KRN23

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

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
$1,25(OH)_2D$	1,25-dihydroxy vitamin D（1,25-ジヒドロキシビタミン D）
Ca	カルシウム
ENS	Epidermal nevus syndrome（表皮母斑症候群）
ePPND	Enhanced pre- and post-natal developmental study（拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験）
FGF23	Fibroblast growth factor 23（線維芽細胞増殖因子 23）
GD	Gestational day（妊娠からの日数）
HRP	Horseradish peroxidase（西洋わさびペルオキシダーゼ）
LD	Lactational day（授乳からの日数）
NZW	New Zealand White（ニュージーランドホワイト）
PD	Pharmacodynamics（薬力学）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PND	Postnatal day（出生後日数）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
SPR	Surface plasmon resonance（表面プラズモン共鳴）
TIO	Tumor induced osteomalacia（腫瘍性骨軟化症）
XLH	X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia（X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症）

用語の定義

用語	定義
AUC_{0-t}	投与後 t 時間までの血清中薬物濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血清中薬物濃度―時間曲線下面積
AUC_{0-336h}	投与後 336 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/F	みかけの全身クリアランス
CL_{ss}/F	定常状態におけるみかけの全身クリアランス
ELISA	固相酵素結合免疫測定法
F	生物学的利用率
LLOQ	定量下限
MRT	平均滞留時間
$t_{1/2}$	血清中消失半減期
t_{max}	最高血清中薬物濃度到達時間
V_{ss}	定常状態における分布容積
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 薬物動態の概要 5
1 まとめ 5
1.1 単回投与薬物動態試験 6
1.2 反復投与薬物動態試験 7
2 解析法 9
2.1 被験物質 9
2.1.1 ニュージーランドホワイトウサギ血清中 KRN23 濃度測定及び安定性（試験番号 [redacted]）評価資料 4.2.2.1-1、評価資料 4.2.2.1-2 9
2.1.2 カニクイザル血清中 KRN23 濃度測定及び安定性（試験番号 [redacted]-176、[redacted]）評価資料 4.2.2.1-3、評価資料 4.2.2.1-4 9
2.2 抗 KRN23 抗体 10
2.2.1 陽性対照 10
2.2.2 ニュージーランドホワイトウサギ血清における抗 KRN23 抗体の測定（試験番号 [redacted]）参考資料 4.2.2.1-5 10
2.2.3 カニクイザル血清における抗 KRN23 抗体の測定（試験番号 [redacted]-011、[redacted]178）評価資料 4.2.2.1-6、評価資料 4.2.2.1-7 11
3 吸収 12
3.1 単回投与薬物動態試験 12
3.1.1 雌雄ウサギにおける KRN23 単回静脈内投与毒性試験（試験番号 [redacted]-086）評価資料 4.2.3.1-1 12
3.1.2 幼若カニクイザルにおける KRN23 単回静脈内投与薬理試験（試験番号 [redacted]021）評価資料 4.2.1.1-14 13
3.1.3 カニクイザルにおける KRN23 単回静脈内／皮下投与薬物動態及び薬力学試験（試験番号 [redacted]-022）評価資料 4.2.1.1-13 14
3.2 反復投与薬物動態試験 15
3.2.1 ウサギにおける KRN23（0.03、0.3 及び 3 mg/kg）の反復投与薬物動態試験（試験番号 [redacted]-076、[redacted]）参考資料 4.2.3.2-1、参考資料 4.2.3.2-2 15
3.2.2 カニクイザルにおける KRN23 の 14 週間間歇静脈内投与毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 6 週間回復性試験における薬物動態プロファイル（試験番号 [redacted]-185）評価資料 4.2.3.2-3 18
3.2.3 KRN23 の薬物動態プロファイル（静脈内及び皮下）：成熟カニクイザルにおける 40 週間反復投与毒性試験（試験番号 [redacted]-044）評価資料 4.2.3.2-4 20
3.2.4 KRN23 の薬物動態プロファイル（静脈内及び皮下）：幼若カニクイザルにおける 40 週間反復投与毒性試験（試験番号 [redacted]020）評価資料 4.2.3.2-5 22

3.2.5 KRN23 の薬物動態プロファイル（皮下）：成熟及び幼若カニクイザルにおける 13 週間反復投与薬物動態及び薬力学試験（試験番号 [redacted]-116）評価資料 4.2.1.1-15 23
3.2.6 KRN23 の薬物動態プロファイル（静脈内）：妊娠カニクイザル並びにその胎児及び出生児における反復投与試験（試験番号 [redacted]-043）評価資料 4.2.3.5.3-1 24
4 分布 26
5 代謝（動物種間比較） 26
6 排泄 26
7 薬物動態学的薬物相互作用 26
8 その他の薬物動態試験 26
9 考察及び結果 26

2.6.4 薬物動態の概要

1 まとめ

KRN23 は、X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLH）、腫瘍性骨軟化症（TIO）及び表皮母斑症候群（ENS）等の高濃度の線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）に関連した低リン血症性くる病・骨軟化症の治療のために開発された、FGF23 に対する遺伝子組換えヒト型免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体である。FGF23 はリンの恒常性における重要な生理学的調節因子であり、カルシウム（Ca）代謝の調節因子としても知られている副甲状腺ホルモン（PTH）及び 1,25-ジヒドロキシビタミン D（1,25(OH)$_2$D）と比較して、リンの調節においてより特異的かつ中心的な作用を示す因子と認知されている（FGF23 に関する更なる検討に関しては 2.6.1 を参照）。KRN23 の薬物動態試験内容は、非臨床試験計画の 2.4-4 項にも示されている。

表 1-1 に示したように、ウサギ及びカニクイザルに KRN23 を静脈内又は皮下に単回及び反復投与し、薬物動態を評価した。試験には、雌雄の成熟ウサギ、雌雄の幼若及び成熟カニクイザル、並びに妊娠カニクイザルを用いた。これらの試験では、トキシコキネティクス試験、薬物動態（PK）／薬力学（PD）試験及び PK 試験が実施された。

表 1-1 薬物動態試験の要約

試験の表題	試験番号	KRN23 ロット番号	GLP
単回投与薬物動態試験			
A Single Intravenous Dose Toxicity Study of KRN23 in Male and Female Rabbits	[redacted]-086	[redacted]	適用
A Single Intravenous Dose Pharmacology Study of KRN23 in Juvenile Cynomolgus Monkeys	[redacted]-021	[redacted]	非適用
A Single Intravenous/Subcutaneous Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of KRN23 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]-022	[redacted]	適用
反復投与薬物動態試験			
A 14-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous Dose Toxicity Study of KRN23 in Rabbits	[redacted]-076	[redacted]	非適用
14-Week Intermittent Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with a 6-Week Recovery	[redacted]-185	[redacted]	適用
A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery	[redacted]-044	[redacted]	適用
A 40-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Intravenous/Subcutaneous Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with KRN23 in Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery	[redacted]-020	[redacted]	適用
A 13-Week Intermittent (Once Every 2 Weeks) Subcutaneous Dose Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study with KRN23 in Adult and Juvenile Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery	[redacted]-116	[redacted]	適用

表 1-1 薬物動態試験の要約（続き）

試験の表題	試験番号	KRN23 ロット番号	GLP
反復投与薬物動態試験（トキシコキネティクス：生殖毒性）			
A study for effects of KRN23 on embryo-fetal and pre- and postnatal development when administered once every two weeks by intravenous injection to pregnant cynomolgus monkeys (enhanced design)	[redacted]-043	[redacted]	適用

1.1 単回投与薬物動態試験

単回静脈内又は皮下投与後の KRN23 の薬物動態をウサギ及びカニクイザルを用いて評価した。KRN23 の単回投与における薬物動態パラメータの要約を表 1.1-1 に示す。

表 1.1-1 KRN23 の単回投与における薬物動態パラメータの要約

単回投与試験														
試験番号：	[redacted]-086			[redacted]-021					[redacted]-022					
動物種	NZW ウサギ			カニクイザル					カニクイザル					
マトリックス	血清			血清					血清					
投与経路	静脈内			静脈内 [a]					静脈内 [a] 又は皮下 [a]					
用量 (mg/kg)	0.03	0.3	3	0.001	0.003	0.01	0.03	0.1	0.03 IV	0.3 IV	3 IV	0.03 SC	0.3 SC	3 SC
C_{max} 又は C_0 [b] (μg/mL)	M：0.770 F：0.857	M：10.5 F：9.14	M：88.5 F：81.4	ND	0.0872	0.344	1.15	3.18	1.39	11.4	83.3	0.516	4.61	30.9
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	M 127 F 52	M 984 F 785	M 6792 F 4645	ND	11.7	27.9	94.5	484	233	1570	13700	201	2150	10800
$t_{1/2}$(h)	NC			ND	103	102	115	172	186	172	216	219	310	259
CL[c](mL/h/kg)	NC			ND	0.674	0.396	0.337	0.219	0.135	0.199	0.222	0.156	0.148	0.279
V[d](mL/kg)	NC			ND	41.1	49.6	44.7	46.8	37.0	49.1	73.9	46.8	63.6	104

M：雄
F：雌
ND：検出不能
NC：算出せず
NZW：ニュージーランドホワイト
a：雄のみ試験
b：[redacted]-086 試験では、投与終了直後の平均濃度を C_0 とした。
c：皮下投与では CL/F
d：静脈内投与では V_{ss}、皮下投与では V_z/F

雌雄ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギに 0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血清中 KRN23 の薬物動態を評価した（3.1.1 項）。C_0 及び $AUC_{0-\infty}$は、投与量に応じて増加した。

雄性幼若カニクイザルに 0.001、0.003、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血清中 KRN23 の薬物動態を評価した（3.1.2 項）。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は 0.01～0.1 mg/kg の範囲で投与量に応じて増加し、$t_{1/2}$ は 102～172 時間であった。

雄性成熟カニクイザルに 0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で静脈内又は皮下に単回投与したときの血清中 KRN23 の薬物動態を評価した（3.1.3 項）。いずれの投与経路においても、C_{max} 及

び $AUC_{0-\infty}$は 0.03～3 mg/kg の範囲で投与量に応じて増加した。両投与経路の $AUC_{0-\infty}$は、同用量間で同程度であった。皮下投与時の t_{max}は 60～96 時間であった。$t_{1/2}$は 172～310 時間であり、いずれの投与経路においても、用量間で顕著な差はなかった。

1.2 反復投与薬物動態試験

静脈内又は皮下に反復投与後の KRN23 の薬物動態をウサギ及びカニクイザル（成熟、幼若及び妊娠）を用いて評価した。KRN23 の反復投与における薬物動態パラメータの要約を表 1.2-1 に示す。

表 1.2-1 KRN23 の反復投与における薬物動態パラメータの要約

7 回目投与後の PK パラメータ									
試験番号：	[redacted]-076 ([redacted])			[redacted]-185				[redacted]-116	
動物種	NZW ウサギ			カニクイザル				カニクイザル	
マトリックス	血清			血清				血清	
投与経路	静脈内 2 週間に 1 回、14 週間			静脈内 2 週間に 1 回、14 週間				皮下 2 週間に 1 回、13 週間	
用量 (mg/kg)	0.03	0.3	3	0.03	0.3	3	30	1（成熟）	1（幼若）
C_{max} (μg/mL)	M 1.24 F 1.17	M 12.5 F 11.3	M 113 F 109	M 1.83 F 1.29	M 17.3 F 19.3	M 198 F 176	M 1658 F 1563	M 27.0 F 31.3	M 31.5 F 26.1
AUC[a] (μg·h/mL)	M 112 F 111	M 1310 F 1230	M 14000 F 9750	M 226 F 142	M 2319 F 2601	M 26663 F 24955	M 215835 F 228007	M 6870 F 8150	M 7720 F 6500
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	M 208 F 188	M 268 F 252	M 228 F 231	M 256 F 285	M 353 F 360	M 288 F 269
CL[b] (mL/h/kg)	NC	NC	NC	M 0.136 F 0.214	M 0.134 F 0.151	M 0.120 F 0.130	M 0.143 F 0.144	M 0.147 F 0.131	M 0.131 F 0.162
V[c] (mL/kg)	NC	NC	NC	M 40.6 F 51.7	M 49.1 F 39.2	M 36.3 F 40.8	M 47.9 F 55.1	M 74.5 F 62.5	M 54.0 F 58.8

M：雄
F：雌
NC：算出せず
NZW：ニュージーランドホワイト
a：[redacted]-076 では AUC_{0-336h}、[redacted]-185 及び[redacted]116 では AUC_{0-t}
b：[redacted]-116 では $CL_{ss\ 0-336h}/F$
c：[redacted]-185 では V_{ss}、[redacted]-116 では $V_{z\ 0-336h}/F$

