性タンパク質と似た経路で代謝され、排泄されると考えられる。マンノース及びマンノース-6-リン酸受容体に結合する糖鎖構造を有しているため、セベリパーゼ　アルファは治療効果を発揮する場であるライソゾームへの局在化を伴う組織取込みにより全身循環より速やかに消失する。セベリパーゼ　アルファは他の糖タンパク質と同様に、ライソゾーム内でタンパク質分解（例えば異化経路）により低分子ペプチド及びアミノ酸に分解され、タンパク質の *de novo* 合成用のアミノ酸として再利用されると考えられる（Lobo, 2004, *J Pharm Sci*）。セベリパーゼ　アルファのこのような代謝経路は一般によく理解されており、また、他のライソゾーム酵素補充療法治療薬の代謝と同様であると考えられることから、代謝に関する試験は実施しなかった。

2.6.4.6　排泄

ICH ガイドライン S6（R1）において、バイオ医薬品では物質収支を評価するための画一的な試験からはあまり有益な情報は得られないとされていることから、セベリパーゼ　アルファの排泄に関する試験は実施しなかった。セベリパーゼ　アルファは比較的高分子量（分子量 55kDa）の組換えヒト LAL であるため、腎排泄は主要な消失経路ではないと考えられる。マンノース及

びマンノース-6-リン酸受容体に結合する糖鎖構造を有しているため、セベリパーゼ　アルファは治療効果を発揮する場であるライソゾームへの局在化を伴う組織取込みにより全身循環より速やかに消失する。セベリパーゼ　アルファは完全な遺伝子組換えヒト LAL 酵素であるため、他の内因性タンパク質と似た経路で代謝され、排泄されると考えられる。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

薬物相互作用に関する試験は実施しなかった。セベリパーゼ　アルファは内因性酵素欠損に対する酵素補充療法治療薬である。特定の非臨床 PK 薬物相互作用試験を要する科学的根拠は見当たらなかった。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の非臨床 PK 試験は実施しなかった。セベリパーゼ　アルファは内因性酵素欠損に対する酵素補充療法治療薬であり、その他の PK 試験を要する科学的根拠は見当たらなかった。

2.6.4.9　考察及び結論

セベリパーゼ　アルファの静脈内投与（静脈内急速投与又は 10 mL/kg/h の投与速度による静脈内持続投与）による非臨床 PK 及び TK は、SD ラット、カニクイザル及び New Zealand White ウサギを用いた単回あるいは反復投与により評価した。臨床適用経路は点滴静脈内投与である。

SD ラットに単回静脈内急速投与すると、セベリパーゼ　アルファは循環血液中から速やかに消失し、組織取り込みには飽和過程の存在が考えられた。

セベリパーゼ　アルファの反復静脈内持続投与毒性試験における TK の結果を表 2.6.4-9（初回投与時）及び表 2.6.4-10（反復投与時）に示した。3～6 時間をかけて静脈内持続投与すると、セベリパーゼ　アルファの血清中濃度は投与中又は投与終了後の早い時間に最高濃度に達した。ラット及びサルでは曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）の増加の割合は用量比よりも大きかった。ウサギでは、曝露量は用量と共に増加したが、用量設定のための生殖発生毒性予備試験における曝露量の増加の割合と用量比との関係は明確ではなく、生殖発生毒性本試験における曝露量の増加の割合は用量比よりも大きかった。蓄積性が認められないことは、半減期が非常に短く、反復投与したときの投与前の濃度が LLOQ に近い値であることからも明らかであった。概して、

ADA の存在とセベリパーゼ　アルファの曝露量との間には相関関係は認められず、ADA は TK の結果には影響を及ぼしていないと考えられた。セベリパーゼ　アルファの個体ごとの全身曝露量（AUC_{last}）及び ADA の検出状況が得られている毒性試験の結果を表 2.6.4-11 に示した。ラットを用いた試験（SBC102-T002 及び SBC102-T011）では個体ごとの PK パラメータが算出されていないためこの解析から除外した。AUC_{last} 及び ADA の検出状況の関係を解析するために必要な採取時間も各試験、各用量ごとに、この表に含めた。表 2.6.4-11 に示したように用量、性別及び動物種の違いにかかわらず、各用量のセベリパーゼ　アルファの AUC_{last} は ADA 陽性及び陰性の動物間で一貫した差異はなかった。これらの結果は、毒性試験において各動物の ADA の存在とセベリパーゼ　アルファの曝露量との間には相関関係は認められず、ADA は TK の結果には影響を及ぼしていないという本概要文中に記載した結論と一致している。また、ラットを用いた試験についても、ADA の結果を表 2.6.4- 12 に示した。なお、SBC102-T002 試験では各用量雌雄各 9 例の動物が TK 評価に使用されたが、ADA 及び中和抗体の評価には各用量雌雄各 3 例のみが使用された。各用量群に関しては、ADA 及び中和抗体が評価された全ての TK 用動物（各 3 例）で ADA 及び中和抗体が確認された。

SD ラットでは見かけ上、曝露量に性差が認められ、雄の C_{max} 及び AUC_{last} は雌の 1.42～3.21 倍高かった。しかし、カニクイザルでは何れの TK パラメータも雄は雌の 1.5 倍を超えることはなく、サルでは性差がないことが示唆された。

静脈内持続投与後のセベリパーゼ　アルファは循環血液中から速やかに消失し、取り込みには飽和過程の存在が考えられた。サルの 4 週間反復投与試験では、投与 1 日目及び 22 日目の結果を含め、高用量の 50 mg/kg 投与群における $t_{1/2}$ は 0.355～0.622 時間であった。サルの 6 ヵ月間反復投与試験では、投与 1 日目及び 176 日目の結果を含め、高用量の 30 mg/kg 投与群における $t_{1/2}$ は 0.520～1.15 時間であった。妊娠ウサギの生殖発生毒性予備試験では、高用量の 50 mg/kg 投与群における $t_{1/2}$ は妊娠 7 日目（初回投与日）において 0.356 時間、妊娠 19 日目において 0.489 時間であった。同様に、妊娠ウサギの生殖発生毒性本試験では、高用量の 50 mg/kg 投与群における $t_{1/2}$ は妊娠 7 日目において 0.420 時間、妊娠 19 日目において 0.450 時間であった。ラット並びに低用量群（3～5 mg/kg）のサル及びウサギでは、速やかな消失あるいは投与終了時間付近のサンプリングポイントが不十分であったため、少数例の個体を除き、$t_{1/2}$ は算出できなかった。組織取り込みによるセベリパーゼ　アルファの速やかな消失は、MMR 及び M6P 受容体の両者により取り込まれる N 結合型糖鎖を有することによって促進されていると考えられる。セベリパーゼ　アルファの速やかな消失は、他のライソゾーム酵素であり、マンノース末端や GlcNAc 末端を有する N 結合型糖鎖を含有するグルコセレブロシダーゼにおいてラット及びマ

