目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.1.1 吸収 5
2.6.4.1.2 分布 6
2.6.4.1.3 代謝 7
2.6.4.1.4 排泄 7
2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.6.4.1.6 その他の薬物動態試験 7
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.2.1 マウス血漿及び組織中薬物濃度測定法 7
2.6.4.2.2 サル血漿、CSF 及び中枢神経系組織中薬物濃度測定法 7
2.6.4.2.3 サルにおけるトキシコキネティクス測定法 8
2.6.4.2.4 サル血漿中薬物（放射能）濃度測定法 8
2.6.4.2.5 サルにおける定量的全身オートラジオルミノグラフィー 8
2.6.4.2.6 マウス及びカニクイザル血漿中抗 JR-141 抗体又は抗 IDS 抗体分析法 8
2.6.4.2.7 カニクイザル血漿中抗 JR-141 中和抗体分析法 9
2.6.4.3 吸収 12
2.6.4.3.1 カニクイザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験における TK 測定 12
2.6.4.3.2 幼若カニクイザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験における TK 測定 14
2.6.4.3.3 カニクイザル 26 週間反復静脈内投与毒性試験における TK 測定 17
2.6.4.4 分布 20
2.6.4.4.1 hTfR KI/Ids KO マウスにおける体内分布 20
2.6.4.4.2 hTfR KI マウス及びカニクイザルにおける脳組織移行性評価 22
2.6.4.4.3 カニクイザルにおける単回投与時の体内分布試験（中枢神経系） 25
2.6.4.4.4 カニクイザルにおける単回投与時の体内分布試験（ARLG） 28
2.6.4.4.5 幼若カニクイザルにおける週 1 回 4 週間反復投与時の体内分布（中枢神経系） 37
2.6.4.4.6 カニクイザルにおける週 1 回 26 週間反復投与時の体内分布（中枢神経系） 39
2.6.4.4.7 カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 と ^{125}I-RP-2703 の体内分布比較検討（ARLG） 41
2.6.4.4.8 カニクイザルにおける胎盤通過性試験 50
2.6.4.5 代謝 51
2.6.4.6 排泄 51
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 51
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 51
2.6.4.9 考察及び結論 51
2.6.4.9.1 動物種選定の妥当性について 51
2.6.4.9.2 投与量と薬物曝露の関係 51
2.6.4.9.3 薬物動態試験成績に関する考察 55
2.6.4.9.4 結論 56

2.6.4.10 図表 56
2.6.4.11 参考文献 56

用語の定義

用語	定義・解説
ARLG	オートラジオルミノグラフィー（autoradioluminography）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}8h}$	投与後 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to 8 hours）
$AUC_{0\text{-}24h}$	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours）
$AUC_{0\text{-}t}$	投与後最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable point）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
CSF	脳脊髄液（cerebrospinal fluid）
CPM	1 分あたりの放射線計測回数（count per minute）
DAB	3,3'-ジアミノベンジジン四塩酸塩（3,3'-Diaminobenzidine tetrahydrochloride）
ECL	電気化学発光（electrochemiluminescence）
Fc	免疫グロブリンの結晶化可能フラグメント（fragment crystallizable）
FcRn	胎児性 Fc 受容体（neonatal Fc receptor）
hIDS	ヒトイズロン酸-2-スルファターゼ（human iduronate-2-sulfatase）
hIgG	ヒト免疫グロブリン G（human immunoglobulin G）
HRP	ホースラディッシュペルオキシダーゼ（horseradish peroxidase）
hTfR	ヒトトランスフェリン受容体 1（human transferrin receptor 1）
hTfR KI	ヒトトランスフェリン受容体 1 遺伝子ノックイン（human transferrin receptor 1 gene knock in）
hTfR KI/Ids KO マウス	hTfR KI マウスと Ids KO マウスを交配して作出した二重遺伝子改変マウス
^{125}I	ヨウ素の放射性同位体（iodine-125）
^{125}I-JR-141	^{125}I 標識 JR-141（^{125}I-labeled JR-141）
^{125}I-RP-2703	^{125}I 標識 RP-2703（^{125}I-labeled RP-2703）
IDS	イズロン酸-2-スルファターゼ（iduronate-2-sulfatase）
Ids KO	イズロン酸-2-スルファターゼ遺伝子ノックアウト（iduronate-2-sulfatase gene knock out）
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
ISR	実検体の再測定（incurred sample reanalysis）
KI	ノックイン（knock in）
KO	ノックアウト（knock out）
mAb	モノクローナル抗体（monoclonal antibody）
PBS	リン酸緩衝生理食塩液（phosphate buffered saline）
PK	ファーマコキネティクス（pharmacokinetics）
PSL	光励起ルミネセンス（photostimulated luminescence）
RP-2703	JR-141 の抗体部分に変異を入れることで hTfR とカニクイザル TfR にほぼ同等の結合親和性を持たせた分子
SE-HPLC	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー（size exclusion high performance liquid chromatography）
$t_{1/2}$	消失相の半減期（elimination half-life at terminal phase）
TCA	トリクロロ酢酸（trichloroacetic acid）
TfR	トランスフェリン受容体 1（transferrin receptor 1）
TK	トキシコキネティクス（toxicokinetics）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

In vitro 薬効薬理試験において、JR-141 は hTfR よりカニクイザル TfR に対してやや低い結合親和性を示した（2.6.2.2.1 参照）。これは、JR-141 で用いているヒト化抗 hTfR mAb の親抗体をヒト化する際に、カニクイザル TfR に対する結合親和性が低下したことに起因する。JR-141 はげっ歯類の TfR に結合性をもたないことから、その薬物動態学的及び毒性学的な特性を評価する際の動物種としてカニクイザルを用いることの妥当性を確認するため、カニクイザル TfR に対する結合親和性が低下しない復帰変異抗体を取得後、その抗体と hIDS を融合させた RP-2703 を作製し、^{125}I-JR-141 と ^{125}I-RP-2703 のカニクイザルにおける体内分布、血漿及び尿中代謝物分析、並びに尿・糞中排泄に関して、定量的全身 ARLG や放射能濃度測定によって比較評価した（2.6.4.4.7 参照）。当該結果を受け、JR-141 の非臨床薬物動態試験では、反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3 参照）で使用した動物種であるカニクイザルを用い、JR-141 単回投与時の血漿及び中枢神経系組織中の薬物濃度推移、並びに ^{125}I-JR-141 単回投与時の ARLG による全身主要組織への分布をそれぞれ評価した。また、JR-141 を反復静脈内投与したときの血漿中薬物曝露（TK）、並びに中枢神経系組織への移行性は、上述の毒性試験内で評価した。さらに、脳を含む主要組織・臓器への移行性を評価する体内分布試験については、*in vivo* 薬効薬理試験（2.6.2.2.4 及び 2.6.2.2.5 参照）で使用した動物種及び系統であるムコ多糖症 II 型モデル動物（hTfR KI/Ids KO マウス）を用いて、JR-141 を単回静脈内投与したときの血漿及び組織中薬物濃度推移をイデュルスルファーゼ（商品名：エラプレース点滴静注液 6 mg）群と直接比較した。

JR-141 のヒト化抗体には Fc 領域が含まれており、*in vitro* 副次的薬理試験において FcRn への結合親和性が確認されたため（2.6.2.3.4 参照）、静脈内投与された JR-141 が胎盤に発現する FcRn を介して胎児へ移行する可能性が考えられた。そこで、妊娠後期のカニクイザルを用いて JR-141 を単回静脈内投与したときの胎盤通過性を評価した。

なお、JR-141 は生体内に存在する糖タンパク質（リソソーム酵素）とヒト化抗体を融合した遺伝子組換え体であり、投与された後は一般的なタンパク質成分と同様にペプチド及びアミノ酸に分解され、通常の生体内代謝プールに入ると考えられることから、代謝及び排泄に関する試験は参考情報を収集する目的で実施し、評価資料としなかった。同様に、哺育母動物に投与した JR-141 が仮に乳汁を介して出生仔に摂取されたとしても、消化管からの吸収はほとんどないと考えられたため、乳汁排泄は評価しなかった。また、薬物相互作用に関する検討は実施しなかった。表 2.6.4.1-1 に薬物動態試験の一覧を示す。

表 2.6.4.1-1　薬物動態試験の一覧

試験の種類	投与方法	動物種	被験物質	投与用量	GLP 適用
吸収 (TK 測定)	反復静脈内 (持続)	成熟 カニクイザル	JR-141	0, 3, 10 及び 30 mg/kg	適
		幼若 カニクイザル	JR-141	0, 3, 10 及び 30 mg/kg	適
		カニクイザル	JR-141	0, 3, 10 及び 30 mg/kg	適
分布	単回静脈内	hTfR KI/Ids KO マウス	JR-141 及び イデュルスルファーゼ	2 mg/kg	非適用 a)
分布 (中枢神経系)	単回静脈内	hTfR KI マウス	蛍光標識又は非標識 JR-141 及び hIDS	1 及び 5 mg/kg	非適用 b)
	単回静脈内 (持続)	カニクイザル	JR-141	5 mg/kg	
	単回静脈内 (持続)	カニクイザル	JR-141	1 及び 5 mg/kg	非適用 a)
	反復静脈内 (持続)	幼若 カニクイザル	JR-141	0, 3, 10 及び 30 mg/kg	非適用 a)
		カニクイザル	JR-141	0, 3, 10 及び 30 mg/kg	非適用 a)
分布 (ARLG)	単回静脈内 (持続)	カニクイザル	^{125}I-JR-141	1 mg/kg	非適用 a)
分布 (ARLG 比較検討)	単回静脈内 (持続)	カニクイザル	^{125}I-JR-141 及び ^{125}I-RP-2703	1 mg/kg	非適用 c)
分布 (胎盤通過性)	単回静脈内 (持続)	カニクイザル	JR-141	10 mg/kg	非適用 a)
代謝・排泄 (比較検討)	単回静脈内 (持続)	カニクイザル	^{125}I-JR-141 及び ^{125}I-RP-2703	1 mg/kg	非適用 c)

a) 申請資料の信頼性の基準
b) 参考資料（文献）
c) 参考資料

各試験における投与量については、適応疾患であるムコ多糖症 II 型に対する予定臨床用量（2 mg/kg の静脈内持続投与）及び生体試料中薬物濃度分析法の検出感度を考慮し、サルを用いた試験では 1 又は 5 mg/kg の用量で静脈内への持続投与を、マウスを用いた試験では 1、2 又は 5 mg/kg の用量で尾静脈内への単回投与をそれぞれ設定した。また、胎盤通過性試験では予定臨床用量を上回る 10 mg/kg を妊娠後期カニクイザルの静脈内へ 1 時間かけて持続投与した。

2.6.4.1.1　吸収

性成熟した雌雄カニクイザル（4～8 歳）に JR-141 を 0、3、10 及び 30 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復静脈内持続投与したときの初回及び最終投与時の血漿中薬物濃度測定により、用量依存的な薬物曝露を確認した。初回投与時と比較して最終投与時の血中濃度推移及び薬物動態パラメータに著しい差は認められなかった。

離乳前の幼若雄カニクイザル（3～5 箇月）に JR-141 を 0、3、10 及び 30 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復静脈内持続投与したときの初回及び最終投与時の血漿中薬物濃度測定により、用量依存的な薬物曝露を確認した。最終投与時の血漿中薬物濃度は初回投与時と比較して低値傾向を示し、最終投与前に検出された血漿中薬物濃度も極めて低値であった。

雌雄カニクイザル（2～4 歳）に JR-141 を 0、3、10 及び 30 mg/kg の用量で週 1 回 26 週間反復

静脈内持続投与したときの初回、13 回及び最終投与時の血漿中薬物濃度推移を評価し、用量依存的な薬物曝露を確認した。抗 JR-141 抗体の産生有無に関わらず、初回投与時と比較して 13 回及び最終投与時の血漿中薬物濃度は低値傾向を示し、最終投与前に検出された血漿中薬物濃度も極めて低値であった。

以上の各 TK 測定成績より、30 mg/kg までの用量で JR-141 を雌雄カニクイザルに週 1 回反復投与したとき、血漿中への蓄積性はなく、薬物動態学的な特性に性差もないと考えられた。

2.6.4.1.2 分布

雄性カニクイザルに ^{125}I-JR-141 及び ^{125}I-RP-2703 を単回静脈内持続投与した 8 及び 24 時間後に被験物質が高濃度に分布する組織は骨髄、脾臓又は肝臓であり、いずれの被験物質も脳組織へ移行することが確認された。また、血漿中濃度推移、脳及び全身組織への放射能の分布プロファイルに両被験物質間で著しい相違は認められず、TfR に対する結合親和性の差が薬物動態学的な特性に及ぼす影響は小さいと考えられたことから、カニクイザルを用いて JR-141 の薬物動態試験を実施することは妥当と判断した。

雄性 hTfR KI/Ids KO マウスの静脈内に JR-141 を投与したとき、JR-141 が脳組織に分布することが確認された。イデュルスルファーゼ群と比較して、JR-141 群の血漿中薬物濃度は投与後 24 時間までやや高く推移し、肝臓中濃度は低かったものの心臓及び脾臓への分布は高かった。なお、イデュルスルファーゼは臨床用量の 4 倍量（2 mg/kg）を単回静脈内投与してもほとんど脳へ分布しなかった。

JR-141 を静脈内投与した hTfR KI マウス又はカニクイザルの組織中薬物濃度測定、免疫組織化学染色及び *in vivo*/*ex vivo* イメージングの各成績より、JR-141 が神経細胞を含む脳実質に分布することが確認された。なお、hIDS は臨床用量の 2 倍量（1 mg/kg）で hTfR KI マウスに単回静脈内投与してもほとんど脳へ分布しなかった。

雄性カニクイザルに JR-141 を 1 及び 5 mg/kg の用量で単回静脈内持続投与したとき、用量依存的な血漿中の薬物曝露が確認された。また、CSF 及び脳組織中薬物濃度は投与量にほぼ比例した濃度を示し、静脈内投与された JR-141 はカニクイザルの中枢神経系組織へ分布することが確認された。

雌雄カニクイザルに ^{125}I-JR-141 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内持続投与した際の経時的な血漿中放射能濃度をガンマーカウンターで、投与開始後 2、8、24、48 及び 72 時間における放射能の組織分布を定量的全身 ARLG でそれぞれ評価した。血漿中濃度は投与終了時に C_{max} を示した後、経時的に減衰し、その薬物動態学的な特性に性差は認められなかった。また、生殖器を除く組織中放射能の分布に顕著な性差は認められなかった。

JR-141 を離乳前の雄性幼若カニクイザル（3～5 箇月）に 0、3、10 又は 30 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復静脈内持続投与したとき、10 及び 30 mg/kg 群の最終投与後 48 時間の中枢神経系組織、並びに 30 mg/kg 群の 1 個体の CSF において、それぞれ JR-141 が検出された。また、2～4 歳齢の雌雄カニクイザルに 0、3、10 又は 30 mg/kg の用量で週 1 回 26 週間反復静脈内持続投与したとき、最終投与後 48 時間の中枢神経系組織、並びに同 8 及び 48 時間の CSF において JR-141 が検出された。これらの結果から、反復投与時の中枢神経系組織への分布が確認された。なお、最終投与後 4 又は 8 週間の CSF 及び中枢神経系組織中に JR-141 は検出されず、中枢神経系組織において蓄積性は認められなかった。

さらに、妊娠後期のカニクイザルに JR-141 を 10 mg/kg の用量で単回静脈内持続投与した際の胎盤通過性を評価した。投与開始後 8 及び 24 時間の臍帯静脈及び臍帯動脈ともに血漿中に JR-141 は検出されず、JR-141 は胎盤を通過しないことが確認された。

2.6.4.1.3 代謝

雄性カニクイザルに ^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703 を単回静脈内持続投与し、投与開始後 20 分、8 及び 24 時間に採取した血漿中の代謝物分析では、^{125}I-JR-141 及び ^{125}I-RP-2703 各未変化体、並びに ^{125}I を含むペプチド断片が認められた。また、同 0～8 及び 8～24 時間の蓄尿中代謝物分析の結果、遊離 ^{125}I 又は ^{125}I を含むペプチド断片が検出された。血漿中 TCA 不溶性画分の放射能比率、並びに投与開始後 24 時間におけるクロマトグラムの比較から、^{125}I-RP-2703 は ^{125}I-JR-141 より分解を受けやすい傾向が認められたものの、両被験物質の生体内における代謝プロファイルは類似していた。

2.6.4.1.4 排泄

雄性カニクイザルに ^{125}I-JR-141 及び ^{125}I-RP-2703 を単回静脈内持続投与したときの蓄尿中代謝物分析及び糞尿排泄の結果から、^{125}I-JR-141 及び ^{125}I-RP-2703 は投与開始後 24 時間までに投与量の 45%以上が遊離 ^{125}I 又は ^{125}I を含むペプチド断片として尿中に排泄されると考えられた。なお、いずれの被験物質も糞中にはほとんど排泄されなかった。

2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

該当試験なし

2.6.4.1.6 その他の薬物動態試験

該当試験なし

2.6.4.2 分析法

マウス及びカニクイザル生体試料中薬物濃度測定法、並びに各動物の血漿中抗薬物（JR-141 又は IDS）抗体分析法の概要を以下に記載し、各定量分析法における試料量、定量範囲又は検出下限を表 2.6.4.2-1 及び表 2.6.4.2-2 に示す。

2.6.4.2.1 マウス血漿及び組織中薬物濃度測定法

薬物動態試験におけるマウス血漿及び組織中の JR-141 又はイデュルスルファーゼ濃度測定は、JR-141 の薬効成分本体である hIDS 領域を認識する抗 hIDS 抗体を用いた Sandwich ECL 法により、次に示す方法で測定した。PBS で希釈したマウス抗 hIDS 抗体を ECL プレートに 25 μL/well 加え、25°C で 1 時間振盪し固相化させた。ブロッキング溶液を 150 μL/well 加え 25°C で 1 時間振盪し、200 μL/well の 0.05% Tween 20 PBS（洗浄液）で 3 回洗浄した。検量線試料又は検体を 25 μL/well 加え、25°C で 1 時間振盪した（2 重測定）。洗浄後、ウサギ抗 hIDS 抗体を 25 μL/well 加え、25°C で 1 時間振盪した。同様に SULFO-Tag 標識抗ウサギ IgG 抗体を反応させ洗浄後、Read Buffer を 150 μL/well 加え ECL 装置によって発光シグナルを測定した。

2.6.4.2.2 サル血漿、CSF 及び中枢神経系組織中薬物濃度測定法

カニクイザルを用いた分布試験における血漿、CSF 及び中枢神経系組織中薬物濃度測定、並びに反復投与毒性試験における CSF 及び中枢神経系組織中薬物濃度測定には、抗 hIDS 抗体を用い

た Sandwich ECL 法により測定した。Biotin 標識抗 hIDS 抗体を ECL 用 Streptavidin プレートに 25 μL/well 加え、25°C で 1 時間振盪し固相化させた。200 μL/well の洗浄液で 3 回洗浄後、JR-141 を無処置のカニクイザル血漿、CSF 及び大脳破砕液上清でそれぞれ段階希釈した検量線試料又は検体を 25 μL/well 加え、25°C で 1 時間振盪した（2 重測定）。同様に SULFO-Tag 標識抗 hIDS 抗体を反応させ洗浄後、Read Buffer を 150 μL/well 加え ECL 装置によって発光シグナルを測定した。

2.6.4.2.3 サルにおけるトキシコキネティクス測定法

カニクイザルにおける反復投与毒性試験の TK 測定、並びに妊娠カニクイザルにおける胎盤通過性試験の血漿中薬物濃度測定では、未変化体として JR-141 を検出するため抗 hIDS 抗体及び抗 hIgG 抗体を用いた Sandwich ECL 法を採用し、次に示す方法で実施した。

