アジョビ皮下注 225 mg シリンジ

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.2.1 血漿中フレマネズマブの測定 4
2.6.4.2.2 抗薬物抗体の測定 5
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.3.1 単回投与 5
2.6.4.3.2 反復投与試験 6
2.6.4.3.3 トキシコキネティクス 6
2.6.4.4 分布 11
2.6.4.5 代謝 11
2.6.4.6 排泄 11
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 11
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 12
2.6.4.8.1 フレマネズマブの免疫原性 12
2.6.4.9 考察及び結論 12
2.6.4.10 図表 13
2.6.4.11 引用文献 13

略号一覧

略号	省略していない表現
ADA	抗薬物抗体
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
CGRP	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CL	血漿全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
ECL	電気化学発光
ELISA	酵素免疫測定法
GD	妊娠日齢
HRP	西洋ワサビペルオキシダーゼ
ID	イディオタイプ
IgG	免疫グロブリン G
iv	静脈内
mAb	モノクローナル抗体
PC	陽性対照
PK	ファーマコキネティクス
PND	出生後日齢
sc	皮下
SD	Sprague Dawley
$t_{1/2}$	血漿中消失半減期
TK	トキシコキネティクス
TMB	3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン
V_{ss}	定常状態時の分布容積

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

マウス, ラット, ウサギ及びカニクイザルにフレマネズマブ（開発コード LBR-101, PF-04427429, RN307，TEV-48125）を iv 投与したときの薬物動態プロファイルを検討した。フレマネズマブの薬物動態は一般的なヒト IgG2 抗体のものと一致しており，すべての動物種において CL が低く，V_{ss} が小さく，$t_{1/2}$ が長かった。カニクイザルに 10，30 及び 100 mg/kg の用量で単回 iv 投与したときのフレマネズマブの $t_{1/2}$ は，平均でそれぞれ 260，253 及び 259 時間であった。

ラットに最長 3 ヵ月間，サルに最長 6 ヵ月間，週 1 回 iv 又は sc 投与し，TK プロファイルを検討したところ，全身曝露量に性差は認められなかった。単回投与時の全身曝露量は用量の増加比に応じて増加したが，週 1 回反復投与時は用量の増加比に応じた曝露量をやや下回った。6 ヵ月間毒性試験の回復期間中のサルでの終末相 $t_{1/2}$ を検討したところ, 高用量の 300 mg/kg/week にて 6 ヵ月間 sc 投与した雌雄サルにおける $t_{1/2}$ は 330～501 時間であった。

ラット及びサルに sc 投与したときの全身曝露量平均値（AUC_{168h} を用いて算出）は，同量を iv 投与したときのそれぞれ 65%～67%及び 81%～92%であり，sc 投与時の絶対的バイオアベイラビリティが比較的高いことが確認された。本薬の $t_{1/2}$ が長い（投与間隔よりも長い）ことから，ラット及びサルにおける週 1 回反復投与では，iv，sc 投与ともに本薬の累積が認められた。

ウサギでの胚・胎児発生毒性試験の一環として，フレマネズマブ 10，50 及び 100 mg/kg/week を母体に sc 投与したときの胎児の曝露について検討した。試験期間中の GD 25 に胎児中濃度を測定した。用量 100 mg/kg の場合，母体曝露量に対する胎児曝露量は，GD 18 の最終投与時での C_{max} の約 9%，GD 18 の投与後 144 時間での血漿中薬物濃度の約 23%であった。胎児曝露量はラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験においても検討し, 母動物におけるフレマネズマブの濃度はすべての用量で出生仔より高く，PND 4 で平均 1.3～1.6 倍，PND 21 で平均 2.1～2.5 倍であった。

フレマネズマブと CYP などの薬物代謝酵素との直接的な相互作用及びこれらに対する間接的影響の可能性は低いと考えられた。

2.6.4.2　分析法

ラット，サル及びウサギにおけるフレマネズマブ及び抗薬物（フレマネズマブ）抗体（ADA）の血漿中濃度を測定するため，複数の ELISA 法を開発した。

2.6.4.2.1　血漿中フレマネズマブの測定

（概要表 2.6.5.2，資料番号 4.2.2.1-01～4.2.2.1-09）

マウス，ラット，ウサギ及びサルを用いた初期の薬物動態試験では，フレマネズマブ（RN307）の血漿中濃度を，ヒト CGRP を固相化した 96 穴マイクロプレートを用いる ELISA 法にて測定を行った。捕捉されたフレマネズマブは HRP 標識した抗ヒト IgG Fc 特異的マウス mAb により検出した。

ラット及びサルを用いた TK 試験では, 抗 ID mAb（21E11）を固相化したプレートを用いる ECL

法にて測定を行った。捕捉されたフレマネズマブは，HRP 標識した抗ヒト IgG2 マウス mAb により検出した。

後期に実施した TK 試験，生殖発生毒性試験及び安全性薬理試験では，同じ抗 ID mAb（21E11）を捕捉抗体，HRP 標識した抗ヒト IgG2 Fc 特異的マウス mAb を検出抗体とする ELISA 法のバリデーションを実施し測定した。

2.6.4.2.2 抗薬物抗体の測定

（概要表 2.6.5.2，資料番号 4.2.2.1-10～4.2.2.1-12）

初期の試験では，ラット及びサルの血清試料中の ADA の検出にブリッジング ELISA 法を用いた。当時の分析法では本薬及びラット CGRP への耐性が低かったことから，サル血清試料用に新たに改良した分析法を開発し，ビオチン及びジゴキシゲニン標識したフレマネズマブを ADA と架橋させるブリッジング ELISA 法を用いて，バリデーションを行った。捕捉された免疫複合体は，HRP 標識した抗ジゴキシゲニン Fab 抗体を用いて検出した。この新分析法において，サル血清中フレマネズマブ濃度が最高 336 µg/mL のとき，1005 ng/mL の陽性対照 ADA を検出することが可能であった。また，サル血清中の遊離 CGRP に対する耐性は最高 1200 ng/mL であった。この分析法はサルを用いた 6 か月間の毒性試験に用いた。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与

（概要表 2.6.5.3，資料番号 4.2.2.2-01～4.2.2.2-04）

ラット及びサルの薬物動態パラメータの値を表 1 に要約し，全動物種の値については 2.6.5.3 に記載した。

表 1　　ラット及びサルにおけるフレマネズマブの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	投与経路	性別/N	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{∞} (µg·h/mL)
ラット	10	iv	雄/3・雌/3	0.00446	0.143	210	43951
	30	iv	雄/3・雌/3	0.00376	0.121	702	145105
	100	iv	雄/3・雌/3	0.00404	0.128	2190	450276
サル	10	iv	雄/1・雌/1	0.00512	0.112	209	35969
	30	iv	雄/1・雌/1	0.00432[a]	0.0932[a]	676	127398[a]
	100	iv	雄/1・雌/1	0.00404[a]	0.0892[a]	1970	450722[a]

[a] PK 解析にフレマネズマブの濃度-時間曲線の一部分を用いた。

N：動物数，CL：血漿全身クリアランス，V_{ss}：定常状態時の分布容積，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{∞}：投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

雌雄 Han Wistar ラットに 10，30 及び 100 mg/kg を iv 投与したときのフレマネズマブの PK プロファイルを検討する試験を実施した。フレマネズマブの平均 CL（約 0.004 mL/min/kg）及び平均 V_{ss}（約 0.13 L/kg）はいずれも低かったため，低い分布容積から，血管外組織への分布は限定的であると考えられた。10，30 及び 100 mg/kg を投与時のラットにおけるフレマネズマブの消失は緩徐であり，平均 $t_{1/2}$ はそれぞれ 423，389 及び 372 時間であった。

雌雄カニクイザルにフレマネズマブ 10, 30 及び 100 mg/kg を iv 投与したとき，平均 CL（約 0.004

mL/min/kg）及び平均 V_{ss}（約 0.1 L/kg）はいずれも低かった。10，30 及び 100 mg/kg を投与時のフレマネズマブの平均 $t_{1/2}$ は，それぞれ 260，253 及び 259 時間であった。

