ヘムライブラ皮下注30 mg
ヘムライブラ皮下注60 mg
ヘムライブラ皮下注90 mg
ヘムライブラ皮下注105 mg
ヘムライブラ皮下注150 mg
（エミシズマブ（遺伝子組換え））

[インヒビターを保有する先天性血友病A]

第2部　（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}7d}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to 7 days	投与後7日までの AUC
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to extrapolated infinity	投与後無限大時間までの AUC
C_0	the initial concentration at time 0 calculated by extrapolation	初期血漿中濃度
CL	total clearance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
ECLIA	electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
F	bioavailability	生物学的利用率
FIX	factor IX	血液凝固第 IX 因子
FIXa	activated factor IX	活性型血液凝固第 IX 因子
FX	factor X	血液凝固第 X 因子
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態分布容積

目次

頁
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 カニクイザル血漿中エミシズマブ濃度の測定 4
2.6.4.2.2 カニクイザル血漿中抗薬物抗体（ADA）の測定 4
2.6.4.2.3 カニクイザル血漿中 FIX 及び FX 濃度の測定 5
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.3.1 単回投与時の薬物動態 5
2.6.4.3.2 反復投与時の薬物動態 6
2.6.4.3.2.1 反復静脈内投与（4 週間） 6
2.6.4.3.2.2 反復皮下投与（13 週間） 7
2.6.4.3.2.3 反復皮下投与（26 週間） 8
2.6.4.4 分布 9
2.6.4.5 代謝 9
2.6.4.6 排泄 9
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 9
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 9
2.6.4.9 考察及び結論 9
2.6.4.10 図表 10
2.6.4.11 参考文献 10

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

エミシズマブ（遺伝子組換え）（以降，本薬又はエミシズマブ）は，活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）及び血液凝固第 X 因子（FX）に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル改変免疫グロブリン G4（IgG4）抗体である。本薬の薬物動態を評価するため，本薬に交差反応性（2.6.2.2.3）を示し，毒性試験で使用した動物種であるカニクイザルを用いて単回及び反復投与試験を実施した。投与経路は，静脈内及び臨床投与経路である皮下投与とした。

雄カニクイザルに本薬を6.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，本薬のクリアランス（CL）は3.69 mL/d/kg，消失半減期（$t_{1/2}$）は19.4日であった。定常状態分布容積（V_{ss}）は98.1 mL/kg であり，カニクイザルの血漿容量の約2倍であったことから，本薬の組織移行性は低いと考えられた。

雄カニクイザルを用いた単回皮下投与試験（用量：0.060，0.60及び6.0 mg/kg）では，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は3.00～5.33日と本薬の吸収は緩やかであり，生物学的利用率（F）は102.3%（6.0 mg/kg 投与時）であった。

雌雄カニクイザルの4週間反復静脈内（用量：10，30及び100 mg/kg/週）並びに13週間及び26週間反復皮下投与試験（用量： 1，6及び30 mg/kg/週）における本薬の初期血漿中濃度（C_0）又は最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は，用量の増加に概ね比例して増加した。いずれのトキシコキネティクス（TK）パラメータにも性差は認められなかった。なお，26週間反復皮下投与試験時の回復群から算出した $t_{1/2}$は15.7～30.8日であり，単回皮下投与時 $t_{1/2}$（23.6～26.5日）と同程度の値であった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 カニクイザル血漿中エミシズマブ濃度の測定

（資料番号 4.2.2.1-1）

本薬のカニクイザル血漿中濃度は，酵素免疫測定法（ELISA）で測定した。本 ELISA では本薬の [redacted] を捕捉抗体，[redacted] を検出抗体及び二次検出抗体として [redacted] を用いた。本測定法の最小希釈倍率は100倍であり，定量範囲は10～400 ng/mL であった。日内及び日間再現性の真度はそれぞれ －8.1%～18.2%及び －4.1%～7.3%であり，精度はそれぞれ0.7%～2.6%及び2.9%～7.8%であった（表2.6.5.2-1）。

2.6.4.2.2 カニクイザル血漿中抗薬物抗体（ADA）の測定

（資料番号 4.2.2.1-2）

カニクイザル血漿中の ADA は，電気化学発光免疫測定法（ECLIA）によるスクリーニング試験及び確認試験で ADA の有無（陽性・陰性）を判定後，ADA 陽性試料については，ADA の力価を測定した。更に ELISA による特性試験で ADA の中和能を評価した。

スクリーニング試験及び ADA の力価は，血漿試料又は段階希釈した血漿試料に含まれる ADA を，[redacted] と反応させ，ADA の濃度に応じて形成される免疫複合体を，[redacted] ECLIA にて測定した。確認試験は上述の試験系への一定量の本薬の添加が，本薬の2種類の標識体への ADA 結合を阻害するか否かで，ADA 陽性試料が本薬に特異的に反応性を持つか否かを確認した。特性試験は ELISA にて既知濃度の本薬が示す反応性が，ADA 陽性試料の添加で減少するか否かで，ADA 陽性試料が本薬の活性中和能を持つか否かを間接的に評価した。スクリーニング試験における最小希釈倍率は10倍であり，陽性対照（低濃度0.5 μg/mL，中濃度5 μg/mL 及び高濃度50 μg/mL）の日内及び日間再現性の精度はそれぞれ0.6%～4.5%及び12.4%～15.1%であっ

た（表2.6.5.2-1）。

2.6.4.2.3 カニクイザル血漿中 FIX 及び FX 濃度の測定

（資料番号 4.2.2.1-3，4.2.2.1-4）

本薬を投与することによる血漿中 FIX 及び FX への影響を評価するため，カニクイザル血漿中血液凝固第 IX 因子（FIX）及び FX 濃度は，ECLIA にて測定した。血漿中 FIX は[redacted]と反応させることで形成される免疫複合体を[redacted]で捕捉する ECLIA にて測定した。なお，血漿試料中の本薬による影響を除くため，過剰量の本薬存在下で反応させた。血漿試料中 FX についても同様な方法で測定した。これらの測定法の最小希釈倍率は500倍であり，定量範囲は FIX 及び FX でそれぞれ2.00～128 μg/mL 及び0.50～32.0 μg/mL であった。日内及び日間再現性の真度は，FIX でそれぞれ － 16.3%～ － 1.4%及び － 16.3%～0.6%であり，FX でそれぞれ － 1.5%～0.5%及び － 3.1%～3.4%であった。日内及び日間再現性の精度は，FIX でそれぞれ1.1%～3.8%及び1.1%～5.5%であり，FX でそれぞれ1.1%～3.6%及び1.1%～3.7%であった（表2.6.5.2-1）。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与時の薬物動態

