KHK4827

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
ECL	Electrochemiluminescence（電気化学発光）
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay（固相酵素結合免疫測定法）
GRO	Growth-related oncogene（成長関連がん遺伝子）
HFF	Human foreskin fibroblast（ヒト包皮線維芽細胞）
HRP	Horseradish peroxidase（西洋ワサビペルオキシダーゼ）
IL	Interleukin（インターロイキン）
R	Receptor（受容体）

用語の定義

用語	定義
AR	累積係数（反復投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ の初回投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ に対する比）
$AUC_{0\text{-}168h}$	投与後 168 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	投与後 t 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	無限大時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
C_0	投与直後の血清中薬物濃度
C_{max}	最高血清中薬物濃度
CL	全身クリアランス
$CL_{passive}$	一次消失過程の消失クリアランス
F	生物学的利用率
K_{12}	中央コンパートメントから末梢コンパートメントへの速度定数
K_{21}	末梢コンパートメントから中央コンパートメントへの速度定数
K_{aSC}	皮下投与後の吸収速度定数
K_m	ミカエリスメンテン定数
MRT	平均滞留時間
t_{max}	最高血清中薬物濃度到達時間
V_1	中央コンパートメントの分布容積
V_{max}	ミカエリスメンテン型消失過程の最大消失速度
V_z	消失相の分布容積
V_z/F	消失相におけるみかけの分布容積

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 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.2.1 非標識体 4
2.6.4.2.1.1 被験物質 4
2.6.4.2.1.2 ウサギ及びカニクイザル血清中濃度測定（試験番号 111678、108545、112715、113652）資料番号：4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、4.2.2.1-3、4.2.2.1-4 4
2.6.4.2.2 抗 KHK4827 抗体 6
2.6.4.2.2.1 陽性対照 6
2.6.4.2.2.2 ウサギ及びカニクイザル血清中抗 KHK4827 結合抗体測定法（試験番号 MVR-000343、MVR-000157）資料番号：4.2.2.1-5、4.2.2.1-6 6
2.6.4.2.2.3 カニクイザル血清中抗 KHK4827 中和抗体測定法（試験番号 MVR-000129）資料番号：4.2.2.1-7 6
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.3.1 単回投与 7
2.6.4.3.1.1 カニクイザル単回静脈内及び皮下投与（試験番号 108707）資料番号：4.2.2.2-1 7
2.6.4.3.2 反復投与 10
2.6.4.3.2.1 カニクイザル 1 ヵ月間反復皮下及び静脈内投与（試験番号 107059）資料番号：4.2.3.2-1 10
2.6.4.3.2.2 カニクイザル 3 ヵ月間反復皮下投与（試験番号 107713）資料番号：4.2.3.2-2 13
2.6.4.3.2.3 カニクイザル 6 ヵ月間反復皮下投与（試験番号 107714）資料番号：4.2.3.2-3 15
2.6.4.3.2.4 カニクイザル生殖発生毒性試験（試験番号 107716）資料番号：4.2.3.5.3-1 17
2.6.4.4 分布 20
2.6.4.5 代謝 20
2.6.4.6 排泄 20
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 20
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 20
2.6.4.9 考察及び結論 20
2.6.4.10 図表 20

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

KHK4827 の薬物動態を明らかにする目的で、カニクイザルを用いて皮下及び静脈内投与後の血清中濃度推移、並びに出生児血清中濃度及び乳汁中濃度を評価した。

雄性カニクイザルに 0.5~50 mg/kg の KHK4827 を静脈内又は皮下に単回投与したとき、KHK4827 の曝露（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、0.5~5 mg/kg の用量では用量比以上に増加したが、5 mg/kg 以上の用量では用量におおむね比例して増加した。KHK4827 の薬物動態の非線形性は低用量で顕著であり、高用量では CL の低下とともに線形に近づいたことから、KHK4827 の消失には標的であるインターロイキン（IL）-17 受容体（R）A を介した消失が関与しているものと考えられた。皮下投与したときの F は 97.7%であり、良好な吸収性を示した。

カニクイザルに 10~350 mg/kg の KHK4827 を静脈内及び皮下に反復投与したとき、KHK4827 の曝露は用量依存的に増加し、反復投与による薬物動態の変化や雌雄差は認められなかった。初回投与と反復投与時の AUC_{0-168h} 比から算出した AR は 1.39~2.44 であった。

妊娠カニクイザルに KHK4827 を 18 週間反復皮下投与したときの曝露は、6 ヵ月間反復皮下投与した毒性試験での曝露と同程度であり、妊娠による KHK4827 の曝露への影響はないものと考えられた。出生児の血清中 KHK4827 濃度は母動物の血清中 KHK4827 濃度と同等又はそれ以上であり、乳汁中 KHK4827 濃度は極めて低かった。

分布、代謝、排泄及びその他の薬物動態試験に該当する試験は実施していない。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 非標識体

2.6.4.2.1.1 被験物質

KHK4827 は Amgen 社で作製したものを用いた。

2.6.4.2.1.2 ウサギ及びカニクイザル血清中濃度測定（試験番号 111678、108545、112715、113652）資料番号：4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、4.2.2.1-3、4.2.2.1-4

ウサギ及びカニクイザル血清中又はカニクイザル乳汁中の KHK4827 濃度測定には固相酵素結合免疫測定法（ELISA）を用いた。抗 KHK4827 抗体を固相化したプレート中で血清又は乳汁試料を反応させた後、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識した抗 KHK4827 抗体を添加した。ここに HRP の基質であ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。当該 ELISA の定量範囲は、ウサギで 50~2000 ng/mL、カニクイザルで 50~2500 ng/mL であった。各測定法のバリデーション結果を表 2.6.4.2.1.2-1 に示す。

表 2.6.4.2.1.2-1 KHK4827 測定法のバリデーション結果一覧

動物種	ウサギ	カニクイザル	カニクイザル（非妊娠動物）	カニクイザル（妊娠動物）	カニクイザル（幼若動物）	カニクイザル
マトリクス	血清	血清	血清	血清	血清	乳汁
測定対象	KHK4827	KHK4827	KHK4827	KHK4827	KHK4827	KHK4827
実施施設	Amgen	Amgen	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
検出方法	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
定量範囲	50~2000 ng/mL	50~2500 ng/mL	50~2500 ng/mL	50~2500 ng/mL	50~2500 ng/mL	50~2500 ng/mL
同時再現性						
真度	−5%~11%	−10%~15%	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]
精度	1%~11%	1%~13%	3%~7%[a]	2%~6%[a]	2%~11%[a]	4%~6%[a]
日差再現性						
真度	−1%~3%	0%~3%	−11%~−8%[a]	−14%~−11%[a]	−9%~6%[a]	−10%~1%[a]
精度	3%~6%	4%~8%	6%~10%[a]	7%~12%[a]	3%~12%[a]	9%~17%[a]
凍結融解安定性	5 回	4 回	-	4 回	4 回	3 回
マトリクス中保存安定性	室温約 18 時間 凍結 94 日間 （−20°C 及び−70°C）	室温約 16 時間 −30°C 2 週間 −70°C 9 ヵ月	室温 24 時間 冷蔵 24 時間 −70°C 368 日間	室温 6 時間 冷蔵 24 時間 −20°C 34 日間 −70°C 344 日間	室温 24 時間 冷蔵 24 時間 −20°C 34 日間 −70°C 179 日間	室温 6 時間 冷蔵 24 時間 −20°C 40 日間 −70°C 365 日間
試験番号	111678	108545	112715	112715	112715	113652
適用試験	106489	108707 107059 107713 107714	107716	107716	107716	107716
記載箇所	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2	4.2.2.1-3	4.2.2.1-3	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4

NA：適用外
ELISA：固相酵素結合免疫測定法
a：分散分析を用いて算出した。

2.6.4.2.2 抗 KHK4827 抗体

2.6.4.2.2.1 陽性対照

陽性対照としてウサギポリクローナル抗 KHK4827 抗体を用いた。

2.6.4.2.2.2 ウサギ及びカニクイザル血清中抗 KHK4827 結合抗体測定法（試験番号 MVR-000343、MVR-000157）資料番号：4.2.2.1-5、4.2.2.1-6