ウスで認められた現象によく類似している（Furbish, 1981, *Biochim Biophys Acta*; Friedman, 1999, *Blood*）。

表 2.6.4-9　ラット、サル及びウサギにセベリパーゼ　アルファを単回静脈内持続投与したときのトキシコキネティクスデータ及び全身曝露量の比較

動物種	用量 (mg/kg)	ヒト等価用量[a] (mg/kg)	全身曝露量（平均値）[b]		$t_{½}$ [b,c] (h)	試験番号
			C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)		
SDラット[d]	5	0.81	0.880-0.973	2.55-4.04	-[e]	8232384 (SBC102-T002)
	20	3.23	5.82-9.47	23.0-42.2	-[e]	
	50	8.06	60.4-127	150-413	-[e]	
カニクイザル[d]	5	1.61	0.966-0.978	3.76-3.90	-[e]	8232455 (SBC102-T001)
	20	6.45	16.0-20.9	65.1-91.5	0.174-0.187[f]	
	50	16.1	133-179	443-493	0.588-0.622	
カニクイザル[d]	3	0.97	1.16-1.43	2.94-3.37	-[e]	20006580 (SBC102-T006)
	10	3.23	17.6-17.7	40.4-41.2	0.190-0.255[f]	
	30	9.68	207-216	597-598	0.520-1.15	
New Zealand White ウサギ[d,g]	3	0.97	0.207	0.780	-[e]	902523 (SBC102-T008)
	10	3.23	2.70	11.1	-[e]	
	25	8.06	147	451	-[e]	
	50	16.1	246	978	0.356	
New Zealand White ウサギ[d,g]	10	3.23	3.68	12.2	-[e]	902525 (SBC102-T012)
	25	8.06	48.7	250	-[e]	
	50	16.1	147	863	0.420	

出典：SBC102-T002 (4.2.3.2.1) Toxicokinetic Report Table 1; SBC102-T001 (4.2.3.2.2) Toxicokinetic Report Table 1; SBC102-T006 (4.2.3.2.3) Toxicokinetic Report Table 2; SBC102-T008 (4.2.3.5.2.3) Toxicokinetic Report Table 2; SBC102-T012 (4.2.3.5.2.4) Toxicokinetic Report Table 2

SBC102-T011 試験は除外（パラメータは最終投与日である妊娠 17 日目のみ算出のため）

[a]体表面積より算出（換算係数、ラット：6.2、ウサギ及びサル：3.1）

[b] 特に明記しない限り、2 つの値は初回投与日の雄雌それぞれの平均値を表示

[c] $\ln(2)/\lambda_z$から算出した消失半減期（λ_zは終末消失相の対数線形回帰により求めた消失速度定数）

[d] 反復投与毒性試験。単回投与のPK/TKは初回投与時の結果を評価。

[e] 明確な消失相が認められないため、あるいは投与期間中の採血回数が限られたため$t_{½}$は算出せず

[f] 雌雄各 1 例の値を範囲で表示

[g] 妊娠動物を用いた試験（雄は実施せず）。妊娠 7 日目からセベリパーゼ　アルファを 3 日に 1 回投与。

表 2.6.4-10　ラット、サル及びウサギにセベリパーゼ　アルファを反復静脈内持続投与したときのトキシコキネティクスデータ及び全身曝露量の比較

動物種	用量 (mg/kg)	ヒト等価用量[a] (mg/kg)	測定日（日）	全身曝露量（平均値）[b]		$t_{½}$ [b,c] (h)	試験番号
				C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)		
SDラット[d]	5	0.81	22	0.387-0.997	1.42-3.28	-[e]	8232384 (SBC102-T002)
	20	3.23	22	5.19-16.1	19.7-63.3	-[e]	
	50	8.06	22	74.9-106	289-450	-[e]	
カニクイザル[d]	5	1.61	22	1.16-1.16	4.67-4.86	-[e]	8232455 (SBC102-T001)
	20	6.45	22	16.7-24.5	70.9-84.7	0.319[f]	
	50	16.1	22	108-120	419-443	0.355-0.447	
カニクイザル[d]	3	0.97	176	3.56-3.62	5.84-6.36	0.327-0.551[h]	20006580 (SBC102-T006)
	10	3.23	176	43.8-47.8	103-107	0.387-1.03	
	30	9.68	176	320-351	1040-1086	0.658-0.676	
SDラット[g]	6	0.97	妊娠 17	0.560	2.16	-[e]	902524 (SBC102-T011)
	20	3.23	妊娠 17	2.85	12.1	-[e]	
	60	9.68	妊娠 17	57.9	227	-[e]	
New Zealand Whiteウサギ[g]	3	0.97	妊娠 19	1.07	4.05	-[e]	902523 (SBC102-T008)
	10	3.23	妊娠 19	5.97	22.9	0.502[f]	
	25	8.06	妊娠 19	58.9	237	0.459[f]	
	50	16.1	妊娠 19	146	653	0.489	
New Zealand Whiteウサギ[g]	10	3.23	妊娠 19	2.62	12.2	1.78	902525 (SBC102-T012)
	25	8.06	妊娠 19	69.5	379	0.506	
	50	16.1	妊娠 19	132	730	0.450	

出典：SBC102-T002 (4.2.3.2.1) Toxicokinetic Report Table 1; SBC102-T001 (4.2.3.2.2) Toxicokinetic Report Table 2; SBC102-T006 (4.2.3.2.3) Toxicokinetic Report Table 2; SBC102-T008 (4.2.3.5.2.3) Toxicokinetic Report Table 2; SBC102-T011 (4.2.3.5.2.2) Toxicokinetic Report Table 2; SBC102-T012 (4.2.3.5.2.4) Toxicokinetic Report Table 2