2.6.4.3.2　反復投与試験

（概要表 2.6.5.4，資料番号 4.2.3.2-02，4.2.3.2-05，4.2.3.2-06）

ラット及びサルを用いた 3 ヵ月間の毒性試験において，様々な用量にてフレマネズマブを iv 及び sc 投与した。ラットに 300 mg/kg/week を sc 投与したときの Day 1 及び Week 13 における平均全身曝露量（AUC_{168h}）は，同用量を iv 投与したときのそれぞれ 66.8%及び 64.6%であった。同様に，サルに 100 及び 300 mg/kg/week sc 投与群全体の Day 1 における平均全身曝露量はそれぞれ同用量を iv 投与したときの 80.7%及び 82.3%，Week 11 は 85.9%及び 92.0%，Week 13 は 81.7%及び 89.3%であった。この結果から，ラット及びサルにフレマネズマブを sc 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは比較的高いと判断することができた。ラットに iv 及び sc 投与にて最長 3 ヵ月間及びサルに sc 投与にて最長 6 ヵ月間フレマネズマブを週 1 回反復投与すると本薬の累積が認められたが，これは本薬の長い $t_{1/2}$ によるものと考えられた。

2.6.4.3.3　トキシコキネティクス

（概要表 2.6.5.4, 2.6.5.7, 資料番号 4.2.3.2-01～4.2.3.2-06, 4.2.3.5.1-01, 4.2.3.5.2-01～4.2.3.5.2-04, 4.2.3.5.3-01）

雌雄 Sprague-Dawley ラットを用いて，フレマネズマブの TK プロファイルを検討した。1 ヵ月間試験では，10，30 及び 100 mg/kg/week で iv 投与した。3 ヵ月間試験では，30，100 及び 300 mg/kg/week で iv 投与，及び 300 mg/kg/week で sc 投与した。ラットにおいて性差は認められず，全身曝露量は C_{max} 及び AUC のいずれも用量の増加比に応じて増加した。最終測定時点での曝露に関する TK パラメータを表 2 に要約した。

雌雄カニクイザルを用いてフレマネズマブの TK プロファイルを検討した。2 つの 1 ヵ月試験を実施し，最初の試験では 10，30 及び 100 mg/kg/week で iv 投与した。2 つ目の試験では，雄のみに 100 及び 300 mg/kg/week で sc 投与した。3 ヵ月試験では 5 投与群を設け，10，100 及び 300 mg/kg/week での iv 投与，並びに 100 及び 300 mg/kg/week での sc 投与とした。フレマネズマブの全身曝露量に性差はみられなかった。C_{max} 及び AUC で評価したフレマネズマブの全身曝露量は，用量の増加比に応じて増加した。最終測定時点での曝露に関する TK パラメータを表 2 に要約した。

サルを用いた 6 ヵ月間の反復投与毒性試験では，雌雄に 10，100 及び 300 mg/kg/week で sc 投与した。初回（Day 1），Day 85 及び Day 176 の投与後の血漿中濃度-時間プロファイルを検討した。また，300 mg/kg で投与後の回復期の動物から血漿試料を採取した。TK データを解析したところ，曝露量は用量の増加に伴って増加し，Day 1，85 及び 176 において用量比例性がみられた。いずれの用量においても，投与回数の増加に伴って曝露量が増加した。Day 176 における曝露量は，Day 85 又は Day 1 より高かった。TK プロファイルに性差があることを示す明らかな傾向は認められなかった。回復期の動物では，最終投与後最長 120 日までフレマネズマブの血漿中濃度が測定可能であった（最終試料採取時点のすべての動物の血漿中濃度：18.4～76.7 μg/mL）。最終測定時点での曝露に関する TK パラメータを表 2 に要約した。ADA に関する評価では，28 匹（中用量及

び高用量群）中，陽性を示した 5 匹の抗体価は低く，全体的に曝露量への明らかな影響は認められなかった。

TK プロファイルは，生殖発生毒性試験（ラットを用いた出生前・出生後発生試験を含む）において，ラット及びウサギへの週 1 回 sc 投与でも検討した。曝露に関するパラメータを表 3 に要約した。ラット，ウサギともに，曝露量は用量の増加に伴って増加し，投与期間を通じて曝露量が維持された。ウサギでの胚及び胎児発生に関する試験の一環として，フレマネズマブを母動物に 10，50 及び 100 mg/kg/week で sc 投与したときの胎児の曝露について検討した。試験期間中の GD 25 に胎児中濃度を測定した。用量 100 mg/kg の場合，母体曝露量に対する胎児曝露量は，GD 18 の最終投与時に測定した C_{max} 値の約 9%，GD 18 の投与後 144 時間に測定した最終の血漿中薬物濃度の約 23%であった。

動物を用いた毒性試験における曝露量と，日本人及び白人を対象とした薬物動態試験（試験番号 TV48125-PK-10078，資料番号 5.3.3.3-01）において健康被験者に 225，675 及び 900 mg を単回 sc 投与したときの PK プロファイルから得られた曝露量の比を，表 2 及び表 3 に示した。AUC でみた曝露量の比は，225 mg を月 1 回 sc 投与時の定常状態での値を推定して求めた。C_{max} については，675 mg を単回 sc 投与時の C_{max} を用いて曝露量比を算出した。

表 2　　ラット及びサルに静脈内又は皮下投与時とヒトに皮下投与時のフレマネズマブの全身曝露量の比較

資料番号 (試験番号)	種	投与 経路	性別	用量 (mg/kg/week)	試験日 又は週	C_{max} (μg/mL)	AUC_{168h} (μg·h/mL)	C_{max}を基準とした 曝露量比[a]	AUC_{28d}を基準とした 曝露量比[b]
4.2.3.2-01 (08GR354)	ラット	iv	M + F	10	Day 22	252	21300	2.3	2.0
		iv	M + F	30	Day 22	943	78800	8.6	7.3
		iv	M + F	100	Day 22	2570	194000	23.5	18
4.2.3.2-02 (11LJ014)	ラット	iv	M + F	30	Week 13	1080	89800	9.9	8.3
		iv	M + F	100	Week 13	2820	212000	25.8	19.7
		iv	M + F	300	Week 13	4740	347000	43	32
		sc	M + F	300	Week 13	1500	224000	13.7	21
4.2.3.2-03 (08GR296)	サル	iv	M + F	10	Day 22	442	40200	4.0	3.7
		iv	M + F	30	Day 22	1130	84000	10.3	7.8
		iv	M + F	100	Day 22	3440	299000	31	28
4.2.3.2-04 (09GR293)	サル	sc	M	100	Day 22	1410	194000	13	18.0
		sc	M	300	Day 22	3540	515000	32	48
4.2.3.2-05 (10SN155)	サル	iv	M + F	10	Week 13	289	37200	3	3.5
		iv	M + F	100	Week 13	2540	314000	23.2	29
		iv	M + F	300	Week 13	4130	492000	38	46
		sc	M + F	100	Week 13	1800	256000	16.5	24
		sc	M + F	300	Week 13	3180	439000	29	41
4.2.3.2-06 (DS-2015-010)	サル	sc	M	10	Day 176	1720	131000	16	12
		sc	M	100	Day 176	3480	470000	32	44
		sc	M	300	Day 176	24800	2500000	227	232
		sc	F	10	Day 176	550	66900	5.0	6

資料番号 (試験番号)	種	投与 経路	性別	用量 (mg/kg/week)	試験日 又は週	C_{max} (μg/mL)	AUC_{168h} (μg·h/mL)	C_{max}を基準とした 曝露量比[a]	AUC_{28d}を基準とした 曝露量比[b]
		sc	F	100	Day 176	6370	792000	58	73
		sc	F	300	Day 176	17100	1700000	156	158
5.3.3.3-01 (TV48125-PK-10078)	ヒト	sc	M + F	225[c]	単回投与	29.99[d]	43125.4[e]	NA	NA
		sc	M + F	675[c]	単回投与	109.34[d]	139000.6[e]	NA	NA

[a] 動物に週 1 回投与時の曝露量を，ヒトに 675 mg で単回 sc 投与時の C_{max} と比較している。

[b] 1 ヵ月間の曝露量であることを考慮して週 1 回投与時の曝露量を 4 倍してから, 第 I 相ブリッジング試験で 225 mg を単回 sc 投与時のヒトにおける AUC_{∞}と比較した。225 mg を単回 sc 投与後の AUC_{∞}は AUC_{τ} に等しくなると仮定している。