PBS で希釈したマウス抗 hIDS 抗体を ECL プレートに 25 μL/well 加え、25°C で 1 時間振盪し固相化させた。ブロッキング溶液を 150 μL/well 加え 25°C で 1 時間振盪し、200 μL/well の 0.05% Tween 20 PBS（洗浄液）で 3 回洗浄した。検量線試料又は検体を 25 μL/well 加え、25°C で 1 時間振盪した（2 重測定）。同様に SULFO-Tag 標識抗 hIgG 抗体を反応させ洗浄後、Read Buffer を 150 μL/well 加え ECL 装置によって発光シグナルを測定した。

2.6.4.2.4 サル血漿中薬物（放射能）濃度測定法

カニクイザル血漿中の放射能濃度測定には、ガンマーカウンターを用いた。^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703 を投与後、所定の時間に採取した血漿をチューブに入れて放射能測定試料とした（n=1）。測定試料の計測値（CPM）から空のチューブの計測値（n=3）をバックグラウンドとして差し引いた後、ガンマーカウンターのプログラムにより ^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703 の放射活性測定日で減衰補正を行い、各投与液の比放射能を基に血漿中薬物濃度（μg eq./mL）を算出した。検出限界はバックグラウンドの 2 倍とした。

2.6.4.2.5 サルにおける定量的全身オートラジオルミノグラフィー

^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703 投与後の所定時間に採取し、作製したカニクイザル全身凍結乾燥切片を標準試料切片とともにイメージングプレートに密着させ 24 時間露出した。標準試料切片は ^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703 を無処置のカニクイザル血漿で段階希釈し、動物切片と同様に作製した。バイオ・イメージングアナライザーで読み取り全身 ARLG を作成後、ARLG から得られた着目組織 1 mm^2 あたりの PSL 値を検量線に当てはめて組織中濃度（μg eq./mL or g）を算出した。

2.6.4.2.6 マウス及びカニクイザル血漿中抗 JR-141 抗体又は抗 IDS 抗体分析法

hTfR KI/Ids KO マウス又はカニクイザルに JR-141 を反復静脈内投与した薬効薬理試験及び毒性試験において血漿検体中の抗薬物抗体を評価するため、抗原（JR-141 又は hIDS）に対する Bridging-ECL 法として次に示す方法で分析した。検出抗原である JR-141 又は hIDS の Biotin 及び SULFO-Tag 各標識体 60 μL/well に対して 60 μL/well の標準抗体（抗 JR-141 抗体、抗 hIDS 抗体）又は血漿検体を加え、室温で 1 時間反応させて免疫複合体を形成させた。この反応液 50 μL/well を Streptavidin ECL プレートに加え、免疫複合体をプレートに結合させた。300 μL/well の 0.05% Tween 20 PBS（洗浄液）で 3 回洗浄後、Read Buffer を 150 μL/well 加えて ECL 装置によって発光シグナルを測定した（表 2.6.4.2-2 参照）。

2.6.4.2.7 カニクイザル血漿中抗 JR-141 中和抗体分析法

本分析法は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の抗体検査において抗 JR-141 抗体陽性と判定された血漿検体について、JR-141 の TfR 及びマンノース-6-リン酸受容体（M6PR）への各結合に対する抗薬物抗体の阻害（中和活性）を評価するために構築し、それぞれ以下に記載する方法で測定した。

TfR 結合中和抗体分析：Biotin 標識 JR-141 及び SULFO-Tag 標識 TfR 60 µL/well に対して、60 µL/well の標準抗体又は血漿検体を加えて、室温で 1 時間反応させ複合体（JR-141-TfR）を形成させた。この反応液 50 µL/well を Streptavidin ECL プレートに加え、室温で 1 時間反応させプレートに複合体を結合させた。洗浄液で 3 回洗浄後、Read Buffer を 150 µL/well 添加し ECL 装置によって得られた発光シグナルから抗薬物抗体の TfR 結合阻害活性を評価した。

M6PR 結合中和抗体分析：Biotin 標識 JR-141 及び SULFO-Tag 標識 M6PR 60 µL/well に対して、60 µL/well の標準抗体又は血漿検体を加えて室温で 1 時間反応させ、複合体（JR-141-M6PR）を形成させた。この反応液 50 µL/well を Streptavidin ECL プレートに加え、TfR 結合中和抗体分析と同様の操作によって ECL 装置で得られた発光シグナルから抗薬物抗体の M6PR 結合中和活性を評価した（表 2.6.4.2-2 参照）。

表 2.6.4.2-1 生体試料中濃度測定に用いた分析法の一覧

測定法		試料名 (液量)	被験物質	定量範囲 (ng/mL 又は ng eq./mL)	真度 a)	試験番号	CTD 記載箇所
血漿中 濃度測定	PK	マウス血漿 (約 5 μL)	JR-141	0.206～150	−3.6%～3.2%	[redacted] d)	4.2.2.1.1
			イデュルスルファーゼ	0.206～150	−7.8%～17.0%	[redacted] e)	4.2.2.1.2
		サル血漿 (約 12.5 μL)	JR-141	1～3000	−3.5%～4.2%	[redacted] e)	4.2.2.1.3
	TK	サル血漿 (約 2.5 μL)	JR-141	10～10000	−5.6%～12.3%	[redacted] e)	4.2.2.1.4
組織中 濃度測定		マウス 組織破砕液上清 b) (約 5 μL)	JR-141	0.206～150	−6.8%～7.4%	[redacted] d)	4.2.2.1.1
			イデュルスルファーゼ	0.206～150	−11.5%～12.4%	[redacted] e)	4.2.2.1.2
		サル脳脊髄液 (約 25 μL)	JR-141	1～3000	−3.3%～7.0%	[redacted] e)	4.2.2.1.3
		サル組織破砕液上清 c) (約 25 μL)	JR-141	0.5～1000	−1.6%～2.0%	[redacted] e)	4.2.2.1.3
ARLG		サル 全身凍結乾燥切片	^{125}I-JR-141	20～10000	−14.75%～14.40%	[redacted] e)	4.2.2.3.4

a) 検量線試料の設定濃度に対する真度
b) 脳、肝臓、心臓及び脾臓
c) 大脳、小脳、海馬、延髄及び脊髄
d) 実施施設：ＪＣＲファーマ株式会社
e) 実施施設：[redacted]

表 2.6.4.2-2 抗薬物抗体測定に用いた分析法の一覧

試料名	測定法	分析対象	検出下限	精度 a)	試験番号	記載場所
マウス 血漿	Bridging ECL assay	抗 JR-141 抗体	30 ng/mL	分析単位内：2.4%～4.5% 分析単位間：4.2%～6.8%	[redacted]	4.2.2.1.5
		抗 IDS 抗体	10 ng/mL	分析単位内：1.6%～2.7% 分析単位間：5.9%～13.6%	[redacted]	4.2.2.1.6
サル 血漿	Bridging ECL assay	抗 JR-141 抗体	30 ng/mL	分析単位内：0.0%～2.7% 分析単位間：6.3%～12.2%	[redacted]	4.2.2.1.7
	受容体結合阻害法	抗 JR-141 中和抗体 (TfR 結合中和活性)	6 μg/mL	分析単位内：0.8%～4.3% 分析単位間：10.0%～27.1%	[redacted]	4.2.2.1.8
		抗 JR-141 中和抗体 (M6PR 結合中和活性)	6 μg/mL	分析単位内：0.8%～1.6% 分析単位間：6.6%～17.2%		

a) 標準抗体試料のシグナルレスポンスの精度（CV）

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 カニクイザル4週間反復静脈内投与毒性試験におけるTK測定

添付資料 4.2.3.2.2

［試験方法］

「カニクイザルにおける JR-141 の 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験」（2.6.6.3.2 参照）において、週 1 回 4 週間にわたり JR-141 の 0、3、10 及び 30 mg/kg を雌雄カニクイザル（4～8 歳）の静脈内へ 1 時間持続投与し、初回及び最終投与時の下記各時点に採取した血漿中の薬物濃度を測定後（2.6.4.2.3 参照）、薬物動態パラメータを算出した（3 及び 10 mg/kg 群：雌雄各 3 匹、0 及び 30 mg/kg 群：雌雄各 5 匹）。

採血時点： 投与前、投与開始後 20 分、1、3、8、24 及び 48 時間

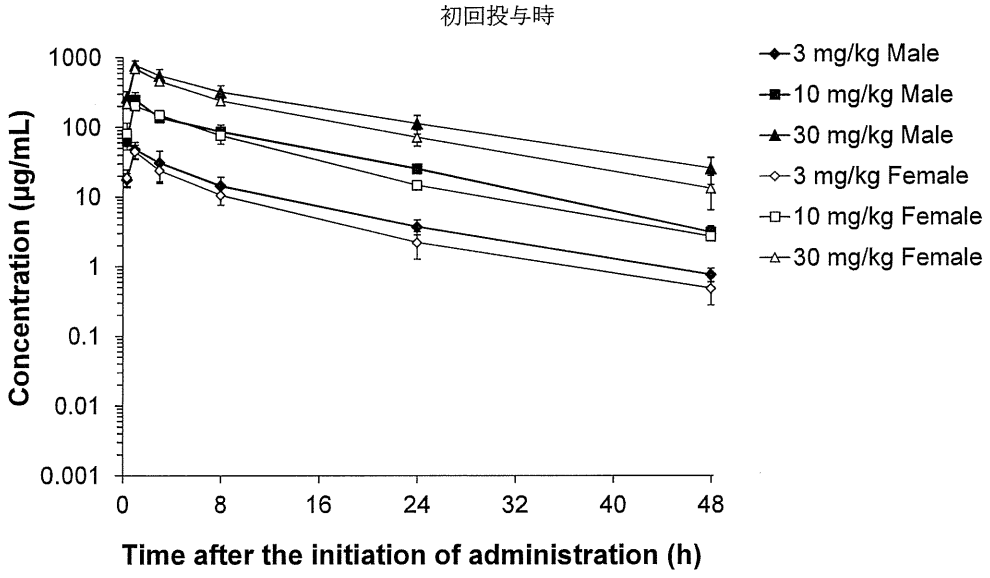
［試験成績］

雌雄カニクイザルに JR-141 の 0、3、10 及び 30 mg/kg を週 1 回 4 週間反復静脈内投与し、初回及び最終投与時の経時的な血漿中薬物濃度を測定した。最終投与時の血漿中薬物濃度は初回投与時よりやや低値に推移し、薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）もやや低値傾向を示した（図 2.6.4.3-1 及び表 2.6.4.3-1 参照）。10 mg/kg 群の雌 1 匹、30 mg/kg 群の雌 3 匹及び雄 2 匹で最終投与前の血漿中に JR-141 が検出されたが、各群の平均濃度は C_{max} 平均値の 1/24000 以下と極めて低値であった。また、雄動物と比較して雌動物の血漿中薬物濃度はやや低値に推移し、薬物動態パラメータ（AUC_{0-t} 及び C_{max}）も低値傾向を示したが、顕著な性差は認められなかった。最終投与時の抗 JR-141 抗体分析において、雄性個体で 11 例中 10 例が、雌性個体では同 8 例がそれぞれ陽性を示した。初回投与時と最終投与時における薬物動態パラメータに著しい差は認められなかったことより、抗体による JR-141 の薬物曝露への著しい影響はないと考えられた。

なお、ISR により初回測定値の再現性が確認され、JR-141 投与群の初回投与前、並びに媒体投与群の初回及び最終投与時の全採血時点において、JR-141 は検出されなかった。

［結論］

JR-141 を反復静脈内投与した雌雄カニクイザルにおいて、初回及び最終各投与時の全身曝露が確認された。初回投与時と比較して最終投与時の血漿中濃度はやや低値に推移し、最終投与前に検出された血漿中濃度も極めて低値であったことから、JR-141 を 30 mg/kg までの用量で週 1 回 4 週間反復投与したときの蓄積性はないと考えられた。また、薬物動態学的な性質に著しい性差はなく、抗 JR-141 抗体の産生による薬物曝露評価への著しい影響も認められなかった。



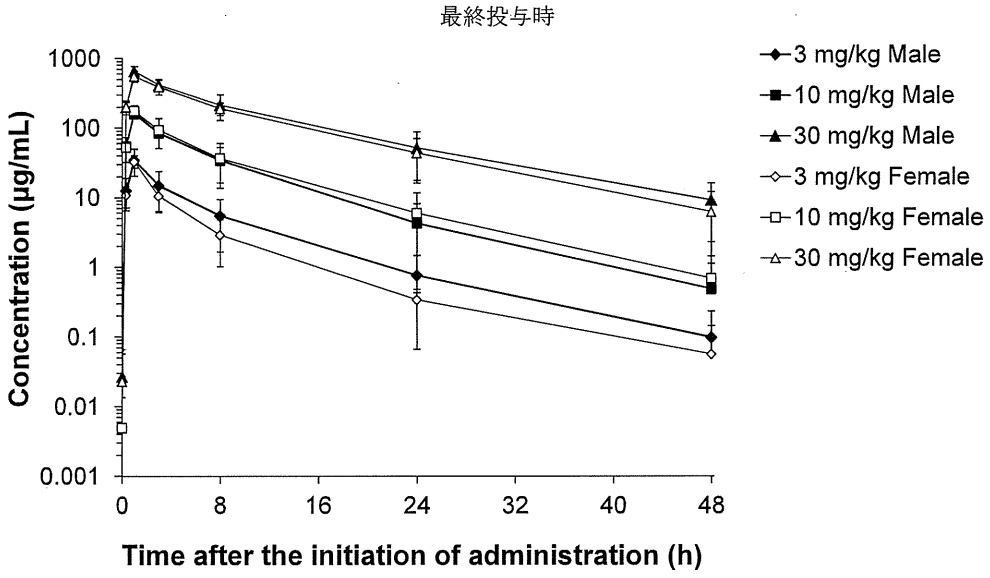


図 2.6.4.3-1 雌雄カニクイザルにおける JR-141 の 4 週間反復静脈内投与時の血漿中濃度推移

平均値±標準偏差、n=3（3 及び 10 mg/kg 投与群）又は 5（30 mg/kg 投与群）

表 2.6.4.3-1 雌雄カニクイザルにおける JR-141 の 4 週間反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量	雄		雌	
		初回投与	最終投与	初回投与	最終投与
C_{max} (μg/mL)	3 mg/kg	48.4±12.9	35.0±14.8	45.1±10.4	33.2±6.75
	10 mg/kg	252±66.0	161±6.43	205±20.6	176±34.0
	30 mg/kg [a)]	784±119	662±104	699±61.3	555±97.7
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	3 mg/kg	418±137	180±108	317±97.1	125±53.5
	10 mg/kg	2320±307	994±307	1980±332	1110±568
	30 mg/kg [a)]	9100±2130	5860±1980	6800±933	5160±1440

平均値±標準偏差、n=3 又は 5 [a)]

2.6.4.3.2 幼若カニクイザル4週間反復静脈内投与毒性試験におけるTK測定

添付資料 4.2.3.2.3

［試験方法］

「幼若カニクイザルにおけるJR-141の4週間反復静脈内投与毒性試験及び4週間回復性試験」（2.6.6.3.3参照）において、週1回4週間にわたりJR-141の0、3、10及び30 mg/kgを幼若雄カニクイザル（3～5箇月齢）静脈内へ10分間持続投与し、初回及び最終投与時の下記各時点に採取した血漿中の薬物濃度を測定後（2.6.4.2.3参照）、薬物動態パラメータを算出した（3及び10 mg/kg群：3匹、0及び30 mg/kg群：5匹）。

採血時点： 投与前、投与開始後10分、3、8、24及び48時間

［試験成績］

幼若雄カニクイザルにJR-141の0、3、10及び30 mg/kgを週1回4週間反復静脈内投与し、初回及び最終投与時の経時的な血漿中濃度を測定した。最終投与時の血漿中薬物濃度は初回投与時よりやや低値に推移したが、抗JR-141抗体産生の有無に関わらず薬物動態パラメータ（C_{max}及びAUC_{0-t}）に顕著な変化は認められなかった（図 2.6.4.3-2、表 2.6.4.3-2及び表 2.6.4.3-3参照）。最終投与前の血漿中薬物濃度は、30 mg/kg群の1匹（0.0198 μg/mL）で検出されたが、C_{max}と比較して極めて低値であった。なお、JR-141投与群の初回投与前、並びに媒体投与群の初回及び最終投与時の各採血時点においてJR-141は検出されず、ISRにより血漿中薬物濃度測定値の再現性も確認された。

［結論］

JR-141を静脈内へ反復投与した幼若雄カニクイザルにおいて、初回及び最終各投与時の用量依存的な薬物曝露が確認された。最終投与時の血漿中薬物濃度は初回投与時と比較して低値傾向を示し、最終投与前に検出された濃度も極めて低値であったことから、JR-141を30 mg/kgまでの用量で週1回4週間反復投与したとき、蓄積性はないと考えられた。また、抗JR-141抗体の産生による薬物曝露評価への影響はなかった。

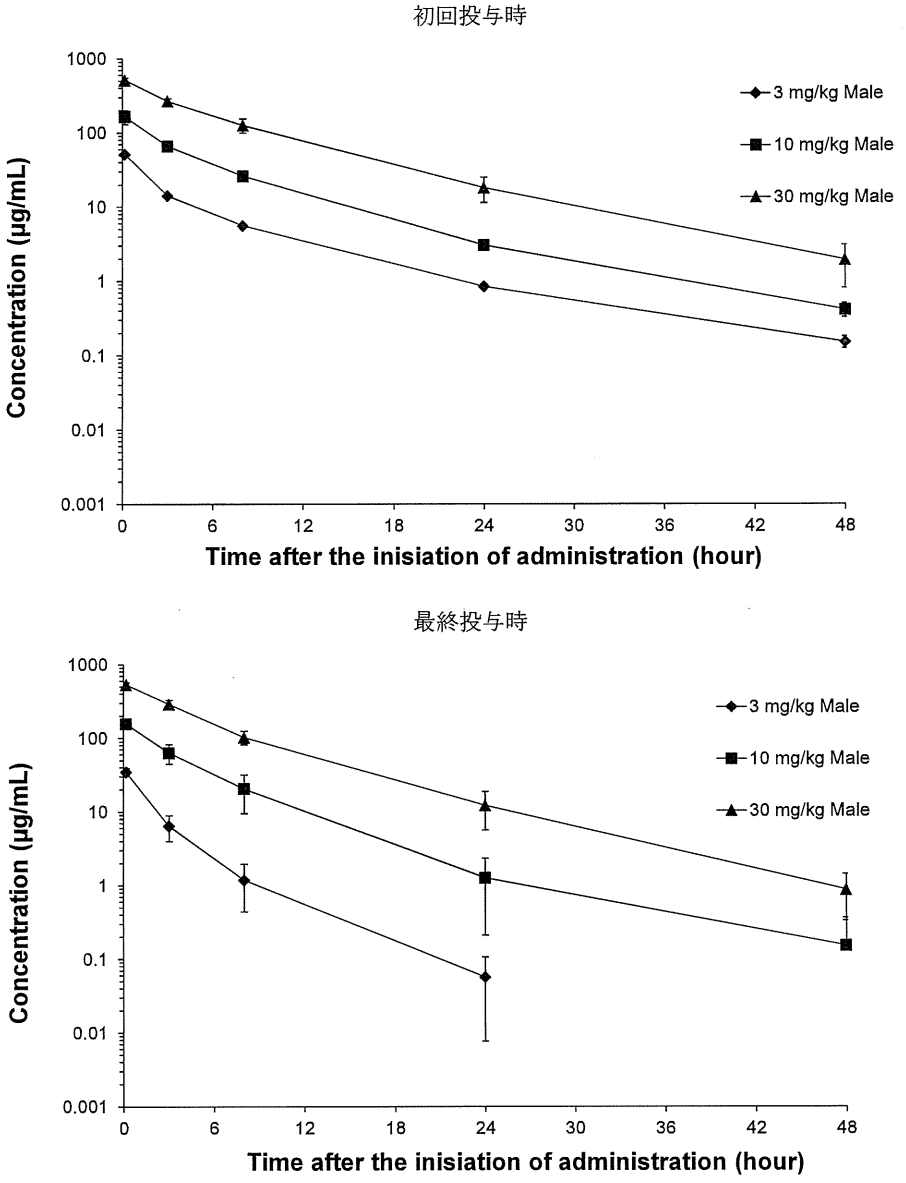


図 2.6.4.3-2 幼若カニクイザルにおける JR-141 の 4 週間反復静脈内投与時の血漿中濃度推移

平均値±標準偏差、n=3（3 及び 10 mg/kg 群）又は n=5（30 mg/kg 群）

表 2.6.4.3-2 幼若カニクイザルにおける JR-141 の 4 週間反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量	初回投与	最終投与
C_{max} (μg/mL)	3 mg/kg	51.9±1.44	34.9±4.11
	10 mg/kg	166±35.7	158±22.5
	30 mg/kg [a)]	518±32.0	538±31.1
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	3 mg/kg	212±8.19	91.2±24.1
	10 mg/kg	851±117	728±244
	30 mg/kg [a)]	3550±469	3280±546