[a] 体表面積より算出（換算係数、ラット：6.2、ウサギ及びサル：3.1）

[b] 特に明記しない限り、2 つの値は雄雌それぞれの平均値を表示

[c] $\ln(2)/\lambda_z$から算出した消失半減期（λ_zは終末消失相の対数線形回帰により求めた消失速度定数）

[d] 週 1 回投与

[e] 明確な消失相が認められないため、あるいは投与期間中の採血回数が限られたため$t_{½}$は算出せず

[f] 雄 1 例の値

[g] 妊娠動物を用いた試験（雄は実施せず）。妊娠 6 日目（ラット）又は妊娠 7 日目（ウサギ）からセベリパーゼ　アルファを 3 日に 1 回投与。

[h] 雄雌各 1 例の値

表 2.6.4-11　ウサギ及びサルの毒性試験における個体ごとのセベリパーゼ　アルファ曝露量と ADA 検出状況の関係

試験	用量	ADA		TK 測定時間	AUC_{last} (μg·h/mL) [a, b]	
		測定日	陽性例数		ADA 陽性動物	ADA 陰性動物
サル 4 週間反復投与毒性試験 (SBC102-T001) [c]	対照	29 日目	雄：0/5 雌：0/5	22 日目： 投与前、投与開始後 0.5、2 時間 、投与終了前 15 分、投与終了後 5 分、0.5、2、4、8、24 時間	データなし [d]	
	5 mg/kg 週 1 回	29 日目	雄：0/5 雌：0/5		雄：N/A 雌：N/A	雄：4.31, 4.51, 4.65, 4.90, 5.92 雌：2.84, 4.48, 4.78, 5.37, 5.86
	20 mg/kg 週 1 回	29 日目	雄：2/5 雌：0/5		雄：73.0, 105 雌：N/A	雄：52.7, 77.4, 116 雌：28.9, 40.9, 54.3, 112, 119
	50 mg/kg 週 1 回	29 日目	雄：0/5 雌：1/5		雄：N/A 雌：453	雄：390, 450, 454, 459, 461 雌：346, 404, 429, 461
サル 6 ヵ月間反復投与毒性試験 (SBC102-T006) [e]	対照	176 日目	雄：0/5 雌：0/5	176 日目： 投与前、投与開始後 0.5、2 時間、投与終了前 5 分、投与終了後 5、30 分、2、4、8 時間	データなし [d]	
	3 mg/kg 週 1 回	176 日目	雄：4/5 雌：5/5		雄：ND [f], 2.17, 4.91, 9.91 雌：1.86, 4.79, 6.13, 6.54, 12.5	雄：6.36 雌：N/A
	10 mg/kg 週 1 回	176 日目	雄：4/5 雌：3/5		雄：81.9, 88.9, 101, 113* 雌：92.8*, 95.7*, 173*	雄：131 雌：63.3, 109
	30 mg/kg 週 1 回	176 日目	雄：3/5 雌：4/5		雄：851, 949, 1057 雌：512*, 934*, 947, 1688	雄：1020, 1554 雌：1119

表 2.6.4-11　ウサギ及びサルの毒性試験における個体ごとのセベリパーゼ　アルファ曝露量と ADA 検出状況の関係（続き）

試験	用量	ADA		TK 測定時間	AUC_{last} (μg·h/mL) [a, b]	
		測定日	陽性例数		ADA 陽性動物	ADA 陰性動物
ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験(SBC102-T008) [g]	対照	妊娠 20 日目	雄：N/A 雌：0/5	妊娠 19 日目： 投与前、投与開始後 0.5、2 時間、ほぼ投与終了時、投与終了後 2、4 時間	データなし [d]	
	3 mg/kg 3 日に 1 回	妊娠 20 日目	雄：N/A 雌：5/5		雄：N/A 雌：0.750, 1.91, 2.41, 7.14, 8.02	雄：N/A 雌：N/A
	10 mg/kg 3 日に 1 回	妊娠 20 日目	雄：N/A 雌：3/5		雄：N/A 雌：15.4, 15.5, 42.2*	雄：N/A 雌：11.9, 29.5
	25 mg/kg 3 日に 1 回	妊娠 20 日目	雄：N/A 雌：3/5 [h]		雄：N/A 雌：119, 269, ND [i]	雄：N/A 雌：177, 383
	50 mg/kg 3 日に 1 回	妊娠 20 日目	雄：N/A 雌：1/5		雄：N/A 雌：699	雄：N/A 雌：431, 609, 741, 785
ウサギ胚・胎児発生に関する試験(SBC102-T012) [j]	対照	妊娠 20 日目	雄：N/A 雌：0/2	妊娠 19 日目： 投与前、投与開始後 0.5、2 時間 、ほぼ投与終了時、投与終了後 2、4 時間	データなし [d]	
	10 mg/kg 3 日に 1 回	妊娠 20 日目	雄：N/A 雌：2/4 [h]		雄：N/A 雌：22.5, ND [i]	雄：N/A 雌：5.34, 8.75
	25 mg/kg 3 日に 1 回	妊娠 20 日目	雄：N/A 雌：1/3		雄：N/A 雌：ND [i]	雄：N/A 雌：219, 540
	50 mg/kg 3 日に 1 回	妊娠 20 日目	雄：N/A 雌：0/4		雄：N/A 雌：N/A	雄：N/A 雌：582, 719, 808, 812

表 2.6.4-11　ウサギ及びサルの毒性試験における個体ごとのセベリパーゼ　アルファ曝露量と ADA 検出状況の関係（続き）

N/A = 該当なし、ND = 測定できず

* 中和抗体陽性例。試験番号 902525（SBC102-T012）では中和抗体の確認は未実施。

[a] ADA の結果が得られた動物の AUC を表示。AUC 値は昇順に記載。

[b] TK 採取時間が試験ごとに異なり、データの解釈が難しくなるため、C_{max} の解析は未実施。

[c] サル 4 週間反復投与毒性試験（SBC102-T001）における動物番号：I04782～I04786（対照群、雄）、I04802～I04806（対照群、雌）、I04787～I04791 （5 mg/kg 群、雄）、I04807～I04811（5 mg/kg 群、雌）、I04792～I04796（20 mg/kg 群、雄）、I04812～I04816（20 mg/kg 群、雌）、I04797～I04801 （50 mg/kg 群、雄）、I04817～I04821（50 mg/kg 群、雌）。投与 29 日目で ADA 陽性動物：I04793、I04796 及び I04820（中和抗体は全て陰性）。

[d] 対照群の AUC 値は報告なし。

（vii） [e] サル 6 ヵ月間反復投与毒性試験（SBC102-T006）における動物番号：1001～1005（対照群、雄）、1501～1505（対照群、雌）、2001～2005（3 mg/kg 群、雄）、2501、2602、2503、2504 及び 2505（3 mg/kg 群、雌）、3101、3002、3003、3004 及び 3005（10 mg/kg 群、雄）、3601、3502、3503、3504 及び 3505（10 mg/kg 群、雌）、4001、4102、4003、4004 及び 4005（30 mg/kg 群、雄）、4501～4505（30 mg/kg 群、雌）。セベリパーゼ　アルファ投与群の投与 176 日目における ADA 陰性動物：2002、3002、3601、3503、4102、4003 及び 4505。ADA 陽性かつ中和抗体陽性動物：3005、3502、3504、3505、4502 及び 4504。

[f] 連続して定量可能な血清中濃度が 3 時点未満であったため AUC の報告値なし。

（ix） [g] ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験（SBC102-T008）における動物番号：1501～1505（対照群）、2501、2502、2503、2504 及び 2605（3 mg/kg 群）、3501～3505（10 mg/kg 群）、4501～4505（25 mg/kg 群）、5501、5502、5504、5505 及び 5506（50 mg/kg 群）。セベリパーゼ　アルファ投与群の妊娠 20 日目における ADA 陰性動物：3503、3505、4503、4505、5501、5502、5504 及び 5505。ADA 陽性かつ中和抗体陽性動物：3504。