20 回目投与後の PK パラメータ									
試験番号：	[redacted]-044					[redacted]-020			
動物種	カニクイザル（成熟）					カニクイザル（幼若）			
マトリックス	血清					血清			
投与経路	静脈内又は皮下 2 週間に 1 回、40 週間					静脈内又は皮下 2 週間に 1 回、40 週間			
用量 (mg/kg)	0.03 IV	0.3 IV	3 IV	30 IV	30 SC	0.03 IV	0.3 IV	3 IV	3 SC
C_{max} (μg/mL)	NT	NT	NT	NT	M 432 F 721	NT	NT	NT	M 84.7 F 68.9
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	M 376 F 298	M 2300 F 2910	M 33000 F 23200	M 137000 F 190000	M 106000 F 175000	M 134 F 165	M 1910 F 1830	M 23400 F 23100	M 20700 F 16300
t_{max} (h)	NA	NA	NA	NA	M 72.0 F 66.0	NA	NA	NA	M 58.3 F 48.0

M：雄
F：雌
NT：測定せず
NA：適応外

NZW ウサギを用いた 14 週間反復静脈内投与毒性試験では、KRN23 を 0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回投与した結果、雌雄ウサギのいずれにおいても初回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は投与量に応じて増加した（3.2.1 項）。7 回目投与後のすべての薬物動態パラメータで、雌雄間に顕著な差は認められなかった。反復静脈内投与期間中、KRN23 の血清中濃度推移に明らかな変化は認められず、いずれの薬物動態パラメータにおいても雌雄間に明らかな差はみられなかった。この試験では、抗 KRN23 抗体は検出されなかった。

成熟カニクイザルを用いた 14 週間反復静脈内投与毒性試験では、KRN23 を 0.03、0.3、3 及び 30 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回投与した結果、初回投与後の $AUC_{0-\infty}$は用量に応じて増加し、その他の薬物動態パラメータには用量間で明らかな差が認められなかったことから、初回投与後の KRN23 の薬物動態は、0.03～30 mg/kg の範囲で線形であることが示された（3.2.2 項）。初回投与後の $AUC_{0-\infty}$及び最終投与後の AUC_{0-t}並びに C_{max}は初回と最終投与後で同程度であったことから、0.03～30 mg/kg の範囲では顕著な蓄積は認められなかった。V_{ss}は、サルの血清量とほぼ同じであったことから、静脈内投与後の KRN23 は主に血清に分布することが示された。雌雄間の薬物動態パラメータにも明らかな差は認められなかった。抗 KRN23 抗体は 3 mg/kg 投与群の 2 匹で検出され、これらの個体では KRN23 の血清中濃度が低下した。

成熟カニクイザルを用いた 40 週間反復投与毒性試験では、KRN23 を 0.03、0.3、3 及び 30 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、40 週間（計 20 回）静脈内又は皮下投与した結果、KRN23 の曝露量は投与量に応じて増加し、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった（3.2.3 項）。薬物動態パラメータに、明らかな性差は認められなかった。抗 KRN23 抗体が 30 mg/kg 静脈内投与群の雄 1 匹で検出された。この個体では、最終投与後の KRN23 の曝露量が、この群の他の個体と比較して明らかに低下した。

幼若カニクイザルに対し KRN23 を 0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、40 週間（計 20 回）静脈内又は皮下投与する試験を実施した（3.2.4 項）。KRN23 の曝露量は投与量に応じて増加した。3 mg/kg 投与群での 7 回目及び 20 回目投与における AUC は、静脈内投与群と皮下投与群で同程度であった。いずれの薬物動態パラメータにおいても、明らかな性差は認められなかった。抗 KRN23 抗体はいずれの個体においても検出されなかった。

成熟及び幼若カニクイザルに対し KRN23 を 1.0 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、13 週間（計 7 回）皮下投与する薬物動態／薬力学試験を実施した（3.2.5 項）。反復投与後、$t_{1/2}$、CL/F 又は CL_{ss}/F 及び V_z/F に明らかな変化はみられなかった。KRN23 の曝露量は、3 回目投与以降定常状態に達すると考えられた。

初回投与後の $AUC_{0-\infty}$及び 7 回目投与時の AUC_{0-t}はほぼ同じであったことから、反復投与による薬物動態プロファイルに明らかな差は認められなかった。KRN23 の薬物動態パラメータは、幼若動物と成熟動物間又は雌雄間で明らかな差は認められなかった。抗 KRN23 抗体はいずれの個体においても検出されなかった。

拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（ePPND）では、KRN23 反復静脈内投与後の母動物、胎児及び出生児における血清中 KRN23 の薬物動態を評価した（3.2.6 項）。妊娠カニクイザルに、KRN23 を 0.3、3、又は 30 mg/kg の用量で、妊娠からの日数（GD）20 日から出産まで 2 週間に 1 回投与した（雌 20～28 匹／群）。母動物における KRN23 の曝露量は投与量に応じて増加した。9 回目投与後の AUC_{0-t}は、初回投与後の $AUC_{0-\infty}$とほぼ同じであったことから、反復投与における薬物動態プロファイルに明らかな差は認められなかった。いずれの母動物においても、妊娠中に抗 KRN23 抗体は認められなかったが、授乳中に 2 匹で抗 KRN23 抗

体が検出された。GD 133 の胎児の KRN23 の血清中濃度は、母動物の約 0.25 倍であった。出生後日数（PND）5 日の出生児における KRN23 の血清中濃度は投与量に応じて増加し、出生後は 15.2～21.3 日の $t_{1/2}$ で消失した。この期間中の出生児における血清中 KRN23 濃度は、母動物の約 0.7～3.8 倍であった。抗 KRN23 抗体はいずれの胎児及び出生児においても検出されなかった。

2 解析法

2.1 被験物質

協和発酵キリン株式会社が提供した KRN23 を使用した。

2.1.1 ニュージーランドホワイトウサギ血清中 KRN23 濃度測定及び安定性（試験番号[redacted]）評価資料 4.2.2.1-1、評価資料 4.2.2.1-2

NZW ウサギ血清中 KRN23 濃度測定は、2 種類の抗 KRN23 抗体を使用する化学発光免疫測定法を用いた。この測定では、96 穴マイクロプレートのウェルに固相化された抗 KRN23 イディオタイプ抗体 84-2 により KRN23 を捕捉し、ビオチン標識抗 KRN23 抗体 132-5 で反応後、更にストレプトアビジン-アルカリホスファターゼを添加して検出した。その後、化学発光基質（CDP-Star 1,2-ジオキセタン）と反応させ、化学発光強度を測定した。

ウサギ血清中 KRN23 は、以下の条件下：1）凍結融解 3 回、2）室温 24 時間保管、3）−20°C2 週間保管、及び 4）−80°C3 ヵ月間保管で安定であることが確認された。

2.1.2 カニクイザル血清中 KRN23 濃度測定及び安定性（試験番号[redacted]-176、[redacted]）評価資料 4.2.2.1-3、評価資料 4.2.2.1-4

カニクイザル血清中 KRN23 濃度は、2 種類の抗 KRN23 抗体を使用する化学発光免疫測定法を用いた。この測定では、96 穴マイクロプレートのウェルに固相化された抗 KRN23 イディオタイプ抗体 84-2 により KRN23 を捕捉し、ビオチン標識抗 KRN23 抗体 132-5 で反応後、更にストレプトアビジン-アルカリホスファターゼを添加し検出する方法（[redacted]-176）、又はアルカリホスファターゼ標識抗 KRN23 抗体 132-5 を添加し検出する方法（[redacted]）を用いた。その後、化学発光基質（CDP-Star 1,2-ジオキセタン）と反応させ、化学発光強度を測定した。

カニクイザル血清中 KRN23 は、以下の条件下：1）凍結融解 5 回、2）室温 16 時間保管、3）−15～−30°C2 週間保管、及び 4）−60～−80°C6 ヵ月間保管で安定であることが確認された。

表 2.1.2-1 KRN23 濃度測定法バリデーションの要約

試験番号：		[redacted]	[redacted]	[redacted]-176	[redacted]
動物種		NZW ウサギ	NZW ウサギ	カニクイザル	カニクイザル
測定対象		KRN23	KRN23	KRN23	KRN23
マトリックス		血清	血清	血清	血清
試験施設		[redacted] [a]	キリンファーマ株式会社 [b]	[redacted]	[redacted]
検出法		化学発光法	化学発光法	化学発光法	化学発光法
定量範囲		100～3000 ng/mL	100～3000 ng/mL	30～3000 ng/mL	30～3000 ng/mL
アッセイ内変動（真度、精度）	AR 又は RE	−12.7～2.5% (RE)	−9.7～−6.6% (RE)	85.0～109.2% (AR)	−9.3～−1.7% (RE)
	CV	5.6～12.1%	1.9～2.7%	1.1～14.9%	3.7～6.3%
アッセイ間変動（真度、精度）	AR 又は RE	−2.6～7.0% (RE)	−7.6～−4.7% (RE)	90.6～101.2% (AR)	−12.0～−4.0% (RE)
	CV	8.7～14.0%	1.9～3.7%	5.7～8.7%	6.1～10.2%
凍結融解安定性		3 回	NT	5 回	NT
ベンチトップ安定性		24 時間	NT	16 時間	NT
保存安定性		24 時間（冷蔵）	2 週間(−20°C) 3 ヵ月間(−80°C)	2 週間 (−15～−30°C) 6 ヵ月間 (−60～−80°C)	NT
適用試験		[redacted]-086	[redacted]-076	[redacted]-185	[redacted] 020 021 022 043 044 116

a：[redacted]
b：現在の協和発酵キリン株式会社
AR：回収率
RE：相対誤差
CV：変動係数
NT：試験せず
NZW：ニュージーランドホワイト

2.2 抗 KRN23 抗体

2.2.1 陽性対照

サル抗 KRN23 抗血清を抗 KRN23 抗体検出の陽性対照として使用した。

2.2.2 ニュージーランドホワイトウサギ血清における抗 KRN23 抗体の測定（試験番号[redacted]）参考資料 4.2.2.1-5

ウサギ血清中抗 KRN23 抗体は Biacore を用いて、表面プラズモン共鳴（SPR）法によって測定した。この測定では、KRN23 固定化センサーチップを用いて抗 KRN23 抗体を捕捉し、表面プラズモン共鳴のレスポンス（resonance unit、RU）を測定した。分析性能を未処理ウサギ血清

及びサル抗 KRN23 抗血清を用いて評価した。段階希釈したサル抗 KRN23 抗血清の添加により、濃度依存的な反応が認められた。

2.2.3 カニクイザル血清における抗 KRN23 抗体の測定（試験番号 [redacted]-011、[redacted]-178）評価資料 4.2.2.1-6、評価資料 4.2.2.1-7

カニクイザル血清中抗 KRN23 抗体はブリッジング ELISA を用いて測定した。この測定では、96 穴マイクロプレートのウェルに固相化した KRN23 を用いて抗 KRN23 抗体を捕捉し、ビオチン標識 KRN23 を用いて検出した。基質としてテトラメチルベンジジンを、反応酵素試薬として西洋わさびペルオキシダーゼ（HRP）標識ストレプトアビジンを使用した。

シグナル/ノイズ（S/N）比がスクリーニングカットポイント以上である検体に対しては、KRN23 への特異性を評価するために確認試験を行った。過剰 KRN23 存在下で検体のインキュベートを行った後、スクリーニング時の試験と同じ方式に従って行った。検体は KRN23 添加によるシグナル減少（%抑制）が 70%以上の場合に陽性とした。

