サノフィ株式会社

オリプダーゼ 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

Total number of pages: 61

目　　次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1

目　　次 2

表 目 次 5

図 目 次 7

略号と用語の定義 8

1　　まとめ 9

2　　分析法 13

2.1　　血清及び組織中オリプダーゼ アルファの定量 13

2.2　　放射標識オリプダーゼ アルファの定量 14

2.3　　血清中抗オリプダーゼ アルファ抗体の検出 14

3　　薬物動態パラメータ 16

4　　薬物動態及びトキシコキネティクス 19

4.1　　単回投与時の薬物動態及びトキシコキネティクス 19

4.1.1　　ASMKOマウスに^{125}I-オリプダーゼ アルファを静脈内投与したときの薬物動態試験 20

4.1.2　　ASMKOマウスにオリプダーゼ アルファを単回静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学試験 21

4.1.3　　C57BL/6マウスを用いたオリプダーゼ アルファ製剤のロット（[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）間での薬物動態及び組織分布に関するパラメータの比較 22

4.1.4　　C57BL/6マウスを用いたオリプダーゼ アルファ製剤のロット（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）間での薬物動態パラメータの比較 24

4.1.5　　ASMKOマウスにロット[redacted]及び[redacted]のオリプダーゼ アルファを10 mg/kg単回投与したときの薬物動態及び急性毒性 25

4.1.6　　ASMKOマウスにオリプダーゼ アルファを3 mg/kg静脈内投与したときの薬物動態 27

4.1.7 Sprague Dawleyラットにオリプダーゼ アルファを単回投与したときのトキシコキネティクス 28
4.1.8 ビーグル犬を用いたオリプダーゼ アルファの単回静脈内投与毒性試験及び14日間回復試験におけるトキシコキネティクス 29
4.1.9 カニクイザルにオリプダーゼ アルファを投与したときの心血管系及び呼吸系に対する影響の評価におけるトキシコキネティクス 30
4.2 反復投与時のトキシコキネティクス 32
4.2.1 Sprague Dawleyラットを用いた26週間静脈内投与慢性毒性試験及び4週間回復試験におけるトキシコキネティクス、免疫原性及び肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度 33
4.2.2 カニクイザルを用いた26週間静脈内投与慢性毒性試験及び4週間回復試験におけるトキシコキネティクス 36
4.2.3 CD-1マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス 39
4.2.4 NZWウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス 40
5 吸収及びバイオアベイラビリティ 42
6 分布 43
6.1 単回投与後の組織分布 44
6.1.1 ASMKOマウスに^{125}I-オリプダーゼ アルファを投与したときのオリプダーゼ アルファの脳内分布 44
6.1.2 ASMKOマウスモデルにおけるオリプダーゼ アルファの薬物動態及び薬力学 44
6.1.3 C57BL/6マウスを用いたオリプダーゼ アルファ製剤のロット（[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）間での薬物動態及び組織分布に関するパラメータの比較 45
6.1.4 ASMKOマウスにロット[redacted]のオリプダーゼ アルファを単回静脈内投与したときの組織分布 46
6.1.5 C57BL/6マウスを用いたオリプダーゼ アルファ製剤のロット（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）間での組織分布に関するパラメータの比較 48
6.2 反復投与後の組織分布 51
6.2.1 Sprague Dawleyラットを用いた26週間静脈内投与毒性試験及び4週間回復試験におけるトキシコキネティクス、免疫原性及び肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度 51
6.2.2 ASMKOマウスを用いた12週間反復静脈内投与毒性試験及び4週間回復試験における肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度 52
7 代謝 54
8 排泄 55

9 薬物動態学的薬物相互作用 56

10 その他の薬物動態試験 57

11 考察及び結論 58

参 考 文 献 61

表 目 次

表 1 - 薬物動態、組織分布及びトキシコキネティクス試験の概要 9

表 2 - オリプダーゼ アルファ濃度分析法のバリデーション試験 14

表 3 -マウスにオリプダーゼ アルファを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差） 16

表 4 - オリプダーゼ アルファの無毒性量（30 mg/kg）で投与したときのトキシコキネティクスパラメータ（平均値 ± 標準偏差） 18

表 5 - ■-0986Pnp試験：ASMKOマウスに^{125}I-オリプダーゼ アルファを1又は5 mg/kg静脈内投与したときのPKパラメータ（n=4/群、平均値 ± 標準偏差） 20