[c] ヒトにおける用量の単位は mg。

[d] 225 及び 675 mg を単回 sc 投与したときの C_{max} 値

[e] 225 及び 675 mg を単回 sc 投与したときの AUC_{∞}

AUC_{168h}：投与後 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{28d}：投与後 0 日から 28 日までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{∞}：投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{τ}：定常状態時の投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度，F：雌・女性，M：雄・男性，NA：該当せず

表 3　　生殖発生毒性試験においてラット及びウサギに皮下投与時とヒトに皮下投与時のフレマネズマブの全身曝露量の比較

試験	種	投与経路	性別	用量 (mg/kg/week)	試験日又は週	C_{max} (μg/mL)	AUC_t[a] (μg·h/mL)	C_{max}を基準とした曝露量比[b]	AUC_{28d}を基準とした曝露量比[c]
4.2.3.5.1-01 (DS-2015-018)	ラット	sc	M	50	Week 9	1430	225000	13	20.9
		sc	M	100	Week 9	2150	328000	20	30
		sc	M	200	Week 9	3530	460000	32	43
		sc	F	50	GD 17	476	22400	4	2.1
		sc	F	100	GD 17	976	51100	9	4.7
		sc	F	200	GD 17	2060	95500	19	8.9
4.2.3.5.2-04 (DS-2015-022)	ウサギ	sc	F	10	GD 18	246	27000	2.2	2.50
		sc	F	50	GD 18	1030	86500	9	8.0
		sc	F	100	GD 18	2430	215000	22	20
4.2.3.5.3-01 (DS-2016-068)	ラット	sc	F	50	PND 21	430	46900	4	4
		sc	F	100	PND 21	846	91600	8	8
		sc	F	200	PND 21	1410	147000	13	14
5.3.3.3-01 (TV48125-PK-10078)	ヒト	sc	M + F	225[d]	単回投与	29.99[e]	43125.4[f]	NA	NA
		sc	M + F	675[d]	単回投与	109.34[e]	139000.6[f]	NA	NA

[a] AUC_t は，試験によって投与後 72 時間，120 時間，144 時間又は 168 時間の場合がある。

[b] 動物に週 1 回投与時の曝露量を，ヒトに 675 mg で単回 sc 投与時の C_{max} と比較している。

[c] 1 ヵ月間の曝露量であることを考慮して週 1 回投与時の曝露量を 4 倍し，第 I 相ブリッジング試験で 225 mg を単回 sc 投与時のヒトにおける AUC_∞と比較した。225 mg を単回 sc 投与後の AUC_∞は AUC_τ に等しくなると仮定している。

[d] ヒトにおける用量の単位は mg。

[e] 225 及び 675 mg を単回 sc 投与したときの C_{max} 値

[f] 225 及び 675 mg を単回 sc 投与したときの AUC_∞

AUC_t：投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{28d}：投与後 0 時間から 28 日までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_∞：投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_τ：定常状態時の投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度，F：雌・女性，M：雄・男性，GD：妊娠日齢，PND：出生後日齢，NA：該当せず

2.6.4.4　分布

（概要表 2.6.5.7，資料番号 4.2.3.5.3-01）

フレマネズマブの血漿タンパク結合試験及び組織分布試験は実施していない。ラット及びサルにおけるフレマネズマブの V_{ss} は小さく（両種とも 0.09～0.14 L/kg），これは一般的に血漿容積と同程度かやや大きいと予想される IgG2 の限定的な分布と一致している[1,2]。

ウサギでの胚・胎児発生毒性試験の一環として，フレマネズマブ 10，50 及び 100 mg/kg/week を母体に sc 投与したときの胎児の曝露について検討した。試験期間中の GD 25 に胎児中濃度を測定した。用量 100 mg/kg の場合，母体曝露量に対する胎児曝露量は，GD 18 の最終投与後の C_{max} 値の約 9%，GD 18 の投与後 144 時間の血漿中薬物濃度の約 23%であった。

受精させた雌 Sprague-Dawley ラットに，フレマネズマブを各回 50，100 及び 200 mg/kg で GD 6 から離乳（PND 21）まで週 1 回 sc 投与する，胚・胎児及び出生前・出生後発生試験の一部として，フレマネズマブの胎児曝露量を測定した。母動物，出生仔とも，PND 4 及び PND 21 の投与後 72 時間に血漿中フレマネズマブ濃度の測定が可能であった。母動物におけるフレマネズマブの濃度はすべての用量で出生仔より高く，PND 4 には平均 1.3～1.6 倍，PND 21 には平均 2.1～2.5 倍であった。

3.2.S.3.1 に記載したように，フレマネズマブの FcRn に対する結合親和性を検討した。フレマネズマブの FcRn に対する結合親和性は，対照の 2 つの IgG2 抗体と同程度であった。

2.6.4.5　代謝

フレマネズマブは，他の抗体医薬と同様，主にタンパク分解性の異化作用を通じて代謝されると考えられる[1,2]。そのため，フレマネズマブの *in vitro* 代謝試験及び動物を用いた *in vivo* 代謝試験は実施していない。

2.6.4.6　排泄

フレマネズマブは分子量が大きく，未変化体が腎排泄される可能性は低いため[1]，動物を用いたフレマネズマブの排泄試験は実施していない。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.2-05）

フレマネズマブなどの mAb がヒトにおいて CYP などの薬物代謝酵素と直接の相互作用を生じる可能性は低いと考えられる[3]。フレマネズマブが炎症性サイトカインの放出刺激に影響を及ぼす可能性を評価する *in vitro* 試験をヒト全血を用いて実施した。フレマネズマブはサイトカイン放出を測定可能なレベルでは誘導しなかった。そのため，フレマネズマブが薬物代謝酵素のサイトカイン依存性調節を通じて，CYP やトランスポーターに間接的に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　フレマネズマブの免疫原性

（概要表 2.6.7.7.1～2.6.7.7.6，資料番号 4.2.3.2-01～4.2.3.2-06）

フレマネズマブはヒト化抗体であるためヒト以外のすべての動物種に対して異種タンパク質であり，ADA が産生される可能性がある。したがって，このような免疫原性反応からヒトにおける免疫原性を予想することは適切ではない。

初期の試験に用いられた ADA 測定法は適切でなかった可能性があり，現行の業界基準や規制指針には適合しないおそれがある。後期に実施された試験では新規に確立されたバリデーション済みのより頑健な ADA 測定法を用いてサルにおける免疫原性を評価した。カニクイザルに週 1 回，26 週間 sc 投与したところ，フレマネズマブを投与した 28 匹中 5 匹（17.8%）に，投与と関連した ADA 反応（抗体価は比較的低い）が認められた。Day 85 及び 176 におけるフレマネズマブの曝露量は ADA 陽性動物と陰性動物でおおむね同程度であり，ADA の存在はフレマネズマブの曝露量に影響を及ぼさないと考えられた。

動物試験においてはフレマネズマブに対する抗体について評価したが，フレマネズマブに対する抗体反応を明らかにするのに妥当かつ適切な唯一の動物種は，ヒトであると考えられる。

2.6.4.9　考察及び結論

フレマネズマブの薬物動態は一般的なヒト IgG2 抗体のものと同様であり，ラット，サルともに，CL が低く，V_{ss} が小さく，$t_{1/2}$ が長かった。サルに 10，30 及び 100 mg/kg で単回 iv 投与したときのフレマネズマブの $t_{1/2}$ は，平均でそれぞれ 260，253 及び 259 時間であった。

ラットに最長 3 ヵ月間，サルに最長 6 ヵ月間，週 1 回 iv 又は sc 投与したときのラット及びサルにおける TK プロファイルを検討したところ，曝露量に性差は認められず，全身曝露量は用量の増加比に応じて増加した。ADA の存在はフレマネズマブの曝露量に影響を及ぼさないと考えられた。サルを用いた 6 ヵ月間の毒性試験で，回復期の動物を用いて終末相 $t_{1/2}$ を検討した。高用量の 300 mg/kg/week を 6 ヵ月間 sc 投与したとき，雌雄における $t_{1/2}$ は 330～501 時間であった。

ラット及びサルに sc 投与したときの全身曝露量の平均値（AUC_{168h} を用いて算出）は，同量を iv 投与したときのそれぞれ 65%～67%及び 81%～92%であった。本薬の $t_{1/2}$ が長い（投与間隔よりも長い）ことから，ラット及びサルに対する週 1 回反復投与では，iv，sc 投与ともに本薬の累積が認められた。

ウサギでの胚及び胎児発生に関する試験の一環として，フレマネズマブを 10，50 及び 100 mg/kg/week で母動物に sc 投与したときの胎児の曝露について検討した。試験期間中の GD 25 に胎児中濃度を測定した。用量 100 mg/kg の場合，母体曝露量に対する胎児曝露量は，GD 18 の最終投与時に測定した C_{max} 値の約 9%，GD 18 の投与後 144 時間の血漿中薬物濃度の約 23%であった。

フレマネズマブと CYP などの薬物代謝酵素との直接的な相互作用及びこれらに対する間接的影響の可能性は低いと考えられた。

2.6.4.10　図表

本文中に記載した。

2.6.4.11　引用文献

1 Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-68

2 Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, Getsy J, Davis HM, Graham M, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol. 2007;47(5):553-65.