表 2.2.3-1 抗 KRN23 抗体検出法バリデーションの要約

試験番号：	[redacted]	[redacted]-011	[redacted]-178
動物種	NZW ウサギ	カニクイザル	カニクイザル
測定対象	抗 KRN23 抗体	抗 KRN23 抗体	抗 KRN23 抗体
陽性対照	サル抗 KRN23 抗血清	サル抗 KRN23 抗血清	サル抗 KRN23 抗血清
マトリックス	血清	血清	血清
試験施設	キリンファーマ株式会社[a]	[redacted]	[redacted]
検出法	SPR (Biacore)	ELISA	ELISA
測定範囲又は感度	NA	NA	78.1～10000 units/mL
スクリーニングカットポイント	NT	OD= 0.0204	OD= 0.0143 又は 投与後／投与前カットポイント比= 2.0
アッセイ内変動 CV	NT	3.1～9.9%	0.6～25.0%
アッセイ間変動 CV	NT	9.2～15.2%	4.3～14.8%
凍結融解安定性	NT	NT	5 回
ベンチトップ陽性対照安定性	NT	NT	16 時間
マトリックス中陽性対照安定性	NT	NT	2 週間(−15～−30°C) 6 ヵ月 (−60～−80°C)
適用試験	[redacted]-076	[redacted]-020 -043 -044 -116	[redacted]-185

a：現在の協和発酵キリン株式会社
NA：適応外
NT：試験せず
CV：変動係数
OD：光学濃度
SPR：表面プラズモン共鳴
NZW：ニュージーランドホワイト

3 吸収

3.1 単回投与薬物動態試験

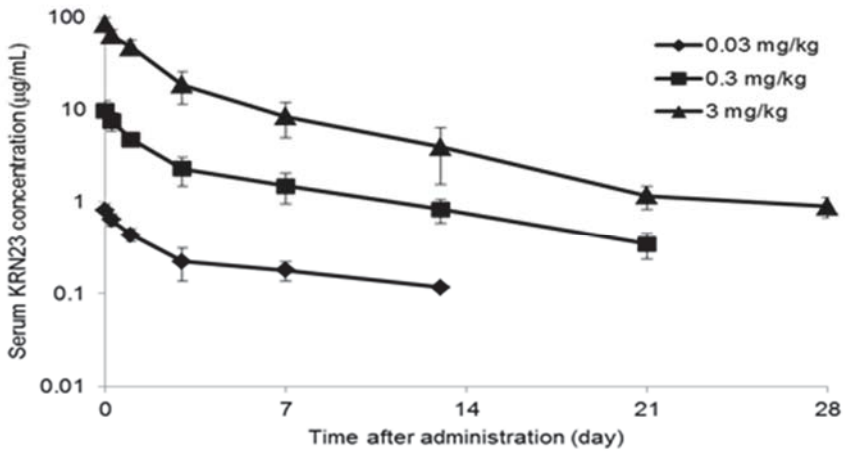
3.1.1 雌雄ウサギにおける KRN23 単回静脈内投与毒性試験（試験番号 [redacted]-086）評価資料 4.2.3.1-1

目的：NZW ウサギにおける単回静脈内投与後の血清中薬物濃度推移及び用量依存性を検討すること

試験デザイン：ウサギ雌雄各 8 匹（0.03 及び 0.3 mg/kg）又はウサギ雌雄各 10 匹（3 mg/kg）に KRN23 を 0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で静脈内投与した。投与後の Day 14 又は Day 35 にそれぞれ雌雄各 4 匹（0.03 及び 0.3 mg/kg）又は 5 匹（3 mg/kg）の最終観察及び検査を実施した。投与前、投与直後、投与終了 6 及び 24 時間後、並びに投与終了 3、7、13、21、及び 28 日後に血液を採取した。この試験の詳細を 2.6.6-2.1 項に示す。

結果及び結論：血清中薬物濃度推移を図 3.1.1-1 に示す。ノンコンパートメントモデル解析によって算出した薬物動態パラメータを表 3.1.1-1 に示す。平均 C_0 及び $AUC_{0-\infty}$ は雌雄ともに投与量に応じて増加した。$AUC_{0-\infty}$ は雌に比べ、雄で大きい傾向であった。

図 3.1.1-1 ウサギに KRN23 を単回静脈内投与したときの血清中薬物濃度推移



平均値±標準偏差
0.03 mg/kg：n= 16、n= 11（投与後 7 日目）、n= 4（投与後 13 日目）
0.3 mg/kg：n= 16、n= 8（投与後 21 日目）
3 mg/kg：n= 20、n= 19（投与後 7 及び 13 日目）、n= 8（投与後 21 及び 28 日目）

表 3.1.1-1　雌雄ウサギに KRN23 を単回静脈内投与した毒性試験における薬物動態パラメータ

用量(mg/kg)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	C_0 (μg/mL)
雄		
0.03	127 ± 67	0.770 ± 0.101
0.3	984 ± 114	10.5 ± 3.13
3	6792 ± 1804	88.5 ± 10.9
雌		
0.03	52 ± 28	0.857 ± 0.175
0.3	785 ± 165	9.14 ± 1.89
3	4645 ± 631	81.4 ± 17.1

平均値±標準偏差（0.03 及び 0.3 mg/kg：n= 8、3 mg/kg：n= 10）

3.1.2　幼若カニクイザルにおける KRN23 単回静脈内投与薬理試験（試験番号 [redacted]-021）評価資料 4.2.1.1-14

目的：幼若カニクイザルにおける KRN23 単回静脈内投与後の血清中薬物濃度推移及び用量依存性を検討すること

試験デザイン：各群 3 匹の雄性幼若カニクイザルに、0.001、0.003、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg の用量で KRN23 を静脈内投与した。投与前、投与終了 10 分後及び 8、24、72、168、336、672 時間後に血液を採取した。この試験の詳細を 2.6.2-2.2.5 項に示す。

結果及び結論：血清中薬物濃度推移を図 3.1.2-1 に示す。ノンコンパートメントモデル解析によって算出した薬物動態パラメータを表 3.1.2-1 に示す。血清中薬物濃度は、0.001 mg/kg 投与群ではすべて LLOQ（30 ng/mL）未満であった。0.003～0.1 mg/kg の範囲では、血清中薬物濃度は用量とともに増加した。$t_{1/2}$ は 102～172 時間であり、0.01～0.1 mg/kg の範囲で C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に応じて増加し、この用量範囲では他のパラメータ（CL、V_{ss}、$t_{1/2}$ 及び MRT）に明らかな差は認められなかった。

図 3.1.2-1　幼若カニクイザルに KRN23 を単回静脈内投与したときの血清中薬物濃度推移

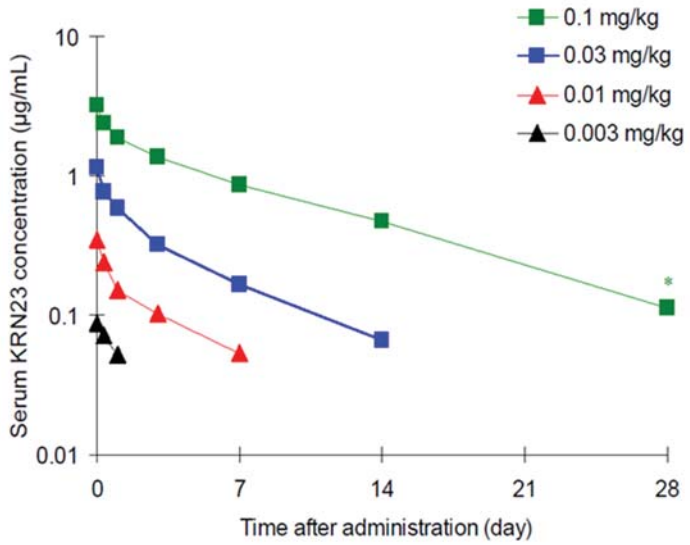


表 3.1.2-1　幼若カニクイザルに KRN23 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
0.003	0.0872 (0.0618-0.109)	11.7 (2.29-27.8)	0.674 (0.108-1.31)	41.1 (33.9-52.0)	103 (27.2-244)	147 (39.7-346)
0.01	0.344 (0.301-0.375)	27.9 (17.1-35.5)	0.396 (0.281-0.586)	49.6 (45.0-56.7)	102 (75.4-126)	135 (96.8-167)
0.03	1.15 (1.10-1.23)	94.5 (74.4-129)	0.337 (0.232-0.403)	44.7 (42.1-46.3)	115 (97.2-142)	140 (113-182)
0.1	3.18 (2.93-3.58)	484 (333-567)	0.219 (0.176-0.301)	46.8 (44.3-49.2)	172 (115-212)	226 (156-272)

平均値（範囲）、n= 3

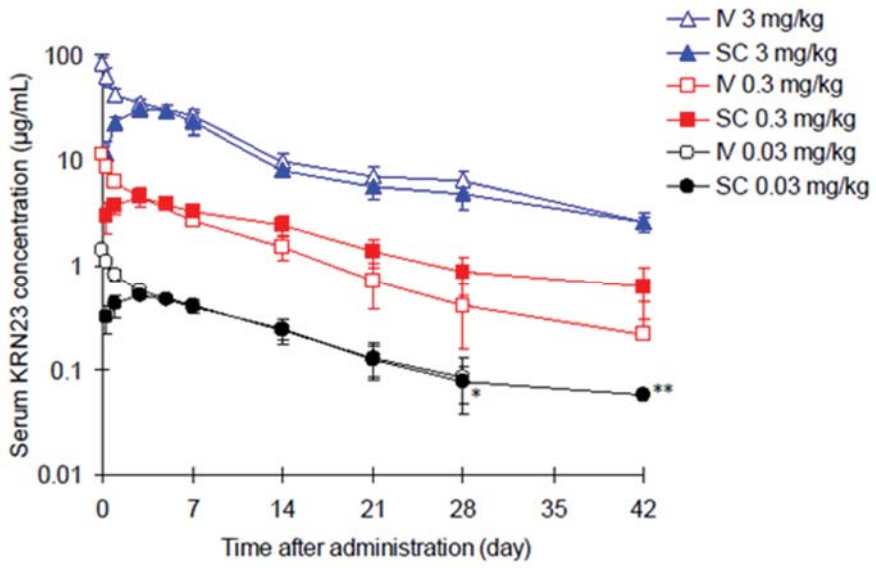
3.1.3　カニクイザルにおける KRN23 単回静脈内／皮下投与薬物動態及び薬力学試験（試験番号[redacted]-022）評価資料 4.2.1.1-13

目的：カニクイザルにおける単回静脈内又は皮下投与後の血清中薬物濃度推移及び用量依存性を検討すること

試験デザイン：各群 4 匹の雄性カニクイザルに、0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で KRN23 を静脈内又は皮下投与した。投与前、投与終了 10 分後（静脈内投与のみ）及び 8、24、72、120（皮下投与のみ）、168、336、504、672、1008 時間後に血液を採取した。この試験の詳細を 2.6.2-2.2.4.項に示す。

結果及び結論：血清中薬物濃度推移を図 3.1.3-1 に示す。ノンコンパートメントモデル解析によって算出した薬物動態パラメータを表 3.1.3-1 に示す。いずれの投与経路においても、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は 0.03～3 mg/kg の範囲で投与量に応じて増加した。0.03～3 mg/kg の用量範囲では、皮下投与時の平均 F は 79.1～136.8%であったことから、皮下投与で KRN23 はほぼ完全に吸収されることが示唆された。一方、皮下投与群における C_{max} は、静脈内投与群の約 1/2 であった。皮下投与における t_{max} は 60～96 時間の範囲であった。$t_{1/2}$ は 172～310 時間の範囲であり、用量間で同様であった。

図 3.1.3-1　カニクイザルに KRN23 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（n= 4、*n= 3、**n= 2）

表 3.1.3-1　カニクイザルに KRN23 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

投与経路	用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL[a] (mL/h/kg)	V[b] (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	F (%)
静脈内	0.03	1.39 ± 0.06	NA	233 ± 57	0.135 ± 0.033	37.0 ± 2.7	186 ± 52	290 ± 87	NA
	0.3	11.4 ± 0.7	NA	1570 ± 370	0.199 ± 0.039	49.1 ± 5.5	172 ± 47	260 ± 88	NA
	3	83.3 ± 11.3	NA	13700 ± 1800	0.222 ± 0.031	73.9 ± 8.5	216 ± 17	334 ± 32	NA
皮下	0.03	0.516 ± 0.033	72 ±0	201 ± 48	0.156 ± 0.038	46.8 ± 4.3	219 ± 67	340 ± 97	86.4 ± 20.7
	0.3	4.61 ± 0.81	60 ±24	2150 ± 630	0.148 ± 0.037	63.6 ± 6.5	310 ± 61	476 ± 95	136.8 ± 40.3
	3	30.9 ± 4.3	96 ± 28	10800 ± 900	0.279 ± 0.024	104 ± 22	259 ± 42	395 ± 62	79.1 ± 6.9