ウサギ及びカニクイザル血清中の抗 KHK4827 結合抗体測定には電気化学発光（ECL）法を用いた。血清試料中の抗 KHK4827 結合抗体をビオチン標識した KHK4827 及びルテニウム標識した KHK4827 と反応させ、免疫複合体を形成させた。ストレプトアビジンを固相化したプレートで形成された免疫複合体を捕捉し、ここに基質を添加して ECL を測定した。試料中に含まれる KHK4827 による影響を低減するため、血清試料を標識した KHK4827 と反応させる前に酸解離処理を実施した。陽性対照の相対感度は、ウサギで 1 ng/mL、サルでは 0.32 ng/mL であった。また、ウサギ血清中では 500 µg/mL の KHK4827 存在下で 500 ng/mL の陽性対照が検出可能であり、サル血清中では 400 µg/mL の KHK4827 存在下で 440 ng/mL の陽性対照が検出可能であった。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。

2.6.4.2.2.3 カニクイザル血清中抗 KHK4827 中和抗体測定法（試験番号 MVR-000129）資料番号：4.2.2.1-7

カニクイザル血清中の抗 KHK4827 中和抗体は、IL-17RA を発現しているヒト包皮線維芽細胞（HFF）を用いたバイオアッセイ法で測定した。抗 KHK4827 中和抗体は HFF からの IL-17A 刺激依存的成長関連がん遺伝子(GRO)α 産生に対する KHK4827 の阻害作用を抑制することから、GROα 産生量を指標に抗 KHK4827 抗体の KHK4827 に対する中和活性を測定した。GROα 産生量は ELISA を用いて測定し、当該バイオアッセイ法では少なくとも 5 µg/mL の陽性対照による中和活性を検出可能であった。1.56 µg/mL 以上の KHK4827 が存在する場合、陽性対照の検出が阻害されたが、陽性対照の検出に影響を及ぼす KHK4827 の下限濃度は算出されなかった。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 抗 KHK4827 抗体測定法のバリデーション結果一覧

動物種	ウサギ	カニクイザル	カニクイザル
マトリクス	血清	血清	血清
測定対象	抗 KHK4827 結合抗体	抗 KHK4827 結合抗体	抗 KHK4827 中和抗体
実施施設	Amgen	Amgen	Amgen
検出方法	ECL 法	ECL 法	Cell-based Assay
相対感度	1 ng/mL	0.32 ng/mL	5 µg/mL
凍結融解安定性	5 回	3 回	-
マトリクス中 短期保存安定性	室温 24 時間 冷蔵 3 日間	室温 24 時間 冷蔵 1 週間	-
試験番号	MVR-000343	MVR-000157	MVR-000129
適用試験	106489	108707 107059 107713 107714 107716	108707 107059 107713 107714 107716
記載箇所	4.2.2.1-5	4.2.2.1-6	4.2.2.1-7

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与

2.6.4.3.1.1 カニクイザル単回静脈内及び皮下投与（試験番号 108707）資料番号：4.2.2.2-1

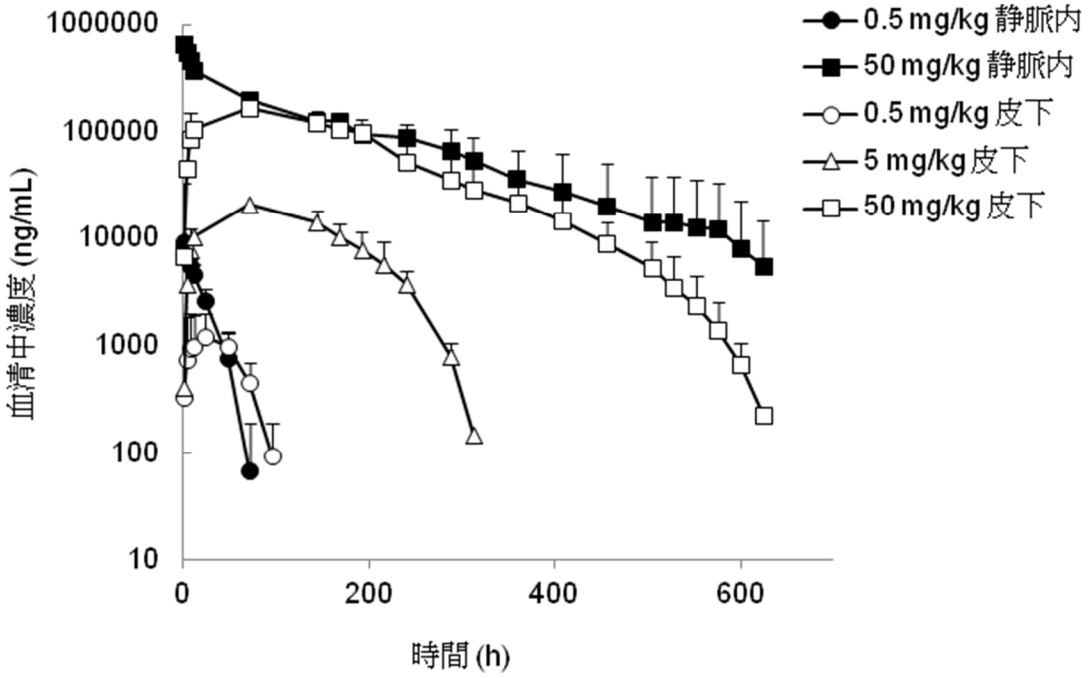
雄性カニクイザルに KHK4827 を単回静脈内又は皮下投与し、投与後の血清中 KHK4827 濃度推移を検討した。静脈内投与では 0.5 及び 50 mg/kg、皮下投与では 0.5、5 及び 50 mg/kg の用量で投与した。

血清中 KHK4827 濃度は用量の増加に伴い上昇した。静脈内投与の場合、用量が 0.5 から 50 mg/kg に 100 倍増加すると C_0 は 69 倍、$AUC_{0-\infty}$ は 339 倍に増加した。皮下投与の場合、用量が 0.5 から 50 mg/kg に 100 倍増加すると C_{max} は 130 倍、$AUC_{0-\infty}$ は 454 倍に増加した。用量が 0.5 から 5 mg/kg に増加すると曝露（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は用量比以上に増加したが、5 から 50 mg/kg に増加すると曝露は用量におおむね比例して増加した（図 2.6.4.3.1.1-1、表 2.6.4.3.1.1-1）。

KHK4827 の血清中濃度推移が非線形性を示したため、一次消失過程とミカエリスメンテン型消失過程を併せもつ 2 - コンパートメントモデルで血清中濃度推移を解析した。コンパートメントモデル解析の結果、皮下投与時の F は 97.7%、$CL_{passive}$ は 1.78 mL/h、V_{max} は 34.4 µg/h、K_m は 0.984 µg/mL であった（表 2.6.4.3.1.1-2）。

抗 KHK4827 結合抗体は 15 例中 10 例（67%）で検出され、2 例（13%）で抗 KHK4827 中和抗体が検出された。

図 2.6.4.3.1.1-1　雄性カニクイザルに KHK4827 を単回静脈内又は皮下投与したときの血清中薬物濃度推移



平均値+標準偏差（各群 n=3）

表 2.6.4.3.1.1-1　雄性カニクイザルに KHK4827 を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	t_{max} (h)	C_0 又は C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL 又は CL/F (mL/h)	V_z 又は V_z/F (mL)	MRT (h)
静脈内投与								
0.5	3	NA	9.79 ± 0.964	160 ± 44.2 [a]	168 ± 46.0	8.33 ± 2.64	142 ± 14.0	18 ± 3.5
50	3	NA	673 ± 66.5	56600 ± 18100 [c]	57000 ± 18600	2.33 ± 0.592	75.2 ± 23.6	140 ± 47
皮下投与								
0.5	3	27 ± 20	1.28 ± 0.808	69.7 ± 43.4 [a]	74.2 ± 41.0	22.2 ± 11.2	681 ± 522	45 ± 9.5
5	3	72 ± 0	20.7 ± 4.82	3110 ± 1160 [b]	3120 ± 1160	4.70 ± 1.61	98.7 ± 6.99	110 ± 8.1
50	3	72 ± 0	166 ± 33.4	33700 ± 10400 [c]	33700 ± 10400	3.98 ± 1.18	72.2 ± 9.15	150 ± 28