3 Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. Drug Discov Today. 2006;11(1-2):81-8.

アジョビ皮下注 225 mg シリンジ

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.5 薬物動態試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 8
2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与 12
2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与 16
2.6.5.5 薬物動態試験： 分布：組織分布 23
2.6.5.6 薬物動態試験： 分布：タンパク結合 23
2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験 24
2.6.5.8 薬物動態試験： 分布：その他の分布試験 30
2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝：*In vivo* 30
2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝：*In vitro* 30
2.6.5.11 薬物動態試験： 代謝：推定代謝経路 30
2.6.5.12 薬物動態試験： 代謝：薬物代謝酵素の誘導及び阻害 30
2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄：尿・糞中排泄 30
2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中排泄 30
2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用 30
2.6.5.16 薬物動態試験： その他の薬物動態試験 31

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1　薬物動態試験　一覧表（1）　被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
分析法及びバリデーション試験						
フレマネズマブの定量法バリデーション	マウス	血漿	ELISA	[redacted]	168935	4.2.2.1-01
フレマネズマブの定量法バリデーション	ラット	血漿	ELISA	[redacted]	168936	4.2.2.1-02
フレマネズマブの定量法バリデーション	ウサギ	血漿	ELISA	[redacted]	168940	4.2.2.1-03
フレマネズマブの定量法バリデーション	サル	血漿	ELISA	[redacted]	168937	4.2.2.1-04
フレマネズマブの定量法バリデーション	ラット	血漿	ECL	[redacted]	15-0835	4.2.2.1-05
フレマネズマブの定量法バリデーション	サル	血漿	ECL	[redacted]	15-0834	4.2.2.1-06
フレマネズマブの定量法バリデーション	サル	血漿	ELISA	[redacted]	VR-QGM0002488	4.2.2.1-07
フレマネズマブの定量法バリデーション	ウサギ	血漿	ELISA	[redacted]	VR-QGM0002509	4.2.2.1-08
フレマネズマブの定量法バリデーション	ラット	血漿	ELISA	[redacted]	VR-QGM0002550	4.2.2.1-09
抗フレマネズマブ抗体の測定法バリデーション	サル	血清	ECL	[redacted]	15-1046	4.2.2.1-10
抗フレマネズマブ抗体の測定法バリデーション	ラット	血漿	ECL	[redacted]	15-1047	4.2.2.1-11
抗フレマネズマブ抗体の測定法バリデーション	サル	血清	ELISA	[redacted]	MET-0053915-AVR-01	4.2.2.1-12

2.6.5.1　　**薬物動態試験**　　**一覧表（2）**　　**被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）**

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
吸収：単回投与						
静脈内投与薬物動態試験	マウス	血漿	ELISA	[redacted]	7651-113	4.2.2.2-01
静脈内投与薬物動態試験	ラット	血漿	ELISA	[redacted]	7651-114	4.2.2.2-02
静脈内投与薬物動態試験	ウサギ	血漿	ELISA	[redacted]	7651-116	4.2.2.2-03
静脈内投与薬物動態試験	サル	血漿	ELISA	[redacted]	7651-112	4.2.2.2-04

2.6.5.1　　**薬物動態試験**　　**一覧表（3）**　　**被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）**

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
吸収：反復投与						
静脈内投与毒性試験（1 ヵ月間毒性試験）	ラット	血漿	ECL	[redacted]	08GR354	4.2.3.2-01
静脈内及び皮下投与毒性試験（3 ヵ月間毒性試験）	ラット	血漿	ECL	[redacted]	11LJ014	4.2.3.2-02
静脈内投与毒性試験（1 ヵ月間毒性試験）	サル	血漿	ECL	[redacted]	08GR296	4.2.3.2-03
皮下投与毒性試験（1 ヵ月間毒性試験）	サル	血漿	ECL	[redacted]	09GR293	4.2.3.2-04
静脈内及び皮下投与毒性試験（3 ヵ月間毒性試験）	サル	血漿	ECL	[redacted]	10SN155	4.2.3.2-05
皮下投与毒性試験（6 ヵ月間毒性試験）	サル	血漿	ELISA	[redacted]	DS-2015-010	4.2.3.2-06

2.6.5.1　　**薬物動態試験**　　**一覧表（4）**　　**被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）**

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
妊娠又は授乳動物における試験						
皮下投与生殖毒性試験（胚・胎児発生）	ラット	血漿	ELISA	[redacted]	DS-2015-018	4.2.3.5.1-01
静脈内投与生殖毒性試験（用量設定）	ラット	血漿	ECL	[redacted]	09GR291	4.2.3.5.2-01
静脈内投与生殖毒性試験（用量設定）	ラット	血漿	ECL	[redacted]	09GR439	4.2.3.5.2-02
皮下投与生殖毒性試験（用量設定）	ウサギ	血漿	ELISA	[redacted]	DS-2015-008	4.2.3.5.2-03

2.6.5.1　　**薬物動態試験**　　**一覧表（5）**　　**被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）**

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
妊娠又は授乳動物における試験						
皮下投与生殖毒性試験（胚・胎児発生）	ウサギ	血漿	ELISA	[redacted]	DS-2015-022	4.2.3.5.2-04
皮下投与生殖毒性試験（出生前・出生後発生）	ラット	血漿	ELISA	[redacted]	DS-2016-068	4.2.3.5.3-01

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（1）

被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

試料	測定法	プラットフォーム	測定対象	測定範囲又は感度 (ng/mL)	長期安定性	適応試験番号	報告書番号	資料番号
マウス血漿	ELISA	プレートに固相化した CGRP	RN307	39～2500	実施無し	7651-113	168935	4.2.2.1-01
ラット血漿	ELISA	プレートに固相化した CGRP	RN307	39～2500	実施無し	7651-114	168936	4.2.2.1-02
ウサギ血漿	ELISA	プレートに固相化した CGRP	RN307	39～2500	実施無し	7651-116	168940	4.2.2.1-03
サル血漿	ELISA	プレートに固相化した CGRP	RN307	39～2500	実施無し	7651-112	168937	4.2.2.1-04
ラット血漿	ECL	プレートに固相化した抗 ID 抗体	PF-04427429	100～7500	−70°C にて 99 日間	08GR354, 11LJ014, 09GR291, 09GR439	15-0835	4.2.2.1-05
サル血漿	ECL	プレートに固相化した抗 ID 抗体	PF-04427429	100～7500	−70°C にて 580 日間 −20°C にて 16 日間	08GR296, 09GR293, 10SN155	15-0834	4.2.2.1-06