[h] ADA 陽性が確認された非妊娠動物 1 例を含む。

[i] 動物番号 4501（試験番号 902523［SBC102-T008］）及び 2525（試験番号 902525［SBC102-T012］）は非妊娠であったので、TK サンプルが廃棄されたため AUC の報告値なし。動物番号 3525（試験番号 902525［SBC102-T012］）は妊娠 19 日目にカテーテルが閉塞／切断され投与できなかったため AUC の報告値なし。

[j] ウサギ胚・胎児発生に関する試験（SBC102-T012）における動物番号：1523 及び 1524（対照群）、2523～2526（10 mg/kg 群）、3523～3526（25 mg/kg 群）、4523～4526（50 mg/kg 群）。妊娠 20 日目における ADA 陽性動物：2523、2525 及び 3525（中和抗体の確認は実施されず）。ADA の結果が得られなかった 1 例（3524）はこの表に含めなかった。

表 2.6.4-12　ラットの毒性試験における ADA の検出状況

試験	測定日	ADA陽性例数 (n/N) [a]									
		対照 [b]		対照 [c]		5 mg/kg 週1回		20 mg/kg 週1回		50 mg/kg 週1回	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット4週間反復投与毒性試験 (SBC102-T002)	投与前	0/10 (N/A)	0/10 (N/A)	0/15 (N/A)	0/15 (N/A)	0/15 (N/A)	0/15 (N/A)	0/15 (N/A)	0/15 (N/A)	0/15 (N/A)	1/15 (1)
	安楽死時（29日目）	0/10 (N/A)	0/10 (N/A)	0/15 (N/A)	0/15 (N/A)	15/15 (15)	15/15 (15)	15/15 (15)	15/15 (15)	7/15 (6)	13/15 (11)
	回復期間終了時	N/A	N/A	0/3 (N/A)	0/5 (N/A)	5/5 (5)	5/5 (5)	5/5 (5)	5/5 (5)	5/5 (5)	3/5 (2)
	TKサテライト群（29日目）	N/A	N/A	0/3 (N/A)	0/3 (N/A)	3/3 (3)	3/3 (3)	3/3 (3)	3/3 (3)	3/3 (3)	3/3 (3)

試験	測定日	ADA陽性例数 (n/N) [d]			
		対照 [c]	6 mg/kg 3日に1回	20 mg/kg 3日に1回	60 mg/kg 3日に1回
		雌	雌	雌	雌
ラット胚・胎児発生に関する試験 (SBC102-T011)	TKサテライト群（投与前）	0/2	0/8	0/8	0/8
	TKサテライト群（妊娠18日目）	0/1	0/7	3/8	0/7

N/A = 該当なし
[a] 中和抗体が認められた動物数を（ ）内に表示
[b] 溶媒のみ
[c] 溶媒及びジフェンヒドラミン5 mg/kg投与
[d] 中和抗体は測定せず

2.6.4.10 図表

図及び表は適切な項に記載した。

2.6.4.11 参考文献

Friedman B, Vaddi K, Preston C, Mahon E, Cataldo JR, McPherson JM. A comparison of the pharmacological properties of carbohydrate remodeled recombinant and placental-derived β-glucocerebrosidase: implications for clinical efficacy in treatment of Gaucher disease. *Blood*. 1999;93(9):2807-16.

Furbish FS, Steer CJ, Krett NL, Barranger JA. Uptake and distribution of placental glucocerebrosidase in rat hepatic cells and effects of sequential deglycosylation. *Biochim Biophys Acta*. 1981;673(4):425-34.

Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci*. 2004;93(11):2645-68.

Ludwig T, Ovitt CE, Bauer U, Hollinshead M, Remmler J, Lobel P, et al. Targeted disruption of the mouse cation-dependent mannose 6-phosphate receptor results in partial missorting of multiple lysosomal enzymes. *EMBO J*. 1993;12(13):5225-35.

Neufeld EF, Sando GN, Garvin AJ, Rome LH. The transport of lysosomal enzymes. *J Supramol Struct*. 1977;6(1):95-101.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
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
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 7
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 13
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合 13
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 14
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* 21
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 21
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 21
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 21
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 22
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 22
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 22
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 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：セベリパーゼ　アルファ

Type of Study/Description	GLP	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Absorption						
Single-dose pharmacokinetic study	No	Rat (Sprague-Dawley)	Sebelipase alfa (lot [redacted]) 1, 5 mg/kg/dose IV bolus	Synageva BioPharma Corp., Athens, GA USA	SBC102-P002	4.2.1.1.2
4-week repeated-dose toxicity and toxicokinetic study	Yes[a]	Rat (Sprague-Dawley)	Sebelipase alfa (lot [redacted], [redacted]) 5, 20, 50 mg/kg Once per week IV infusion, 10 mL/kg/h	[redacted] USA	8232384 (SBC102-T002)	4.2.3.2.1
4-week repeated-dose toxicity and toxicokinetic study	Yes[a]	Monkey (Cynomolgus)	Sebelipase alfa (lot [redacted], [redacted]) 5, 20, 50 mg/kg/dose Once per week IV infusion, 10 mL/kg/h	[redacted] USA	8232455 (SBC102-T001)	4.2.3.2.2
6-month repeated-dose toxicity and toxicokinetic study	Yes	Monkey (Cynomolgus)	Sebelipase alfa (lot [redacted], [redacted], [redacted]) 3, 10, 30 mg/kg/dose Once per week IV infusion, 10 mL/kg/h	[redacted] USA	20006580 (SBC102-T006)	4.2.3.2.3
Repeated-dose (Days 6-17 of gestation) reproductive developmental toxicity study	Yes	Rat (Sprague-Dawley)	Sebelipase alfa (lot [redacted]) 6, 20, 60 mg/kg/dose Every third day IV infusion, 10 mL/kg/h	[redacted] Canada	902524 (SBC102-T011)	4.2.3.5.2.2

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Type of Study/Description	GLP	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Pilot repeated-dose (Days 7-19 of gestation) reproductive developmental toxicity study	Yes[a]	Rabbit (New Zealand White)	Sebelipase alfa (lot [redacted]) 3, 10, 25, 50 mg/kg/dose Every third day IV infusion, 10 mL/kg/h	[redacted] Canada	902523 (SBC102-T008)	4.2.3.5.2.3
Repeated-dose (Days 7-19 of gestation) reproductive developmental toxicity study	Yes	Rabbit (New Zealand White)	Sebelipase alfa (lot [redacted]) 10, 25, 50 mg/kg/dose Every third day IV infusion, 10 mL/kg/h	[redacted] Canada	902525 (SBC102-T012)	4.2.3.5.2.4
Distribution						
Single-dose hepatic distribution study	No	Rat (Donryu)	Sebelipase alfa (lot number not specified) 5 mg/kg/dose IV bolus	Synageva BioPharma Corp., Athens, GA USA	SBC102-P002	4.2.1.1.2

GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous

a For these studies, one or more of the contributing analyses were conducted by the Sponsor and were not conducted in full compliance with GLP regulations: dose verification/formulation analysis, bioanalysis, and/or anti-drug antibody analysis. Further detail is provided in the study reports.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：セベリパーゼ　アルファ