表中の値は平均値 ± 標準偏差で示した。
a：AUC_{0-240h}
b：AUC_{0-312h}
c：AUC_{0-624h}
NA：適用外

表 2.6.4.3.1.1-2 雄性カニクイザルに KHK4827 を単回静脈内又は皮下投与したときのコンパートメントモデル解析パラメータ

パラメータ（単位）		解析値（標準誤差%）
F	生物学的利用率	0.977（7.2）
K_{aSC}	皮下投与後の吸収速度定数（h^{-1}）	0.0267（9.3）
K_{12}	中央コンパートメントから末梢コンパートメントへの速度定数（h^{-1}）	0.0399（20.6）
K_{21}	末梢コンパートメントから中央コンパートメントへの速度定数（h^{-1}）	0.0889（18.5）
$CL_{passive}$	一次消失過程の消失クリアランス（mL/h）	1.78（15.8）
K_m	ミカエリスメンテン定数（μg/mL）	0.984（23.6）
V_{max}	ミカエリスメンテン型消失過程の最大消失速度（μg/h）	34.4（10.1）
V_1	中央コンパートメントの分布容積（mL）	224（15.1）

2.6.4.3.2 反復投与

2.6.4.3.2.1 カニクイザル 1 ヵ月間反復皮下及び静脈内投与（試験番号 107059）資料番号：4.2.3.2-1

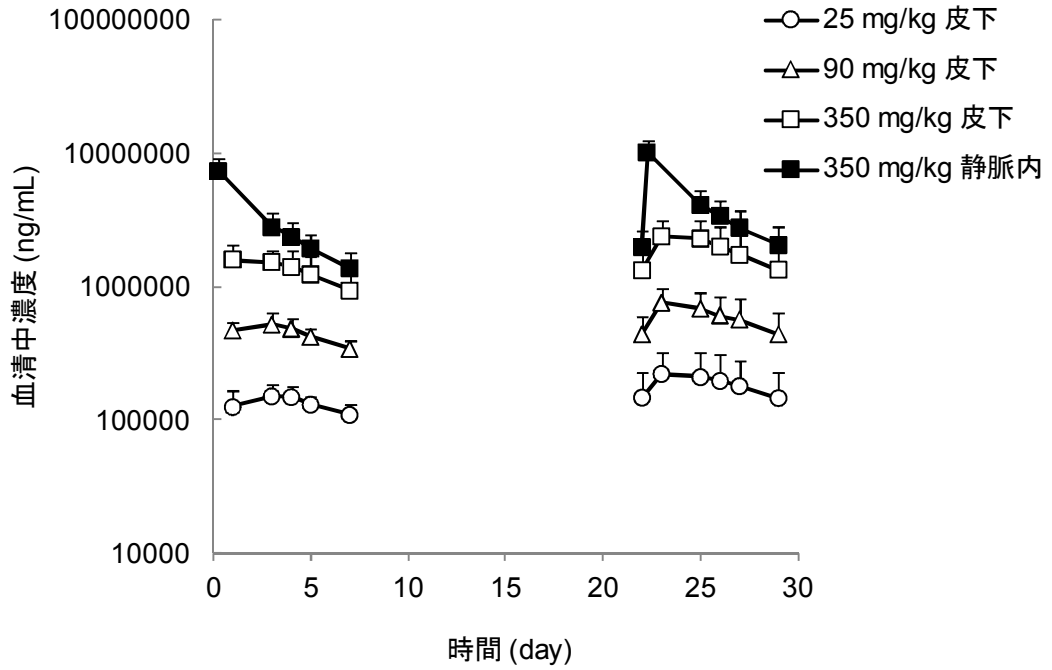
カニクイザルに KHK4827 を週 1 回 1 ヵ月間（計 4 回）反復皮下又は静脈内投与し、血清中 KHK4827 濃度推移を検討した。雌雄それぞれ 5 匹/群として 5 群に振り分け、媒体又は KHK4827 を 25、90 及び 350 mg/kg の用量で皮下投与、若しくは 350 mg/kg の用量で静脈内投与した。

皮下又は静脈内投与したときの KHK4827 のトキシコキネティクスパラメータは、いずれの用量でも初回と 4 回目投与のどちらでも雌雄で同程度であった。皮下投与したときの曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$）は用量におおむね比例して増加した。

皮下投与において、用量を 14 倍（25 から 350 mg/kg）又は 3.6 倍（25 から 90 mg/kg）に増加させたとき、初回投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ はそれぞれ 10 又は 3 倍増加した。4 回目投与での用量に対する曝露の増加も初回投与と同様であり、用量を 14 倍又は 3.6 倍に増加させたとき、$AUC_{0\text{-}168h}$ はそれぞれ 10 倍又は 3 倍増加した。初回投与及び 4 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ 比から算出した皮下投与における AR（雌雄の平均値）は 1.47~1.55 の範囲であった。一方、静脈内投与における AR（雌雄の平均値）は 1.39 であった（図 2.6.4.3.2.1-1、表 2.6.4.3.2.1-1）。

KHK4827 が投与された 40 例のうち 18 例（45%）で抗 KHK4827 結合抗体が認められ、9 例（23%）で抗 KHK4827 中和抗体が検出された。25 mg/kg 群の 2 例及び 90 mg/kg 群の 1 例で、抗 KHK4827 抗体産生による KHK4827 の血清中濃度推移への影響が認められた。

図 2.6.4.3.2.1-1 カニクイザルに KHK4827 を週 1 回 1 ヵ月間反復投与したときの血清中薬物濃度推移



平均値+標準偏差（各群 n=5）

表 2.6.4.3.2.1-1　カニクイザルに KHK4827 を週 1 回 1 ヵ月間反復投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg)	性別	例数	初回投与（1 日目）			4 回目投与（22 日目）			
			t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	AR
皮下投与									
25	雄	5	96（24-120）	158 ± 35.9	21300 ± 4550	24（24-72）	220 ± 113	31800 ± 17900	1.55 ± 0.868
	雌	5	72（24-96）	152 ± 33.7	20100 ± 4120	24（24-72）	230 ± 103	32000 ± 17600	1.54 ± 0.790
	雄/雌	10	84（24-120）	155 ± 32.9	20700 ± 4140	24（24-72）	225 ± 102	31900 ± 16700	1.55 ± 0.782
90	雄	5	72（72-96）	503 ± 106	70000 ± 12800	24（24-24）	762 ± 141	106000 ± 24700	1.52 ± 0.230
	雌	5	72（24-72）	541 ± 126	70400 ± 11900	24（24-120）	761 ± 274	98700 ± 48700	1.41 ± 0.674
	雄/雌	10	72（24-96）	522 ± 112	70200 ± 11600	24（24-120）	762 ± 206	103000 ± 36600	1.47 ± 0.479
350	雄	5	72（24-72）	1640 ± 392	213000 ± 55800	24（24-72）	2300 ± 719	311000 ± 111000	1.45 ± 0.208
	雌	5	24（24-96）	1710 ± 459	212000 ± 70400	24（24-72）	2510 ± 908	338000 ± 152000	1.58 ± 0.248
	雄/雌	10	48（24-96）	1680 ± 404	212000 ± 59900	24（24-72）	2400 ± 780	325000 ± 126000	1.51 ± 0.227
静脈内投与									
350	雄	5	6（6-6）	8730 ± 1430	677000 ± 123000	6（6-6）	11900 ± 1040	917000 ± 164000	1.38 ± 0.276
	雌	5	6（6-6）	5810 ± 615	462000 ± 29500	6（6-6）	8320 ± 1370	647000 ± 130000	1.40 ± 0.245
	雄/雌	10	6（6-6）	7270 ± 1860	569000 ± 141000	6（6-6）	10100 ± 2200	782000 ± 199000	1.39 ± 0.246

t_{max} は中央値（最小値-最大値）で示した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び AR は平均値 ± 標準偏差で示した。