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（2）

被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

試料	測定法	プラットフォーム	測定対象	測定範囲または感度 (ng/mL)	長期安定性	適応試験番号	報告書番号	資料番号
サル血漿	ELISA	プレートに固相化した抗 ID 抗体	TEV-48125	250～3500	−20°C にて 1 か月 3 日間 −56°C 未満にて 6 か月 2 週間	DS-2015-010	VR-QGM0002488	4.2.2.1-07
ウサギ血漿	ELISA	プレートに固相化した抗 ID 抗体	TEV-48125	250～3500	−56°C にて 8 か月 12 日間	DS-2015-008 DS-2015-022	VR-QGM0002509	4.2.2.1-08
ラット血漿	ELISA	プレートに固相化した抗 ID 抗体	TEV-48125	250～3500	−56°C にて 118 日間	DS-2015-018 DS-2016-068	VR-QGM0002550	4.2.2.1-09
サル血清	ECL	ブリッジングアッセイ	抗 TEV-48125 抗体	0.027 （推定値）	NT	10SN155	15-1046	4.2.2.1-10
ラット血漿	ECL	ブリッジングアッセイ	抗 TEV-48125 抗体	0.8 （推定値）	NT	11LJ014	15-1047	4.2.2.1-11
サル血清	ELISA	ブリッジングアッセイ	抗 TEV-48125 抗体	28	NT	DS-2015-010	MET-0053915-AVR-01	4.2.2.1-12

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（3）

被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

試料	測定法	バリデーション試験結果		報告書番号	資料番号
		測定間の真度	測定間の精度		
マウス血漿	ELISA	1.5%～3.6%	2.2%～4.1%	168935	4.2.2.1-01
ラット血漿	ELISA	1.2%～4.4%	1.5%～6.2%	168936	4.2.2.1-02
ウサギ血漿	ELISA	0.8%～2.8%	2.5%～7.1%	168940	4.2.2.1-03
サル血漿	ELISA	6.0%～6.6%	3.1%～7.7%	168937	4.2.2.1-04
ラット血漿	ECL	-4.1%～8.3%	6.7%～19.6%	15-0835	4.2.2.1-05
サル血漿	ECL	-3.9%～5.6%	7.2%～10.9%	15-0834	4.2.2.1-06
サル血漿	ELISA	-6%～8%	8%～12%	VR-QGM0002488	4.2.2.1-07
ウサギ血漿	ELISA	-20%～-8%	9%～14%	VR-QGM0002509	4.2.2.1-08
ラット血漿	ELISA	-4.7%～5.5%	9%～15%	VR-QGM0002550	4.2.2.1-09

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（4）

被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

試料	測定法	バリデーション試験結果 ADA 検出性能	報告書番号	資料番号
サル血清	ECL	陽性対照分析単位間精度（%CV）：1.0%～15.1% 陽性対照分析単位内精度（%CV）：0.4%～7.3%	15-1046	4.2.2.1-10
ラット血漿	ECL	PC 終末抗体価（log2）併行精度及び試験間精度：1.3%及び 1.7% 薬剤耐性：ADA 133.3 ng/mL（推定値）で 25 µg/mL ラット CGRP との干渉が認められる	15-1047	4.2.2.1-11
サル血清	ELISA	スクリーニング精度：≤11.8% 抗体価定量法の精度：6.9% 薬剤耐性：ADA 1005 ng/mL で 336 µg/mL（推定値） 陰性対照中の αCGRP 1200 ng/mL まで干渉が認められない	MET-0053915-AVR-01	4.2.2.1-12

2.6.5.3　薬物動態試験：　吸収：単回投与

2.6.5.3　薬物動態試験　吸収：単回投与（1）　被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

報告書番号：7651-113，資料番号：4.2.2.2-01

報告書の題名：雌雄マウスに RN307 を単回静脈内投与したときの薬物動態					
動物種/系統：	マウス/ICR				
性別（M/F）/動物数：	M/135，F/135				
給餌：	NA				
溶媒/投与形態：	NA				
投与方法：	急速静脈内				
投与量（mg/kg）：	10，30 又は 100[a]				
試料：	血漿				
定量（対象）物質：	RN307				
定量法：	ELISA				
PK パラメータ：	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}[b] (μg/mL)	AUC_{∞}[c] (μg·h/mL)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
10 mg/kg[a]	478.815	93.1 ± 79.3	62530	0.000174315	0.119529
30 mg/kg[a]	470.982	448.8 ± 127.4	186665	0.000173573	0.117363
100 mg/kg[a]	446.648	1829.2 ± 242	600210	0.000179937	0.114832

$t_{1/2}$，CL，V_{ss} は雌雄を統合して解析を行い算出した。

[a] 名目投与量

[b] マウス 6 匹について投与後 1 時間に測定した平均値 ± SD

[c] 投与量/CL として算出

ICR：Institute of Cancer Research，M：雄，F：雌，NA：該当せず/入手不能，ELISA：酵素免疫測定法，$t_{1/2}$：血漿中消失半減期，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{∞}：投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL：血漿全身クリアランス，V_{ss}：定常状態時の分布容積（$V_c \times (1 + k_{12}/k_{21})$として算出，$V_c$：中央コンパートメントの分布容積，$k_{12}$：中央コンパートメントから末梢コンパートメントへの分布速度定数，k_{21}：末梢コンパートメントから中央コンパートメントへの分布速度定数），SD：標準偏差

2.6.5.3　　**薬物動態試験**　　**吸収：単回投与（2）**　　**被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）**

報告書番号：7651-114，資料番号：4.2.2.2-02

報告書の題名：雌雄 Han Wistar ラットに RN307 を単回静脈内投与したときの薬物動態					
動物種/系統：	ラット/Han Wistar				
性別（M/F）/動物数：	M/9，F/9				
給餌：	NA				
溶媒/投与形態：	NA				
投与方法：	急速静脈内				
投与量（mg/kg）：	10，30 又は 100				
試料：	血漿				
定量（対象）物質：	RN307				
定量法：	ELISA				
PK パラメータ：	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
10 mg/kg	423 ± 93	210 ± 42	43951 ± 11587	0.0002675 ± 0.00009113	0.142585 ± 0.028903
30 mg/kg	389 ± 26	702 ± 86	145105 ± 13232	0.0002253 ± 0.00002060	0.121147 ± 0.007873
100 mg/kg	372 ± 35	2190 ± 352	450276 ± 49474	0.0002424 ± 0.00002766	0.127877 ± 0.009240

平均値 ± SD（n = 6，雌雄を統合して算出）

M：雄，F：雌，NA：該当せず/入手不能，ELISA：酵素免疫測定法，$t_{1/2}$：血漿中消失半減期，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{∞}：投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL：血漿全身クリアランス，V_{ss}：定常状態時の分布容積（V_{ss} = D*MRT/AUC_{∞}として算出，D：投与量，MRT：平均滞留時間），SD：標準偏差

2.6.5.3　　薬物動態試験　　吸収：単回投与（3）　被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

報告書番号：7651-116，資料番号：4.2.2.2-03

報告書の題名：雌雄ニュージーランドホワイトウサギに RN307 を単回静脈内投与したときの薬物動態					
動物種/系統：	ウサギ/ニュージーランドホワイト				
性別（M/F）/動物数：	M/9，F/9				
給餌：	NA				
溶媒/投与形態：	NA				
投与方法：	急速静脈内				
投与量（mg/kg）：	10，30 又は 100				
試料：	血漿				
定量（対象）物質：	RN307				
定量法：	ELISA				
PK パラメータ：	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
10 mg/kg	226 ± 89	148 ± 25	21740 ± 6168	0.00033366 ± 0.000089	0.091775 ± 0.015970
30 mg/kg	186 ± 54	442 ± 54	57069 ± 12065	0.00036734 ± 0.000077	0.092052 ± 0.014411
100 mg/kg	185 ± 82	1448 ± 175	196167 ± 68147	0.00037835 ± 0.000133	0.086425 ± 0.009399

平均値 ± SD（n = 6，雌雄を統合して算出）

M：雄，F：雌，NA：該当せず/入手不能，ELISA：酵素免疫測定法，$t_{1/2}$：血漿中消失半減期，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{∞}：投与後 0 時間から∞時間までの濃度-時間曲線下面積，CL：血漿全身クリアランス，V_{ss}：定常状態時の分布容積（V_{ss} = D*MRT/AUC_{∞}として算出，D：投与量，MRT：平均滞留時間），SD：標準偏差

2.6.5.3　　**薬物動態試験**　　**吸収：単回投与（4）**　　**被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）**

