2.6.4 薬物動態試験の概要文

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 3
略号一覧 4
1 まとめ 5
2 分析法 5
2.1 ELISA 法によるウサギ血清中及び眼内組織中の遊離 BRO 濃度の定量 5
2.2 ELISA 法によるカニクイザル血清中及び眼内組織中の遊離 BRO 濃度の定量 6
2.3 カニクイザル血清中及び硝子体中の抗 BRO 抗体の検出 6
3 吸収 7
4 分布 8
4.1 ウサギにおける BRO の眼内分布 8
4.2 カニクイザルにおける BRO の眼内分布 9
4.3 タンパク結合率及び血球移行性 13
4.4 胎盤通過性 13
5 代謝（動物種間の比較） 13
6 排泄 13
7 薬物動態学的薬物相互作用 14
8 その他の薬物動態試験 14
9 考察及び結論 14
10 参考文献 15

表一覧

Table 3-1 カニクイザルに 2 mg/kg の BRO を静脈内投与後の血清中 PK パラメータ 7
Table 4-1 NZW ウサギに BRO を単回硝子体内投与後の，血清中及び眼内組織中における BRO の PK パラメータ 9
Table 4-2 カニクイザルに BRO を単回硝子体内投与時の平均 PK パラメータの要約 11
Table 4-3 カニクイザルに BRO を単回硝子体内投与時の平均 PK パラメータの要約 13

図一覧

Figure 3-1 カニクイザルに BRO を静脈内投与時の平均（+/- SD）血清中 BRO 濃度推移（雄 4 例，雌 6 例） 8
Figure 4-1 NZW ウサギに BRO を単回硝子体内投与後の，平均（+/- SD）眼内組織及び血清中 BRO 濃度推移 9
Figure 4-2 カニクイザルに 1 mg の BRO を硝子体内投与後の，平均（+/- SD）眼内組織中及び血清中遊離 BRO 濃度推移 10
Figure 4-3 カニクイザルに 6 mg の BRO を硝子体内投与後の，平均（+/- SD）眼内組織中及び血清中 BRO 濃度推移 12

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AUC0-t	The area under the serum concentration-time curve (AUC) from time zero to time 't' where t is a defined time point after administration	薬物投与から投与後 t 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUCinf	AUC from time zero to infinity	薬物投与から無限時間までの血清中（又は組織中）濃度-時間曲線下面積
AUClast	AUC from time zero to the time of the last quantifiable concentration	薬物投与から最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
Cmax	The observed maximum serum concentration following drug administration	薬物投与後の最高血清中濃度
CL	The systemic clearance from serum following intravenous administration	静脈内投与後の血清中からの全身クリアランス
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着分析法
HRP	Horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MRD	Minimum required dilution	最小希釈倍率
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
rhVEGF165	Recombinant human VEGF165	組換えヒト VEGF165
scFv	Single-chain Fv (antibody fragment)	一本鎖抗体フラグメント
SD	Standard deviation	標準偏差
T1/2	The terminal elimination half-life	終末相消失半減期
Tmax	The time to reach the maximum concentration after drug administration	薬物投与後の最高濃度到達時間
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限
Vz	The volume of distribution during the terminal elimination phase following intravenous administration	静脈内投与後の終末相における分布容積

1 まとめ

ウサギとカニクイザルを用いて，静脈内投与及び硝子体内投与によるブロルシズマブ（以下BRO，開発コード：RTH258，ESBA1008，AL-86810）の薬物動態（PK）を評価した。ウサギは，眼局所投与時のPK評価に一般的に使用されることから選択した。カニクイザルはBROが活性を有することから選択し，毒性試験にも用いた。

硝子体内投与後，BROは検討したすべての眼内組織及び血清中から並行して消失し，終末相半減期はウサギで59～82時間，カニクイザルで50～78時間であった。カニクイザルに硝子体内投与後の血清中BROの消失半減期は，静脈内投与時の約6時間よりも長かった。検討したすべての眼内組織と血清中から並行してBROが消失したことから，硝子体が貯留槽として働き，BROは硝子体から近接する眼内組織及び血清中に分布することが示唆された。BROは速やかに網膜へ分布し，網膜濃度を硝子体濃度と比較したとき，カニクイザルで同程度，ウサギでは約1/3であった。硝子体内投与時のBROの全身曝露量（血清中曝露量）は，ウサギでは硝子体の1/20000未満，カニクイザルでは1/7000未満であった。カニクイザルにおいて，BROの硝子体内投与量を0.5 mg/眼から6 mg/眼に増加させた場合，BROの全身曝露量は用量比例的あるいは用量比を上回って増加した。眼内及び血清中BROの蓄積性は認められなかった。

2 分析法

ウサギ及びカニクイザルの眼内組織及び血清中BRO濃度及び抗BRO抗体測定は，それぞれバリデートした酵素結合免疫吸着分析法（ELISA）を用いた。BRO濃度測定にはビオチン化組換えヒトVEGF165（rhVEGF165）をコーティングしたプレート，抗BRO抗体検出にはビオチン化BROをコーティングしたプレートをそれぞれ用いて，ストレプトアビジン-西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）を用いたビオチン検出システムで定量した。

2.1 ELISA法によるウサギ血清中及び眼内組織中の遊離BRO濃度の定量

眼内組織及び血清中の遊離BRO濃度は，定量的ELISA法を用いて測定した。定量下限（LLOQ）は，房水，硝子体液及び血清中では0.2～0.4 ng/mL，網膜では1.2～2.4 ng/g，網膜色素上皮・脈絡膜では1.2～4.8 ng/gであった[Table 2.6.5.8A-8217332]。

眼内組織（網膜又は網膜色素上皮・脈絡膜）15 mgあたり，100 µLの溶解バッファー（10 mMトリス［pH 7.4］，0.1%ドデシル硫酸ナトリウム，プロテアーゼ阻害剤カクテルを含む）を加えた。超音波処理を行い，遠心分離後，上清を分取し，BRO濃度を測定した。房水，硝子体液及び血清検体は，ELISA法による測定に直接用いた。試料を前希釈する場合は，各試料に対応する検体試料（房水，硝子体，網膜，網膜色素上皮・脈絡膜，血清）を用いた。BROの検量線用標準試料（0.2～60 ng/mL）を，各ブランク検体を用いて調製した。プレート上に結合したBROは，ビオチン化，アフィニティー精製，ポリクローナル，ウサギ抗BRO抗体と結合させた。次に，抗

BRO抗体をストレプトアビジン-ポリHRPと結合させた。吸光度を測定し，試料中の遊離BRO濃度を，標準曲線より算出した。

2.2 ELISA法によるカニクイザル血清中及び眼内組織中の遊離BRO濃度の定量

ELISA法は， rhVEGF165をコートした96ウェルのプレートを用いて分析した。

カニクイザルの血清中BRO濃度を定量するためのELISA法のバリデーションにおいて確立された検量線及び定量範囲は，それぞれ0.4～50 ng/mL及び2～40 ng/mLであった[Table 2.6.5.2A-TDOC-0013274]。精度及び真度は，LLOQ QC濃度（2 ng/mL）で25%以内，並びに低濃度（6 ng/mL），中濃度（15 ng/mL），高濃度（25 ng/mL）及び定量上限（ULOQ）QC濃度（40 ng/mL）で20%以内であった。室温での28時間の安定性，凍結・融解5サイクルの安定性，並びに-80°Cでの最長12ヵ月間の長期安定性試験の結果が示された。

