目次

2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.2.1 SD ラットにおける血漿（ヘパリンナトリウム処理）中濃度測定法（試験番号：8265-980） 8
2.6.4.2.2 カニクイザルにおける血漿（ヘパリンナトリウム処理）中濃度測定法（試験番号：[redacted]-070-041） 8
2.6.4.2.3 カニクイザルにおける血漿（K_2-EDTA 処理）中濃度測定法（試験番号：[redacted]-070-073） 9
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.3.1 カニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験の血漿中濃度測定試験（試験番号：[redacted]354-006） 10
2.6.4.3.2 ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験のトキシコキネティクス（試験番号：[redacted]354-003） 10
2.6.4.3.3 幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験のトキシコキネティクス（試験番号：ch14.18 TOX-001） 11
2.6.4.3.4 幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験のトキシコキネティクス（試験番号：ch14.18 TOX-002） 12
2.6.4.4 分布 15
2.6.4.4.1 異種移植マウスにおける ch14.18 又は 14.G2a の分布（Mueller 1990） 15
2.6.4.4.2 ビーグル犬における 14.G2a の消失及び組織分布（Vriesendorp 1997） 17
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 19
2.6.4.6 排泄 19
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 19
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 19
2.6.4.9 考察及び結論 20
2.6.4.10 図表 21
2.6.4.11 参考文献 21

略語等一覧

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
A/G	Albumin / globulin	アルブミン／グロブリン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}4h}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 4 hours after the completion of dosing	投与終了時から投与終了後 4 時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}48h}$	Area under the plasma concentration-time curve from the start of dosing to 48 hours after the dosing	投与開始（時間 0）から 48 時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration-time curve from the start of final dosing to last time point quantitatable	最終投与開始時から，最終的に血漿中濃度が定量可能な時間（t）までの血漿中濃度―時間曲線下面積
$AUC_{24h\text{-}inf}$	Area under the plasma concentration-time curve from 24 hours after the completion of dosing to infinity	投与終了後 24 時間から無限時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限値未満
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
C_0	Plasma drug concentration at the completion of dosing	投与終了時の血漿中濃度
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	米国 FDA・医薬品評価研究センター
CGRP	Calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
^{51}Cr	^{51}Chromium	クロム 51
ECG	Electrocardiogram	心電図
E:T	Effector cell : Target cell	エフェクター細胞：標的細胞
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法

略語	英語	日本語
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GAH-FITC	Fluorescein isothiocyanate-labelling Goat anti-human antibody	フルオレセイン標識ヤギ抗ヒト抗体
GAH-HRP	Horse radish peroxidase labelling Goat anti-human antibody	ペルオキシダーゼ標識ヤギ抗ヒト抗体
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GD	Disialoganglioside	ジシアロガングリオシド
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HNSTD	Highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
HRP	Horse radish peroxidase	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
^{125}I	^{125}Iodine	ヨウ素 125
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ID	Percentage of injected dose	投与放射能量に対する放射能の割合
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織染色法
IL-2	Interleukin-2	インターロイキン-2
^{111}In	^{111}Indium	インジウム 111
Kd	Dissociation constant	解離定数
K_2-EDTA	Dipotassium ethylenediaminetetraacetate	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限値
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor	マクロファージコロニー刺激因子
MHC	Major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NZW	New Zealand White	－

略語	英語	日本語
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development	経済協力開発機構
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QC	Quality control	－
rhG-CSF	Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor	遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子
rhGM-CSF	Recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor	遺伝子組換え型ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
rhIL-2	Recombinant human interleukin-2	遺伝子組換え型ヒトインターロイキン-2
rmGM-CSF	Recombinant mouse granulocyte macrophage colony-stimulating factor	遺伝子組換え型マウス顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
RPMI	Roswell Park Memorial Institute	－
SCID	Severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全
SD	Sprague-Dawley	－
SDS	Sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウム
SE	Standard error	標準誤差
SEM	Standard error of mean	平均値の標準誤差
SJL	Swiss Jim Lambert	－
$t_{1/2}$	Elimination half-life at terminal phase	終末相半減期
$t_{1/2\alpha}$	Elimination half-life at phase α	α相半減期
$t_{1/2\beta}$	Elimination half-life at terminal phase β	β相半減期
TEA	Touch evoked agitation	接触誘発興奮
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TMB	Tetramethyl benzidine	テトラメチルベンジジン
TRPV1	Transient receptor potential vanilloid subtype 1	－
UTC	United Therapeutics Corporation	－
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限値
Vd	Volume of distribution	分布容積

2.6.4.1 まとめ

ジヌツキシマブ（遺伝子組換え）（ch14.18とも表記，以下，「ジヌツキシマブ」）は，ヒト神経芽腫細胞表面に発現するジシアロガングリオシド（GD）2を特異的に認識し結合するマウス抗GD2モノクローナル抗体（Mab 14.18及び14.G2a）の可変部領域とヒト免疫グロブリンG（IgG1κ）の定常領域からなるマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体である．

ジヌツキシマブの開発にあたっては，可変領域遺伝子が同一である Mab 14.18 及び 14.G2a で得られた非臨床試験データも含めて評価した．Mab 14.18 は，GD2 を特異的に認識し結合するマウスモノクローナル IgG3 抗体である[1)]．また，14.G2a は，Mab 14.18 の IgG2a アイソタイプスイッチ変異型であり，親抗体と同程度の抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性，補体依存性細胞傷害（CDC）活性及びヌードマウスにおける神経芽腫増殖抑制作用を有する[2)]．なお，効力を裏付ける試験（2.4.2.1 及び 2.6.2.2 項参照）に記載したように，ch14.18 の結合親和性，結合パターン，*in vitro* 及び *in vivo* 生物学的活性は，Mab 14.18 及び 14.G2a と類似していた．

ジヌツキシマブは，米国国立がん研究所（NCI）により，高リスク神経芽腫の小児患者の治療薬 ch14.18 として約 20 年に渡って開発されてきた．第 III 相試験である ANBL0032（DIV-NB-301）試験で併用療法におけるジヌツキシマブの有効性が確認された後，2010 年 7 月に United Therapeutics Corporation（UTC）が NCI と共同研究開発契約を締結し，ジヌツキシマブの承認申請のための非臨床評価を開始した．そのため，初期の開発段階では NCI が製造した製剤（ch14.18 と表記）を使用し，UTC が開発を開始した以降は UTC が製造した製剤（ジヌツキシマブと表記）を使用している．

ジヌツキシマブの吸収は，Sprague-Dawley（SD）ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験，幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験及び幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験のトキシコキネティクス（TK）試験で評価した．これらの TK 試験は，幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験を除き，米国食品医薬品局（FDA），厚生労働省又は経済協力開発機構（OECD）の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準じて実施した．また，カニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験で採取した血漿を用いて，血漿中濃度測定試験を実施した．

カニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験で採取した血漿を用いた TK では，4～5 歳の雄カニクイザルに，Day 1 ではプラセボを，Day 3 では 14 mg/kg/日のジヌツキシマブを単回静脈内投与（10 時間の持続注入）した．プラセボ投与開始後 10 時間及びジヌツキシマブの投与開始前の血漿中濃度は，全例で定量下限値未満（BLQ）（263 ng/mL 未満）であった．ジヌツキシマブ投与開始後 5 時間の時点で 151,000 ng/mL を超える血漿中濃度が得られ，投与開始後 24 時間まで 145,000 ng/mL 以上の濃度で維持された．

SD ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験の TK 測定では，9 週齢の雌雄の SD ラットに 5 mg/kg/日，15 mg/kg/日及び 45 mg/kg/日のジヌツキシマブを 4 日間連続静脈内投与（各日 1 時間の持続注入）後 3 日間休薬するサイクルを 4 回繰り返し，回復期間を 6 週間設けた．なお，試験の概要は 2.6.6.3.1 項に記述した．Day 1 では，投与終了時の血漿中濃度（C_0）

及び投与終了時から投与終了後 4 時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}4h}$）は用量にほぼ比例して増加し，これらの薬物動態（PK）パラメータに性差は認められなかった．Day 22（4 サイクル目）では，C_0 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ は用量比を上回って増加した．Day 22 のパラメータを Day 1 と比較すると，5 mg/kg/日投与群の C_0 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ は雌雄共に著しく減少した．15 mg/kg/日投与群の Day 22 のパラメータは Day 1 と比較して，雌では僅かに減少し，雄では同程度であった．45 mg/kg/日投与群の雌のパラメータは Day 1 と Day 22 でほぼ等しく，雄では Day 22 のパラメータは Day 1 と比較して僅かに増加した．反復投与に伴って認められたこれらの血漿中濃度の減少は，抗薬物抗体（ADA）の産生を示唆していると考えられた．4 サイクル目最終投与終了後（Day 25）の血漿中濃度は，5 mg/kg/日投与群の消失が速く（投与終了後 48 時間で未検出），Day 25 の投与終了後 24 時間から無限時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積（$AUC_{24h\text{-}inf}$）及び終末相半減期（$t_{1/2}$）は，15 mg/kg/日投与群と 45 mg/kg/日投与群の間で用量の増加と共に増加した．対照群の血漿中濃度は，全ての測定時点で BLQ（25.0 ng/mL 未満）であった．

幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験の TK 測定では，17～18 ヵ月齢の雌雄の幼若カニクイザルに 3 mg/kg/日，10 mg/kg/日及び 30 mg/kg/日のジヌツキシマブを 4 日間静脈内投与（各日 10 時間の持続注入）し，回復期間を 24 日間設けた．なお，試験の概要は 2.6.6.3.2 項に記述した．最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は，概して最終投与終了後 0 時間（最終投与開始後 10 時間）であった．最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与開始（時間 0）から 48 時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}48h}$）は用量の増加に伴って増加したが，その増加の割合は用量比を下回った．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48h}$ に性差は認められなかった．

幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験の TK 測定では，13～18 ヵ月齢の雌雄の幼若カニクイザルに，1 mg/kg/日，3 mg/kg/日及び 10 mg/kg/日のジヌツキシマブを 4 日間連続静脈内投与（各日 10 時間の持続注入）し，24 日間休薬するサイクルを 5 回繰り返し，回復期間を 168 日間設けた．試験の概要は 2.6.6.3.3 項に記述した．1 サイクル目（Day 5）において，平均血漿中濃度は用量の増加に伴って増加した．概して血漿中濃度に著しい性差は認められなかったが，10 mg/kg/日投与群の Day 57～Day 117 では雌と比較して雄の血漿中濃度が高かった．2 サイクル目（Day 33）以降において投与サイクルを重ねるごとに，全投与群の平均血漿中濃度の減少傾向が認められた．反復投与に伴う血漿中濃度の減少は，ADA の産生を示唆していると考えられた．反復投与に伴う血漿中濃度の減少により，Day 117 以降における各投与群の PK パラメータは算出不可能あるいは 1 例又は 2 例のみで算出可能であった．

ch14.18 及び 14.G2a の分布については公表論文で報告されていることから，公表論文を基に評価した．分布試験に関しては，M21 担がん異種移植 athymic (nu/nu)マウス（以下，「異種移植マウス」）における ch14.18 又は 14.G2a の分布並びにビーグル犬における 14.G2a の消失及び組織分布の論文が報告されている．

2×10^6 個の M21 メラノーマ細胞（GD2 陽性）を皮下注入した 10 日後の雌の異種移植マウスに，3～5 μg のヨウ素 125（^{125}I）標識 ch14.18 又は 14.G2a（74 KBq）を側部尾静脈内に

投与した．投与放射能量に対する血液 1 mL あたりの放射能割合は，投与後 4 時間で約 12～13%であり，投与後 96 時間には約 7%まで減少した．この結果より，Mueller らは，この動物で ch14.18 及び 14.G2a は血液中から同様に消失すると報告している．腫瘍において投与放射能量に対する組織 1 g あたりの放射能割合は，投与後 24 時間において ch14.18 で 13.5%，14.G2a で 8.2%，投与後 96 時間において ch14.18 で 6.6%，14.G2a で 8.4%であった．全ての組織・臓器（腫瘍を除く）で投与後 24 時間に 1.0～4.2%，96 時間に 0.5～2.5%となり，時間と共に放射能割合の減少が見られた．投与後 24 時間で，他の組織・臓器より，細網内皮系臓器（肺，肝臓及び脾臓）で放射能割合が高かった．Mueller らは，これらの臓器が血液からの抗原抗体複合体除去に関与している可能性を報告している．投与後 96 時間における腫瘍／肝臓の放射能割合比は，ch14.18 で 3.7，14.G2a で 5.8 であった．Mueller らはこれらの結果より，この動物で ch14.18 及び 14.G2a の腫瘍標的能に差はないように見えると報告している[3]．

ビーグル犬におけるインジウム 111（^{111}In）標識 14.G2a の消失及び組織分布を検討した（試験デザインの詳細は 2.6.6.8.2.2 項に記載）．^{111}In 標識 14.G2a の 2 mg（55.5 MBq）を単回静脈内投与した 2 mg 投与群と，^{111}In 標識 14.G2a の 2 mg を静脈内投与し，非標識の 14.G2a を 5 日間で反復静脈内投与（合計 200 mg 投与）した 202 mg 投与群を比較した．2 mg 投与群及び 202 mg 投与群の肝臓での投与放射能量に対する放射能の割合（ID）（%）は，それぞれ 46%及び 53%であったが，それと比較して尿中の ID（%）は低かった（それぞれ 4%及び 7%）．組織分布の結果，2 mg 投与群と比較して，202 mg 投与群の全てのリンパ節（腸間膜リンパ節，膝窩リンパ節，扁桃腺など）で，高い 14.G2a の取り込み（組織／筋肉比）が見られた．特に腸間膜リンパ節でその比が高かった．202 mg 投与群の肝臓で特に高い 14.G2a の取り込み（組織／筋肉比）が見られた．中枢神経系（CNS）組織（大脳皮質及び小脳）の組織／筋肉比（約 0.3）は，それ以外の組織・臓器での取り込み比と比べ，約 1/10 であった．一方，血液脳関門の存在しない下垂体の組織／筋肉比は 5 であった．Vriesendorp らは，この違いは血液脳関門の存在有無によるものと考えている．末梢神経系（腕神経叢，迷走神経，馬尾神経，坐骨神経及び頸部神経節）の 14.G2a 取り込み（組織／筋肉比）は，CNS 組織に比べて 2～7 倍高かった[4]．

代謝試験は，他の外来性タンパク質と同様に，ジヌツキシマブの代謝は，最終的に個々の構成アミノ酸への異化であると予測されることから，不要と考え実施しなかった．排泄試験は，ジヌツキシマブがタンパク質であり，他のタンパク質と同様，推定される消失経路は異化作用を介した低分子ペプチド及び個々のアミノ酸への代謝後に排泄される経路であることから，不要と考え実施しなかった．

2.6.4.2　分析法

SD ラットにおける血漿（ヘパリンナトリウム処理）中濃度測定法（試験番号：8265-980），カニクイザルにおける血漿（ヘパリンナトリウム処理）中濃度測定法（試験番号：[redacted]-

070-041）及びカニクイザル血漿［エチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2-EDTA）処理］中濃度測定法（試験番号：[redacted]-070-073）に関するバリデーションを実施した．

2.6.4.2.1 SD ラットにおける血漿（ヘパリンナトリウム処理）中濃度測定法（試験番号：8265-980）

（添付資料：4.2.2.1-1）

SD ラット血漿（ヘパリンナトリウム処理）でのジヌツキシマブ濃度を測定するために分析方法を開発した．酵素免疫測定法（ELISA）を用い，捕捉抗体として 1A7 を，検出抗体としてホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）標識抗ヒト IgG1 を使用した．テトラメチルベンジジン（TMB）を発色基質として使用した（以下，濃度は血漿中濃度として表現）．

検量線の範囲は 25～1,200 ng/mL であり，定量下限値（LLOQ）は 25.000 ng/mL，定量上限値（ULOQ）は 1,200.000 ng/mL であった．

分析単位内の評価では，LLOQ 及び ULOQ における Quality control（QC）試料の真度は－20.5～17.4%であり，精度は 5.1～15.4%であった．それ以外の濃度における QC 試料の真度は，高濃度 QC 試料（800 ng/mL）の 2 回（22.3%及び 24.1%）を除いて，－2.9～16.6%であり，精度は 1.0～13.8%であった．

分析単位間の評価では，LLOQ 及び ULOQ における QC 試料の真度は，－12.0～11.2%であり，精度は 11.2～12.4%であった．それ以外の濃度における QC 試料の真度及び精度は，それぞれ 0.5～14.0%及び 7.5～10.9%であった．

希釈直線性の評価では，16～2,048 倍までの希釈範囲で直線性が確認された．

選択性の評価では，50 ng/mL の QC 試料 10 検体のうち 1 検体の真度は 21.4%であり，他の 1 検体では濃度が測定できず，添加エラーであると考えられた．しかし，少なくとも 80%の検体が規定した真度及び精度の基準を満たしており，選択性に問題ないと判断した．

ラット血漿中での安定性の評価では，凍結融解 5 サイクルまで，室温（15～30℃）保存において 24 時間まで，冷蔵（2～8℃）保存において 46 時間まで，凍結（－80～－60℃）保存において 204 日間まで，安定であることが確認された．

2.6.4.2.2 カニクイザルにおける血漿（ヘパリンナトリウム処理）中濃度測定法（試験番号：[redacted]-070-041）

（添付資料：4.2.2.1-2）

カニクイザル血漿（ヘパリンナトリウム処理）でのジヌツキシマブ濃度測定のために，電気化学発光法を開発した．捕捉抗体として 1A7-B を，検出抗体として IgG(Fc) SB1-Ru（SULFO-TAG™標識モノクローナル検出抗体）を使用した（以下，濃度は希釈処理後の最終濃度として表現）．

検量線の範囲は 0.101～120 ng/mL であり，LLOQ は 0.500 ng/mL，ULOQ は 100 ng/mL であった．

分析単位間の評価では，LLOQ 及び ULOQ における QC 試料の真度は 2.1～14.3%であり，精度は 2.5～6.7%であった．それ以外の濃度における QC 試料の真度及び精度は，それぞれ－2.4～11.4%及び 3.0～6.8%であった．

希釈直線性の評価では，2～16 倍までの希釈範囲で直線性が確認された．

2.6.4.2.3　カニクイザルにおける血漿（K_2-EDTA 処理）中濃度測定法（試験番号：[redacted]-070-073）

（添付資料：4.2.2.1-3）

カニクイザル血漿（K_2-EDTA 処理）でのジヌツキシマブ濃度を測定するため，電気化学発光法を開発した．捕捉抗体として 1A7-B を，検出抗体として IgG(Fc) SB1-Ru を使用した（以下，濃度は希釈処理後の最終濃度として表現）．なお，本試験は FDA の GLP に準拠して実施した．

検量線の範囲は 7.45～200 ng/mL であり，LLOQ は 8.00 ng/mL，ULOQ は 195 ng/mL であった．

分析単位内の評価では，LLOQ 及び ULOQ における QC 試料の真度は－21.6～14.1%であり，精度は 1.6～8.3%であった．それ以外の濃度における QC 試料の真度及び精度は，それぞれ－18.1～13.0%及び 1.7～6.2%であった．

分析単位間の評価では，LLOQ 及び ULOQ における QC 試料の真度は－11.0～0.7%であり，精度は 7.0～14.4%であった．それ以外の濃度における QC 試料の真度及び精度は，それぞれ－7.8～2.0%及び 6.7～8.7%であった．

希釈直線性の評価では，10～4,000 倍までの希釈範囲で直線性が確認された．

プロゾーン（フック効果）の評価では，ULOQ の 8.75 倍の濃度まで，プロゾーン効果は認められなかった．

選択性の評価では，低濃度添加（12.0 ng/mL，LLOQ の約 1.5 倍）の 10 検体のうち 1 検体では－88.5%の真度を示したことから，この検体調製時に誤りがあった可能性が考えられた．また，高濃度添加（120 ng/mL）の 10 検体のうち 1 検体では 1 replicate の測定であったが，少なくとも 80%の検体が規定した真度及び精度の基準を満たしており，選択性に問題ないと判断した．