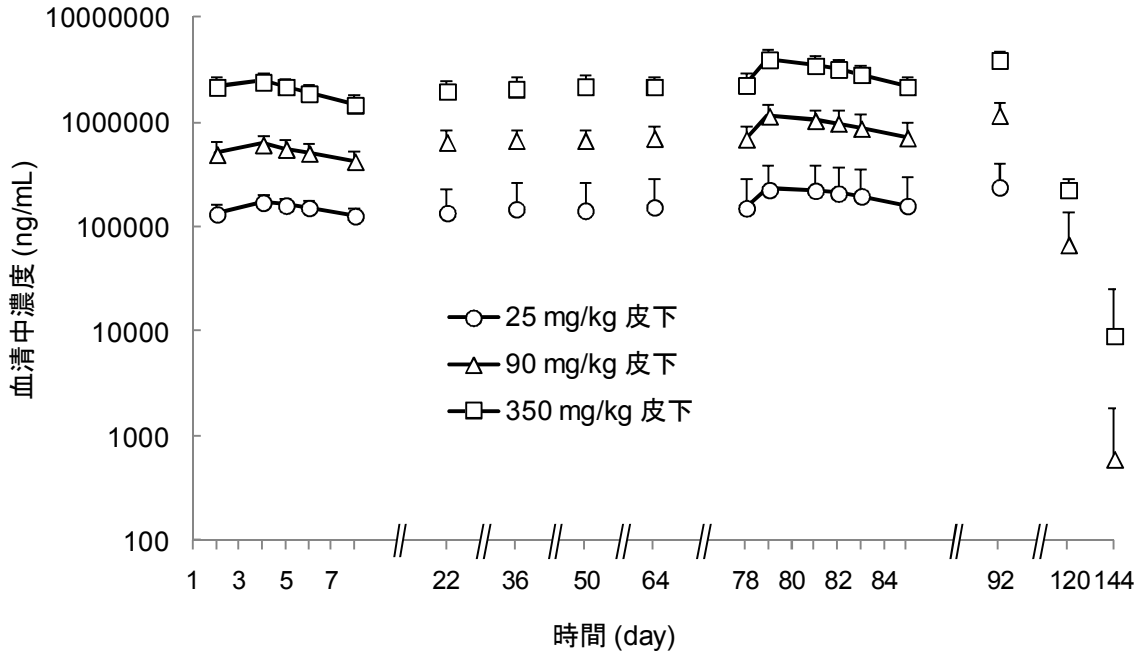
2.6.4.3.2.2 カニクイザル 3 ヵ月間反復皮下投与（試験番号 107713）資料番号：4.2.3.2-2

カニクイザルに KHK4827 を週 1 回 3 ヵ月間（計 14 回）反復皮下投与し、血清中 KHK4827 濃度推移を検討した。雌雄それぞれ 6 匹/群として 4 群に振り分け、媒体又は KHK4827 を 25、90 及び 350 mg/kg の用量で投与した。

初回及び 12 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} はいずれの投与量でも雌雄で同程度であった。週 1 回 3 ヵ月間 25、90 及び 350 mg/kg で皮下投与したときの $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} は用量におおむね比例して増加した。用量を 14 倍（25 から 350 mg/kg）又は 3.6 倍（25 から 90 mg/kg）に増加させたとき、初回投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ はそれぞれ 14 又は 3.5 倍増加した。12 回目投与での用量に対する曝露の増加も投与 1 日目とおおむね同様であり、用量を 14 倍又は 3.6 倍に増加させたとき、$AUC_{0\text{-}168h}$ はそれぞれ 16 又は 4.7 倍増加した。初回投与と 12 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ 比から算出した AR（雌雄の平均値）は 1.44~1.93 の範囲であった（図 2.6.4.3.2.2-1、表 2.6.4.3.2.2-1）。

KHK4827 が投与された 36 例のうち 14 例（39%）で抗 KHK4827 結合抗体が認められ、5 例（14%）で抗 KHK4827 中和抗体が検出された。25 mg/kg 群の 4 例で、抗 KHK4827 抗体産生による KHK4827 の血清中濃度推移への影響が認められた。

図 2.6.4.3.2.2-1 カニクイザルに KHK4827 を週 1 回 3 ヵ月間反復投与したときの血清中薬物濃度推移



平均値+標準偏差（各群 n=12）
120 日目以降は回復群の個体のみ（各群 n=4）

表 2.6.4.3.2.2-1　カニクイザルに KHK4827 を週 1 回 3 ヵ月間反復皮下投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg)	性別	例数	初回投与（1 日目）			12 回目投与（78 日目）			
			t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	AR
25	雄	6	72（72-96）	164 ± 30.8	22300 ± 4200	24（24-72）[a]	182 ± 172	26500 ± 26000	1.17 ± 1.10
	雌	6	72（72-120）	184 ± 28.8	24500 ± 3820	72（24-120）[a]	284 ± 165	41500 ± 26000	1.70 ± 0.932
	雄／雌	12	72（72-120）	174 ± 30.3	23400 ± 3990	48（24-120）[a]	233 ± 169	34000 ± 26000	1.44 ± 1.01
90	雄	6	72（72-72）	659 ± 145	88600 ± 21600	24（24-24）	1280 ± 368	175000 ± 50600	1.96 ± 0.221
	雌	6	72（72-72）	567 ± 63.2	74500 ± 10300	24（24-96）	1080 ± 240	143000 ± 41900	1.90 ± 0.414
	雄／雌	12	72（72-72）	613 ± 117	81600 ± 17700	24（24-96）	1180 ± 315	159000 ± 47300	1.93 ± 0.318
350	雄	6	72（72-72）	2570 ± 543	340000 ± 70800	24（24-72）	4150 ± 679	551000 ± 114000	1.63 ± 0.249
	雌	6	72（24-72）	2400 ± 553	303000 ± 56100	24（24-96）	4050 ± 1050	506000 ± 106000	1.67 ± 0.242
	雄／雌	12	72（24-72）	2480 ± 530	322000 ± 63800	24（24-96）	4100 ± 844	529000 ± 108000	1.65 ± 0.235

t_{max} は中央値（最小値-最大値）で示した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び AR は平均値 ± 標準偏差で示した。

a：雌雄各 1 例の血清中 KHK4827 濃度が定量下限未満となり t_{max} が存在しないため、雌雄各 5 例から計算した値を示した。

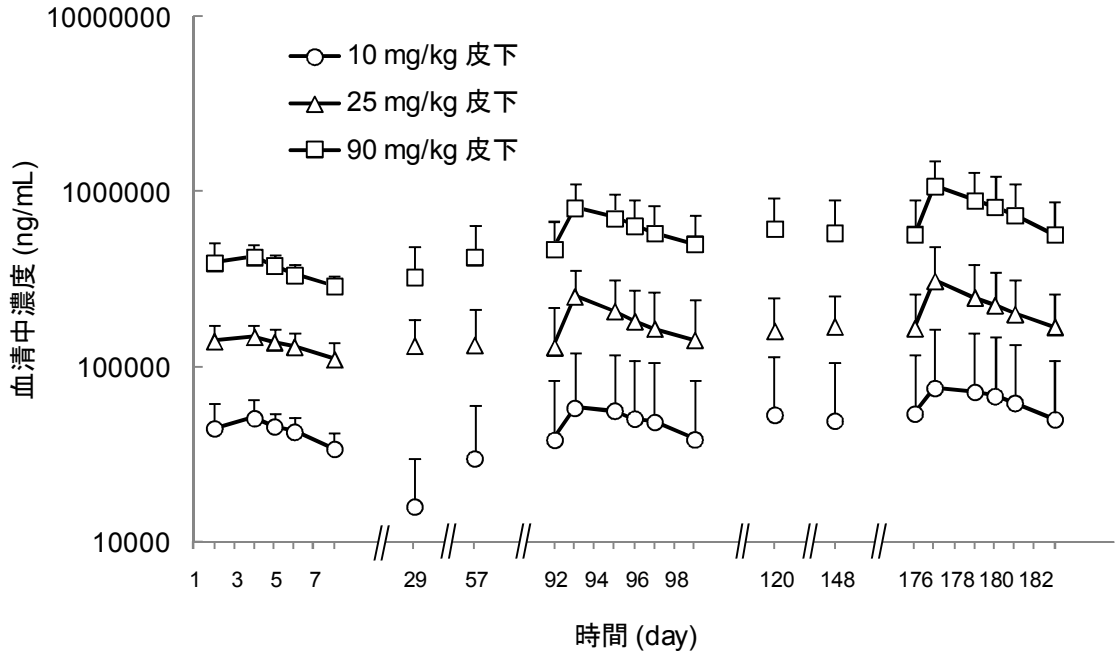
2.6.4.3.2.3 カニクイザル 6 ヵ月間反復皮下投与（試験番号 107714）資料番号：4.2.3.2-3