カニクイザルの硝子体中のBROを定量するためのELISA法のバリデーション試験において確立されたLLOQは20 ng/mL，ULOQは400 ng/mLであった[Table 2.6.5.2C-TDOC-0013306]。検量線範囲は4～500 ng/mLであった。精度及び真度は，LLOQ QC濃度（20 ng/mL）で25%以内，並びに低濃度（60 ng/mL），中濃度（150 ng/mL），高濃度（250 ng/mL）及びULOQ QC濃度（400 ng/mL）で20%以内であった。安定性試験の結果から，試料は室温で約24時間まで安定であることが確認された。凍結・融解は3サイクルまで可能であった。試料のホモジナイズ処理中の安定性，並びに-80°Cでの最長12ヵ月間の長期安定性試験の結果が示された。

カニクイザルの房水，神経網膜及び網膜色素上皮・脈絡膜における遊離BROを定量するためのELISA法のバリデーションにおいて確立された検量線及び定量範囲は，房水ではそれぞれ4～500 ng/mL及び20～400 ng/mL，神経網膜及び網膜色素上皮・脈絡膜ではそれぞれ40～5000 pg/mL及び153～3067 ng/gであった[Table 2.6.5.2E-TDOC-0013394]。真度及び精度は，LLOQでは25%以内であり，ULOQ並びに低濃度，中濃度及び高濃度のQC濃度では20%以内であった。試料の凍結・融解は3サイクルまで可能であった。房水，ホモジナイズした神経網膜及び網膜色素上皮・脈絡膜中における，-80°Cでの約8日間までの短期安定性も評価した。さらに，ホモジナイズした1%脈絡膜及び神経網膜中での短期安定性を評価したところ，それぞれ20日間及び6日間安定であることが確認された。

2.3 カニクイザル血清中及び硝子体中の抗BRO抗体の検出

抗BRO抗体は半定量的ELISA法を用いて検出した。アフィニティー精製，ポリクローナル，ウサギ抗BRO抗体を陽性対照として用いた。リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で溶解したBROを用いて，96ウェルのプレートをコーティングした。ブロッキングバッファー（PBS/1% BSA/0.2% Tween 20）を用いて非特異的結合部位をブロックした後，マイクロタイタープレート上に結合したBROで，カニクイザル血清[Table 2.6.5.2B-TDOC-0013305]及び硝子体[Table 2.6.5.2D-TDOC-0013307]試料中の抗BRO抗体を捕捉した。捕捉した抗BRO抗体は，ビオチン化BROと結合さ

せ，さらに，ストレプトアビジン-HRP と結合させた。ペルオキシダーゼ基質をプレートに添加し，陽性対照及び実試料中に存在する抗 BRO 抗体の量に対応する発色反応を検出した。陽性対照試料及び実試料は，分析前に希釈バッファー（PBS/1% BSA/0.2% Tween 20）を用いて 1：10 の MRD で希釈した。硝子体試料は超音波処理を行い，遠心分離した後，上清を分取し，抗 BRO 抗体の分析に用いた。精度は，低濃度（250 ng/mL），中濃度（1000 ng/mL）及び高濃度（2500 ng/mL）の陽性対照濃度で 30%以内であった。安定性試験の結果から，試料は室温で約 24 時間，凍結・融解 3 サイクルの安定性が確認された。

バリデーション試験中に得られたデータから，本分析法は BRO による干渉を受け，BRO 濃度が 10～100 ng/mL の範囲のとき，スクリーニングカットオフ値による判定で陽性となる割合が減少することが示唆された。実試料の分析に用いた場合，BRO による干渉のため OD450 値がスクリーニングカットオフ値未満に低下し，結果が偽陰性となる可能性がある。したがって，実試料中の BRO 濃度を測定し，結果の判断の際には考慮した。

3 吸収

雌雄カニクイザルに 2 mg/kg の BRO を静脈内投与後の，全身曝露量及び PK プロファイルを検討した[Table 2.6.5.3-TDOC-0012016]。各動物に BRO を単回急速静脈内投与し，血液試料は投与後 360 時間（15 日）まで経時的に採取した。血清中 BRO 濃度は，LLOQ が 2.00 ng/mL の定量的 ELISA 法で測定した。

血清中 BRO 濃度推移を雌雄別に Figure 3-1 に示す。これらの濃度推移に明らかな性差は認められなかったことから，雌雄のデータを併合した PK パラメータを算出した（Table 3-1）。BRO の初期相半減期は 0.483 ± 0.047 時間，終末相半減期は 5.64 ± 1.50 時間であった。

Table 3-1 カニクイザルに 2 mg/kg の BRO を静脈内投与後の血清中 PK パラメータ

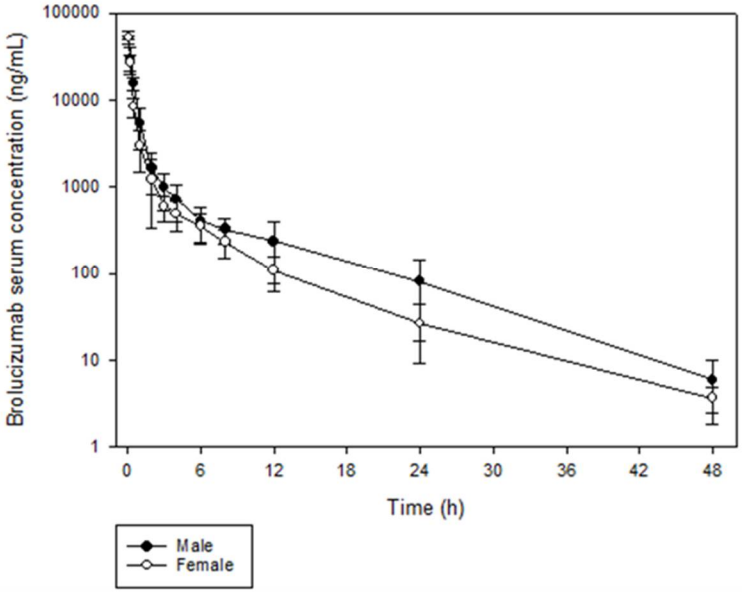
パラメータ	雄 [a]		雌		雌雄併合	
	平均値 [b]	SD	平均値 [b]	SD	平均値 [b]	SD
C(0) (µg/mL)	52.2	9.86	64.8	14.9	59.7	14.1
初期相 T1/2 (h)[c]	0.514	0.073	0.464	0.017	0.483	0.047
k_{el} (1/h)	0.104	0.00947	0.136	0.0370	0.123	0.0327
終末相 T1/2(h)[d]	6.70	0.61	5.11	1.39	5.64	1.50
CL (L/h)	0.427	0.087	0.302	0.179	0.352	0.157
Vz (L/kg)	0.575	0.163	0.515	0.193	0.539	0.175
AUC0-48 h (µg*h/mL)	35.7	6.82	39.3	28.0	37.8	21.3
AUCinf (µg*h/mL)	35.7	6.87	39.3	27.9	37.9	21.3
AUCextrap (%)	0.162	0.0979	0.211	0.144	0.192	0.124

[a] 1 例（動物 1004）では，静脈内投与後に一貫性のない血清中 BRO 濃度推移が認められたため，当該動物のデータは平均値の計算及び薬物動態・統計学的な計算から除外した。