Study Description / Study Number	GLP	Test System	Analytical Method[a]	Matrix	Analyte	LLOQ
Single-dose pharmacokinetic study SBC102-P002	No	Rat (Sprague-Dawley)	ELISA	Serum	Sebelipase alfa	ND
4-week repeated-dose toxicity and toxicokinetic study SBC102-T002	Yes[b]	Rat (Sprague-Dawley)	Enzyme activity	Serum	Sebelipase alfa[c]	0.008 µg/mL
4-week repeated-dose toxicity and toxicokinetic study SBC102-T001	Yes[b]	Monkey (Cynomolgus)	Enzyme activity (VAL-SBC-102-20110002)	Serum	Sebelipase alfa[c]	0.008 µg/mL
6-month repeated-dose toxicity and toxicokinetic study SBC102-T006	Yes	Monkey (Cynomolgus)	Enzyme activity (VAL-SBC-102-20110002)	Serum	Sebelipase alfa[c]	0.00156 µg/mL
6-month repeated-dose toxicity and toxicokinetic study Amendment 1 to SBC102-T006	Yes	Monkey (Cynomolgus)	Anti-[redacted] antibody testing (SBC102-BA01; SBC102-BA01 Amendment 1)	Serum	Anti-[redacted] antibody	ND
Repeated-dose (Days 6-17 of gestation) reproductive developmental toxicity study SBC102-T011	Yes	Rat (Sprague-Dawley)	Enzyme activity (8295-670)	Serum	Sebelipase alfa[c]	0.125 µg/mL
	Yes	Rat (Sprague-Dawley)	ELISA (8296-389) (ADA)	Serum	Anti-SBC-102 Antibody	ND
Pilot repeated-dose (Days 7-19 of gestation) reproductive developmental toxicity study SBC102-T008	Yes[b]	Rabbit (New Zealand White)	Enzyme activity	Serum	Sebelipase alfa[c]	0.0156 µg/mL
Repeated-dose (Days 7-19 of gestation) reproductive developmental toxicity study SBC102-T012	Yes	Rabbit (New Zealand White)	Enzyme activity (8295-669)	Serum	Sebelipase alfa[c]	0.125 µg/mL
	Yes	Rabbit (New Zealand White)	ELISA (8296-391)	Serum	Anti-SBC-102 Antibody	ND

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Study Description / Study Number	GLP	Test System	Analytical Method[a]	Matrix	Analyte	LLOQ
Single-dose distribution study SBC102-P002	No	Rat (Donryu)	Enzyme activity	Liver extract	Sebelipase alfa	ND

ADA = anti-drug antibody; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; LLOQ = lower limit of quantitation; ND = not determined

a Validation reports, as appropriate, for analytical methods are provided in 4.2.2.1 Analytical Methods and Validation Reports.

b For these studies, one or more of the contributing analyses were conducted by the Sponsor and were not conducted in full compliance with GLP regulations: dose verification/formulation analysis, bioanalysis, and/or anti-drug antibody analysis. Further detail is provided in the study reports.

c 4-methylumbelliferone (4MU) as a measure of sebelipase alfa activity using 4-methylumbelliferyl oleate (4MUO) as the enzymatic substrate

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラット単回投与

被験物質：セベリパーゼ　アルファ

Study	SBC102-P002	
Species	Sprague-Dawley rat[b]	
Number of animals	1 per dose level	
Feeding condition	Non-fasted	
Vehicle/Formulation	Sterile saline (0.9%)	
Method of Administration	Bolus intravenous injection	
Dose (mg/kg/dose)	1, 5	
Matrix	Serum	
Analyte	Sebelipase alfa (recombinant human lysosomal acid lipase)	
Assay	ELISA	
Time	0.5, 1, 2, 5, 15, and 30 minutes post injection	
PK parameters[a]:	**1 mg/kg**	**5 mg/kg**
T_{max} (min)	0.5	0.5
C_{max} (µg/mL)	12.6	68.09
AUC_{last} (µg·h/mL)	1.7	17.3
T_{last} (h)	0.5	0.5
Additional Information: Dose volume: 84-347 µL Injection rate: 2-3 minutes		

a Source: Data on file
b Gender: Male
AUC_{last} = area under concentration-time curve from time zero to the time after dosing at which the last quantifiable serum concentration was observed; C_{max} = maximum observed serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; PK = pharmacokinetic; T_{last} = time of the last measurable concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration

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

被験物質：セベリパーゼ　アルファ

Study	8232384 (SBC102-T002)											
Species	Sprague-Dawley rat											
Gender (M/F)/Number of animals	M / 9, F / 9, per dose level											
Feeding condition	Non-fasted											
Vehicle/Formulation	Trisodium citrate dihydrate (13.7 mg/mL), citric acid monohydrate (1.57 mg/mL), and human serum albumin (10 mg/mL). Diluted 1:1 with sterile saline (0.9%) prior to administration.											
Method of Administration	Intravenous infusion; 10 mL/kg/h											
Dose (mg/kg/dose)	5, 20, 50											
Matrix	Serum											
Analyte	4-methylumbelliferone (4MU) as a measure of sebelipase alfa (recombinant human lysosomal acid lipase) activity using 4-methylumbelliferyl oleate (4MUO) as the enzymatic substrate											
Assay	Enzyme activity											
Time	Predose; 0.5, 2, and 4.75 h from SOI; 5 min, 0.5, 2, 4, 8, and 24 h from EOI (5.08, 5.5, 7, 9, 13, 29 h from SOI)											
PK parameters:	**5 mg/kg/dose**		**20 mg/kg/dose**		**50 mg/kg/dose**		**5 mg/kg/dose**		**20 mg/kg/dose**		**50 mg/kg/dose**	
	Day 1		**Day 1**		**Day 1**		**Day 22**		**Day 22**		**Day 22**	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
T_{max} (h, SOI)	0.500	4.75	2.00	2.00	4.75	4.75	2.00	4.75	2.00	0.500	2.00	4.75
C_{max} (µg/mL)	0.880	0.973	9.47	5.82	127	60.4	0.997	0.387	16.1	5.19	106	74.9
$AUC_{0\text{-}29}$ (µg·h/mL)	4.05	2.56	42.2	23.2	413	150	3.29	1.45	63.4	19.8	450	289
AUC_{last} (µg·h/mL)	4.04	2.55	42.2	23.0	413	150	3.28	1.42	63.3	19.7	450	289
T_{last} (h; SOI)	5.08	5.08	5.5	5.5	29	29	5.5	5.5	5.5	5.5	29	29
$t_{½}$ (h)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

2.6.5.4.1　ラット反復投与（続き）

Additional Information:
Day 1 and Day 22 of a 4-week dosing period
Dosing interval: Once per week
Dose volume: 50 mL/kg
Infusion duration: Approximately 5 h
Blood sampling: 3 animals/time point/sex/group
PK parameters were calculated using mean concentration data of 3 animals at each sampling point