カニクイザルに KHK4827 を週 1 回 6 ヵ月間（計 27 回）反復皮下投与し、血清中 KHK4827 濃度推移を検討した。雌雄それぞれ 20 匹を 4~6 匹/群として 4 群に振り分け、媒体又は KHK4827 を 10、25 及び 90 mg/kg の用量で投与した。

初回及び 26 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} はいずれの投与量でも雌雄で同程度であった。週 1 回皮下投与したときの KHK4827 の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} は用量におおむね比例して増加した。初回投与及び 26 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ 比から算出した AR（雌雄の平均値）は 1.74~2.44 であった（図 2.6.4.3.2.3-1、表 2.6.4.3.2.3-1）。

KHK4827 が投与された 28 例のうち 12 例（43%）で投与期間中又は回復期間中に抗 KHK4827 結合抗体が認められ、9 例（32%）で抗 KHK4827 中和抗体が検出された。10 mg/kg 群の 4 例、25 mg/kg 群の 2 例及び 90 mg/kg 群の 1 例では、抗 KHK4827 抗体の産生により KHK4827 の曝露が低下したが、残りの個体では抗 KHK4827 抗体産生による KHK4827 の血清中濃度推移への影響は認められなかった。

図 2.6.4.3.2.3-1 カニクイザルに KHK4827 を週 1 回 6 ヵ月間反復投与したときの血清中薬物濃度推移



平均値+標準偏差
10 及び 25 mg/kg 群は n=8
90 mg/kg 群は n=12

表 2.6.4.3.2.3-1　カニクイザルに KHK4827 を週 1 回 6 ヵ月間反復皮下投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg)	性別	例数	初回投与（1 日目）			14 回目投与（92 日目）				26 回目投与（176 日目）			
			t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	AR	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	AR
10	雄	4	24 (24-96)	53.2 ± 14.8	6930 ± 1810	24 [a] (24-24)	70.4 ± 74.9	9360 ± 10600	1.26 ± 1.33	24 [a] (24-24)	84.0 ± 107	11700 ± 14700	1.53 ± 1.77
	雌	4	72 (72-96)	52.1 ± 12.5	6720 ± 1710	24 [a] (24-72)	49.8 ± 63.3	7440 ± 9600	1.41 ± 1.80	24 [a] (24-72)	68.8 ± 84.5	10300 ± 12900	1.95 ± 2.43
	雄/雌	8	72 (24-96)	52.6 ± 12.7	6820 ± 1630	24 [a] (24-72)	60.1 ± 65.1	8400 ± 9430	1.34 ± 1.47	24 [a] (24-72)	76.4 ± 89.4	11000 ± 12800	1.74 ± 1.98
25	雄	4	48 (24-72)	150 ± 19.0	20800 ± 2150	24 (24-24)	287 ± 133	36100 ± 19900	1.72 ± 0.900	24 (24-24)	442 ± 84.9	55500 ± 8760	2.67 ± 0.410
	雌	4	48 (24-72)	157 ± 34.2	21100 ± 5470	24 (24-24)	217 ± 61.6	27200 ± 13800	1.29 ± 0.581	24 (24-24)	179 ± 135	21900 ± 15500	1.02 ± 0.688
	雄/雌	8	48 (24-72)	153 ± 25.9	21000 ± 3850	24 (24-24)	252 ± 103	31700 ± 16600	1.51 ± 0.738	24 (24-24)	310 ± 175	38700 ± 21400	1.85 ± 1.03
90	雄	6	48 (24-96)	426 ± 104	56900 ± 13800	24 (24-120)	918 ± 257	128000 ± 33300	2.36 ± 0.766	24 (24-72)	1280 ± 324	172000 ± 50900	3.08 ± 0.772
	雌	6	72 (24-72)	449 ± 54.7	58000 ± 6850	24 (24-24)	710 ± 340	88200 ± 45300	1.56 ± 0.784	24 (24-24)	895 ± 502	103000 ± 59100	1.81 ± 1.00
	雄/雌	12	72 (24-96)	437 ± 80.4	57400 ± 10400	24 (24-120)	814 ± 307	108000 ± 43300	1.96 ± 0.848	24 (24-72)	1090 ± 450	137000 ± 63900	2.44 ± 1.08

t_{max} は中央値（最小値-最大値）で示した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び AR は平均値 ± 標準偏差で示した。

a：雌雄各 1 例の血清中 KHK4827 濃度が定量下限未満となり t_{max} が存在しないため、雌雄各 3 例から計算した値を示した。

2.6.4.3.2.4 カニクイザル生殖発生毒性試験（試験番号 107716）資料番号：4.2.3.5.3-1

カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験において、媒体又は KHK4827 を妊娠 20~22 日より妊娠終了まで週 1 回反復皮下投与（計 19~22 回）し、母動物の血清中及び乳汁中、出生児の血清中 KHK4827 濃度推移を検討した。KHK4827 は 25 及び 90 mg/kg の用量で投与した。

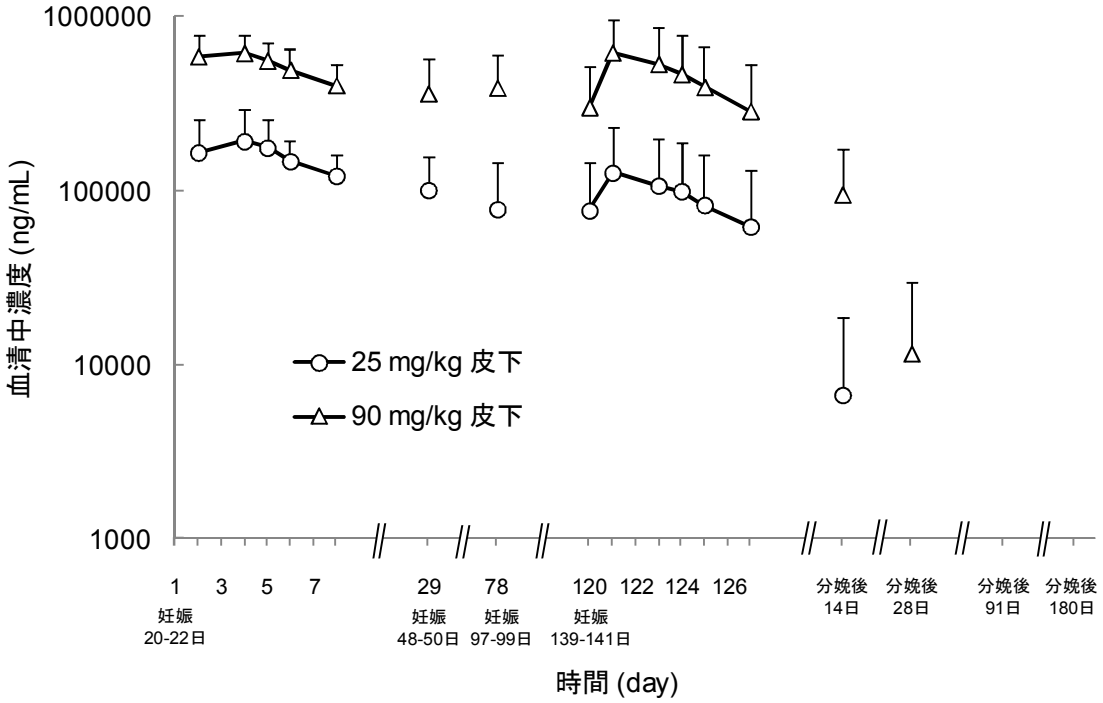
母動物の血清中 KHK4827 濃度は、25 mg/kg 群では分娩後 14 日まで、90 mg/kg 群では分娩後 28 日まで一部の個体で測定可能であった。初回及び 18 回目投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ は、用量におおむね比例して増加した。初回及び 18 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ の平均値は、25 mg/kg 群ではそれぞれ 25300 μg·h/mL 及び 19000 μg·h/mL であり、90 mg/kg 群ではそれぞれ 84600 μg·h/mL 及び 77500 μg·h/mL であった。これらの曝露は非妊娠動物に KHK4827 を同用量で 6 ヵ月間反復皮下投与した毒性試験における曝露と同程度であった（図 2.6.4.3.2.4-1、表 2.6.4.3.2.4-1）。