平均値±標準偏差、n=3 又は 5 [a)]

表 2.6.4.3-3 抗 JR-141 抗体陰性動物と陽性動物における薬物動態パラメータ（30 mg/kg 群）

抗 JR-141 抗体	動物番号	C_{max} (μg/mL)		AUC_{0-t} (μg·h/mL)	
		初回投与	最終投与	初回投与	最終投与
陰性	12	475	537	3770	3640
	15	522	578	3350	3910
陽性	13	554	556	4200	3340
	14	499	497	2950	2520
	16	542	522	3460	2990

2.6.4.3.3 カニクイザル 26 週間反復静脈内投与毒性試験における TK 測定

添付資料 4.2.3.2.4

［試験方法］

「カニクイザルにおける JR-141 の 26 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験」（2.6.6.3.4 参照）において、週 1 回 26 週間にわたり JR-141 の 0、3、10 及び 30 mg/kg を雌雄カニクイザル（2～4 歳）の静脈内へ 1 時間持続投与し、初回、13 回目及び最終投与時の下記各時点に採取した血漿中の薬物濃度を測定後（2.6.4.2.3 参照）、薬物動態パラメータを算出した（3 及び 10 mg/kg 群：雌雄各 4 匹、0 及び 30 mg/kg 群：雌雄各 6 匹）。

採血時点： 投与前、投与開始後 20 分、1、3、8、24 及び 48 時間

［試験成績］

雌雄カニクイザルに JR-141 の 0、3、10 及び 30 mg/kg を週 1 回 26 週間反復静脈内投与し、初回、13 回及び最終投与時の経時的な血漿中薬物濃度を測定した。13 回及び最終投与時の血漿中薬物濃度は初回投与時よりやや低値に推移し、抗 JR-141 抗体産生の有無に関わらず薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）も低値傾向を示した（図 2.6.4.3-3、表 2.6.4.3-4 及び表 2.6.4.3-5 参照）。さらに、抗体陽性個体では、陰性個体と比較して AUC_{0-t} が低値傾向を示した。最終投与前の血漿中薬物濃度は、3 mg/kg 群の雄 1 匹（0.0570 μg/mL）、10 mg/kg 群の雌雄各 1 匹（0.153 及び 0.200 μg/mL）、並びに 30 mg/kg 群の雄 2 匹（0.0425 及び 0.302 μg/mL）でそれぞれ検出されたが、C_{max} と比較して極めて低値であり、蓄積性は認められなかった。

なお、JR-141 投与群の初回投与前、並びに媒体投与群の初回、13 回及び最終投与時の各採血時点において JR-141 は検出されず、ISR により血漿中薬物濃度測定値の再現性も確認された。

［結論］

JR-141 を静脈内へ反復持続投与した雌雄カニクイザルにおいて、初回、13 回及び最終各投与時の用量依存的な薬物曝露が確認された。抗 JR-141 抗体の産生有無に関わらず、13 回及び最終投与時の血漿中薬物濃度は初回投与時と比較して低値傾向を示し、最終投与前に検出された濃度も極めて低値であったことから、JR-141 を 30 mg/kg までの用量で週 1 回 26 週間反復投与したとき、蓄積性はないと考えられた。また、薬物動態学的な性質に著しい性差は認められないと考えられた。

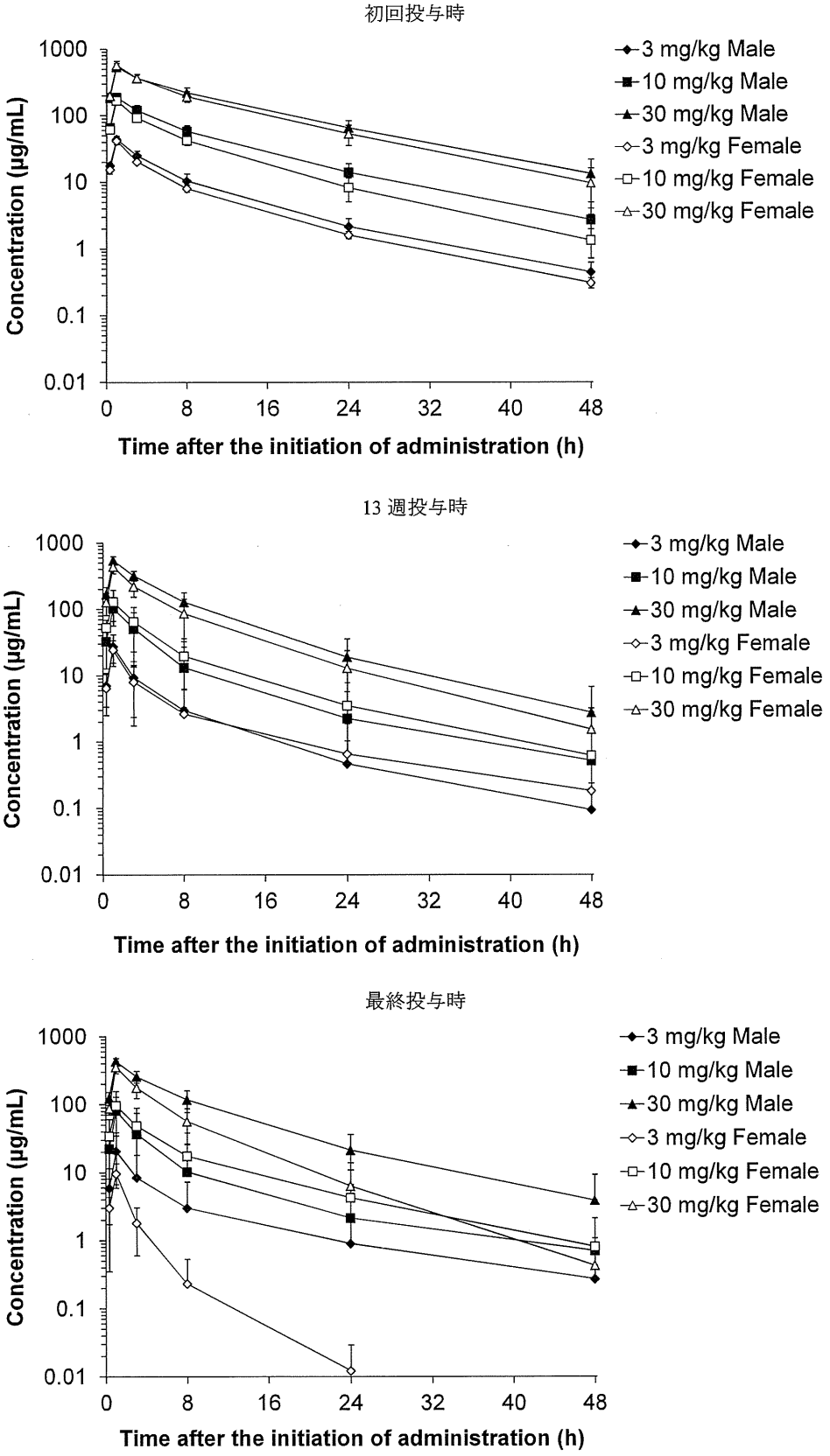


図 2.6.4.3-3 雌雄カニクイザルにおける JR-141 の 26 週間反復静脈内投与時の血漿中濃度推移

平均値±標準偏差、n=4（3 及び 10 mg/kg 群）又は 6（30 mg/kg 群）
3 mg/kg 投与群（雌）の最終投与後 48 時間：全例定量下限値未満

表 2.6.4.3-4 雌雄カニクイザルにおける JR-141 の 26 週間反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量	雄			雌		
		初回投与	13 回目投与	最終投与	初回投与	13 回目投与	最終投与
C_{max} (μg/mL)	3 mg/kg	44.5±4.92	27.6±13.8	20.7±14.0	42.2±5.40	24.6±9.04	9.68±3.78
	10 mg/kg	189±24.5	104±47.8	81.9±47.4	169±16.7	130±63.8	97.1±58.3
	30 mg/kg [a)]	540±69.1	546±77.7	432±44.9	574±79.3	442±97.2	358±71.7
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	3 mg/kg	316±56.3	115±89.4	113±133	256±25.6	108±100	23.5±13.0
	10 mg/kg	1640±350	526±420	411±454	1210±194	712±500	599±592
	30 mg/kg [a)]	5900±824	3710±1130	3260±985	5380±990	2620±1130	1870±732

平均値±標準偏差、n=4 又は 6 [a)]

表 2.6.4.3-5 抗 JR-141 抗体陰性動物と陽性動物における薬物動態パラメータ

投与量	抗 JR-141 抗体	動物番号	性別	C_{max} (μg/mL)		AUC_{0-t} (μg·h/mL)	
				初回投与	最終投与	初回投与	最終投与
3 mg/kg	陰性	20	雌	36.5	13.2	238	38.2
	陽性	13	雄	50.3	10.4	307	16.3
		14		41.9	8.61	387	15.3
		15		46.5	25.2	320	125
		16		39.2	38.5	250	297
		17	雌	43.5	9.26	260	19.4
		18		49.1	11.7	291	28.7
		19		39.8	4.56	236	7.69
10 mg/kg	陰性	25	雌	174	71.9	1080	352
	陽性	21	雄	202	142	1860	1060
		22		213	96.7	1880	386
		23		184	52.0	1680	119
		24		157	36.9	1130	77.8
		26	雌	190	175	1450	1450
		27		151	103	1030	501
		28		162	38.4	1290	93.1
30 mg/kg	陰性	31	雄	488	484	7000	4520
		34		556	440	6050	4480
		37	雌	663	454	6660	3250
	陽性	29	雄	571	419	6040	2770
		30		628	479	6300	2940
		32		432	369	4560	2280
		33		563	401	5470	2570
		35	雌	561	349	4910	2020
		36		560	285	5060	1190
		38		657	414	6590	1680
		39		554	373	4510	1690
		40		448	270	4530	1400

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 hTfR KI/Ids KO マウスにおける体内分布

添付資料 4.2.2.3.1

［試験方法］

JR-141 又はイデュルスルファーゼを 2 mg/kg の用量で雄性 hTfR KI/Ids KO マウスの尾静脈内へ単回投与した（各 4 匹/採取時点）。投与後 1、4、8 又は 24 時間に採血するとともに、同 8 又は 24 時間に生理食塩液で灌流を行い肝臓、心臓、脾臓及び脳を採取後、血漿及び組織破砕液上清中の各薬物濃度を測定した（2.6.4.2.1 参照）。

［試験成績］

1) 血漿中濃度測定

雄性 hTfR KI/Ids KO マウスに 2 mg/kg の JR-141 又はイデュルスルファーゼを単回静脈内投与したときの血漿中薬物濃度は、全時点において JR-141 がイデュルスルファーゼより高値であったが、いずれも投与後 24 時間にかけて速やかな消失プロファイルを示した（図 2.6.4.4-1 参照）。

2) 組織中濃度測定

投与後 8 時間の組織中薬物濃度は、JR-141 群は脾臓が最も高く、次いで肝臓、心臓及び脳の順に、イデュルスルファーゼ群では肝臓が最も高く、脾臓及び心臓の順にそれぞれ検出された（表 2.6.4.4-1 参照）。投与後 24 時間ではいずれの薬物も同 8 時間より低値を示し、減衰が認められた。なお、イデュルスルファーゼ群の脳組織では投与後 8 及び 24 時間ともに極めて低値で検出された（表 2.6.4.4-1 参照）。

［結論］

雄性 hTfR KI/Ids KO マウスの静脈内に 2 mg/kg の用量で JR-141 又はイデュルスルファーゼを投与したとき、JR-141 が脳組織に分布することが確認された。イデュルスルファーゼは投与後 8 及び 24 時間の脳組織破砕液上清中に極僅かに検出されたのみであったことから、静脈内投与してもほとんど脳へ分布しないと考えられた。イデュルスルファーゼ群と比較して、JR-141 群の血漿中薬物濃度は投与後 24 時間までやや高く推移し、肝臓中濃度は低かったが、心臓及び脾臓への分布は高かった。

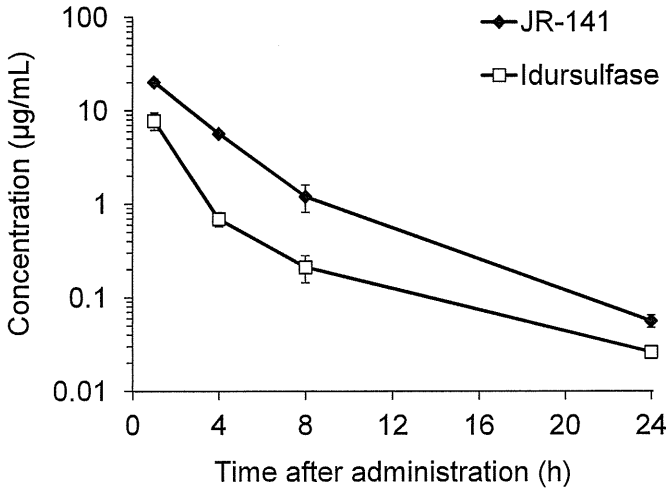


図 2.6.4.4-1 hTfR KI/Ids KO マウスにおける JR-141 又はイデュルスルファーゼ単回静脈内投与後の血漿中濃度推移

平均値±標準偏差、n=4/時点

表 2.6.4.4-1 TfR KI/Ids KO マウスにおける JR-141 又はイデュルスルファーゼ単回静脈内投与後の組織中濃度

被験物質	JR-141		イデュルスルファーゼ	
評価時点	投与後 8 時間	投与後 24 時間	投与後 8 時間	投与後 24 時間
脳	0.539±0.015	0.333±0.011	0.00704±0.00047	0.00591±0.01183 a)
肝臓	7.88±0.67	2.85±0.33	22.7±3.0	9.44±1.00
心臓	1.02±0.08	0.586±0.072	0.563±0.071	0.255±0.004
脾臓	15.2±1.5	8.03±1.75	8.40±2.62	3.29±0.32

平均値±標準偏差、n=4、単位：μg/g

a) 平均値±標準偏差、4 匹中 1 匹で検出（個別値：0.0237 μg/g）

2.6.4.4.2 hTfR KI マウス及びカニクイザルにおける脳組織移行性評価

添付資料 4.2.2.3.2（文献、参考資料）

［試験方法］

1) マウスにおける脳組織移行性評価

JR-141 又は遺伝子組み換え hIDS を 1 mg/kg の用量で雄性 hTfR KI マウスの尾静脈内へ単回投与した（各 3 匹/採取時点）。投与後 15 分、1、4、8 及び 24 時間に生理食塩液で灌流後、採取した脳の破砕液上清中の各薬物濃度を測定した。免疫組織化学染色は、投与後 24 時間の新鮮凍結左脳組織切片を 4%パラホルムアルデヒドで固定した後、ウサギ抗 hIDS 抗体及び HRP 標識抗ウサギ IgG 検出抗体を反応させ、チラミド増感法で DAB 発色後、ヘマトキシリンで対比染色した。また、XenoLight CF750 で標識した JR-141 又は hIDS を 5 mg/kg の用量で雄性 hTfR KI マウスの静脈内へ単回投与した（各 1 匹）。投与後 24 時間にマウス頭部の蛍光イメージを IVIS Lumina III により *in vivo* 撮影後、生理食塩液で灌流し、摘出した脳を *ex vivo* 撮影した。

2) カニクイザルにおける脳組織移行性評価

JR-141 を 5 mg/kg の用量で雄性カニクイザルの静脈内へ持続投与し、投与開始後 8 時間に生理食塩液で灌流後、脳組織を採取した。脳凍結組織切片を作製し、4%パラホルムアルデヒドで固定した後、HRP 標識抗 hIgG 抗体を反応させ、チラミド増感法で DAB 発色後、ヘマトキシリンで対比染色した。

［試験成績］

1) マウス脳組織移行性評価

JR-141 又は hIDS を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、hIDS 群の脳組織では投与後 15 分に極めて低値で検出されたのみであったのに対し、JR-141 群では投与後 4 時間に最高濃度を示し、投与後 24 時間まで各時点の hIDS 群と比較して有意差を以って検出された（図 2.6.4.4-2 参照）。小脳における免疫組織化学染色の結果、JR-141 投与後 24 時間に血管内皮細胞及び大型の神経細胞であるプルキンエ細胞に特異的な染色像が認められたが、hIDS 投与個体では染色像は認められなかった（図 2.6.4.4-3 参照）。頭部の *in vivo* イメージングにより、蛍光標識 JR-141 を投与した個体で同 hIDS 投与個体と比較してより強い蛍光が、また、摘出脳の *ex vivo* イメージングにより JR-141 投与個体のみで蛍光がそれぞれ観察された（図 2.6.4.4-4 参照）。

2) カニクイザル脳組織移行性評価

免疫組織化学染色の結果、投与開始後 8 時間の小脳及び海馬において血管内皮細胞や神経細胞に特異的な染色像が認められた（図 2.6.4.4-5 参照）。

［結論］

JR-141 を静脈内投与した雄性 hTfR KI マウスやカニクイザルの組織中薬物濃度測定、免疫組織化学染色及び *in vivo/ex vivo* イメージングの各成績より、神経細胞を含む脳実質に JR-141 が分布することが確認された。なお、hIDS は投与後 15 分の hTfR KI マウス脳組織中に極僅かに検出されたのみで、1 mg/kg の用量で単回静脈内投与してもほとんど脳へ分布しなかった。

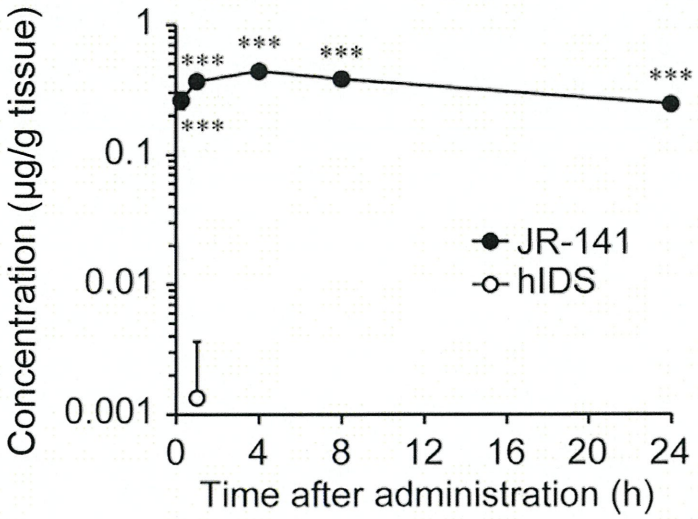


図 2.6.4.4-2 hTfR KI マウスにおける JR-141 又は hIDS 単回復静脈内投与後の脳組織中濃度推移

平均値±又は+標準偏差、n=3/時点
***：P < 0.001、t-test (vs. hIDS 投与群)