AUC_{0-29} = area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to hour 29; AUC_{last} = area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to the time after dosing at which the last quantifiable concentration was observed; C_{max} = maximum observed serum concentration; EOI = end of infusion; F = female; M = male; ND = not determined; PK = pharmacokinetic; SOI = start of infusion; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{last} = time of the last measurable concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration

2.6.5.4.2 サル反復投与

2.6.5.4.2.1 サル 4 週間反復投与

被験物質：セベリパーゼ　アルファ

Study	8232455 (SBC102-T001)											
Species	Cynomolgus monkey											
Gender (M/F)/Number of animals	M / 5, F / 5, per dose level											
Feeding condition	Non-fasted											
Vehicle/Formulation	Trisodium citrate dihydrate (13.7 mg/mL), citric acid monohydrate (1.57 mg/mL), and human serum albumin (10 mg/mL). Diluted 1:1 with sterile saline (0.9%) prior to administration.											
Method of Administration	Intravenous infusion; 10 mL/kg/h											
Dose (mg/kg/dose)	5, 20, 50											
Matrix	Serum											
Analyte	4-methylumbelliferone (4MU) as a measure of sebelipase alfa (recombinant human lysosomal acid lipase) activity using 4-methylumbelliferyl oleate (4MUO) as the enzymatic substrate											
Assay	Enzyme activity											
Time	Predose; 0.5, 2, and 4.75 h from SOI; 5 min, 0.5, 2, 4, 8 and 24 h from EOI (5.08, 5.5, 7, 9, 13, 29 h from SOI)											
PK parameters: mean (standard deviation)	**5 mg/kg/dose**		**20 mg/kg/dose**		**50 mg/kg/dose**		**5 mg/kg/dose**		**20 mg/kg/dose**		**50 mg/kg/dose**	
	Day 1		**Day 1**		**Day 1**		**Day 22**		**Day 22**		**Day 22**	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
T_{max} (h, SOI)	2.50 (2.14)	1.70 (0.67)	3.72 (1.57)	1.70 (0.67)	4.88 (0.18)	5.03 (0.31)	1.35 (1.90)	1.40 (0.82)	4.82 (0.15)	3.90 (1.90)	5.10 (0.27)	5.27 (0.34)
C_{max} (µg/mL)	0.966 (0.216)	0.978 (0.217)	20.9 (4.6)	16.0 (8.6)	179 (65)	133 (30)	1.16 (0.13)	1.16 (0.20)	24.5 (6.2)	16.7 (8.9)	120 (27)	108 (26)
$AUC_{0\text{-}29}$ (µg·h/mL)	3.79 (0.50)	3.92 (0.90)	93.0 (29.8)	65.2 (36.9)	493 (138)	444 (45)	4.87 (0.63)	4.69 (1.16)	85.5 (25.5)	71.2 (41.8)	443 (30)	419 (46)
AUC_{last} (µg·h/mL)	3.76 (0.50)	3.90 (0.90)	91.5 (29.9)	65.1 (36.8)	493 (138)	443 (45)	4.86 (0.63)	4.67 (1.15)	84.7 (25.4)	70.9 (41.6)	443 (30)	419 (46)

2.6.5.4.2.1 サル 4 週間反復投与（続き）

PK parameters: mean (standard deviation)	5 mg/kg/dose		20 mg/kg/dose		50 mg/kg/dose		5 mg/kg/dose		20 mg/kg/dose		50 mg/kg/dose	
	Day 1		Day 1		Day 1		Day 22		Day 22		Day 22	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
T_{last} (h; SOI)	5.08	5.08	7	13	29	13	5.5	9	9	9	13	9
$t_{½}$ (h)	ND	ND	0.174[a]	0.187[a]	0.622 (0.095)[b]	0.588 (0.095)[b]	ND	ND	0.319[a]	ND	0.447 (0.120)[b]	0.343, 0.366[c]
Additional Information: Day 1 and Day 22 of a 4-week dosing period Dosing interval: Once per week Dose volume: 50 mL/kg Infusion duration: Approximately 5 h												

AUC_{0-29} = area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to hour 29; AUC_{last} = area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to the time after dosing at which the last quantifiable concentration was observed; C_{max} = maximum observed serum concentration; EOI = end of infusion; F = female; M = male; ND = not determined; PK = pharmacokinetic; SOI = start of infusion; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{last} = time of the last measurable concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration

a N=1
b N=4
c N=2 (Individual animal concentration)

2.6.5.4.2.2 サル 6 ヵ月間反復投与

被験物質：セベリパーゼ　アルファ

Study	20006580 (SBC102-T006)											
Species	Cynomolgus monkey											
Gender (M/F)/Number of animals	M / 5, F / 5, per dose level											
Feeding condition	Non-fasted											
Vehicle/Formulation	Trisodium citrate dihydrate (13.7 mg/mL), citric acid monohydrate (1.57 mg/mL), and human serum albumin (10 mg/mL). Diluted 1:1 with sterile saline (0.9%) prior to administration.											
Method of Administration	Intravenous infusion; 10 mL/kg/h											
Dose (mg/kg/dose)	3, 10, 30											
Matrix	Serum											
Analyte	4-methylumbelliferone (4MU) as a measure of sebelipase alfa (recombinant human lysosomal acid lipase) activity using 4-methylumbelliferyl oleate (4MUO) as the enzymatic substrate											
Assay	Enzyme activity											
Time	Predose; 0.5 and 2 h from SOI; at EOI and 5 min, 0.5, 2, 4, and 8 h from EOI (3.033, 3.117, 3.533, 5.033, 7.033, 11.033 h from SOI)											
PK parameters: mean (standard deviation)	**3 mg/kg/dose**		**10 mg/kg/dose**		**30 mg/kg/dose**		**3 mg/kg/dose**		**10 mg/kg/dose**		**30 mg/kg/dose**	
	Day 1		**Day 1**		**Day 1**		**Day 176**		**Day 176**		**Day 176**	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
T_{max} (h, SOI)[a]	0.567 (0.5, 3.033)	2 (0.5, 3.033)	2 (2, 3.033)[c]	3.033 (2, 3.033)	3.033 (2, 3.117)	3.033 (2, 3.117)	2 (2, 3.033)	2 (0.5, 2)	2 (2, 3.117)	2 (2, 3.033)	3.033 (2, 3.117)	3.117 (3.033, 3.117)
C_{max} (µg/mL)	1.43 (0.573)	1.16 (0.209)	17.6 (8.13)[c]	17.7 (14.3)	216 (45.2)	207 (46.1)	3.56 (1.93)	3.62 (2.29)	43.8 (7.63)	47.8 (15.8)	351 (80.7)	320 (114)
AUC_{last} (µg·h/mL)	3.37 (1.28)	2.94 (0.697)	41.2 (16.1)[c]	40.4 (34.1)	597 (171)	598 (103)	5.84 (3.22)[c]	6.36 (3.88)	103 (19.4)	107 (40.6)	1086 (273)	1040 (426)