平均値±標準偏差（n= 4）
NA：適応外
a：皮下投与では CL/F
b：静脈内投与では V_{ss}、皮下投与では V_z/F

3.2　反復投与薬物動態試験

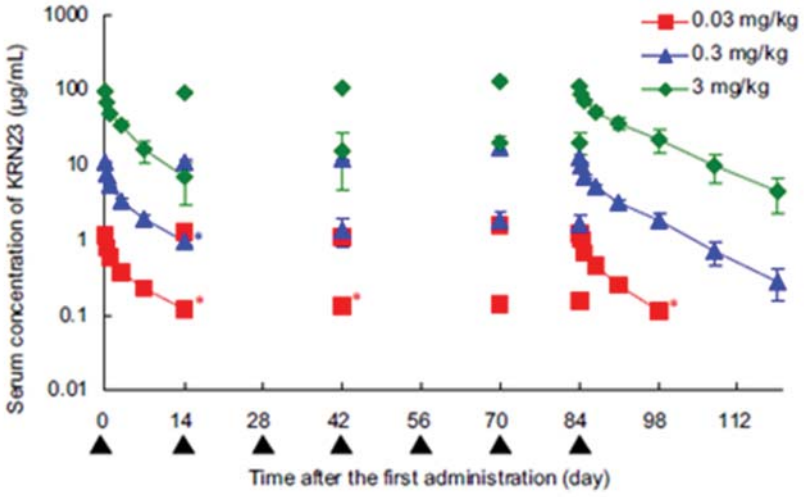
3.2.1　ウサギにおける KRN23（0.03、0.3 及び 3 mg/kg）の反復投与薬物動態試験（試験番号 [redacted]-076、[redacted]）参考資料 4.2.3.2-1、参考資料 4.2.3.2-2

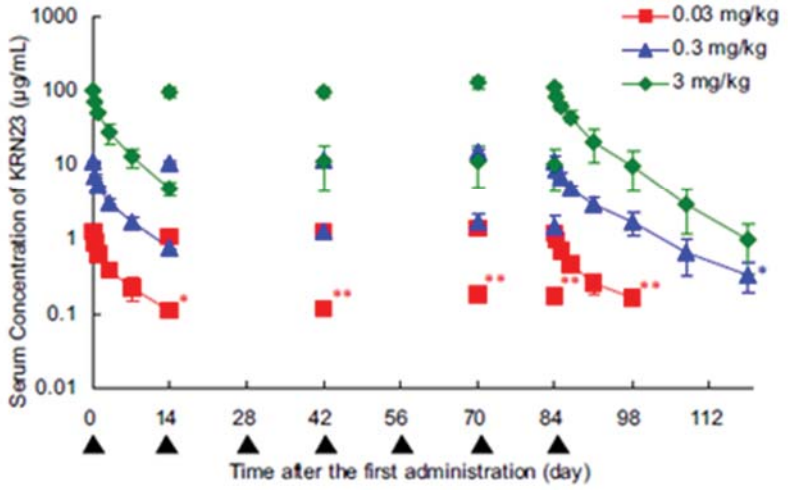
目的：NZW ウサギにおける反復静脈内投与後の血清中薬物濃度推移を検討すること

試験デザイン：雌雄各 4 匹に対し、KRN23 を 0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回 14 週間（計 7 回投与）静脈内投与した。動物の観察は投与期間中の 14 週間及び追加の 3 週間行った。血液は、初回投与日（Day 1）の投与前、投与直後、並びに 6 及び 24 時間後、投与後 3 日（Day 4）及び 7 日（Day 8）、2 回目（Day 15）、4 回目（Day 43）及び 6 回目（Day 71）の投与日の投与前及び投与直後、投与 7 回目（Day 85）の投与前、投与直後、並びに投与 6 及び 24 時間後に加え、投与後 3 日（Day 88）、7 日（Day 92）、14 日（Day 99）、24 日（Day 109）及び 35 日（Day 120）に採取した。この試験の詳細を 2.6.6-3.1 項に示す。

結果及び結論：血清中薬物濃度推移を図 3.2.1-1 に示す。ノンコンパートメントモデル解析によって算出した、初回及び 7 回目の静脈内投与後の薬物動態パラメータを表 3.2.1-1 に示す。雌雄両方のウサギにおいて、初回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量に応じて増加した。雌雄とも CL が用量とともに増加し、雌における CL は、雄と比較して高かった。$t_{1/2}$ の範囲は、雌ウサギで 94.1～134 時間及び雄ウサギで 121～157 時間であり、高用量で短い傾向が認められた。雌雄とも 7 回目投与後の C_{max} 及び AUC_{0-336h} が用量に応じて増加した。7 回目投与後のすべての薬物動態パラメータに、雌雄間で明確な差は認められなかった。反復静脈内投与期間中の血清中 KRN23 濃度推移に明らかな変化は認められず、いずれの薬物動態パラメータにおいても雌雄間に明らかな差はみられなかった。この試験では、抗 KRN23 抗体は検出されなかった。

図 3.2.1-1　雄（上図）及び雌（下図）ウサギに 0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血清中 KRN23 濃度推移





Mean ± SD, (n=4, *n=3, **n=2, n=3 at 3 mg/kg in male after Day 7)

Triangles indicate KRN23 administration.

表 3.2.1-1 薬物動態パラメータ：ウサギにおける KRN23 の反復投与（0.03、0.3 及び 3 mg/kg）薬物動態試験

A. 初回投与

雄

用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
0.03	1.17 ± 0.08	123 ± 7	0.245 ± 0.013	51.6 ± 6.9	157 ± 25	212 ± 34
0.3	10.8 ± 0.5	1020 ± 98	0.298 ± 0.031	52.7 ± 5.5	134 ± 23	180 ± 33
3[a]	96.9 ± 3.8	9030 ± 2310	0.347 ± 0.086	53.7 ± 9.4	121 ± 50	165 ± 69

雌

用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
0.03	1.25 ± 0.17	112 ± 29	0.287 ± 0.100	43.2 ± 5.5	121 ± 39	163 ± 52
0.3	11.0 ± 0.5	928 ± 34	0.324 ± 0.012	56.9 ± 6.4	134 ± 14	175 ± 14
3	99.4 ± 3.1	7060 ± 1430	0.440 ± 0.094	51.6 ± 8.5	94.1 ± 27.4	122 ± 30

B. 最終（7 回目）投与

用量 (mg/kg)	雄		雌	
	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-336h} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-336h} (μg·h/mL)
0.03	1.24 ± 0.08	112 ± 11	1.17 ± 0.20	111 ± 27
0.3	12.5 ± 1.3	1310 ± 103	11.3 ± 1.6	1230 ± 225
3	113 ± 2[a]	14000 ± 2290[a]	109 ± 16	9750 ± 2620

平均値±標準偏差（n= 4）
a：n= 3

3.2.2 カニクイザルにおける KRN23 の 14 週間間歇静脈内投与毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 6 週間回復性試験における薬物動態プロファイル（試験番号 [redacted]185）評価資料 4.2.3.2-3

目的：成熟カニクイザルにおける反復静脈内投与後の血清中薬物濃度推移を検討すること

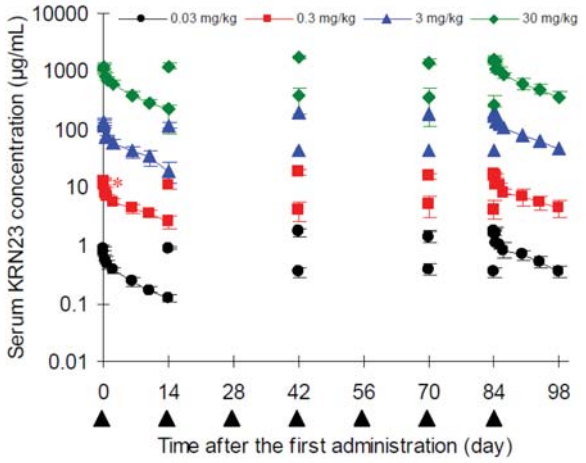
試験デザイン：雌雄各 4 匹の成熟カニクイザルに KRN23 を 0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で、雌雄各 6 匹の成熟カニクイザルに対し KRN23 を 30 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回 14 週間静脈内投与した。血液は、初回投与（Day 1）前及び投与終了後 0、1、2、4、8、24 時間、Day 3、7、11、2 回目（Day 15）、4 回目（Day 43）及び 6 回目（Day 71）投与前及び投与直後、7 回目（Day 85）投与前及び投与終了後 0、1、2、4、8、24 時間及び Day 87、91、95、99 に採取した。この試験の詳細を 2.6.6-3.2 項に示す。

結果及び結論：各雌雄での KRN23 反復投与後の血清中薬物濃度推移を図 3.2.2-1 に示す。ノンコンパートメントモデル解析によって算出した初回及び最終投与後の薬物動態パラメータを表 3.2.2-1 に示す。$AUC_{0-\infty}$は用量依存的に増加し、その他の薬物動態パラメータについて、用量間で明らかな差は認められなかったことから、成熟カニクイザルにおける初回投与後の KRN23 薬物動態プロファイルは 0.03～30 mg/kg の範囲で線形であることが示された。0.3、3 及び 30 mg/kg における初回及び最終投与後の AUC 及び C_{max} はおよそ同程度であったことから、0.03～30 mg/kg の範囲では顕著な蓄積は認められないことが示唆された。V_{ss} はサルの血清量とほぼ同じであったことから、静脈内投与後の KRN23 は主に血清に分布することが示された。雌雄に明らかな差は認められなかった。Day 28 又は Day 56 以降に、3 mg/kg 群の 2 匹で抗

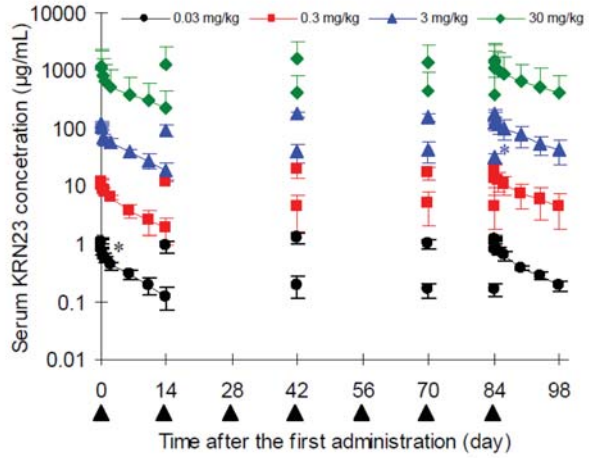
KRN23 抗体が検出され、これらの個体では、同用量群のその他の個体と比較して血清中 KRN23 濃度が低下した。

図 3.2.2-1 血清中薬物濃度推移（静脈内）：成熟カニクイザルにおける 14 週間反復投与試験

雄



雌



平均値±標準偏差
0.03、0.3 及び 3 mg/kg：n= 4
30 mg/kg：n= 6
Day43 以降の 3 mg/kg 雄：n= 2
*：n= 3
三角形は KRN23 の投与を示す。

表 3.2.2-1 KRN23 の薬物動態パラメータ（静脈内）：成熟カニクイザルにおける 14 週間反復投与試験

A. 初回投与後

雄

用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
0.03	0.922 ± 0.071	126 ± 13	0.240 ± 0.025	66.0 ± 15.1	208 ± 59	279 ± 81
0.3	13.0 ± 1.6	2405 ± 513	0.130 ± 0.030	42.3 ± 1.8	247 ± 48	341 ± 79
3	142 ± 15	24230 ± 6994[a]	0.133 ± 0.046 [a]	43.2 ± 5.6[a]	247 ± 45[a]	340 ± 65[a]
30	1275 ± 184	234568 ± 57966	0.134 ± 0.030	46.5 ± 8.1	279 ± 122	372 ± 154

雌

用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
0.03	1.11 ± 0.23	134 ± 42	0.241 ± 0.071	49.8 ± 8.0	160 ± 55	221 ± 74
0.3	12.2 ± 1.2	2016 ± 710	0.169 ± 0.078	38.9 ± 4.1	202 ± 79	268 ± 112
3	125 ± 14	18817 ± 5451	0.168 ± 0.040	42.4 ± 4.0	192 ± 44	263 ± 60
30	1259 ± 103	222742 ± 32636	0.137 ± 0.019	48.0 ± 4.5	259 ± 35	355 ± 50

平均値±標準偏差（0.03、0.3 及び 3 mg/kg：n= 4、30 mg/kg：n= 6）
a：n=3

B. 最終投与後

用量 (mg/kg)	雄			雌		
	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.03	1.83 ± 0.21	226 ± 38	208 ± 36	1.29 ± 0.12	142 ± 16	188 ± 33
0.3	17.3 ± 1.1	2319 ± 479	268 ± 41	19.3 ± 6.5	2601 ± 1172	252 ± 113
3	198[b]	26663[b]	228[b]	176 ± 41	24955 ± 8929	231 ± 35
30	1658 ± 220	215835 ± 37286	256 ± 57	1563 ± 225	228007 ± 77567	285 ± 51