[b] 平均値は，個別値に基づいて算出した。

[c] 初期相半減期の平均値は，次の式を用いて算出した：0.693/（k_{12}の平均値）
[d] 終末相半減期の平均値は，次の式を用いて算出した：0.693/（k_{el}の平均値）
Source: [Table 2.6.5.3-TDOC-0012016]

Figure 3-1　　カニクイザルに BRO を静脈内投与時の平均（+/- SD）血清中 BRO 濃度推移（雄 4 例，雌 6 例）



Source: [Table 2.6.5.3-TDOC-0012016]

4　　分布

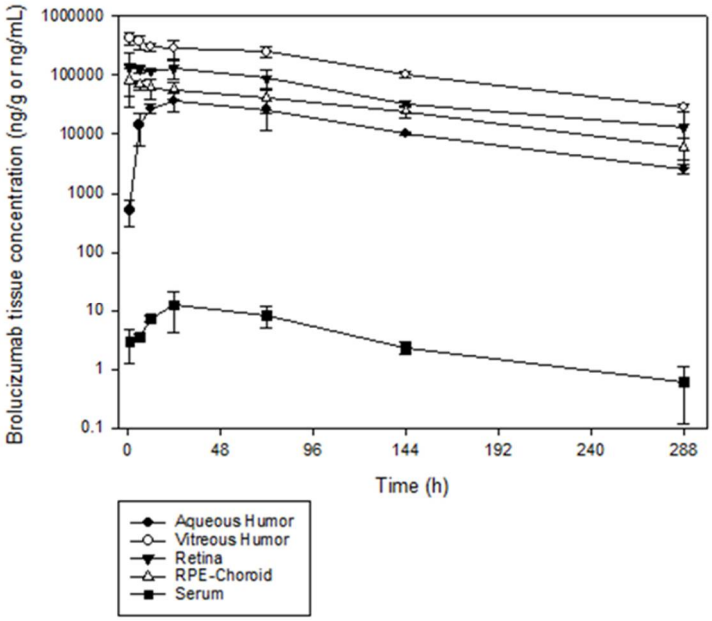
4.1　　ウサギにおける BRO の眼内分布

ニュージーランドホワイト（NZW）種のウサギを用いて，BRO を単回硝子体内投与後の BRO の眼内分布を評価した[Table 2.6.5.8A-8217332]。BRO 0.5 mg を 50 µL の投与液としてウサギの右眼に投与した。左眼は非投与とした。血液（血清）及び両眼の組織・組織液試料（房水，硝子体，網膜及び網膜色素上皮・脈絡膜）を各時点（投与後 1，6，12，24，72，144 及び 288 時間）で 3～5 例の動物から採取し，定量的 ELISA 法で分析した。

単回硝子体内投与後，BRO は網膜及び網膜色素上皮・脈絡膜へ速やかに分布した。硝子体における最高濃度（Cmax）の平均値は，網膜と比較して約 3 倍，網膜色素上皮・脈絡膜と比較して約 5 倍高かった（Figure 4-1 及び Table 4-1）。また，これらの組織中の曝露量（AUClast 及び AUCinf）を比較した場合，Cmax と同様に，硝子体では 3～5 倍高かった。眼内組織中の BRO の半減期は約 3 日であり，最も半減期が長かったのは網膜（82 時間）であり，次いで網膜色素上皮・脈絡膜（77 時間）及び硝子体（71 時間）であった。房水と血清中における BRO の半減期は，それぞれ 65 及び 59 時間であり，これまでに報告されている薬剤と同様に（Hutton-Smith et al. 2017)硝子体

からの移行が全身クリアランスに寄与していると考えられた。片眼への単回硝子体内投与後，極めてわずかな量が反対側の眼に検出されたが無視できる程度であった。血清中 BRO 濃度は，観察期間を通して，硝子体濃度の 1/20000 未満であった。

Figure 4-1　　NZW ウサギに BRO を単回硝子体内投与後の，平均（+/- SD）眼内組織及び血清中 BRO 濃度推移



Source: [Table 2.6.5.8A-8217332]

Table 4-1　　NZW ウサギに BRO を単回硝子体内投与後の，血清中及び眼内組織中における BRO の PK パラメータ

組織	Tmax (h)	Cmax (µg/mL 又は µg/g)[a]	T1/2 (h)	AUC0-288h (µg*h/mL 又は µg*h/g)[a]	AUCinf (µg*h/mL 又は µg*h/g)[a]
硝子体	1	415	70.6	41900	44800
網膜	1	137	82.4	15800	17300
網膜色素上皮・脈絡膜	1	79.4	76.7	8420	9090
房水	24	35.9	65.2	4250	4490
血清	24	0.125	59.3	1.26	1.32

[a] 単位は，房水，硝子体及び血清では µg/mL 及び µg*h/mL，網膜及び網膜色素上皮・脈絡膜では µg/g 及び µg*h/g とした。
Source: [Table 2.6.5.8A-8217332]

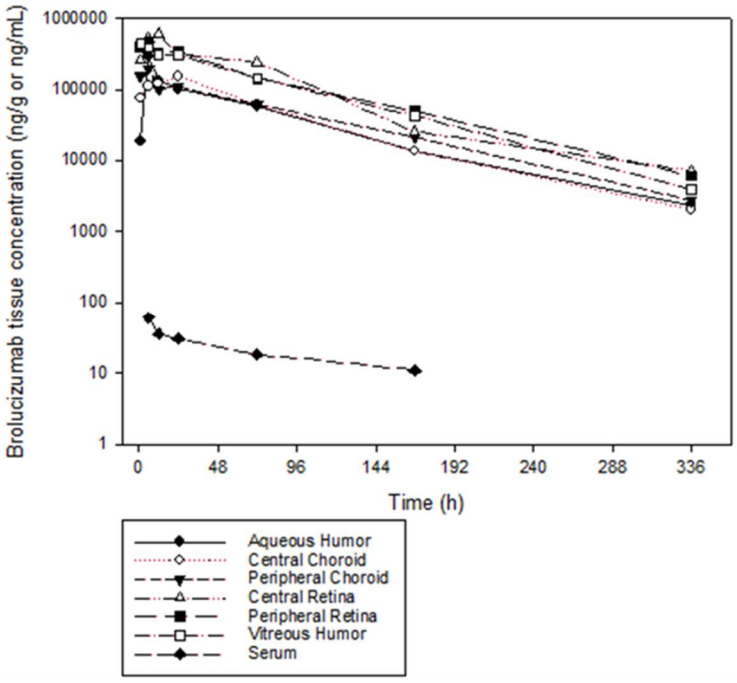
4.2　　カニクイザルにおける BRO の眼内分布

カニクイザルを用いて BRO 単回硝子体内投与時の眼内分布を異なる 2 試験で評価した。

最初の試験[Table 2.6.5.8B-TDOC-0012998]では，合計 14 例（雌 7 例，雄 7 例）の動物の右眼の耳側下方に，BRO の 20 mg/mL 溶液を 50 µL，単回硝子体内投与した（1 mg/眼）。房水，硝子体，中心部網膜，周辺部網膜，中心部脈絡膜（網膜色素上皮を含む）及び周辺部脈絡膜（網膜色素上皮を含む）の試料を，各時点（投与後 1，6，12，24，72，168 及び 336 時間）で雌雄各 1 例，計 2 例の両眼から採取し，ELISA 法を用いて眼内組織中 BRO 濃度を測定した。さらに，血清試料を採取して BRO 濃度を測定した。