2.6.5.4.2.2 サル 6 ヵ月反復投与（続き）

PK parameters: mean (standard deviation)	3 mg/kg/dose		10 mg/kg/dose		30 mg/kg/dose		3 mg/kg/dose		10 mg/kg/dose		30 mg/kg/dose	
	Day 1		Day 1		Day 1		Day 176		Day 176		Day 176	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	ND	ND	29.0[b]	101[b]	608 (195)[c]	630 (85)[c]	4.92[b]	12.5[b]	103 (19.3)	107 (40.6)	1086 (273)	1040 (426)
T_{last} (h; SOI)	3.117	3.117	5.033	5.033	11.033	11.033	7.033	7.033	11.033	11.033	11.033	11.033
$t_{½}$ (h)	ND	ND	0.255[b]	0.190[b]	1.15 (1.14)[c]	0.520 (0.126)[c]	0.327[b]	0.551[b]	1.03 (1.51)	0.387 (0.242)	0.658 (0.147)	0.676 (0.165)
Additional Information: Day 1 and Day 176 of a 6-month dosing period Dosing interval: Once per week Dose volume: 30 mL/kg Infusion duration: Approximately 3 h												

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to infinity; AUC_{last} = area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to the time after dosing at which the last quantifiable serum concentration was observed; C_{max} = maximum observed serum concentration; EOI = end of infusion; F = female; M = male; ND = not determined; PK = pharmacokinetic; SOI = start of infusion; $t_{½}$ = elimination half-life; T_{last} = time of the last measurable concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration

a Median (range) T_{max}
b N=1
c N=4

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

組織分布試験は実施しなかった。重要な組織への分布、投与量及び投与方法に関する知見は、効力を裏付ける試験の結果から容易に入手可能であったことから、セベリパーゼ　アルファの非臨床評価のうち、生体内分布試験は実施しなかった。

2.6.5.6　薬物動態試験：血漿タンパク結合

血漿タンパク結合に関する試験は実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

胎盤移行性及び乳汁排泄は実施しなかった。

2.6.5.7.1 妊娠ラット

被験物質：セベリパーゼ　アルファ

Study	902524 (SBC102-T011)		
Species	Sprague-Dawley rat		
Gestation day / Number of animals	Day 17 pc / 8 per dose level		
Vehicle/Formulation	Trisodium citrate dihydrate (13.7 mg/mL), citric acid monohydrate (1.57 mg/mL), and human serum albumin (10 mg/mL). Diluted 1:1 with sterile saline (0.9%) prior to administration.		
Method of Administration	Intravenous infusion; 10 mL/kg/h		
Dose (mg/kg/dose)	6, 20, 60		
Matrix	Serum		
Analyte	4-methylumbelliferone (4MU) as a measure of sebelipase alfa (recombinant human lysosomal acid lipase) activity using 4-methylumbelliferyl oleate (4MUO) as the enzymatic substrate		
Assay	Enzyme activity		
Time	Predose; 0.5 and 2 h from SOI; at EOI and 2 and 4 h from EOI (6, 8, and 10 h from SOI)		
PK parameters:	**6 mg/kg/dose**	**20 mg/kg/dose**	**60 mg/kg/dose**
	Day 17 pc	**Day 17 pc**	**Day 17 pc**
	F	F	F
T_{max} (h, SOI)	2.00	2.00	2.00
C_{max} (µg/mL)	0.560	2.85	57.9
AUC_{last} (µg·h/mL)	2.16	12.1	227
T_{last} (h; SOI)	6.0	6.0	8.0
$t_{½}$ (h)	ND	ND	ND

2.6.5.7.1　妊娠ラット（続き）

Additional Information:
Dosing days: 6, 9, 12, 15, 17 pc
Dose volume: 60 mL/kg
Infusion duration: Approximately 6 h
Blood sampling: 4 animals/time point/group
PK parameters were calculated using mean concentration data of 4 animals at each sampling point

AUC_{last} = area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to the time after dosing at which the last quantifiable serum concentration was observed; C_{max} = maximum observed serum concentration; EOI = end of infusion; F = female; ND = not determined; pc = postcoitum; PK = pharmacokinetic; SOI = start of infusion; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{last} = time of the last measurable concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration

2.6.5.7.2 妊娠ウサギ（予備試験）

被験物質：セベリパーゼ　アルファ

Study	902523 (SBC102-T008)							
Species	New Zealand White Rabbit							
Gestation day / Number of animals	Days 7 and 19 pc / 5 per dose level							
Vehicle/Formulation	Trisodium citrate dihydrate (13.7 mg/mL), citric acid monohydrate (1.57 mg/mL), and human serum albumin (10 mg/mL). Diluted 1:1 with sterile saline (0.9%) prior to administration.							
Method of Administration	Intravenous infusion; 10 mL/kg/h							
Dose (mg/kg/dose)	3, 10, 25, 50							
Matrix	Serum							
Analyte	4-methylumbelliferone (4MU) as a measure of sebelipase alfa (recombinant human lysosomal acid lipase) activity using 4-methylumbelliferyl oleate (4MUO) as the enzymatic substrate							
Assay	Enzyme activity							
Time	Predose; 0.5 and 2 h (from SOI); at EOI and 2 and 4 h from EOI (5, 7, and 9 h from SOI)							
PK parameters: mean (standard deviation)	**3 mg/kg/ dose**	**10 mg/kg/ dose**	**25 mg/kg/ dose**	**50 mg/kg/ dose**	**3 mg/kg/ dose**	**10 mg/kg/ dose**	**25 mg/kg/ dose**	**50 mg/kg/ dose**
	Day 7 pc	**Day 7 pc**	**Day 7 pc**	**Day 7 pc**	**Day 19 pc**	**Day 19 pc**	**Day 19 pc**	**Day 19 pc**
	F	F	F	F	F	F	F	F
T_{max} (h, SOI)	0.530 (0.04)	2.30 (2.46)	4.25 (1.50)[b]	4.40 (1.34)	2.60 (1.34)	2.30 (2.46)	3.50 (1.73)[b]	4.40 (1.34)
T_{max} (h, SOI)[a]	0.500 (0.50, 0.57)	0.500 (0.50, 5.00)	5.00 (2.00, 5.00)[b]	5.00 (2.00, 5.00)	2.00 (2.00, 5.00)	0.500 (0.50, 5.00)	3.50 (2.00, 5.00)[b]	5.00 (2.00, 5.00)
C_{max} (µg/mL)	0.207 (0.0757)	2.70 (1.40)	147 (178)[b]	246 (262)	1.07 (0.824)	5.97 (2.50)	58.9 (31.4)[b]	146 (32.0)
AUC_{last} (µg·h/mL)	0.780 (0.228)	11.1 (6.41)	451 (550)[b]	978 (741)	4.05 (3.30)	22.9 (12.7)	237 (115)[b]	653 (140)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	ND	ND	ND	683, 721[c]	ND	42.2[d]	119[d]	654 (140)
T_{last} (h; SOI)	5.0	5.0	7.0	9.0	5.0	9.0	9.0	9.0
$t_{½}$ (h)	ND	ND	ND	0.310, 0.402[c]	ND	0.502[d]	0.459[d]	0.489 (0.140)