平均値±標準偏差（0.03、0.3 及び 3 mg/kg：n= 4、30 mg/kg：n= 6
b：n= 2

3.2.3 KRN23 の薬物動態プロファイル（静脈内及び皮下）：成熟カニクイザルにおける 40 週間反復投与毒性試験（試験番号 [redacted]-044）評価資料 4.2.3.2-4

目的：成熟カニクイザルにおける反復静脈内及び皮下投与後の血清中薬物濃度推移を検討すること

試験デザイン：雌雄各 4 匹の成熟カニクイザルに KRN23 を 0.03、0.3 及び 3 mg/kg の用量で、雌雄各 8 匹の成熟カニクイザルに KRN23 を 30 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回 40 週間静脈内又は皮下投与（計 20 回投与）した。静脈内投与群は、以下の時点で血液を採取した：Day 1（投与前並びに初回投与 10 分及び 8 時間後）、2、4、8、15（2 回目投与前及び 10 分後）、43（4 回目投与前及び 10 分後）、85（7 回目投与前並びに 10 分及び 8 時間後）、86、88、92、99、169（13 回目投与前及び 10 分後）、267（20 回目投与前並びに 10 分及び 8 時間後）、268、270、274 及び 281。皮下投与群は、以下の時点で血液を採取した：Day 1（投与前並びに初回投与 8 時間後）、2、4、6、8、15（2 回目投与前）、43（4 回目投与前）、85（7 回目投与前及び 8 時

間後）、86、88、90、92、99、169（13 回目投与前）、267（20 回目投与前及び 8 時間後）、268、270、272、274 及び 281。この試験の詳細を 2.6.6-3.3 項に示す。

結果：ノンコンパートメントモデル解析によって算出した、初回、7 回目及び 20 回目投与後の薬物動態パラメータを表 3.2.3-1 に示す。KRN23 の曝露量は投与量に応じて増加した。AUC は反復投与後にやや増加したが、7 回目と 20 回目の AUC は同様であったことから、明らかな蓄積性は認められないことが示唆された。いずれの薬物動態パラメータにおいても、明らかな性差は認められなかった。Week 15～40 に、30 mg/kg 静脈内投与群の雄 1 匹で抗 KRN23 抗体が検出された。この個体では、最終投与後の KRN23 曝露量が、この群の他の個体と比較して明らかに低下した。

表 3.2.3-1 KRN23 の薬物動態パラメータ（静脈内及び皮下）：成熟カニクイザルにおける 40 週間反復投与毒性試験

A. 静脈内投与

用量(mg/kg)		雄		雌	
		$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	AUC_{0-336h} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	AUC_{0-336h} (μg·h/mL)
0.03	1 回目	228 ± 8	159 ± 7	202 ± 52	141 ± 25
	7 回目	NA	267 ± 11	NA	232 ± 63
	20 回目	NA	376 ± 41	NA	298±100
0.3	1 回目	1650 ± 190	1270 ± 160	1790 ± 60	1270 ± 90
	7 回目	NA	1850 ± 160	NA	2850 ± 450
	20 回目	NA	2300 ± 390	NA	2910 ± 330
3	1 回目	29800 ± 9200	20600 ± 4300	20100 ± 3100	13800 ± 2000
	7 回目	NA	33000 ± 10400	NA	22200 ± 4800
	20 回目	NA	33000 ± 9800	NA	23200 ± 5000
30	1 回目	216000 ± 60000	154000 ± 35000	194000 ± 71000	125000 ± 32000
	7 回目	NA	194000 ± 98000	NA	204000 ± 60000
	20 回目	NA	137000 ± 109000[a]	NA	190000 ± 58000

平均値±標準偏差（0.03、0.3 及び 3 mg/kg 静脈内投与：n= 4、30 mg/kg 静脈内投与：n= 8）
NA：適応外
a：n= 7

B. 皮下投与

用量 (mg/kg)		雄				雌			
		$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	AUC_{0-336h} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	AUC_{0-336h} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)
30	1 回目	185000 ± 47000[b]	123000 ± 21000	507 ± 101	90.0 ± 24.8	180000 ± 74000	81200 ± 18500	348 ± 152	72.0 ± 0.0
	7 回目	NA	120000 ±40000	505 ±197	72.0 ±25.7	NA	142000 ±37000	582 ± 136	66.0 ± 40.1
	20 回目	NA	106000 ± 48000	432 ± 193	72.0 ± 36.3	NA	175000 ±55000	721 ± 179	66.0 ± 30.8

平均値±標準偏差（30 mg/kg 皮下投与：n= 8）
NA：適応外
b：n=5

3.2.4 KRN23 の薬物動態プロファイル（静脈内及び皮下）：幼若カニクイザルにおける 40 週間反復投与毒性試験（試験番号 [redacted]-020）評価資料 4.2.3.2-5

目的：幼若カニクイザルにおける反復静脈内及び皮下投与後の血清中薬物濃度―時間プロファイルを検討すること

試験デザイン：雌雄各 4 匹の幼若カニクイザルに KRN23 を 0.03 及び 0.3 mg/kg の用量で、雌雄各 8 匹の幼若カニクイザルに KRN23 を用量 3 mg/kg で 2 週間に 1 回 40 週間静脈内又は皮下投与した。静脈内投与群は、以下の時点で血液を採取した：Day −1、1（初回投与 10 分及び 8 時間後）、2、4、8、14、15（2 回目投与 10 分後）、42、43（4 回目投与 10 分後）、84、85（7 回目投与 10 分及び 8 時間後）、86、88、92、98、168、169（13 回目投与 10 分後）、266、267（20 回目投与 10 分及び 8 時間後）、268、270、274 及び 280。皮下投与群は、以下の時点で血液を採取した：Day −1、1（初回投与 8 時間後）、2、4、6、8、14、42、84、85（7 回目投与 8 時間後）、86、88、90、92、98、168、266、267（20 回目投与 8 時間後）、268、270、272、274 及び 280。この試験の詳細を 2.6.6-3.4 項に示す。

結果及び結論：ノンコンパートメントモデル解析によって算出した、初回、7 回目及び 20 回目投与後の薬物動態パラメータを表 3.2.4-1 に示す。KRN23 の曝露量は投与量に応じて増加した。7 回目及び 20 回目投与における AUC は、3 mg/kg 静脈内投与群と皮下投与群で同程度であった。反復投与において 0.03 及び 0.3 mg/kg 群の $AUC_{0\text{-}t}$ はわずかに増加したが、7 回目及び 20 回目投与における $AUC_{0\text{-}t}$ は同様であった。いずれの薬物動態パラメータにおいても、明らかな性差は認められなかった。抗 KRN23 抗体はいずれの個体においても検出されなかった。

表 3.2.4-1 KRN23 の薬物動態パラメータ（静脈内及び皮下）：幼若カニクイザルにおける 40 週間反復投与毒性試験

A. 静脈内投与

用量 (mg/kg)		雄		雌	
		$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)
0.03	1 回目	104 ± 35	81.6 ± 20.7	103 ± 19	81.3 ± 12.5
	7 回目	NA	154 ± 56	NA	195 ± 56
	20 回目	NA	134 ± 25	NA	165 ± 48
0.3	1 回目	1310 ± 190	954 ± 101	1400 ± 540	888 ± 280
	7 回目	NA	1930 ± 210	NA	1990 ± 380
	20 回目	NA	1910 ± 360	NA	1830 ± 850
3	1 回目	16500 ± 2400	13300 ± 2000	15500 ± 3400	11600 ± 2100
	7 回目	NA	14200 ± 3200	NA	13800 ± 1600
	20 回目	NA	23400 ± 4300[a]	NA	23100 ± 5700[a]

NA：適応外
平均値±標準偏差（0.03 及び 0.3 mg/kg 静脈内投与：n= 4、3 mg/kg 静脈内投与：n= 8）
a：n= 7

表 3.2.4-1 KRN23 の薬物動態パラメータ（静脈内及び皮下）：幼若カニクイザルにおける 40 週間反復投与毒性試験（続き）

B. 皮下投与

用量 (mg/kg)		雄				雌			
		$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)
3	1 回目	13500 ± 3000[b]	10600 ± 2200	48.9 ± 8.8	51.4 ± 37.8	11100 ± 2100[b]	8240 ± 1080	39.0 ± 6.6	72.0 ± 25.7
	7 回目	NA	15300 ± 1800	61.7 ± 7.5	28.6 ± 20.1	NA	15400 ± 2700	66.6 ± 13.8	46.0 ± 28.3
	20 回目	NA	20700 ± 4500[b]	84.7 ± 15.8[b]	58.3 ± 23.4[b]	NA	16300 ± 2900	68.9 ± 11.5	48.0 ± 25.7

平均値±標準偏差（3 mg/kg 皮下投与：n= 8）
NA=適応外
b：n= 7

3.2.5 KRN23 の薬物動態プロファイル（皮下）：成熟及び幼若カニクイザルにおける 13 週間反復投与薬物動態及び薬力学試験（試験番号 [redacted]-116）評価資料 4.2.1.1-15

目的：成熟及び幼若カニクイザルにおける反復皮下投与後の KRN23 の血清中薬物濃度―時間プロファイルを検討すること

試験デザイン：雌雄各 4 匹の成熟カニクイザル及び雌雄各 4 匹の幼若カニクイザルに KRN23 を 1.0 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回 13 週間皮下投与した。以下の時点で血液を採取した：Day −3、初回投与後 8、24、72、120、168、336 時間、4 回目及び 6 回目投与の投与前、7 回目投与の投与前及び 8、24、72、120、168、336 時間後、並びに回復期の Day 22 及び 50。この試験の詳細を 2.6.2-2.2.6 項に示す。

結果及び結論：ノンコンパートメントモデル解析によって算出した薬物動態パラメータを表 3.2.5-1 に示す。初回投与後の血清中薬物濃度は 60.0 又は 72.0 時間後に最大濃度に達し、C_{max} は 14500～18700 ng/mL であった。反復投与後の $t_{1/2}$、CL/F 又は CL_{ss}/F 及び V_z/F には明らかな変化は認められなかった。$t_{1/2}$ は 240～366 時間であった。CL は 0.119～0.173 mL/h/kg であった。V_z/F は 48.4～74.5 mL/kg であった。4、6 及び 7 回目（最終）投与前の KRN23 濃度のトラフ値は一定であり、初回投与後 336 時間の時点の濃度と比較して高かった（表 3.2.5-2）。したがって、KRN23 の曝露量は 3 回目の投与によって定常状態に達すると考えられた。7 回目投与時の AUC_{0-t} は初回投与の $AUC_{0-\infty}$とほぼ同じであったことから、反復投与における薬物動態プロファイルには明確な差がないことが示された。KRN23 の薬物動態パラメータは、幼若動物と成熟動物間又は雌雄間で明らかな差は認められなかった。回復期間中、KRN23 は血清中から緩やかに消失し、最終投与後 56 日（回復期間の Day 50）の濃度は LLOQ（30 ng/mL）より高かった。抗 KRN23 抗体はいずれの個体においても検出されなかった。

表 3.2.5-1 KRN23 の薬物動態パラメータ：成熟及び幼若カニクイザルにおける 13 週間反復投与薬物動態及び薬力学試験

初回投与							
		C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	CL/F (mL/h/kg)	V_z/F (mL/kg)
成熟	雄	16.4 ± 1.9	60.0 ± 24.0	302 ± 149	7980 ± 3270	0.139 ± 0.046	53.6 ± 6.7
	雌	14.5 ± 1.2	72.0 ± 0.0	366 ± 102	8780 ± 2050	0.119 ± 0.028	59.7 ± 4.9
幼若	雄	18.7 ± 1.6	72.0 ± 0.0	292 ± 94	8750 ± 2880	0.122 ± 0.033	48.4 ± 6.1
	雌	15.2 ± 1.2	72.0 ± 0.0	240 ± 59	5970 ± 1140	0.173 ± 0.038	57.4 ± 6.1
7 回目（最終）投与							
		C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	CL_{ss}/F (mL/h/kg)	V_z/F (mL/kg)
成熟	雄	27.0 ± 3.7	60.0 ± 24.0	353 ± 66	6870 ± 860	0.147 ± 0.021	74.5 ± 13.2
	雌	31.3 ± 7.3	72.0 ± 0.0	360 ± 134	8150 ± 2220	0.131 ± 0.040	62.5 ± 9.7
幼若	雄	31.5 ± 4.1	72.0 ± 0.0	288 ± 55	7720 ± 890	0.131 ± 0.016	54.0 ± 10.2
	雌	26.1 ± 4.3	32.0 ± 27.7	269 ± 86	6500 ± 1530	0.162 ± 0.045	58.8 ± 11.0