（資料番号 4.2.2.2-1）

本薬をカニクイザルに6.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与した場合の血漿中濃度推移を図2.6.4.3.1-1に，薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.1-1に示す。3例中1例で ADA の産生に伴い血漿中濃度の急速な低下が認められたため，ADA 産生個体は薬物動態パラメータ算出より除外した。静脈内投与後の本薬の血漿中からの消失は2相性を示し，CL は3.69 mL/d/kg，$t_{1/2}$は19.4日であった。V_{ss}は98.1 mL/kg であった。

表 2.6.4.3.1-1 カニクイザルにおけるエミシズマブ単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別	$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg • d/mL)	AUC_{inf} (μg • d/mL)	CL (mL/d/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (d)
6.0	雄	406, 468	1620, 1640	3.65, 3.72	93.1, 103	19.1, 19.7

n＝2の値（3例中1例は ADA の産生とそれに伴う CL の増加により除外）。

（4.2.2.2-1 Appendix 2を改変）

本薬を0.060，0.60及び6.0 mg/kg の用量で単回皮下（背部）投与した場合の血漿中濃度推移を図 2.6.4.3.1-1に，薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.1-2に示す。0.060 mg/kg の用量において，3例中1例で ADA 産生が確認されたため，ADA 産生個体は薬物動態パラメータ算出から除外した。T_{max}は3.00～5.33日と本薬の吸収は緩やかであり，F は102.3%（6.0 mg/kg 投与時）であった。投与後無限大時間までの AUC （AUC_{inf}）及び C_{max}は，概ね投与量に比例して増加し，$t_{1/2}$は投与量間で差はなく23.6～26.5日であった。

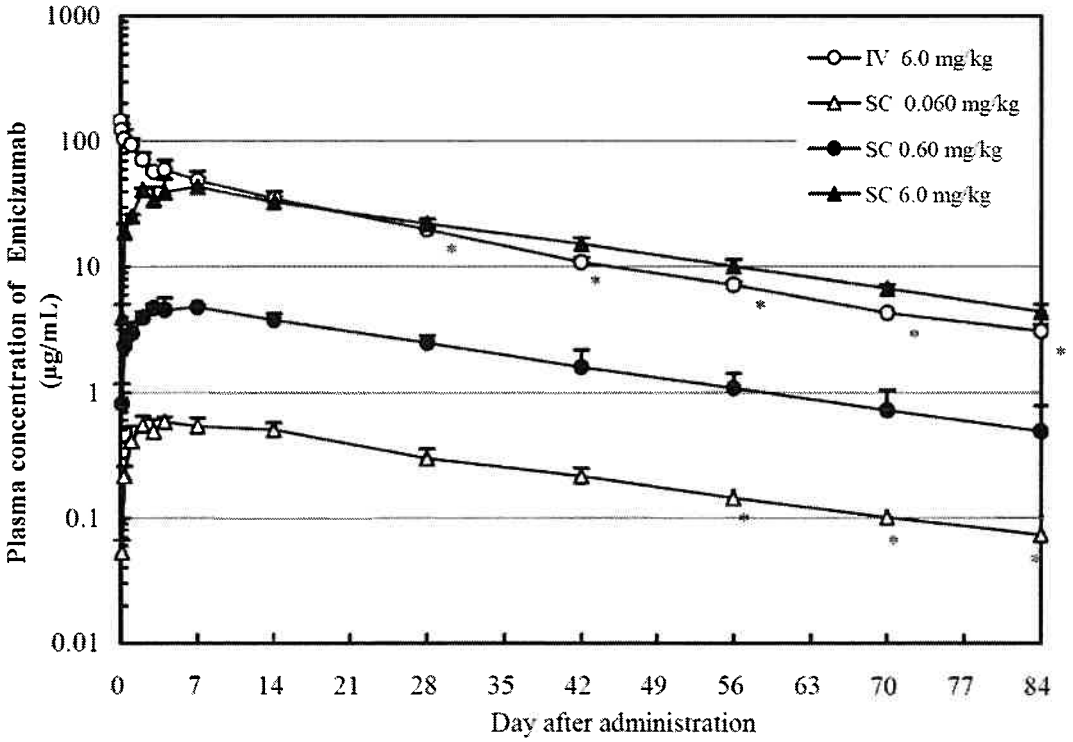
表 2.6.4.3.1-2 カニクイザルにおけるエミシズマブ単回皮下投与後の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別		$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg・d/mL)	AUC_{inf} (μg・d/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (d)	$t_{1/2}$ (d)	F (%)
0.060	雄	平均値[a]	3.55	24.6	0.602	3.00	26.5	NA
0.60	雄	平均値	28.6	189	5.10	5.00	24.7	NA
		SD	1.6	45	0.21	1.73	8.1	NA
6.0	雄	平均値	249	1670	45.7	5.33	23.6	102.3
		SD	17	140	5.2	2.89	3.2	NA

SD=標準偏差
n=3
a：n＝2の値（3例中1例はADAの産生とそれに伴うクリアランスの増加により除外）
NA：該当なし

（4.2.2.2-1 Table 4を改変）

図 2.6.4.3.1-1 カニクイザルにおけるエミシズマブ単回静脈内及び皮下投与後の血漿中濃度推移



各時点は3例の平均値+標準偏差を示す。
*n=2：ADA陽性個体を除いて平均値を算出した。
IV= 静脈内投与，SC= 皮下投与

（4.2.2.2-1 Figure 1を改変）

なお，雄カニクイザルに本薬を6.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与並びに0.060，0.60及び6.0 mg/kg の用量で単回皮下投与した場合，血漿中 FIX 及び FX 濃度には明らかな変動は認められなかった（表2.6.5.3.1）。