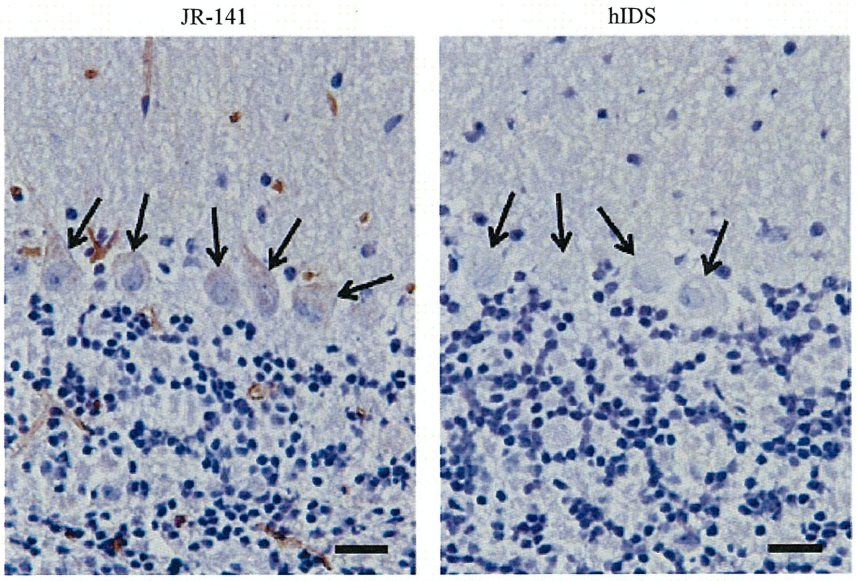


図 2.6.4.4-3 hTfR KI マウスに JR-141 又は hIDS を単回静脈内投与したときの小脳における免疫組織化学染色

投与後 24 時間、矢印：プルキンエ細胞
スケールバー：20 μm

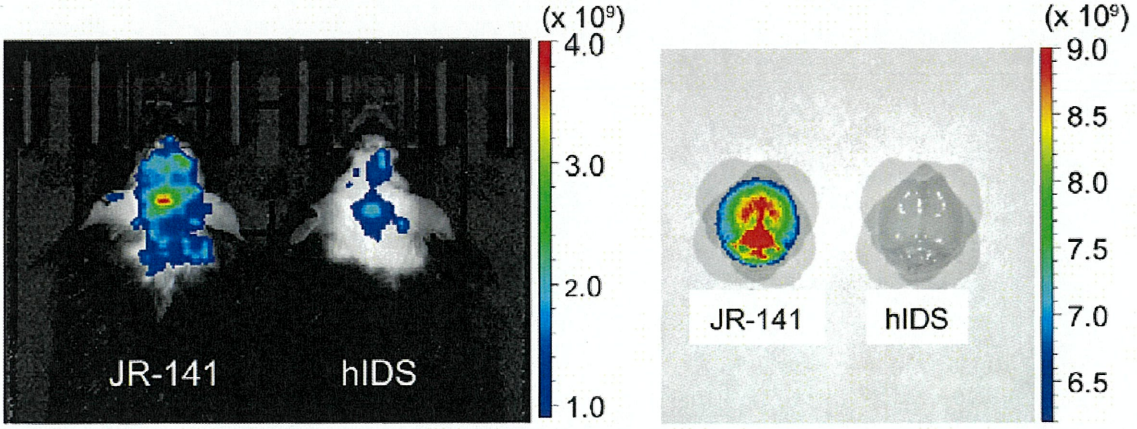


図 2.6.4.4-4 hTfR KI マウスに蛍光標識 JR-141 又は hIDS を単回静脈内投与したときのバイオイメージング像

左図：頭部 *in vivo* イメージング像、右図：摘出脳の *ex vivo* イメージング像
単位：(p/s/cm²/sr) / (mW/cm²)

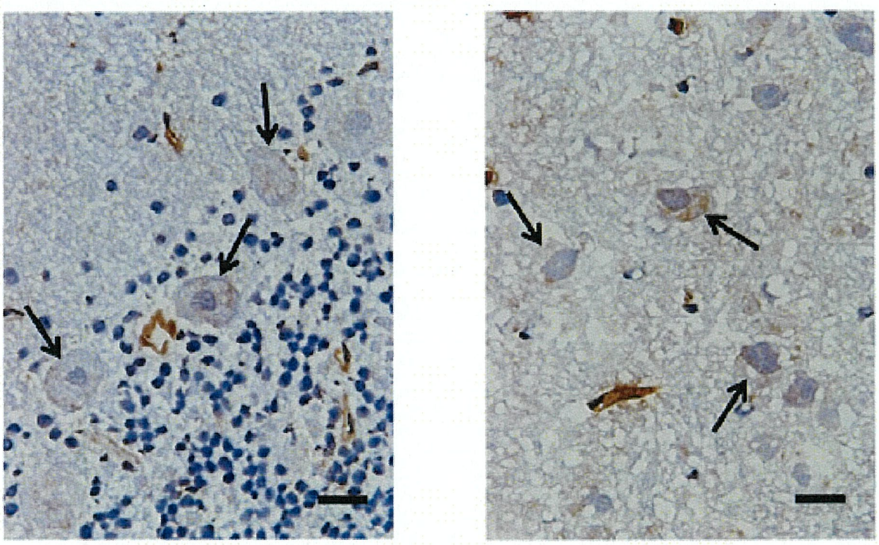


図 2.6.4.4-5 カニクイザルに JR-141 を単回静脈内投与したときの脳における免疫組織化学染色

投与開始後 8 時間、左図：小脳（矢印：プルキンエ細胞）、右図：海馬（矢印：神経細胞）
スケールバー：20 μm

2.6.4.4.3 カニクイザルにおける単回投与時の体内分布試験（中枢神経系）

添付資料 4.2.2.3.3

［試験方法］

JR-141 の 1 又は 5 mg/kg を雄性カニクイザル静脈内へ 1 時間持続投与し、以下に示す時点で経時的に採血後、血漿中薬物濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。また、投与開始後 8 又は 24 時間の CSF 採取後に生理食塩液で全身灌流を行い、中枢神経系組織（大脳皮質、小脳、海馬、延髄及び頸髄）を採取後、組織破砕液上清中の薬物濃度を測定した（2.6.4.2.2 参照）。

採血時点： 投与前、投与開始後 20 分、1、3、8 及び 24 時間（24 時間時点は 5 mg/kg のみ）

剖検時点： 投与開始後 8 時間（1 及び 5 mg/kg 投与群各 2 匹）

投与開始後 24 時間（5 mg/kg 投与群 2 匹）

［試験成績］

1) 血漿中濃度測定

雄性カニクイザル静脈内へ JR-141 の 1 又は 5 mg/kg を 1 時間持続投与したときの血漿中薬物濃度は、投与終了時に投与量にほぼ比例した C_{max} を示し、用量依存的なプロファイルで推移した（図 2.6.4.4-6 及び表 2.6.4.4-2 参照）。

2) 組織中濃度測定

雄性カニクイザル静脈内へ JR-141 を 1 又は 5 mg/kg の用量で 1 時間持続投与後 8 時間の中枢神経系組織（大脳皮質、小脳、海馬、延髄及び頸髄）において、用量依存的な JR-141 の分布が認められた（図 2.6.4.4-7 参照）。5 mg/kg 群では、いずれの組織においても投与後 24 時間より同 8 時間で高値を示した。

3) CSF 中濃度測定

雄性カニクイザル静脈内へ JR-141 の 1 又は 5 mg/kg を 1 時間持続投与後の CSF 中濃度測定の結果、用量依存的な JR-141 の CSF 移行性が認められた。5 mg/kg 群で、投与後 24 時間より同 8 時間で高値を示した（図 2.6.4.4-8 参照）。

［結論］

JR-141 を雄性カニクイザルに 1 又は 5 mg/kg の用量で静脈内持続投与したとき、用量依存的な血漿中の薬物曝露が確認された。JR-141 はカニクイザルの中枢神経系組織へ分布することが確認された。

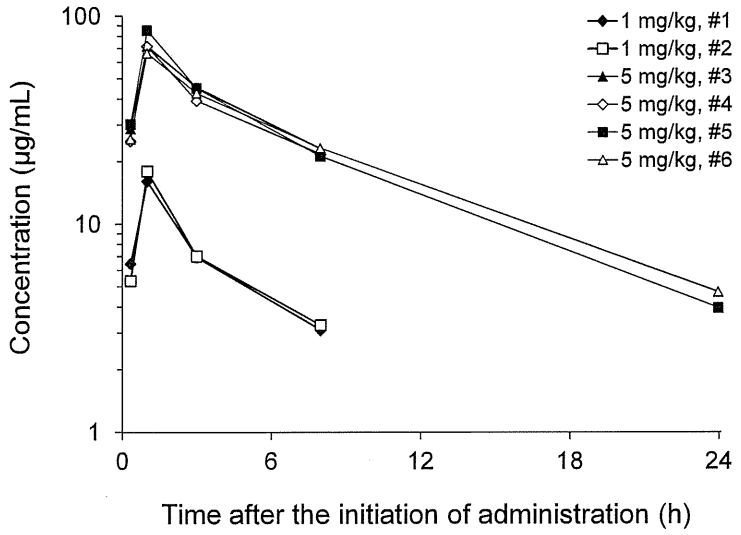


図 2.6.4.4-6 カニクイザルにおける JR-141 単回静脈内持続投与時の血漿中濃度推移

個別値、#1～6：動物番号

表 2.6.4.4-2 カニクイザルにおける JR-141 単回静脈内持続投与時の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)
		$AUC_{0\text{-}8h}$	$AUC_{0\text{-}24h}$	
1 mg/kg	17.1	58.1	-	4.42
5 mg/kg	73.8±8.17 a)	319±18.5 a)	537	6.41

平均値、n=2

a) 平均値±標準偏差、n=4

-：該当なし

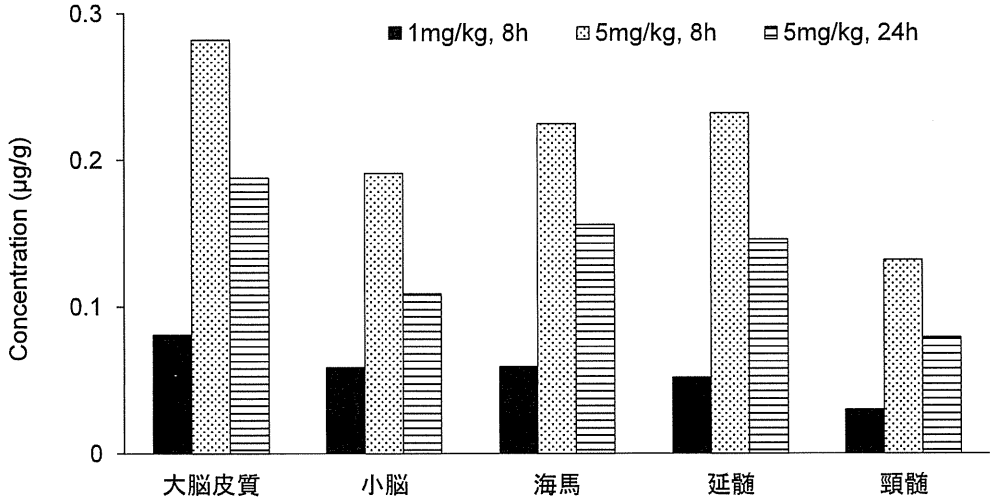


図 2.6.4.4-7 カニクイザルにおける JR-141 単回静脈内持続投与後の中枢神経系組織中濃度

平均値、n=2/時点

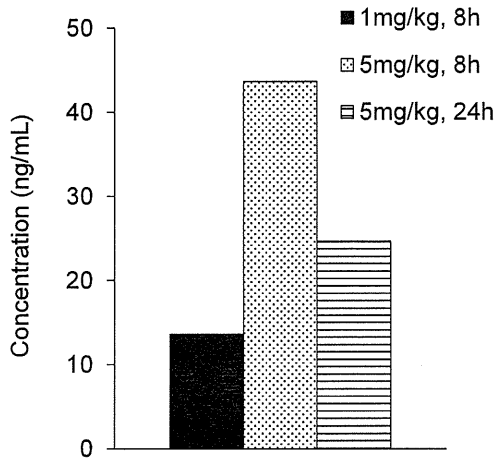


図 2.6.4.4-8 カニクイザルにおける JR-141 単回静脈内持続投与後の CSF 中濃度

平均値、n=2/時点

2.6.4.4.4　カニクイザルにおける単回投与時の体内分布試験（ARLG）

添付資料 4.2.2.3.4

JR-141 の全身組織への分布及び薬物動態学的な特性における性差を評価するため、^{125}I 標識した JR-141 を雌雄カニクイザルに単回静脈内持続投与し、経時採血並びに定量的全身 ARLG によって放射能濃度を測定した。

［試験方法］

使用動物：　カニクイザル、4～6 歳

用量及び動物数：　1 mg/kg、10 匹（雌雄各 1 匹/剖検時点）

被験物質：　^{125}I-JR-141（標識法：IODO-GEN 法）

投与　：　静脈内へ 1 時間持続投与した。

採血時点：　投与前、投与開始後 20 分、1、3[a]、8[a]、24[b]、48[c]及び 72[d]時間（雌雄各 n=5、4[a]、3[b]、2[c]又は 1[d]）

血漿中濃度測定：　投与前、投与開始後 20 分、1、3、8、24、48 及び 72 時間に経時採血後、血漿の放射能濃度を測定し（2.6.4.2.4 参照）、薬物動態パラメータを算出した。

定量的全身 ARLG（組織中濃度測定）：　投与開始後 2、8、24、48 及び 72 時間に全身オートラジオルミノグラムを作製し、着目組織のシグナルから血液及び組織中濃度（μg eq./mL or g）を求めた（2.6.4.2.5 参照）。また、投与量に対する組織分布率を算出した。

［試験成績］

1)　血漿中濃度測定

^{125}I-JR-141 の 1 mg/kg を雌雄カニクイザル静脈内へ単回持続投与したときの血漿中放射能濃度は、雌雄いずれも投与終了時に C_{max}（それぞれ 15.1 ± 1.2 及び 13.8 ± 1.2 μg eq./mL）を示し、その後ほぼ同様の濃度推移で緩やかに減衰した（図 2.6.4.4-9 参照）。雄及び雌動物の薬物動態パラメータは、それぞれ AUC_{0-t} が 101 及び 113 μg eq.· h/mL、$t_{1/2}$ は 12.0 及び 13.3 h で雌雄間でほぼ同等であった（表 2.6.4.4-3 参照）。同用量（1 mg/kg）を雄性カニクイザルに投与した「カニクイザルにおける単回投与時の体内分布試験（中枢神経系）（2.6.4.4.3 参照）」と比較して、血漿中濃度推移に顕著な相違は認められなかったことから、血漿中の放射能は JR-141 の薬物濃度を反映していると考えられた。

2)　組織中濃度測定

投与開始後 2、8、24、48 及び 72 時間における雌雄カニクイザルの全身 ARLG（腎中央、眼中央及び正中断面）を作製後、組織中放射能濃度を算出した。投与開始後 2～48 時間における正中断面の ARLG 像を図 2.6.4.4-10 及び図 2.6.4.4-11 に、同 72 時間までの組織中濃度推移を図 2.6.4.4-12 に、また各時点における投与量に対する組織分布率を表 2.6.4.4-4 及び表 2.6.4.4-5 にそれぞれ示す。

雄性カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 投与後の各組織中濃度は、遊離 ^{125}I が集積したと考えられる甲状腺を除き、投与開始後 2 又は 8 時間に最も高濃度で検出され、その後緩やかに減衰した（図 2.6.4.4-12 参照）。同 2 時間は骨髄に最も高く、次いで血液、肝臓、肺及び脾臓の順に検出され

た。同 8 時間では、骨髄、肝臓、肺、副腎及び脾臓の順に検出された。同 24 時間においては脾臓、骨髄、腎臓、皮膚及び血液の順に、同 48 時間では骨髄、脾臓、血液、肝臓及び肺の順に、また同 72 時間においては、骨髄、脾臓、胸腺、血液及び肝臓の順でそれぞれ放射能が検出された。さらに、脳において、投与開始後 2～24 時間まで放射能が検出された。

雌性カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 投与後の各組織中濃度は、遊離 ^{125}I が集積したと考えられる甲状腺を除き、投与開始後 2 時間から 24 時間に最も高濃度で検出され、その後緩やかに減衰した（図 2.6.4.4-12 参照）。同 2 時間は骨髄に最も高く、次いで肝臓、血液、脾臓及び肺の順に検出された。同 8 時間では、骨髄、脾臓、血液、肝臓及び腎臓の順に検出された。同 24 時間においては骨髄、血液、胸腺、脾臓及び肝臓の順に、同 48 時間では骨髄、血液、胸腺、肝臓及び皮膚の順に、また同 72 時間においては、骨髄、肝臓、脾臓、血液及び腎臓の順でそれぞれ放射能が検出された。さらに、脳において、投与開始後 2～24 時間まで放射能が検出された。なお、定量上限値以上の高値を示し遊離 ^{125}I が集積したと考えられる甲状腺、並びに切片断面上になかった脂肪は、それぞれ定量評価しなかった。

組織分布率の結果から、^{125}I-JR-141 は肝臓に最も多く、次いで肺、腎臓に分布した（表 2.6.4.4-4 及び表 2.6.4.4-5 参照）。なお、脊髄、眼球、骨及び骨髄は動物の体重あたりの組織重量に関する背景データがなく、評価しなかった。

［結論］

雌雄カニクイザルに ^{125}I で標識した JR-141 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内持続投与したときの血漿中濃度は、投与終了時に C_{max} を示し、その後経時的に減衰した。C_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ において、性差は認められなかった。脳では、雌雄とも投与開始後 2 時間に最も高濃度で、同 24 時間にかけて検出され、脳への移行性が確認された。生殖器を除く組織中放射能の分布において、雌雄間で顕著な差は認められなかった。以上の試験成績より、雌雄カニクイザルに ^{125}I-JR-141 を単回静脈内持続投与した時の血漿中濃度推移と脳及び全身組織への分布が確認され、薬物動態学的な特性に性差は認められなかった。