報告書番号：7651-112，資料番号：4.2.2.2-04

報告書の題名：雌雄カニクイザルに RN307 を単回静脈内投与したときの薬物動態					
動物種：	カニクイザル				
性別（M/F）/動物数：	M/3，F/3				
給餌：	NA				
溶媒/投与形態：	NA				
投与方法：	静脈内（10 mg/kg 群及び 30 mg/kg 群は 3 分，100 mg/kg 群は 20 分かけて投与）				
投与量（mg/kg）：	10，30 又は 100				
試料：	血漿				
定量（対象）物質：	RN307				
定量法：	ELISA				
PK パラメータ[a]：	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
10 mg/kg full PK[b]	260.3	209.057	35969	0.00030721	0.1120
30 mg/kg full PK[b]	127.3	675.738	113752	0.00028509	0.08150
30 mg/kg PK[c]	253.5	675.738	127398	0.00025897	0.09322
100 mg/kg full PK[b]	35.6	1970.405	392663	0.00028093	0.07144
100 mg/kg PK[c]	259.5	1970.405	450722	0.00024267	0.08917

[a] 値は n = 2（各群雄 1 匹及び雌 1 匹）の平均値。

[b] PK 解析に RN307 の血漿中濃度-時間曲線全体を用いた。

[c] ADA の生成によると思われる急激な薬物濃度の減少が認められたため PK 解析に RN307 の濃度-時間曲線の一部分を用いた（動物 C20488，C20454，C20561）。

M：雄，F：雌，NA：該当せず/入手不能，ELISA：酵素免疫測定法，$t_{1/2}$：血漿中消失半減期，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{∞}：投与後 0 時間から∞時間までの濃度-時間曲線下面積，CL：血漿全身クリアランス，V_{ss}：定常状態時の分布容積（$V_{ss} = D*MRT/AUC_{\infty}$として算出，D：投与量，MRT：平均滞留時間）

2.6.5.4　薬物動態試験：　吸収：反復投与

2.6.5.4　薬物動態試験　吸収：反復投与（1）　被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

報告書番号：08GR354，資料番号：4.2.3.2-01

報告書の題名：3 ヵ月間の回復期間を設けラットを用いたフレマネズマブの 1 ヵ月間静脈内投与毒性試験				
動物種/系統：	ラット/Sprague-Dawley			
性別（M/F）/動物数：	M/50，F/50 (TK 採血 6 or 8 匹/群)			
給餌：	NA			
溶媒/投与形態：	NA			
投与方法：	静脈内			
投与量（mg/kg）：	10，30 又は 100，週 1 回			
試料：	血漿			
定量（対象）物質：	PF-04427429			
定量法：	ECL			
PK パラメータ：	試験日 （投与期）	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{168h} (ng·h/mL)
10 mg/kg/week	1	245000 ± 57200	1.0 ± 0.0	13600000 ± 2830000
	22	252000 ±57400	1.0 ± 0.0	21300000 ± 3160000
30 mg/kg/week	1	705000 ± 186000	1.0 ± 0.0	34800000 ± 6180000
	22	943000 ± 350000	1.0 ± 0.0	78800000 ± 39100000
100 mg/kg/week	1	2040000 ± 229000	1.0 ± 0.0	108000000 ± 8110000
	22	2570000 ± 351000	1.0 ± 0.0	194000000 ± 36700000

平均値 ± SD（n = 8，雌雄を統合して算出）

[a] t_{max} の 1.0 時間は，最初の採取時点と一致する。

M：雄，F：雌，NA：該当せず/入手不能，ECL：電気化学発光，C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，AUC_{168h}：投与後 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度□時間曲線下面積，SD：標準偏差

2.6.5.4　　**薬物動態試験**　　**吸収：反復投与（2）**　　**被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）**

報告書番号：11LJ014，資料番号：4.2.3.2-02

報告書の題名：4 ヵ月間の回復期間を設けラットを用いた 3 ヵ月間静脈内投与及び皮下投与によるフレマネズマブの毒性及びトキシコキネティクスに関する試験					
動物種/系統：	ラット/Sprague-Dawley				
性別（M/F）/動物数：	M/95，F/95 (TK 採血 4 匹/群)				
給餌：	NA				
溶媒/投与形態：	NA				
投与方法：	静脈内ボーラス及び皮下				
投与量（mg/kg）：	30，100 又は 300，週 1 回				
試料：	血漿				
定量（対象）物質：	RN307				
定量法：	ECL				
PK パラメータ：	試験日（投与期）	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{168h} (ng·h/mL)	n
30 mg/kg/week 静脈内投与	1	514000 ± 70700	1.5 ± 2.6	23600000 ± 2190000	8
	Week 13	1080000 ± 296000	3.9 ± 8.9	89800000 ± 16700000	7
100 mg/kg/week 静脈内投与	1	2250000 ± 1490000	3.5 ± 8.3	84700000 ± 11700000	8
	Week 13	2820000 ± 319000	22 ± 60	212000000 ± 49200000	8
300 mg/kg/week 静脈内投与	1	4740000 ± 796000	0.56 ± 0.18	201000000 ± 44100000	8
	Week 13	4740000 ± 739000	0.69 ± 0.26	347000000 ± 40100000	8
300 mg/kg/week 皮下投与	1	1190000 ± 674000	51 ± 8.5	134000000 ± 62600000	8
	Week 13	1500000 ± 550000	42 ± 25	224000000 ± 76800000	8

平均値 ± SD，雌雄を統合して算出

M：雄，F：雌，NA：該当せず/入手不能，ECL：電気化学発光，C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，AUC_{168h}：投与後 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度□時間曲線下面積，n：動物数，SD：標準偏差

2.6.5.4 **薬物動態試験** **吸収：反復投与（3）** **被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）**

報告書番号：08GR296，資料番号：4.2.3.2-03

報告書の題名：3 ヵ月間の回復期を設けサルを用いたフレマネズマブの 1 ヵ月間静脈内投与毒性試験					
動物種：	カニクイザル				
性別（M/F）/動物数：	M/16，F/16 (TK 採血 3 or 5 匹/群)				
給餌：	NA				
溶媒/投与形態：	20 mM ヒスチジン，84 mg/mL トレハロース二水和物，0.2 mg/mL ポリソルベート 80，0.05 mg/mL EDTA 二ナトリウム，0.1 mg/mL L-メチオニンを含む溶液（pH 5.5）				
投与方法：	静脈内				
投与量（mg/kg）：	10，30 又は 100，週 1 回				
試料：	血漿				
定量（対象）物質：	PF-04427429				
定量法：	ECL				
PK パラメータ：	試験日（投与期）	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{168h} (ng·h/mL)	n
10 mg/kg/week	1	340000 ± 20600	0.50 ± 0.0	21800000 ± 1030000	6
	22	442000 ± 122000	4.4 ± 9.6	40200000 ± 4370000	6
30 mg/kg/week	1	994000 ± 160000	0.50 ± 0.0	59600000 ± 11800000	6
	22	1130000 ± 231000	0.50 ± 0.0	84000000 ± 29000000	6
100 mg/kg/week	1	3480000 ± 270000	0.50 ± 0.0	193000000 ± 15800000	10
	22	3440000 ± 785000	5.3 ± 15	299000000 ± 54600000	10

平均値 ± SD，雌雄を統合して算出

M：雄，F：雌，NA：該当せず/入手不能，EDTA：エチレンジアミン四酢酸，ECL：電気化学発光，C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，AUC_{168h}：投与後 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度□時間曲線下面積，n：動物数，SD：標準偏差

2.6.5.4　　**薬物動態試験**　　**吸収：反復投与（4）**　　**被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）**

報告書番号：09GR293，資料番号：4.2.3.2-04

報告書の題名：3 ヵ月間の回復期を設けサルを用いたフレマネズマブの 1 ヵ月間皮下投与毒性試験					
動物種：	カニクイザル				
性別（M/F）/動物数：	M/5				
給餌：	NA				
溶媒/投与形態：	20 mM ヒスチジン，84 mg/mL トレハロース二水和物，0.2 mg/mL ポリソルベート 80，0.05 mg/mL EDTA 二ナトリウム，0.1 mg/mL L-メチオニン（pH 5.5）				
投与方法：	皮下				
投与量（mg/kg）：	100 又は 300，週 1 回				
試料：	血漿				
定量（対象）物質：	PF-04427429				
定量法：	ECL				
PK パラメータ：	試験日（投与期）	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{168h} (ng·h/mL)	n
100 mg/kg/week	1	823000 ± 82800	43 ± 11	106000000 ± 12300000	5
	22	1410000 ± 469000	43 ± 11	194000000 ± 76500000	5
300 mg/kg/week	1	2620000 ± 329000	43 ± 11	329000000 ± 33500000	5
	22[a]	3540000 ± 316000	36 ± 14	515000000 ± 48200000	4