頑健性の評価では，2 名の分析担当者間の最低濃度（8.00 ng/mL）の QC 試料の差が 28.2%であったほかは，検量線試料及び QC 試料の差がそれぞれ 3.6%以下及び 12.2%以下であり，分析担当者間で大きな差は認められなかった．

特異性は，ヒト IgG の共存有無の状況下で評価した．その結果，ジヌツキシマブ濃度の測定値は，ヒト IgG の共存によっても影響を受けなかった．

サル血漿中での安定性の評価では，凍結融解 4 サイクルまで，室温保存において 4 時間まで，冷蔵（約 2～8℃）保存において 20 時間まで，凍結（－80±15℃）保存で 12 ヵ月間まで安定であることが確認された．

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 カニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験の血漿中濃度測定試験（試験番号：[redacted]354-006）

（添付資料：4.2.2.2-1）

カニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験で採取した血漿を用いてTKを評価した（試験番号：[redacted]354-006）．4～5歳の雄のカニクイザルに，Day 1にプラセボ（20 mmol/L ヒスチジン，150 mmol/L 塩化ナトリウム，0.05%ポリソルベート20，pH 6.8）を，Day 3に14 mg/kg/日のジヌツキシマブを単回静脈内投与（10時間の持続注入）した．なお，カニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験（試験番号：[redacted]354-005）のデザインの概要を2.6.2.4.3項に示した．

プラセボ（Day 1）投与開始後10時間並びにジヌツキシマブ（Day 3）投与開始前，投与開始後5，10及び24時間の血漿中濃度を表 2.6.4.3.1-1に示した．プラセボの投与開始後10時間及びジヌツキシマブ投与開始前の血漿中濃度は，全例でBLQ（263 ng/mL未満）であった．ジヌツキシマブ投与開始後 5 時間の時点で 151,000 ng/mL を超える血漿中濃度が得られ，投与開始後24時間まで145,000 ng/mL以上の濃度で維持された．

表 2.6.4.3.1-1 カニクイザルに単回静脈内投与（10時間持続注入）したときの血漿中濃度（N=3）

投与日	投与物質	用量（mg/kg/日）	動物数	投与開始前	投与開始後（ng/mL）		
					5時間	10時間	24時間
Day 1	プラセボ	0	3	NA	NA	BLQ	NA
				NA	NA	BLQ	NA
				NA	NA	BLQ	NA
Day 3	ジヌツキシマブ	14	3	BLQ	＞190,000	＞190,000	＞190,000
				BLQ	151,526	＞190,000	146,426
				BLQ	178,113	＞190,000	145,007

NA：該当せず，BLQ：LLOQ（263 ng/mL）未満
引用元：4.2.2.2-1（[redacted]354-006）の 9. Results and Discussion の Text table から一部改変

2.6.4.3.2 ラットにおける28日間反復投与毒性試験のトキシコキネティクス（試験番号：[redacted]354-003）

（添付資料：4.2.2.2-2）

ラットにおける28日間反復投与毒性試験（試験番号：[redacted]354-003）において，TKを評価した．本試験は，9週齢の雌雄のSDラットに5 mg/kg/日，15 mg/kg/日及び45 mg/kg/日のジヌツキシマブを4日間連続静脈内投与（各日1時間の持続注入）後3日間休薬するサイクルを4回繰り返し，回復期間を6週間設けた（投与初日をDay 1とした）．なお，試験の概要は2.6.6.3.1項に記述した．Day 1（1サイクル目）及びDay 22（4サイクル目）の投与開始前，投与終了後5分，1時間，2時間及び4時間の平均血漿中濃度（N=4）より算出したC_0及び$AUC_{0\text{-}4h}$並びに最終投与日（Day 25）の投与終了後24時間から無限時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積（$AUC_{24h\text{-}inf}$）及び$t_{1/2}$を，表 2.6.4.3.2-1に示した．Day 1では，C_0

及び $AUC_{0\text{-}4h}$ は用量にほぼ比例して増加し，これらの PK パラメータに性差は認められなかった．Day 22（4 サイクル目）では，C_0 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ は用量比を上回って増加した．Day 22 のパラメータを Day 1 と比較すると，5 mg/kg/日投与群の C_0 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ は雌雄共に著しく減少した．15 mg/kg/日投与群の Day 22 のパラメータは Day 1 と比較して，雌では僅かに減少し，雄では同程度であった．45 mg/kg/日投与群の雌のパラメータは Day 1 と Day 22 でほぼ等しく，雄では Day 22 のパラメータは Day 1 と比較して僅かに増加した．反復投与に伴う血漿中濃度の減少は，ADA の産生を示唆していると考えられた．4 サイクル（Day 25）投与終了後の血漿中濃度は，5 mg/kg/日投与群の消失が速く（投与終了後 48 時間で未検出），Day 25 の $AUC_{24h\text{-}inf}$ 及び $t_{1/2}$ は，15 mg/kg/日投与群と 45 mg/kg/日投与群の間で用量の増加と共に増加した．対照群の血漿中濃度は，全ての測定時点で BLQ（25.0 ng/mL 未満）であった．

表 2.6.4.3.2-1　ラットに 4 週間反復静脈内投与（4 日間連続，各日 1 時間持続注入，3 日間休薬）したときの平均血漿中濃度（N＝4/時点）より算出した PK パラメータ

用量 (mg/kg/日)	性別	C_0 (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}4h}$ (ng·h/mL)		$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{24h\text{-}inf}$ (ng·h/mL)
		Day 1	Day 22	Day 1	Day 22	Day 25	Day 25
0	雄	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	雌	NC	NC	NC	NC	NC	NC
5	雄*	98,000	1,690	358,000	12,500	NC	NC
	雌	179,000	36,300	307,000	33,200	NC	NC
15	雄	295,000	324,000	930,000	889,000	70.1	15,000,000
	雌	318,000	171,000	939,000	418,000	70.2	1,390,000
45	雄	774,000	1,550,000	2,800,000	5,440,000	98.2	159,000,000
	雌	1,020,000	1,120,000	2,950,000	3,640,000	132	153,000,000

NC：算出せず
＊：Day 22 に，雄 1 例が技術的な採血ミスにより死亡
引用元：4.2.2.2-2（[redacted]354-003）の Attachment 2 の表 13 から一部改変

2.6.4.3.3　幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験のトキシコキネティクス（試験番号：ch14.18 TOX-001）

（添付資料：4.2.2.2-3）

幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験（試験番号：ch14.18 TOX-001）において，TK を評価した．本試験は，17～18 ヵ月齢の雌雄の幼若カニクイザルに 3 mg/kg/日，10 mg/kg/日及び 30 mg/kg/日のジヌツキシマブを 4 日間連続静脈内投与（カテーテル回復術のため 1 日休薬した動物については，5 日間のうち 4 日投与）（各日 10 時間の持続注入）し，回復期間を 24 日間設けた（投与初日を Day 1 とした）．なお，試験の概要は 2.6.6.3.2 項に記述した．最終（4 回目）投与開始前，最終投与終了後 0 時間（最終投与開始後 10 時間），8 時間（最終投与開始後 18 時間）及び 24 時間（最終投与開始後 34 時間）並びに最終投与開始後 2, 6, 10, 17 及び 24 日の血漿中濃度から算出した PK パラメータを表 2.6.4.3.3-1 に示した．t_{max} は，概して最終投与終了後 0 時間（最終投与開始後 10 時間）であった．

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48h}$ は用量の増加に伴って増加したが，その増加の割合は用量比を下回った（用量比 3～3.33 に対してパラメータの比 1.72～2.56，2.6.5.4.2 項参照）．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48h}$ の性差は認められなかった（パラメータの雌／雄比：0.857～1.29，2.6.5.4.2 項参照）．

表 2.6.4.3.3-1　幼若カニクイザルに 4 日間静脈内投与（10 時間持続注入）したときの PK パラメータ（平均値±標準偏差，N＝3）

用量 (mg/kg/日)	性別	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (ng･h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ *1 (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL(mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
3	雄*2	10.4 ±0.644	127,000 ±37,300	3,940,000 ±1,010,000	5,640,000 ±666,000	28.2 (n＝2)	1.47 (n＝2)	64.2 (n＝2)
	雌*3	11.3 ±0.00981	142,000 ±29,900	5,090,000 ±1,010,000	7,690,000 ±1,550,000	45.5 (n＝2)	1.15 (n＝2)	77.4 (n＝2)
10	雄*4	10.0 ±0.00	260,000 ±47,000	8,560,000 ±1,250,000	14,700,000 ±4,910,000	52.8 (n＝2)	2.04 (n＝2)	157 (n＝2)
	雌*5	10.6 ±0.497	295,000 ±108,000	8,730,000 ±3,690,000	14,400,000 ±9,460,000	389 (n＝2)	1.59 (n＝2)	1,040 (n＝2)
30	雄*6	12.7 ±4.62*7	667,000 ±109,000*7	18,300,000 ±4,510,000	29,500,000 ±15,400,000	146 ±188*6	2.70 ±0.297	566 ±742
	雌*8	10.4 ±0.0438	610,000 ±105,000	15,700,000 ±3,710,000	20,800,000 ±1,470,000	31.6*8 (n＝2)	3.05 (n＝2)	155 (n＝2)

CL：クリアランス，Vd：分布容積
＊1：最終投与開始時から，最終的に血漿中濃度が定量可能な時間（t）までの AUC
＊2：動物番号 2103 は最終投与開始後 2 日まで採取した．
＊3：動物番号 2601 は最終投与開始後 2 日まで採取した．
＊4：動物番号 3003 は最終投与開始後 2 日まで採取した．
＊5：動物番号 3501 は最終投与開始後 2 日まで採取した．
＊6：動物番号 4102 は最終投与開始後 2 日まで採取した．
＊7：動物番号 4003 は最終投与終了後 0 時間を欠測とした（定量限界を超えていたため）．
＊8：動物番号 4501 は最終投与開始後 2 日まで採取した．
引用元：4.2.2.2-3（ch14.18 TOX-001）の Appendix 16 の表 2 から一部改変