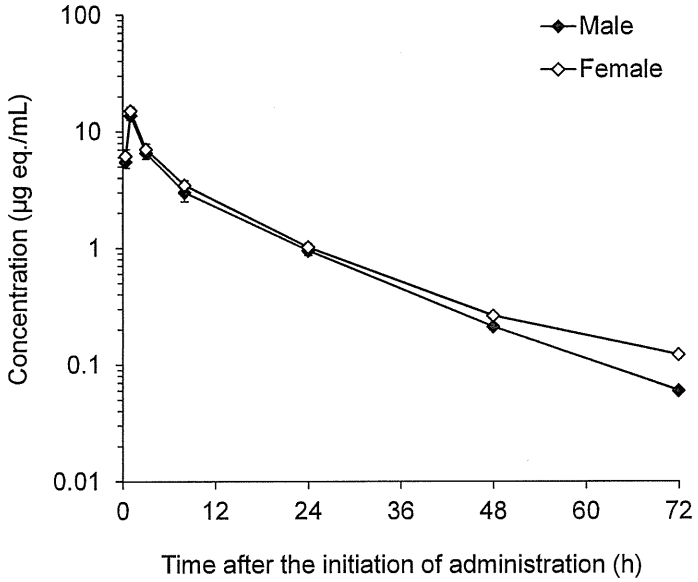


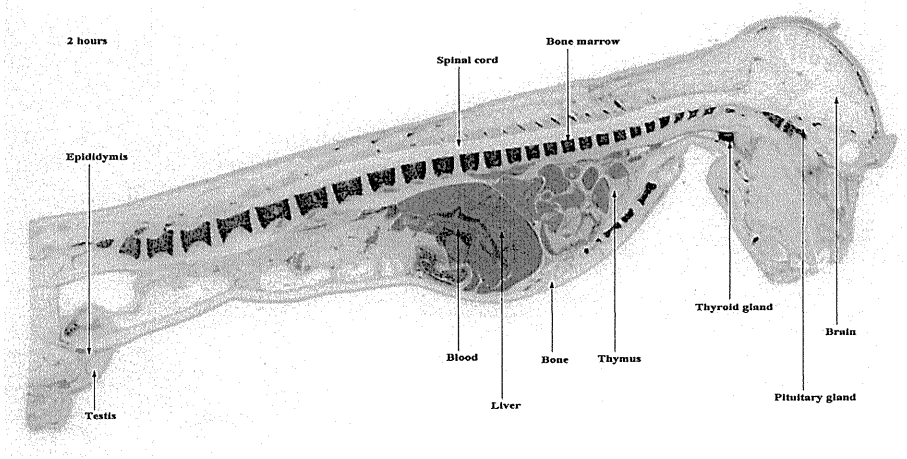
図 2.6.4.4-9 雌雄カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 単回静脈内投与時の血漿中放射能濃度推移

投与前：検出されず
投与開始後 20 分及び 1 時間：平均値±標準偏差、雌雄各 n=5
同 3 及び 8 時間：平均値±標準偏差、雌雄各 n=4
同 24 時間：平均値±標準偏差、雌雄各 n=3
同 48 時間：平均値、雌雄各 n=2
同 72 時間：個別値、雌雄各 n=1

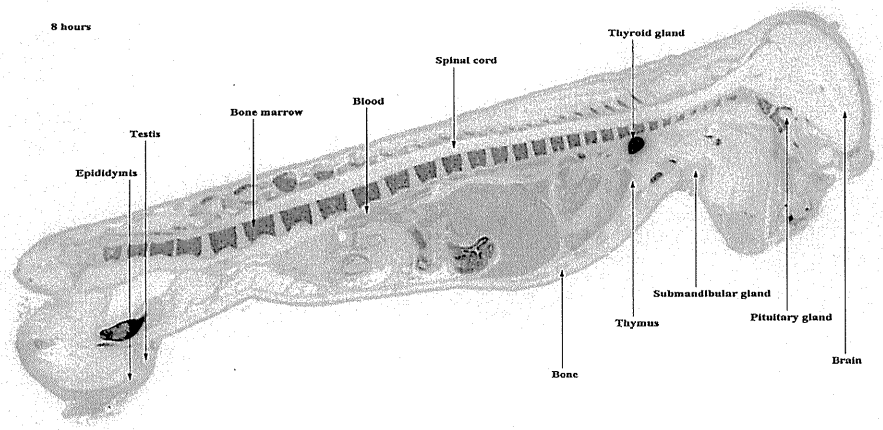
表 2.6.4.4-3 雌雄カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

性別	C_{max} (μg eq./mL)	AUC_{0-t} (μg eq.·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
雄	13.8	101	12.0
雌	15.1	113	13.3

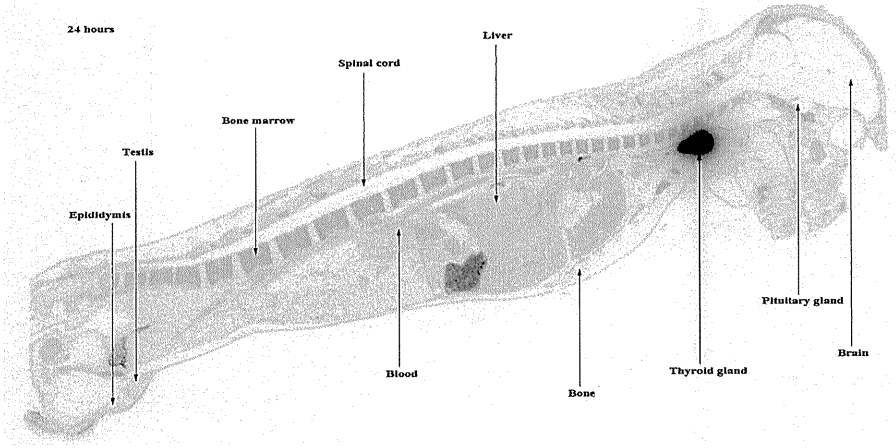
図 2.6.4.4-9 の血漿中放射能濃度より算出



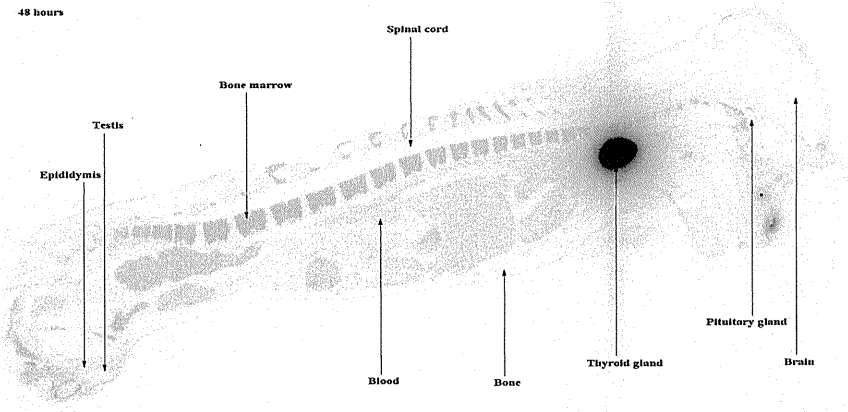
2 時間後



8 時間後



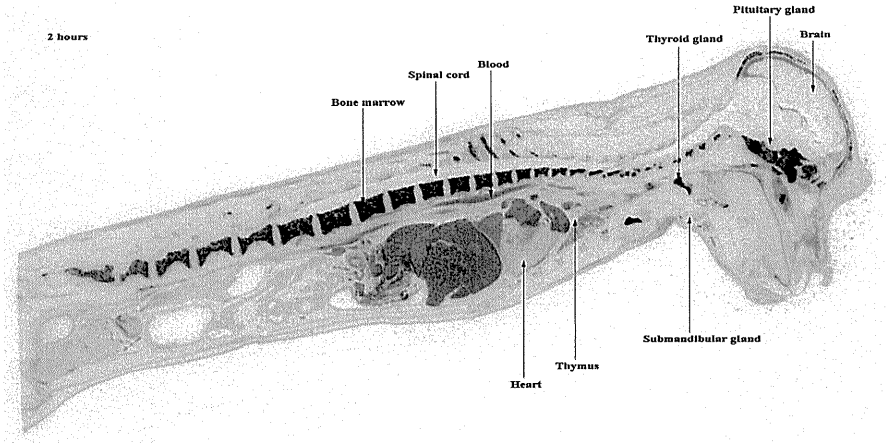
24 時間後



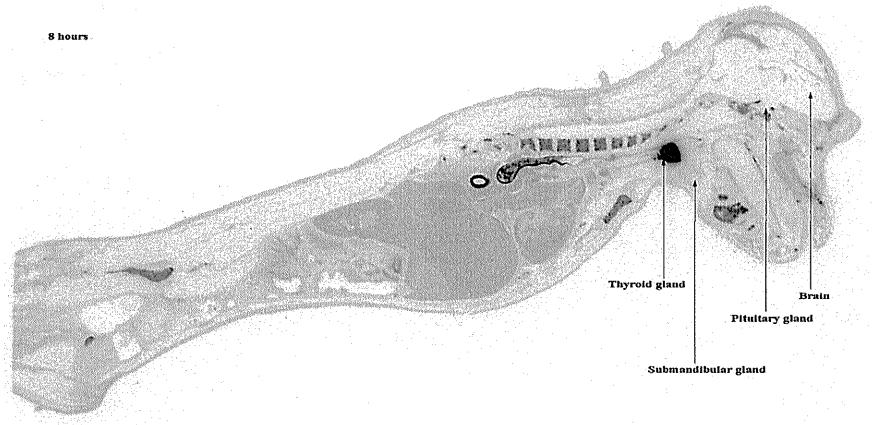
48 時間後

図 2.6.4.4-10 雄性カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 単回静脈内持続投与後のオートラジオルミノグラム

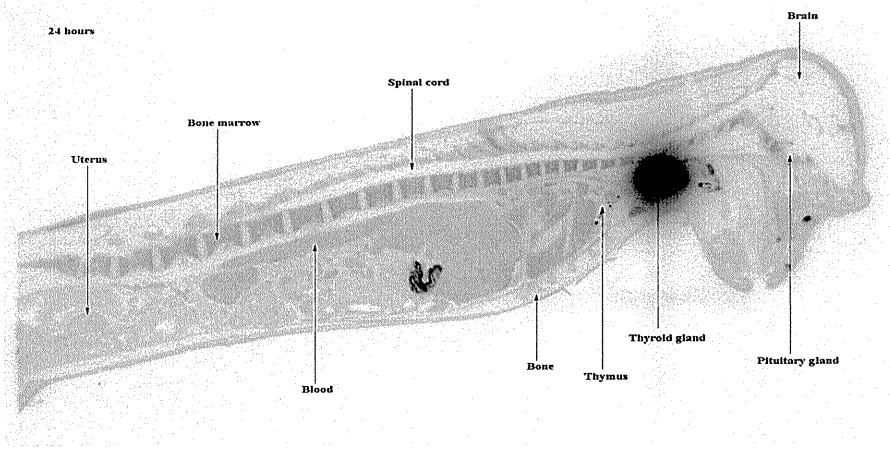
（投与開始後 48 時間までの正中断面像）



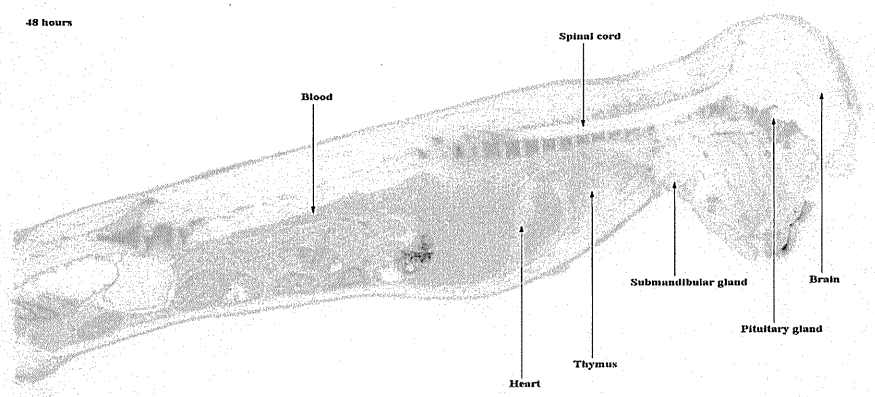
2 時間後



8 時間後



24 時間後



48 時間後

図 2.6.4.4-11 雌性カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 単回静脈内持続投与後のオートラジオルミノグラム

（投与開始後 48 時間までの正中断面像）

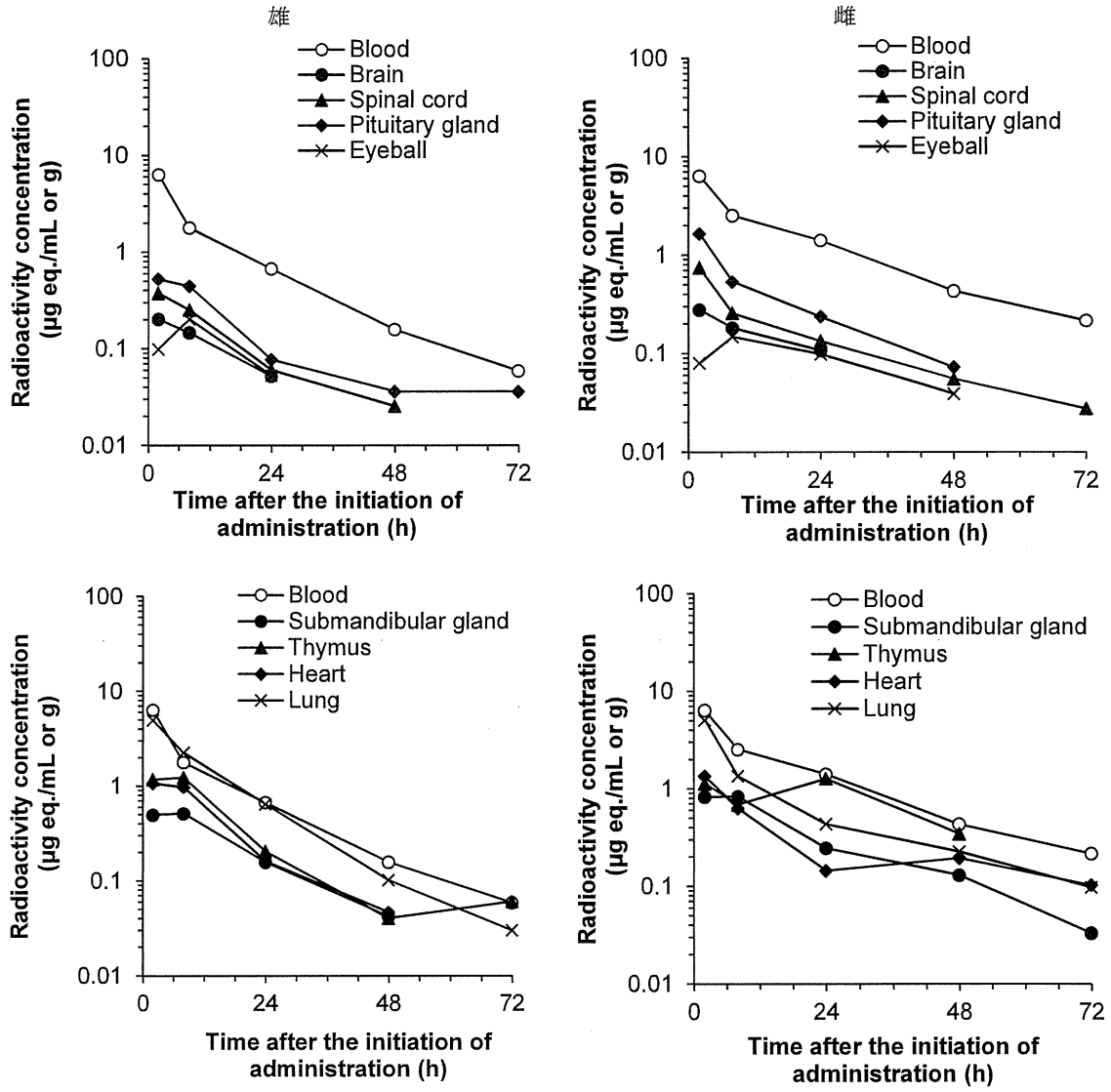


図 2.6.4.4-12 雌雄カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 単回静脈内投与後の組織中放射能濃度推移

個別値、n=1/時点

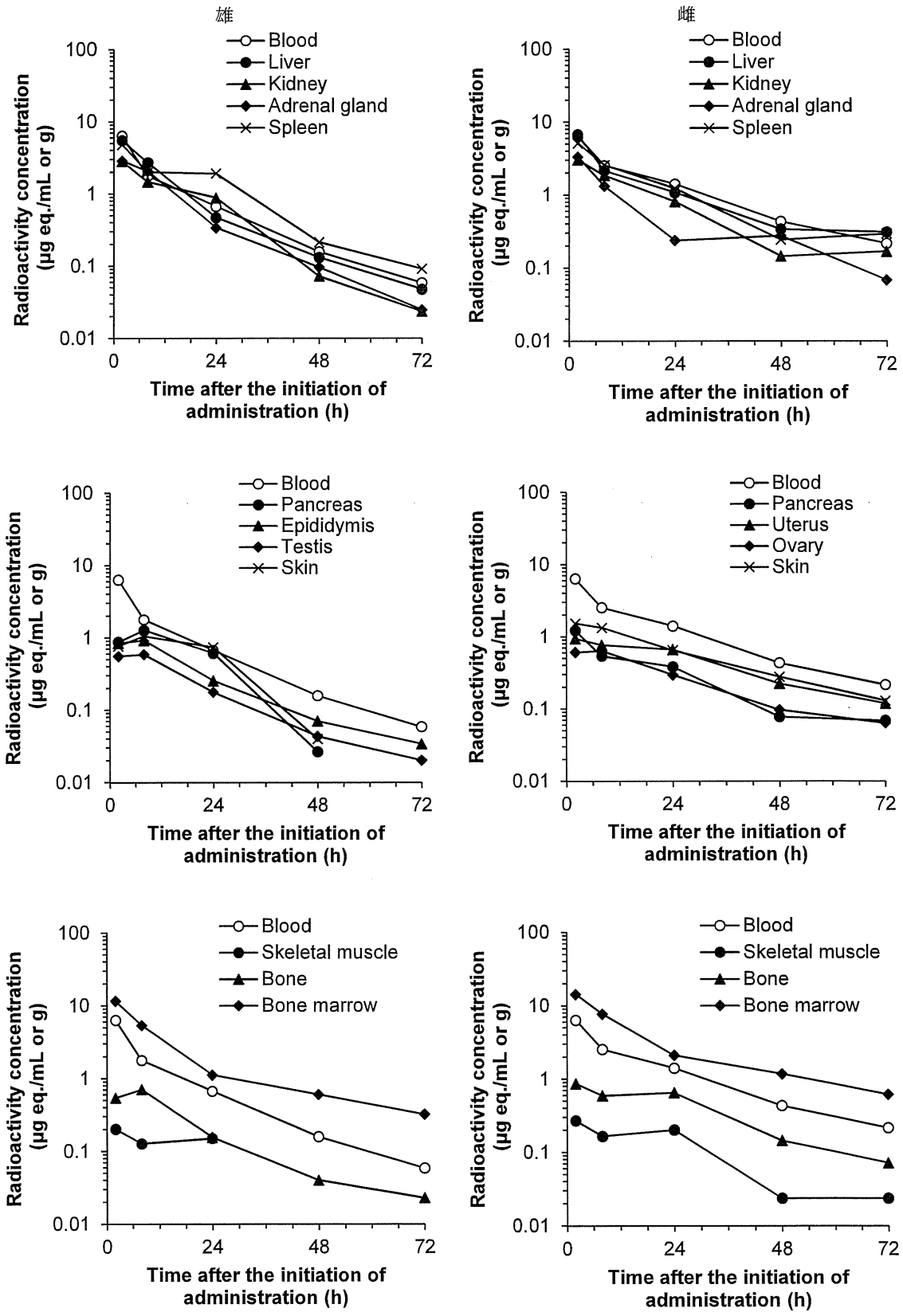


図 2.6.4.4-12 雌雄カニクイザルにおける 125I-JR-141 単回静脈内投与後の組織中放射能濃度推移（続き）

表 2.6.4.4-4 雄性カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 単回静脈内持続投与後の組織分布率