2.6.5.7.2 妊娠ウサギ（予備試験）（続き）

Additional Information:
Dosing days: 7, 10, 13, 16, 19 pc
Dose volume: 50 mL/kg
Infusion duration: Approximately 5 h

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to infinity; AUC_{last} = area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to the time after dosing at which the last quantifiable serum concentration was observed; C_{max} = maximum observed serum concentration; EOI = end of infusion; F = female; ND = not determined; pc = postcoitum; PK = pharmacokinetic; SOI = start of infusion; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{last} = time of the last measurable concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration

a Median (range) T_{max}
b N=4
c N=2 (Individual animal concentration)
d N=1

2.6.5.7.3 妊娠ウサギ

被験物質：セベリパーゼ　アルファ

Study	902525 (SBC102-T012)					
Species	New Zealand White Rabbit					
Gestation day / Number of animals	Days 7 and 19 pc / 4 per dose level					
Vehicle/Formulation	Trisodium citrate dihydrate (13.7 mg/mL), citric acid monohydrate (1.57 mg/mL), and human serum albumin (10 mg/mL). Diluted 1:1 with sterile saline (0.9%) prior to administration.					
Method of Administration	Intravenous infusion; 10 mL/kg/h					
Dose (mg/kg/dose)	10, 25, 50					
Matrix	Serum					
Analyte	4-methylumbelliferone (4MU) as a measure of sebelipase alfa (recombinant human lysosomal acid lipase) activity using 4-methylumbelliferyl oleate (4MUO) as the enzymatic substrate					
Assay	Enzyme activity					
Time	Predose; 0.5 and 2 h (from SOI); at EOI and 2 and 4 h from EOI (6, 8, and 10 h SOI)					
PK parameters: mean (standard deviation)	**10 mg/kg/dose**	**25 mg/kg/dose**	**50 mg/kg/dose**	**10 mg/kg/dose**	**25 mg/kg/dose**	**50 mg/kg/dose**
	Day 7 pc	**Day 7 pc**	**Day 7 pc**	**Day 19 pc**	**Day 19 pc**	**Day 19 pc**
	F	F	F	F	F	F
T_{max} (h, SOI)	2.33 (3.18)[a]	6.00 (0.00)	4.00 (2.31)	2.83 (2.84)[a]	6.00, 6.00[b]	6.00 (0.00)
C_{max} (µg/mL)	3.68 (1.27)[a]	48.7 (10.6)	147 (3.07)	2.62 (2.11)[a]	104, 35.4[b]	132 (28.8)
AUC_{last} (µg·h/mL)	12.2 (3.92)[a]	250 (52.8)	863 (73.1)	12.2 (9.11)[a]	540, 219[b]	730 (108)
T_{last} (h; SOI)	8.00	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
$t_{½}$ (h)	ND	ND	0.420 (0.0150)	1.39, 2.17[b]	0.471, 0.541[b]	0.450 (0.0396)[a]

2.6.5.7.3　妊娠ウサギ（続き）

Additional Information:
Dosing days: 7, 10, 13, 16, 19 pc
Dose volume: 60 mL/kg
Infusion duration: Approximately 6 h

AUC_{last} = area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to the time after dosing at which the last quantifiable serum concentration was observed; C_{max} = maximum observed serum concentration; EOI = end of infusion; F = female; ND = not determined; pc = postcoitum; PK = pharmacokinetic; SOI = start of infusion; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{last} = time of the last measurable concentration; T_{max} = time to maximum observed concentration

a　N=3

b　N=2 (Individual animal concentration)

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1 34 日齢のLAL欠損ラットにセベリパーゼ　アルファ（5 mg/kg）を単回静脈内投与後 1、24 及び 72 時間の肝臓中LAL酵素活性（mU/mg liver protein）

被験物質：セベリパーゼ　アルファ

Study		SBC102-P002		
Species		Donryu Rat (LAL-deficient rat or LAL wild-type rat)		
Number of animals		1 per time point		
Feeding condition		Non-fasted		
Vehicle/Formulation		Sterile saline (0.9%)		
Method of Administration		Single bolus intravenous injection		
Dose (mg/kg/dose)		5		
Matrix		Liver extract		
Analyte		4-methylumbelliferone (4MU) as a measure of sebelipase alfa (recombinant human lysosomal acid lipase) activity using 4-methylumbelliferyl oleate (4MUO) as the enzymatic substrate		
Assay		Enzyme activity		
Time		1, 24, and 72 h post injection		
	Sebelipase Alfa (mg/kg)	**N**	**Time Post Dose (h)**	**LAL Enzymatic Activity (mU/mg liver protein)**
LAL-deficient	-	1	-	0.43
	5	1	1	51.49
	5	1	24	7.79
	5	1	72	2.70
LAL wild-type	-	1	-	2.47

Source: SBC102-P002 Study Report Table 9
LAL = lysosomal acid lipase
- = not applicable

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

セベリパーゼ　アルファの代謝に関する試験は実施しなかった。セベリパーゼ　アルファは高分子量のタンパク質製剤であり、典型的な薬物代謝試験からは有益な情報は得られないと考えられる。セベリパーゼ　アルファは内因性のヒト酵素と同一のアミノ酸配列を有するタンパク質であり、ペプチド加水分解により代謝的な分解を受けると考えられる。

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

セベリパーゼ　アルファの代謝に関する試験は実施しなかった。セベリパーゼ　アルファは高分子量のタンパク質製剤であり、典型的な薬物代謝試験からは有益な情報は得られないと考えられる。セベリパーゼ　アルファは内因性のヒト酵素と同一のアミノ酸配列を有するタンパク質であり、ペプチド加水分解により代謝的な分解を受けると考えられる。

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

推定代謝経路に関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

薬物代謝酵素の誘導／阻害に関する試験は実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

セベリパーゼ　アルファの排泄に関する試験は実施しなかった。この酵素の排泄は、内因性タンパク質と同じであると考えられる。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

セベリパーゼ　アルファの胆汁中排泄に関する試験は実施しなかった。この酵素の排泄は、内因性タンパク質と同じであると考えられる。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

薬物相互作用に関する試験は実施しなかった。セベリパーゼ　アルファは内因性酵素欠損に対する酵素補充療法治療薬である。薬物動態に基づく特定の非臨床薬物相互作用試験を要する科学的根拠は見当たらなかった。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

その他の非臨床 PK 試験は実施しなかった。セベリパーゼ　アルファは内因性酵素欠損に対する酵素補充療法治療薬であり、その他の薬物動態試験を要する科学的根拠は見当たらなかった。