サノフィ株式会社

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

CTD 第二部 ― 非臨床概要

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Date: [redacted]年[redacted]月[redacted]日　　Total number of pages: 45

目　　次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1

略号と用語の定義 7

1　まとめ 9

2　分析法 13

2.1　AVAL 活性の測定 13

2.2　ALGLU 活性の測定 14

2.3　血清中の抗 AVAL 抗体の測定 14

2.4　血清中の抗 ALGLU 抗体の測定 15

2.5　薬物動態解析 15

3　薬物動態パラメータ 16

4　吸収及びバイオアベイラビリティ 19

4.1　単回投与薬物動態試験 19

4.1.1　GAAKO マウスに AVAL 及び ALGLU を単回静脈内投与したときの薬物動態（■-2344 及び ■-00813 試験） 19

4.1.2　GAAKO マウスにシアル酸含量が異なる ALGLU から製造した AVAL を単回静脈内ボーラス投与したときの薬物動態（■-00540 試験） 21

4.2　反復投与薬物動態試験 23

4.2.1　CD-1 マウスに AVAL を週 1 回静脈内投与した 28 日間予備毒性試験を支持するためのトキシコキネティクス評価（■-00183 試験） 23

4.2.2　幼若マウスを用いた 9 週間静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（JUV0033 試験） 26

4.2.3 カニクイザルにおける AVAL のトキシコキネティクス試験（1213-004 及び 0658-11097 試験） 28

4.2.4 不純物 T *含量の異なる AVAL を用いたカニクイザル 13 週間静脈内投与毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 4 週間回復性試験（TXC1530 試験） 32

5 分布 35

5.1 GAAKO マウスに AVAL 及び ALGLU を単回静脈内ボーラス投与したときの組織分布（■-00818 試験） 35

5.2 GAAKO マウスに AVAL を単回又は反復静脈内投与したときの組織分布（■-3559 試験） 37

6 代謝 40

7 消失及び排泄 41

8 薬物動態学的薬物相互作用 42

9 その他の薬物動態試験 43

10 考察及び結論 44

＊新薬承認情報提供時に置換

表 目 次

表 1 - PK 試験及び組織分布試験の概要 10

表 2 - AVAL の非臨床 PK 試験及び TK 試験で使用した原料の供給源及び溶媒 11

表 3 - 検討した各生体試料中の AVAL 及び ALGLU の LLOQ 値 14

表 4 - GAAKO マウス及び CD-1 マウスに AVAL を単回静脈内投与したときの血清中 PK パラメータ （平均値 ± SD） 16

表 5 - CD-1 マウスに AVAL を反復静脈内投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD） 17

表 6 - カニクイザルに AVAL を反復静脈内投与したときの TK パラメータ（平均値 ± SD） 18

表 7 - 試験デザイン（■-2344 及び ■-00813 試験） 19

表 8 - GAAKO マウスに用量 20 mg/kg の AVAL 及び ALGLU を単回静脈内投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）（■-2344 試験及び ■-00813 試験） 21

表 9 - 試験デザイン（■-00540 試験） 22

表 10 - GAAKO マウスに用量 20 mg/kg の AVAL を単回静脈内投与したときの PK パラメータ （平均値 ± SD）（■-00540 試験） 23

表 11 - 試験デザイン（■-00183 試験） 24

表 12 - CD-1 マウスに用量 4、40 又は 120 mg/kg の AVAL を静脈内投与したときの初回投与後及び 4 回目投与後の TK パラメータ（平均値 ± SD）（■-00183 試験） 26

表 13 - 試験デザイン（JUV0033 試験 ） 27

表 14 - 幼若マウスに用量 20、50 又は 100 mg/kg の AVAL を生後 77 日まで静脈内投与したときの TK パラメータ（平均値）（JUV0033 試験） 28

表 15 - 試験デザイン（1213-004 及び 0658-11097 試験） 29

表 16 - 試験デザイン（TXC1530 試験） 32

表 17 - カニクイザルに不純物 T *(3、6 及び 12.55 mg/kg）を添加した AVAL を 50 mg/kg の用量で持続静注したときの 1 及び 85 日目の AVAL の TK パラメータ（TXC1530 試験） 33

表 18 - 試験デザイン（■-00818 試験） 35

表 19 - AVAL 又は ALGLU を単回投与したときの選択組織における分布割合 （対投与量%、平均値 ± SD）（■-00818 試験） 37

＊新薬承認情報提供時に置換

表 20 - 試験デザイン（[redacted]-3559 試験） 38

図 目 次

図 1 - GAAKO マウスに用量 20 mg/kg の AVAL 及び ALGLU を単回静脈内ボーラス投与したときの 血清中濃度（平均値 ± SD）（■-00813 試験） 20

図 2 - GAAKO マウスに用量 20 mg/kg の AVAL を単回静脈内投与したときの血清中濃度（平均値 ± SD）（■-00540 試験） 22

図 3 - CD-1 マウスに用量 4、40 又は 120 mg/kg の AVAL を静脈内投与したときの初回投与後 （塗りつぶし／実線）及び 4 回目投与後（白抜き／点線）の血清中濃度（平均値 ± SD） （■-00183 試験） ... 25

図 4 - カニクイザルに用量 4、40 又は 120 mg/kg の AVAL を初回投与後（塗りつぶし／実線）及び 4 回目投与後（白抜き／点線）の血清中濃度（平均値 ± SD）（1213-004 試験） 30

図 5 - カニクイザルに用量 50 又は 200 mg/kg の AVAL を初回投与、7 回目投与及び 13 回目投与後の 血清中濃度（平均値 ± SD）（0658-11097 試験） 31

図 6 - AVAL 又は ALGLU を単回投与したときの組織中濃度（■-00818 試験） 36

図 7 - 用量 50 mg/kg の AVAL（neoGAA）を単回又は反復静脈内投与したときの骨髄中濃度 （平均値 ± SD）（■-3559 試験） 38

略号と用語の定義

ALGLU	アルグルコシダーゼ アルファ（Alglucosidase alfa）
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積（Area under the serum concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}inf}$	投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積（Area under the serum concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity）
AVAL	Avalglucosidase alfa
BDL	検出限界未満（Below detectable limits）
CL	全身クリアランス（Total clearance）
C_{max}	最高血清中濃度（Maximum serum concentration）
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法（Enzyme linked immunosorbent assay）
F	雌（Female）
GAAKO	酸性 α-グルコシダーゼノックアウト（Acid alpha glucosidase knock out）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
HRP	ホースラディッシュペルオキシダーゼ（Horseradish peroxidase）
h	時間（Hour）
kg	キログラム（Kilogram）
LLOQ	定量下限（Lower limit of quantitation）
4-MUG	4-メチルウンベリフェロン-α-D-グリコピラノシド（4-methylumbelliferone-α-D-glycopyranoside）
M	雄（Male）
mg	ミリグラム（Milligram）
min	分（Minute）
mL	ミリリットル（Milliliter）
MMN	マウス小核（Mouse micronucleus）
µg	マイクログラム（Microgram）
N/C	計算せず（Not calculated）
N/D	測定せず（Not determined）
ng	ナノグラム（Nanogram）
OD	吸光度（Optical density）
PK	薬物動態（Pharmacokinetics）
PND	生後日（Postnatal Day）
PSCP	プレート固有のカットポイント（Plate-specific cut point）
rhGAA	遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ（Recombinant human acid α-glucosidase）

$t_{1/2}$	消失半減期（Elimination half-life）
TK	トキシコキネティクス（Toxicokinetics）
t_{max}	最高血清中濃度到達時間（Time to maximal serum concentration）
TMB	テトラメチルベンジジン（Tetramethylbenzidine）
Vd	見かけの分布容積（Apparent volume of distribution）
V_z	最終相の傾き（λz）を用いて算出した最終相の分布容積（Volume of distribution in the terminal phase calculated using the terminal slope (Lambda z)）

1 まとめ

マウス及びサルにおける avalglucosidase alfa（以下、AVAL）の薬物動態（PK）及び組織分布の特性を評価するため、複数の試験を実施した。薬理試験で用いたポンペ病（以下、糖原病Ⅱ型）の動物モデルである GAAKO マウス（Module 2.6.2 [1.2 項]）を用いて、AVAL の PK 及び組織分布試験を実施した。AVAL の毒性評価を支持するため、CD-1 マウス及びカニクイザルを用いた PK 試験も実施した。一部の試験報告書では、AVAL を SAM6 又は neoGAA と記載しているが、一貫性を保つため、本文書を通して AVAL と記載する。

GAAKO マウスを用いて複数の単回投与試験を実施し、AVAL の PK 及び組織分布を評価した（Module [4.2.2.2-1] ■-2344 試験、Module [4.2.2.2-2] ■-00813 試験、Module [4.2.2.2-3] ■-00540 試験及び Module [4.2.2.3-1] ■-00818 試験）。CD-1 マウスを用いた AVAL の反復投与 PK 試験も実施した（Module [4.2.3.2-2] ■-00183 試験）。CD-1 マウス（Module [4.2.3.5.4-1] JUV0033 試験）及びカニクイザル（Module [4.2.3.2-3] 1213-004 試験）に反復投与したときのトキシコキネティクス（TK）評価は、週 1 回、4 週間投与時に実施した。カニクイザルを用いた追加の反復投与試験では、隔週で 1、7 及び 13 回投与時（Module [4.2.3.7.6-2] TXC1530 試験）又は隔週で 1 及び 13 回投与時（Module [4.2.3.2-4] 0658-11097 試験）に実施した。GAAKO マウスに AVAL を投与したときの骨髄への曝露を確認するため、追加の組織分布試験を実施した（Module [4.2.2.3-2] ■-3559 試験）。この試験は、Module 2.6.6 [4.1 項]に記載されている遺伝毒性評価を支持するために実施した。表 1 の概要に示すように、これらの試験で評価した AVAL の用量は 4、20、40、50、120 及び 200 mg/kg であった。AVAL は糖原病Ⅱ型を治療するための第二世代の酵素製剤として開発中であることから、ここで解説する試験の多くで、比較対照薬としてアルグルコシダーゼ アルファ (以下、ALGLU）を使用した。GLP 適用状況を含めて、PK 試験及び組織分布試験の概要を表 1 に示す。GLP に従って実施しなかった試験は、試験実施施設の社内作業手順書に従って実施した。試験結果の信頼性及び解釈に影響を及ぼすような予期せぬ状況は発生しなかった。

上記試験では、種々の製造規模及び溶媒の AVAL を使用した。これらの概要を各 AVAL ロットの製造に使用したグリカンの供給源とともに表 2 に示す。

表 1 - PK 試験及び組織分布試験の概要

試験の種類	動物種	GLP	投与経路	投与（mg/kg）	試験番号
単回投与時の PK	GAAKO マウス	非適用	ボーラス静注	20 mg/kg	■-2344
単回投与時の PK	GAAKO マウス	非適用	ボーラス静注	20 mg/kg	■-00813
単回投与時の PK	GAAKO マウス	非適用	ボーラス静注	20 mg/kg	■-00540
単回投与時の組織分布	GAAKO マウス	非適用	ボーラス静注	20 mg/kg	■-00818
反復投与時の PK	CD-1 マウス	非適用	ボーラス静注	4, 40, 120 mg/kg 週 1 回	■-00183 [a]
反復投与時の TK	CD-1 マウス	適用	ボーラス静注	20, 50, 100 mg/kg 隔週	JUV0033 [a]
反復投与時の TK	カニクイザル	非適用	持続静注	4, 40, 120 mg/kg 週 1 回	1213-004 [a]
反復投与時の TK	カニクイザル	適用	持続静注	50, 200 mg/kg 隔週	0658-11097 [a]
反復投与時の TK	カニクイザル	適用	持続静注	50 mg/kg 隔週	TXC1530 [a]
反復投与時の組織分布	GAAKO マウス	非適用	ボーラス静注	50 mg/kg 4 時間ごと	■-3559 [a]

略語：GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、GAAKO＝酸性 α-グルコシダーゼノックアウト
a 反復投与毒性試験の一部として、反復投与時の TK を評価した。

表 2 - AVAL の非臨床 PK 試験及び TK 試験で使用した原料の供給源及び溶媒

試験番号	試験の種類	AVAL のロット番号	溶媒	製造規模	グリカンの供給源
[redacted]-2344	単回投与時の PK	[redacted]	25 mol/L リン酸ナトリウム、2% マンニトール、0.005% Tween-80、pH6.25	実験室規模	Glycosyn
[redacted]-3559	反復投与時の組織分布	[redacted]		実験室規模	
[redacted]-00540	単回投与時の PK	[redacted]		実験室規模	
[redacted]-00540	単回投与時の PK	[redacted]		実験室規模	
[redacted]-00183	反復投与時の PK	[redacted]	10 mol/L L-ヒスチジン、2% グリシン、2% マンニトール、0.01%Tween-80、pH6.2	90g	Glycosyn
[redacted]-00813	単回投与時の PK	[redacted]		90g	Glycosyn
[redacted]-00818	単回投与時の組織分布	[redacted]		90g	Glycosyn
JUV0033	反復投与時の TK	[redacted]		600g	Corden Pharma
TXC1530	反復投与時の TK	[redacted]		600g	Corden Pharma
1213-004	反復投与時の TK	[redacted]		90g	Glycosyn
0658-11097	反復投与時の TK	[redacted]		90g	Glycosyn 及び Corden Pharma
		[redacted]		90g	
		[redacted]		90g	
		[redacted]		90g	

PK 試験の結果から、いずれの動物種においても複数の用量で AVAL の消失半減期は比較的短かった。GAAKO マウスに用量 20 mg/kg の AVAL を投与したときの消失半減期は 0.6～0.7 時間であり（Module [4.2.2.2-1] [redacted]-2344 試験、Module [4.2.2.2-2] [redacted]-00813 試験及び Module [4.2.2.2-3] [redacted]-00540 試験）、CD-1 マウスに用量 4、40 及び 120 mg/kg を投与したときの消失半減期はそれぞれ、0.5、0.8 及び 1.2 時間であった（Module [4.2.3.2-2] [redacted]-00183 試験）。同様に、カニクイザルに用量 40 及び 120 mg/kg の AVAL を投与したときの消失半減期はそれぞれ、約 0.5 及び 0.7 時間であり（Module [4.2.3.2-3] 1213-004 試験）、用量 50 及び 200 mg/kg を投与したときの消失半減期は 0.5 及び 1.4 時間であった（Module [4.2.3.2-4] 0658-11097 試験）。マウス及びサルの双方で、用量増加に伴う消失半減期の延長、曝露量の非線形的増加及びクリアランスの低下が認められ、PK の飽和が示唆された。サルに反復投与したときの PK 評価から、反復投与後の PK パラメータに変化が生じた（Module [4.2.3.2-3] 1213-004 試験及び Module [4.2.3.2-4] 0658-11097 試験）。これらの変化としては、消失半減期の延長、最高濃度及び曝露量の増加並びにクリアランスの低下であった。以上のデータから、両試験で評価した用量の AVAL をサルに反復投与したとき、PK プロファイルが経時的に変化することが示唆された。しかし、カニクイザルに合成不純物 T *含量を増やして用量 50 mg/kg の AVAL を投与し