2.6.4.3.2 反復投与時の薬物動態

2.6.4.3.2.1 反復静脈内投与（4週間）

（資料番号 4.2.3.2-4）

雌雄カニクイザルに本薬を10，30及び100 mg/kg の用量で週1回4週間（5回投与）反復静脈内投与した毒性試験（GLP）で評価した TK パラメータを表 2.6.4.3.2.1-1に示す。いずれの個体においても ADA は検出されなかった。

投与後7日までの AUC（$AUC_{0\text{-}7d}$）及び C_0は，4回投与後には初回投与後の1.6～2.6倍になっており，いずれも投与量にほぼ比例して増加した。最終投与後の血漿中濃度は，いずれの個体においても時間とともに低下し，100 mg/kg 投与回復群の個別の $t_{1/2}$は14.9～18.9日であった。いずれの TK パラメータにも性差は認められなかった。

表 2.6.4.3.2.1-1 カニクイザルにおけるエミシズマブ反復静脈内投与（週1回，4週間）時の TK パラメータ

用量 (mg/kg/week)	性		C_0 (μg/mL)		$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg•d/mL)	
			初回投与	4回投与	初回投与	4回投与
10	雄	平均値	210	406	688	1810
		SD	24	56	43	250
	雌	平均値	267	453	866	1980
		SD	27	37	51	210
30	雄	平均値	702	1430	2250	5140
		SD	17	230	180	420
	雌	平均値	726	1270	2620	5520
		SD	32	100	260	640
100	雄	平均値	2270	3550	7400	14400
		SD	220	460	840	2900
	雌	平均値	2160	3560	8120	16400
		SD	300	510	730	3000

SD=標準偏差

10及び30 mg/kg 投与群は雌雄各 n = 3，100 mg/kg 投与群は雌雄 n = 5。本試験では，いずれの個体からも ADA は検出されなかった。

（4.2.3.2-4 TK Report Table 1, Table 2, Table 5及び Table 6を改変）

2.6.4.3.2.2 反復皮下投与（13週間）

（資料番号 4.2.3.2-2）

雌雄カニクイザルに本薬を1，6及び30 mg/kg の用量で週1回13週間（14回投与）反復皮下（背部）投与した毒性試験（GLP）で評価した TK パラメータを表 2.6.4.3.2.2-1に示す。

1及び6 mg/kg 投与群の5例中（雌1 mg/kg 投与群は4例）1例又は2例で ADA 産生が確認された。ADA 陽性個体は陰性個体に比較して本薬の血漿中濃度の低下が認められたため，TK パラメータの算出から除外した。

初回，第6回及び第13回投与時の C_{max}及び $AUC_{0\text{-}7d}$は，投与量にほぼ比例して増加した。T_{max}については，投与回数又は用量に関連した明らかな変動は認められなかった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$は投与回数に伴い増大し，性差は認められなかった。

表 2.6.4.3.2.2-1 カニクイザルにおける反復皮下投与（週1回，13週間）時の TK パラメータ

用量 (mg/kg/week)	性		C_{max} (μg/mL)			T_{max} (d)			AUC_{0-7d} (μg•d/mL)		
			初回投与	6回投与	13回投与	初回投与	6回投与	13回投与	初回投与	6回投与	13回投与
1	雄	平均値	10.2	35.3[a]	40.7[b]	3.4	2.8[a]	1.0[b]	61.2	224[a]	267[b]
		SD	0.9	3.5	2.2	2.2	1.3	0.0	7.0	15	7
	雌#	平均値	9.98	35.2	41.6[a]	5.3	2.8	1.7[a]	56.8	224	242[a]
		SD	1.00	5.8	5.9	2.1	1.3	1.2	7.0	29	36
6	雄	平均値	55.0	208[b]	211[b]	2.2	1.7[b]	1.7[b]	333	1310[b]	1310[b]
		SD	8.0	34	42	1.1	1.2	1.2	49	140	310
	雌	平均値	55.6	208[a]	264[a]	2.6	3.0[a]	2.0[a]	334	1320[a]	1690[a]
		SD	7.5	12	13	0.9	0.0	1.2	37	70	80
30	雄	平均値	295	913	1200	3.0	3.4	1.6	1720	6000	7360
		SD	28	128	290	0.0	2.2	1.3	170	930	1600
	雌	平均値	275	813	1070	3.2	2.6	1.4	1600	5130	6570
		SD	44	120	210	0.4	1.5	0.9	160	710	1090

SD=標準偏差

n=5

状態悪化により7回投与後に1例を安楽死させたため，TK パラメータの算出は n=4で行った。

ADA の産生が確認された個体を除く:

[a] 1例を除く

[b] 2例を除く

（4.2.3.2-2 TK Report Table 1, Table 2, Table 5, Table 6, Table 11及び Table 12を改変）

2.6.4.3.2.3 反復皮下投与（26週間）

（資料番号 4.2.3.2-3）

雌雄カニクイザルに本薬を1，6及び30 mg/kg の用量で週1回26週間（27回投与）反復皮下（背部）投与した毒性試験（GLP）で評価した TK パラメータを表 2.6.4.3.2.3-1に示す。本試験では，27回投与後13週間の休薬期間を設けた。

雄の全投与群及び雌の6 mg/kg 投与群で5例中1例に，雌の1 mg/kg 投与群で5例中2例に ADA 産生が確認された。ADA 陰性個体における本薬の血漿中濃度は $t_{1/2}$ 15.7～30.8日の範囲で減少したが，ADA 陽性個体は陰性個体に比較して本薬の血漿中濃度の低下が認められたため，TK パラメータの算出から除外した。

26週間の毒性試験での初回及び13回投与時の本薬の血漿中濃度及び TK パラメータは13週間の毒性試験と同様であった。初回，13回及び26回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-7d} は，投与量にほぼ比例して増加した。T_{max} については，投与回数又は用量に関連した明らかな変動は認められなかった。また，性差は認められなかった。トラフ濃度の推移から，12回投与時以降（表 2.6.5.4-3），定常状態に達したものと考えられた。