2.6.4.3.4　幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験のトキシコキネティクス（試験番号：ch14.18 TOX-002）

（添付資料：4.2.2.2-4）

幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験（試験番号：ch14.18 TOX-002）において，TK を評価した．本試験は，13～18 ヵ月齢の雌雄の幼若カニクイザルに，1 mg/kg/日，3 mg/kg/日及び 10 mg/kg/日のジヌツキシマブを，4 日間連続静脈内投与（各日 10 時間の持続注入）し，24 日間休薬するサイクルを 5 回繰り返し，回復期間を 168 日間設けた（投与初日を Day 1 とした）．試験の概要は 2.6.6.3.3 項に記述した．各サイクル，投与開始前及び最終投与開始後 24 時間［すなわち Day 1, Day 5, Day 29, Day 33, Day 57, Day 61, Day 85, Day 89，Day 113 及び Day 117（Day 116 投与後 24 時間）］の平均血漿中濃度を表 2.6.4.3.4-1 に示した．Day 5 において，平均血漿中濃度は用量の増加に伴って増加した．概して血漿中濃度に著しい性差は認められなかったが，10 mg/kg/日投与群の Day 57～Day 117 では雌と比較して雄の血漿中濃度が高かった．2 サイクル目（Day 33）以降において投与サイクル

を重ねるごとに，全投与群の平均血漿中濃度の減少傾向が認められた．反復投与に伴う血漿中濃度の減少は，ADA の産生を示唆していると考えられた．

表 2.6.4.3.4-1　幼若カニクイザルに反復静脈内投与（10 時間持続注入）したときの各サイクル投与開始前及び最終投与開始後 24 時間の血漿中濃度（ng/mL），平均値±標準偏差

投与サイクル	採血日	0 mg/kg/日投与群 (N＝6)		1 mg/kg/日投与群 (N＝6)		3 mg/kg/日投与群 (N＝4)		10 mg/kg/日投与群 (N＝6)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	Day 1	34.2±76.5 (n＝5[*1])	35.3±86.5	20.2±49.5	86.6±212	0.00 (n＝2[*2,*3])	0.00±0.00	22.8±56.0	0.00±0.00
	Day 5	17.1±38.3 (n＝5[*2])	64.5±158	34,200±10,100	20,100±11,000	101,000±52,600	139,000±21,700	380,000±109,000	312,000±79,500
2	Day 29	0.00±0.00 (n＝5[*4])	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00 (n＝5[*2])	27.8±48.1 (n＝3[*2])	53.5±92.6 (n＝3[*2])	152±373	161±361 (n＝5[*2])
	Day 33	0.00±0.00 (n＝4[*2,*4])	0.00±0.00 (n＝5[*2])	2,160±5,030	3,240±4,930	3,250±6,080	3,250±3,810	173,000±109,000	128,000±123,000
3	Day 57	27.5±55.0 (n＝4[*2,*4])	0.00±0.00 (n＝5[*2])	23.6±57.9	32.1±71.8 (n＝5[*5])	0.00±0.00	0.00±0.00 (n＝3[*2])	163±399	0.00±0.00 (n＝4[*2,*6])
	Day 61	0.00±0.00 (n＝4[*2,*4])	0.00±0.00 (n＝5[*2])	1,690±4,130	2,790±6,020 (n＝5[*2])	39.6±79.3	48.4±96.9	80,000±54,700	112±224 (n＝4[*6,*7])
4	Day 85	0.00±0.00 (n＝5[*4])	0.00±0.00	0.00±0.00 (n＝5[*2])	0.00±0.00	0.00±0.00 (n＝3[*2])	0.00 (n＝2[*2])	138±337	0.00±0.00 (n＝3[*2,*6,*7])
	Day 89	0.00±0.00 (n＝5[*4])	17.7±43.3	988±2,420	5,260±8,430	57.2±114	331±409 (n＝3[*2])	80,600±83,900	124±247 (n＝4[*6,*7])
5	Day 113	0.00±0.00 (n＝5[*4])	0.00±0.00 (n＝5[*2])	0.00±0.00	0.00±0.00	82.4±143 (n＝3[*8])	0.00 (n＝1[*2])	0.00±0.00 (n＝5[*2])	91.2 (n＝2[*2,*6,*7])
	Day 117	0.00±0.00 (n＝5[*4])	15.6±38.3	73.9±181	213±298 (n＝5[*9])	32.5±56.3 (n＝3[*2])	0.00 (n＝2[*2])	39,500±45,800 (n＝4[*9,*10])	70.1±83.8 (n＝4[*6,*7])

LLOQ（希釈処理後の最終濃度：8.0 ng/mL）未満の値は 0 として算出

＊1：動物番号 1103 では採取せず（Day 4 に動物番号 1003 と交換したため），＊2：変動係数（CV）が高く，濃度が＜3×LLOQ であったため報告されなかった動物を除く，＊3：動物番号 3101 では採取せず（Day 1 に動物番号 3001 と交換したため），＊4：動物番号 1004 は Day 27 に安楽死させた，＊5：技術的なミスにより採取されなかった動物を除く，＊6：動物番号 4504 は Day 36 に安楽死させた，＊7：動物番号 4505 は Day 59 に死亡した，＊8：動物の体調により採取されなかった動物を除く，＊9：血漿試料なしの動物を除く，＊10：動物番号 4003 は Day 114 に安楽死させた

引用元：4.2.2.2-4（ch14.18 TOX-002）の Appendix 16 の表 1.1～表 1.4，表 1.5～表 1.8 から一部改変

Day 1（投与前）並びに対照群の Day 5，57，89 及び 117 においてジヌツキシマブが検出されたが，その濃度は Day 5 の 1 mg/kg/日投与群（最低用量群）と比較して非常に低いことから誤投与によるものではなく，リガンドバインディングアッセイのバックグラウンドノイズであると考える．バックグラウンドノイズが生じた一因として，バリデーション実施時に十分な数のコントロール血漿を用いて閾値を設定できていなかったことが考えられる．

Day 117（5 サイクル目）以降の血漿中濃度から求めた PK パラメータを表 2.6.4.3.4-2 に示した．反復投与に伴う血漿中濃度の減少により，Day 117 以降における各投与群の PK パラメータは，算出不可能あるいは 1 例又は 2 例のみで算出可能であった．得られたパラメータの例数は少ないが，t_{max} は最終投与開始後 24 時間に認められ，10 mg/kg/日投与群の雄の C_{max} が雌より高かった．

表 2.6.4.3.4-2　幼若カニクイザルに反復静脈内投与（10 時間持続注入）したときの Day 117 以降の PK パラメータ

用量（mg/kg/日）	性別	t_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-t}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）
1 (雄：N＝6，雌：N＝5*1)	雄	24.0 (n＝1)	443 (n＝1)	NC	NC
	雌	24.0 (n＝2)	533 (n＝2)	NC	NC
3 (雌雄各 N＝4)	雄	24.0 (n＝1)	97.5 (n＝1)	NC	NC
	雌	NC	NC	NC	NC
10 (雄：N＝4*1, *2，雌：N＝4*3, *4)	雄	24.0 (n＝2)	79,000 (n＝2)	NC	NC
	雌	24.0 (n＝2)	140 (n＝2)	189,000 (n＝1)	NC

NC：算出せず
＊1：血漿試料なしの動物を除く
＊2：動物番号 4003 は Day 114 に安楽死させた
＊3：動物番号 4504 は Day 36 に安楽死させた
＊4：動物番号 4505 は Day 59 に死亡した
引用元：4.2.2.2-4（ch14.18 TOX-002）の Appendix 16 の表 2 から一部改変

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　異種移植マウスにおける ch14.18 又は 14.G2a の分布（Mueller 1990）

（添付資料：4.3-3）

8～10 週齢の雌の無胸腺マウスに 2×10^6 個の M21 メラノーマ細胞（GD2 陽性）を皮下注入した．10 日後，この異種移植マウスの側部尾静脈に 3～5 μg［約 0.15～0.25 mg/kg，以下 kg 当たりの投与量算出は米国 FDA･医薬品評価研究センター（CDER）発行のガイダンス（2005 年）に基づく］[5]（74 KBq）の ^{125}I 標識 ch14.18 又は 14.G2a を投与した．ch14.18 又は 14.G2a 投与後，4 時間（各 6 例），24 時間（各 3 例）及び 96 時間（各 3 例）に，血液を採取した．放射能を測定することにより，投与放射能量に対する血液 1 mL あたりの放射能割合（%）を算出した[3]．

^{125}I 標識 ch14.18 又は 14.G2a を投与後 24 及び 96 時間に安楽死させた異種移植マウス（各 3 例／時点）を用いて組織分布を評価した．尾部（投与部位），腫瘍，心臓，皮膚，骨（大腿部），肺，肝臓，脾臓，頸部（甲状腺を含む），腎臓，腸管，筋肉（大腿部）及び胃につ

いて放射能を測定することにより，投与放射能量に対する組織 1 g あたりの放射能割合（%）を算出した．

投与放射能量に対する血液 1 mL あたりの放射能割合（%）は，投与後 4 時間で約 12～13%であり，投与後 96 時間には約 7%まで減少した（表 2.6.4.4.1-1 参照）．この結果より，Mueller らは，この動物で ch14.18 及び 14.G2a は血液中から同様に消失すると報告している．

表 2.6.4.4.1-1 異種移植マウスに ^{125}I 標識抗体を静脈内投与したときの投与放射能量に対する血液 1 mL あたりの放射能割合（平均値±標準偏差）