＊新薬承認情報提供時に置換

た試験では、上述した反復投与による PK プロファイルの変化は認められなかった（Module [4.2.3.7.6-2] TXC1530 試験）。不純物 T *含量は、AVAL の PK プロファイルに影響を与えなかった。

AVAL の PK パラメータを、ALGLU と比較した（Module [4.2.2.2-1] ■-2344 試験及び Module [4.2.2.2-2] ■-00813 試験）。得られた結果から、AVAL は ALGLU と比較して幾つかの PK パラメータに差異が認められた（消失半減期の短縮及び分布容積の減少）。シアル酸含量が異なる ALGLU から製造された AVAL 間で、PK に差異は認められなかった（Module [4.2.2.2-3] ■-00540 試験）。この結果から、シアル酸含量が 5.5～7.2 mol/mol の範囲の ALGLU から製造された AVAL の PK はシアル酸含量の影響を受けないことが示唆された。AVAL の組織分布は ALGLU と同様であると考えられ、大部分が肝臓に分布し、心臓及び骨格筋に少量が分布した（Module [4.2.2.3-1] ■-00818 試験）。マウス小核（MMN）試験を用いて AVAL の遺伝毒性を評価したことの妥当性を確認するため、AVAL の骨髄分布も評価した（Module [4.2.2.3-2] ■-3559 試験）。

＊新薬承認情報提供時に置換

2 分析法

2.1 AVAL 活性の測定

非臨床試験における AVAL 活性の測定は、4-メチルウンベリフェロン-α-D-グリコピラノシド（4-MUG）酵素活性分析法を用いて、Sanofi Genzyme Corporation（米国マサチューセッツ州フレーミングハム）で実施した（Module [4.2.2.1-1] ■GSTR088 試験、Module [4.2.2.1-2] DOS1648 試験及び Module [4.2.2.1-3] ■GSTR069 試験）。この酵素活性分析法を用いて、血清及び組織試料中の AVAL を定量した。AVAL 存在下、4-MUG から遊離する 4-メチルウンベリフェロン（蛍光分子）量は、被験試料中に存在する酵素量に比例する。試料中の酵素量は、検量線に内挿することにより ng/mL で表示する。血清試料の最終結果は、µg AVAL/mL で表示し、組織試料の最終結果は、µg AVAL/g 湿重量で表示する。

各生体試料中の被験物質の定量下限（LLOQ）を表 3 に示す。なお、20■年には AVAL の正確な LLOQ はまだ特定されていなかったため、AVAL 及び ALGLU の双方について、ALGLU の LLOQ（2200 ng/mL）を使用した（Module [4.2.2.2-1] ■-2344 試験）。（市販の）カニクイザル血清を用いた適格性評価において、LLOQ は 31.25 ng/mL であった。しかし、1213-004 試験で得られた溶媒投与群の試料を調べたところ、バックグラウンド／内因性酵素濃度が高かったため、最小希釈倍率を高くすることが必要になり、結果として LLOQ が 125 ng/mL となった。その後、0658-11097 試験のためのバリデーション試験時に、分析法の最適化が行われた。バリデートした分析法の LLOQ は 100 ng/mL であった。

表 3 - 検討した各生体試料中の AVAL 及び ALGLU の LLOQ 値

	AVAL	ALGLU
血清（GAAKO マウス）	625 ng/mL	2200 ng/mL
	2200 ng/mL [a]	
血清（CD-1 マウス）	320 ng/mL	N/D
血清（カニクイザル）	125 ng/mL [b]	N/D
	100 ng/mL [c]	
心臓	62.5 ng/mL	62.5 ng/mL
四頭筋	7.813 ng/mL	7.813 ng/mL
三頭筋	15.625 ng/mL	62.5 ng/mL
肝臓	500 ng/mL	1000 ng/mL

略語：N/D＝測定せず、GAAKO＝酸性 α-グルコシダーゼノックアウト

a ■-2344 試験の LLOQ

b 1213-004 試験の LLOQ

c 0658-11097 試験の LLOQ

2.2 ALGLU 活性の測定

非臨床試験における ALGLU 活性の測定は、AVAL に関して上記で記載した 4-MUG 酵素活性分析法を用いて、Sanofi Genzyme Corporation（米国マサチューセッツ州フレーミングハム）で実施した（Module [4.2.2.1-4] DIV1922 試験）。LLOQ については表 3 を参照のこと。

2.3 血清中の抗 AVAL 抗体の測定

非臨床試験で採取した血清中の抗 AVAL 抗体の測定は、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA 法）を用いて Sanofi Genzyme Corporation（米国マサチューセッツ州フレーミングハム）で実施した（Module [4.2.2.1-5] DOS1619 試験、Module [4.2.2.1-6] SED0088 試験、Module [4.2.2.1-7] ■GSTR125 試験及び Module [4.2.2.1-8] ■GSTR029 試験）。抗 AVAL 抗体が結合する抗原として AVAL をマイクロタイタープレートに固相化した。次いで得られた血清の動物種に特異的なホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）標識二次抗体を用いて酵素-抗体複合体を検出した。発色基質であるテトラメチルベンジジン（TMB）を添加し、反応生成物の吸光度を波長 450 nm で測定した。なお、反応生成物量は抗 AVAL 抗体量に比例した。

抗 AVAL 抗体用 ELISA 法は、血清試料を順次希釈して吸光度（OD450）が検出できなくなる希釈倍率（カットポイント以上の反応が得られる最大希釈倍率）を決定することにより、抗 AVAL IgG 抗体を相対的に測定する抗体価測定法である。カットポイントは、各分析プレートに少なくとも 2 つの陰性対照血清の OD450 平均値に基づいて決定した。各分析／プレートについて、陰性対照の OD450 平均値に（定量法の適格性評価で決定した）カットポイント係数を乗じてプレート固有のカットポイ

ント（PSCP）を算出した。被験試料の OD450 平均値が PSCP 以上である場合、その試料は抗 AVAL 抗体反応陽性と判定した。抗体価は Microsoft® Excel® 関数 TREND を用いて計算した。試料の OD450 反応が PSCP 値と交差する希釈倍率が当該試料の抗体価である。最小希釈倍率で検討したときの吸光度がカットポイントを下回る被験試料は、検出限界未満（BDL）と判定した。

2.4 血清中の抗 ALGLU 抗体の測定

抗 ALGLU 特異的 IgG 抗体は、抗 AVAL 抗体で使用した方法と同様の方法を用いて測定した（Module [4.2.2.1-9] DIV1923 試験及び Module [4.2.2.1-10] 11GSTR098 試験）。ALGLU を固相化したマイクロタイタープレート及び HRP 標識抗マウス IgG 抗体を用いた ELISA 法により、血清中の抗 ALGLU 特異的抗体を検出した。抗 AVAL 抗体分析法同様、各試料の OD450 反応が PSCP 値と交差する希釈倍率を特定することにより、試料の抗体価を算出した。

Module [4.2.3.2-2] ■-00183 試験で抗 AVAL 抗体及び抗 ALGLU 抗体を測定し、Module [4.2.3.2-3] 1213-004 試験、Module [4.2.3.2-4] 0658-11097 試験及び Module [4.2.3.5.4-1] JUV0033 試験で抗 AVAL 抗体を測定した。

2.5 薬物動態解析

WinNonlin®（Pharsight Corporation、米国カリフォルニア州マウンテンビュー）を用いて、ノンコンパートメント解析法により AVAL 及び ALGLU の血清中濃度－時間データを解析し、PK パラメータを算出した。

3 薬物動態パラメータ

GAAKO マウス及び CD-1 マウスに AVAL を単回静脈内投与したときの血清中 AVAL 濃度から算出した PK パラメータを表 4 に示す。AVAL の毒性評価を支持するため、成熟及び幼若 CD-1 マウスに AVAL を反復静脈内投与したときの血清中濃度から算出した AVAL の PK パラメータを表 5 に示す。カニクイザルに AVAL を反復静脈内投与したときの血清中 AVAL 濃度から算出した PK パラメータを表 6 に示す。これらの試験は AVAL の毒性評価を支持するために実施した。

表 4 - GAAKO マウス及び CD-1 マウスに AVAL を単回静脈内投与したときの血清中 PK パラメータ
（平均値 ± SD）

試験番号	[redacted]-2344	[redacted]-00813	[redacted]-00540	[redacted]-00540	[redacted]-00183		
投与量	20 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg	4 mg/kg	40 mg/kg	120 mg/kg
動物	GAAKO				CD-1		
動物数	10 (5M/5F)	9 (4M/5F)	10 (5M/5F)	10 (5M/5F)	6 (3M/3F)		
ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
$t_{1/2}$ (h)	0.61 ± 0.13	0.59 ± 0.10	0.70 ± 0.12	0.74 ± 0.18	0.455 ± 0.094	0.767 ± 0.102 *	1.23 ± 0.073 *,#,$
CL (mL/h/kg)	33.3 ± 5.00	65.6 ± 14.0	51.3 ± 8.40	44.5 ± 8.8	62.2 ± 12.1	30.7 ± 1.06 *	23.7 ± 2.83 *,#
V_z (mL)	29.0 ± 4.00	55.0 ± 10.0	51.4 ± 10.8	46.1 ± 8.90	39.6 ± 2.51	33.9 ± 4.66 ^	41.9 ± 3.38 #
C_{max} (µg/mL)	569 ± 92.5	303 ± 49.0	349 ± 25.7	349 ± 34.8	87.6 ± 7.77	942 ± 95.3	2517 ± 203
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	612 ± 85.4	317 ± 67.0	399 ± 63.3	467 ± 97.8	66.1 ± 11.5	1306 ± 45.3	5127 ± 611
AUC/dose (µg·h·kg/mL/mg)	30.6 ± 4.27	15.9 ± 3.35	20.0 ± 3.16	23.4 ± 4.89	16.5 ± 2.87	32.7 ± 1.13 *	42.7 ± 5.09 *,#

略語：SD＝標準偏差、M＝雄、F＝雌、$t_{1/2}$＝消失半減期、CL＝見かけの全身クリアランス、V_z＝最終相の見かけの分布容積、C_{max}＝最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}inf}$＝投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積、AUC/dose＝血清中濃度－時間曲線下面積／投与量

^ p<0.05、4 mg/kg と 40 mg/kg の比較。

* p<0.05、4 mg/kg と 40 mg/k 及び 120 mg/kg の比較。

# p<0.05、40 mg/kg と 120 mg/kg の比較。

$ p<0.05、1 回目投与と 4 回目投与の比較（表 5）。

表 5 - CD-1 マウスに AVAL を反復静脈内投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）

試験番号	[redacted]-00183			JUV0033					
				雄			雌		
	4 回目投与			5 回目投与					
投与量	4 mg/kg*	40 mg/kg	120 mg/kg#	20 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg	20 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
動物数	6 (3M/3F)			9			9		
ロット番号	[redacted]			[redacted]					
$t_{1/2}$ (h)	0.315	0.752 ± 0.242	0.939 ± 0.127$	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
C_{max} (µg/mL)	68.8	949 ± 161	2866 ± 656	611	1750	3120	422	1170	2480
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL) [a]	50.0	1498 ± 368	4513 ± 589	550	2730	8140	469	1490	5400
AUC/dose (µg·h·kg/mL/mg)	12.5	37.4 ± 9.19	37.6 ± 4.91	27.5	54.5	81.4	23.4	29.9	54.0

略語：SD＝標準偏差、M＝雄、F＝雌、N/C＝算出せず、$t_{1/2}$＝消失半減期、V_z＝最終相の見かけの分布容積、C_{max}＝最高血清中濃度、AUC＝血清中濃度－時間曲線下面積、AUC/dose＝血清中濃度－時間曲線下面積／投与量、$AUC_{0\text{-}inf}$＝投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}24h}$＝投与後 0 時間から 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積

注：反復投与時の PK 解析は、毒性試験 JUV0033 の一部として実施。

a [redacted]-00183 試験の AUC は $AUC_{0\text{-}inf}$、JUV0033 試験の AUC は $AUC_{0\text{-}24h}$。

$ p<0.05、初回投与後と 4 回目投与後の比較（表 4）。

* n=1

n=5

表 6 - カニクイザルに AVAL を反復静脈内投与したときの TK パラメータ（平均値 ± SD）

試験番号	1213-004				0658-11097					
投与回数	1 回目		4 回目		1 回目	7 回目	13 回目	1 回目	7 回目	13 回目
投与量	40 mg/kg	120 mg/kg	40 mg/kg	120 mg/kg	50 mg/kg			200 mg/kg		
動物数	4 (2M/2F)				12 (6M/6F)					
$t_{1/2}$ (h)	0.533 ± 0.189	0.729 ± 0.179	0.508 ± 0.184	0.919 ± 0.199*	0.525 ± 0.092	0.577 ± 0.114	0.737 ± 0.228 &	1.40 ± 0.209 ^	1.72 ± 0.100 ^,&	1.99 ± 0.240 ^,&,$
CL (mL/h/kg)	53.5 ± 21.5	40.3 ± 10.6	43.3 ± 8.84	20.5 ± 2.22*,#	22.3 ± 6.83	15.7 ± 3.82 &	14.4 ± 4.29 &	10.9 ± 1.59 ^	9.33 ± 1.75 ^	7.88 ± 2.44 ^,&
V_z (mL/kg)	38.4 ± 10.5	44.0 ± 20.2	33.0 ± 18.5	27.0 ± 6.01	16.3 ± 3.12	12.7 ± 2.33 &	14.6 ± 3.16	21.8 ± 3.38 ^	23.0 ± 4.01 ^	22.2 ± 5.84 ^
C_{max} (µg/mL)	192 ± 63.3	862 ± 302	258 ± 39.7	1273 ± 214	566 ± 157	818 ± 177 &	861 ± 189 &	3892 ± 506	4347 ± 894	5284 ± 1440 &
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	824 ± 260	3155 ± 911	954 ± 202	5900 ± 660#	2423 ± 682	3341 ± 748 &	3712 ± 977 &	18728 ± 2866	22463 ± 6268	28162 ± 10694 &
$AUC_{0\text{-}inf}$/Dose (µg·h·kg/mL/mg)	20.6 ± 6.49	26.3 ± 7.59	23.9 ± 5.05	49.2 ± 5.50*,#	48.5 ± 13.6	66.8 ± 15.0 &	74.2 ± 19.5 &	93.6 ± 14.3 ^	112 ± 31.3 ^	141 ± 53.5 ^,&