27回投与後の各群の回復群から算出した $t_{1/2}$は，単回皮下投与時の $t_{1/2}$（23.6～26.5日）と同様の値を示した。

表 2.6.4.3.2.3-1 カニクイザルにおけるエミシズマブ反復皮下投与（週1回，26週間）時のTKパラメータ

用量 (mg/kg/week)	性		C_{max} (μg/mL)			T_{max} (d)			AUC_{0-7d} (μg•d/mL)		
			初回投与	13回投与	26回投与	初回投与	13回投与	26回投与	初回投与	13回投与	26回投与
1	雄	平均値	10.1	44.2[a]	52.0[a]	3.6	1.0[a]	2.8[a]	58.3	280[a]	339[a]
		SD	0.4	4.1	5.6	0.5	0.0	1.3	3.2	23	34
	雌	平均値	10.4	38.8[b]	48.2[b]	3.0	1.0[b]	1.0[b]	61.8	253[b]	284[b]
		SD	1.0	7.0	16.4	0.0	0.0	0.0	5.8	48	78
6	雄	平均値	59.7	315[a]	358[#]	2.8	1.5[a]	2.8[#]	352	1990[a]	2360[#]
		SD	12.0	43	89	1.1	1.0	1.3	62	350	650
	雌	平均値	54.4	196[a]	262[a]	3.2	1.5[a]	2.3[a]	313	1290[a]	1670[a]
		SD	6.1	27	31	0.4	1.0	1.5	38	180	220
30	雄	平均値	288	1200[a]	1340[a]	1.8	1.0[a]	3.3[a]	1690	7560[a]	8680[a]
		SD	40	250	240	1.1	0.0	1.5	230	1290	1540
	雌	平均値	307	1240	1370	4.2	1.8	1.6	1770	7970	8830
		SD	34	190	310	1.6	1.1	1.3	170	1510	1910

SD=標準偏差
n=5
[#] 22回投与時に1例を安楽死したため，TKパラメータの算出はn=4で行った。
ADAの産生が確認された個体を除く:
[a] 1例を除く
[b] 2例を除く

（4.2.3.2-3 TK Report Table 1, Table 2, Table 7, Table 8, Table 11及びTable 12を改変）

2.6.4.4 分布

本薬の分布に関しての試験は実施していない。

2.6.4.5 代謝

本薬の代謝に関しての試験は実施していない。

2.6.4.6 排泄

本薬の排泄に関しての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

本薬と他の薬剤との間の薬物動態学的相互作用に関しての試験は実施していない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし

2.6.4.9 考察及び結論

雄カニクイザルに本薬を6.0 mg/kgの用量で単回静脈内投与したとき，CLは3.69 mL/d/kg，$t_{1/2}$は19.4日，V_{ss}は98.1 mL/kgであった。V_{ss}はカニクイザルの血漿容量（約45 mL/kg）[1]の概ね2倍であったことから，本薬の組織移行性は低いと考えられた。また，0.060，0.60及び6.0 mg/kgの用量で単回皮下投与したとき，T_{max}は3.00～5.33日と本薬の吸収は緩やかであり，Fは102.3%（6.0 mg/kg投与時）と良好であった。AUC_{inf}及びC_{max}は，概ね用量に比例して増加した。$t_{1/2}$は用量間で差はなく，23.6～26.5日であった。

雌雄カニクイザルに本薬を10，30及び100 mg/kg の用量で週1回4週間反復静脈内投与したとき，並びに1，6及び30 mg/kg の用量で週1回13又は26週間皮下投与したとき，いずれの反復投与試験においても C_0，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$ は，用量に概ね比例して増加した。T_{max} については，投与回数又は用量に関連した明らかな変動は認められなかった。いずれの TK パラメータにも性差は認められなかった。

投与回数の増加に伴い，$AUC_{0\text{-}7d}$ は増加しており，最終投与時と初回投与時を比較した蓄積係数は，週1回4週間反復静脈内投与時に1.9～2.6，週1回13週間反復皮下投与時に3.0～4.3，及び26週間反復皮下投与時に2.8～6.7であった。単回静脈内投与時の $t_{1/2}$ である19.4日から蓄積係数（$1/(1 - \exp(-k \cdot \tau))$，k は消失速度定数，τ は投与間隔 ）を算出すると4.52であり実測値と整合していた。また，トラフ濃度の推移から，12回投与時以降（表2.6.5.4-3），定常状態に達したものと考えられた。休薬期間中の本薬の血漿中からの消失は単回投与時と同様であり，反復投与により血漿中動態に変化はないと考えられた。

なお，反復静脈内投与時を除き，いずれの試験においても ADA 産生に伴う血漿中濃度の急速な低下が認められたが，ADA 陽性率は概ね低かった。これらの結果は，ヒトにおける ADA 陽性率について予測するものではない。

本薬の組織内分布試験は実施していないが，単回投与薬物動態試験で得られた V_{ss} の値から，本薬の組織移行性が低いことが推察されたため，本薬は主に血漿中及び血管の豊富な組織に血流を介して分布する可能性が示唆された。

本薬の代謝及び排泄に関する試験は実施していない。IgG 抗体は主にリソソーム内でタンパク質分解による異化を受け，その後体内から除去されるか再利用されるため，本薬も同様の代謝を受けると考えられる。また，一般的に，IgG 抗体は尿や胆汁中にはほとんど排出されず，異化により生成した小さなペプチドやアミノ酸は尿中に排泄されるか，内因性アミノ酸プールに加わる[2),3)]。本薬の体内からの排泄も他の IgG 抗体と同様であると考えられる。

本薬の胎児移行性及び乳汁中排泄試験は実施していないが，IgG の胎盤通過性は，器官形成期には低いが妊娠中期から増加し，妊娠後期に最大となること[4)]及び IgG は乳汁中に移行することが知られている[5)]。

本薬の薬物相互作用に関する試験は実施していないが，IgG のクリアランス経路は低分子薬剤のものとは異なるため，本薬が P450代謝酵素を介して他の薬剤と相互作用することはない[2)]と考えられる。また，本薬は CYP450発現量に影響を及ぼす体内のインターフェロン又はサイトカインの濃度に影響を及ぼさないことが確認されている（2.6.6.8.2）。

本薬を投与することによる血漿中 FIX 及び FX への影響を評価するため，本薬単回投与後の血漿中 FIX 及び FX 濃度測定を行ったが，ほとんど濃度変動はみられなかった。したがって，本薬投与による血漿中 FIX 及び FX 濃度の変化に伴う血液凝固系への影響はほとんどないものと考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は必要に応じ本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10:1093-5.

2) Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59.

3) Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.

4) Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights

into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86:328-344.

5) Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. Vaccine 2003;21:3374-6.

ヘムライブラ皮下注30 mg
ヘムライブラ皮下注60 mg
ヘムライブラ皮下注90 mg
ヘムライブラ皮下注105 mg
ヘムライブラ皮下注150 mg
（エミシズマブ（遺伝子組換え））

[インヒビターを保有する先天性血友病 A]

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.5 薬物動態試験概要表

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}7d}$	area under the plasma concentration-time curve from zero to 7 days	投与後7日までの AUC
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to extrapolated infinity	投与後無限大時間までの AUC
C_0	the initial concentration at time 0 calculated by extrapolation	初期血漿中濃度
CL	total clearance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
ECLIA	electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
F	bioavailability	生物学的利用率
IV	intravenous	静脈内投与
MRT	mean residence time	平均滞留時間
SC	subcutaneous	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態分布容積

目次

Page

2.6.5 薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
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 10
2.6.5.5 薬物動態試験：分布：組織分布 17
2.6.5.6 薬物動態試験：分布：蛋白結合 17
2.6.5.7 薬物動態試験：分布：妊婦又は授乳動物における試験 17
2.6.5.8 薬物動態試験：分布：その他の分布試験 17
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 17
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 17
2.6.5.11 薬物動態試験：代謝：推定代謝経路 18
2.6.5.12 薬物動態試験：酵素誘導及び阻害 18
2.6.5.13 薬物動態試験：尿・糞中排泄 18
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 18
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 18
2.6.5.16 その他の薬物動態試験 18

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

表 2.6.5.1-1　薬物動態試験一覧

Test Article: emicizumab

Type of Study	Test System	Method of Administration	Test Facility	Study No.	Location in CTD
Absorption: Single Dose	Cynomolgus monkey	IV, SC	[redacted]	ADM[redacted]-0070	4.2.2.2-1
Absorption: Repeated Doses	Cynomolgus monkey	IV	[redacted]	TOX[redacted]-0021 a)	4.2.3.2-4
	Cynomolgus monkey	SC	Chugai Pharmaceutical Co.Ltd	TOX[redacted]-0057 a)	4.2.3.2-2
	Cynomolgus monkey	SC	[redacted]	TOX[redacted]-0007 a)	4.2.3.2-3

IV=intravenous; SC=subcutaneous

a)Good Laboratory Practice study

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2-1　分析方法及びバリデーション試験結果

Analyte (Assay)	Species (Sample)	Dilution	Standard Curve Reporting Range (μg/mL)	Intra-Assay Accuracy (%Recovery)	Intra-Assay Precision (%CV)	Inter-Assay Accuracy (%Recovery)	Inter-Assay Precision (%CV)	Study No.	Location in CTD
emicizumab (ELISA)	Cynomolgus monkey (Plasma)	100-fold	0.01 – 0.4	− 8.1 – 18.2	0.7 – 2.6	− 4.1 – 7.3	2.9 – 7.8	TOX[redacted]-0021	4.2.2.1-1
ADA (ECLIA)	Cynomolgus monkey (Plasma)	10-fold	–	–	0.6 – 4.5	–	12.4 – 15.1	TOX[redacted]-0022	4.2.2.1-2
Factor IX (ECLIA)	Cynomolgus monkey (Plasma)	500-fold	2.00 – 128	− 16.3 – − 1.4	1.1 – 3.8	− 16.3 – 0.6	1.1 – 5.5	ADM[redacted]-0005	4.2.2.1-3
Factor X (ECLIA)	Cynomolgus monkey (Plasma)	500-fold	0.50 – 32.0	− 1.5 – 0.5	1.1 – 3.6	− 3.1 – 3.4	1.1 – 3.7	ADM[redacted]-0006	4.2.2.1-4

ADA=anti-drug antibody

ECLIA=electro-chemiluminescence immunoassay

ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

表 2.6.5.3-1　単回投与試験

被験物質	emicizumab
記載箇所	4.2.2.2-1
試験番号	ADM[redacted]-0070

Species:	Cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*)
Sex / Number of animals:	Male / 3
Feeding condition:	Fast
Formulation / Vehicle:	Solution / 20 mmol/L histidine-aspartate buffer containing 150 mmol/L arginine-aspartate and 0.5 mg/mL poloxamer 188, pH 6.0
Method of administration:	IV, SC
Dose:	IV: 6.0 mg/0.370 mL/kg, SC 0.060,0.60 and 6.0 mg/0.370 mL/kg
Sample:	Plasma
Sampling time:	IV: Pre-dose, 0.25, 2, 8, 24, 48, 72, 96 hours, 7, 14, 28, 42, 56, 70 and 84 days SC: Pre-dose, 2, 8, 24, 48, 72, 96 hours, 7, 14, 28, 42, 56, 70 and 84 days
Analytical method:	emicizumab: ELISA, ADA: ECLIA, ELISA Factor IX and X: ECLIA

表 2.6.5.*3-1　単回投与試験（続）

PK parameter of emicizumab

(a) Intravenous administration

Dose (mg/kg)	C_0 (μg/mL)	$t_{1/2}$ (d)	$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg·d/mL)	AUC_{inf} (μg·d/mL)	CL (mL/d/kg)	V_{ss} (mL/kg)	MRT (d)
6.0	148 ± 15 (142)	15.0 ± 7.6 (19.4)	471 ± 67 (437)	1460 ± 290 (1630)	4.22 ± 0.93 (3.69)	82.3 ± 27.7 (98.1)	20.9 ± 9.9 (26.6)