臓器・組織	分布率 (%)				
	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
Blood	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Brain	0.3	0.2	0.1	NC	NC
Pituitary gland	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Submandibular gland	0.0	0.0	0.0	0.0	NC
Thyroid gland	NC	NC	NC	NC	NC
Thymus	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
Heart	0.4	0.3	0.1	0.0	NC
Lung	2.2	1.0	0.3	0.0	0.0
Liver	8.9	4.4	0.8	0.2	0.1
Kidney	1.0	0.5	0.3	0.0	0.0
Adrenal gland	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Spleen	0.5	0.2	0.2	0.0	0.0
Pancreas	0.1	0.2	0.1	0.0	NC
Epididymis	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
Testis	0.2	0.3	0.1	0.0	0.0
White fat	NC	NC	NC	NC	NC
Skin	0.0	0.0	0.0	0.0	NC
Skeletal muscle	0.0	0.0	0.0	NC	NC

個別値、n=1/時点
NC：算出されず

表 2.6.4.4-5 雌性カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 単回静脈内持続投与後の組織分布率

臓器・組織	分布率 (%)				
	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
Blood	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Brain	0.6	0.4	0.2	NC	NC
Pituitary gland	0.0	0.0	0.0	0.0	NC
Submandibular gland	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
Thyroid gland	NC	NC	NC	NC	NC
Thymus	0.1	0.0	0.1	0.0	NC
Heart	0.5	0.2	0.1	0.1	0.0
Lung	2.5	0.7	0.2	0.1	0.0
Liver	12.9	4.1	2.1	0.6	0.6
Kidney	1.2	0.7	0.3	0.1	0.1
Adrenal gland	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
Spleen	0.6	0.3	0.1	0.0	0.0
Pancreas	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0
Uterus	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0
Ovary	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
White fat	NC	NC	NC	NC	NC
Skin	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Skeletal muscle	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

個別値、n=1/時点
NC：算出されず

2.6.4.4.5 幼若カニクイザルにおける週1回4週間反復投与時の体内分布（中枢神経系）

添付資料 4.2.3.2.3

［試験方法］

「幼若カニクイザルにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験」（2.6.6.3.3 参照）において、週 1 回 4 週間にわたり JR-141 の 0、3、10 又は 30 mg/kg を雄性幼若カニクイザルの静脈内へ 10 分間持続投与し、最終投与開始後 48 時間又は 4 週間の回復期間後の各剖検前に CSF を採取した。また、各剖検時に生理食塩液で全身灌流し、中枢神経系組織（大脳皮質、小脳、海馬、延髄、頸髄、腰髄及び胸髄）を採取した（3 及び 10 mg/kg 群：雄 3 匹、0 及び 30 mg/kg 群：雄 5 匹、うち回復群：2 匹）。

［試験成績］

1) 組織中濃度測定

最終投与開始後 48 時間に中枢神経系組織中の薬物濃度を測定した結果、10 mg/kg 群（小脳を除く）及び 30 mg/kg 群の各組織において、JR-141 が検出された（表 2.6.4.4-6 参照）。なお、媒体群のうち最終投与後 48 時間剖検個体、3 mg/kg 群の全個体、並びに 30 mg/kg 群の回復期間後剖検個体では、いずれの組織でも JR-141 は検出されなかった。

2) CSF 中濃度測定

30 mg/kg 群の最終投与開始後 48 時間の 1 個体の CSF 中に JR-141 が検出された。それ以外の用量群並びに 30 mg/kg 群の回復期間後剖検個体の CSF 中に JR-141 は検出されなかった（表 2.6.4.4-7 参照）。

［結論］

JR-141 を雄性幼若カニクイザルに 0、3、10 又は 30 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復静脈内投与したとき、10 及び 30 mg/kg 群の最終投与後 48 時間の中枢神経系組織、並びに 30 mg/kg 群の 1 個体の CSF においてそれぞれ JR-141 が検出され、中枢神経系組織への分布が確認された。なお、最終投与後 4 週間では JR-141 は検出されず、蓄積性は認められなかった。

表 2.6.4.4-6 幼若カニクイザルにおける JR-141 反復静脈内投与後の中枢神経系組織中濃度

器官／組織	投与量		
	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
大脳皮質	BLQ	10.1 a)	28.1±25.8 c)
海馬	BLQ	11.5 a)	39.3±42.4 c)
小脳	BLQ	BLQ	25.8 b)
延髄	BLQ	13.8 a)	41.8±32.4 c)
頸髄	BLQ	14.0 b)	51.3±27.3 c)
腰髄	BLQ	17.9±10.3 c)	52.4±34.7 c)
胸髄	BLQ	13.2 a)	35.3±26.5 c)

単位：ng/g tissue、BLQ：定量下限値未満
a) 個別値、3 匹中 1 匹
b) 平均値、3 匹中 2 匹
c) 平均値±標準偏差、n=3
採取時点：最終投与開始後 48 時間の剖検時
0 mg/kg 群の全例及び 30 mg/kg 群の回復時剖検動物（n=2）は、全組織で BLQ

表 2.6.4.4-7 幼若カニクイザルにおける JR-141 反復静脈内投与後の CSF 中濃度

投与量	採取時点	
	最終投与開始後 48 時間（剖検前）a)	最終投与後 4 週間（回復時、剖検前）b)
3 mg/kg	BLQ	-
10 mg/kg	BLQ	-
30 mg/kg	4.54 c)	BLQ

単位：ng/mL、-：試料なし、BLQ：定量下限値未満
a) n=3
b) n=2
c) 個別値、3 匹中 1 匹で検出
0 mg/kg の全例（n=2）：BLQ

2.6.4.4.6　カニクイザルにおける週 1 回 26 週間反復投与時の体内分布（中枢神経系）

添付資料 4.2.3.2.4

［試験方法］

「カニクイザルにおける 26 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験」（2.6.6.3.4 参照）において、週 1 回 26 週間にわたり JR-141 の 0、3、10 又は 30 mg/kg を雌雄カニクイザルの静脈内へ 1 時間持続投与し、最終投与開始後 8、48 時間（剖検前）及び 8 週間の回復期間後の剖検前に CSF を採取し、薬物濃度を測定した。また、最終投与後 48 時間及び 8 週間の回復期間後の各剖検時に生理食塩液で全身灌流し、中枢神経系組織（大脳皮質、小脳、海馬、延髄、頸髄、腰髄及び胸髄）を採取し、薬物濃度を測定した（3 及び 10 mg/kg 群：雌雄各 4 匹、0 及び 30 mg/kg 群：雌雄各 6 匹、うち回復群：雌雄各 2 匹）。

［試験成績］

1)　組織中濃度測定

最終投与開始後 48 時間に中枢神経系組織中の薬物濃度を測定した結果、雄では 3 mg/kg 群の小脳、10 mg/kg 群の大脳皮質、海馬、小脳及び延髄を除く各組織において、雌では 10 mg/kg 群の各組織、30 mg/kg 群の小脳及び腰髄でそれぞれ JR-141 が検出された（表 2.6.4.4-8 参照）。媒体投与群のうち最終投与後 48 時間に測定対象とした雌雄各 2 匹、並びに 30 mg/kg 群の回復期間後に剖検した雌雄各 2 匹では、いずれの組織でも JR-141 は検出されなかった。

2)　CSF 中濃度測定

雄では、10 mg/kg 群の最終投与開始後 48 時間以外で、雌では 10 mg/kg 群の最終投与開始後 8 及び 48 時間、30 mg/kg 群の同 8 時間で JR-141 が検出された。（表 2.6.4.4-9 参照）。媒体投与群のうち最終投与後 8 及び 48 時間に測定対象とした雌雄各 2 匹、並びに 30 mg/kg 群の 8 週間回復期間後に剖検した雌雄各 2 匹の CSF 中に JR-141 は検出されなかった。

［結論］

JR-141 を雌雄カニクイザルに 0、3、10 又は 30 mg/kg の用量で週 1 回 26 週間反復静脈内投与したとき、最終投与後 48 時間の中枢神経系組織、並びに同 8 及び 48 時間の CSF において JR-141 が検出され、中枢神経系組織への分布が確認された。なお、最終投与後 8 週間における CSF 及び中枢神経系組織で JR-141 は検出されず、蓄積性は認められなかった。

表 2.6.4.4-8 カニクイザルにおける JR-141 反復静脈内投与後の中枢神経系組織中濃度

器官／組織	投与量					
	3 mg/kg		10 mg/kg		30 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
大脳皮質	11.5 a)	BLQ	BLQ	43.9 a)	55.0±38.9 c)	BLQ
海馬	12.3 a)	BLQ	BLQ	46.8 a)	69.5 b)	BLQ
小脳	BLQ	BLQ	BLQ	52.5 a)	60.6±50.4 c)	11.8 a)
延髄	16.3 a)	BLQ	BLQ	51.7 a)	58.7±50.1	BLQ
頸髄	16.1 a)	BLQ	14.0 a)	59.4 a)	59.7±51.4	BLQ
腰髄	21.2 a)	BLQ	19.9 a)	98.3 a)	98.7±60.6	13.7 b)
胸髄	14.1 a)	BLQ	18.3 a)	41.6 a)	52.4±33.4	BLQ

単位：ng/g tissue、BLQ：定量下限値未満
平均値±標準偏差、n=4
a) 個別値、4 匹中 1 匹
b) 平均値、4 匹中 2 匹
c) 平均値±標準偏差、4 匹中 3 匹
採取時点：最終投与開始後 48 時間の剖検時
最終投与後 8 週間回復時剖検群（雌雄各 n=2）は、全組織において BLQ

表 2.6.4.4-9 カニクイザルにおける JR-141 反復静脈内投与後の CSF 中濃度

投与量	雄			雌		
	最終投与時 a)	最終投与時剖検前 b)	回復時剖検前 c)	最終投与時 a)	最終投与時剖検前 b)	回復時剖検前 c)
3 mg/kg	17.5 d)	2.26 d)	-	BLQ	BLQ	-
10 mg/kg	5.34 d)	BLQ	-	21.1 e)	14.1 d)	-
30 mg/kg	40.7±33.4 f)	26.2 e)	BLQ	12.2±14.9 g)	BLQ	BLQ

単位：ng/mL、-：試料なし、BLQ：定量下限値未満
a) 最終投与開始後 8 時間：n=4（3 及び 10 mg/kg 群）又は 6（30 mg/kg 群）
b) 最終投与開始後 48 時間：n=4
c) 最終投与後 8 週間：n=2
d) 個別値、4 匹中 1 匹
e) 平均値、4 匹中 2 匹
f) 平均値±標準偏差、n=6
g) 平均値±標準偏差、6 匹中 3 匹

2.6.4.4.7　カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 と ^{125}I-RP-2703 の体内分布比較検討（ARLG）

添付資料 4.2.2.3.5（参考資料）

カニクイザルの TfR に対して、JR-141 の hTfR に対する結合親和性とほぼ同等の結合親和性を示す RP-2703 について、カニクイザルにおける体内分布を JR-141 と比較評価するため、^{125}I 標識した JR-141 又は RP-2703 をカニクイザルに単回静脈内投与し、経時採血並びに定量的全身 ARLG によって放射能濃度を測定した。

［試験方法］

使用動物：　雄性カニクイザル、6～7 歳

被験物質：　^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703（標識法：IODO-GEN 法）

用量及び動物数：　1 mg/kg、4 匹（各 1 匹/群/剖検時点）

投与：　静脈内へ 1 時間持続注入した。

血漿中濃度測定：　投与前、投与開始後 20 分、1、3、8 及び 24 時間に経時採血後、血漿の放射能濃度を測定し（2.6.4.2.4 参照）、薬物動態パラメータを算出した。

定量的全身 ARLG（組織中濃度測定）：　投与開始後 8 及び 24 時間に全身オートラジオルミノグラムを作製し、着目組織のシグナルから血液及び組織中濃度（μg eq./mL or g）を求めた（2.6.4.2.5 参照）。

代謝及び排泄：　投与開始後 20 分、8 及び 24 時間の血漿、並びに同 0～8 及び 8～24 時間の蓄尿をそれぞれ回収し、SE-HPLC によって各試料中の代謝物を分析した。また、血漿、蓄尿並びに各試料の TCA 不溶性画分の放射能濃度をそれぞれ測定した。さらに、投与開始後 0～8 及び 0～24 時間までの糞の放射能を測定した。

［試験成績］

1)　血漿中濃度測定

^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703 の 1 mg/kg を雄性カニクイザル静脈内へ 1 時間持続投与したときの血漿中放射能濃度は投与終了時に同様の C_{max} を示し、その後 ^{125}I-RP-2703 がやや低値で経時的に消失した（図 2.6.4.4-13 及び表 2.6.4.4-10 参照）。

^{125}I-JR-141 投与後の血漿中濃度推移は、同用量（1 mg/kg）の JR-141 を雄性カニクイザルに投与した「カニクイザルにおける単回投与時の体内分布試験（中枢神経系）（2.6.4.4.3 参照）」における血漿中濃度推移と比較して顕著な相違は認められなかったことから、血漿中の放射能は JR-141 の薬物濃度を反映していると考えられた。^{125}I-RP-2703 は ^{125}I-JR-141 と比べやや低値に推移したが、両被験物質の血漿中濃度推移に著しい相違は認められなかった。

2)　組織中濃度測定

定量的全身 ARLG の結果、全主要組織への放射能の分布が確認された（表 2.6.4.4-11 参照）。遊離 ^{125}I が集積したと考えられる甲状腺を除き、投与開始後 8 時間の組織中放射能は、^{125}I-JR-141 群で骨髄が最も高く、次いで血液、顎下腺、脳下垂体、副腎及び肝臓の順に、^{125}I-RP-2703 群では骨髄が最も高く、脾臓、肝臓、血液及び副腎の順にそれぞれ検出された（表 2.6.4.4-11 参照）。同 24 時間では、^{125}I-JR-141 群は脾臓、骨髄、血液、腎臓、心臓及び肝臓の順に、^{125}I-RP-2703 群は骨髄、

脾臓、血液、肺、肝臓及び副腎の順にそれぞれ放射能が検出された。また、両被験物質群ともに、各評価時点の小脳及び大脳に放射能が検出された。

3) 代謝及び排泄

^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703 投与開始後 20 分、8 及び 24 時間の血漿、並びに同 0～8 及び 8～24 時間の蓄尿各試料の代謝物分析における SE-HPLC ラジオクロマトグラムを図 2.6.4.4-14～図 2.6.4.4-17 に、ピーク画分の放射能の濃度又は排泄率、並びに分子量マーカーから算出された推定分子量を表 2.6.4.4-12～表 2.6.4.4-15 にそれぞれ示した。また、投与開始後 24 時間までの糞尿中放射能の累積排泄率を図 2.6.4.4-19 に示した。

血漿中代謝物分析のラジオクロマトグラムで認められた UM-P1 は、非標識体の JR-141 及び RP-2703 とほぼ同じ保持時間を示したことから、^{125}I-JR-141 及び ^{125}I-RP-2703 の各未変化体と考えられた（図 2.6.4.4-18 参照）。また、UM-P2 はその推定分子量から ^{125}I を含むペプチド断片と判断された（表 2.6.4.4-12 及び表 2.6.4.4-13 参照）。TCA 不溶性画分の放射能比率、並びに投与開始後 24 時間におけるクロマトグラムの比較から、^{125}I-RP-2703 は ^{125}I-JR-141 より分解を受けやすい傾向がみられたものの、生体内における代謝プロファイルは類似していた。

尿中代謝物分析及び糞尿排泄の結果から、^{125}I-JR-141 及び ^{125}I-RP-2703 は投与開始後 24 時間までに投与量の 45%以上が遊離 ^{125}I 又は ^{125}I を含むペプチド断片として尿中に排泄されると考えられた（表 2.6.4.4-14～表 2.6.4.4-16 及び図 2.6.4.4-19 参照）。なお、糞中にはほとんど排泄されなかった。

［結論］

雄性カニクイザルに ^{125}I-JR-141 及び ^{125}I-RP-2703 を単回静脈内持続投与した 8 及び 24 時間後に高濃度に分布する組織は骨髄、脾臓又は肝臓であり、いずれの被験物質も脳組織へ移行することが確認された。また、両被験物質の血漿中濃度推移、脳及び全身組織への分布、並びに代謝・排泄の各プロファイルに著しい相違は認められず、両被験物質のカニクイザル TfR への結合親和性の差が薬物動態学的な特性に及ぼす影響は小さいと考えられた。

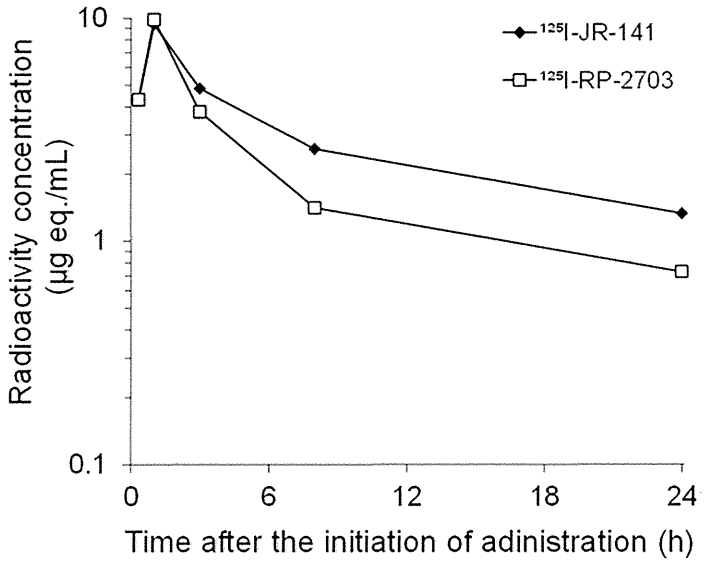


図 2.6.4.4-13 カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703 単回静脈内投与時の血漿中放射能濃度推移

平均値、n=2/時点（投与後 24 時間：個別値、n=1）

表 2.6.4.4-10 カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703 単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

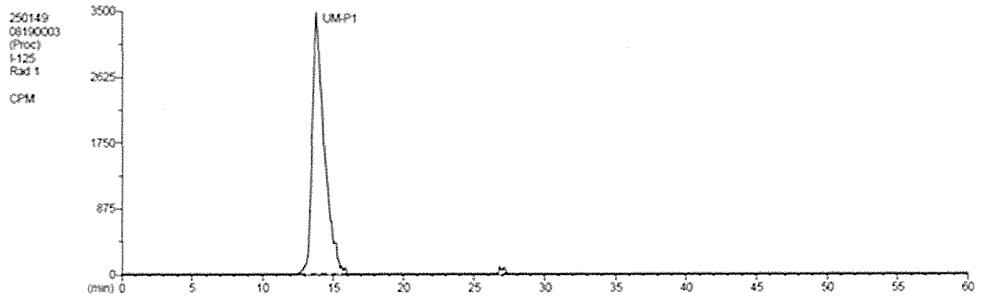
被験物質	C_{max} (μg eq./mL)	AUC_{0-t} (μg eq.· h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
^{125}I-JR-141	9.37	69.4	12.2
^{125}I-RP-2703	9.84	49.2	9.95

血漿中放射能濃度平均値（図 2.6.4.4-13 参照）より算出

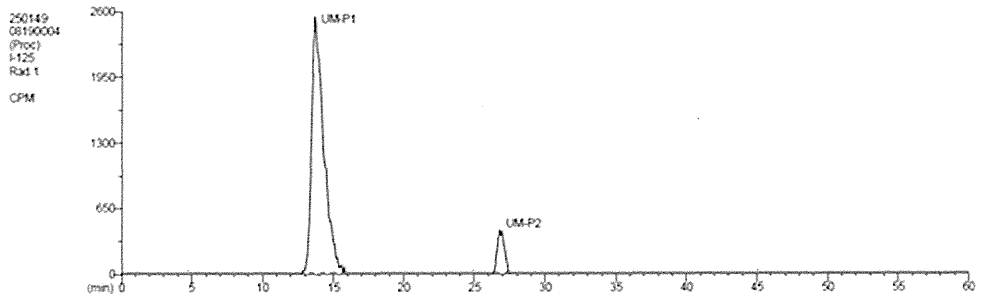
表 2.6.4.4-11 カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703 単回静脈内投与後の組織中濃度（ARLG）