1 mg/眼の BRO を片眼に単回硝子体内投与後， BRO は硝子体から他の眼内組織へ速やかに（投与後 6～24 時間）分布し，最も高い曝露は中心部網膜で認められた。中心部網膜における Cmax 及び AUC0-336h の平均値は，それぞれ 598 µg/g 及び 39700 µg*h/g であった。BRO は検討したいずれの眼内組織からも概ね並行して消失し，終末相半減期は 50～59 時間であった。投与後 14 日まで硝子体に残存していた BRO の量は，投与量の 1%未満であった。BRO の全身曝露は低く，血清中での Cmax は 0.0609 µg/mL，AUC0-168h は 3.43 µg*h/mL であり，血清中曝露量は硝子体に比べて 1/7000 未満であった。片眼への単回硝子体内投与による反対側の眼への移行は検出されなかった。眼内組織中及び血清中における BRO 濃度を Figure 4-2 に，単回硝子体内投与後の PK パラメータを Table 4-2 に示す。

Figure 4-2　　カニクイザルに 1 mg の BRO を硝子体内投与後の，平均（+/- SD）眼内組織中及び血清中遊離 BRO 濃度推移



Source: [Table 2.6.5.8B-TDOC-0012998]

Table 4-2 カニクイザルに BRO を単回硝子体内投与時の平均 PK パラメータの要約

組織	Tmax (h)	Cmax	AUC0-336h	T1/2
		µg/mL 又は µg/g[a]	µg*h/mL 又は µg*h/g[b]	h
中心部脈絡膜	24	153	12800	54.7
周辺部脈絡膜	6	195	13000	59.2
中心部網膜	12	598	39700	50.9
周辺部網膜	6	460	34100	58.1
硝子体	1[c]	439	31600	50.1
房水	6	287	12000	56.0
血清	6	0.0609	3.43[d]	77.9

[a] 単位は，房水，硝子体及び血清では µg/mL，その他すべての組織では µg/g とした。
[b] 単位は，房水，硝子体及び血清では µg*h/mL，その他すべての組織では µg*h/g とした。
[c] 初回評価時点
[d] 投与後 336 時間での濃度が LLOQ 未満だったため，AUC は薬物投与から投与後 168 時間までの範囲で算出した。
Source: [Table 2.6.5.8B-TDOC-0012998]

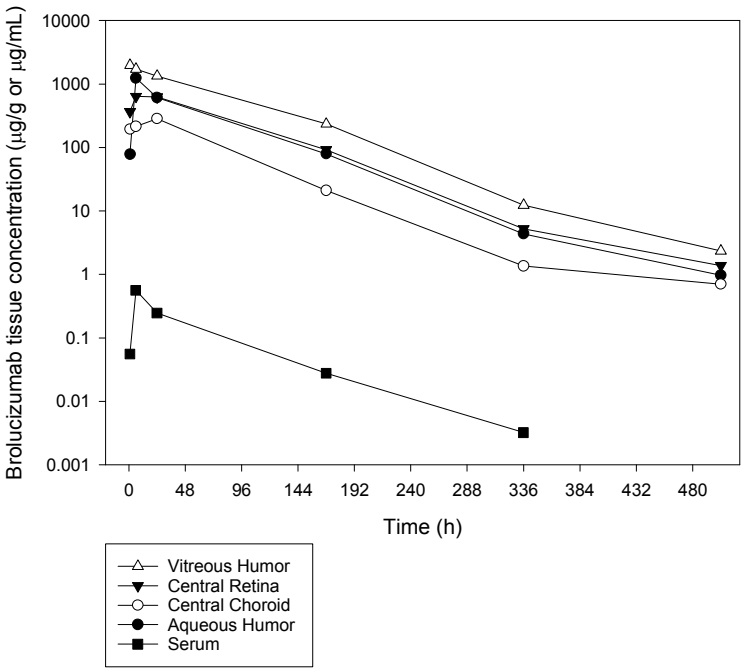
2 番目の試験[Table 2.6.5.8C-TDOC-0016874]では，カニクイザルに硝子体内投与した場合の BRO の眼内及び全身 PK に対する投与容量と製剤に用いた溶媒の影響を評価した。試験に用いた製剤は，第 1 群に 12%の BRO（6 mg を 50 µL で硝子体内投与，Formulation ID: FID 120852）及び第 2 群に 6%の BRO（6 mg を 100 µL で硝子体内投与，FID 117086）であった。臨床試験では，第 1 群の製剤（FID 120852）は C-12-006 試験で使用し，第 2 群の製剤（FID 117086）は C-10-083 試験で使用した。各動物は，最初に右眼に，引き続き左眼に BRO の硝子体内投与を受けた。投与後，血清及び眼内組織を採取し，ELISA 法を用いて BRO 濃度及び含量を測定した。

Figure 4-3 に示したように，硝子体内投与後，BRO はさまざまな眼内組織に分布し，血清中にも検出された。算出された PK パラメータを Table 4-3 に示す。最も高い曝露量（Cmax 及び AUClast）は，被験物質が投与された硝子体で認められた。硝子体の次に高い Cmax 及び AUClast は，周辺部網膜あるいは房水に認められた。眼内組織分布，濃度推移あるいは PK パラメータに，製剤及び投与容量の変更による明らかな違いはみられなかった。

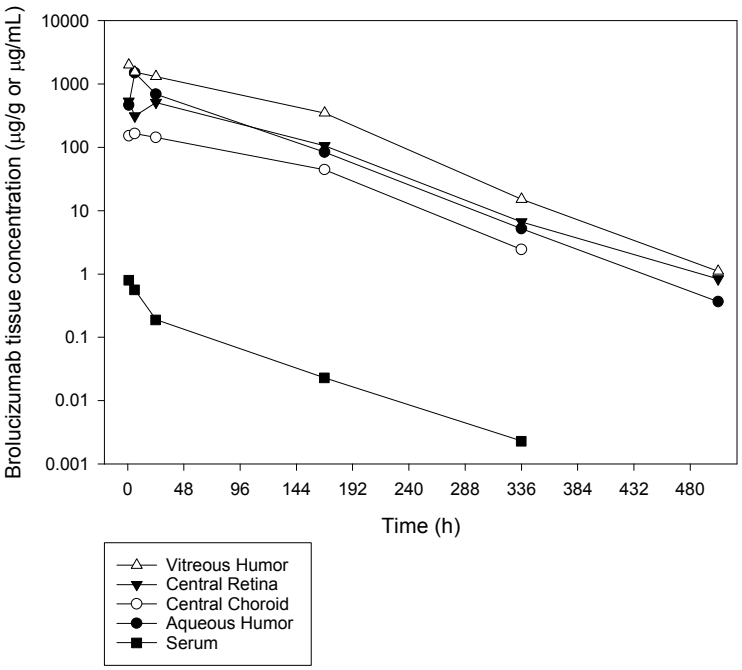
BRO は投与部位である硝子体から，速やかにその他の眼内組織へ分布（Tmax は 6～24 時間）し，周辺部網膜で最も高い曝露が認められた。BRO は，評価したいずれの眼内組織からも 41～74 時間の見かけの終末相半減期で，概ね並行して消失した。BRO の全身曝露は低く，血清中曝露量は，硝子体と比較して Cmax で 1/3500 未満，AUC で 1/5500 未満であり，血清中での見かけの終末相半減期は 48～51 時間であった。