(b) Subcutaneous administration

Dose (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (d)	$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg·d/mL)	AUC_{inf} (μg·d/mL)	T_{max} (d)	F* (%)	MRT (d)
0.060	0.594 ± 0.046 (0.602)	20.7 ± 10.3 (26.5)	3.46 ± 0.19 (3.55)	22.8 ± 5.3 (24.6)	3.33 ± 1.15 (3.00)	–	33.8 ± 8.9 (38.5)
0.60	5.10 ± 0.21	24.7 ± 8.1	28.6 ± 1.6	189 ± 45	5.00 ± 1.73	–	35.9 ± 10.2
6.0	45.7 ± 5.2	23.6 ± 3.2	249 ± 17	1670 ± 140	5.33 ± 2.89	102.3	35.9 ± 2.4

Data are expressed as the mean ± SD of three animals.

* The mean bioavailability

Value of the parentheses is the mean of two animals except one ADA-positive animal.

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.5.*3-1 単回投与試験（続）

Factor IX concentration

(a) Intravenous administration

Dose		Blood coagulation factor IX (μg/mL)														
(mg/kg)	Time	Pre	0.25 h	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h	96 h	7 d	14 d	28 d	42 d	56 d	70 d	84 d
6.0	Mean	4.23	3.90	4.15	4.16	5.00	5.18	4.82	4.47	3.98	3.86	3.90	3.87	3.90	3.97	4.21
	SD	0.42	0.64	0.42	0.56	0.98	1.01	0.91	0.69	0.33	0.22	0.34	0.47	0.40	0.59	0.39

(b) Subcutaneous administration

Dose		Blood coagulation factor IX (μg/mL)													
(mg/kg)	Time	Pre	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h	96 h	7 d	14 d	28 d	42 d	56 d	70 d	84 d
0.060	Mean	6.97	5.13	5.38	6.46	5.94	6.23	6.10	5.28	4.70	4.51	4.62	5.36	5.71	5.39
	SD	3.32	0.97	1.03	1.57	1.41	1.60	1.76	1.71	0.83	0.42	0.70	0.81	0.35	0.87
0.60	Mean	4.20	4.62	4.21	5.05	4.83	4.56	4.07	3.82	4.18	3.57	4.44	4.32	4.46	4.63
	SD	1.57	1.22	1.48	2.00	1.71	1.42	1.37	1.04	0.74	1.08	1.03	0.66	0.78	0.22
6.0	Mean	4.40	4.99	5.18	6.06	6.42	6.16	6.45	5.26	5.07	4.40	4.96	5.02	4.95	5.24
	SD	1.26	1.43	2.20	2.23	1.59	1.72	2.27	2.37	2.64	2.63	2.44	2.01	2.36	2.35

Data are expressed as the mean ± SD of three animals.

Overall mean ± SD at pre-dose: 4.95 ± 2.06 μg/mL (n=12)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.5.*3-1 単回投与試験（続）

Factor X concentration

(a) Intravenous administration

Dose		Blood coagulation factor X (μg/mL)														
(mg/kg)	Time	Pre	0.25 h	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h	96 h	7 d	14 d	28 d	42 d	56 d	70 d	84 d
6.0	Mean	7.28	6.21	6.43	6.57	7.83	8.08	7.51	7.17	6.84	7.22	6.68	5.22	5.39	5.35	5.49
	SD	1.08	0.15	0.74	0.60	0.86	1.00	0.97	0.99	0.96	1.41	0.47	0.55	0.60	0.54	0.93

(b) Subcutaneous administration

Dose		Blood coagulation factor X (μg/mL)													
(mg/kg)	Time	Pre	2 h	8 h	24 h	48 h	72 h	96 h	7 d	14 d	28 d	42 d	56 d	70 d	84 d
0.060	Mean	8.84	7.25	8.08	9.00	8.04	8.68	8.83	7.76	7.44	7.37	5.92	6.60	6.97	6.55
	SD	0.79	0.98	1.23	2.00	1.12	2.74	3.21	2.99	1.62	1.46	0.34	0.06	0.57	0.35
0.60	Mean	5.30	5.36	5.01	5.75	5.51	5.27	4.72	4.80	5.39	4.51	4.98	4.83	5.08	5.23
	SD	0.84	0.34	0.85	0.94	0.59	0.72	1.33	1.16	0.47	0.52	0.41	0.16	0.10	0.67
6.0	Mean	7.12	6.87	6.66	7.47	7.65	7.56	7.94	7.15	7.26	6.55	6.29	6.49	6.50	6.52
	SD	1.99	1.93	2.20	2.32	2.16	2.36	3.00	2.73	3.50	3.77	3.09	2.17	2.52	2.75

Data are expressed as the mean ± SD of three animals.

Overall mean ± SD at pre-dose: 7.14 ± 1.70 μg/mL (n=12)

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

表 2.6.5.4-1　4週間反復投与試験

被験物質　emicizumab
記載箇所　4.2.3.2-4
試験番号　TOX[redacted]-0021

Species / Strain:	Cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*)
Sex / Number of animals:	Male / 3 or 5, Female / 3 or 5
Feeding condition:	A diet was provided after dosing at the dosing day
Formulation/ Vehicle:	Solution / 20 mmol/L histidine-aspartate buffer containing 150 mmol/L arginine-aspartate and 0.5 mg/mL poloxamer 188, pH 6.0
Method of administration:	IV
Dose:	10, 30, and 100 mg/1.22 mL/kg/week (total 5 times)
Sample:	Plasma
Sampling time:	1st dose: 2, 24, 72 and 168 hours, 3rd dose: pre-dose, 4th dose: pre-dose, 2, 24, 72 and 168 hours, 5th dose (recovery period,100 mg/kg in both sexes, n=2): 7, 14 and 28 days
Analytical method:	emicizumab: ELISA, ADA: ECLIA, ELISA