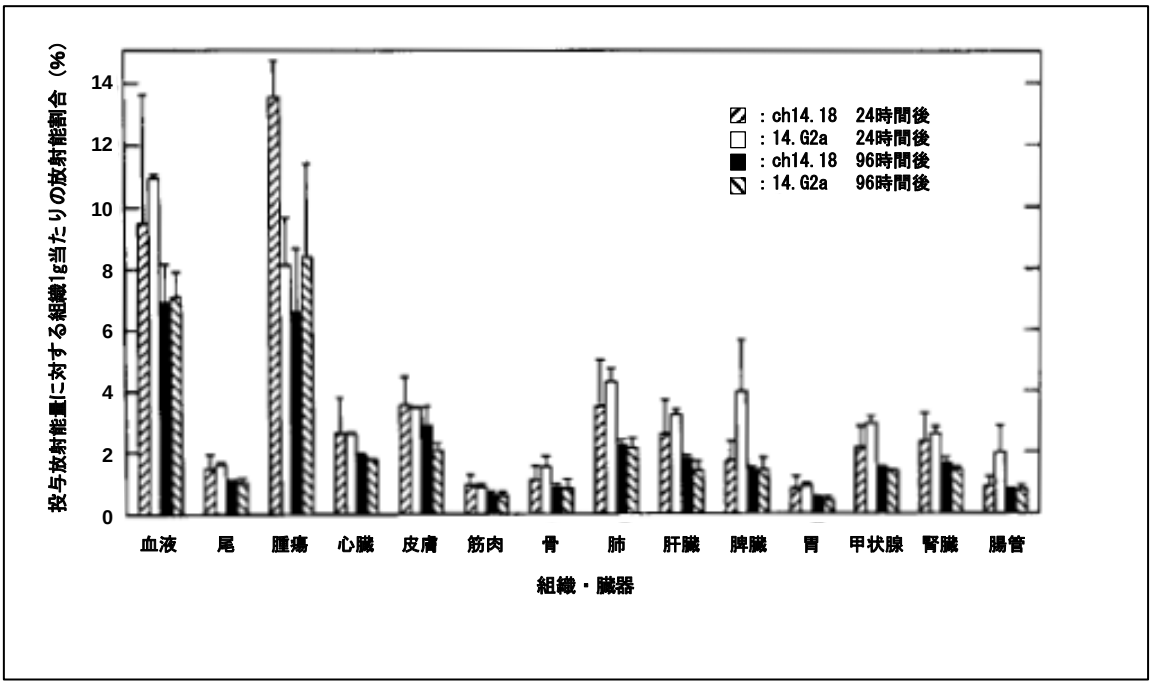
^{125}I 標識抗体投与後の時間*	投与放射能量に対する血液 1 mL あたりの放射能割合（%）	
	ch14.18	14.G2a
4	12.8±3.6	12.0±4.6
24	9.5±4.5	8.1±5.0
96	7.0±1.2	7.1±0.8

＊：各時点で採血した動物数はそれぞれ 6，3 及び 3 例であった．
引用元：4.3-3（Mueller 1990）の表 1 改変

腫瘍における投与放射能量に対する組織 1 g あたりの放射能割合（%）は，^{125}I 標識抗体投与後 24 時間において ch14.18 で 13.5%，14.G2a で 8.2%，投与後 96 時間において ch14.18 で 6.6%，14.G2a で 8.4%であった．全ての組織・臓器（腫瘍を除く）で投与後 24 時間に 1.0～4.2%，96 時間に 0.5～2.5%となり，時間と共に放射能割合の減少が見られた（図 2.6.4.4.1-1 参照）．投与後 24 時間で，他の組織・臓器より，細網内皮系臓器（肺，肝臓及び脾臓）で放射能割合が高かった．Mueller らはこれらの臓器が，血液からの抗原抗体複合体除去に関与している可能性を報告している．投与後 96 時間で腫瘍／肝臓の放射能割合比は，ch14.18 で 3.7，14.G2a で 5.8 であった．

Mueller らはこれらの結果より，この動物で ch14.18 及び 14.G2a の腫瘍標的能に差はないように見えると報告している．

図 2.6.4.4.1-1　異種移植マウスに ^{125}I 標識抗体を静脈内投与したときの投与放射能量に対する組織１g あたりの放射能割合（%）（平均値+標準偏差，N＝3）



引用元：4.3-3（Mueller 1990）の図 2 改変

2.6.4.4.2　ビーグル犬における 14.G2a の消失及び組織分布（Vriesendorp 1997）

（添付資料：4.3-9）

ビーグル犬における ^{111}In 標識 14.G2a の消失及び組織分布が検討された．試験デザインの詳細は 2.6.6.8.2.2 項に記載した [4)]．

ビーグル犬（N＝4）に ^{111}In 標識 14.G2a を 2 mg（55.5 MBq）単回静脈内投与［2 mg 投与群（約 0.2 mg/kg）］（Day 1）又は ^{111}In 標識 14.G2a を 2 mg（55.5 MBq）静脈内投与し，非標識 14.G2a を 5 日間（Day 1～Day 5）（合計 200 mg 投与）に渡って各日 2 時間の持続静脈内投与［202 mg 投与群（約 20.2 mg/kg）］したときの ^{111}In 標識 14.G2a の消失の結果を表 2.6.4.4.2-1 に示した．2 mg 投与群及び 202 mg 投与群の肝臓での ID（%）は，それぞれ 46%又は 53%であったが，それと比較して尿中の ID（%）は低かった（それぞれ 4%及び 7%）．

表 2.6.4.4.2-1　ビーグル犬に ^{111}In 標識 14.G2a を静脈内投与したときの放射能の消失

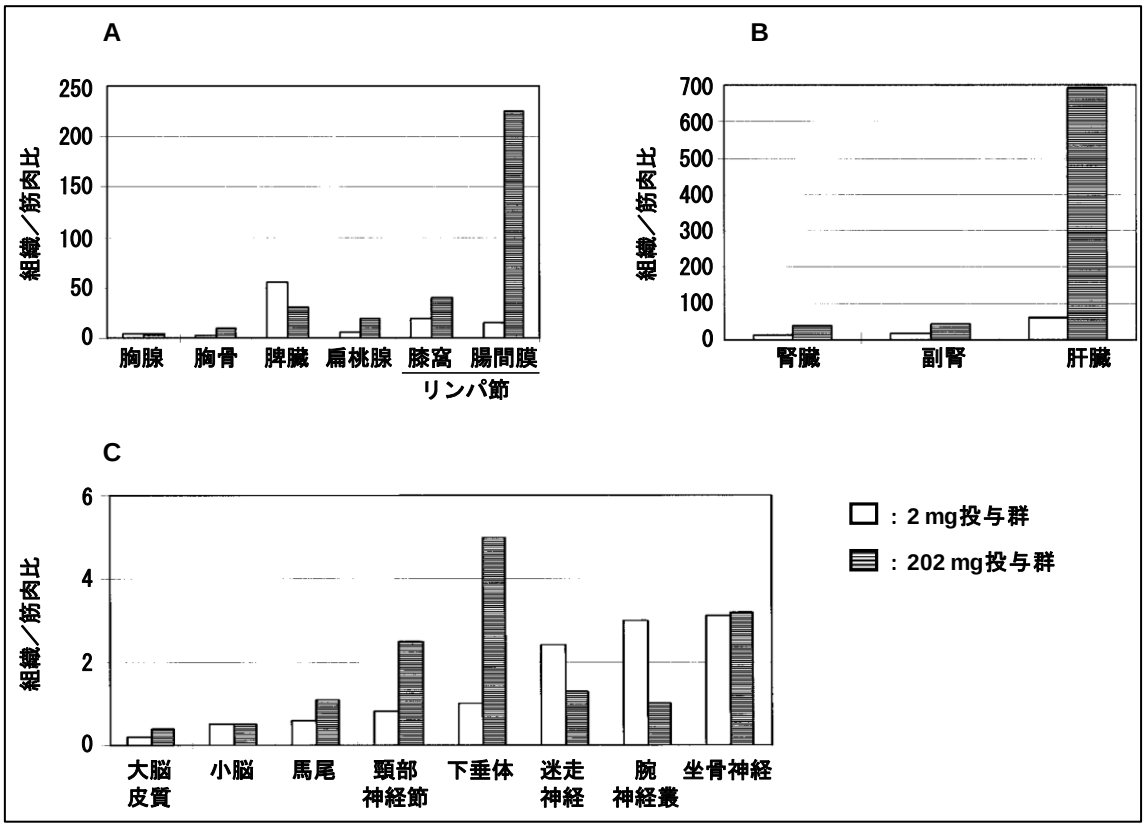
グループ	例数	用量（mg）		血液		肝臓		尿
		^{111}In 標識 14.G2a	非標識 14.G2a	$t_{1/2\alpha}$（h）	$t_{1/2\beta}$（h）	ID（%）	$t_{1/2}$（h）	ID（%）
2 mg 投与群	2	2	0	3	36	46	70	4
202 mg 投与群	2	2	200	3	22	53	58	7

$t_{1/2\alpha}$：α 相半減期，$t_{1/2\beta}$：β 相半減期，ID（%）：投与放射能量に対する放射能の割合
引用元：4.3-9（Vriesendorp 1997）の表 2 改変

ビーグル犬に ^{111}In 標識 14.G2a を静脈内投与したときの放射能の組織取り込み比（組織／筋肉比）を図 2.6.4.4.2-1 に示した．2 mg 投与群と比較して，202 mg 投与群の全てのリンパ

節（腸間膜リンパ節，膝窩リンパ節，扁桃腺など）で，高い 14.G2a の取り込み（組織／筋肉比）が見られた．特に腸間膜リンパ節でその比が高かった．202 mg 投与群の肝臓で特に高い 14.G2a の取り込み（組織／筋肉比）が見られた．CNS 組織（大脳皮質及び小脳）の組織／筋肉比（約 0.3）は，それ以外の組織・臓器での取り込み比と比べ，約 1/10 であった．一方，血液脳関門の存在しない下垂体の取り込み比は 5 であった．Vriesendorp らはこの違いは血液脳関門の存在有無によるものと考えている．末梢神経系（腕神経叢，迷走神経，馬尾神経，坐骨神経及び頸部神経節）の 14.G2a 取り込み（組織／筋肉比）は，CNS 組織に比べて 2～7 倍高かった．