出生児の血清中 KHK4827 濃度は個体差が大きかったが、25 mg/kg 群では 11 例中 4 例で出生後 14 日まで測定可能であり、90 mg/kg 群では、9 例中 7 例で出生後 28 日まで測定可能であった。出生児の血清中 KHK4827 濃度の母動物の血清中 KHK4827 濃度に対する比は 1.47~4.79（中央値）であり、母動物の血清中濃度と同等又はそれ以上の濃度が検出された。KHK4827 の血清から乳汁への移行率（乳汁中 KHK4827 濃度/血清中 KHK4827 濃度）は 0.0981%（中央値）であったことから、KHK4827 の乳汁を介した出生児への曝露はほとんど無いものと考えられた。これらのことから、出生児で検出された KHK4827 は、胎盤を介して胎児期に移行したものと考えられた。

KHK4827 が投与された母動物のうち、35 例中 24 例（69%）で抗 KHK4827 結合抗体が認められ、7 例（20%）で抗 KHK4827 中和抗体が検出された。抗 KHK4827 抗体の産生が認められた母動物のうち、25 mg/kg 群の 3 例で血清中 KHK4827 濃度の低下が認められたが、90 mg/kg 群では抗 KHK4827 抗体産生による血清中 KHK4827 濃度への影響は認められなかった。

KHK4827 が投与された母動物から生まれた出生児のうち、21 例中 6 例（29%）で抗 KHK4827 結合抗体が認められ、2 例（10%）で抗 KHK4827 中和抗体が検出された。抗 KHK4827 結合抗体が検出された出生児の母動物は、全例で抗 KHK4827 結合抗体陽性であった。

図 2.6.4.3.2.4-1 妊娠雌カニクイザルにKHK4827を週1回反復投与したときの血清中薬物濃度推移（平均値+標準偏差）



25 mg/kg 群：n=18（1~8 日目）、n=15（29 日目）、n=14（78 日目）、n=13（120~127 日目）、n=10（分娩後）
90 mg/kg 群：n=16（1~78 日目）、n=14（120~127 日目）、n=11（分娩後）

表 2.6.4.3.2.4-1　妊娠雌カニクイザルに KHK4827 を週 1 回反復皮下投与したときのトキシコキネティクスパラメータ

用量 (mg/kg)	例数	初回投与（妊娠 20-22 日目）			18 回目投与（妊娠 139-141 日目）			
		t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	AR
25	18	72（24-120）	198 ± 100	25300 ± 10300	24（24-72）[b]	141 ± 103 [b]	19000 ± 13400 [c]	0.596（0.116-2090）[a, c]
90	16	72（24-96）	645 ± 175	84600 ± 23900	24（24-72）[d]	634 ± 349 [d]	77500 ± 49200 [d]	0.961 ± 0.491 [d]

t_{max} は中央値（最小値-最大値）で示した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び AR は平均値 ± 標準偏差で示した。
a：標準偏差が極めて大きかったため、中央値（最小値-最大値）で示した。
b：算出可能であった 12 例から計算した値を示した。
c：算出可能であった 11 例から計算した値を示した。
d：算出可能であった 14 例から計算した値を示した。

2.6.4.4 分布

カニクイザル単回静脈内及び皮下投与試験（2.6.4.3.1.1）における消失相の傾きから求めた見かけの分布容積（V_z 又は V_z/F）は 28.6~53.5 mL/kg で血清容量と同程度であり、投与された KHK4827 はおおむね血中に存在するものと考えられたことから、分布に関する試験は実施していない。

2.6.4.5 代謝

KHK4827 は内因性の抗体と同様の代謝経路により分解されると考えられる。すなわち、抗体の Fc 領域が細網内皮系の細胞に認識され、細胞内に取り込まれた後、リソソームにおいて短いペプチド鎖やアミノ酸に分解されると考えられるため、一般的な代謝に関する試験は実施していない。

2.6.4.6 排泄

KHK4827 は内因性の抗体と同様にタンパク質分解過程を経て、短いペプチド鎖やアミノ酸に分解された後に、貯蔵、再利用、排泄されると考えられる。また、KHK4827 の分子量（約 147,000）から、直接腎排泄される可能性も低いと考えられるため、排泄に関する試験は実施していない。

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

該当する試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

KHK4827 の薬物動態をカニクイザルに単回及び反復投与して評価した。カニクイザルにおいて、KHK4827 の曝露は 0.5~5 mg/kg の用量では用量比以上に増加し、5 mg/kg 以上の用量では用量におおむね比例して増加した。KHK4827 の薬物動態の非線形性は低用量で顕著であり、高用量では CL の低下とともに線形に近づいたことから、KHK4827 の消失には標的である IL-17RA を介した消失が関与しているものと考えられた。

KHK4827 の血清中濃度推移の非線形性を考察するため、一次消失過程とミカエリスメンテン型消失過程を併せもつ 2 - コンパートメントモデルを用いて、単回投与後の血清中濃度推移を解析した。コンパートメントモデル解析の結果、$CL_{passive}$ は 1.78 mL/h、V_{max} は 34.4 µg/h、K_m は 0.984 µg/mL であった。

以上より、KHK4827 の血清中濃度が K_m 値よりも十分低い場合には、ミカエリスメンテン型消失過程が支配的になり、また、血清中濃度が K_m 値よりも十分高い場合にはミカエリスメンテン型消失過程が飽和して一次消失に対して無視できる程度になり、いずれの場合でも線形な薬物動態を示すものと考えられた。一方、血清中濃度が K_m 付近になるような場合にはミカエリスメンテン型の消失過程が飽和するに従って消失速度が非線形に変化し、非線形な薬物動態を示すものと考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

KHK4827

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（1/2） 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（1/2） 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 7
2.6.5.3.1 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 カニクイザル反復投与試験（1/3） 8
2.6.5.4.2 妊娠カニクイザル反復投与試験（1/2） 11
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 13
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 13
2.6.5.7 薬物動態試験：その他の分布試験 13
2.6.5.8 薬物動態試験：代謝：*In vivo* 13
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vitro* 13
2.6.5.10 薬物動態試験：推定代謝経路 13
2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 13
2.6.5.12 薬物動態試験：累積排泄 13
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄：胆汁中 13
2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用 14
2.6.5.15 薬物動態試験：その他 14

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（1/2）

Test Article: KHK4827

Title	Test System	Method of Administration	Test Facility	Study Number	Location
Analytical method					
Method Validation of the Determination of AMG 827 in Pregnant New Zealand White Rabbit Serum by ELISA	Rabbit	NA	Amgen	111678	4.2.2.1-1
Method Validation for the Determination of AMG 827 in Cynomolgus Monkey Serum by ELISA	Cynomolgus Monkey	NA	Amgen	108545	4.2.2.1-2
Method Validation of an ELISA Assay for the Quantification of AMG 827 in Normal, Infant, and Pregnant Cynomolgus Monkey Serum	Cynomolgus Monkey (Non-pregnant, Pregnant, Infant)	NA	[redacted]	112715	4.2.2.1-3
Method Validation of an ELISA assay for the Quantification of AMG 827 in Cynomolgus Monkey Breast Milk	Cynomolgus Monkey	NA	[redacted]	113652	4.2.2.1-4
Analytical Method Validation Report for an Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Antibodies Against AMG 827 in Pregnant Rabbit Serum using the MSD Sector Imager 6000	Rabbit	NA	Amgen	MVR-000343	4.2.2.1-5
Validation of an Immunoassay to Detect Anti-AMG 827 Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum on the MSD 6000	Cynomolgus Monkey	NA	Amgen	MVR-000157	4.2.2.1-6
Validation of a Bioassay for the Detection of Neutralizing Antibodies to AMG 827 in Cynomolgus Monkey Serum	Cynomolgus Monkey	NA	Amgen	MVR-000129	4.2.2.1-7

NA: not applicable

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（2/2）

Test Article: KHK4827

Title	Test System	Method of Administration	Test Facility	Study Number	Location
Absorption					
A Pharmacokinetic Study with AMG 827 in Male Cynomolgus Monkeys Following Intravenous or Subcutaneous Administration	Cynomolgus Monkey	IV and SC	[redacted]	108707	4.2.2.2-1
1-Month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study with AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery	Cynomolgus Monkey	IV and SC	[redacted]	107059	4.2.3.2-1
3 Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 17 Week Treatment-Free Phase	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	107713	4.2.3.2-2
6-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 6-Month Treatment-Free Phase	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	107714	4.2.3.2-3
Maternal, Embryo-Fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 827 Administered by Subcutaneous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-Month Postnatal Evaluation	Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	107716	4.2.3.5.3-1