Figure 4-3 カニクイザルに 6 mg の BRO を硝子体内投与後の，平均（+/- SD）眼内組織中及び血清中 BRO 濃度推移

Formulation A (FID 120852)



Phase I formulation (FID 117086)



Source: [Table 2.6.5.8C-TDOC-0016874]

Table 4-3 カニクイザルに BRO を単回硝子体内投与時の平均 PK パラメータの要約

組織	群	AUClast (µg*h/g 又は µg*h/mL)		T_{last} (h)	Cmax (µg/g 又は µg/mL)		Tmax (h)	T1/2 (h)
		平均値	SD		平均値	SD		
房水	1	77100	4470	504	1240	340	6	52.8
	2	88600	4330	504	1490	335	6	42.9
中心部脈絡膜	1	30100	6780	504	284	143	24	73.6
	2	20200	3220	336	164	72.5	6	52.7
周辺部脈絡膜	1	99000	14400	504	1120	557	6	55.4
	2	80500	19300	504	857	173	6	51.8
中心部網膜	1	74300	4290	504	635	69.3	6	52.6
	2	64400	5050	504	538	395	1	50.5
周辺部網膜	1	121000	8020	504	1750	937	6	55.1
	2	107000	18800	504	873	390	24	47.4
血清	1	31.3	12.3	336	0.564	0.198	6	51.0
	2	27.5	7.34	280	1.06	0.866	4.33	48.0
硝子体	1	173000	10300	504	1960	1060	1	50.5
	2	187000	23800	504	2000	1140	1	40.5

第 1 群 – 12%の BRO（6 mg を 50 µL で硝子体内投与，FID 120852）
第 2 群 – 6%の BRO（6 mg を 100 µL で硝子体内投与，FID 117086）
$AUC_{0\text{-}Tlast}$ – 薬物投与から Tlast までの AUC を示す。
T_{last} – 最終測定可能時点を示す。
Source: [Table 2.6.5.8C-TDOC-0016874]

4.3 タンパク結合率及び血球移行性

BRO のタンパク結合率及び血球移行性に関する試験は実施していない。

4.4 胎盤通過性

BRO の乳汁移行性及び胎盤通過性に関する試験は実施していない。

5 代謝（動物種間の比較）

BRO は生物学的製剤であり，代謝経路は生体内でのペプチドやアミノ酸への分解であることが予想される。したがって，代謝に関する試験は実施していない。

6 排泄

BRO の排泄に関する試験は実施していない。高分子タンパクである IgG に対し，極めて分子量が小さい scFv は腎の濾過作用によって排泄される。

7 薬物動態学的薬物相互作用

肝臓での薬物代謝酵素が，BRO のようなモノクローナル抗体由来フラグメントの代謝・排泄に影響する可能性は小さく，BRO が，サイトカインや肝臓での薬物代謝酵素発現に影響する可能性も小さい。したがって，低分子薬物と抗体由来の生物学的製剤である BRO の薬物相互作用試験は実施していない。

8 その他の薬物動態試験

BRO のその他の PK 試験は実施していない。

9 考察及び結論

硝子体内投与時の血清中 BRO の消失半減期は，全身（静脈内）投与時よりも長かった（カニクイザルで硝子体内投与時は約 2～3 日，静脈内投与時は約 6 時間）。硝子体内投与後，BRO は検討したすべての眼内組織及び血清中から概ね並行して消失し，見かけの終末相半減期はウサギで 59～82 時間，カニクイザルで 50～78 時間であった。検討したすべての組織から並行して BRO が消失したことから，硝子体が貯留槽として働き，BRO は硝子体から近接する眼内組織及び血清中に分布することが示唆された。BRO は速やかに網膜へ分布した。BRO の網膜濃度を硝子体濃度と比較したとき，カニクイザルで同程度，ウサギでは約 1/3 であった。硝子体内投与時の BRO の血清中曝露量は，ウサギでは硝子体の 1/20000 未満，カニクイザルでは 1/7000 未満であった。カニクイザルにおいて，BRO の硝子体内投与量を 500 µg/眼から 6000 µg/眼に増加させた場合，BRO の全身曝露量（血清中曝露量）は用量比例的あるいはわずかに用量比を上回って増加した。眼内及び血清中 BRO の蓄積性は認められなかった。

10 参考文献

[Hutton-Smith LA, Gaffney EA, Byrne HM, et al (2017)] Ocular pharmacokinetics of therapeutic antibodies given by intravitreal injection: estimation of retinal permeabilities using a 3-compartment semi-mechanistic model. Mol. Pharmaceutics. **14** (8): 2690–2696

2.6.5 薬物動態試験概要表

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧 4
2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法 6
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 12
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 13
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 13
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 13
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物における試験 13
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 14
2.6.5.9 薬物動態試験：*in vivo* における代謝 18
2.6.5.10 薬物動態試験：*in vitro* における代謝 18
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 18
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 18
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 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 薬物動態試験：その他 18

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
4PL	4 parameter logistic	-
AUC0-t	The area under the serum concentration-time curve (AUC) from time zero to time 't' where t is a defined time point after administration	薬物投与から投与後 t 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUCextrap	AUC extrapolated	AUCinf の無限時間までの外挿部分の割合
AUCinf	AUC from time zero to infinity	薬物投与から無限時間までの血清中（又は組織中）濃度-時間曲線下面積
AUClast	AUC from time zero to the time of the last quantifiable concentration	薬物投与から最終測定可能時点までの血清中（又は組織中）濃度-時間曲線下面積
C(0)	The estimated maximum serum concentration following intravenous drug administration	静脈内投与直後の最高血清中濃度（推定値）
Cmax	The observed maximum serum concentration following drug administration	薬物投与後の最高血清中濃度
CL	The systemic (or total body) clearance from serum following intravenous administration	静脈内投与後の血清中からの全身クリアランス
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着分析法
FID	Formulation identification number	製剤番号
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
IV	intravenous	静脈内
IVT	intravitreal	硝子体内
kel	Elimination rate constant	消失速度定数
λz	Lambda z, elimination rate constant	消失速度定数
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
NC	Negative control	陰性対照
PC	Positive control	陽性対照
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
QC	Quality control	品質管理
RPE-Choroid	Retinal pigment epithelium-Choroid	網膜色素上皮細胞-脈絡膜
RT	Room temperature	室温
scFv	Single chain variable fragment	一本鎖抗体フラグメント
SD	Standard deviation	標準偏差
T1/2	The terminal elimination half-life	終末相消失半減期
Tlast	The time of last quantifiable concentration	最終定量可能時点
Tmax	The time to reach the maximum concentration after drug administration	薬物投与後の最高濃度到達時間
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量上限
Vz	The volume of distribution during the terminal elimination phase following intravenous administration	静脈内投与後の終末相における分布容積
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧

Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex, Feeding	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Analyte(s), Dose(s), mg/kg[a] Concentrations	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Validation	Monkey, Cynomolgus, Serum	Not applicable	Not applicable	Free brolucizumab (RTH258, AL-86810, ESBA1008)	Non-GLP	PPD Richmond, VA	PKDM 1634 [TDOC-0013274]	4.2.2.1-1
Validation	Monkey, Cynomolgus, Serum	Not applicable	Not applicable	Anti-brolucizumab antibodies	Non-GLP	PPD Richmond, VA	PKDM 1635 [TDOC-0013305]	4.2.2.1-2
Validation	Monkey, Cynomolgus, Vitreous humor	Not applicable	Not applicable	Free brolucizumab (RTH258, AL-86810, ESBA1008)	Non-GLP	PPD Richmond, VA	PKDM 1636 [TDOC-0013306]	4.2.2.1-3
Validation	Monkey, Cynomolgus, Vitreous humor	Not applicable	Not applicable	Anti-brolucizumab antibodies	Non-GLP	PPD Richmond, VA	PKDM 1637 [TDOC-0013307]	4.2.2.1-4
Validation	Monkey, Cynomolgus, Aqueous Humor, Neuroretina and RPE-Choroid	Not applicable	Not applicable	Free brolucizumab (RTH258, AL-86810, ESBA1008)	Non-GLP	PPD Richmond, VA	PKDM1595 [TDOC - 0013394]	4.2.2.1-5
Absorption	Monkey, Cynomolgus, Male and Female, Fasted	6% Brolucizumab Intravenous Solution - FID 117086	Single Intravenous Injection	Brolucizumab, 2.06 ± 0.05 mg/kg	Non-GLP	Alcon Research, Ltd. Fort Worth, TX	P-10-508 PKDM 1554 [TDOC-0012016]	4.2.2.2-1-
Distribution	Rabbit, New Zealand White, Male, Fed	Brolucizumab anti-VEGF scFv 1008 Lot No.: 090916MK004	Single Intravitreal Injection	Brolucizumab, 0.5 mg (50 µL IVT injection of approximately 10 mg/mL)	Non-GLP	Covance Laboratories, Inc. Madison, WI	Covance [8217332]	4.2.2.3-1

Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex, Feeding	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Analyte(s), Dose(s), mg/kg[a] Concentrations	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Distribution	Monkey, Cynomolgus,	Brolucizumab solution, 20 mg/mL, FID: 117084	Single Intravitreal Injection	Brolucizumab, 1 mg (50 µL IVT injection of approximately 20 mg/mL)	Non-GLP	In-life: Alcon Research, Ltd. Fort Worth, TX Bioanalysis: PPD Richmond, VA	PKDM 1583, [TDOC-0012998]	4.2.2.3-2
Distribution	Monkey, Cynomolugus,	12% Brolucizumab Solution, FID 120852, 6% Brolucizumab Solution, FID 120525, 6% Brolucizumab Solution, FID: 117086, 2% Brolucizumab Solution, FID 121027	Single Intravitreal Injection	Brolucizumab, 6 mg or 1 mg	Non-GLP	Alcon Research, Ltd. Fort Worth, TX	P-13-503 PKDM 1834, [TDOC-0016874]	4.2.2.3-3

[a] = unless otherwise specified.

2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法

2.6.5.2A Analytical Methods and Validation Reports (TDOC-0013274)

Study title:	Validation of an ELISA Method for the Determination of RTH258 (AL-86810, ESBA 1008) in Cynomolgus Monkey Serum at PPD	Study no. / Report no.: PKDM 1634 / [TDOC-0013274]
Location in CTD:	4.2.2.1-1	
GLP compliance:	No	
Method:	ELISA	
Biological Matrix:	Cynomolgus Monkey Serum	
Calibration Curves:	4-Parameter logistic (4PL) fit, 1/ratio weighting (ratio = raw response)	
MRD	10	
LLOQ (ng/mL):	2.0	
ULOQ (ng/mL):	40.0	
QC Concentrations (ng/mL):	6.0, 15.0, 25.0; (Additional QCs prepared and analyzed per Validation Plan: 2.0, 3.0, 30.0 and 40.0 ng/mL)	
Intra-day accuracy and precision (%)*:	Accuracy: -7.51 – 12.0; Precision: 1.34 – 9.76	
Inter-day accuracy and precision (%)*:	Accuracy: -7.40 – 3.52; Precision: 3.73 – 20.8	
Dilution Linearity	Dilution QC 10 (10,000 ng/mL) undiluted and diluted 1:2, 1:10, 1:400, 1:800, 1:2500 – Cumulative Accuracy (%) -5.37 - 11.4; Cumulative Precision (%) 1.90 – 3.74	
Prozone (Hook effect)	No hook effect observed in undiluted dilution QC 10, 1:2 and 1:10	
Selectivity	100% of individuals	
Specificity	100% of individuals	
Freeze/Thaw stability	5 cycles	
Short Term Stability at RT:	28 hours	
Long term frozen matrix stability (-80C):	362 days	

*Accuracy and Precision results include additional QCs prepared per Validation plan

2.6.5.2B Analytical Methods and Validation Reports (TDOC-0013305)

Study title:	Validation of an ELISA Method for the Determination of Anti-Drug Antibodies for RTH258 (AL-86810, ESBA 1008) in Cynomolgus Monkey Serum at PPD	Study no./ Report no.: PKDM 1635 / [TDOC-0013305]
Location in CTD:	4.2.2.1-2	
GLP compliance:	No	
Method:	ELISA	
Biological Matrix:	Cynomolgus Monkey Serum	
MRD	10	
Assay Sensitivity	≤ 250 ng/mL	
Assay Cutpoint	OD450 = 0.086	
Specificity Cutpoint	36.3% inhibition	
Tiers	3 Tiers: Tier 1 = Screening, Tier 2 = Confirmation; Tier 3 = Titer	
Negative Control (NC)	Pooled Cynomolgus Monkey Serum	
Positive Controls (PC)	AB903-3 affinity purified rabbit anti-ESBA1008 antibodies spiked into NC at Concentrations of: 250, 1000, 2500 ng/mL	
Intra-day precision (%) Cumulative NC and PC	2.29 – 9.36	
Inter-day precision (%) Cumulative NC and PC	9.75 – 14.3	
Freeze/Thaw stability	3	
Short Term Stability at RT:	24 hours	

2.6.5.2C Analytical Methods and Validation Reports (TDOC-0013306)

Study title:	Validation of an ELISA Method for the Determination of RTH258 (AL-86810, ESBA 1008) in Cynomolgus Monkey Vitreous Humor at PPD	Study no. Report no.: PKDM 1636 / [TDOC-0013306]
Location in CTD:	4.2.2.1-3	
GLP compliance:	No	
Method:	ELISA	
Biological Matrix:	Cynomolgus Monkey Vitreous Humor	
Calibration Curves:	4-Parameter logistic (4PL) fit, 1/ratio weighting (ratio = raw response)	
MRD	10	
LLOQ (ng/mL):	20.0	
ULOQ (ng/mL):	400.0	
QC Concentrations (ng/mL)*:	60.0, 150.0, 250.0	
Intra-day accuracy and precision (%)*:	Accuracy: -5.46 - 4.31; Precision: 2.58 – 11.7	
Inter-day accuracy and precision (%)*:	Accuracy: -10.1 – 3.62; Precision: 12.3 – 16.4	
Dilution Linearity	Dilution Buffer QC (5,000,000 ng/mL diluted 1:100) then diluted 1:200, 1:400, 1:1250 – Cumulative Accuracy (%) 2.56 – 13.0; Cumulative Precision (%) 3.18 – 6.43; Matrix QC (5,000,000 ng/mL diluted 1:100) then diluted 1:200, 1:400, 1:1250 - Cumulative Accuracy (%) -15.4 – -5.84; Cumulative Precision (%) 6.37 – 11.8	
Prozone (Hook effect)	No apparent hook effect observed in undiluted Dilution Buffer and Matrix (5,000,000 ng/mL) each diluted 1:2 and 1:10	
Selectivity	83% of individuals	
Specificity	100% of individuals	
Freeze/Thaw stability in dilution buffer	3 cycles	
Short Term Stability at RT in dilution buffer:	24 hours	
Long term frozen matrix stability (-80C):	368 days	
Long Term frozen matrix stability in dilution buffer (-80C):	373 days	