略語：SD＝標準偏差、M＝雄、F＝雌、$t_{1/2}$＝消失半減期、CL＝見かけの全身クリアランス、V_z＝最終相の見かけの分布容積、C_{max}＝最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}inf}$＝投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$ /dose＝投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積／投与量

* p<0.05、40 mg/kg と 120 mg/kg の比較。

# p<0.05、1 回目投与と 4 回目投与の比較。

^ p<0.05、50 mg/kg と 200 mg/kg の比較。

& p<0.05、同じ用量での 1 回目投与と 7 回目及び 13 回目投与の比較。

$ p<0.05、同じ用量での 7 回目投与と 13 回目投与の比較。

4　吸収及びバイオアベイラビリティ

4.1　単回投与薬物動態試験

糖原病Ⅱ型のマウスモデルである GAAKO マウスを用いて、単回投与 PK 試験を 3 試験実施した。[redacted]-2344 及び [redacted]-00813 試験では、用量 20 mg/kg の AVAL を静脈内投与したときの PK を明らかにし、[redacted]-00540 試験では、シアル酸含量が異なる ALGLU から製造された AVAL の PK を調べた。

4.1.1　GAAKO マウスに AVAL 及び ALGLU を単回静脈内投与したときの薬物動態（[redacted]-2344 及び [redacted]-00813 試験）

GAAKO マウスに AVAL 及び ALGLU を単回投与したときの PK パラメータを比較した（Module [4.2.2.2-1] [redacted]-2344 試験及び Module [4.2.2.2-2] [redacted]-00813 試験）。なお、[redacted]-2344 試験では、シアル酸の代わりにガラクトースを介して合成グリカンを ALGLU に結合させた別の研究用分子の評価も行った。結果はここでは記載しないが、[redacted]-2344 試験報告書に記載している。[redacted]-00813 試験で使用した AVAL のロットは、カニクイザルを用いた 26 週間毒性試験で使用したロットを用いた（Module 2.6.6 [3.2.2 項]）。

試験デザイン

[redacted]-2344 試験及び [redacted]-00813 試験では同じ試験デザインを用いていた。試験デザインの概要を表 7 に示す。GAAKO マウスに用量 20 mg/kg の AVAL 又は ALGLU を単回静脈内投与した。投与後 5、15、30、60、120、240 及び 480 分に眼窩静脈叢から採血を行ったが、投与前の採血は行わなかった。血液を処理して血清を採取し、酵素活性分析法を用いて AVAL 又は ALGLU 濃度を測定した（Module [4.2.2.1-1] [redacted]GSTR088 試験、Module [4.2.2.1-2] DOS1648 試験及び Module [4.2.2.1-4] DIV1922 試験）。雄及び雌マウスの結果をプールし、性差の評価は行わなかった。

表 7 - 試験デザイン（[redacted]-2344 及び [redacted]-00813 試験）

被験物質 （ロット番号）	投与経路	投与量 （mg/kg）	投与方法	動物数／群 （性別）
ALGLU （[redacted]-2344 試験：[redacted] [redacted]-00813 試験：[redacted]）	ボーラス静注	20	単回投与	10（雄 5／雌 5）
AVAL （[redacted]-2344 試験：[redacted]-[redacted]-[redacted] [redacted]-00813 試験：[redacted]）				

試験結果

GAAKO マウスに単回静脈内投与したときの AVAL の PK パラメータは、ALGLU と大きく異なっていた。AVAL の消失半減期（約 0.6 時間）は、ALGLU（1.8～2.4 時間）の 1/3～1/4 であり、分布容積は、ALGLU の 1/2～1/3 であった（図 1、表 4 及び表 8）。2 試験間で AVAL 及び ALGLU の曝露量及び最高血清中濃度に差異が認められ、■-00813 試験の方が低かったが、2 試験間で類似した傾向であった。AVAL の平均分布容積は、ALGLU の 1/2～1/3 であった。両試験での AVAL のクリアランスは ALGLU よりも高値を示したが、統計学的に有意ではなかった。無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）によって規定される曝露量は、■-2344 試験では、ALGLU に比べて AVAL で統計学的有意に低かったが、■-00813 試験では、同様の傾向が認められたものの、統計学的に有意ではなかった。AVAL を投与した動物の血漿中濃度は投与後 5 分に最高に達し、最高血清中濃度に■-2344 試験では群間で差が認められたが、■-00813 試験では認められなかった。最高血清中濃度到達時間にはこれら 2 種類の酵素間で差はなかった （Module [4.2.2.2-1] ■-2344 試験）。

結論

GAAKO マウスに用量 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK パラメータに AVAL と ALGLU の間で差異が認められた。これらの変化の特徴として、ALGLU に比べて AVAL では、消失半減期は短く、分布容積は小さく、曝露量は僅かに低かった。

図 1 - GAAKO マウスに用量 20 mg/kg の AVAL 及び ALGLU を単回静脈内ボーラス投与したときの血清中濃度（平均値 ± SD）（■-00813 試験）

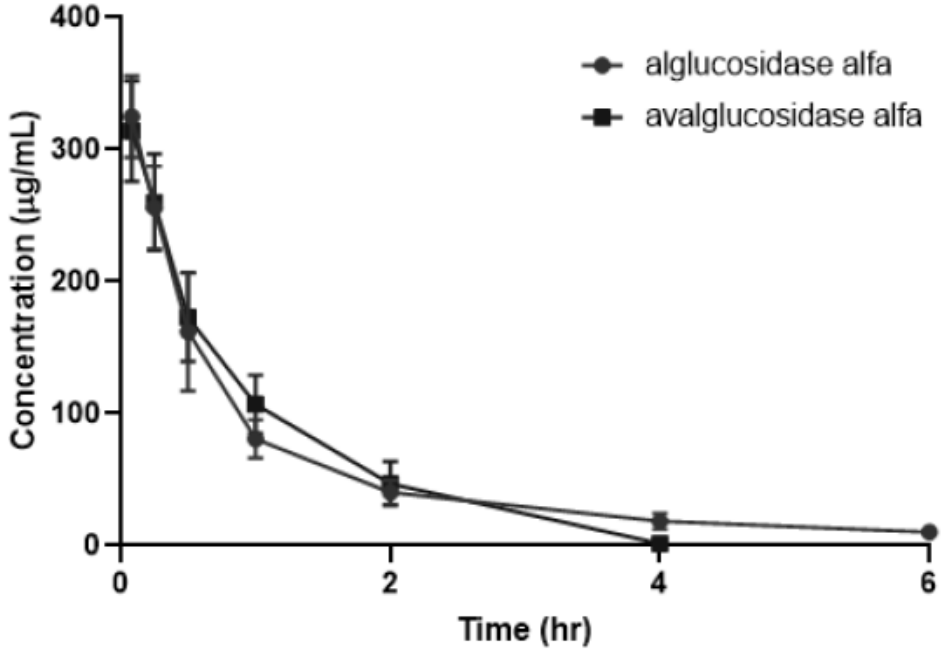


表 8 - GAAKO マウスに用量 20 mg/kg の AVAL 及び ALGLU を単回静脈内投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）（■-2344 試験及び ■-00813 試験）

試験番号	■-2344		■-00813	
PK パラメータ	ALGLU (n=10)	AVAL (n=10)	ALGLU (n=10)	AVAL (n=9)
$t_{1/2}$ (h)	2.42 ± 0.44	0.61 ± 0.13 #	1.78 ± 0.48	0.59 ± 0.10 #
CL (mL/h/kg)	28.9 ± 2.5	33.3 ± 5.00	55.0 ± 11.4	65.6 ± 14.0
V_z (mL/kg)	100 ± 15.4	29.0 ± 4.00 #	138 ± 39.0	55.0 ± 10.0 #
C_{max} (µg/mL)	446 ± 26.6	569 ± 92.5 #	326 ± 30.0	303 ± 49.0
t_{max} (h)	0.08 ± 0.00	0.10 ± 0.05	N/C	N/C
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	697 ± 61.9	612 ± 85.4 #	379 ± 81.0	317 ± 67.0

略語：SD＝標準偏差、$t_{1/2}$＝消失半減期、CL＝見かけの全身クリアランス、V_z＝最終相の見かけの分布容積、C_{max}＝最高血清中濃度、t_{max}＝最高血清中濃度到達時間、$AUC_{0\text{-}inf}$＝投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積、N/C＝算出せず
# p<0.05、試験内での AVAL と ALGLU の比較。

4.1.2 GAAKO マウスにシアル酸含量が異なる ALGLU から製造した AVAL を単回静脈内ボーラス投与したときの薬物動態（■-00540 試験）

AVAL は、ALGLU のシアル酸部分に合成グリカンを結合させることにより製造される。ALGLU 内のシアル酸含量は、規格により変化する可能性があることから、出発原料として使用する ALGLU のロットに応じて、AVAL のグリカン含量にも差が生じる可能性がある。そこで本試験では、シアル酸含量が 5.5 mol/mol 又は 7.2 mol/mol である ALGLU から製造された AVAL（AVAL-5SA 又は AVAL-7SA）の PK を比較することを目的とした。なお、これらのシアル酸含量は承認済み ALGLU の規格範囲内であった（Module [4.2.2.2-3] ■-00540 試験）。これらのロットの AVAL を用いて、グリカン含量が異なることにより生じる薬力学的影響についても評価し（Module [4.2.1.1-4] 11-002367 試験）、Module 2.6.2 [2.4 項]で考察した。

試験デザイン

GAAKO マウスに用量 20 mg/kg の AVAL-5SA 又は AVAL-7SA を単回静脈内投与した。投与後 5、15、30、60、120、240 及び 360 分に眼窩静脈叢から採血を行った。血液を処理して血清を採取し、酵素活性分析法を用いて AVAL 濃度を測定した（Module [4.2.2.1-1] ■GSTR088 試験、Module [4.2.2.1-2] DOS1648 試験及び Module [4.2.2.1-4] DIV1922 試験）。試験デザインの概要を表 9 に示す。

表 9 - 試験デザイン（■-00540 試験）

被験物質（ロット番号）	投与経路	投与量（mg/kg）	投与方法	動物数／群（性別）
neoGAA-5SA（■■■-■■-■■）	ボーラス静注	20	単回投与	10（雄 5／雌 5）
neoGAA-7SA（■■■■-■■-■■■）				

結果

AVAL -5SA 及び AVAL-7SA のいずれの PK パラメータについても、統計学的有意差は認められなかった（図 2、表 4 及び表 10）。消失半減期は、AVAL-5SA では 0.70 ± 0.12 時間、AVAL-7SA では 0.74 ± 0.18 時間であった。AVAL の曝露量及び最高血清中濃度は両群間で類似していた。

図 2 - GAAKO マウスに用量 20 mg/kg の AVAL を単回静脈内投与したときの血清中濃度（平均値 ± SD）（■-00540 試験）

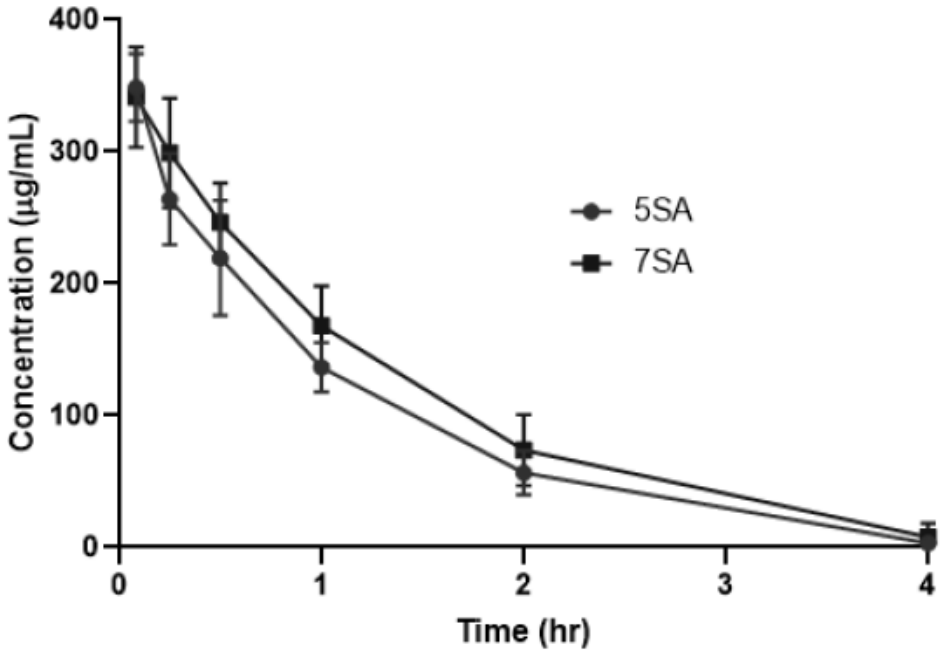


表 10 - GAAKO マウスに用量 20 mg/kg の AVAL を単回静脈内投与したときの PK パラメータ（平均値 ± SD）（■-00540 試験）

PK パラメータ	AVAL-5SA 20 mg/kg (n=10)	AVAL-7SA20 mg/kg (n=10)
$t_{1/2}$ (h)	0.70 ± 0.12	0.74 ± 0.18
CL (mL/h/kg)	51.3 ± 8.40	44.5 ± 8.80
V_z (mL/kg)	52.1 ± 10.9	46.1 ± 8.90
C_{max} (µg/mL)	349 ± 25.7	349 ± 34.8
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	399 ± 63.3	467 ± 97.8

略語：SD＝標準偏差、$t_{1/2}$＝消失半減期、CL＝見かけの全身クリアランス、V_z＝最終相の見かけの分布容積、C_{max}＝最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}inf}$＝投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積

結論

PK パラメータ及び血清中濃度推移に AVAL-5SA と AVAL-7SA の間で有意差が認められなかったことから、約 5.5～7.2 mol/mol の範囲のシアル酸含量の ALGLU から製造された AVAL の PK はシアル酸含量の影響を受けなかった。