平均値±標準偏差（n= 4）

表 3.2.5-2 KRN23 の血清中濃度：成熟及び幼若カニクイザルにおける 13 週間反復投与薬物動態及び薬力学試験

	血清中濃度 (μg/mL)			
	成熟		幼若	
	雄	雌	雄	雌
2 回目投与前 [a]	8.25 ± 2.23	8.98 ± 1.26	9.43 ± 2.35	6.65 ± 1.37
4 回目投与前	13.1 ± 1.3	16.3 ± 4.2	12.4± 1.2	10.8 ± 3.7
6 回目投与前	14.5 ± 1.6	16.3 ± 5.0	13.7 ± 2.0	12.5 ± 5.0
7 回目投与前	14.2 ± 1.6	16.4 ± 5.7	14.4 ± 2.7	12.3 ± 5.2

a：初回投与 336 時間後の平均値±標準偏差（n= 4）

3.2.6 KRN23 の薬物動態プロファイル（静脈内）：妊娠カニクイザル並びにその胎児及び出生児における反復投与試験（試験番号 [redacted]-043）評価資料 4.2.3.5.3-1

目的：妊娠カニクイザルに KRN23 を反復静脈内投与した後の、母動物、胎児及び出生児における血清中薬物濃度推移及び用量依存性を検討すること

試験デザイン：妊娠カニクイザルに KRN23 を 0.3、3、又は 30 mg/kg の用量で、GD 20 日から出産まで 2 週間に 1 回投与した。母動物は、以下の時点で血液を採取した：GD 20（投与前並びに初回投与 10 分及び 8 時間後）、21、23、27、34（2 回目投与前及び 10 分後）、62（4 回目投与前及び 10 分後）、104（7 回目投与前及び 10 分後）、132（9 回目投与前並びに 10 分及び 8 時間後）、133、135、139 及び 146（10 回目投与前）。授乳からの日数（LD）5、35、63、119、及び 182 日目。胎児：帝王切開時（GD 133）。出生児：PND 5、35、63 及び 203。

結果及び結論：

母動物：妊娠期間（投与期間）中の薬物動態パラメータを表 3.2.6-1 に示す。KRN23 の曝露量は投与量に応じて増加した。9 回目の投与後の AUC_{0-t} は初回投与後の $AUC_{0-\infty}$とほぼ同じであったことから、反復投与における薬物動態プロファイルに明らかな差は認められないことが示された。

表 3.2.6-1 KRN23 静脈内投与の薬物動態パラメータ：妊娠カニクイザルにおける反復投与試験

用量 (mg/kg)		C_{10min} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3	初回投与	11.7 ± 1.1	2350 ± 480	1480 ±150	238 ± 48
	9 回目投与	15.4 ± 3.3	NA	2540 ± 520	215 ± 40
3	初回投与	118 ± 21	19800 ± 4900	14100 ± 2600	189 ± 56
	9 回目投与	135 ± 38	NA	21300 ± 5900	244 ± 106
30	初回投与	1110 ± 200	230000 ± 73000	144000 ± 29000	234 ± 91
	9 回目投与	1220 ± 290	NA	185000 ± 24000	220 ± 49

NA：適応外
平均値±標準偏差（n= 12～26）

授乳期間（非投与期間）中の血清中薬物濃度及び $t_{1/2}$ を表 3.2.6-2 に示す。血清中 KRN23 濃度は徐々に低下し、LD 119 又は 182 まで LLOQ（30 ng/mL）を上回っていた。授乳期間（約 16 日（384 時間））中における $t_{1/2}$ は、用量間で同程度であった。妊娠又は授乳期間中、0.3 及び 3 mg/kg 群のどの母動物においても抗 KRN23 抗体は検出されなかった。30 mg/kg 群では、いずれの母動物においても、妊娠中に抗 KRN23 抗体は認められなかったが、授乳中に 2 匹で抗 KRN23 抗体が検出された。

表 3.2.6-2 授乳期間中の母動物における血清中濃度及び $t_{1/2}$

用量 (mg/kg)	授乳期間 血清中薬物濃度(ng/mL)					$t_{1/2}$ (日(時間))
	LD 5	LD 35	LD 63	LD 119	LD 182	
0.3	3110 ± 840	763 ± 600	220 ± 210	19.8 ± 33.9	<LLOQ	14.6 ± 3.7 (350)
3	26200 ± 6200	5680 ± 3160	1870 ± 1150	196 ± 215	9.62 ± 17.81	15.8 ± 2.5 (379)
30	213000 ± 72000	63900 ± 26200	19600 ± 12700	1810 ± 2240	271 ± 404	16.1 ± 4.8 (386)

平均値±標準偏差（n= 12～18）
LD：授乳からの日数

胎児及び出生児：母動物に対する胎児及び出生児の血清中 KRN23 濃度比並びに出生後期間の $t_{1/2}$ を表 3.2.6-3 に示す。GD 133（30 mg/kg での 9 回目投与 24 時間後）の胎児における血清中 KRN23 濃度が、母動物の約 0.25 倍であったことから、KRN23 は胎盤を通過することが示された。PND 5 の出生児における血清中濃度は投与量に応じて増加し、出生後は 15.2～21.3 日の $t_{1/2}$ で消失した。この期間中の出生児における血清中 KRN23 濃度は、母動物の約 0.7～3.8 倍であった。抗 KRN23 抗体はいずれの胎児及び出生児においても検出されなかった。

表 3.2.6-3 胎児及び出生児における母動物に対する KRN23（静脈内）血清中濃度比並びに出生後期間の出生児における $t_{1/2}$

用量 (mg/kg)	胎児及び出生児における血清中濃度比				出生児における $t_{1/2}$ (日(時間))
	胎児	出生児			
	GD 133	PND 5 / LD 5	PND 35 / LD 35	PND 63 / LD 63	
0.3	NA	0.7 ± 0.3	1.2 ± 1.4	1.0 ± 0.6	15.2 ± 2.6 (365)
3	NA	1.3 ± 0.3	2.2 ± 1.3	2.6 ± 1.9	19.3 ± 4.1 (463)
30	0.25 ± 0.05	1.7 ± 0.6	2.0 ± 0.7	3.8 ± 3.2	21.3 ± 2.2 (511)

NA：適応外
平均値±標準偏差（n= 4～18）
GD：妊娠からの日数
LD：授乳からの日数
PND：出生後日数

4 分布

KRN23 の分布試験は実施しなかった。IgG と同様、KRN23 の分布は細胞外液に限定されていると考えている。

5 代謝（動物種間比較）

KRN23 の代謝試験は実施しなかった。KRN23 は他の治療用タンパク製剤と同様に、一般的なタンパク質分解プロセスによって除去されると考えている。

6 排泄

KRN23 の排泄試験は実施しなかった。モノクローナル抗体である KRN23 の分子サイズを考慮すると、腎又は胆汁から排泄される可能性は低いと考えている。

7 薬物動態学的薬物相互作用

KRN23 の薬物相互作用試験は実施しなかった。

8 その他の薬物動態試験

該当する試験は実施しなかった。

9 考察及び結果

ウサギ及びカニクイザルを用いて単回及び反復投与後の KRN23 の薬物動態プロファイルを評価した。*In vitro* 薬理試験において、複数動物種の FGF23 に対する KRN23 結合性を確認した試験結果より、ウサギ及びカニクイザルが非臨床試験において適切な動物種であることが示された（2.6.2-2 項）。

ウサギを用いた薬物動態試験では、血清中 KRN23 濃度及び AUC は雌雄いずれにおいても投与量に応じて増加した。KRN23 投与後の薬物動態パラメータに、雌雄間で顕著な差は認められなかった。$t_{1/2}$ は高用量投与群で短縮する傾向が認められ、CL は投与量に応じて増加した。この試験では、抗 KRN23 抗体は検出されなかった。

カニクイザルを用いた薬物動態試験では、静脈内投与後と皮下投与後のいずれにおいても C_{max} 及び AUC は KRN23 の投与量に応じて増加した。皮下投与後、KRN23 の吸収は緩やかに吸収され、投与 60～96 時間後に C_{max} に達した。0.03～3 mg/kg の用量範囲では、皮下投与時の平均 F は 79.1～136.8%であったことから、皮下投与で KRN23 はほぼ完全に吸収されることが示唆された。各試験の AUC の結果から、反復投与による KRN23 の薬物動態プロファイルに明らかな差は認められないことが示された。静脈内及び皮下投与後の成熟及び幼若カニクイザルにおける KRN23 の $t_{1/2}$ は 100～360 時間程度となったが、雌雄間、成熟動物と幼若動物間、又は用量間で著しい差は認められなかった。静脈内又は皮下投与後の CL 及び V_{ss} 又は V_z も、雌雄間、成熟動物と幼若動物間、又は用量間で明らかな差は認められなかった。V_{ss} は血清量とほぼ同じであったことから、投与後の KRN23 は主に血清に分布することが示された。1 mg/kg の用量において 4 回目、6 回目及び 7 回目（最終）の皮下投与前の KRN23 濃度のトラフ値は一定であったことから、KRN23 の曝露量は 3 回目の皮下投与によって定常状態に達すると考え

られた。反復投与において、一部のカニクイザルに抗 KRN23 抗体が検出され、これらの個体における KRN23 の曝露量は減少した。

カニクイザルにおける ePPND 毒性試験では、母動物における KRN23 の曝露量が投与量に応じて増加した。反復投与後の AUC から、薬物動態プロファイルに明らかな差は認められないことが示された。AUC を 40 週間毒性試験と比較した結果、曝露量はほぼ等しく、妊娠によって薬物動態は変化しないことが示唆された。GD 133 日の胎児における KRN23 の血清中濃度は、母動物と比較して約 0.25 倍であり、KRN23 は内因性 IgG と同様に母動物から胎児に胎盤を通じて移行することが示唆された。PND 5 の出生児における血清中 KRN23 濃度は投与量に応じて増加し、更に出生後の期間を通じて低下し、$t_{1/2}$ は 15.2～21.3 日であった。授乳期間中、30 mg/kg 群の母動物 2 匹で抗 KRN23 抗体が検出されたが、胎児や出生児では検出されなかった。

要約すると、KRN23 は、投与経路が静脈内投与であるか皮下投与であるかにかかわらず、ウサギ及びカニクイザルのいずれにおいても反復投与による薬物動態の変動は小さく、また、幼若動物と成熟動物間又は雌雄間で同様の薬物動態を示した。

KRN23

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

協和キリン株式会社

目次

目次 2
2.6.5 薬物動態試験概要表 3
1 薬物動態試験：一覧表 3
2 分析方法及びバリデーション試験 5
3 薬物動態試験：吸収：単回投与 7
4 薬物動態試験：吸収：反復投与 10
5 薬物動態試験：分布 17
6 薬物動態試験：タンパク結合 17
7 薬物動態試験：その他の分布試験 17
8 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 17
9 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 17
10 薬物動態試験：推定代謝経路 17
11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 17
12 薬物動態試験：累積排泄 17
13 薬物動態試験：排泄：胆汁中 18
14 薬物動態試験：薬物相互作用 18
15 薬物動態試験：その他 18

2.6.5 薬物動態試験概要表

1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: KRN23					
Type of Study	Test System	Method of Administration	Test Facility	Study Number	資料番号
Analytical Methods and Validation Reports					
Determination of KRN23 concentrations in Serum	Rabbits	NA	[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-1
			Kirin Pharma Co., Ltd.[b]	[redacted]	4.2.2.1-2
	Cynomolgus Monkeys	NA	[redacted]	[redacted]-176	4.2.2.1-3
			[redacted]	[redacted]	4.2.2.1-4
Detection of anti-KRN23 Antibodies in Serum	Rabbits	NA	Kirin Pharma Co., Ltd.[b]	[redacted]	参考 4.2.2.1-5
	Cynomolgus Monkeys	NA	[redacted]	[redacted]-011	4.2.2.1-6
			[redacted]	[redacted]-178	4.2.2.1.7

a: [redacted]
b: Current Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.
NA: Not Applicable

1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: KRN23					
Type of Study	Test System	Method of Administration	Test Facility	Study Number	資料番号
Absorption					
Single dose Pharmacokinetic Studies	New Zealand White Rabbits	IV	[redacted]	-086[b]	4.2.3.1-1
	Cynomolgus Monkeys (Juvenile)	IV	[redacted]	-021	4.2.1.1-14
	Cynomolgus Monkeys	IV/SC	[redacted]	-022[b]	4.2.1.1-13
Repeat dose Pharmacokinetic Studies	New Zealand White Rabbits	IV	[redacted]	-076	参考 4.2.3.2-1 参考 4.2.3.2-2
	Cynomolgus Monkeys	IV	[redacted]	-185[b]	4.2.3.2-3
	Cynomolgus Monkeys	IV/SC	[redacted]	-044[b]	4.2.3.2-4
	Cynomolgus Monkeys (Juvenile)	IV/SC	[redacted]	-020[b]	4.2.3.2-5
	Cynomolgus Monkeys	SC	[redacted]	-116[b]	4.2.1.1-15
	Cynomolgus Monkeys	IV	[redacted]	-043[b]	4.2.3.5.3-1
Distribution	NT				
Metabolism	NT				
Excretion	NT				
Pharmacokinetic Drug Interactions	NT				
Other Pharmacokinetic Studies	NT				

a: Current Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.
b: GLP-compliant study
IV: Intravenous
SC: Subcutaneous
NT: Not Tested