IV: Intravenous
SC: Subcutaneous

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（1/2）

Species	Rabbit	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey (Non-pregnant)	Cynomolgus Monkey (Pregnant)	Cynomolgus Monkey (Infant)	Cynomolgus Monkey
Matrix	Serum	Serum	Serum	Serum	Serum	Milk
Analyte	KHK4827	KHK4827	KHK4827	KHK4827	KHK4827	KHK4827
Facility	Amgen	Amgen	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Method	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
Determination range	50~2000 ng/mL	50~2500 ng/mL	50~2500 ng/mL	50~2500 ng/mL	50~2500 ng/mL	50~2500 ng/mL
Reproducibility **Intra-assay accuracy** **Intra-assay precision**	 −5%~11% 1%~11%	 −10%~15% 1%~13%	 NA [a] 3%~7% [a]	 NA [a] 2%~6% [a]	 NA [a] 2%~11% [a]	 NA [a] 4%~6% [a]
Inter-assay accuracy **Inter-assay precision**	−1%~3% 3%~6%	0%~3% 4%~8%	−11%~−8% [a] 6%~10% [a]	−14%~−11% [a] 7%~12% [a]	−9%~6% [a] 3%~12% [a]	−10%~1% [a] 9%~17% [a]
Freeze/Thaw Stability	5 cycle	4 cycle	-	4 cycle	4 cycle	3 cycle
Storage Stability	Approx. 18 h at r.t. 94 day at −20°C 94 day at −70°C	Approx. 16 h at r.t. 2 week at −30°C 9 month at −70°C	24 h at r.t. 24 h at 2°C to 8°C 368 day at−70°C	6 h at r.t. 24 h at 2°C to 8°C 34 day at −20°C 344 day at−70°C	24 h at r.t. 24 h at 2°C to 8°C 34 day at −20°C 179 day at−70°C	6 h at r.t. 24 h at 2°C to 8°C 40 day at −20°C 365 day at−70°C
Study No.	111678	108545	112715	112715	112715	113652
Studies to which the method was applied	106489	108707 107059 107713 107714	107716	107716	107716	107716
Location	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2	4.2.2.1-3	4.2.2.1-3	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay
NA: not applicable
r.t.: room temperature
a: Accuracy and precision was calculated using analysis of variance.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（2/2）

Species	**Rabbit**	**Cynomolgus Monkey**	**Cynomolgus Monkey**
Matrix	Serum	Serum	Serum
Analyte	Anti-KHK4827 binding antibodies	Anti-KHK4827 binding antibodies	Anti-KHK4827 neutralizing antibodies
Facility	Amgen	Amgen	Amgen
Method	ECL	ECL	Cell-based Assay
Relative Sensitivity	1 ng/mL	0.32 ng/mL	5 µg/mL
Freeze/Thaw Stability	5 cycle	3 cycle	-
Short-term Stability	24 h at r.t. 3 day at 2°C to 8°C	24 h at r.t. 1 week at 2°C to 8°C	-
Study No.	MVR-000343	MVR-000157	MVR-000129
Studies to which the method was applied	106489	108707 107059 107713 107714 107716	108707 107059 107713 107714 107716
Location	4.2.2.1-5	4.2.2.1-6	4.2.2.1-7

ECL: Electrochemiluminescence
r.t.: room temperature

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

Study Title: A Pharmacokinetic Study with AMG 827 in Male Cynomolgus Monkeys Following Intravenous or Subcutaneous Administration				**Test Article:** KHK4827 **Location in CTD:** 4.2.2.2-1 **Study Number:** 108707	
Species	**Cynomolgus Monkey**				
Gender (M/F) / Number of Animals	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3
Method of Administration	IV		SC		
Dose (mg/kg)	0.5	50	0.5	5	50
Sample	Serum				
Analyte	KHK4827				
Formulation	[redacted]mmol/L[redacted]%[redacted]%[redacted]pH[redacted]				
PK parameters					
t_{max} (h)	NA	NA	27 ± 20	72 ± 0	72 ± 0
C_0 or C_{max} (µg/mL)	9.79 ± 0.964	673 ± 66.5	1.28 ± 0.808	20.7 ± 4.82	166 ± 33.4
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	160 ± 44.2 [a]	56600 ± 18100 [c]	69.7 ± 43.4 [a]	3110 ± 1160 [b]	33700 ± 10400 [c]
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	168 ± 46.0	57000 ± 18600	74.2 ± 41.0	3120 ± 1160	33700 ± 10400
CL or CL/F (mL/h)	8.33 ± 2.64	2.33 ± 0.592	22.2 ± 11.2	4.70 ± 1.61	3.98 ± 1.18
V_z or V_z/F (mL)	142 ± 14.0	75.2 ± 23.6	681 ± 522	98.7 ± 6.99	72.2 ± 9.15
MRT (h)	18 ± 3.5	140 ± 47	45 ± 9.5	110 ± 8.1	150 ± 28
F[d] (%)	97.7				

Mean ± Standard deviation
M: Male
IV: Intravenous
SC: Subcutaneous
NA: not applicable
a: AUC_{0-240h}
b: AUC_{0-312h}
c: AUC_{0-624h}
d: Subcutaneous bioavailability was estimated using compartmental analysis

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 カニクイザル反復投与試験（1/3）

Study Title: 1-Month Subcutaneous and Intravenous Injecton Toxicity Study with AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery						**Test Article:** KHK4827 **Location in CTD:** 4.2.3.2-1 **Study Number:** 107059		
Species	**Cynomolgus Monkey**							
Gender (M/F) / Number of Animals	M/5	F/5	M/5	F/5	M/5	F/5	M/5	F/5
Method of Administration	IV		SC					
Dose (mg/kg)	350		25		90		350	
Sample	Serum							
Analyte	KHK4827							
Formulation	[redacted]							
PK parameters	(after 1st dose)							
t_{max} (h)	6 (6-6)	6 (6-6)	96 (24-120)	72 (24-96)	72 (72-96)	72 (24-72)	72 (24-72)	24 (24-96)
C_{max} (µg/mL)	8730 ± 1430	5810 ± 615	158 ± 35.9	152 ± 33.7	503 ± 106	541 ± 126	1640 ± 392	1710 ± 459
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	677000 ± 123000	462000 ± 29500	21300 ± 4550	20100 ± 4120	70000 ± 12800	70400 ± 11900	213000 ± 55800	212000 ± 70400
PK parameters	(after 4th dose)							
t_{max} (h)	6 (6-6)	6 (6-6)	24 (24-72)	24 (24-72)	24 (24-24)	24 (24-120)	24 (24-72)	24 (24-72)
C_{max} (µg/mL)	11900 ± 1040	8320 ± 1370	220 ± 113	230 ± 103	762 ± 141	761 ± 274	2300 ± 719	2510 ± 908
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	917000 ± 164000	647000 ± 130000	31800 ± 17900	32000 ± 17600	106000 ± 24700	98700 ± 48700	311000 ± 111000	338000 ± 152000
AR	1.38 ± 0.276	1.40 ± 0.245	1.55 ± 0.868	1.54 ± 0.790	1.52 ± 0.230	1.41 ± 0.674	1.45 ± 0.208	1.58 ± 0.248

Mean ± Standard deviation. t_{max} is presented as median (min-max).
M: Male
F: Female
IV: Intravenous
SC: Subcutaneous
AR: Accumulation Ratio ($AUC_{0\text{-}168h}$ after 4th dose/ $AUC_{0\text{-}168h}$ after 1st dose)