表 6 - ■-0266Pnp試験：ASMKOマウスにオリプダーゼ アルファを1 mg/kg静脈内投与したときのPKパラメータ（n=3/群、平均値 ± 標準偏差） 22

表 7 - ■-0142Pnp試験：C57BL/6マウスに4ロットのオリプダーゼ アルファを3 mg/kg静脈内投与したときのPKパラメータ（n=4/群、平均値 ± 標準偏差） 23

表 8 - ■-0841Pnp試験：C57BL/6マウスに3ロットのオリプダーゼ アルファを3 mg/kg静脈内投与したときのPKパラメータ（n=10/群、平均値 ± 標準偏差） 24

表 9 - ■-0134Pnp試験：ASMKOマウスにロット■■■■及び■■■■のオリプダーゼ アルファを10 mg/kg静脈内投与したときのPKパラメータ（n=6/群、平均値 ± 標準偏差） 26

表 10 - ■-03252試験：雄及び雌ASMKOマウスにオリプダーゼ アルファを3 mg/kg静脈内投与したときのPKパラメータ（n=7/群、雄n=3、雌n=4、平均値 ± 標準偏差） 27

表 11 - ■-0622Pnp試験：雄及び雌Sprague Dawleyラットにオリプダーゼ アルファを単回投与したときのTKパラメータ（n=10/性別/群、平均値 ± 標準偏差） 29

表 12 - ■-0623Pnp試験：雄及び雌ビーグル犬にオリプダーゼ アルファを単回投与したときのTKパラメータ（n=10/性別/群、平均値 ± 標準偏差） 30

表 13 - ■002試験：雄及び雌カニクイザルにオリプダーゼ アルファを30 mg/kg単回投与したときのTKパラメータ（n=5/群、雄n=2/群、雌n=3/群、平均値 ± 標準偏差） 31

表 14 - ■-0604Pnp試験：雄及び雌Sprague Dawleyラットにオリプダーゼ アルファを反復投与したときの1日目のトキシコキネティクスパラメータ（n=5/性別/群、平均値 ± 標準偏差） 34

表 15 - ■-0604Pnp試験：雄及び雌Sprague Dawleyラットにオリプダーゼ アルファを反復投与したときの85日目（7回目投与）のトキシコキネティクスパラメータ（n=5/性別/群、平均値 ± 標準偏差） 34

表 16 - ■-0604Pnp試験：雄及び雌Sprague Dawleyラットにオリプダーゼ アルファを反復投与したときの183日目（13回目投与）のトキシコキネティクスパラメータ（n=5/性別/群、平均値 ± 標準偏差） 35

表 17 - ■007試験：カニクイザルにオリプダーゼ アルファを3、10又は30 mg/kg反復投与したときの投与1日目におけるTKパラメータ（n=7/性別/群、平均値 ± 標準偏差） 37

表 18 - ■007試験：カニクイザルにオリプダーゼ アルファを3、10又は30 mg/kg反復投与したときの投与71日目（6回目投与）におけるTKパラメータ（n=7/性別/群、平均値 ± 標準偏差） 37

表 19 - ■007試験：カニクイザルにオリプダーゼ アルファを3、10又は30 mg/kg反復投与したときの投与169日目（13回目投与）におけるTKパラメータ（n=7/性別/群、平均値 ± 標準偏差） 38

表 20 - TER0694試験：妊娠CD-1マウスにオリプダーゼ アルファを3、10又は30 mg/kg反復投与したときの7回目投与後のTKパラメータ（n=2～7/時点、平均値） 40

表 21 - TER0698試験：妊娠NZWウサギにオリプダーゼ アルファを3、10又は30 mg/kg反復投与したときの7回目投与後のTKパラメータ（n=2～3/時点、平均値） 41

表 22 - ■-0142Pnp試験：C57BL/6マウスにオリプダーゼ アルファを3 mg/kg投与したときの肝臓、脾臓、腎臓及び肺中濃度（n=4/時点、平均値 ± 標準偏差） 46