2 分析方法及びバリデーション試験

KRN23 測定における分析方法

Study Number:		[redacted]	[redacted]	[redacted]-176	[redacted]
Species		Rabbits	New Zealand White Rabbits	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey
Analyte		KRN23	KRN23	KRN23	KRN23
Matrix		Serum	Serum	Serum	Serum
Testing facility		[redacted] [a]	Kirin Pharma Co., Ltd.[b]	[redacted]	[redacted]
Assay type		Chemiluminescence assay	Chemiluminescence assay	Chemiluminescence assay	Chemiluminescence assay
Qualification range		100 to 3000 ng/mL	100 to 3000 ng/mL	30 to 3000 ng/mL	30 to 3000 ng/mL
Intra-assay accuracy and precision	AR or RE CV	−12.7 to 2.5% (RE) 5.6 to 12.1%	−9.7 to −6.6% (RE) 1.9 to 2.7%	85.0 to 109.2% (AR) 1.1 to 14.9%	−9.3 to −1.7% (RE) 3.7 to 6.3%
Inter-assay accuracy and precision	AR or RE CV	−2.6 to 7.0% (RE) 8.7 to 14.0%	−7.6 to −4.7% (RE) 1.9 to 3.7%	90.6 to 101.2% (AR) 5.7 to 8.7%	−12.0 to −4.0% (RE) 6.1 to 10.2%
Freeze-thaw stability		3 cycles	NT	5 cycles	NT
Bench top stability		24 hours	NT	16 hours	NT
Storage stability		24 hours (Refrigeration in a refrigerator)	2 weeks (−20°C) 3 months (−80°C)	2 weeks (−15 to −30°C) 6 months (−60 to −80°C)	NT
Applied study		[redacted]-086	[redacted]-076 ([redacted])	[redacted]-185	[redacted] 020 021 022 043 044 116

a: [redacted]
b: Current Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.
AR: Analytical Recovery
RE: Relative Error
CV: Coefficient of Variation
NT: Not Tested

2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

抗 KRN23 抗体分析方法

Study Number:	[redacted]	[redacted]-011	[redacted]-178
Species	Rabbits	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey
Analyte	Anti-KRN23 antibodies	Anti- KRN23 antibodies	Anti- KRN23 antibodies
Positive control	Monkey Anti-KRN23 antiserum	Monkey Anti-KRN23 antiserum	Monkey Anti-KRN23 antiserum
Matrix	Serum	Serum	Serum
Testing facility	Kirin Pharma Co., Ltd.[a]	[redacted]	[redacted]
Assay type	SPR (Biacore)	ELISA	ELISA
Assay range or sensitivity	NA	NA	78.1 to 10000 units/mL
Screening cut point	NT	OD=0.0204	OD=0.0143 or Postdose/Predose Cutpoint Ratio=2.0
Intra-assay precision	NT	3.1 to 9.9%	0.6 to 25.0%
Inter-assay precision	NT	9.2 to 15.2%	4.3 to 14.8%
Freeze-thaw stability of PC	NT	NT	5 cycles
Bench top stability	NT	NT	16 hours
Stability of PC in matrix	NT	NT	2 weeks (−15 to −30°C) 6 months (−60 to −80°C)
Applied study	[redacted]-076	[redacted]-020 -043 -044 -116	[redacted]-185

a: Current Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.
NA: Not Applicable
NT: Not Tested
SPR: Surface Plasmon Resonance
OD: Optical Density

3 薬物動態試験：吸収：単回投与

ニュージーランドホワイトウサギにおける単回投与薬物動態試験

Test Article: KRN23						
Study Number:	[redacted]-086					
Species	New Zealand White Rabbits					
Feeding Condition	Feeding					
Vehicle/Formulation	10 mmol/L Sodium Glutamate, 262 mmol/L D-Sorbitol, 0.5 mg/mL Polysorbate 80, pH 5.5					
Method of Administration	IV					
Sample	Serum					
Analyte	KRN23					
Assay	Chemiluminescence assay					
Dose (mg/kg)	0.03		0.3		3	
Gender/Number of Animals	Male/8	Female/8	Male/8	Female/8	Male/10	Female/10
PK Parameters:						
C_0 (μg/mL)	0.770 ± 0.101	0.857 ± 0.175	10.5 ± 3.13	9.14 ± 1.89	88.5 ± 10.9	81.4 ± 17.1
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	127 ± 67	52 ± 28	984 ± 114	785 ± 165	6792 ± 1804	4645 ± 631

Mean ± SD
IV: Intravenous

3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

幼若カニクイザルにおける単回投与薬物動態試験

Test Article: KRN23					
Study Number:	[redacted]-021				
Species	Cynomolgus Monkeys (Juvenile)				
Gender /Number of Animals	Male / 3 per group				
Feeding Condition	Feeding				
Vehicle/Formulation	10 mmol/L L-Histidine, 252 mmol/L D-Sorbitol, 0.5 mg/mL Polysorbate 80, 10 mmol/L L-Methionine, pH 6.25				
Method of Administration	IV				
Sample	Serum				
Analyte	KRN23				
Assay	Chemiluminescence assay				
Dose (mg/kg)	0.001	0.003	0.01	0.03	0.1
PK Parameters:					
C_{max} (μg/mL)	ND	0.0872 (0.0618-0.109)	0.344 (0.301-0.375)	1.15 (1.10-1.23)	3.18 (2.93-3.58)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	ND	11.7 (2.29-27.8)	27.9 (17.1-35.5)	94.5 (74.4-129)	484 (333-567)
CL (mL/h/kg)	ND	0.674 (0.108-1.31)	0.396 (0.281-0.586)	0.337 (0.232-0.403)	0.219 (0.176-0.301)
V_{ss} (mL/kg)	ND	41.1 (33.9-52.0)	49.6 (45.0-56.7)	44.7 (42.1-46.3)	46.8 (44.3-49.2)
$t_{1/2}$ (h)	ND	103 (27.2-244)	102 (75.4-126)	115 (97.2-142)	172 (115-212)
MRT (h)	ND	147 (39.7-346)	135 (96.8-167)	140 (113-182)	226 (156-272)

Mean (range)
ND: Not Detected
IV: Intravenous

3 薬物動態試験：吸収：単回投与（続き）

カニクイザルにおける単回投与薬物動態試験

Test Article: KRN23						
Study Number:	[redacted]-022					
Species	Cynomolgus Monkeys					
Gender /Number of Animals	Male / 4 per group					
Feeding Condition	Feeding					
Vehicle/Formulation	10 mmol/L L-Histidine, 252 mmol/L D-Sorbitol, 0.5 mg/mL Polysorbate 80, 10 mmol/L L-Methionine, pH 6.25					
Method of Administration	IV and SC					
Sample	Serum					
Analyte	KRN23					
Assay	Chemiluminescence assay					
Dose (mg/kg)	0.03	0.3	3	0.03	0.3	3
Dosing Route	IV			SC		
PK Parameters:						
C_{max} (µg/mL)	1.39 ± 0.06	11.4 ± 0.7	83.3 ± 11.3	0.516 ± 0.033	4.61 ± 0.81	30.9 ± 4.3
t_{max} (h)	NA	NA	NA	72 ± 0	60 ± 24	96 ± 28
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	233 ± 57	1570 ± 370	13700 ± 1800	201 ± 48	2150 ± 630	10800 ± 900
CL (mL/h/kg)	0.135 ± 0.033	0.199 ± 0.039	0.222 ± 0.031	NA	NA	NA
CL/F (mL/h/kg)	NA	NA	NA	0.156 ± 0.038	0.148 ± 0.037	0.279 ± 0.024
V_{ss} (mL/kg)	37.0 ± 2.7	49.1 ± 5.5	73.9 ± 8.5	NA	NA	NA
V_z/F (mL/kg)	NA	NA	NA	46.8 ± 4.3	63.6 ± 6.5	104 ± 22
$t_{1/2}$ (h)	186 ± 52	172 ± 47	216 ± 17	219 ± 67	310 ± 61	259 ± 42
MRT (h)	290 ± 87	260 ± 88	334 ± 32	340 ± 97	476 ±95	395 ± 62
F (%)	NA	NA	NA	86.4 ± 20.7	136.8 ±40.3	79.1 ± 6.9

Mean ± SD
NA: Not Applicable
IV: Intravenous
SC: Subcutaneous

4 薬物動態試験：吸収：反復投与

ニュージーランドホワイトウサギにおける反復投与薬物動態試験

Test Article: KRN23							
Study Number:		[redacted]-076[redacted])					
Species		New Zealand White Rabbits					
Number of Animals		4/sex/group					
Feeding Condition		Feeding					
Vehicle/Formulation		10 mmol/L Sodium Glutamate, 262 mmol/L D-Sorbitol, 0.5 mg/mL Polysorbate 80, pH 5.5					
Method of Administration		IV, once every 2 weeks for 14 weeks					
Sample		Serum					
Analyte		KRN23					
Assay		Chemiluminescence assay					
Dose (mg/kg)		0.03		0.3		3	
Gender		Male	Female	Male	Female	Male[a]	Female
PK Parameters:							
First dosing	C_{max} (μg/mL)	1.17 ± 0.08	1.25 ± 0.17	10.8 ± 0.5	11.0 ± 0.5	96.9 ± 3.8	99.4 ± 3.1
	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	123 ± 7	112 ± 29	1020 ± 98	928 ± 34	9030 ± 2310	7060 ± 1430
	$t_{1/2}$ (h)	157 ± 25	121 ± 39	134 ± 23	134 ± 14	121 ± 50	94.1 ± 27.4
	CL (mL/h/kg)	0.245 ±0.013	0.287 ± 0.100	0.298 ± 0.031	0.324 ± 0.012	0.347 ± 0.086	0.440 ± 0.094
	V_{ss} (mL/kg)	51.6 ± 6.9	43.2 ± 5.5	52.7 ± 5.5	56.9 ± 6.4	53.7 ± 9.4	51.6 ± 8.5
	MRT (h)	212 ± 34	163 ± 52	180 ± 33	175 ± 14	165 ± 69	122 ± 30
Seventh dosing	C_{max} (μg/mL)	1.24 ± 0.08	1.17 ± 0.20	12.5 ± 1.3	11.3 ± 1.6	113 ± 2	109 ± 16
	AUC_{0-336h} (μg·h/mL)	112 ± 11	111 ± 27	1310 ± 103	1230 ± 225	14000 ± 2290	9750 ± 2620

Mean ± SD
a: n=3
IV: Intravenous

4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

カニクイザルにおける反復投与薬物動態試験

Test Article: KRN23									
Study Number:		[redacted]-185							
Species		Cynomolgus Monkeys							
Feeding Condition		Feeding							
Vehicle/Formulation		10 mmol/L Sodium Glutamate, 262 mmol/L D-Sorbitol, 0.5 mg/mL Polysorbate 80, pH 5.5							
Method of Administration		IV, once every 2 weeks for 14 weeks							
Sample		Serum							
Analyte		KRN23							
Assay		Chemiluminescence assay							
Dose (mg/kg)		0.03		0.3		3		30	
Gender/Number of Animals		Male/4	Female/4	Male/4	Female/4	Male/4	Female/4	Male/6	Female/6
PK Parameters:									
First dosing	C_{max} (μg/mL)	0.922 ± 0.071	1.11 ± 0.23	13.0 ± 1.6	12.2 ± 1.2	142 ± 15	125 ± 14	1275 ± 184	1259 ± 103
	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	126 ± 13	134 ± 42	2405 ± 513	2016 ± 710	24230 ± 6994[a]	18817 ± 5451	234568 ± 57966	222742 ± 32636
	CL (mL/h/kg)	0.240 ± 0.025	0.241 ± 0.071	0.130 ± 0.030	0.169 ± 0.078	0.133 ± 0.046[a]	0.168 ± 0.040	0.134 ± 0.030	0.137 ± 0.019
	V_{ss} (mL/kg)	66.0 ± 15.1	49.8 ± 8.0	42.3 ± 1.8	38.9 ± 4.1	43.2 ± 5.6[a]	42.4 ± 4.0	46.5 ± 8.1	48.0 ± 4.5
	$t_{1/2}$ (h)	208 ± 59	160 ± 55	247 ± 48	202 ± 79	247 ± 45[a]	192 ± 44	279 ± 122	259 ± 35
	MRT (h)	279 ± 81	221 ± 74	341 ± 79	268 ± 112	340 ± 65[a]	263 ± 60	372 ± 154	355 ± 50
Seventh dosing	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	226 ± 38	142 ± 16	2319 ± 479	2601 ± 1172	26663[b]	24955 ± 8929	215835 ± 37286	228007 ± 77567
	C_{max} (μg/mL)	1.83 ± 0.21	1.29 ± 0.12	17.3 ± 1.1	19.3 ± 6.5	198[b]	176 ± 41	1658 ± 220	1563 ± 225
	$t_{1/2}$ (h)	208 ± 36	188 ± 33	268 ± 41	252 ± 113	228[b]	231 ± 35	256 ± 57	285 ± 51