*Accuracy and Precision results do not include LLOQ, ULOQ and back-up LLOQ and ULOQ QC accuracy and precision results

2.6.5.2D Analytical Methods and Validation Reports (TDOC-0013307)

Study title:	Validation of an ELISA Method for the Determination of Anti-Drug Antibodies for AL-86810 (ESBA 1008) in Cynomolgus Monkey Vitreous Humor at PPD	Study no. / Report no.: PKDM 1637 / [TDOC-0013307]
Location in CTD:	4.2.2.1-4	
GLP compliance:	No	
Method:	ELISA	
Biological Matrix:	Cynomolgus Monkey Vitreous Humor	
MRD	10	
Assay Sensitivity	≤ 250 ng/mL	
Assay Cutpoint	Floating - OD450 = 0.063 (with a normalization factor of 1.05)	
Specificity Cutpoint	18.0% inhibition	
Tiers	3 Tiers: Tier 1 = Screening, Tier 2 = Confirmation; Tier 3 = Titer	
Negative Control (NC)	Pooled homogenized Cynomolgus Monkey Vitreous Humor	
Positive Controls (PC)	AB903-3 affinity purified rabbit anti-ESBA1008 antibodies spiked into NC at Concentrations of: 250, 1000, 2500 ng/mL	
Intra-day precision (%) Cumulative NC and PC	2.55 – 12.3	
Inter-day precision (%) Cumulative NC and PC	8.19 – 28.3	
Freeze/Thaw stability	3	
Short Term Stability at RT:	24 hours	

2.6.5.2E Analytical Methods and Validation Reports (TDOC-0013394)

Study title:	Qualification of an ELISA Method for the Determination of AL-86810 (ESBA 1008) in Cynomolgus Monkey Aqueous Humor, Neuroretina and RPE-Choroid at PPD	Study no. / Report no.: PKDM1595 / [TDOC -0013394]
Location in CTD:	4.2.2.1-5	
GLP compliance:	No	
Method:	ELISA	
Biological Matrix:	Cynomolgus Monkey; Aqueous Humor, Neuroretina and RPE-Choroid	
Calibration Curves:	4-Parameter logistic (4PL) fit, 1/ratio weighting (ratio = raw response)	
Aqueous Humor		
MRD	10	
LLOQ:	20.0 ng/mL	
ULOQ:	400.0 ng/mL	
QC Concentrations (ng/mL):	60.0, 150.0, 250.0; 20.0, 400.0	
Intra-day accuracy and precision (%):	Accuracy: -3.67 – 11.1; Precision: 2.56 –9.46	
Inter-day accuracy and precision (%):	Accuracy: -9.40 – 6.79 Precision: 8.91 – 15.2	
Dilution Linearity	Dilution Buffer QC (5,000,000 ng/mL diluted 1:100) then diluted 1:200 1:400, 1:1250 – Cumulative Precision (%) 0.537 – 6.68; Cumulative Accuracy (%) -4.07 – 19.6	
Prozone (Hook effect)	No apparent hook effect observed in Dilution Buffer (5,000,000 ng/mL) then diluted 1:2 or 1:10	
Selectivity	100% of individuals	
Specificity	100% of individuals	
Freeze/Thaw stability	3 cycles	
Long term frozen matrix stability (-80C):	8 days	
Long Term frozen matrix in dilution buffer stability (-80C):	23 days	
Neuroretina		
MRD	100	
LLOQ:	200 pg/mL (153.3 ng/g)	
ULOQ:	4000 pg/mL (3066.7 ng/g)	
QC Concentrations (pg/mL):	600, 1500, 2500	
Intra-day accuracy and precision (%):	Accuracy: -13.4 – 10.6; Precision: 5.19 – 17.9	

Inter-day accuracy and precision (%):	Accuracy: -5.22 – 2.52; Precision: 9.59 – 13
Dilution Linearity	Neuroretina: QC (5,000,000,000 pg/mL diluted 1:100 in dilution buffer containing 1% Neuroretina homogenate) then diluted 1:200, 1:400, 1:1250 - Cumulative Accuracy (%) -18.8 – 8.46; Cumulative Precision (%) 3.98 – 5.12
Prozone (Hook effect)	No apparent hook effect observed in dilution buffer containing 1% Neuroretina matrix (5,000,000,000 pg/mL diluted 1:100) then 1:2 and 1:10
Selectivity	100% of individuals
Specificity	100% of individuals
Freeze/Thaw stability	3 cycles
Long term frozen matrix stability (-80C):	8 days
Long Term frozen matrix (1%) in dilution buffer stability (-80C):	6 days
RPE-Choroid	
MRD	100
LLOQ:	200 pg/mL (153.3 ng/g)
ULOQ:	4000 pg/mL (3066.7 ng/g)
QC Concentrations (pg/mL):	600, 1500, 2500; 200, 400
Intra-day accuracy and precision (%):	Accuracy: -8.31 – 9.11; Precision: 2.30 – 12.5
Inter-day accuracy and precision (%):	Accuracy: -9.79 – 5.13 Precision: 7.68 – 23.3
Dilution Linearity	QC (5,000,000 ng/mL dilution buffer containing 1% RPE-Choroid homogenate) then diluted 1:200, 1:400, 1:1250 - Cumulative Accuracy (%) -11.2 – -0.0833; Cumulative Precision (%) 8.82 – 11.9
Prozone (Hook effect)	No apparent hook effect observed in dilution buffer containing 1% RPE-Choroid (5,000,000,000 pg/mL diluted 1:100) then 1:200 and 1:1000
Selectivity	100% of individuals
Specificity	100% of individuals
Freeze/Thaw stability	3 cycles
Long term frozen matrix stability (-80C):	9 days
Long Term frozen matrix (1%) in dilution buffer stability (-80C):	20 days

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

Study title:	Pharmacokinetics of AL-86810 (ESBA1008) Following Intravenous Administration of AL-86810 to Non-Human Primates		Study no. P-10-508, PKDM 1554 [TDOC-0012016]
Location in CTD:	4.2.2.2-1		
GLP compliance:	No		
Gender(M/F) / Number of animals:	Five (5) male and six (6) female Cynomolgus monkeys		
Feeding condition:	Fasted		
Vehicle / Formulation:	Brolucizumab, 6% AL-86810 Intravenous Solution		
Method of Administration:	Intravenous injection		
Dose (mg/kg):	2 mg/kg		
Sample (Whole blood, plasma, serum etc.):	Serum		
Analyte:	Free brolucizumab		
Assay:	ELISA		
PK parameters:	Male	Female	Combined
C(0) (µg/mL)	52.2	64.8	59.7
Initial $t_{1/2}$ (h)	0.514	0.464	0.483
k_{el} (1/h)	0.104	0.136	0.123
Terminal $t_{1/2}$ (h)	6.70	5.11	5.64
CL (L/h)	0.427	0.302	0.352
V_z (L/kg)	0.575	0.515	0.539
$AUC_{0\text{-}48\ h}$ (µg•h/mL)	35.7	39.3	37.8
AUCinf (µg•h/mL)	35.7	39.3	37.9
AUCextrap (%)	0.162	0.211	0.192
Additional information:	The serum concentration-versus-time curve for one animal (male, Animal 1004) was atypical; therefore it was not used for mean, pharmacokinetic and statistical calculations.		