表 2.6.5.*4-1　4週間反復投与試験（続）

TK parameters

TK parameter	Sex	Dose (mg/kg/week)					
		10 (n=3)		30 (n=3)		100 (n=5)	
		1st dose	4th dose	1st dose	4th dose	1st dose	4th dose
C_0 (μg/mL)	Male	210 ± 24	406 ± 56	702 ± 17	1430 ± 230	2270 ± 220	3550 ± 460
	Female	267 ± 27	453 ± 37	726 ± 32	1270 ± 100	2160 ± 300	3560 ± 510
$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg•d/mL)	Male	688 ± 43	1810 ± 250	2250 ± 180	5140 ± 420	7400 ± 840	14400 ± 2900
	Female	866 ± 51	1980 ± 210	2620 ± 260	5520 ± 640	8120 ± 730	16400 ± 3000
AUC_{inf} (μg•d/mL)	Male	1270 ± 180	4850 ± 1770	4020 ± 190	10700 ± 4200	13500 ± 2400	33900 ± 14300
	Female	1580 ± 60	5330 ± 1350	5120 ± 580	18000 ± 4200	19500 ± 4100	47900 ± 12200

Trough value of plasma concentration of emicizumab (μg/mL)

Sex	Dose (mg/kg/week)	n	1st dose	2nd dose	3rd dose	4th dose
Male	10	3	79.1 ± 8.9	139 ± 14	169 ± 46	199 ± 49
	30	3	252 ± 10	517 ± 67	577 ± 19	466 ± 143
	100	5	798 ± 142	1380 ± 160	1460 ± 280	1460 ± 520
Female	10	3	79.6 ± 4.0	140 ± 25	193 ± 29	218 ± 34
	30	3	248 ± 22	427 ± 30	491 ± 33	631 ± 76
	100	5	852 ± 82	1470 ± 90	1670 ± 390	1870 ± 370

Data are expressed as the mean ± SD of three or five animals.

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.5.4-2　13週間反復投与試験

被験物質　emicizumab
記載箇所　4.2.3.2-2
試験番号　TOX[redacted]-0057

Species / Strain:	Cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*)
Sex / Number of animals:	Male / 5, Female / 5
Feeding condition:	Fast
Formulation/ Vehicle:	Solution / 20 mmol/L histidine-aspartate buffer containing 150 mmol/L arginine-aspartate and 0.5 mg/mL poloxamer 188, pH 6.0
Method of administration:	SC
Dose:	1, 6, and 30 mg/0.37 mL/kg/week (total 14 times)
Sample:	Plasma
Sampling time:	1st, 6th and 13th dose: pre-dose (except for 1st dose), 1, 3, 4 and 7 days, 4th, 9th and 11th dose: pre-dose, 14th dose (last dose) : 7, 21, 35, 49, 63, 77 and 91 days
Analytical method:	emicizumab: ELISA, ADA: ECLIA, ELISA

表 2.6.5.*4-2　13週間反復投与試験（続）

TK parameters

TK parameter	Sex	Dose (mg/kg/week)								
		1			6			30		
		1st dose	6th dose	13th dose	1st dose	6th dose	13th dose	1st dose	6th dose	13th dose
T_{max} (d)	Male	3.4 ± 2.2	2.8 ± 1.3*1	1.0 ± 0.0*2	2.2 ± 1.1	1.7 ± 1.2*2	1.7 ± 1.2*2	3.0 ± 0.0	3.4 ± 2.2	1.6 ± 1.3
	Female	5.3 ± 2.1#	2.8 ± 1.3#	1.7 ± 1.2#*1	2.6 ± 0.9	3.0 ± 0.0*1	2.0 ± 1.2*1	3.2 ± 0.4	2.6 ± 1.5	1.4 ± 0.9
C_{max} (μg/mL)	Male	10.2 ± 0.9	35.3 ± 3.5*1	40.7 ± 2.2*2	55.0 ± 8.0	208 ± 34*2	211 ± 42*2	295 ± 28	913 ± 128	1200 ± 290
	Female	9.98 ± 1.00#	35.2 ± 5.8#	41.6 ± 5.9#*1	55.6 ± 7.5	208 ± 12*1	264 ± 13*1	275 ± 44	813 ± 120	1070 ± 210
$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg•d/mL)	Male	61.2 ± 7.0	224 ± 15*1	267 ± 7*2	333 ± 49	1310 ± 140*2	1310 ± 310*2	1720 ± 170	6000 ± 930	7360 ± 1600
	Female	56.8 ± 7.0#	224 ± 29#	242 ± 36#*1	334 ± 37	1320 ± 70*1	1690 ± 80*1	1600 ± 160	5130 ± 710	6570 ± 1090

Trough value of plasma concentration of emicizumab (μg/mL)

Sex	Dose (mg/kg/week)	1st dose	3rd dose	5th dose	6th dose	8th dose	10th dose	12th dose	13th dose
Male	1	9.42 ± 1.14	19.5 ± 1.2	29.1 ± 2.5*1	30.7 ± 2.8*1	30.5 ± 0.8*1	31.2 ± 1.2*1	37.3 ± 2.6*2	35.7 ± 1.2*2
Female		9.44 ± 1.45#	19.0 ± 2.8#	30.6 ± 5.7#	28.8 ± 4.8#	27.6 ± 6.3#	27.6 ± 5.3#	28.4 ± 8.3#*1	29.8 ± 7.1#*1
Male	6	49.4 ± 7.2	109 ± 5*2	163 ± 18*2	162 ± 8*2	150 ± 37*2	144 ± 47*2	159 ± 36*2	169 ± 55*2
Female		48.8 ± 6.7	112 ± 29	167 ± 7*1	164 ± 17*1	173 ± 20*1	188 ± 9*1	235 ± 18*1	223 ± 15*1
Male	30	260 ± 26	496 ± 67	773 ± 139	810 ± 191	725 ± 156	766 ± 175	924 ± 208	893 ± 203
Female		229 ± 13	428 ± 39	623 ± 119	634 ± 109	554 ± 100	660 ± 124	838 ± 134	822 ± 130

Data are expressed as the mean ± SD of five animals.