4.2 反復投与薬物動態試験

AVAL の毒性評価を支持するため、CD-1 マウス（Module [4.2.3.2-2] ■-00183 試験及び Module [4.2.3.5.4-1] JUV0033 試験）及びカニクイザル（Module [4.2.3.2-3] 1213-004 試験、Module [4.2.3.2-4] 0658-11097 試験及び Module [4.2.3.7.6-2] TXC1530 試験）を用いる反復投与 PK 試験を実施した。

4.2.1 CD-1 マウスに AVAL を週 1 回静脈内投与した 28 日間予備毒性試験を支持するためのトキシコキネティクス評価（■-00183 試験）

試験目的

本試験の目的は、CD-1 マウスに AVAL を週 1 回の頻度で 4 週間投与した予備毒性試験における反復投与時の TK を調べることであった。毒性試験の結果の概要は Module 2.6.6 [3.1.2 項]に示す。

試験デザイン

CD-1 マウスに用量 4、40 又は 120 mg/kg の AVAL を週 1 回、4 週間静脈内投与（合計 4 回）した。初回及び 4 回目投与後 5、15、30 分及び 1、2、4、6 時間に採血を行った。血液を処理して血清を採取し、酵素活性分析法を用いて AVAL 濃度を測定した（Module [4.2.2.1-1] ■GSTR088 試験、Module [4.2.2.1-2] DOS1648 試験及び Module [4.2.2.1-4] DIV1922 試験）。試験デザインの概要を表 11 に示す。

表 11 - 試験デザイン（■-00183 試験）

被験物質（ロット番号）	投与経路	投与量（mg/kg）	投与方法	動物数／群（性別）
AVAL（■■■■-■■）	ボーラス静注	4	週 1 回、4 週間投与	6（雄 3／雌 3）
		40		
		120		

試験結果

用量 4、40 又は 120 mg/kg を初回及び 4 回目投与後の AVAL の TK パラメータを算出した。用量 4 mg/kg 4 回目投与後の TK パラメータが得られた動物は 1 例のみであり、解析に十分な数のデータが得られなかった。

初回投与後の消失半減期は、用量 4、40 及び 120 mg/kg でそれぞれ、約 0.5、0.8 及び 1.2 時間であった（図 3、表 5 及び表 12）。最高血清中濃度は、用量 4、40 及び 120 mg/kg でそれぞれ、約 90、950 及び 2500 µg/mL であった。用量補正した AVAL の曝露量は、用量 4、40 及び 120 mg/kg でそれぞれ、16.5、32.7 及び 42.7 h·kg·µg/mL/mg であり、クリアランスは用量 4 mg/kg と 120 mg/kg の間で 62.2 mL/h から 23.7 mL/h へと低下した。用量増加に伴う消失半減期の延長、クリアランスの低下及び曝露量の非線形的増加を示す結果が得られたことから、TK パラメータの飽和が示唆された。

用量 120 mg/kg の初回と 4 回目投与後の消失半減期及び分布容積に、軽度ではあるが統計学的に有意な差が認められた。初回投与後に認められた所見同様、用量増加に伴って 4 回目投与後の消失半減期も延長したことから、PK の飽和が示唆された。用量 4 mg/kg の 4 回目投与後については、1 例の動物からしか TK パラメータが得られなかったため、この用量での統計学的比較はできなかった。全ての用量に関して、AVAL の TK パラメータに性差はないと考えられた。

図 3 - CD-1 マウスに用量 4、40 又は 120 mg/kg の AVAL を静脈内投与したときの初回投与後（塗りつぶし／実線）及び 4 回目投与後（白抜き／点線）の血清中濃度（平均値 ± SD）（■-00183 試験）

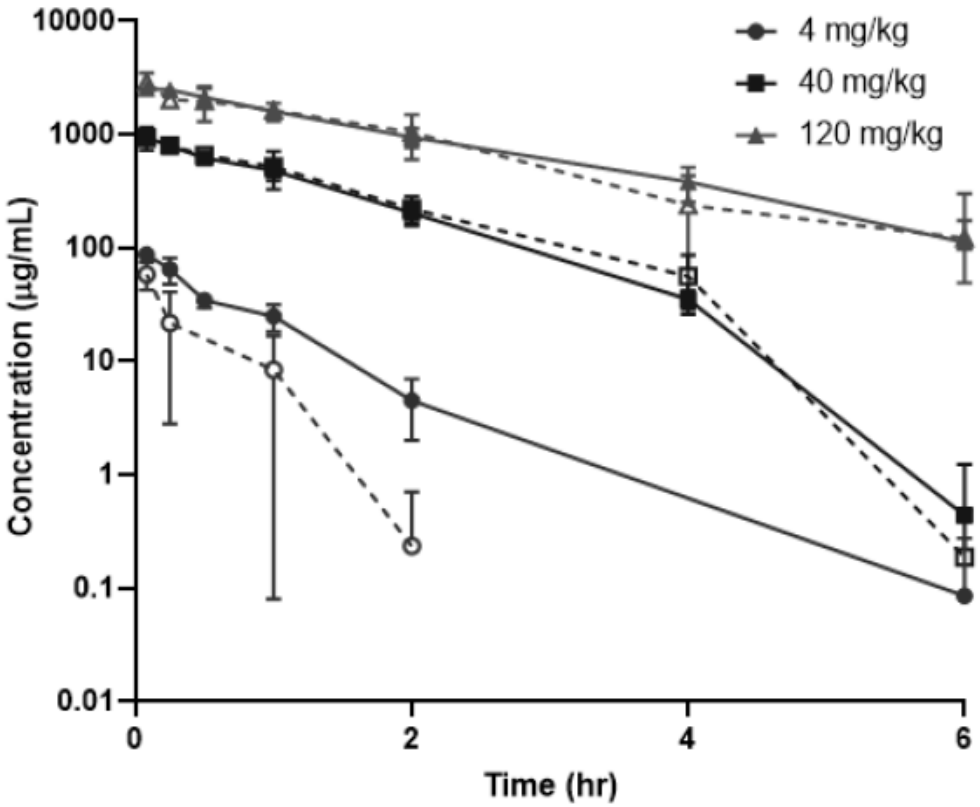


表 12 - CD-1 マウスに用量 4、40 又は 120 mg/kg の AVAL を静脈内投与したときの初回投与後及び 4 回目投与後の TK パラメータ（平均値 ± SD）（■-00183 試験）

	初回投与			4 回目投与		
	4 mg/kg (n=5)	40 mg/kg (n=6)	120 mg/kg (n=5)	4 mg/kg (n=1)	40 mg/kg (n=6)	120 mg/kg (n=5)
$t_{1/2}$ (h)	0.455 ± 0.094	0.767 ± 0.102 *	1.23 ± 0.073 *,#	0.315	0.752 ± 0.242	0.939 ± 0.127 $
CL (mL/h/kg)	62.2 ± 12.1	30.7 ± 1.06 *	23.7 ± 2.83 *,#	80.0	28.4 ± 8.80	27.0 ± 3.83
V_z (mL/kg)	39.6 ± 2.51	33.9 ± 4.66 ^	41.9 ± 3.38 #	36.3	29.7 ± 8.46	36.2 ± 4.10 $
C_{max} (µg/mL)	87.6 ± 7.77	942 ± 95.3	2517 ± 203	68.8	949 ± 161	2866 ± 656
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	66.1 ± 11.5	1306 ± 45.3	5127 ± 611	50.0	1498 ± 368	4513 ± 589
$AUC_{0\text{-}inf}$/Dose (µg·h·kg/mL/mg)	16.5 ± 2.87	32.7 ± 1.13 *	42.7 ± 5.09 *,#	12.5	37.4 ± 9.19	37.6 ± 4.91

略語：SD＝標準偏差、$t_{1/2}$＝消失半減期、CL＝見かけの全身クリアランス、V_z＝最終相の見かけの分布容積、C_{max}＝最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}inf}$＝投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$/dose＝投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積／投与量

^ p<0.05、4 mg/kg と 40 mg/kg の比較。

* p<0.05、4 mg/kg と 40 mg/kg 及び 120 mg/kg の比較。

# p<0.05、40 mg/kg と 120 mg/kg の比較。

$ p<0.05、1 回目投与と 4 回目投与の比較。

結論

本試験では、用量 4～120 mg/kg の AVAL を単回及び反復投与したときの TK パラメータを調べた。初回及び 4 回目投与後ともに、用量増加に伴う PK の飽和が認められた。初回投与後と 4 回目投与後の間で TK パラメータに本質的な差は認められなかった。本試験の結果から、■-00183 試験の毒性評価結果の解釈を支持する十分な曝露量が得られたことが確認された（Module 2.6.6 [3.1.2 項]）。

4.2.2 幼若マウスを用いた 9 週間静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（JUV0033 試験）

試験目的

本試験の目的は、Crl:CD1（ICR）幼若マウスに AVAL を生後 21 日から生後 77 日（又は受胎能評価コホートの雄のみ生後 91 日）まで約 9 週間隔週静脈内投与（合計 5 又は 6 回投与）した後、生後 111 又は 112 日まで休薬期間を設けて、AVAL の毒性を評価することであった。本試験では、受胎能、TK、毒性（主試験）及び回復性評価の 4 つのコホートを設定した。評価項目には、一般毒性、発育、生殖・神経行動の発生及び機能、遅発性毒性、TK 及び免疫原性が含まれていた（Module [4.2.3.5.4-1] JUV0033 試験）。毒性試験の結果の概要は Module 2.6.6 [6.4 項]に示した。

試験デザイン

Crl:CD1 (ICR) 幼若マウスを 4 つの投与群（9 例／性別／群）に分け、溶媒又は用量 20、50、100 mg/kg の AVAL を生後 21 日から生後 77 日まで隔週投与した。生後 77 日に顎下静脈から、安楽死処置後に採血する場合は大静脈から血液（0.05～0.2 mL）を採取した。なお、群を A～C の 3 グループ（3 匹／グループ）に分け、計画した時間毎に（A：投与後 5 分及び 1、6 時間、B：投与後 15 分及 2、24 時間、C：30 分及び 4 時間）血液を血清分離ゲル試験管（SST）に採取した。TK 試料の分析は、バリデート済みの酵素活性分析法を用いて、Sanofi Genzyme Corporation（米国マサチューセッツ州フレーミングハム）で実施した（Module [4.2.2.1-1] ■GSTR088 試験、Module [4.2.2.1-2] DOS1648 試験及び Module [4.2.2.1-4] DIV1922 試験）。試験デザインの概要を表 13 に示す。

表 13 - 試験デザイン（JUV0033 試験 ）

被験物質（ロット番号）	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与方法	動物数／群（性別）
AVAL(■■■■■■)	静脈内ボーラス	20	生後 21 日から生後 77 日まで隔週投与	18（雄 9／雌 9）
		50		
		100		

試験結果及び結論

用量 20、50 又は 100 mg/kg の AVAL を反復投与したとき、AVAL 濃度は投与後 4～6 時間まで定量可能であった。血清中濃度推移から、最高血清中濃度は主に投与後 0.083 時間（静脈内ボーラス投与後の最初の試料採取時点）に認められた。

AVAL を反復投与したとき、20～100 mg/kg の範囲で最高血清中濃度は用量にほぼ比例して増加したが、$AUC_{0\text{-}24h}$ は用量比を上回る増加を示した。20 mg/kg から 100 mg/kg への 5 倍の用量増加に伴い最高血清中濃度は雌で 5.88 倍、雄で 5.11 倍となり、$AUC_{0\text{-}24h}$ は雌で 11.5 倍、雄で 14.8 倍となった。AVAL の $AUC_{0\text{-}24h}$ の雌／雄比は 0.548～0.853 の範囲であり、曝露量は雄に比べて雌で低いと考えられた。TK パラメータを要約して表 5 及び表 14 に示す。

表 14 - 幼若マウスに用量 20、50 又は 100 mg/kg の AVAL を生後 77 日まで静脈内投与したときの TK パラメータ（平均値）（JUV0033 試験）

	雄			雌		
	20 mg/kg (n=9)	50 mg/kg (n=9)	100 mg/kg (n=9)	20 mg/kg (n=9)	50 mg/kg (n=9)	100 mg/kg (n=9)
t_{max} (h)	0.083	0.083	0.25	0.083	0.25	0.083
C_{max} (µg/mL)	611	1750	3120	422	1170	2480
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)	550	2730	8140	469	1490	5400
$AUC_{0\text{-}24h}$/Dose (µg·h·kg/mL/mg)	27.5	54.5	81.4	23.4	29.9	54.0
R_{AUC}：雌／雄	-	-	-	0.853	0.548	0.664

略語：t_{max}＝最高血清中濃度到達時間、C_{max}＝最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}24h}$＝投与後 0 時間から 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}24h}$/dose＝投与後 0 時間から 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積／投与量、R_{AUC}＝AUC 比

4.2.3 カニクイザルにおける AVAL のトキシコキネティクス試験（1213-004 及び 0658-11097 試験）

試験目的

AVAL の毒性評価を支持するため、カニクイザルに AVAL を投与したときの TK パラメータを調べた。1213-004 試験は、AVAL を 7 日ごとに 4 回投与する予備毒性試験であった。0658-11097 試験は、AVAL を 14 日ごとに 13 回投与する 26 週間毒性試験であり、GLP に従って実施した。両試験の毒性評価結果の概要は、Module 2.6.6 [3.2 項]に記載されている。

試験デザイン

両試験の試験デザインの概要を表 15 に示す。1213-004 試験では、1 群 4 例（雌雄各 2 例）のカニクイザルに用量 0（溶媒）、4、40 又は 120 mg/kg の AVAL を 7 日ごとに 28 日間投与（合計 4 回投与）した。0658-11097 試験では、カニクイザルを 3 つの投与群（6 例／性別／群）に分け、用量 0（溶媒）、50 又は 200 mg/kg の AVAL を 14 日ごとに 26 週間投与（合計 13 回投与）した。両試験において、AVAL 及び溶媒は 6 時間持続静注により投与した。両試験の初回及び最終投与の持続静注終了直後から血液を採取するとともに、0658-11097 試験では 7 回目投与後にも追加の血液を採取した。なお、TK 試料の解析では、持続静注開始時点を起点として採取時間を表示する（すなわち、6.03、6.25、6.5、7、8、10、12、14 及び 30 時間）。血液を処理して血清を採取し、酵素活性分析法を用いて AVAL 濃度を測定した（Module [4.2.2.1-3] ■GSTR069 試験及び Module [4.2.2.1-4] DIV1922 試験）。