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

該当なし

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当なし

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

該当なし

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物における試験

該当なし

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8A Pharmacokinetics: Other Distribution Study (8217332)

Study title:	Systemic Pharmacokinetics and Ocular Tissue Distribution of anti-VEGF scFv 1008 Following a Single Intravitreal Injection to New Zealand White Rabbits				Study no. Covance [8217332]	
Location in CTD	4.2.2.3-1					
GLP compliance:	No					
Test article:	Brolucizumab, anti-VEGF scFv 1008 Lot No.: 090916MK004					
Species / Strain:	Rabbit, New Zealand White					
Gender (M/F) / Number of animals:	Forty-one (41) male					
Dose:	0.5 mg (50 µL IVT injection of approximately 10 mg/mL)					
Route:	Intravitreal injection					
Sampling time(s):	1, 6, 12, 24, 72, 144, and 288 hours					
Radionucelotide:	N/A					
Specific activity:	N/A					
Analyte / Assay:	Free brolucizumab, ELISA					
Tabulated results:						
Tissue or matrix	Tmax (h)	Cmax (µg/mL)	$t_{½}$ (h)	AUClast (µg•h/mL)	AUCinf (µg•h/mL)	λ_z (h^{-1})
Aqueous humor	24.0	35.9	65.2	4250	4490	0.0106
Retina	1.00	137	82.4	15800	17300	0.0084
RPE-choroid	1.00	79.4	76.7	8420	9090	0.0090
Serum	24.0	0.0125	59.3	1.26	1.32	0.0117
Vitreous humor	1.00	415	70.6	41900	44800	0.0098
Additional information:						

2.6.5.8B Pharmacokinetics: Other Distribution Study (TDOC-0012998)

Study title:	Ocular Pharmacokinetics of AL-86810 Following Single Intravitreal Injection of AL-86810 in Cynomolgus Monkeys – Pilot Study	Study no. PKDM 1583, [TDOC-0012998]
Location in CTD	4.2.2.3-2	
GLP compliance:	No	
Test article:	Brolucizumab solution, nominal 20 mg/mL, FID: 117084	
Species / Strain:	Monkeys, Cynomolgus	
Gender (M/F) / Number of animals:	Seven (7) male and seven (7) female	
Dose:	1 mg (50 µL IVT injection of approximately 20 mg/mL)	
Route:	Intravitreal injection	
Sampling time(s):	1, 6, 12, 24, 72, 168 and 336 hours	
Radionucelotide:	N/A	
Specific activity:	N/A	
Analyte / Assay:	Free brolucizumab, ELISA	
Tabulated results:		

	Tmax (h)	Cmax (µg/mL or µg/g)[a]	AUC0-336h (µg•h/mL or µg•h/g)[b]	$t_{½}$ (h)
Aqueous Humor	6	287	12000	56.0
Central Choroid	24	153	12800	54.7
Peripheral Choroid	6	195	13000	59.2
Central Retina	12	598	39700	50.9
Peripheral Retina	6	460	34100	58.1
Vitreous Humor	1[c]	439	31600	50.1
Serum	6	0.0609	3.43[d]	77.9

Additional information:
[a]Units µg/mL in aqueous humor, vitreous humor and serum, all other tissues µg/g;
[b]Units µg•h/mL in aqueous humor, vitreous humor and serum, all other tissues µg•h/g;
[c]Earliest time point evaluated;
[d]AUC interval from 0 to 168 hours due to BLQ at 336-hour post injection.

2.6.5.8C Pharmacokinetics: Other Distribution Study (TDOC-0016874)

	Ocular Pharmacokinetics of AL-86810 (ESBA 1008) in Cynomolgus Monkeys Following Intravitreal Injection – Dose, Dose Volume and Formulation Effects	Study no. P-13-503, PKDM 1834, [TDOC-0016874]
Location in CTD	4.2.2.3-3	
GLP compliance:	No	
Test article:	Brolucizumab solution, 12% AL-86810 Solution, FID 120852,Lot Number 13-501374-1 Brolucizumab solution, 6% AL-86810 Solution, FID 120525, Lot Number 12-66763-1 Brolucizumab solution, 6% AL-86810 Solution, FID: 117086, Lot Number 13-67636-1 Brolucizumab solution, 2% AL-86810 Solution, FID 121027, Lot Number 12-66762-1	
Species / Strain:	Monkeys, Cynomolgus	
Gender (M/F) / Number of animals:	Twenty-one (21) male and twenty-one (21) female	
Dose:	1 mg or 6 mg	
Route:	Intravitreal injection	
Sampling time(s):	1, 6, 24, 168, 336 and 504 hours post-dose	
Radionucelotide:	N/A	
Specific activity:	N/A	
Analyte / Assay:	Free brolucizumab, ELISA	

Tabulated results:

Matrix	Treatment	AUClast (µg•h/g or µg•h/mL)[a]	Tlast (h)	Cmax (µg/g or µg/mL)[b]	Tmax (h)
Aqueous Humor	1	77100	504	1240	6
	2	56500	504	942	6
	3	88600	504	1490	6
	4	22800	504	277	6
	5	2880	24	185	6
Central Choroid	1	30100	504	284	24
	2	23900	504	210	24
	3	20200	336	164	6
	4	4310	168	41.8	24
	5	483	24	36.5	6

Peripheral Choroid	1	99000	504	1120	6
	2	62100	504	968	6
	3	80500	504	857	6
	4	10500	504	89.9	6
	5	2440	24	181	1
Central Retina	1	74300	504	635	6
	2	64600	504	658	6
	3	64400	504	538	1
	4	9640	504	75.8	24
	5	1420	24	106	6
Peripheral Retina	1	121000	504	1750	6
	2	87900	504	1010	6
	3	107000	504	873	24
	4	14800	504	121	24
	5	2370	24	125	6
Serum	1	31.3	336	0.564	6
	2	54.5	336	0.891	6
	3	27.5	280	1.06	4.33
	4	3.32	168	0.0594	6
	5	1.96	24	0.159	1
Vitreous Humor	1	173000	504	1960	1
	2	191000	504	2840	1
	3	187000	504	2000	1
	4	23200	504	336	1
	5	3270	24	209	1
Additional information:	[a]Units µg•h/mL in aqueous humor, vitreous humor and serum, all other tissues µg•h/g				
	[b]Units µg/mL in aqueous humor, vitreous humor and serum, all other tissues µg/g;;				

2.6.5.9 薬物動態試験：*in vivo* における代謝

該当なし

2.6.5.10 薬物動態試験：*in vitro* における代謝

該当なし

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

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 薬物動態試験：その他

該当なし