平均値 ± SD

[a] 動物 0013 はプロファイルに異常がみられたため，Day 22 に TK 解析から除外した。

M：雄，NA：該当せず/入手不能，EDTA：エチレンジアミン四酢酸，ECL：電気化学発光，C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，AUC_{168h}：投与後 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度□時間曲線下面積，n：動物数，SD：標準偏差

2.6.5.4　　**薬物動態試験**　　**吸収：反復投与（5）**　　**被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）**

報告書番号：10SN155，資料番号：4.2.3.2-05

報告書の題名：4 ヵ月間の回復期を設けサルを用いたフレマネズマブの 3 ヵ月間の静脈内ボーラス投与時及び皮下投与時の毒性及びトキシコキネティクスに関する試験				
動物種：	カニクイザル			
性別（M/F）/動物数：	M/36，F/36 (TK 採血 6 匹/群)			
給餌：	NA			
溶媒/投与形態：	20 mM ヒスチジン, 84 mg/mL トレハロース二水和物, 0.2 mg/mL ポリソルベート 80, 0.05 mg/mL EDTA 二ナトリウム，0.1 mg/mL L-メチオニン（pH 5.5）			
投与方法：	静脈内及び皮下			
投与量（mg/kg）：	10，100 又は 300，週 1 回			
試料：	血漿			
定量（対象）物質：	PF-04427429			
定量法：	ECL			
PK パラメータ：	試験日（投与期）	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{168h} (ng·h/mL)
10 mg/kg/week 静脈内投与	1	101000 ± 7080	24 ± 0	10300000 ± 996000
	Week 13	289000 ± 63800	24 ± 0	37200000 ± 7120000
100 mg/kg/week 静脈内投与	1	1040000 ± 218000	24 ± 0	104000000 ± 22500000
	Week 13	2540000 ± 333000	24 ± 0	314000000 ± 58100000
300 mg/kg/week 静脈内投与	1	2900000 ± 174000	24 ± 0	277000000 ± 20700000
	Week 13	4130000 ± 570000	24 ± 0	492000000 ± 27200000
100 mg/kg/week 皮下投与	1	641000 ± 108000	40 ± 12	83900000 ± 10700000
	Week 13	1800000 ± 553000	30 ± 11	256000000 ± 81900000
300 mg/kg/week 皮下投与	1	1850000 ± 348000	36 ± 13	228000000 ± 36200000
	Week 13	3180000 ± 393000	24 ± 0	439000000 ± 52700000

平均値 ± SD（n = 12，雌雄を統合して算出），M：雄，F：雌，NA：該当せず/入手不能，EDTA：エチレンジアミン四酢酸，ECL：電気化学発光，C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，AUC_{168h}：投与後 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度□時間曲線下面積，SD：標準偏差

報告書番号：DS-2015-010，資料番号：4.2.3.2-06

報告書の題名：16 週間の回復期を設けカニクイザルを用いたフレマネズマブの 26 週間週 1 回皮下注射での慢性毒性及びトキシコキネティクスに関する試験								
動物種：		カニクイザル						
性別（M/F）/動物数：		M/20，F/20 (TK 採血 4 or 6 匹/群)						
給餌：		NA						
溶媒/投与形態：		0.79 mg/mL ヒスチジン及び 3.13 mg/mL ヒスチジン塩酸塩一水和物，84 mg/mL スクロース（低エンドトキシン），0.2 mg/mL ポリソルベート 80，及び 0.05 mg/mL EDTA 二ナトリウム二水和物を含む溶液を注射用蒸留水で調製						
投与方法：		皮下						
投与量（mg/kg）：		10，100 又は 300，週 1 回						
試料：		血漿						
定量（対象）物質：		LBR-101						
定量法：		ELISA						
PK パラメータ：	試験日（投与期）	M/F	C_{max} (μg/mL)	n	t_{max} (h)	n	AUC_{168h} (μg·h/mL)	n
10 mg/kg/week	Day 1	M	102 ± 17.4	4	114 ± 63.1	4	14400 ± 2470	4
		F	120 ± 47.6	4	90 ± 53.2	4	16400 ± 6790	4
100 mg/kg/week		M	974 ± 137	4	60 ± 24	4	137000 ± 12100	4
		F	1720 ± 446	4	72 ± 67.9	4	208000 ± 77100	4
300 mg/kg/week		M	3630 ± 1120	6	80 ± 44.7	6	456000 ± 69400	6
		F	5020 ± 2680	6	76 ± 46.6	6	622000 ± 337000	6

（続く）

（続き）

報告書番号：DS-2015-010，資料番号：4.2.3.2-06

報告書の題名：16 週間の回復期を設けカニクイザルを用いたフレマネズマブの 26 週間週 1 回皮下注射での慢性毒性及びトキシコキネティクスに関する試験

PK パラメータ：	試験日（投与期）	M/F	C_{max} (μg/mL)	n	t_{max} (h)	n	AUC_{168h} (μg·h/mL)	n
10 mg/kg/week	Day 85	M	242 ± 29.9	4	25.5 ± 17.2	4	30800 ± 5460	4
		F	287 ± 27.9	4	102 ± 81.3	4	39900 ± 6730	4
100 mg/kg/week		M	2810 ± 430	4	54.0 ± 12.0	4	384000 ± 70400	4
		F	2730 ± 415	4	30.3 ± 22.5	4	326000 ± 63400	4
300 mg/kg/week		M	14300 ± 10000	6	45.0 ± 26.2	6	1530000 ± 813000	6
		F	10400 ± 6810	6	41.0 ± 22.9	6	1300000 ± 784000	6
10 mg/kg/week	Day 176	M	1720 ± 2350	4	114 ± 63.1	4	131000 ± 122000	4
		F	550 ± 132	4	67.5 ± 69.9	4	66900 ± 14100	4
100 mg/kg/week		M	3480 ± 1250	4	78.0 ± 60.0	4	470000 ± 124000	4
		F	6370 ± 1030	4	42.0 ± 12.0	4	792000 ± 186000	4
300 mg/kg/week		M	24800 ± 2340	6	89.0 ± 65.8	6	2500000 ± 898000	6
		F	17100 ± 11600	6	66.0 ± 59.5	6	1700000 ± 599000	6

平均値 ±SD，雌雄を統合して算出

M：雄，F：雌，NA：該当せず/入手不能，EDTA：エチレンジアミン四酢酸，ELISA：酵素免疫測定法，C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，AUC_{168h}：投与後 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度□時間曲線下面積，n：動物数，SD：標準偏差

2.6.5.5　薬物動態試験：　分布：組織分布

該当なし

2.6.5.6　薬物動態試験：　分布：タンパク結合

該当なし

2.6.5.7　薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験　胎盤通過性（1）

被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

報告書番号：DS-2015-018，資料番号：4.2.3.5.1-01

報告書の題名：Sprague Dawley ラットを用いた週 1 回皮下注射による雌雄の受胎能及び胚・胎児発生に関する複合試験							
動物種/系統：	ラット/Sprague-Dawley						
性別（M/F）/動物数：	M/24，F/24 (TK 採血 9 匹/群)						
溶媒/投与形態：	NA						
投与方法：	皮下						
投与量（mg/kg）：	50，100，200，週 1 回（GD 6，12，17）						
試料：	血漿						
定量（対象）物質：	TEV-48125						
定量法：	ELISA						
時間（h）：	1，6，24，72，168						
PK パラメータ		C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{72h} (ng·h/mL)	
投与量 (mg/kg/week)	試験日（投与期）	M/F					
		M	F	M	F	M	F
50 mg/kg/week	Day 1	356000	442000	72	168	15700000	19000000
100 mg/kg/week		712000	762000	72	72	28500000	33500000
200 mg/kg/week		1230000	1570000	168	72	41500000	66400000
50 mg/kg/week	Week 9 (M)/ GD 17 (F)	1430000	476000	24	1	98200000	22400000
100 mg/kg/week		2150000	976000	24	1	143000000	51100000
200 mg/kg/week		3530000	2060000	168	24	193000000	95500000