2.6.5.4.1 カニクイザル反復投与試験（2/3）

Study Title: 3 Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 17 Week Treatment-Free Phase					**Test Article:** KHK4827 **Location in CTD:** 4.2.3.2-2 **Study Number:** 107713	
Species	**Cynomolgus Monkey**					
Gender (M/F) / Number of Animals	M/6	F/6	M/6	F/6	M/6	F/6
Method of Administration	SC					
Dose (mg/kg)	25		90		350	
Sample	Serum					
Analyte	KHK4827					
Formulation	[redacted]mmol/L[redacted], [redacted]%[redacted], [redacted]%[redacted], pH [redacted]					
PK parameters	(after 1st dose)					
t_{max} (h)	72 (72-96)	72 (72-120)	72 (72-72)	72 (72-72)	72 (72-72)	72 (24-72)
C_{max} (µg/mL)	164 ± 30.8	184 ± 28.8	659 ± 145	567 ± 63.2	2570 ± 543	2400 ± 553
AUC_{0-168h} (µg·h/mL)	22300 ± 4200	24500 ± 3820	88600 ± 21600	74500 ± 10300	340000 ± 70800	303000 ± 56100
PK parameters	(after 12th dose)					
t_{max} (h)	24 (24-72) [a]	72 (24-120) [a]	24 (24-24)	24 (24-96)	24 (24-72)	24 (24-96)
C_{max} (µg/mL)	182 ± 172	284 ± 165	1280 ± 368	1080 ± 240	4150 ± 679	4050 ± 1050
AUC_{0-168h} (µg·h/mL)	26500 ± 26000	41500 ± 26000	175000 ± 50600	143000 ± 41900	551000 ± 114000	506000 ± 106000
AR	1.17 ± 1.10	1.70 ± 0.932	1.96 ± 0.221	1.90 ± 0.414	1.63 ± 0.249	1.67 ± 0.242

Mean ± Standard deviation. t_{max} is presented as median (min-max).
M: Male
F: Female
SC: Subcutaneous
AR: Accumulation Ratio (AUC_{0-168h} after 12th dose/ AUC_{0-168h} after 1st dose)
a: n=5

2.6.5.4.1 カニクイザル反復投与試験（3/3）

Study Title: 6-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 827 in Cynomolgus Monkeys with a 6-Month Treatment-Free Phase					**Test Article:** KHK4827 **Location in CTD:** 4.2.3.2-3 **Study Number:** 107714	
Species	**Cynomolgus Monkey**					
Gender (M/F) / Number of Animals	M/4	F/4	M/4	F/4	M/6	F/6
Method of Administration	SC					
Dose (mg/kg)	10		25		90	
Sample	Serum					
Analyte	KHK4827					
Formulation	[redacted]mmol/L[redacted],[redacted]%[redacted],[redacted]%[redacted],pH[redacted]					
PK parameters	(after 1st dose)					
t_{max} (h)	24 (24-96)	72 (72-96)	48 (24-72)	48 (24-72)	48 (24-96)	72 (24-72)
C_{max} (μg/mL)	53.2 ± 14.8	52.1 ± 12.5	150 ± 19.0	157 ± 34.2	426 ± 104	449 ± 54.7
$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	6930 ± 1810	6720 ± 1710	20800 ± 2150	21100 ± 5470	56900 ± 13800	58000 ± 6850
PK parameters	(after 14th dose)					
t_{max} (h)	24 (24-24) [a]	24 (24-72) [a]	24 (24-24)	24 (24-24)	24 (24-120)	24 (24-24)
C_{max} (μg/mL)	70.4 ± 74.9	49.8 ± 63.3	287 ± 133	217 ± 61.6	918 ± 257	710 ± 340
$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	9360 ± 10600	7440 ± 9600	36100 ± 19900	27200 ± 13800	128000 ± 33300	88200 ± 45300
AR	1.26 ± 1.33	1.41 ± 1.80	1.72 ± 0.900	1.29± 0.581	2.36± 0.766	1.56± 0.784
PK parameters	(after 26th dose)					
t_{max} (h)	24 (24-24) [a]	24 (24-72) [a]	24 (24-24)	24 (24-24)	24 (24-72)	24 (24-24)
C_{max} (μg/mL)	84.0 ± 107	68.8 ± 84.5	442 ± 84.9	179 ± 135	1280 ± 324	895 ± 502
$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	11700 ± 14700	10300 ± 12900	55500 ± 8760	21900 ± 15500	172000 ± 50900	103000 ± 59100
AR	1.53 ± 1.77	1.95 ± 2.43	2.67 ± 0.410	1.02 ± 0.688	3.08 ± 0.772	1.81 ± 1.00

Mean ± Standard deviation. t_{max} is presented as median (min-max).
M: Male
F: Female
SC: Subcutaneous
AR: Accumulation Ratio ($AUC_{0\text{-}168h}$ after 14th or 26th dose/ $AUC_{0\text{-}168h}$ after 1st dose)
a: n=3

2.6.5.4.2 妊娠カニクイザル反復投与試験（1/2）

Study Title: Maternal, Embryo-Fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 827 Administered by Subcutaneous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-Month Postnatal Evaluation		**Test Article:** KHK4827 **Location in CTD:** 4.2.3.5.3-1 **Study Number:** 107716
Species	**Cynomolgus Monkey**	
Gender (M/F) / Number of Animals	F/18	F/16
Method of Administration	SC	
Dose (mg/kg)	25	90
Sample	Serum	
Analyte	KHK4827	
Formulation	[redacted]mmol/L[redacted], [redacted]%[redacted], [redacted]%[redacted], pH[redacted]	
PK parameters	(after 1st dose, GD20-22)	
t_{max} (h)	72 (24-120)	72 (24-96)
C_{max} (µg/mL)	198 ± 100	645 ± 175
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	25300 ± 10300	84600 ± 23900
PK parameters	(after 18th dose, GD139-141)	
t_{max} (h)	24 (24-72) [a]	24 (24-72) [c]
C_{max} (µg/mL)	141 ± 103 [a]	634 ± 349 [c]
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	19000 ± 13400 [b]	77500 ± 49200 [c]
AR	0.596 (0.116-2090) [b, d]	0.961 ± 0.491 [c]

Mean ± Standard deviation. t_{max} is presented as median (min-max).
F:Female
SC: Subcutaneous
GD: Gestation day
AR: Accumulation Ratio ($AUC_{0\text{-}168h}$ after 18th dose/ $AUC_{0\text{-}168h}$ after 1st dose)
a: n=12
b: n=11
c: n=14
d: presented as median (min-max).

2.6.5.4.2 妊娠カニクイザル反復投与試験（2/2）

Study Title: Maternal, Embryo-Fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 827 Administered by Subcutaneous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-Month Postnatal Evaluation					**Test Article:** KHK4827 **Location in CTD:** 4.2.3.5.3-1 **Study Number:** 107716
Species		**Cynomolgus Monkey**			
Gender (M/F) / Number of Animals		F/18		F/16	
Method of Administration		SC			
Dose (mg/kg)		25		90	
Sample		Serum			
Analyte		KHK4827			
Formulation		[redacted]mmol/L[redacted], [redacted]%[redacted], [redacted]%[redacted], pH [redacted]			
		BD/PPD 14	BD/PPD 28	BD/PPD 14	BD/PPD 28
KHK4827 Concentration (μg/mL)	**in Maternal Serum**	6.69 ± 11.8 [b]	BLQ	95.2 ± 81.0 [c]	11.6 ± 18.0 [c]
	in Infant Serum	14.1 ± 43.1 [c]	BLQ	108 ± 50.2 [d]	31.1 ± 33.5 [d]
	in Milk	BLQ	BLQ	0.0807 ± 0.0840 [e]	BLQ
Infant Serum:Maternal Serum Ratio (%) [a]		256 (15.6-1530) [f]	NC	147 (102-760) [e]	479 (181-10300) [g]
Milk:Maternal Serum Ratio (%) [a]		NC	NC	0.0981 (0.0848-0.119) [h]	NC

Mean ± Standard deviation.
F: Female
SC: Subcutaneous
BLQ: Below the limit of quantification
BD: Birth day
PPD: Post-partum day
NC: not calculated
a: presented as median (min-max).
b: n=10
c: n=11
d: n=9
e: n=8
f: n=4
g: n=6
h: n=5

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当する試験は実施していない。

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：その他の分布試験

該当する試験は実施していない。

2.6.5.8 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

該当する試験は実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

該当する試験は実施していない。

2.6.5.10 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。

2.6.5.11 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。

2.6.5.12 薬物動態試験：累積排泄

該当する試験は実施していない。

2.6.5.13 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。

2.6.5.14 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。

2.6.5.15 薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。