図 2.6.4.4.2-1　ビーグル犬に ^{111}In 標識 14.G2a を静脈内投与したときの Day 7 における放射能の組織分布



2 mg 投与群（ビーグル犬 2 例）には，2 mg（55.5 MBq）の ^{111}In 標識 14.G2a を静脈内投与し，202 mg 投与群（ビーグル犬 2 例）には，2 mg（55.5 MBq）の ^{111}In 標識 14.G2a 投与後，合計 200 mg の非標識 14.G2a を 5 日間に渡って静脈内投与した．放射能の取り込み比（組織／筋肉比）を示した．
引用元：4.3-9（Vriesendorp 1997）の図 2 改変

2.6.4.5　代謝（動物間の比較）

代謝試験は実施していない．他の外来性タンパク質と同様に，ジヌツキシマブの代謝は，最終的に個々の構成アミノ酸への異化であると予測されるため，不要と考える．

2.6.4.6　排泄

排泄試験は実施していない．ジヌツキシマブはタンパク質であり，他のタンパク質同様，推定される消失経路は異化作用を介した低分子ペプチド及び個々のアミノ酸への代謝後に排泄される経路であるため，不要と考える．

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない．

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない．

2.6.4.9 考察及び結論

ジヌツキシマブの薬物動態試験では，カニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験の血漿中濃度測定試験，ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験，幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験並びに幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験の TK 試験において実施した．

雄のカニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験では，Day 1 にプラセボを，Day 3 に 14 mg/kg/日のジヌツキシマブを単回静脈内投与（10 時間持続注入）した．プラセボ投与開始後 10 時間及びジヌツキシマブ投与開始前の血漿中濃度は，全例で BLQ（263 ng/mL 未満）であった．ジヌツキシマブ投与開始後 5 時間の時点で 151,000 ng/mL を超える血漿中濃度が得られ，投与開始後 24 時間まで 145,000 ng/mL 以上の濃度で維持された．

ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験の TK 測定では，雌雄の SD ラットに 5 mg/kg/日，15 mg/kg/日及び 45 mg/kg/日のジヌツキシマブを 4 日間連続静脈内投与（各日 1 時間の持続注入）後 3 日間休薬するサイクルを 4 回繰り返し，回復期間を 6 週間設けた．Day 1（1 サイクル目）における C_0 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ は用量にほぼ比例して増加し，これらの PK パラメータに性差は認められなかった．Day 22（4 サイクル目）における C_0 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ は用量比を上回る増加を示した．1 サイクル目と比較すると，4 サイクル目では，5 mg/kg/日投与群で C_0 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ が著しく減少した．15 mg/kg/日投与群の 4 サイクル目の PK パラメータは，1 サイクル目と比較して雌では僅かに減少し，雄は同程度であった．45 mg/kg/日投与群の雌ではほぼ等しく，雄では 4 サイクル目で僅かに増加した．反復投与に伴う血漿中濃度の減少は，ADA の産生を示唆していると考えられた．

雌雄の幼若カニクイザルを用いた 4 日間投与忍容性試験の TK 測定では，3 mg/kg/日，10 mg/kg/日及び 30 mg/kg/日のジヌツキシマブを 4 日間静脈内投与（各日 10 時間の持続注入）し，回復期間を 24 日間設けた．TK 評価の結果，t_{max} は概して最終投与終了後 0 時間（最終投与開始後 10 時間）であり，$AUC_{0\text{-}48h}$ は用量の増加に伴って増加したが，その増加の割合は用量比を下回った．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48h}$ に性差は認められなかった．

雌雄の幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験の TK 測定では 1 mg/kg/日，3 mg/kg/日及び 10 mg/kg/日のジヌツキシマブを，4 日間連続静脈内投与（各日 10 時間の持続注入）し，24 日間休薬するサイクルを 5 回繰り返し，回復期間を 168 日間設けた．TK 評価の結果，1 サイクル目（Day 5）において，平均血漿中濃度は用量の増加に伴って増加した．概して血漿中濃度に著しい性差は認められなかったが，10 mg/kg/日投与群の Day 57～Day 117 では雌と比較して雄の血漿中濃度が高かった．2 サイクル目（Day 33）以降において投与サイクルを重ねるごとに，全投与群の平均血漿中濃度の減少傾向が認められた．反復投与に伴う血漿中濃度の減少は，ADA の産生を示唆していると考えられた．

雌の異種移植マウスの側部尾静脈に 3～5 μg（74 KBq）の ^{125}I 標識 ch14.18 又は 14.G2a を投与したときの血液（1 mL）中の放射能量は，投与後 4 時間で投与放射能量の約 12～13%であり，投与後 96 時間には約 7%まで減少した [3)]．この結果より，Mueller らは，この動物

で ch14.18 及び 14.G2a は血液中から同様に消失すると報告している．組織（1 g）中の放射能量は，両抗体共に腫瘍中が最も高かった（最大で投与放射能量の 13.5%）．腫瘍以外の組織では，投与後 24 時間に 1.0～4.2%，96 時間に 0.5～2.5%となり，時間と共に放射能割合の減少が見られた．投与後 24 時間で，他の組織・臓器より，細網内皮系臓器（肺，肝臓及び脾臓）で放射能割合が高く，Mueller らは，これらの臓器が血液からの抗原抗体複合体除去に関与している可能性を報告している．投与後 96 時間の腫瘍／肝臓の放射能割合比は，ch14.18 で 3.7，14.G2a で 5.8 であり，Mueller らは，この動物で ch14.18 及び 14.G2a の腫瘍標的能に差はないように見えると報告している [3]．

ビーグル犬に ^{111}In 標識 14.G2a を投与したとき，2 mg 投与群及び 202 mg 投与群の肝臓での ID（%）は 46～53%であったが，それと比較して尿中の ID（%）は低かった（4～7%）[4]．14.G2a の組織取り込み比（組織／筋肉比）は，2 mg 投与群と比較して，202 mg 投与群の全てのリンパ節（腸間膜リンパ節，膝窩リンパ節，扁桃腺など）で高く，特に腸間膜リンパ節で高かった．その他，202 mg 投与群の肝臓で特に高い組織／筋肉比が見られた．CNS 組織（大脳皮質及び小脳）の組織／筋肉比（約 0.3）は，それ以外の組織・臓器での取り込み比と比べ，約 1/10 であった．一方，血液脳関門の存在しない下垂体の取り込み比は 5 であった．Vriesendorp らは，この違いは血液脳関門の存在有無によるものと考えている．末梢神経系（腕神経叢，迷走神経，馬尾神経，坐骨神経及び頸部神経節）の取り込み比は，CNS 組織に比べて 2～7 倍高かった [4]．

2.6.4.10　図表

図表は本文中に含めた．

2.6.4.11　参考文献

1） Mujoo, K., Cheresh, D.A., Yang, H.M. et al. Disialoganglioside GD2 on human neuroblastoma cells: target antigen for monoclonal antibody-mediated cytolysis and suppression of tumor growth. Cancer Res. 1987, 47(4), 1098-1104.

2） Mujoo, K., Kipps, T.J., Yang, H.M. et al. Functional properties and effect on growth suppression of human neuroblastoma tumors by isotype switch variants of monoclonal antiganglioside GD2 antibody 14.18. Cancer Res. 1989, 49(11), 2857-2861.

3） Mueller, B.M., Romerdahl, C.A., Gillies, S.D. et al. Enhancement of antibody-dependent cytotoxicity with a chimeric anti-GD2 antibody. J Immunol. 1990, 144(4), 1382-1386.

4） Vriesendorp, F.J., Quadri, S.M., Flynn, R. E. et al. Preclinical analysis of radiolabeled anti-GD2 immunoglobulin G. Cancer. 1997, 80(12 Suppl), 2642-2649.

5） Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. 2005, 1-27.

目次

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与 4
2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与 5
2.6.5.4.1 ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験（次頁に続く） 5
2.6.5.4.2 幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験（次頁に続く） 7
2.6.5.4.3 幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験（次頁に続く） 9
2.6.5.5 薬物動態試験： 分布 12
2.6.5.6 薬物動態試験： タンパク結合 13
2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験 13
2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験 13
2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo* 13
2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro* 13
2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路 13
2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害 13
2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄 13
2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 14
2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用 14
2.6.5.16 薬物動態試験： その他 14

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表

被験物質：ジヌツキシマブ，ch14.18*1 又は 14.G2a*1

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
吸収：単回投与					
カニクイザルにおける心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験の血漿中濃度測定試験*2	カニクイザル	静脈内	[redacted] 日本）	[redacted]354-006	4.2.2.2-1
吸収：反復投与					
ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験*2	SD ラット	静脈内	[redacted] 日本）	[redacted]354-003*3	4.2.2.2-2
幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験*2	幼若カニクイザル	静脈内	[redacted]（加国）	ch14.18 TOX-001*4	4.2.2.2-3
幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験*2	幼若カニクイザル	静脈内	[redacted]（加国）	ch14.18 TOX-002*3	4.2.2.2-4
分布					
異種移植マウスにおける ch14.18 又は 14.G2a の分布*5	athymic (nu/nu)マウス	静脈内	NA	Mueller 1990	4.3-3
ビーグル犬における 14.G2a の消失及び組織分布*6	ビーグル犬	静脈内	NA	Vriesendorp 1997	4.3-9
代謝					
ND					
排泄					
ND					
薬物動態学的薬物相互作用					
ND					
その他					
ND					

NA：該当せず，[redacted]，ND：実施せず
＊1：^{125}I 又は ^{111}In 標識体を含む，＊2：ジヌツキシマブを投与，＊3：GLP 適用試験，
＊4：血漿中濃度測定試験［[redacted] 社（米国）実施］のみ GLP 適用試験，＊5：^{125}I 標識 ch14.18 又は ^{125}I 標識 14.G2a を投与，＊6：^{111}In 標識 14.G2a を投与