表 15 - 試験デザイン（1213-004 及び 0658-11097 試験）

試験番号	被験物質（ロット番号）	投与経路	投与量（mg/kg）	投与方法	動物数／群（性別）
1213-004	AVAL（■■■■-■■）	持続静注	溶媒	7 日ごとに 4 週間投与	4（雄 2／雌 2）
			4		
			40		
			120		
0658-11097	AVAL（■■■■、■■■■及び■■■■）[a]	持続静注	溶媒	14 日ごとに 26 週間投与	12（雄 6／雌 6）
			50		
			200		

a 0658-11097 試験には AVAL ロット■■■■も含まれていたが、TK 評価前に投与されたロットではなかったため、この評価からは削除した。

試験結果

用量 40 又は 120 mg/kg の AVAL を反復投与したときの初回及び 4 回目投与後の TK パラメータを評価した（Module [4.2.3.2-3] 1213-004 試験）。初回及び 4 回目投与のいずれも、4 mg/kg 投与群で利用可能な血清中濃度データは限られていたため、この用量の TK パラメータを評価することはできなかった。Module [4.2.3.2-4] 0658-11097 試験では、用量 50 又は 200 mg/kg の AVAL を反復投与したときの初回、7 回目及び 13 回目投与後の TK パラメータを評価した。検討した全ての投与回及び用量で、AVAL は二相性に消失した（図 4 及び図 5）。二相目の消失相では解析に使用可能なデータ数が限られており、その酵素活性は溶媒投与群の動物で認められたバックグラウンドレベル又はそれに非常に近い値であったことから、一相目の消失相のみ、TK パラメータとして算出した。

両試験の TK パラメータを表 6 に示す。両試験ともに、消失半減期は用量増加に伴い 0.5 時間から 1.4 時間へと延長した（図 4、図 5 及び表 6）。1213-004 試験において最高血清中濃度は 40 mg/kg 投与群で 192 µg/mL、120 mg/kg 投与群で 862 µg/mL であり、用量間で 4.5 倍の差が認められた。0658-11097 試験でも、用量増加に伴い最高血清中濃度は増加し、その濃度は 50 mg/kg 投与群で 566 µg/mL、200 mg/kg 投与群で 3892 µg/mL であり、用量間で 7 倍近い差が認められた。用量補正した AVAL の曝露量も用量増加に伴い増加し、40 及び 120 mg/kg 投与群でそれぞれ 20.6 及び 26.3 µg·h·kg/mL/mg、50 及び 200 mg/kg 投与群でそれぞれ 48.5 及び 93.6 µg·h·kg/mL/mg であった。クリアランスは、1213-004 試験では 40 及び 120 mg/kg 投与群でそれぞれ 53.5 及び 40.3 mL/h/kg、0658-11097 試験では 50 及び 200 mg/kg 投与群でそれぞれ 22.3 及び 10.9 mL/h/kg であった。

両試験の全ての投与において、用量増加に伴う PK の飽和が認められた。この特徴として、用量増加に伴い、消失半減期が延長し、用量で補正した曝露量が増加するとともに、クリアランスは低下した。この特徴は、40 及び 120 mg/kg 投与群の初回投与後では傾向に過ぎなかったが、40 及び 120 mg/kg 投与群の 4 回目投与後、並びに 50 及び 200 mg/kg 投与群の全ての投与後において、TK パラメータに統計学的な有意差が認められた。

40 mg/kg 投与群の初回投与後と 4 回目投与後の間で TK パラメータに有意差は認められなかった。しかし、その他全ての用量で、反復投与に伴い、同一用量内の TK パラメータに変化が生じると考えられた。これらの変化の特徴として、消失半減期は延長し、最高濃度及び曝露量は増加し、クリアランスは低下した。50 mg/kg 以上の投与群で初回投与後とその後の投与後の間で変化が認められたことから、サルにおいて、反復投与は AVAL の TK プロファイルに影響することが示唆された。

両試験において、AVAL の TK パラメータに性差はないと考えられた。

図 4 - カニクイザルに用量 4、40 又は 120 mg/kg の AVAL を初回投与後（塗りつぶし／実線）及び 4 回目投与後（白抜き／点線）の血清中濃度（平均値 ± SD）（1213-004 試験）

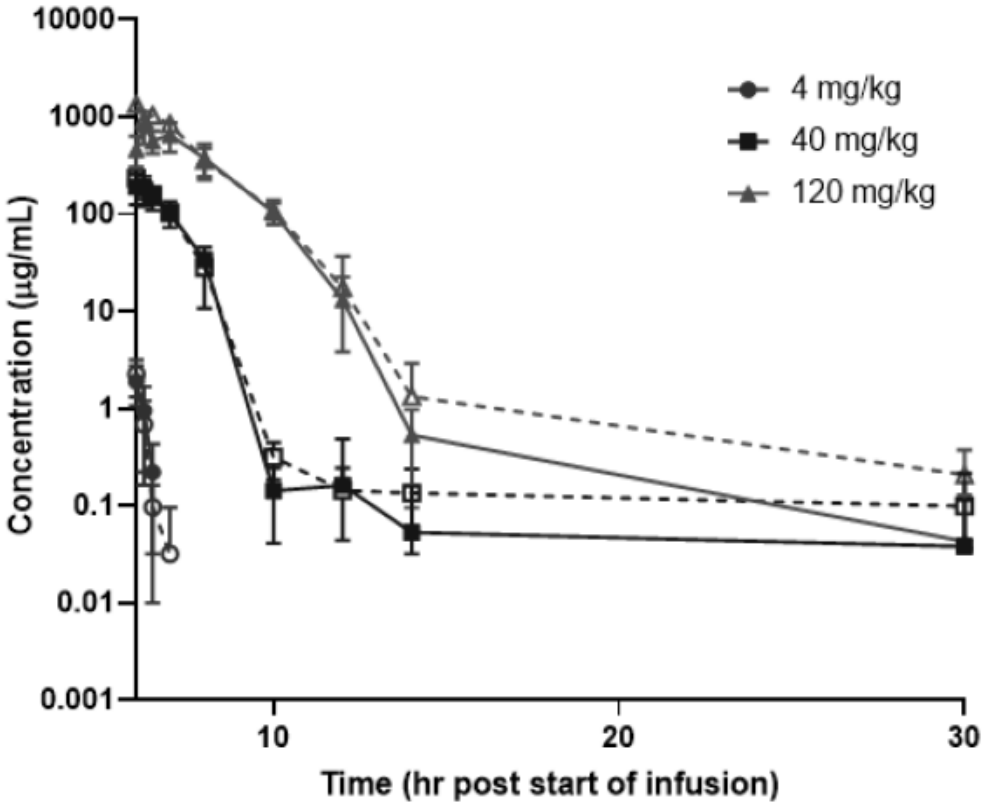
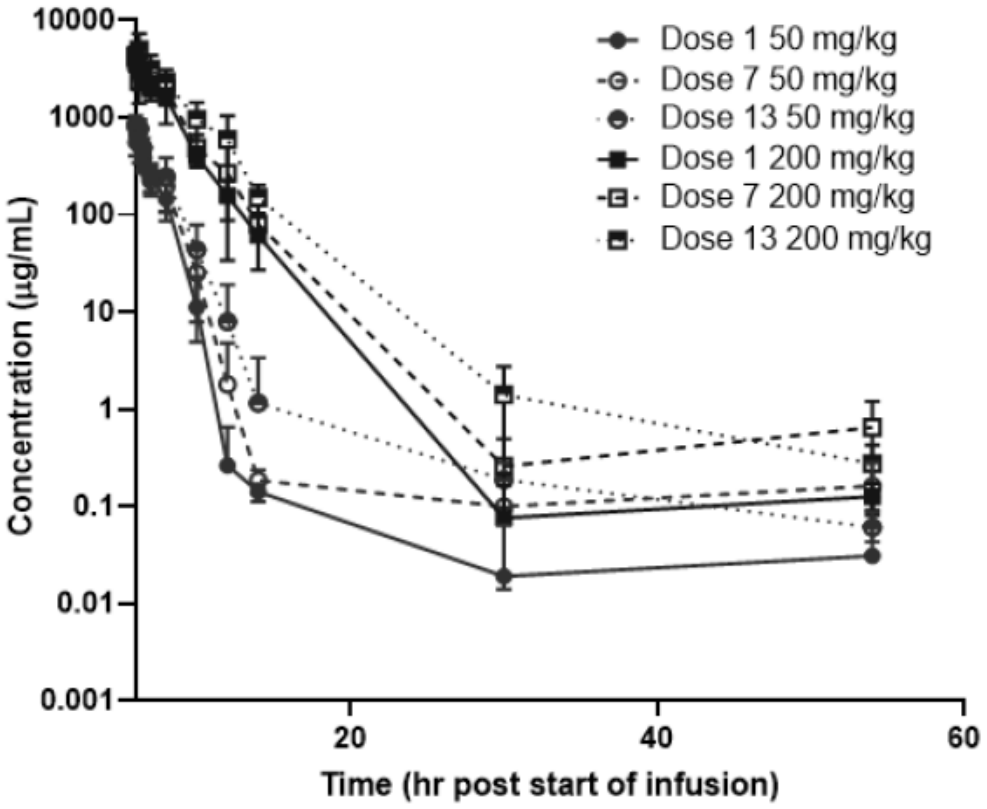


図 5 - カニクイザルに用量 50 又は 200 mg/kg の AVAL を初回投与、7 回目投与及び 13 回目投与後の血清中濃度（平均値 ± SD）（0658-11097 試験）



結論

カニクイザルに用量 4～200 mg/kg の AVAL を反復投与したときの TK パラメータを調べた（Module [4.2.3.2-4] 0658-11097 試験及び Module [4.2.3.2-3] 1213-004 試験）。全ての投与において用量増加に伴う PK の飽和が認められた。その特徴は、用量増加に伴う消失半減期の延長、用量補正した曝露量の増加及びクリアランスの低下であった。反復投与により消失半減期の軽度な延長も認められ、僅かな経時的蓄積が示唆された。40 mg/kg 投与群では、初回及び 4 回目投与後の間で TK パラメータに有意差は認められなかったが、その他全ての用量で反復投与により、TK パラメータに有意差が認められた（クリアランスの低下及び曝露量の増加）。このように 40 mg/kg を超える用量では反復投与により TK パラメータの変化が認められたことから、サルにおいて、反復投与により AVAL の TK プロファイルは影響されることが示唆された。重要なこととして、両試験での解析の結果、カニクイザルに AVAL を投与したときに十分な曝露量が認められたことから、0658-11097 及び 1213-004 試験の毒性学的所見の解釈が支持された（Module 2.6.6 [3.2 項]）。

4.2.4 不純物 T *含量の異なる AVAL を用いたカニクイザル 13 週間静脈内投与毒性及びトキシコキネティクス試験並びに 4 週間回復性試験（TXC1530 試験）

試験目的

本試験の目的は、毒性試験の一環としてカニクイザルに不純物 T *含量が異なる AVAL を 14 日ごとに 13 週間にわたり 6 時間持続静注により投与（合計 7 回投与）したときの TK パラメータを比較することであった（Module [4.2.3.7.6-2] TXC1530 試験）。毒性試験の結果の概要については、Module 2.6.6 [8.2.1 項]に示す。

試験デザイン

雄雌のカニクイザルを 4 群（1 群当たり雌雄各 5 例）に割り付けた。対照溶媒に懸濁させた不純物 T * を AVAL に添加して投与液を調製し、各群に AVAL 用量 0 又は 50 mg/kg、不純物 T *用量 0、3、6 又は 12.55 mg/kg で投与（投与容量 20 mL/kg）した。血液を処理して血清を採取し、酵素活性分析法を用いて AVAL 濃度を測定した（Module [4.2.2.1-3] ■GSTR069 試験及び Module [4.2.2.1-4] DIV1922 試験）。試験デザインの概要を表 16 に示す。

表 16 - 試験デザイン（TXC1530 試験）

	投与量				投与液濃度	
	動物数		AVAL	不純物 T *	AVAL	不純物 T *
群	雄	雌	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/mL)	(mg/mL)
1 [a]	5	5	0	0	0	0
2	5	5	50	3	2.5	0.15
3	5	5	50	6	2.5	0.3
4	5	5	50	12.55	2.5	0.6275

a グループ 1 には対照溶媒のみを投与。

試験結果

サルに種々の不純物 T *含量の AVAL を 50 mg/kg の用量で 14 日ごとに 13 週間にわたり 6 時間持続静注（合計 7 回投与）したときの 1 及び 85 日目の血清中 TK パラメータの平均値を表 17 示す。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 17 - カニクイザルに不純物 T *（3、6 及び 12.55 mg/kg）を添加した AVAL を 50 mg/kg の用量で持続静注したときの 1 及び 85 日目の AVAL の TK パラメータ（TXC1530 試験）

性別	AVAL 投与量 (mg/kg)	不純物 T *投与量 (mg/kg)	試験日	t_{max} a,b (h)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}54h}$ (µg·h /mL)	Rac (AUC)	R_{AUC} 雌／雄
雄 (n=5)	50	3	1	6.50	606	2580	1.38	NA
			85	6.00	740	3560		NA
		6	1	6.00	1030	4470	0.711	NA
			85	6.00	683	3180		NA
		12.55	1	6.00	876	3770	1.04	NA
			85	6.00	784	3920		NA
雌 (n=5)	50	3	1	6.00	557	2420	1.18	0.938
			85	6.00	652	2860		0.803
		6	1	6.00	676	2860	0.979	0.640
			85	6.00	667	2800		0.881
		12.55	1	6.25	798	3530	0.694	0.936
			85	6.00	565	2450		0.625

略語：t_{max}＝最高血漿中濃度到達時間、C_{max}＝最高血清中濃度、$AUC_{0\text{-}54h}$＝投与後 0 時間から 54 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}54h}$/dose＝投与後 0 時間から 54 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積／投与量、R_{AUC}＝1 日目に対する 84 日目の AUC の比、NA＝該当なし

a　**中央値**

b　**持続静注開始からの時間**

溶媒対照群の動物から採取した試料の大部分では、血清中の AVAL 濃度は 0.100 µg/mL の定量下限（LLOQ）未満であった。溶媒対照群の一部の試料で低濃度の内因性酵素（酸性 α-グルコシダーゼ、GAA）を反映して、LLOQ に近い濃度（0.103～0.275 µg/mL）が検出された。

14 日ごとに 13 週間にわたり不純物 T *を添加した用量 50 mg/kg の AVAL を反復静脈内投与したとき、1 日目及び 85 日目の点滴静注開始後 54 時間まで、全ての動物で定量可能な濃度の AVAL が検出された。しかし、大部分の動物で AVAL 濃度は投与後 12～14 時間までに内因性濃度範囲（溶媒対照群の動物で規定）近くまで低下した。最高濃度は中央値で点滴静注開始後 6 時間（すなわち、投与終了時）に認められた。