表 23 - ■-0380Pnp試験：ASMKOマウスにロット■■■■■のオリプダーゼ アルファを5 mg/kg投与したときの組織中濃度（n=3/時点、平均値 ± 標準偏差） 47

表 24 - ■-0094Pnp試験：ASMKOマウスに3ロットのオリプダーゼ アルファを3 mg/kg投与したときの組織中濃度（n=4/時点、平均値 ± 標準偏差） 49

表 25 - ■-0604Pnp試験：SDラットにオリプダーゼ アルファを 3、10又は30 mg/kg反復投与後24時間及び28日の肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度（n=5/性別/時点、平均値 ± 標準偏差） 52

図　目　次

図 1 - ■-0986Pnp試験：ASMKOマウスに^{125}I-オリプダーゼ アルファを1又は5 mg/kg静脈内投与したときの血清中濃度—時間推移（n=4/群、平均値 ± 標準偏差） 21

図 2 - ■-0142Pnp試験：C57BL/6マウスに4ロットのオリプダーゼ アルファを3 mg/kg静脈内投与したときの血清中濃度—時間推移（n=4/群、平均値 ± 標準偏差） 23

図 3 - ■-0841Pnp試験：C57BL/6マウスに3ロットのオリプダーゼ アルファを3 mg/kg静脈内投与したときの血清中濃度—時間推移（n=10/群、平均値 ± 標準偏差） 25

図 4 - ■-0134Pnp試験：ASMKOマウスにロット■■■■■又は■■■■■のオリプダーゼ アルファを10 mg/kg静脈内投与したときの血清中濃度—時間推移（n=6/群、平均値 ± 標準偏差） 26

図 5 - ■-03252試験：ASMKOマウスにオリプダーゼ アルファを3 mg/kg単回静脈内投与したときの血清中濃度—時間推移（雄n=3、雌n=4、平均値 ± 標準偏差） 28

図 6 - ■002試験：雄及び雌カニクイザルにオリプダーゼ アルファを30 mg/kg単回投与したときの血清中濃度—時間推移（n=5/群、雄n=2/群、雌n=3/群、平均値 ± 標準偏差） 32

図 7 - ■-0715Pnp試験：ASMKOマウスに^{125}I-オリプダーゼ アルファを5 mg/kg単回投与したときの脳中濃度（n=3/時点、平均値 ± 標準偏差） 44

図 8 - ■-0266Pnp試験：ASMKOマウスにオリプダーゼ アルファを1 mg/kg投与したときの組織中濃度（n=3/時点、平均値 ± 標準偏差） 45

図 9 - ■-0380Pnp試験：ASMKOマウスにロット■■■■■のオリプダーゼ アルファを5 mg/kg投与したときの組織中濃度（n=3/時点、平均値 ± 標準偏差） 48

図 10 - ■-0094Pnp試験：ASMKOマウスに3ロットのオリプダーゼ アルファを3 mg/kg投与したときの肝臓中濃度（n=4/時点、平均値 ± 標準偏差） 49

図 11 - ■-0094Pnp試験：ASMKOマウスに3ロットのオリプダーゼ アルファを3 mg/kg投与したときの脾臓中濃度（n=4/時点、平均値 ± 標準偏差） 50

図 12 - ■-0094Pnp試験：ASMKOマウスに3ロットのオリプダーゼ アルファを3 mg/kg投与したときの腎臓中濃度（n=4/時点、平均値 ± 標準偏差） 50

図 13 - ■-0094Pnp試験：ASMKOマウスに3ロットのオリプダーゼ アルファを3 mg/kg投与したときの肺内分布（n=4/時点、平均値 ± 標準偏差） 51