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：ジヌツキシマブ

動物種	SD ラット	カニクイザル	カニクイザル
測定対象	ジヌツキシマブ	ジヌツキシマブ	ジヌツキシマブ
マトリックス	血漿（ヘパリンナトリウム処理）	血漿（ヘパリンナトリウム処理）	血漿（K_2-EDTA 処理）
分析方法	ELISA	電気化学発光法	電気化学発光法
定量下限値（LLOQ）	25.000 ng/mL*1	0.500 ng/mL*2	8.00 ng/mL*2
定量上限値（ULOQ）	1,200.000 ng/mL*1	100 ng/mL*2	195 ng/mL*2
検量線範囲	25～1,200 ng/mL*1	0.101～120 ng/mL*2	7.45～200 ng/mL*2
分析単位内*3：　真度（%）	−2.9～16.6*4（−20.5～17.4）	NA	−18.1～13.0（−21.6～14.1）
精度（%）	1.0～13.8（5.1～15.4）	NA	1.7～6.2（1.6～8.3）
分析単位間*3：　真度（%）	0.5～14.0（−12.0～11.2）	−2.4～11.4（2.1～14.3）	−7.8～2.0（−11.0～0.7）
精度（%）	7.5～10.9（11.2～12.4）	3.0～6.8（2.5～6.7）	6.7～8.7（7.0～14.4）
希釈直線性	16～2,048 倍希釈	2～16 倍希釈	10～4,000 倍希釈
安定性：　凍結融解	5 サイクル	NA	4 サイクル
短期保存	室温：24 時間，2～8℃：46 時間	NA	室温：4 時間，約 2～8℃：20 時間
長期保存	−80～−60℃：204 日間	NA	−80±15℃：12 ヵ月間
試験番号	8265-980	[redacted]-070-041	[redacted]-070-073*5
記載箇所	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2	4.2.2.1-3

NA：該当せず
＊1：血漿中濃度として
＊2：希釈処理後の最終濃度として
＊3：（ ）内の値は，LLOQ 及び ULOQ での結果
＊4：高濃度 QC 試料（1 測定で 3 回繰り返し分析）に関して，6 回測定中 2 回において真度が許容範囲（20%以内）を超えた（22.3%及び 24.1%）
＊5：GLP 適用試験

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与

被験物質：ジヌツキシマブ

試験番号：[redacted]354-006　CTD における記載箇所：4.2.2.2-1

動物種		カニクイザル		
性別／動物数		雄／3 例		
給餌		非絶食		
溶媒／投与形態		製剤／溶液*		
投与方法		静脈内（単回，10 時間持続注入），Day 1：プラセボ，Day 3：被験物質		
用量（mg/kg/日）		プラセボ：0，被験物質：14		
試料		血漿（ヘパリンナトリウム処理）， プラセボ：Day 1 投与開始後 10 時間， 被験物質：Day 3 投与開始前，投与開始後 5，10 及び 24 時間		
定量物質		ジヌツキシマブ		
定量法		電気化学発光法		
PK パラメータ［血漿中濃度（ng/mL）］		動物番号		
		1	2	3
Day 1（プラセボ）	投与開始後 10 時間	BLQ	BLQ	BLQ
Day 3（被験物質）	投与開始前	BLQ	BLQ	BLQ
	投与開始後 5 時間	＞190,000	151,526	178,113
	投与開始後 10 時間	＞190,000	＞190,000	＞190,000
	投与開始後 24 時間	＞190,000	146,426	145,007

BLQ：LLOQ（263 ng/mL）未満

＊：20 mmol/L ヒスチジン，150 mmol/L 塩化ナトリウム，0.05%ポリソルベート 20，pH 6.8

2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与

2.6.5.4.1 ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験（次頁に続く）

被験物質：ジヌツキシマブ

試験番号：[redacted]354-003　CTD における記載箇所：4.2.2.2-2

動物種	SD ラット
性別／動物数	雌雄／各 8 例／群*1（採血：4 例／時点／群）
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	製剤／溶液*2
投与方法	静脈内，（4 日間連続，各日 1 時間持続注入，3 日間休薬）×4 サイクル
用量（mg/kg/日）	0，5，15，45
試料	血漿（ヘパリンナトリウム処理）， Day 1（1 サイクル目），Day 22（4 サイクル目）：投与開始前，投与終了後 5 分，1，2 及び 4 時間， Day 5，Day 6，Day 7，Day 8，Day 15，Day 26，Day 27，Day 28：投与開始（時間）前， 回復期間：7 ポイント（Day 1～Day 42）
定量物質	ジヌツキシマブ
定量法	ELISA

＊1：Day 22 に 5 mg/kg/日投与群の雄 1 例が技術的な採血ミスにより死亡
＊2：20 mmol/L ヒスチジン，150 mmol/L 塩化ナトリウム，0.05%ポリソルベート 20，pH 6.8

2.6.5.4.1 ラットにおける 28 日間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ジヌツキシマブ

試験番号：[redacted]354-003　CTD における記載箇所：4.2.2.2-2

PK パラメータ*1							
用量（mg/kg/日）	性別	C_0*2（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}4h}$*3（ng･h/mL）		$t_{1/2}$*4（h）	$AUC_{24h\text{-}inf}$*5（ng･h/mL）
		Day 1	Day 22	Day 1	Day 22	Day 25	Day 25
0	雄	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	雌	NC	NC	NC	NC	NC	NC
5	雄*6	98,000	1,690	358,000	12,500	NC	NC
	雌	179,000	36,300	307,000	33,200	NC	NC
15	雄	295,000	324,000	930,000	889,000	70.1	15,000,000
	雌	318,000	171,000	939,000	418,000	70.2	1,390,000
45	雄	774,000	1,550,000	2,800,000	5,440,000	98.2	159,000,000
	雌	1,020,000	1,120,000	2,950,000	3,640,000	132	153,000,000

NC：算出せず
＊1：各時点の平均血漿中濃度（N＝4）より算出
＊2：投与終了時の値
＊3：投与終了時から投与終了後 4 時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積
＊4：4 サイクル目最終（Day 25）投与終了後の終末相の値
＊5：4 サイクル目最終（Day 25）投与終了後 24 時間から無限時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積
＊6：Day 22 に，雄 1 例が技術的な採血ミスにより死亡

2.6.5.4.2　幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験（次頁に続く）

被験物質：ジヌツキシマブ

試験番号：ch14.18 TOX-001　CTD における記載箇所：4.2.2.2-3

動物種	幼若カニクイザル
性別／動物数	雌雄／各 3 例／群
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	製剤／溶液*
投与方法	静脈内（4 日間連続又はカテーテル回復術のため 1 日休薬した動物については 5 日間のうちの 4 日間，各日 10 時間持続注入）
用量（mg/kg/日）	3，10，30
試料	血漿（K_2-EDTA 処理）， 初回（Day 1）投与開始前，最終（4 回目）投与開始前，最終投与終了後 0，8 及び 24 時間，最終投与開始後 2 日（以上 N＝3／群），最終投与開始後 6，10，17 及び 24 日（以上 N＝2／群）
定量物質	ジヌツキシマブ
定量法	電気化学発光法

＊：20 mmol/L ヒスチジン，150 mmol/L 塩化ナトリウム，0.05%ポリソルベート 20，pH 6.8

2.6.5.4.2 幼若カニクイザルにおける 4 日間投与忍容性試験（続き）

被験物質：ジヌツキシマブ

試験番号：ch14.18 TOX-001　CTD における記載箇所：4.2.2.2-3

PK パラメータ*1（平均値±標準偏差，N＝3）

用量 (mg/kg/日)	性別	t_{max}(h)	C_{max} (ng/mL)	C_{max} 比 (用量間比)	C_{max} 比 (雌／雄)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (ng･h/mL)	$AUC_{0\text{-}48h}$ 比 (用量間比)	$AUC_{0\text{-}48h}$ 比 (雌／雄)	$AUC_{0\text{-}t}$*2 (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL(mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
3	雄*3	10.4 ±0.644	127,000 ±37,300	NA	1.12	3,940,000 ±1,010,000	NA	1.29	5,640,000 ±666,000	28.2 (n＝2)	1.47 (n＝2)	64.2 (n＝2)
	雌*4	11.3 ±0.00981	142,000 ±29,900	NA		5,090,000 ±1,010,000	NA		7,690,000 ±1,550,000	45.5 (n＝2)	1.15 (n＝2)	77.4 (n＝2)
10	雄*5	10.0 ±0.00	260,000 ±47,000	2.05*6	1.13	8,560,000 ±1,250,000	2.17*6	1.02	14,700,000 ±4,910,000	52.8 (n＝2)	2.04 (n＝2)	157 (n＝2)
	雌*7	10.6 ±0.497	295,000 ±108,000	2.08*6		8,730,000 ±3,690,000	1.72*6		14,400,000 ±9,460,000	389 (n＝2)	1.59 (n＝2)	1,040 (n＝2)
30	雄*8	12.7 ±4.62*9	667,000 ±109,000*9	2.56*10	0.914	18,300,000 ±4,510,000	2.14*10	0.857	29,500,000 ±15,400,000	146 ±188*8	2.70 ±0.297	566 ±742
	雌*11	10.4 ±0.0438	610,000 ±105,000	2.07*10		15,700,000 ±3,710,000	1.80*10		20,800,000 ±1,470,000	31.6*11 (n＝2)	3.05 (n＝2)	155 (n＝2)

NA：実施せず

＊1：最終投与開始時を時間 0 として算出

＊2：最終投与開始時から，最終的に血漿中濃度が定量可能な時間（t）までの AUC

＊3：動物番号 2103 は最終投与開始後 2 日まで採取した．

＊4：動物番号 2601 は最終投与開始後 2 日まで採取した．

＊5：動物番号 3003 は最終投与開始後 2 日まで採取した．

＊6：3 mg/kg/日投与群に対するパラメータの比（用量比：3.33）

＊7：動物番号 3501 は最終投与開始後 2 日まで採取した．

＊8：動物番号 4102 は最終投与開始後 2 日まで採取した．

＊9：動物番号 4003 は最終投与終了後 0 時間を欠測とした（定量限界を超えていたため）．

＊10：10 mg/kg/日投与群に対するパラメータの比（用量比：3）

＊11：動物番号 4501 は最終投与開始後 2 日まで採取した．

2.6.5.4.3　幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験（次頁に続く）

被験物質：ジヌツキシマブ

試験番号：ch14.18 TOX-002　CTD における記載箇所：4.2.2.2-4

動物種	幼若カニクイザル
性別／動物数	雌雄／各 6 例／群（3 mg/kg/日のみ雌雄各 4 例）
給餌	非絶食
溶媒／投与形態	製剤／溶液*
投与方法	静脈内，（4 日間連続，各日 10 時間持続注入，24 日間休薬）×5 サイクル
用量（mg/kg/日）	0，1，3，10
試料	血漿（K_2-EDTA 処理）， 各サイクル初回投与開始前：Day 1（1 サイクル目），Day 29（2 サイクル目），Day 57（3 サイクル目），Day 85（4 サイクル目），Day 113（5 サイクル目）， 各サイクル最終投与開始後 24 時間：Day 5（1 サイクル目），Day 33（2 サイクル目），Day 61（3 サイクル目），Day 89（4 サイクル目），Day 117（5 サイクル目）， 最終（Day 116）投与開始後 8 日（Day 124）～191 日（Day 307）：計 12 ポイント
定量物質	ジヌツキシマブ
定量法	電気化学発光法