種々の濃度の不純物 T *を添加した AVAL を投与したとき、AVAL の曝露量に明確な影響は認められなかった。不純物 T *を添加した AVAL を 14 日ごとに 13 週間にわたり反復静脈内投与したとき、投与日間で曝露量が類似していたことから（$AUC_{0\text{-}54h}$の 85 日目／1 日目比：雄で 0.711～1.38、雌で 0.694～1.18）、投与期間を通して曝露量が維持されることが示された。

AVAL の曝露量は雄に比べて雌で僅かに低いと考えられた（$AUC_{0\text{-}54h}$の雌／雄比は 1 日目で 0.640～0.938、85 日目で 0.625～0.881）。

＊新薬承認情報提供時に置換

結論

不純物 T *を添加した用量 50 mg/kg の AVAL（不純物 T *用量 3、6 又は 12.55 mg/kg）を 14 日ごとに 13 週間にわたり反復静脈内投与したとき、不純物 T *含量は AVAL の曝露量に明確な影響を及ぼさなかった。投与日（1 日目及び 85 日目）を通して AVAL 曝露量は同程度であり、投与期間を通して曝露量が維持されることが示された。AVAL の曝露量は雄に比べて雌で僅かに低いと考えられたが、TXC1530 試験での毒性所見を支持するのに十分な曝露量であった（Module 2.6.6 [8.2.1 項]）。

＊新薬承認情報提供時に置換

5 分布

GAAKO マウスを用いた 2 試験で AVAL の組織分布を調べた。■-00818 試験では、AVAL の肝臓、心臓及び骨格筋への分布を調べ、■-3559 試験では、遺伝毒性試験の一部として実施した MMN 試験を支持するため、AVAL の骨髄分布を調べた（Module 2.6.6 [4.1 項]）。

5.1 GAAKO マウスに AVAL 及び ALGLU を単回静脈内ボーラス投与したときの組織分布（■-00818 試験）

試験目的

本試験の目的は、3～6 か月齢の GAAKO マウスに AVAL 及び ALGLU を単回静脈内投与したときの組織分布を調べることであった（Module [4.2.2.3-1] ■-00818 試験）。なお、本試験で使用した AVAL ロットは、カニクイザルを用いた 26 週間毒性試験で使用したロットの 1 つであった（Module 2.6.6 [3.2.2 項]）。

試験デザイン

3～6 か月齢の GAAKO マウスを 2 群に分けた（n=18/群）。各群の動物に用量 20 mg/kg の AVAL 又は ALGLU を単回静脈内投与した。試験終了時に動物を安楽死させ、全身灌流後に肝臓、心臓、三頭筋及び四頭筋を採取した。これらの組織をホモジネートし、酵素活性分析法を用いて AVAL 及び ALGLU 濃度を測定した。試験デザインの概要を表 18 に示す。

表 18 - 試験デザイン（■-00818 試験）

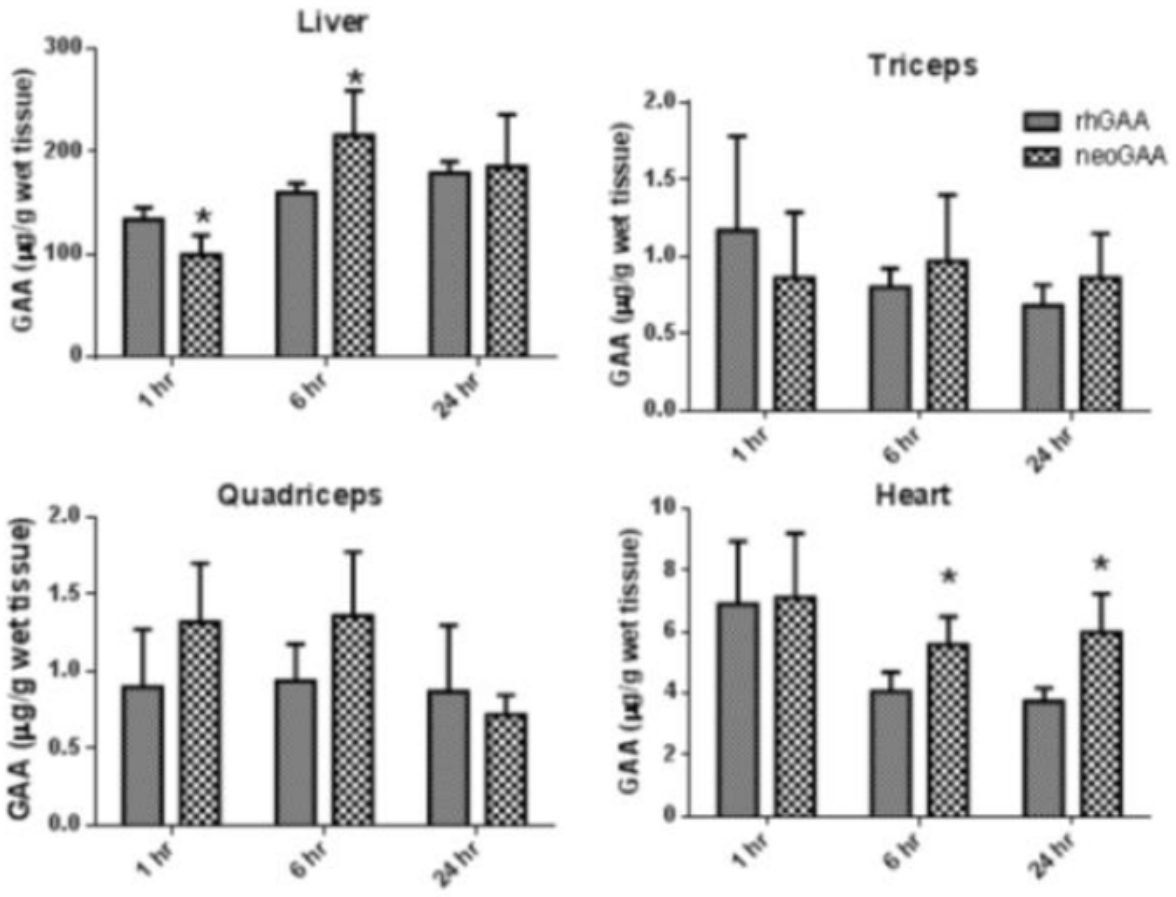
被験物質（ロット番号）	投与経路	投与量（mg/kg）	投与方法	動物数／群（性別）	試料	屠殺時点（動物数）
AVAL（■■■■■）	ボーラス静注	20	単回投与	18（雄 9／雌 9）	肝臓 心臓 三頭筋 四頭筋	静脈内投与後 1、6 及び 24 時間（n=6）
ALGLU（■■■■■）						

試験結果

投与後 1、6 及び 24 時間の時点で AVAL 及び ALGLU は、投与量の大部分は肝臓内に検出された（それぞれ 37.91～82.35%及び 51.15～68.36%）（図 6 及び表 19）。同じ時間に AVAL 及び ALGLU は心臓、四頭筋及び三頭筋にも検出されたが、その濃度はかなり低かった。AVAL の分布割合（対投与量%）は、心臓で 0.30～0.38%、四頭筋で 0.03～0.05%、三頭筋で 0.02%あった。同様に、ALGLU の分布割合（対投与量%）は、心臓で 0.2～0.37%、四頭筋で 0.03～0.04%、三頭筋で 0.01～0.03%あった。

AVAL と ALGLU の組織分布で一貫した統計学的有意差が認められたのは、投与後 6 及び 24 時間の心臓のみであり、AVAL 投与群で高い濃度が検出された。肝臓でも統計学的有意差が認められたが、時点間で変化の方向が異なっており、生物学的意義は不明である。骨格筋への分布は AVAL 投与群と ALGLU 投与群で類似していた。

図 6 - AVAL 又は ALGLU を単回投与したときの組織中濃度（■-00818 試験）



*p≤0.05、AVAL（neoGAA）と ALGLU（rhGAA）の比較。

表 19 - AVAL 又は ALGLU を単回投与したときの選択組織における分布割合
（対投与量%、平均値 ± SD）（■-00818 試験）

	時点 (hr)	心臓	四頭筋	肝臓	三頭筋
ALGLU	1	0.37 ± 0.11	0.04 ± 0.02	51.15 ± 4.38	0.03 ± 0.01
	6	0.22 ± 0.03	0.04 ± 0.01	61.07 ± 3.53	0.02 ± 0.00
	24	0.20 ± 0.02	0.03 ± 0.02	68.36 ± 4.36	0.01 ± 0.01
AVAL	1	0.38 ± 0.11	0.05 ± 0.02	37.91 ± 7.30 *	0.02 ± 0.01
	6	0.30 ± 0.05 *	0.05 ± 0.02	82.35 ± 16.65 *	0.02 ± 0.01
	24	0.32 ± 0.07 *	0.03 ± 0.01	70.57 ± 19.65	0.02 ± 0.01 *

* = p<0.05、AVAL と ALGLU の比較。

結論

GAAKO マウスに AVAL を投与したときの肝臓、心臓及び骨格筋への組織分布を評価した結果、組織分布パターンは ALGLU と類似していることが明らかにされた。

5.2 GAAKO マウスに AVAL を単回又は反復静脈内投与したときの組織分布（■-3559 試験）

試験目的

AVAL の安全性評価の一環として、MMN 試験を含む遺伝毒性評価を実施した。この試験を支持するため、骨髄への AVAL の分布を確認する必要があった。そこで、GAAKO マウスに用量 50 mg/kg の AVAL を単回又は反復静脈内投与したときの組織分布を調べた（Module [4.2.2.3-2] ■-3559 試験）。

試験デザイン

3～6 か月齢の GAAKO マウスを 5 群に分けた（n=8/群）。1 群目の動物に溶媒を単回投与して投与後 24 時間に安楽死させ、2 及び 3 群目のマウスには用量 50 mg/kg の AVAL を単回投与してそれぞれ投与後 6 及び 24 時間に安楽死させた。4 群目のマウスには 4 時間間隔で用量 50 mg/kg の AVAL を 2 回投与し、5 群目のマウスには 4 時間間隔で用量 50 mg/kg の AVAL を 3 回投与した後、いずれも初回投与後 24 時間に安楽死させた。全身灌流後、骨髄を採取し、酵素活性分析法を用いて分析した。試験デザインの概要を表 20 に示す。

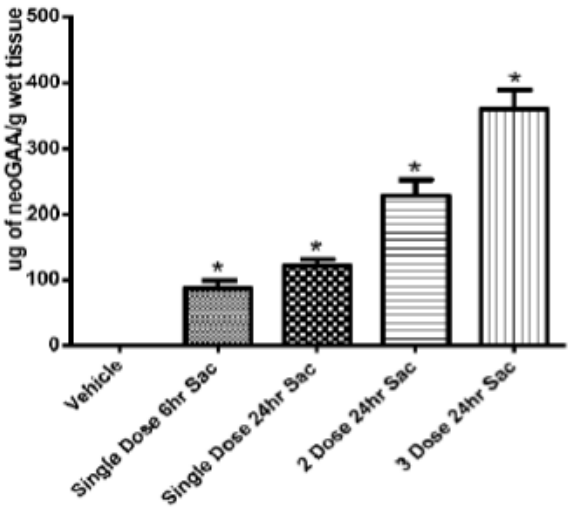
表 20 - 試験デザイン（[redacted]-3559 試験）

被験物質（ロット番号）	投与経路	投与量（mg/kg）	投与方法	安楽死時点	動物数／群（性別）
AVAL（[redacted]）	ボーラス静注	溶媒	単回投与	24 時間	8（雄 4／雌 4）
		50	単回投与	6 時間	
		50	単回投与	24 時間	
		50	2 回投与		
		50	3 回投与		

試験結果

GAAKO マウスに AVAL を投与したときの骨髄試料の分析結果から、AVAL の骨髄分布量は投与量（投与回数）に比例して増加することが確認された（図 7）。溶媒投与後 24 時間の AVAL 濃度は定量下限未満であった。用量 50 mg/kg の AVAL 単回投与後 6 時間の骨髄中濃度は 87.1 ± 33.9 µg/g 湿重量であった。用量 50 mg/kg の AVAL を 1 回、2 回又は 3 回投与後 24 時間の骨髄中濃度は、それぞれ 121.2 ± 27.9、218.9 ± 58.2 及び 369.1 ± 70.5 µg/g 湿重量であった。

図 7 - 用量 50 mg/kg の AVAL（neoGAA）を単回又は反復静脈内投与したときの骨髄中濃度（平均値 ± SD）（[redacted]-3559 試験）



*p<0.05、AVAL（neoGAA）と溶媒の比較。

結論

AVAL を投与したとき、投与量（投与回数）に比例して骨髄に分布することが示された。このことから、AVAL の遺伝毒性の評価に MMN 試験を使用したことの妥当性が支持された（Module 2.6.6 [4.1 項]）。

6 代謝

動物を用いたAVALの非臨床代謝試験は実施しなかった。AVALが糖タンパク質であることを考慮すると、細胞内で低分子ペプチド又はアミノ酸に分解され、リサイクルされると推定される。

ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験を実施し、AVAL、 不純物T* 及び 不純物T* ■■■■■■をヒト肝細胞とともにインキュベーションした後、 不純物T* ■■■■■■又はその他のヒドラジン構造を含む分解物（すなわち、■■■■■■■■、■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■及び 不純物Q* ）が遊離するか調べた。これらの*in vitro*代謝試験の詳細はModule 2.7.2 [2.2項]に示す。ヒト肝細胞とともに 不純物T* ■■■■■■をインキュベートすると、ヒドラジン構造を含む化合物など複数の微量分解物が生成したが、■■■■■■■■は検出されなかった。ヒト肝細胞とともにAVAL及び 不純物T* をインキュベートしたときには、定量可能な濃度の■■■■■■■、ヒドラジン構造を含む化合物及び■■■■■■■■は生成しなかった。これらのデータから、ヒト肝細胞とのインキュベーションにより、AVAL又は 不純物T* から直接又は 不純物T* ■■■■■■■の中間開裂を介してヒドラジン構造を含む化合物が生成することはないか、又は生成しても極僅かであることが示された。

結論として、ヒト肝細胞を用いた代謝データから、AVAL又は 不純物T* からヒドラジン構造を含む化合物が生成する可能性は極僅かであることが明らかになった。

＊新薬承認情報提供時に置換

7　消失及び排泄

AVAL は糖タンパク質であることを考慮すると、細胞内で低分子ペプチド又はアミノ酸に分解されてリサイクルされ、未変化体又は代謝物が排泄されないと推定されることから、AVAL の排泄試験は実施していない。