One animal was excluded from calculation of mean and SD of determined concentrations and toxicokinetic parameters since this animal was prematurely sacrificed on the day after the 7th dosing.

*1 Except for one ADA-positive animal

*2 Except for two ADA-positive animals

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.5.4-3　26週間反復投与試験

被験物質　emicizumab
記載箇所　4.2.3.2-3
試験番号　TOX[redacted]-0007

Species / Strain:	Cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*)
Sex / Number of animals:	Male / 5, Female / 5
Feeding condition:	A diet was provided after dosing at the dosing day
Formulation/ Vehicle:	Solution / 20 mmol/L histidine-aspartate buffer containing 150 mmol/L arginine-aspartate and 0.5 mg/mL poloxamer 188, pH 6.0
Method of administration:	SC
Dose:	1, 6, and 30 mg/0.37 mL/kg/week (total 27 times)
Sample:	Plasma
Sampling time:	1st, 13th and 26th dose: pre-dose (except for 1st dose), 1, 3, 4 and 7 days, 3rd,7th and 21st dose: pre-dose, 27th dose (recovery period, each dose in both sexes, n=2): 7, 35, 63 and 91 days
Analytical method:	emicizumab: ELISA, ADA: ECLIA, ELISA

表 2.6.5.*4-3　26週間反復投与試験（続）

TK parameters

TK parameter	Sex	Dose (mg/kg/week)								
		1			6			30		
		1st dose	13th dose	26th dose	1st dose	13th dose	26th dose	1st dose	13th dose	26th dose
T_{max} (d)	Male	3.6 ± 0.5	1.0 ± 0.0*1	2.8 ± 1.3*1	2.8 ± 1.1	1.5 ± 1.0*1	2.8 ± 1.3#	1.8 ± 1.1	1.0 ± 0.0*1	3.3 ± 1.5*1
	Female	3.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0*2	1.0 ± 0.0*2	3.2 ± 0.4	1.5 ± 1.0*1	2.3 ± 1.5*1	4.2 ± 1.6	1.8 ± 1.1	1.6 ± 1.3
C_{max} (μg/mL)	Male	10.1 ± 0.4	44.2 ± 4.1*1	52.0 ± 5.6*1	59.7 ± 12.0	315 ± 43*1	358 ± 89#	288 ± 40	1200 ± 250*1	1340 ± 240*1
	Female	10.4 ± 1.0	38.8 ± 7.0*2	48.2 ± 16.4*2	54.4 ± 6.1	196 ± 27*1	262 ± 31*1	307 ± 34	1240 ± 190	1370 ± 310
$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg•d/mL)	Male	58.3 ± 3.2	280 ± 23*1	339 ± 34*1	352 ± 62	1990 ± 350*1	2360 ± 650#	1690 ± 230	7560 ± 1290*1	8680 ± 1540*1
	Female	61.8 ± 5.8	253 ± 48*2	284 ± 78*2	313 ± 38	1290 ± 180*1	1670 ± 220*1	1770 ± 170	7970 ± 1510	8830 ± 1910

Trough value of plasma concentration of emicizumab (μg/mL)

Sex	Dose (mg/kg/week)	1st dose	2nd dose	6th dose	12th dose	13th dose	20th dose	25th dose	26th dose
Male	1	8.12 ± 0.58	16.9 ± 2.3	27.8 ± 3.6	35.4 ± 4.2*1	36.1 ± 1.9*1	28.9 ± 2.2*1	45.4 ± 6.3*1	43.5 ± 3.6*1
Female		9.23 ± 1.34	16.1 ± 2.1	29.2 ± 4.7*1	30.9 ± 5.4*2	33.3 ± 7.3*2	27.7 ± 9.0*2	36.8 ± 9.6*2	35.1 ± 9.6*2
Male	6	52.0 ± 6.9	96.1 ± 9.3*1	204 ± 27*1	265 ± 50*1	253 ± 53*1	233 ± 38*1	321 ± 92#	307 ± 94#
Female		43.8 ± 6.6	90.8 ± 9.3	157 ± 28*1	171 ± 31*1	172 ± 25*1	200 ± 44*1	228 ± 22*1	212 ± 33*1
Male	30	234 ± 26	378 ± 71	667 ± 210*1	974 ± 223*1	961 ± 118*1	767 ± 146*1	1160 ± 210*1	1070 ± 190*1
Female		264 ± 45	454 ± 41	766 ± 148	1050 ± 220	1040 ± 250	792 ± 197	1170 ± 320	1100 ± 210

Data are expressed as the mean ± SD of five animals.

One animal was excluded from calculation of mean and SD of determined concentrations and toxicokinetic parameters since this animal was prematurely sacrificed on the day after 22nd dosing and this animal was ADA-positive after 2nd dose.

*1 Except for one ADA-positive animal

*2 Except for two ADA-positive animals

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.5.*4-3　26週間反復投与試験（続）

$t_{1/2}$ after 27 doses during recovery phase

Sex	Dose (mg/kg/week)	n	$t_{1/2}$ (d)
Male	1	2	24.1*, NA*
Female		2	15.7, NA
Male	6	2	30.8, 21.1
Female		2	15.7*, 17.4*
Male	30	2	21.9, 17.9
Female		2	25.2, 15.3*

*: ADA-positive animal

NA: not applicable

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.5.5　薬物動態試験：分布：組織分布

該当なし

2.6.5.6　薬物動態試験：分布：蛋白結合

該当なし

2.6.5.7　薬物動態試験：分布：妊婦又は授乳動物における試験

該当なし

2.6.5.8　薬物動態試験：分布：その他の分布試験

該当なし

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当なし

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当なし

2.6.5.11　薬物動態試験：代謝：推定代謝経路

該当なし

2.6.5.12　薬物動態試験：酵素誘導及び阻害

該当なし

2.6.5.13　薬物動態試験：尿・糞中排泄

該当なし

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

該当なし

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし

2.6.5.16　その他の薬物動態試験

該当なし