＊：20 mmol/L ヒスチジン，150 mmol/L 塩化ナトリウム，0.05%ポリソルベート 20，pH 6.8

2.6.5.4.3　幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ジヌツキシマブ

試験番号：ch14.18 TOX-002　CTD における記載箇所：4.2.2.2-4

PK パラメータ（各サイクル投与開始前及び最終投与開始後 24 時間の血漿中濃度：ng/mL，平均値±標準偏差）

投与サイクル	採血日	0 mg/kg/日投与群 (N＝6)		1 mg/kg/日投与群 (N＝6)		3 mg/kg/日投与群 (N＝4)		10 mg/kg/日投与群 (N＝6)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	Day 1	34.2±76.5 (n＝5[*1])	35.3±86.5	20.2±49.5	86.6±212	0.00 (n＝2[*2, *3])	0.00±0.00	22.8±56.0	0.00±0.00
	Day 5	17.1±38.3 (n＝5[*2])	64.5±158	34,200±10,100	20,100±11,000	101,000±52,600	139,000±21,700	380,000±109,000	312,000±79,500
2	Day 29	0.00±0.00 (n＝5[*4])	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00 (n＝5[*2])	27.8±48.1 (n＝3[*2])	53.5±92.6 (n＝3[*2])	152±373	161±361 (n＝5[*2])
	Day 33	0.00±0.00 (n＝4[*2, *4])	0.00±0.00 (n＝5[*2])	2,160±5,030	3,240±4,930	3,250±6,080	3,250±3,810	173,000±109,000	128,000±123,000
3	Day 57	27.5±55.0 (n＝4[*2, *4])	0.00±0.00 (n＝5[*2])	23.6±57.9	32.1±71.8 (n＝5[*5])	0.00±0.00	0.00±0.00 (n＝3[*2])	163±399	0.00±0.00 (n＝4[*2, *6])
	Day 61	0.00±0.00 (n＝4[*2, *4])	0.00±0.00 (n＝5[*2])	1,690±4,130	2,790±6,020 (n＝5[*2])	39.6±79.3	48.4±96.9	80,000±54,700	112±224 (n＝4[*6, *7])
4	Day 85	0.00±0.00 (n＝5[*4])	0.00±0.00	0.00±0.00 (n＝5[*2])	0.00±0.00	0.00±0.00 (n＝3[*2])	0.00 (n＝2[*2])	138±337	0.00±0.00 (n＝3[*2, *6, *7])
	Day 89	0.00±0.00 (n＝5[*4])	17.7±43.3	988±2,420	5,260±8,430	57.2±114	331±409 (n＝3[*2])	80,600±83,900	124±247 (n＝4[*6, *7])
5	Day 113	0.00±0.00 (n＝5[*4])	0.00±0.00 (n＝5[*2])	0.00±0.00	0.00±0.00	82.4±143 (n＝3[*8])	0.00 (n＝1[*2])	0.00±0.00 (n＝5[*2])	91.2 (n＝2[*2, *6, *7])
	Day 117	0.00±0.00 (n＝5[*4])	15.6±38.3	73.9±181	213±298 (n＝5[*9])	32.5±56.3 (n＝3[*2])	0.00 (n＝2[*2])	39,500±45,800 (n＝4[*9, *10])	70.1±83.8 (n＝4[*6, *7])

LLOQ（希釈処理後の最終濃度：8.0 ng/mL）未満の値は 0 として算出

＊1：動物番号 1103 では採取せず（Day 4 に動物番号 1003 と交換したため），＊2：変動係数（CV）が高く，濃度が＜3×LLOQ であったため報告されなかった動物を除く，＊3：動物番号 3101 では採取せず（Day 1 に動物番号 3001 と交換したため），＊4：動物番号 1004 は Day 27 に安楽死させた，＊5：技術的なミスにより採取されなかった動物を除く，＊6：動物番号 4504 は Day 36 に安楽死させた，＊7：動物番号 4505 は Day 59 に死亡した，＊8：動物の体調により採取されなかった動物を除く，＊9：血漿試料なしの動物を除く，＊10：動物番号 4003 は Day 114 に安楽死させた

2.6.5.4.3 幼若カニクイザルにおける 5 ヵ月間反復投与毒性試験（続き）

被験物質：ジヌツキシマブ

試験番号：ch14.18 TOX-002 CTD における記載箇所：4.2.2.2-4

Day 117以降のPKパラメータ					
用量 （mg/kg/日）	性別	t_{max} （h）	C_{max} （ng/mL）	AUC_{0-t} （ng･h/mL）	$t_{1/2}$ (h)
1 (雄：N＝6，雌：N＝5*1)	雄	24.0 (n＝1)	443 (n＝1)	NC	NC
	雌	24.0 (n＝2)	533 (n＝2)	NC	NC
3 (雌雄各 N＝4)	雄	24.0 (n＝1)	97.5 (n＝1)	NC	NC
	雌	NC	NC	NC	NC
10 (雄：N＝4*1, *2，雌：N＝4*3, *4)	雄	24.0 (n＝2)	79,000 (n＝2)	NC	NC
	雌	24.0 (n＝2)	140 (n＝2)	189,000 (n＝1)	NC

NC：算出せず
＊1：血漿試料なしの動物を除く
＊2：動物番号 4003 は Day 114 に安楽死させた
＊3：動物番号 4504 は Day 36 に安楽死させた
＊4：動物番号 4505 は Day 59 に死亡した

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布

被験物質：ch14.18 又は 14.G2a

試験の種類	試験系	投与方法	用量	性別及び動物数／群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
異種移植マウスにおける ch14.18 又は 14.G2a の分布*1	athymic (nu/nu) マウス	静脈内	3～5 μg（74 KBq）	雌 3～6 例／時点／群	投与放射能量に対する血液 1 mL あたりの放射能割合（%）は，^{125}I 標識抗体投与後 4 時間で約 12～13%であり，投与後 96 時間には約 7%まで減少した．腫瘍における投与放射能量に対する組織 1 g あたりの放射能割合（%）は，^{125}I 標識抗体投与後 24 時間において ch14.18 で 13.5%，14.G2a で 8.2%，投与後 96 時間において ch14.18 で 6.6%，14.G2a で 8.4%であった．全ての組織・臓器（腫瘍を除く）で投与後 24 時間に 1.0～4.2%，96 時間に 0.5～2.5%となり，時間と共に放射能割合の減少が見られた．投与後 24 時間で，他の組織・臓器より，細網内皮系臓器（肺，肝臓及び脾臓）で放射能割合が高かった．投与後 96 時間で腫瘍／肝臓の放射能割合比は，ch14.18 で 3.7，14.G2a で 5.8 であった．	非適	Mueller 1990
ビーグル犬における 14.G2a の消失及び組織分布*2	ビーグル犬	静脈内	2 mg（55.5 MBq）標識体単回投与， 又は 2 mg（55.5 MBq）標識体（Day 1）＋合計 200 mg の非標識体（Day 1～Day 5，各日 2 時間持続注入）	NA 2 例／群	2 mg 投与群（標識体単回投与）及び 202 mg 投与群［標識体 2 mg を静脈内投与し，非標識体を 5 日間で反復静脈内投与（合計 200 mg 投与）］の肝臓での ID（%）は，それぞれ 46%及び 53%であったが，それと比較して尿中の ID（%）は低かった（それぞれ 4%及び 7%）．2 mg 投与群と比較して，202 mg 投与群の全てのリンパ節（腸間膜リンパ節，膝窩リンパ節，扁桃腺など）で，高い 14.G2a の取り込み（組織／筋肉比）が見られた．特に腸間膜リンパ節でその比が高かった．202 mg 投与群の肝臓で特に高い 14.G2a の取り込み（組織／筋肉比）が見られた．CNS 組織（大脳皮質及び小脳）の組織／筋肉比（約 0.3）は，それ以外の組織・臓器での取り込み比と比べ，約 1/10 であった．血液脳関門の存在しない下垂体の取り込み比は 5 であった．末梢神経系（腕神経叢，迷走神経，馬尾神経，坐骨神経及び頸部神経節）の 14.G2a 取り込み（組織／筋肉比）は，CNS 組織に比べて 2～7 倍高かった．	非適	Vriesendorp 1997

NA：該当せず
＊1：^{125}I 標識 ch14.18 又は ^{125}I 標識 14.G2a を投与
＊2：^{111}In 標識 14.G2a を投与

2.6.5.6　薬物動態試験：　タンパク結合

実施していない.

2.6.5.7　薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験

実施していない.

2.6.5.8　薬物動態試験：　その他の分布試験

実施していない.

2.6.5.9　薬物動態試験：　代謝：*In Vivo*

実施していない.

2.6.5.10　薬物動態試験：　代謝：*In Vitro*

実施していない.

2.6.5.11　薬物動態試験：　推定代謝経路

実施していない.

2.6.5.12　薬物動態試験：　薬物代謝酵素の誘導／阻害

実施していない.

2.6.5.13　薬物動態試験：　排泄

実施していない.

2.6.5.14　薬物動態試験：　排泄：胆汁中

実施していない.

2.6.5.15　薬物動態試験：　薬物相互作用

実施していない.

2.6.5.16　薬物動態試験：　その他

実施していない.