Mean ± SD
a: n=3
b: n=2
IV: Intravenous

4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

カニクイザルにおける反復投与薬物動態試験

Test Article: KRN23								
Study Number:	[redacted]-044							
Species	Cynomolgus Monkeys							
Feeding Condition	Feeding							
Vehicle/Formulation	10 mmol/L L-Histidine, 252 mmol/L D-Sorbitol, 0.5 mg/mL Polysorbate 80, 10 mmol/L L-Methionine, pH 6.25							
Method of Administration	IV and SC, once every 2 weeks for 40 weeks							
Sample	Serum							
Analyte	KRN23							
Assay	Chemiluminescence assay							
IV administration								
Dose (mg/kg)	0.03		0.3		3		30	
Gender/Number of Animals	Male/4	Female/4	Male/4	Female/4	Male/4	Female/4	Male/8	Female/8
PK Parameters:								
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL) 1st dosing	228 ± 8	202 ± 52	1650 ± 190	1790 ± 60	29800 ± 9200	20100 ± 3100	216000 ± 60000	194000 ± 71000
AUC_{0-t} (μg·h/mL) 1st dosing	159 ± 7	141 ± 25	1270 ± 160	1270 ± 90	20600 ± 4300	13800 ± 2000	154000 ± 35000	125000 ± 32000
AUC_{0-t} (μg·h/mL) 7th dosing	267 ± 11	232 ± 63	1850 ± 160	2850 ± 450	33000 ± 10400	22200 ± 4800	194000 ± 98000	204000 ± 60000
AUC_{0-t} (μg·h/mL) 20th dosing	376 ± 41	298 ± 100	2300 ± 390	2910 ± 330	33000 ± 9800	23200 ± 5000	137000 ± 109000[a]	190000 ± 58000
SC administration								
Dose, Number of Animals	30 mg/kg, 8 animals/sex/group							
PK Parameters	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)		AUC_{0-t} (μg·h/mL)		C_{max} (μg/mL)		t_{max} (h)	
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
1st dosing	185000 ± 47000[b]	180000 ± 74000	123000 ± 21000	81200 ± 18500	507 ± 101	348 ± 152	90.0 ± 24.8	72.0 ± 0.0
7th dosing	NA	NA	120000 ± 40000	142000 ± 37000	505 ± 197	582 ± 136	72.0 ± 25.7	66.0 ± 40.1
20th dosing	NA	NA	106000 ± 48000	175000 ± 55000	432 ± 193	721 ± 179	72.0 ± 36.3	66.0 ± 30.8

Mean ± SD
a: n=7
b: n=5
NA: Not Applicable
IV: Intravenous SC: Subcutaneous

4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

幼若カニクイザルにおける反復投与薬物動態試験

Test Article: KRN23								
Study Number:	[redacted]-020							
Species	Cynomolgus Monkeys (Juvenile)							
Feeding Condition	Feeding							
Vehicle/Formulation	10 mmol/L L-Histidine, 252 mmol/L D-Sorbitol, 0.5 mg/mL Polysorbate 80, 10 mmol/L L-Methionine, pH 6.25							
Method of Administration	IV and SC, once every 2 weeks for 40 weeks							
Sample	Serum							
Analyte	KRN23							
Assay	Chemiluminescence assay							
IV administration								
Dose (mg/kg)	0.03		0.3		3			
Gender/Number of Animals	Male/4	Female/4	Male/4	Female/4	Male/8	Female/8		
PK Parameters:								
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL) 1st dosing	104 ± 35	103 ± 19	1310 ± 190	1400 ± 540	16500 ± 2400	15500 ± 3400		
AUC_{0-t} (μg·h/mL) 1st dosing	81.6 ± 20.7	81.3 ± 12.5	954 ± 101	888 ± 280	13300 ± 2000	11600 ± 2100		
AUC_{0-t} (μg·h/mL) 7th dosing	154 ± 56	195 ± 56	1930 ± 210	1990 ± 380	14200 ± 3200	13800 ± 1600		
AUC_{0-t} (μg·h/mL) 20th dosing	134 ± 25	165 ± 48	1910 ± 360	1830 ± 850	23400 ± 4300[a]	23100 ± 5700[a]		
SC administration								
Dose, Number of Animals	3 mg/kg, 8 animals/sex/group							
PK Parameters	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)		AUC_{0-t} (μg·h/mL)		C_{max} (μg/mL)		t_{max} (h)	
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
1st dosing	13500 ± 3000[a]	11100 ± 2100[a]	10600 ± 2200	8240 ± 1080	48.9 ± 8.8	39.0 ± 6.6	51.4 ± 37.8	72.0 ± 25.7
7th dosing	NA	NA	15300 ± 1800	15400 ± 2700	61.7 ± 7.5	66.6 ± 13.8	28.6 ± 20.1	46.0 ± 28.3
20th dosing	NA	NA	20700 ± 4500[a]	16300 ± 2900	84.7 ± 15.8[a]	68.9 ± 11.5	58.3 ± 23.4[a]	48.0 ± 25.7

Mean ± SD
a: n=7
NA: Not Applicable
IV: Intravenous
SC: Subcutaneous

4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

カニクイザルにおける反復投与薬物動態試験

Test Article: KRN23					
Study Number:		[redacted]-116			
Species		Cynomolgus Monkeys (Adult and Juvenile)			
Feeding Condition		Feeding			
Vehicle/Formulation		10 mmol/L L-Histidine, 252 mmol/L D-Sorbitol, 0.5 mg/mL Polysorbate 80, 10 mmol/L L-Methionine, pH 6.25			
Method of Administration		SC, once every 2 weeks for 13 weeks			
Sample		Serum			
Analyte		KRN23			
Assay		Chemiluminescence assay			
Dose (mg/kg)		1			
Age		Adult		Juvenile	
Gender/Number of Animals		Male/4	Female/4	Male/4	Female/4
PK Parameters:					
1st dosing	C_{max} (μg/mL)	16.4 ± 1.9	14.5 ± 1.2	18.7 ± 1.6	15.2 ± 1.2
	t_{max} (h)	60.0 ± 24.0	72.0 ± 0.0	72.0 ± 0.0	72.0 ± 0.0
	$t_{1/2}$ (h)	302 ± 149	366 ± 102	292 ± 94	240 ± 59
	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	4050 ± 440	3940 ± 300	4580 ± 560	3600 ± 330
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	7980 ± 3270	8780 ± 2050	8750 ± 2880	5970 ± 1140
	CL/F[a] (mL/h/kg)	0.139 ± 0.046	0.119 ± 0.028	0.122 ± 0.033	0.173 ± 0.038
	V_z/F (mL/kg)	53.6 ± 6.7	59.7 ± 4.9	48.4 ± 6.1	57.4 ± 6.1
2nd dosing	Before dosing[b] (μg/mL)	8.25 ± 2.23	8.98 ± 1.26	9.43 ± 2.35	6.65 ± 1.37
4th dosing	Before dosing (μg/mL)	13.1 ± 1.3	16.3 ± 4.2	12.4 ± 1.2	10.8 ± 3.7
6th dosing	Before dosing (μg/mL)	14.5 ± 1.6	16.3 ± 5.0	13.7 ± 2.0	12.5 ± 5.0
7th dosing	Before dosing (μg/mL)	14.2 ± 1.6	16.4 + 5.7	14.4 ± 2.7	12.3 ± 5.2
	C_{max} (μg/mL)	27.0 ± 3.7	31.3 ± 7.3	31.5 ± 4.1	26.1 ± 4.3
	t_{max} (h)	60.0 ± 24.0	72.0 ± 0.0	72.0 ± 0.0	32.0 ± 27.7
	$t_{1/2}$ (h)	353 ± 66	360 ± 134	288 ± 55	269 ± 86
	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	6870 ±860	8150 ± 2220	7720 ± 890	6500 ± 1530
	CL/F[c] (mL/h/kg)	0.147 ± 0.021	0.131 ± 0.040	0.131 ± 0.016	0.162 ± 0.045
	V_z/F[d] (mL/kg)	74.5 ± 13.2	62.5 ± 9.7	54.0 ± 10.2	58.8 ± 11.0

Mean ± SD

a: CL_{total}/F, b: 336 hours after the first dosing, c: $CL_{ss\ 0\text{-}336h}$/ F, d: $V_{z\ 0\text{-}336h}$/F SC: Subcutaneous

4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

妊娠カニクイザルにおける反復投与薬物動態試験

Test Article: KRN23					
Study Number:			[redacted]-043		
Species			Cynomolgus Monkeys		
Feeding Condition			Feeding		
Vehicle/Formulation			10 mmol/L L-Histidine, 252 mmol/L D-Sorbitol, 0.5 mg/mL Polysorbate 80, 10 mmol/L L-Methionine, pH 6.25		
Method of Administration			IV once every 2 weeks		
Sample			Serum		
Analyte			KRN23		
Assay			Chemiluminescence assay		
Dose (mg/kg)			0.3	3	30
PK Parameters:					
Dams	C_{10mim} (μg/mL)	1st dosing	11.7 ± 1.1	118 ± 21	1110 ± 200
		9th dosing	15.4 ± 3.3	135 ± 38	1220 ± 290
	$C_{LD\,5}$ (μg/mL)		3.11 ± 0.84	26.2 ± 6.2	213 ± 72
	$C_{LD\,35}$ (μg/mL)		0.763 ± 0.600	5.68 ± 3.16	63.9 ± 26.2
	$C_{LD\,63}$ (μg/mL)		0.220 ± 0.210	1.87 ± 1.15	19.6 ± 12.7
	$C_{LD\,119}$ (μg/mL)		0.0198 ± 0.0339	0.196 ± 0.215	1.81 ± 2.24
	$C_{LD\,182}$ (μg/mL)		<LLOQ	0.00962 ± 0.01781	0.271 ± 0.404
	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL) 1st dosing		2350 ± 480	19800 ± 4900	230000 ± 73000
	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	1st dosing	1480 ± 150	14100 ± 2600	144000 ± 29000
		9th dosing	2540 ± 520	21300 ± 5900	185000 ± 24000
	$t_{1/2}$ (h)	1st dosing	238 ± 48	189 ± 56	234 ± 91
		9th dosing	215 ± 40	244 ± 106	220 ± 49
		LD	14.6 ± 3.7 days (350 h)	15.8 ± 2.5 days (379 h)	16.1 ± 4.8 days (386 h)

Mean ± SD
n=12 to 26
LD: Lactational Day
LLOQ: Lower Limit of Quantification
IV: Intravenous

4 薬物動態試験：吸収：反復投与（続き）

妊娠カニクイザルにおける反復投与薬物動態試験（続き）

Test Article: KRN23				
Study Number:		[redacted]-043		
Dose (mg/kg)		0.3	3	30
Fetuses	$C_{GD\ 133d}$ (µg/mL)	NA	NA	255 ± 60
	Ratio (Fetus/Dam)	NA	NA	0.25 ± 0.05
Offsprings	$C_{PND\ 5d}$ (µg/mL)	2.18 ± 1.03	33.2 ± 12.4	330 ± 125
	Ratio ($C_{PND\ 5d}$/ $C_{LD\ 5d}$)	0.7 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.7 ± 0.6
	$C_{PND\ 35d}$ (µg/mL)	0.573 ± 0.353	11.2 ± 5.9	120 ± 45
	Ratio ($C_{PND\ 35d}$/ $C_{LD\ 35d}$)	1.2 ± 1.4	2.2 ± 1.3	2.0 ± 0.7
	$C_{PND\ 63d}$ (µg/mL)	0.150 ± 0.108	3.96 ± 2.45	51.6 ± 27.9
	Ratio ($C_{PND\ 63d}$/ $C_{LD\ 63d}$)	1.0 ± 0.6	2.6 ± 1.9	3.8 ± 3.2
	$t_{1/2}$ (d)	15.2 ± 2.6	19.3 ± 4.1	21.3 ± 2.2

Mean ± SD
Fetuses: n=4, Offspring: n=12 to 18
NA: Not Applicable
GD: Gestational Day
LD: Lactational Day
PND: Postnatal Day

5 薬物動態試験：分布

該当する試験は実施していない。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

15 薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。