8 薬物動態学的薬物相互作用

AVAL の薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。

9　その他の薬物動態試験

AVAL に関してその他の PK 試験は実施していない。

10　考察及び結論

マウス及びサルおける AVAL の PK を評価した。GAAKO マウスを用いた単回投与 PK 試験で用量 20 mg/kg の AVAL を投与したとき、血清中での消失半減期は 0.59～0.74 時間、曝露量は約 300～約 600 µg·h/mL の範囲であった（表 4；Module [4.2.2.2-1] ■-2344 試験、Module [4.2.2.2-2] ■-00813 試験及び Module [4.2.2.2-3] ■-00540 試験）。

CD-1 マウスに用量 4 及び 40 mg/kg の AVAL を初回投与時の PK パラメータは、上述した GAAKO マウスにおける 20 mg/kg 投与時の PK パラメータとおおむね一致していた（Module [4.2.3.2-2] ■-00183 試験）。このことから、疾患モデルマウスにおける AVAL の PK は野生型マウスと同等であることが示唆された。■-00183 試験では、用量の増加に伴って、消失半減期が延長し、用量補正した曝露量が増加するとともに、クリアランスが低下することも示された。これは、CD-1 マウスで用量が 4 mg/kg から 120 mg/kg に増加したときに PK が飽和することを示唆するものである。

カニクイザルに AVAL を単回投与したときの PK ついては、反復投与試験の初回投与時に評価した。AVAL の消失半減期は、マウスと類似しており、用量 40 及び 120 mg/kg で約 0.5 及び 0.7 時間（Module [4.2.3.2-3] 1213-004 試験）、用量 50 及び 200 mg/kg で約 0.5 及び 1.4 時間であった（Module [4.2.3.2-4] 0658-11097 試験）。単回投与時の PK パラメータはマウスと同様、用量増加に伴い変化し、PK の飽和（消失半減期の延長、用量補正した曝露量の増加及びクリアランスの低下）が強く示唆された。

単回投与後の AVAL の消失半減期は動物種全体を通して類似していた。CD-1 マウス及びカニクイザルのいずれも、用量 4～50mg/kg を投与した時の消失半減期は約 0.5～0.75 時間であり、用量 120～200mg/kg では約 1.0～1.5 時間に延長した。クリアランスも動物種間で同程度であり、両動物で用量増加に伴って低下した。マウスに用量 20mg/kg の AVAL を投与した時のクリアランスは 33.3～65.6mL/h/kg であった。また、カニクイザルに用量 40mg/kg の AVAL を投与したときのクリアランスは、22.3～53.5mL/h/kg であった（カニクイザルでは用量 20mg/kg の評価は行わなかった）。

CD-1 マウス及びカニクイザルに AVAL を反復投与したときの PK も評価した。CD-1 マウスに用量 4 及び 40 mg/kg の AVAL を投与したとき、初回及び 4 回目投与後の PK パラメータに有意差は認められなかった（Module [4.2.3.2-2] ■-00183 試験）。同様に、カニクイザルに用量 40 mg/kg の AVAL を投与したとき、初回及び 4 回目投与後の PK パラメータに有意差は認められなかったが（Module [4.2.3.2-3] 1213-004 試験）、120 mg/kg 投与時には、4 回目投与では初回投与と比べてクリアランスの低下及び曝露量の増加が認められた。さらに、カニクイザルに用量 50 及び 200 mg/kg の AVAL を反復投与（1 回目、7 回目及び 13 回目投与）したとき、同じ用量内で PK パラメータが変化した（Module [4.2.3.2-4] 0658-11097 試験）。これらの変化は、7 及び 13 回目投与時の消失半減期の延長、最高血清中濃度及び曝露量の増加、クリアランスの低下であった。これらの結果から、サルに反復投与したとき、評価した用量で AVAL の PK プロファイルが経時的に変化したが、その理由は不明である。

カニクイザルを用いてAVALに添加した合成不純物T *の影響を調べた（Module [4.2.3.7.6-2] TXC1530試験）。1213-004及び0658-1109試験で反復投与により認められた上記変化は、この不純物T *試験では認められなかった。この違いは不明である。種々の量の合成不純物T *を添加したAVALをカニクイザルに投与したときのPKに差異が認められなかったことから、合成不純物T *の含量はAVALの曝露量に明確な影響を及ぼさないことが示唆された。

幼若マウスを用いた毒性試験において（Module [4.2.3.5.4-1] JUV0033試験）、用量20、50又は100 mg/kgのAVALを隔週投与したとき、評価した用量範囲でAVALのC_{max}は用量にほぼ比例して増加したが、AUC_{0-24h}は用量比を上回る増加を示した。AVALのAUC_{0-24h}の雌／雄比は0.548～0.853の範囲であり、曝露量は雄に比べて雌で低いと考えられた。

AVALのPKをALGLUと比較した（Module [4.2.2.2-1] ■-2344試験及びModule [4.2.2.2-2] ■-00813試験）。得られた結果から、幾つかのPKパラメータに関して、AVALとALGLUに差異があることが示された。これらの差異は、AVALはALGLUと比較して消失半減期が短く、分布容積が小さいことであった。なお、■-2344試験では、ALGLUに比べてAVALの曝露量は僅かであるものの統計学的有意に低値を示したが、■-00813試験では、AVALとALGLUの曝露量は同程度であった。

シアル酸含量が異なるALGLUから製造されたAVALのPKに差異は認められなかった（Module [4.2.2.2-3] ■-00540試験）。このデータから、5.5～7.2 mol/molのシアル酸を含有するALGLUから製造されたAVALのPKはシアル酸含量に影響を受けないことが示唆された。

最後に、GAAKOマウスを用いてAVALの選択的な組織への分布を調べた（Module [4.2.2.3-1] ■-00818試験及びModule [4.2.2.3-2] ■-3559試験）。得られた結果から、AVALの大部分は肝臓に分布し、少量が心臓、さらに少量が骨格筋に分布することが明らかになった（Module [4.2.2.3-1] ■-00818試験）。また、ALGLUとの比較から、両酵素はマウスで類似した組織分布パターンを示すことが確認された（Module [4.2.2.3-1] ■-00818試験）。MMN試験の妥当性を確認するため、AVALの骨髄分布についても調べた（Module [4.2.2.3-2] ■-3559試験）。その結果から、AVALはGAAKOマウスの骨髄コンパートメントに投与量（投与回数）に比例して分布することが示され、AVALの遺伝毒性評価にMMN試験を使用したことの妥当性が確認された（Module 2.6.6 [4.1項]）。

非臨床薬理試験及び非臨床毒性試験の概要文でそれぞれ解説する薬理試験及び毒性試験の解釈を支持するため、関連動物種を用いてPK試験を実施し、AVALのPKに関する十分な特性評価結果が得られた。

＊新薬承認情報提供時に置換

サノフィ株式会社

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

CTD 第二部 ― 非臨床概要

2.6.5 薬物動態試験概要表

Date: [redacted]年[redacted]月[redacted]日　　Total number of pages: 23

目　　次

目　　次 2

図 表 目 次 3

1　　薬物動態試験一覧表 4

2　　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験 5

3　　薬物動態試験－単回投与後の吸収 7

4　　薬物動態試験－反復投与後の吸収 8

5　　薬物動態試験－分布 12

6　　薬物動態試験－たん白結合 13

7　　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験 14

8　　薬物動態試験－その他の分布試験 15

9　　薬物動態試験－*in vivo* における代謝 16

10　　薬物動態試験－*in vitro* における代謝 17

11　　薬物動態試験－推定代謝経路 18

12　　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害 19

13　　薬物動態試験－累積排泄 20

14　　薬物動態試験－胆汁中排泄 21

15　　薬物動態試験－薬物相互作用 22

16　　薬物動態試験－その他 23

図 表 目 次

表 2.6.5.1. 薬物動態試験一覧表 4
表 2.6.5.2. 薬物動態試験-分析法及びバリデーション試験 5
表 2.6.5.3. 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメーターマウス 7
表 2.6.5.4- 1 薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメーターマウス 8
表 2.6.5.4- 2 薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメーターサル 10
表 2.6.5.5. 薬物動態試験－単回投与後の組織分布 12
表 2.6.5.8. 薬物動態試験－その他の組織分布 15

1 薬物動態試験一覧表

表 2.6.5.1. 薬物動態試験一覧表

Test Article: **Avalglucosidase alfa**					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location**
Absorption					
single dose PK	Serum, Mouse (GAAKO)	IV bolus	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-2344]	4.2.2.2-1
single dose PK	Serum, Mouse (GAAKO)	IV bolus	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-00813]	4.2.2.2-2
single dose PK	Serum, Mouse (GAAKO)	IV bolus	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-00540]	4.2.2.2-3
repeated dose PK	Serum, Mouse (CD-1)	IV bolus	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-00183]	4.2.3.2-2
repeated dose TK	Serum, Mouse (Crl:CD1)	IV bolus	[redacted], USA	[JUV0033]	4.2.3.5.4-1
repeated dose TK	Serum, Cynomolgus monkey	IV infusion	[redacted], USA	[1213-004]	4.2.3.2-3
repeated dose TK	Serum, Cynomolgus monkey	IV infusion	[redacted], USA	[0658-11097]	4.2.3.2-4
repeated dose TK	Serum, Cynomolgus monkey	IV infusion	[redacted], USA	[TXC1530]	4.2.3.7.6-2
Distribution					
single dose	Liver, heart, triceps, quadriceps, Mouse (GAAKO)	IV bolus	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-00818]	4.2.2.3-1
single and repeated dose	Bone marrow, Mouse (GAAKO)	IV bolus	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-3559]	4.2.2.3-2
Metabolism Not applicable					
Elimination and Excretion Not applicable					
Drug Interactions Not applicable					

Abbreviations: PK: pharmacokinetics; TK: toxicokinetics; GAAKO: *GAA*$^{5neo/5neo}$; IV: intravenous

2　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2.　薬物動態試験-分析法及びバリデーション試験

Test Article: Avalglucosidase alfa				
Type of Study	**Test System**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location**
Quantitative Assay				
Qualification of Avalglucosidase alfa Activity Assay	Serum, Mouse (GAAKO, CD-1); Serum, cynomolgus monkey; Tissues (heart, quadriceps, triceps, liver, brain subcutaneous fat, visceral fat, diaphragm, psoas, bone marrow), Mouse (GAAKO); Tissues (liver, placenta), Mouse (CD-1)	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[[redacted]GSTR088]	4.2.2.1-1
Validation of Avalglucosidase alfa Activity Assay	Serum, Mouse (CD-1)	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[DOS1648]	4.2.2.1-2
Validation of Avalglucosidase alfa Activity Assay	Serum, Cynomolgus monkey	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[[redacted]GSTR069]	4.2.2.1-3
Technical Report for Alglucosidase alfa Activity Assay	Tissues (liver, heart, quadriceps, triceps, psoas, diaphragm), Mouse (GAAKO); Serum, Mouse, Rat, Dog, Monkey; Tissue (liver), Monkey	Sanofi Genzyme, Framingham, MA, USA	[DIV1922]	4.2.2.1-4
Validation of Anti-Avalglucosidase alfa Antibody Assay	Serum, Mouse (CD-1)	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[DOS1619]	4.2.2.1-5
Qualification of Anti-Avalglucosidase alfa Antibody Assay	Serum, Cynomolgus monkey	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[[redacted]GSTR125]	4.2.2.1-7
Validation of Anti-Avalglucosidase alfa Antibody Assay	Serum, Cynomolgus monkey	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[[redacted]GSTR029]	4.2.2.1-8
Technical Report Anti-Avalglucosidase alfa Antibody Assay	Serum, Mouse (GAAKO, CD-1)	Sanofi Genzyme, Framingham, MA USA	[SED0088]	4.2.2.1-6
Technical Report for Anti-Alglucosidase alfa Antibody Assay	Serum, Mouse	Sanofi Genzyme, Framingham, MA, USA	[DIV1923]	4.2.2.1-9

表 2.6.5.2. 薬物動態試験-分析法バリデーション試験（続き）

Test Article: Avalglucosidase alfa				
Type of Study	**Test System**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location**
Quantitative Assay				
Technical Report for Qualification of an antibody enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) to determine anti-rhGAA titers in GAA Knockout mouse serum	Serum, Mouse	Sanofi Genzyme, Framingham, MA, USA	[[redacted]GSTR098]	4.2.2.1-10

3 薬物動態試験－単回投与後の吸収

表 2.6.5.3. 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメーターマウス

Species (strain)	Mouse (GAAKO)			
Study No.	[redacted-2344]	[redacted-00540]	[redacted-00540]	[redacted-00813]
No. of Animals	10 (5M/5F)	10 (5M/5F)	10 (5M/5F)	10 (5M/5F)
Feeding Conditions	Ad libitum			
Test Article (Lot No.)	Avalglucosidase alfa ([redacted])	Avalglucosidase alfa-5SA ([redacted])	Avalglucosidase alfa-7SA ([redacted])	Avalglucosidase alfa ([redacted])
Vehicle/Formulation	25mol/L sodium phosphate, 2% mannitol, 0.005% Tween-80, pH6.25			10 mol/L-L-Histidine, 2% glycine, 2% mannitol, 0.01% Tween-80, pH6.2
Method of Administration	IV bolus	IV bolus	IV bolus	IV bolus
Dose (mg/kg)	20	20	20	20
Sample	Serum	Serum	Serum	Serum
Analyte	Avalglucosidase alfa	Avalglucosidase alfa	Avalglucosidase alfa	Avalglucosidase alfa
Analytical method	Avalglucosidase alfa activity assay (LLOQ = 2200 ng/mL)	Avalglucosidase alfa activity assay (LLOQ = 625 ng/mL)	Avalglucosidase alfa activity assay (LLOQ = 625 ng/mL)	Avalglucosidase alfa activity assay (LLOQ = 625 ng/mL)
PK Parameters:				
t_{max} (h)	0.10 ± 0.05	NC	NC	NC
C_{max} (µg/mL)	569 ± 92.5	349 ± 25.7	349 ± 34.8	303 ± 49.0
AUC (µg·h/mL)	612 ± 85.4	399 ± 63.3	467 ± 97.8	317 ± 67.0
$t_{1/2}$ (h)	0.61 ± 0.13	0.70 ± 0.12	0.74 ± 0.18	0.59 ± 0.10
CL (mL/h/kg)	33.3 ± 5.00	51.3 ± 8.40	44.5 ± 8.80	65.6 ± 14.0
V_z (mL)	29.0 ± 4.00	52.1 ± 10.9	46.1 ± 8.90	55.0 ± 10.0