臓器・組織	組織中放射能濃度 (μg eq./mL or g)			
	^{125}I-JR-141		^{125}I-RP-2703	
	投与開始後 8 時間	投与開始後 24 時間	投与開始後 8 時間	投与開始後 24 時間
Blood	2.99 (1.00)	1.32 (1.00)	0.923 (1.00)	0.704 (1.00)
Cerebrum	0.232 (0.0776)	0.0941 (0.0713)	0.0665 (0.0720)	0.0563 (0.0800)
Cerebellum	0.175 (0.0585)	0.0982 (0.0744)	0.0824 (0.0893)	0.0713 (0.101)
Pituitary gland	1.79 (0.599)	0.626 (0.474)	0.373 (0.404)	0.340 (0.483)
Spinal cord	0.773 (0.259)	0.129 (0.0977)	0.177 (0.192)	0.119 (0.169)
Eyeball	0.107 (0.0358)	0.0402 (0.0305)	0.0654 (0.0709)	0.0855 (0.121)
Thyroid gland	ALQ (NC)	ALQ (NC)	ALQ (NC)	ALQ (NC)
Submandibular gland	2.95 (0.987)	0.425 (0.322)	0.193 (0.209)	0.323 (0.459)
Thymus	NS (NC)	NS (NC)	0.400 (0.433)	0.442 (0.628)
Heart	1.06 (0.355)	0.877 (0.664)	0.299 (0.324)	0.255 (0.362)
Lung	1.12 (0.375)	0.607 (0.460)	0.329 (0.356)	0.604 (0.858)
Liver	1.63 (0.545)	0.849 (0.643)	1.37 (1.48)	0.541 (0.768)
Kidney	1.17 (0.391)	1.26 (0.955)	0.400 (0.433)	0.371 (0.527)
Adrenal gland	1.74 (0.582)	0.524 (0.397)	0.656 (0.711)	0.484 (0.688)
Spleen	1.29 (0.431)	2.93 (2.22)	3.29 (3.56)	1.02 (1.45)
Pancreas	0.686 (0.229)	0.642 (0.486)	0.304 (0.329)	0.376 (0.534)
White fat	NS (NC)	0.419 (0.317)	0.215 (0.233)	0.172 (0.244)
Bone	0.571 (0.191)	0.218 (0.165)	0.419 (0.454)	0.292 (0.415)
Skeletal muscle	0.192 (0.0642)	0.130 (0.0985)	0.0900 (0.0975)	0.116 (0.165)
Skin	0.862 (0.288)	0.380 (0.288)	0.522 (0.566)	0.302 (0.429)
Bone marrow	6.01 (2.01)	1.58 (1.20)	3.38 (3.66)	3.29 (4.67)
Testis	1.05 (0.351)	0.164 (0.124)	0.205 (0.222)	0.284 (0.403)
Epididymis	1.20 (0.401)	0.220 (0.167)	0.274 (0.297)	0.444 (0.631)

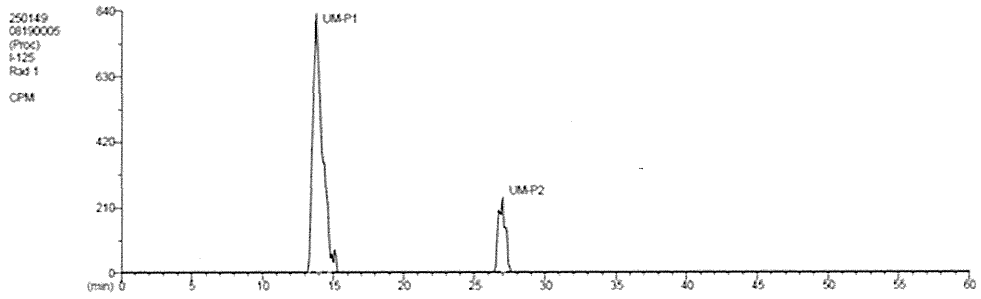
個別値、カッコ内：組織／血液濃度比
NS：試料なし、NC：算出せず
ALQ：定量上限超（>10 μg eq./g）



投与開始後 20 分



投与開始後 8 時間



投与開始後 24 時間

図 2.6.4.4-14 カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 単回静脈内持続投与後の血漿中代謝物の SE-HPLC ラジオクロマトグラム

横軸：保持時間（分）、縦軸：放射線量（CPM）

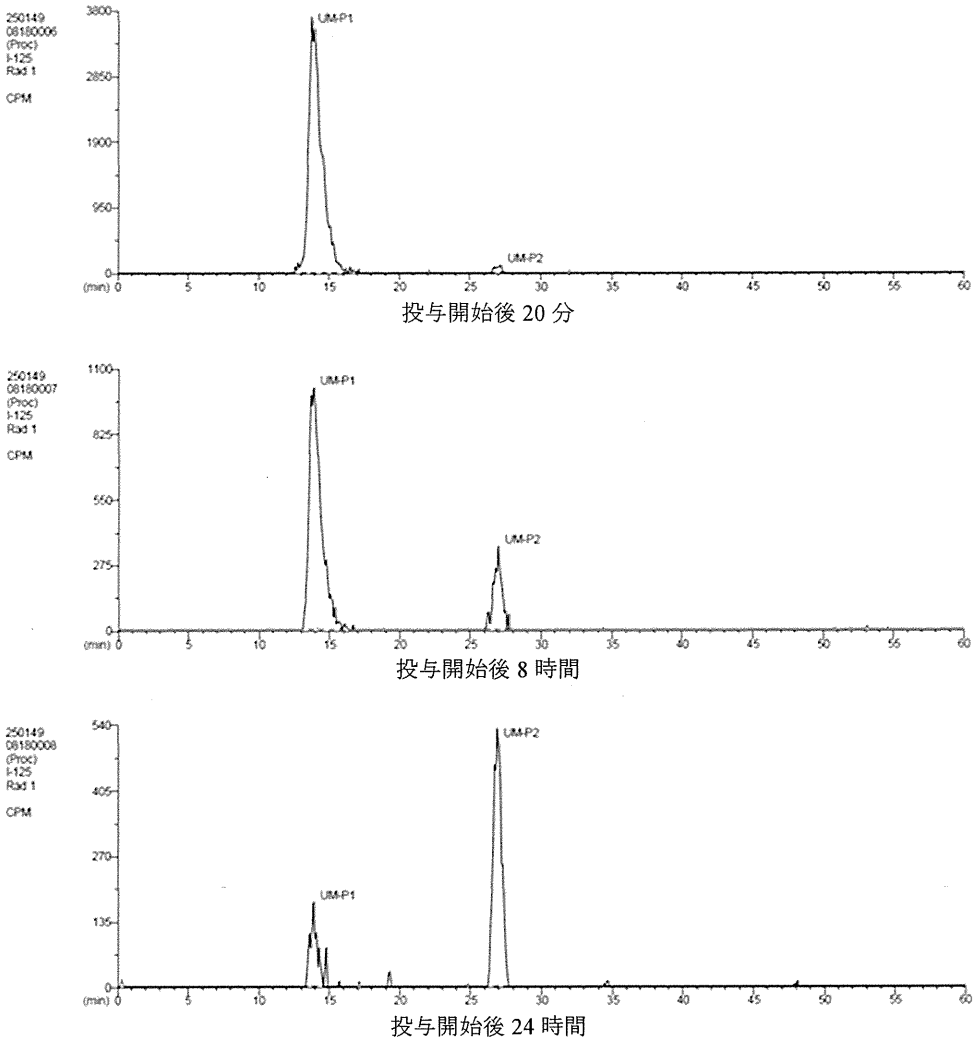
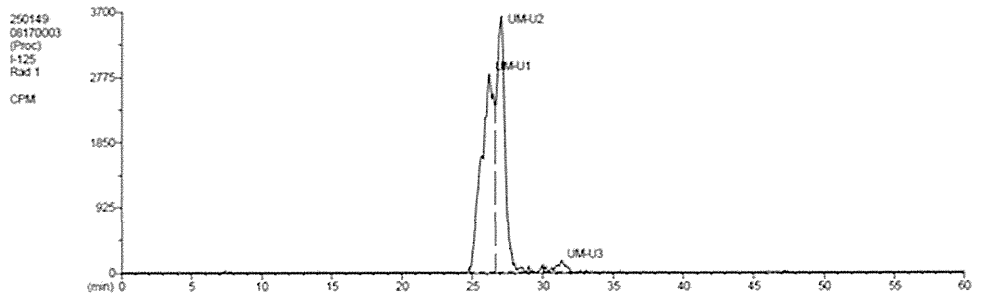
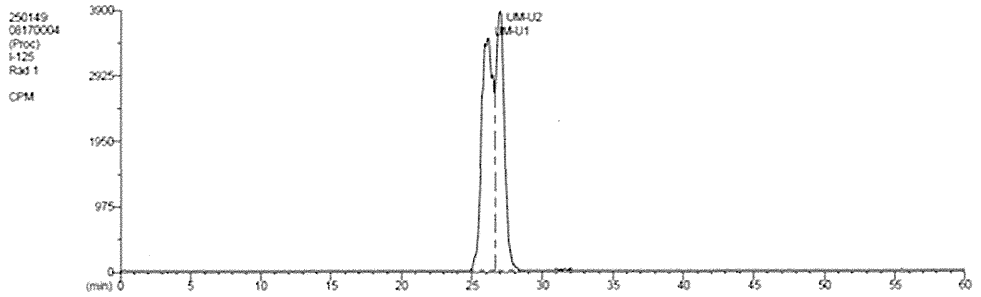


図 2.6.4.4-15 カニクイザルにおける ^{125}I-RP-2703 単回静脈内持続投与後の血漿中代謝物の SE-HPLC ラジオクロマトグラム

横軸：保持時間（分）、縦軸：放射線量（CPM）



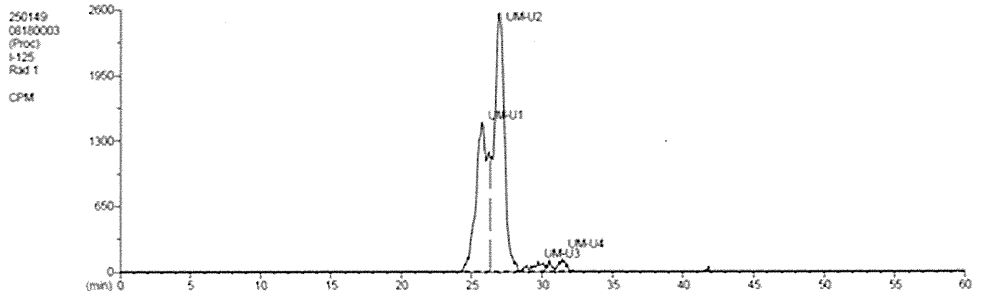
投与開始後 0～8 時間



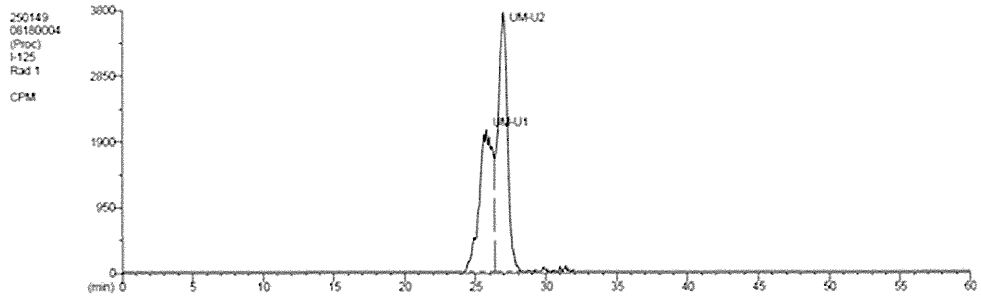
投与開始後 8～24 時間

図 2.6.4.4-16 カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 単回静脈内持続投与後の蓄尿中代謝物の SE-HPLC ラジオクロマトグラム

横軸：保持時間（分）、縦軸：放射線量（CPM）



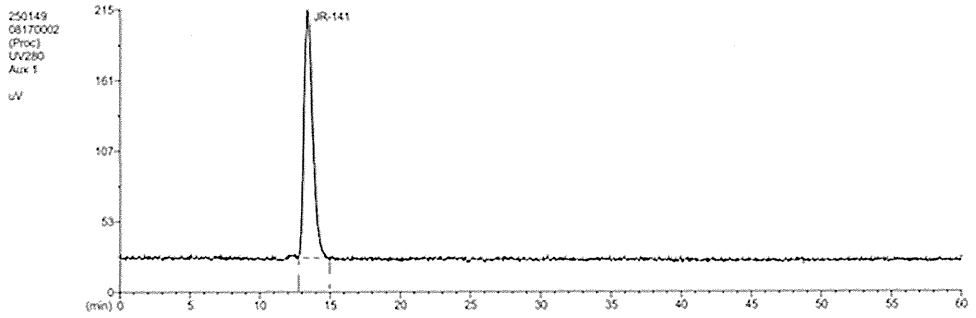
投与開始後 0～8 時間



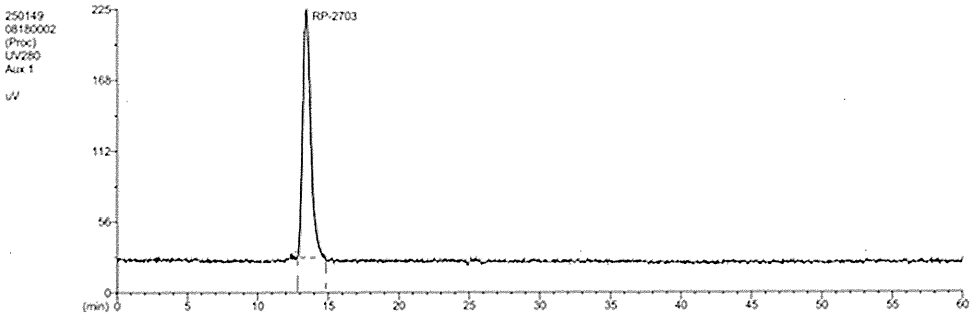
投与開始後 8～24 時間

図 2.6.4.4-17 カニクイザルにおける ^{125}I-RP-2703 単回静脈内持続投与後の蓄尿中代謝物の SE-HPLC ラジオクロマトグラム

横軸：保持時間（分）、縦軸：放射線量（CPM）



JR-141



RP-2703

図 2.6.4.4-18 非標識体（JR-141 及び RP-2703）の SE-HPLC クロマトグラム

横軸：保持時間（分）、縦軸：吸光度（A280）

表 2.6.4.4-12 血漿中代謝物分析におけるピーク画分の放射能濃度と推定分子量（^{125}I-JR-141）

投与開始後 採血時間	UM-P1*	UM-P2	Total
20 分	4.92 (99.13)	ND (-)	4.96 (100.00)
8 時間	3.39 (91.05)	0.333 (8.95)	3.72 (100.00)
24 時間	1.09 (82.24)	0.236 (17.76)	1.33 (100.00)
推定分子量	610-641 kDa	1.01-1.12 kDa	-

単位：μg* or μg eq./mL、カッコ内は総放射能に対するピーク画分の放射能比率（%）
ND：検出されず
-：算出せず

表 2.6.4.4-13 血漿中代謝物分析におけるピーク画分の放射能濃度と推定分子量（^{125}I-RP-2703）

投与開始後 採血時間	UM-P1*	UM-P2	Total
20 分	5.49 (98.04)	0.0717 (1.28)	5.60 (100.00)
8 時間	1.45 (81.49)	0.325 (18.28)	1.78 (100.00)
24 時間	0.161 (22.60)	0.547 (75.15)	0.728 (100.00)
推定分子量	592-622 kDa	0.92-1.07 kDa	-

単位：μg* or μg eq./mL、カッコ内は総放射能に対するピーク画分の比率（%）
-：算出せず

表 2.6.4.4-14 尿中代謝物分析におけるピーク画分の放射能排泄率と推定分子量（^{125}I-JR-141）

投与開始後 蓄尿時間	UM-U1	UM-U2	UM-U3	Total
0-8 時間	11.94 (53.20)	9.87 (43.96)	0.43 (1.92)	25.45 (100.00)
8-24 時間	17.10 (55.95)	13.30 (43.50)	ND (-)	30.57 (100.00)
推定分子量	1.51-1.59 kDa	0.977-1.03 kDa	0.127 kDa	-

単位：% of dose、カッコ内は総放射能排泄率に対するピーク画分の比率（%）
ND：検出されず
-：算出せず

表 2.6.4.4-15 尿中代謝物分析におけるピーク画分の放射能排泄率と推定分子量（^{125}I-RP-2703）

投与開始後 蓄尿時間	UM-U1	UM-U2	UM-U3	UM-U4	Total
0-8 時間	5.29 (39.60)	7.46 (55.87)	0.25 (1.85)	0.22 (1.66)	13.36 (100.00)
8-24 時間	13.12 (45.36)	15.50 (53.38)	ND (-)	ND (-)	28.93 (100.00)
推定分子量	1.83-1.92 kDa	1.02 kDa	0.277 kDa	0.121 kDa	-

単位：% of dose、カッコ内は総放射能排泄率に対する各ピーク画分の比率（%）
ND：検出されず
-：算出せず

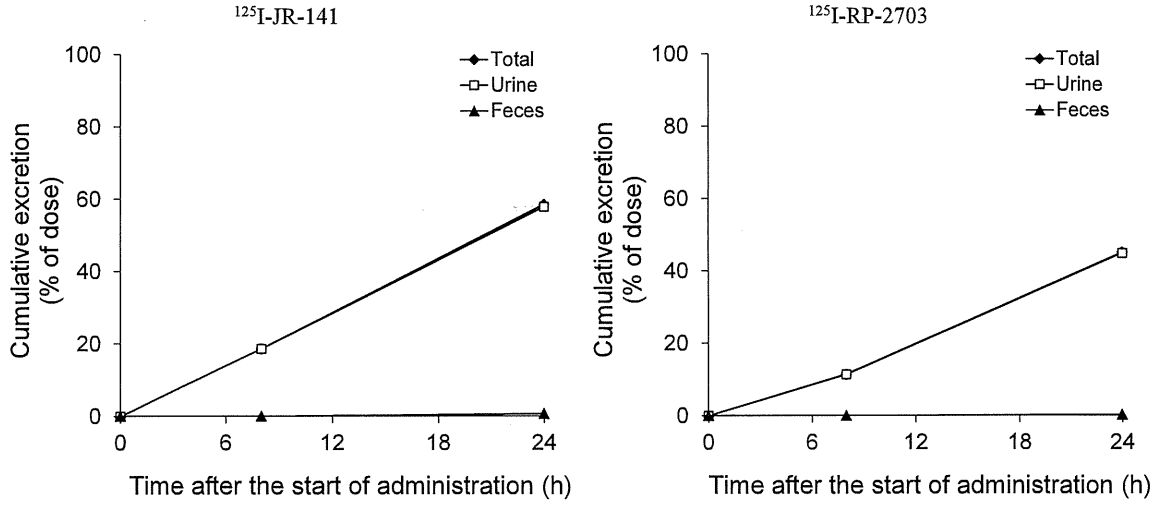


図 2.6.4.4-19 カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703 単回静脈内持続投与時の糞尿中放射能の累積排泄率

表 2.6.4.4-16 カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 又は ^{125}I-RP-2703 単回静脈内持続投与時の糞尿中放射能の累積排泄率

投与開始後 回収時間	^{125}I-JR-141			^{125}I-RP-2703		
	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
0-8 時間 a)	18.63 (14.16)	0.03	18.65	11.41 (15.78)	0.01	11.42
0-24 時間 b)	57.83 (16.03)	0.68	58.51	44.83 (18.29)	0.29	45.12