平均値（n = 3）

M：雄，F：雌，NA：該当せず/入手不能，ELISA：酵素免疫測定法，C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，AUC_{72h}：投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，GD：妊娠日齢

2.6.5.7　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験　　胎盤通過性（2）

被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

報告書番号：09GR291，資料番号：4.2.3.5.2-01

報告書の題名：妊娠ラットを用いた PF-04427429 の静脈内投与用量設定試験		
動物種/系統：	ラット/Sprague-Dawley	
性別（M/F）/動物数：	F/32	
溶媒/投与形態：	20 mM ヒスチジン，84 mg/mL トレハロース二水和物，0.2 mg/mL ポリソルベート 80，0.05 mg/mL EDTA 二ナトリウム二水和物，0.1 mg/mL L-メチオニンを含む溶液（pH 5.5）	
投与方法：	静脈内	
投与量（mg/kg）：	10，30，100，週 1 回（GD 6，12）	
試料：	血漿	
定量（対象）物質：	PF-04427429	
定量法：	ECL	
投与量	薬物濃度（ng/mL）	
	GD21 母動物 [a]	GD21 胎児 [b]
10 mg/kg/week	1042	1898
30 mg/kg/week	8775	1983
100 mg/kg/week	36125	4073

[a] 帝王切開時（2 回目の投与後約 9 日）の平均値（n = 8）

[b] 帝王切開時に同腹仔ごとにプールした胎児試料の平均値（n = 8）

F：雌，EDTA：エチレンジアミン四酢酸，GD：妊娠日齢，ECL：電気化学発光

2.6.5.7　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験　　胎盤通過性（3）

被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

報告書番号：09GR439，資料番号：4.2.3.5.2-02

報告書の題名：妊娠ラットを用いた PF-04427429 の静脈内投与用量設定試験		
動物種/系統：	ラット/Sprague-Dawley	
性別（M/F）/動物数：	F/24	
溶媒/投与形態：	20 mM ヒスチジン，84 mg/mL トレハロース二水和物，0.2 mg/mL ポリソルベート 80，0.05 mg/mL EDTA 二ナトリウム，0.1 mg/mL L-メチオニン（pH 5.5）	
投与方法：	静脈内	
投与量（mg/kg）：	150：週 2 回（GD 6，9，12，15），300：週 1 回（GD 6，12）	
試料：	血漿	
定量（対象）物質：	PF-04427429	
定量法：	ECL	
PK パラメータ：	$AUC_{6\text{-}21d}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL) （両群とも GD 13）
150 mg/kg	361459650	1567500
300 mg/kg	333190650	2095000

平均値（n = 8)

F：雌，EDTA：エチレンジアミン四酢酸，GD：妊娠日齢，ECL：電気化学発光，$AUC_{6\text{-}21d}$：GD 6 から GD 21 までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度

2.6.5.7　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験　　胎盤通過性（4）

被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

報告書番号：DS-2015-008，資料番号：4.2.3.5.2-03

報告書の題名：TEV-48125 - 妊娠ウサギを用いた皮下投与による用量設定試験					
動物種/系統：	ウサギ/ニュージーランドホワイト				
性別（雄/雌）/動物数：	F/30				
溶媒/投与形態：	ヒスチジン, トレハロース, EDTA, メチオニン, 及びポリソルベート 80 を含む溶液を注射用水で調製（50 mg/mL）				
投与方法：	皮下				
投与量（mg/kg）：	50，100，200，6 日ごと（GD 6，12，18）				
試料：	血漿				
定量（対象）物質：	TEV-48125				
定量法：	ELISA				
時間（h）：	1，6，24，72，144				
PK パラメータ：	試験日 （投与期）	投与部位数	C_{max}[a] (μg/mL)	t_{max}[b] (h)	AUC_{144h}[a] (μg·h/mL)
50 mg/kg/6 day	GD 6	1 ヵ所	663	72	75116
100 mg/kg/6 day		2 ヵ所	1852	72	205224
100 mg/kg/6 day		1 ヵ所	1236	72	141998
200 mg/kg/6 day		2 ヵ所	3325	72	382212
50 mg/kg/6 day	GD 18	1 ヵ所	1523	24	137822
100 mg/kg/6 day		2 ヵ所	2996	48	323586
100 mg/kg/6 day		1 ヵ所	2691	48	279418
200 mg/kg/6 day		2 ヵ所	3321	24	355865

[a] 平均値 (n = 6), [b] 中央値 (n = 6)

F：雌，EDTA：エチレンジアミン四酢酸，GD：妊娠日齢，ELISA：酵素免疫測定法，C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，AUC_{144h}：投与後 0 時間から 144 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

2.6.5.7　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験　　胎盤通過性（5）

被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

報告書番号：DS-2015-022，資料番号：4.2.3.5.2-04

報告書の題名：TEV-48125 - ウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験（Segment II）					
動物種/系統：	ウサギ/ニュージーランドホワイト				
性別（M/F）/動物数：	F/24				
溶媒/投与形態：	ヒスチジン，トレハロース，EDTA，メチオニン，及びポリソルベート 80 を含む溶液を注射用水で調製				
投与方法：	皮下				
投与量（mg/kg）：	10，50，100，週 1 回（GD 6，12，18）				
試料：	血漿				
定量（対象）物質：	TEV-48125				
定量法：	ELISA				
時間（h）：	1，6，24，72，144				
PK パラメータ：	試験日 （投与期）	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	n
10 mg/kg/week	GD 6	147000	72-144[a]	16700000	4
50 mg/kg/week		687000	72-144[a]	83500000	2
100 mg/kg/week		1350000	72	163000000	4
10 mg/kg/week	GD 18	246000	24	27000000	4
50 mg/kg/week		1030000	24-72[a]	86500000	6
100 mg/kg/week		2430000	0-72[a]	215000000	8

[a] 範囲

F：雌，EDTA：エチレンジアミン四酢酸，GD：妊娠日齢，ELISA：酵素免疫測定法，C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，AUC_t：投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，n：動物数

2.6.5.7　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験　　胎盤通過性（6）

被験物質：フレマネズマブ（遺伝子組み換え）（JAN）

報告書番号：DS-2016-068，資料番号：4.2.3.5.3-01

報告書の題名：TEV-48125 - Sprague Dawley ラットを用いた皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験 (Segment III)				
動物種/系統：	ラット/Sprague-Dawley			
性別（M/F）/動物数：	F/24			
溶媒/投与形態：	16 mM ヒスチジン，6.6%スクロース，0.2 mg/mL ポリソルベート 80，及び 0.136 mg/mL EDTA（pH 5.5）			
投与方法：	皮下			
投与量（mg/kg）：	50，100 及び 200 mg/kg（GD 6，12，17 及び PND 4，10，17 及び 21）			
試料：	血漿			
定量（対象）物質：	TEV-48125			
定量法：	ELISA			
時間（h）：	1，6，24，72，120			
PK パラメータ：	試験日 （投与期）	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_t (ng·h/mL)
50 mg/kg	GD 6	433000	72	42500000
	PND 4	339000	24	32500000
	PND 21	430000	72	46900000
100 mg/kg	GD 6	906000	72	81700000
	PND 4	525000	72	49600000
	PND 21	846000	72	91600000
200 mg/kg	GD 6	1570000	72	142000000
	PND 4	988000	24	92900000
	PND 21	1410000	24	147000000
追記：全身曝露量は GD 6，PND 4 及び PND 21 に測定した。				

平均値（n = 3）

F：雌，EDTA：エチレンジアミン四酢酸，GD：妊娠日齢，PND：出生後日数，ELISA：酵素免疫測定法，C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，AUC_t = AUC_{120h} に相当する血漿中薬物濃度-時間曲線下面積

2.6.5.8　薬物動態試験：　分布：その他の分布試験

該当なし

2.6.5.9　薬物動態試験：　代謝：*In vivo*

該当なし

2.6.5.10　薬物動態試験：　代謝：*In vitro*

該当なし

2.6.5.11　薬物動態試験：　代謝：推定代謝経路

該当なし

2.6.5.12　薬物動態試験：　代謝：薬物代謝酵素の誘導及び阻害

該当なし

2.6.5.13　薬物動態試験：　排泄：尿・糞中排泄

該当なし

2.6.5.14　薬物動態試験：　排泄：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：　その他の薬物動態試験

該当なし