Additional Information: Values (mean ± SD) are rounded to 3 significant figures or less.
Abbreviations: M: male; F: female; NC: not calculated; IV: intravenous; LLOQ: lower limit of quantitation; t_{max}: time to reach maximum concentration; C_{max}: maximum drug concentration; AUC: area under concentration-time curve; $t_{1/2}$: elimination half-life; CL: apparent total body clearance of the drug from serum; V_z: apparent volume of distribution during terminal phase; SD: standard deviation

4 薬物動態試験－反復投与後の吸収

表 2.6.5.4- 1 薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメーターマウス

Species (strain)	Mouse (CD-1)			Juvenile Mouse (Crl:CD1)					
Study No.	[redacted]-00183]			[JUV0033]					
No. of Animals	6 (3M/3F) per dose			18 (9M/9F) per dose					
Feeding Conditions	Ad libitum			Ad libitum					
Test Article (Lot No.)	Avalglucosidase alfa ([redacted]-[redacted])			Avalglucosidase alfa ([redacted])					
Vehicle/Formulation	10 mol/L-L-Histidine, 2% glycine, 2% mannitol, 0.01% Tween-80, pH6.2			10 mol/L-L-Histidine, 2% glycine, 2% mannitol, 0.01% Tween-80, pH6.2					
Method of administration	IV bolus once every 7 days for 4 doses			IV bolus every other week from PND 21 to PND 77					
Dose (mg/kg)	4, 40, 120			20, 50, 100					
Sample	Serum			Serum					
Analyte	Avalglucosidase alfa			Avalglucosidase alfa					
Analytical method	Avalglucosidase alfa activity assay (LLOQ = 320 ng/mL)			Avalglucosidase alfa activity assay (LLOQ = 320 ng/mL)					
Sex	Males/Females			Males			Females		
Dose (mg/kg)	4	40	120	20	50	100	20	50	100
PK Parameters:									
First dose – $t_{1/2}$ (h)	0.455 ± 0.094	0.767 ± 0.102 *	1.23 ± 0.073 *,#	NC	NC	NC	NC	NC	NC
C_{max} (µg/mL)	87.60 ± 7.77	942 ± 95.3	2517 ± 203.0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
CL (mL/h/kg)	62.2 ± 12.1	30.7 ± 1.06 *	23.7 ± 2.83 *,#	NC	NC	NC	NC	NC	NC
AUC (µg·h/mL)	66.1± 11.5	1306 ± 45.3	5127 ± 611	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Vz (mL/kg)	39.6 ± 2.51	33.90 ± 4.660 ^	41.9 ± 3.380 #	NC	NC	NC	NC	NC	NC
No. of Animals	5	6	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA

表 2.6.5.4- 1　薬物動態試験 －反復投与後の薬物動態パラメーターマウス（続き）

Species (strain)	Mouse (CD-1)			Juvenile Mouse (Crl:CD1)					
Study No.	[■-00183]			[JUV0033]					
Last dose [a] – $t_{1/2}$ (h)	0.315	0.752 ± 0.242	0.939 ± 0.127 $	NC	NC	NC	NC	NC	NC
C_{max} (µg/mL)	68.8	949 ± 161	2866 ± 656	611	1750	3120	422	1170	2480
AUC (µg·h/mL) [b]	50.0	1498 ± 368	4513 ± 589	550	2730	8140	469	1490	5400
AUC/Dose (µg·h·kg/mL/mg)	12.5	37.4 ± 9.19	37.6 ± 4.91	27.5	54.5	81.4	23.4	29.9	54.0
t_{max} (h)	NC	NC	NC	0.083	0.083	0.25	0.083	0.25	0.083
R_{AUC} (female/male)	NC	NC	NC	NA	NA	NA	0.853	0.548	0.664
No. of Animals	1	6	5	3	3	3	3	3	3

Abbreviations: M: male; F: female; PND: postnatal day; NC: not calculated; NA: not applicable; IV: intravenous; LLOQ: lower limit of quantitation; $t_{1/2}$: elimination half-life; C_{max}: maximum drug concentration; CL: apparent total body clearance of the drug from serum; AUC: area under concentration-time curve; V_z: apparent volume of distribution during terminal phase; t_{max}: time to reach maximum concentration; AUC/dose: area under concentration-time curve/dose; R_{AUC}: ratio of AUC female/male; SD: standard deviation

Additional Information: Values (mean ± SD) are rounded to 4 significant figures or less. Repeat dose pharmacokinetics were assayed as part of the repeat dose toxicology study JUV0033.

^ p<0.05, 4 mg/kg compared to 40 mg/kg

* p<0.05, 4 mg/kg compared to 40 mg/kg and 120 mg/kg

# p<0.05, 40 mg/kg compared to 120 mg/kg

$ p<0.05, first dose compared to fourth dose

a. Following fourth dose for ■-00183 and following dose at PND 77 for JUV0033

b. AUC in study JUV0033 was calculated as $AUC_{0\text{-}24h}$ vs $AUC_{0\text{-}inf}$ for all other studies

表 2.6.5.4- 2　薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメーターサル

Species (strain)	Cynomolgus monkey											
Study No.	[1213-004]			[0658-11097]		[TXC1530]						
No. of Animals	4 (2M/2F) per dose			12 (6M/6F) per dose		10 (5M/5F) per dose						
Feeding Conditions	Ad libitum											
Test Article (Lot No.)	Avalglucosidase alfa ([redacted])			Avalglucosidase alfa ([redacted])		Avalglucosidase alfa ([redacted])						
Vehicle/Formulation	10 mol/L-L-Histidine, 2% glycine, 2% mannitol, 0.01% Tween-80, pH6.2											
Method of administration	IV infusion (6h) once every 7 days for 4 doses			IV infusion (6h) every 14 days for 13 doses		IV infusion (6h) every 14 days for 7 doses						
Dose (mg/kg)	4, 40, 120			50, 200		50 with 3, 6, or 12.55 mg/kg 不純物 T*						
Sample	Serum											
Analyte	Avalglucosidase alfa											
Analytical method	Avalglucosidase alfa activity assay (LLOQ = 125 ng/mL)			Avalglucosidase alfa activity assay (LLOQ = 100 ng/mL)		Avalglucosidase alfa activity assay (LLOQ = 100 ng/mL)						
Sex	Males/Females			Males/Females		Males			Females			
Dose (mg/kg)*a*	4	40	120	50	200	3	6	12.55	3	6	12.55	
PK Parameters:												
First dose – $t_{1/2}$ (h)	NC	0.533 ± 0.189	0.729 ± 0.179	0.525 ± 0.092	1.40 ± 0.209 $	NC	NC	NC	NC	NC	NC	
t_{max} (h)*b*	NC	NC	NC	NC	NC	6.50	6.00	6.00	6.00	6.00	6.25	
C_{max} (µg/mL)	NC	192 ± 63.3	862 ± 302	566 ± 157	3892 ± 506	606	1030	876	557	676	798	
CL (mL/h/kg)	NC	53.5 ± 21.5	40.3 ± 10.6	22.3 ± 6.83	10.9 ± 1.59 $	NC	NC	NC	NC	NC	NC	
AUC (µg·h/mL)	NC	824 ± 260	3155 ± 911	2423 ± 682	18728 ± 2866	2580	4470	3770	2420	2860	3530	
Vz (mL/kg)	NC	38.4 ± 10.5	44.0 ± 20.2	16.3 ±3.12	21.8 ± 3.38 $	NC	NC	NC	NC	NC	NC	
AUC/Dose (µg·h·kg/mL/mg)	NC	20.6 ± 6.49	26.3 ± 7.59	48.5 ± 13.6	93.6 ± 14.3 $	NC	NC	NC	NC	NC	NC	
R_{AUC} (female/male)	NC	NC	NC	NA	NA	NA	NA	NA	0.938	0.640	0.936	
No. of Animals	4	4	4	12	12	5	5	5	5	5	5	
Middle dose*c* – $t_{1/2}$ (h)	NA	NA	NA	0.577 ± 0.114	1.72 ± 0.100 $,**	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	NA	818 ± 177 **	4347 ± 894	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
AUC (µg·h/mL)	NA	NA	NA	3341 ± 748 **	22463 ± 6268	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
AUC/Dose (µg·h·kg/mL/mg)	NA	NA	NA	66.8 ± 15.0 **	112 ± 31.3 $	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
No. of Animals	0	0	0	11	11	0	0	0	0	0	0	

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.5.4- 2　薬物動態試験 －反復投与後の薬物動態パラメーターサル（続き）

Species (strain)	Cynomolgus monkey										
Study No.	[1213-004]			[0658-11097]		[TXC1530]					
Last dose[d] – $t_{1/2}$ (h)	NC	0.508 ± 0.184	0.919 ± 0.199 *	0.737 ± 0.228 **	1.99 ± 0.240 $,**,^	NC	NC	NC	NC	NC	NC
t_{max} (h)	NC	NC	NC	NC	NC	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
C_{max} (µg/mL)	NC	258 ± 39.7	1273 ± 214	861 ± 189 **	5284 ± 1440 **	740	683	784	652	667	565
AUC (µg·h/mL)	NC	954 ± 202	5900 ± 660 #	3712 ± 977**	28162 ± 10694**	3560	3180	3920	2860	2800	2450
AUC/Dose (µg·h·kg/mL/mg)	NC	23.9 ± 5.05	49.2 ± 5.50 *,#	74.2 ± 19.5**	141 ± 53.5 $,**	NC	NC	NC	NC	NC	NC
No. of Animals	4	4	4	10	8	5	5	5	5	5	5
R_{AUC} (female/male)	NC	NC	NC	NA	NA	NA	NA	NA	0.803	0.881	0.625
Rac (AUC)	NA	NA	NA	NA	NA	1.38	0.711	1.04	1.18	0.979	0.694

Abbreviations: M: male; F: female; NC: not calculated; NA: not applicable; IV: intravenous; LLOQ: lower limit of quantitation; $t_{1/2}$: elimination half-life; C_{max}: maximum drug concentration; CL: apparent total body clearance of the drug from serum; AUC: area under concentration-time curve; V_z: apparent volume of distribution during terminal phase; t_{max}: time to reach maximum concentration; AUC/dose: area under concentration-time curve/dose; R_{AUC}: ratio of AUC female/male; Rac (AUC): Accumulation ratio calculated from steady state AUC and AUC after single dosing; SD: standard deviation
Additional Information: Values (mean ± SD) are rounded to 4 significant figures or less. Repeat dose pharmacokinetics were assayed as part of the repeat dose toxicology studies 1213-004, 0658-11097, and TXC1530.

* p<0.05, 44 mg/kg compared to 120 mg/kg
\# p<0.05, first dose compared to fourth dose
$ p<0.05, 50 mg/kg compared to 200 mg/kg
** p<0.05, first infusion compared to seventh and thirteenth infusion at the same dose
^ p<0.05, seventh infusion compared to thirteenth infusion at the same dose
a. Dosage for 不純物Ｔ is listed for TXC1530
b. Median instead of mean is shown for t_{max}
c. Following seventh infusion for 0658-11097.
d. Following fourth infusion for 1213-004 and following thirteenth infusion for 0658-11097.

＊新薬承認情報提供時に置換

5 薬物動態試験－分布

表 2.6.5.5. 薬物動態試験－単回投与後の組織分布

Species (Strain): Mouse (GAAKO)	**Test Article (Lot No.):** Avalglucosidase alfa ([redacted])	**Study Number:** [redacted]-00818]
No. per Time Point/Gender: 6 (3M/3F)	**Vehicle/Formulation:** 10mol/L-L-Histidine, 2% glycine, 2% mannitol, 0.01% Tween-80, pH6.2	**Location:** 4.2.2.3-1
Feeding Conditions: Ad libitum	**Method of Administration:** IV bolus	
Sampling Times: 1, 6, and 24 hours post dose	**Dose (mg/kg):** 20	
Analytical Method/Substance Analyzed: Avalglucosidase alfa, Avalglucosidase alfa activity assay		

	Percent Injected Dose		
Tissue/Organ:	1h	6h	24h
Avalglucosidase alfa Liver	37.91 ± 7.30 *	82.35 ± 16.65 *	70.57 ± 19.65 *
Heart	0.38 ± 0.11	0.30 ± 0.05 *	0.32 ± 0.07
Triceps	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01 *
Quadriceps	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.03 ± 0.01
Alglucosidase alfa Liver	51.15 ± 4.38	61.07 ± 3.53	68.36 ± 4.36
Heart	0.37 ± 0.11	0.22 ± 0.03	0.20 ± 0.07
Triceps	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.01
Quadriceps	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.02

Note: Values are presented as mean ± SD
Abbreviations: M: male; F: female; IV: intravenous; SD: standard deviation
*p<0.05, avalglucosidase alfa compared to alglucosidase alfa.

6　薬物動態試験－たん白結合

該当資料なし。

7 薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験

該当資料なし。

8 薬物動態試験－その他の分布試験

表 2.6.5.8. 薬物動態試験－その他の組織分布

Species (Strain): Mouse (GAAKO)		**Test Article (Lot No.):** Avalglucosidase alfa ([redacted])		**Study Number:** [redacted]-3559]
No. per Time Point: 8 (4M/4F)		**Vehicle/Formulation:** 25mol/L Sodium Phosphate, 2% mannitol, 0.005% Tween-80, pH 6.25		**Location:** 4.2.2.3-2
Feeding Conditions: Ad libitum		**Method of Administration:** single IV bolus or IV bolus every 4 hours for 2 or 3 doses		
Sampling Times: 6 and 24 hours post dose		**Dose (mg/kg):** 50		
Analytical Method/Substance Analyzed: Avalglucosidase alfa, Avalglucosidase alfa activity assay				
		Concentration (µg avalglucosidase alfa/g wet tissue)		
Tissue/Organ:	6h post single dose	24h post single dose	24h post 2 doses	24h post 3 doses
Bone Marrow	87.1 ± 33.9	121.2 ± 27.9	218.9 ± 58.2	369.1 ± 70.5

Note: Values are presented as mean ± SD
Abbreviations: M: male; F: female; IV: intravenous; SD: standard deviation

9　薬物動態試験－*in vivo* における代謝

該当資料なし。

10　薬物動態試験－*in vitro* における代謝

該当資料なし。

11　薬物動態試験－推定代謝経路

該当資料なし。

12　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害

該当資料なし。

13　薬物動態試験－累積排泄

該当資料なし。

14　薬物動態試験－胆汁中排泄

該当資料なし。

15　薬物動態試験－薬物相互作用

該当資料なし。

16　薬物動態試験－その他

該当資料なし。