単位：% of dose、カッコ内は TCA 不溶性画分の放射能比率
a) 平均値、n=2
b) 個別値、n=1

2.6.4.4.8　カニクイザルにおける胎盤通過性試験

添付資料 4.2.2.3.6

［試験方法］

使用動物：　　カニクイザル、5～6 歳（投与時：妊娠 139 日）

用量及び動物数：　　10 mg/kg、5 匹（投与開始後 8 時間帝王切開群：3 匹、同 24 時間群：2 匹）

投与：　　静脈内へ 1 時間持続注入した。

観察及び測定：一般状態観察（投与日投与前、投与終了直後及び同 4 時間後）

血漿中濃度測定［母体及び胎仔（臍帯静脈及び動脈）］：

下記各時点で採取した血漿中の薬物濃度を測定後（2.6.4.2.3 参照）、薬物動態パラメータを算出した。

母体の採血時点；投与前、投与開始後 20 分、1、3、8 及び 24 時間

胎仔の採血時点；投与開始後 8 又は 24 時間（帝王切開時）

［試験成績］

JR-141 の 10 mg/kg を妊娠 139 日のカニクイザル静脈内へ 1 時間持続投与したとき、母体の一般状態に変化は認められなかった。母体の血漿中薬物濃度測定の結果、JR-141 は投与終了時を C_{max} として経時的に消失した（図 2.6.4.4-20 及び表 2.6.4.4-17 参照）。「カニクイザルにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験における TK 測定（2.6.4.3.1 参照）」において同用量 10 mg/kg を雌動物に投与したときと類似のプロファイルで消失したが、AUC はやや低値を示した（表 2.6.4.4-17 参照）。投与開始後 8 及び 24 時間の臍帯静脈及び臍帯動脈ともに血漿中に JR-141 は検出されなかった。

［結論］

妊娠後期のカニクイザルに JR-141 を 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、母体の一般状態に変化は認められず、JR-141 は投与終了時を C_{max} として経時的に消失した。また、投与開始後 8 及び 24 時間の臍帯静脈及び臍帯動脈ともに血漿中に JR-141 は検出されず、JR-141 は胎盤を通過しないことが確認された。

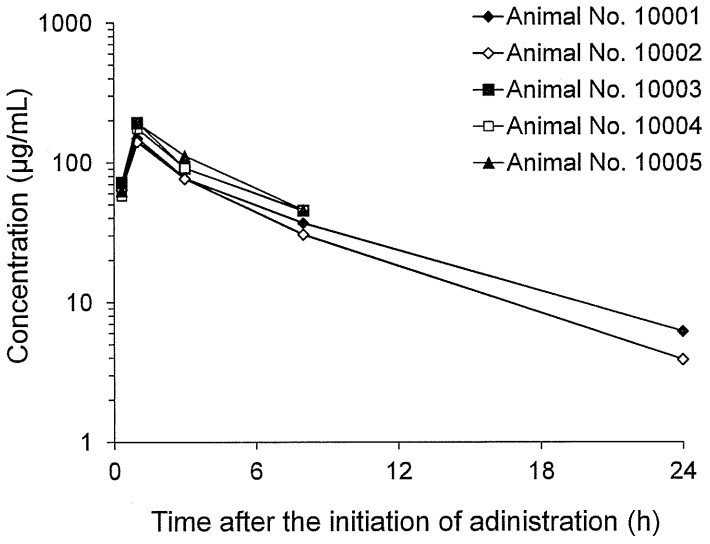


図 2.6.4.4-20　妊娠カニクイザルにおける JR-141 単回静脈内投与時の母体血漿中濃度推移

個別値

表 2.6.4.4-17 妊娠カニクイザルにおける JR-141 の単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (μg/mL) a)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL) b)	$t_{1/2}$ (h) b)
10 mg/kg	171±24.2	892	5.44

a) 平均値±標準偏差、n=5
b) 平均値、n=2

2.6.4.5 代謝

単回静脈内投与時の代謝については、「カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 と ^{125}I-RP-2703 の体内分布比較検討（ARLG）（2.6.4.4.7 参照）」に記載した。

2.6.4.6 排泄

単回静脈内投与時の糞尿中への排泄については、「カニクイザルにおける ^{125}I-JR-141 と ^{125}I-RP-2703 の体内分布比較検討（ARLG）（2.6.4.4.7 参照）」に記載した。JR-141 は高分子タンパク質の遺伝子組み換え体であるため、投与された後は一般的なタンパク質成分と同様にペプチド及びアミノ酸に分解され、乳汁へ排泄する可能性は低いと考えられたことから、乳汁中排泄は評価しなかった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当資料なし

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1 動物種選定の妥当性について

In vitro 薬効薬理試験において、JR-141 は hTfR よりカニクイザル TfR に対してやや低い結合親和性を示した（2.6.2.2.1 参照）。これは、JR-141 で用いているヒト化抗 hTfR mAb の親抗体をヒト化する際に、カニクイザル TfR に対する結合親和性が低下したことに起因する。そこで、JR-141 の薬物動態学的及び毒性学的な特性を評価する際の動物種としてカニクイザルを用いることの妥当性を確認するため、カニクイザル TfR に対する結合親和性が低下しない復帰変異抗体を取得後、その抗体と hIDS を融合させた RP-2703 を作製し、カニクイザルにおける薬物動態学的な特性（全身分布、代謝及び排泄）を JR-141 と比較評価した。その結果、TfR に対する結合親和性の種差は、血漿中薬物曝露、中枢神経系を含む全身組織への分布、代謝及び排泄等に顕著な影響を及ぼさないことが確認された（2.6.4.4.7 参照）。また、薬効薬理試験で用いた動物種である hTfR KI/Ids KO マウス体内分布試験の成績から、脳を含む主要組織への JR-141 の移行性が確認された（2.6.4.4.1 参照）。一方、ムコ多糖症 II 型に対する既承認薬であるイデュルスルファーゼは脳組織への明確な分布はみられず、中枢神経系症状に対する改善効果の有無（2.6.2.2.4 及び 2.6.2.2.5 参照）との相関性が認められた。上記の薬物動態試験の各成績から、ヒトにおける JR-141 の薬物動態学的な特性を予見するための動物種としてカニクイザル及び hTfR KI/Ids KO マウスを用いること、また毒性試験における動物種としてカニクイザルを用いて評価することは、それぞれ妥当と考えられる。

2.6.4.9.2 投与量と薬物曝露の関係

JR-141 をカニクイザル静脈内へ単回持続投与したときの投与量と薬物曝露の関係を評価するた

め、「成熟カニクイザル4週間反復静脈内投与毒性試験における TK 測定（2.6.4.3.1 参照）」、「幼若カニクイザル4週間反復静脈内投与毒性試験における TK 測定（2.6.4.3.2 参照）」及び「カニクイザル26週間反復静脈内投与毒性試験における TK 測定（2.6.4.3.3 参照）」で得られた初回投与時の個体別 $AUC_{0\text{-}t}$ 値を試験毎にプロットし、SAS を用いた直線回帰分析により統計学的に解析した。その結果、いずれの試験においても投与量と薬物曝露の関係に高い相関性（R^2：それぞれ 0.8767、0.9619 及び 0.9402）が確認された（図 2.6.4.9-1～図 2.6.4.9-3 参照）。また、成熟及び幼若動物の TK 成績においては、直線回帰したときの 95%信頼性区間の y 切片（それぞれ-1608.26～468.71 及び-670.60～125.15）が 0 を含むことから、投与量と薬物曝露の関係に線形性も認められた。一方、26 週反復投与毒性試験の TK 成績では、95%信頼性区間の y 切片は 0 を含まず、明確な線形性は認められなかった。これは、10 mg/kg 群の平均 $AUC_{0\text{-}t}$ が概ね用量比で増加したのに対し、高用量 30 mg/kg 群では用量比の約 2 倍（雄：1.87、雌：2.10）で増加したためと考えられた（表 2.6.4.9-3 参照）。高用量におけるこの薬物曝露の増加傾向は、成熟及び幼若動物における各 TK 成績でも認められており（表 2.6.4.9-1 及び表 2.6.4.9-2 参照）、予定臨床用量を著しく上回る用量で本薬が静脈内へ投与されると、TfR や M6PR を介した血中から細胞内への取込みが飽和状態になることが推測される。しかしながら、上述の対用量比率は著しい高値でなく C_{max} は用量比に近い増加が認められていること（表 2.6.4.9-3 参照）、投与量と薬物曝露量の関係自体には高い相関性が確認されたこと（図 2.6.4.9-3 参照）から総合的に評価すると、少なくとも予定臨床用量から 10 mg/kg までにおける JR-141 の薬物曝露については概ね用量比例性があると判断できる。なお、薬物動態パラメータの用量比例性について性差は認められなかった（表 2.6.4.9-1 及び表 2.6.4.9-3 参照）。

本邦で実施したムコ多糖症 II 型患者に対する第 I/II 相臨床試験における最高投与量 2 mg/kg 群の初回投与時の薬物曝露量（平均 $AUC_{0\text{-}t}$）は、37473.8 ng·h/mL であった（2.7.2.2.1 参照）。これは、成熟及び幼若カニクイザルで投与量と薬物曝露量の線形性が確認された範囲内であるとともに、毒性試験における無毒性量（最高投与量）30 mg/kg の初回投与時の平均 $AUC_{0\text{-}t}$ [3550 μg·h/mL（幼若動物、2.6.4.3.2 参照）～9100 μg·h/mL（成熟動物、2.6.4.3.1 参照）] と比較して十分な安全域（94～242 倍）も認められた。

以上より、毒性試験における JR-141 の最高投与量は「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成 24 年 3 月 23 日 薬食審査発 0323 第 1 号）で求められている曝露レベルを充足しており、妥当な投与量設定であると判断された。

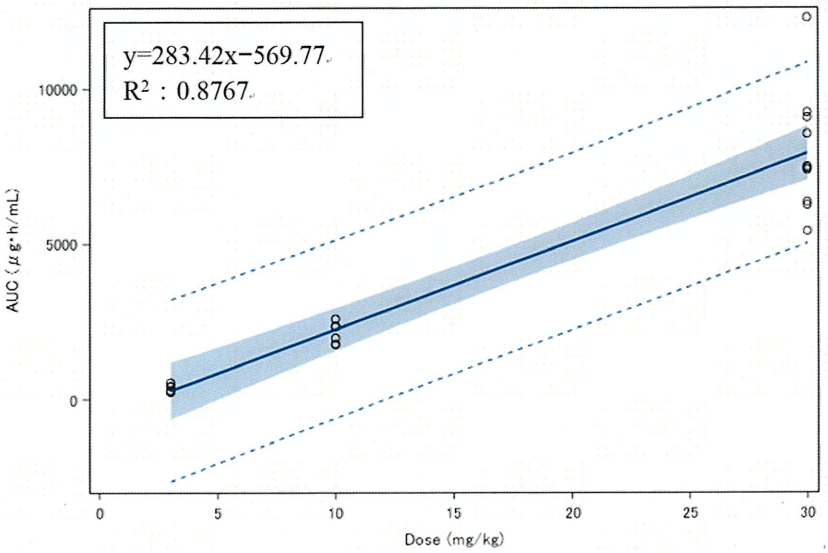


図 2.6.4.9-1　成熟カニクイザルにおける投与量と薬物曝露の関係（2.6.4.3.1 参照）

横軸：投与用量（mg/kg）、縦軸：AUC（μg·h/mL）
：95%信頼区間（-1608.26～468.71）
- - - ：95%予測区間

表 2.6.4.9-1　成熟カニクイザルにおける薬物動態パラメータの用量比例性（2.6.4.3.1 参照）

投与量	用量比	性	C_{max}		AUC_{0-t}	
			C_{max} 比	用量比に対する比	AUC_{0-t} 比	用量比に対する比
10 mg/kg	3.33	雄	5.21	1.56	5.55	1.67
		雌	4.55	1.37	6.25	1.88
30 mg/kg	10	雄	16.2	1.62	21.8	2.18
		雌	15.5	1.55	21.5	2.15

3 mg/kg 群比

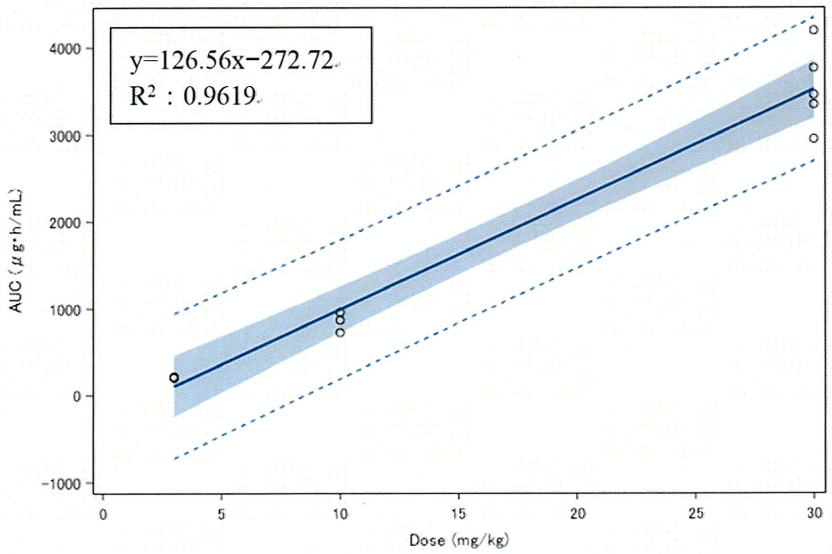


図 2.6.4.9-2 幼若カニクイザルにおける投与量と薬物曝露の関係（2.6.4.3.2 参照）

横軸：投与用量（mg/kg）、縦軸：AUC（μg·h/mL）
：95%信頼区間（-670.60～125.15）
- - - ：95%予測区間

表 2.6.4.9-2 幼若カニクイザルにおける薬物動態パラメータの用量比例性（2.6.4.3.2 参照）

投与量	用量比	性	C_{max}		AUC_{0-t}	
			C_{max} 比	用量比に対する比	AUC_{0-t} 比	用量比に対する比
10 mg/kg	3.33	雄	3.20	0.96	4.01	1.21
30 mg/kg	10	雄	10.0	1.00	16.7	1.67

3 mg/kg 群比

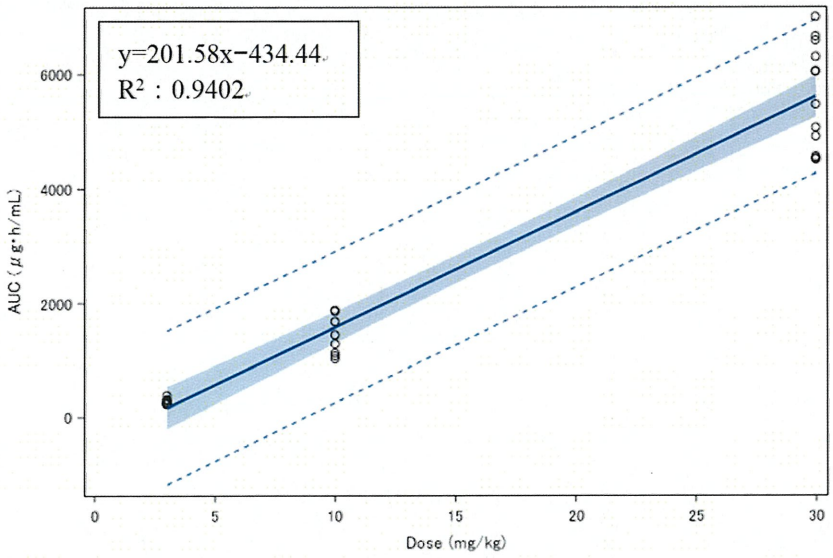


図 2.6.4.9-3　カニクイザルにおける投与量と薬物曝露の関係（2.6.4.3.3 参照）

横軸：投与用量（mg/kg）、縦軸：AUC（μg·h/mL）
：95%信頼区間（-853.04～-15.84）
- - - ：95%予測区間

表 2.6.4.9-3　カニクイザルにおける薬物動態パラメータの用量比例性（2.6.4.3.3 参照）

投与量	用量比	性	C_{max}		AUC_{0-t}	
			C_{max} 比	用量比に対する比	AUC_{0-t} 比	用量比に対する比
10 mg/kg	3.33	雄	4.25	1.28	5.19	1.56
		雌	4.00	1.20	4.73	1.42
30 mg/kg	10	雄	12.1	1.21	18.7	1.87
		雌	13.6	1.36	21.0	2.10

3 mg/kg 群比

2.6.4.9.3　薬物動態試験成績に関する考察

カニクイザル及び hTfR KI/Ids KO マウスを用いた体内分布試験の各成績において、静脈内投与された JR-141 は中枢神経系組織へ移行することが確認され、ムコ多糖症 II 型患者が呈する中枢神経症状への改善効果が期待された。また、これらの試験成績より、末梢の臨床上重要な組織への分布も既存治療薬であるイデュルスルファーゼに劣らないと考えられ、JR-141 が移行した中枢及び末梢組織における基質減少作用との相関性も認められた（2.6.2.1.1.4 及び 2.6.2.1.1.5 参照）。

JR-141 のヒト化抗体には Fc 領域が含まれ、静脈内投与された JR-141 が胎盤に発現する FcRn を介して胎児へ移行する可能性が考えられたため、妊娠後期のカニクイザルを用いて胎盤通過性を評価した。10 mg/kg を単回静脈内持続投与した後の臍帯静脈及び臍帯動脈の血漿中に JR-141 は検出されず、JR-141 は胎盤を通過しないことが確認された（2.6.4.4.8 参照）。また、JR-141 の代謝及び排泄に関する情報を取得するため、雄性カニクイザルに ^{125}I-JR-141 を単回静脈内持続投与した後の血漿及び蓄尿中の代謝物、並びに糞尿排泄を評価した各成績から、投与開始後 24 時間までに投与量の 45%以上が遊離 ^{125}I 又は ^{125}I を含むペプチド断片として尿中に排泄されると考えられた（2.6.4.4.7 参照）。

幼若及び 2～4 歳齢のカニクイザルに対して JR-141 を反復投与した各毒性試験内において中枢

神経系組織の薬物濃度を測定した結果、最終投与後 48 時間のカニクイザル脳、脊髄又は CSF への JR-141 の分布が確認された（2.6.4.4.5 及び 2.6.4.4.6 参照）。高用量群の回復後の剖検時点（最終投与後 4 又は 8 週間）において JR-141 は検出されなかったことから、カニクイザルに 30 mg/kg までの用量で週 1 回 26 週間反復投与しても、中枢神経系組織に JR-141 が蓄積することはないと考えられる。さらに、各反復投与毒性試験の TK 結果において、血漿中への薬物の蓄積や薬物動態学的な特性に性差も認められなかったことから、新生児や小児を含むムコ多糖症 II 型患者に JR-141 が予定臨床用量で週 1 回反復静脈内投与されたとき、JR-141 が血漿、末梢及び中枢神経系組織に蓄積することによるリスクはないと推測された。

2.6.4.9.4 結論

カニクイザル及び hTfR KI/Ids KO マウスを用いた非臨床薬物動態試験によって、ヒトにおける血漿中薬物曝露量、分布し得る組織及びその後の消失などを予見する上で有用となる JR-141 の薬物動態学的な特性情報が得られた。新生児や小児を含むムコ多糖症 II 型患者に JR-141 が予定臨床用量で投与された際に、血漿及び中枢神経系組織が、非臨床試験成績から想定されない程の高濃度の薬物に曝されるリスクや、投与に起因する重篤な有害事象を誘発する懸念は極めて小さいと考えられる。

2.6.4.10 図表

本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

該当資料なし