略号と用語の定義

ADA:	Anti-olipudase alfa antibody／抗オリプダーゼ アルファ抗体
ASM:	Acid sphingomyelinase／酸性スフィンゴミエリナーゼ
ASMKO:	Acid sphingomyelinase knock out／酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト
AUC:	Area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity／時間 0 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_{0-24}:	Area under the concentration versus time curve 0-24 hours／時間 0 から投与後 24 時間までの血清中濃度―時間曲線下面積
BD:	Biodistribution／組織分布
BDL:	Below detectable limit／定量下限未満
C_{24h}:	Concentration at 24 hours／投与後 24 時間の血清中濃度
CL:	Clearance／全身クリアランス
C_{max}:	Maximum concentration／最高血清中濃度
EDTA:	Ethylenediaminetetraacetic acid／エチレンジアミン四酢酸
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
GD:	Gestation day／妊娠日数
GLP:	Good Laboratory Practices／医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use／医薬品規制調和国際会議
IV:	Intravenous／静脈内
MRT:	Mean residence time／平均滞留時間
NCA:	Non-compartmental analysis／ノンコンパートメント解析
NOAEL:	No observable adverse effect level／無毒性量
NPDKO:	Niemann Pick knockout／ニーマンピックノックアウト
NZW:	New Zealand White／ニュージーランドホワイト
PBS:	Phosphate buffered saline／リン酸緩衝生理食塩水
PD:	Pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	Pharmacokinetic(s) ／薬物動態
Q2W:	Every 2 weeks／2 週に 1 回
Rsq:	Root square value／二乗平方根
SD:	Sprague Dawley
$t_{1/2}$:	Terminal elimination half-life／最終相での消失半減期
$t_{1/2\alpha}$:	Distribution half-life／分布相での消失半減期
$t_{1/2\beta}$:	Elimination half-life／消失相での消失半減期
TK:	Toxicokinetic(s) ／トキシコキネティクス
t_{max}:	Time to maximum concentration／最高血清中濃度到達時間
TMB:	3,3’,5,5’-tetramethylbenzidine／3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン
V_{ss}:	Volume of distribution at steady-state／定常状態における分布容積
V_z:	Volume of distribution during the terminal phase／最終相における分布容積

1　まとめ

オリプダーゼ アルファの薬物動態（PK）、トキシコキネティクス（TK）及び組織分布を評価するために種々の非臨床試験を実施した。C57BL/6 マウス及び酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト（ASMKO）マウスを用いた単回静脈内投与試験でオリプダーゼ アルファの PK 及び組織分布を評価した。これらの試験では用量として 1、3、5 及び 10 mg/kg を用いた。ASMKO マウスを用いた反復投与試験でも組織分布を評価し、用量として 0.3、1 及び 3 mg/kg を用いた。さらに、ASMKO マウスを用いた試験を実施し、放射標識オリプダーゼ アルファを 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの脳内分布を評価した。

毒性試験の一部として、オリプダーゼ アルファの TK を評価した。Sprague Dawley（SD）ラットにオリプダーゼ アルファを 3、10 又は 30 mg/kg 単回静脈内投与したときの TK 及び肝臓内分布を評価するとともに、ビーグル犬に 3、10 又は 30 mg/kg、カニクイザルに 30 mg/kg 単回静脈内投与したときの TK も評価した。さらに、カニクイザル、妊娠 CD-1 マウス及び妊娠ニュージーランドホワイト（NZW）ウサギにオリプダーゼ アルファを 3、10 又は 30 mg/kg 反復静脈内投与したときの TK も評価した。

オリプダーゼ アルファはタンパク質性医薬品であり、非飽和性のタンパク質の異化過程により分解されることで体内から消失することが予想されるため、代謝試験及び排泄試験は実施しなかった。

実施した PK、TK 及び組織分布試験の概要を表 1及び Module 2.6.5 [表 2.6.5.1]に示す。

表 1 - 薬物動態、組織分布及びトキシコキネティクス試験の概要

試験の種類	動物種	GLP 適用	投与経路	用量（mg/kg）	オリプダーゼ アルファのロット（製剤）	試験番号
単回投与						
単回投与時の PK	ASMKO マウス	非適用	ボーラス静注	1、5	[redacted] 初期製法[b]	[redacted]-0986Pnp
	ASMKO マウス	非適用	ボーラス静注	1	[redacted] 初期製法*	[redacted]-0266Pnp
	C57BL/6 マウス	非適用	ボーラス静注	3	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted] 初期製法*	[redacted]-0142Pnp
	C57BL/6 マウス	非適用	ボーラス静注	3	[redacted], [redacted], [redacted] 初期製法*	[redacted]-0841Pnp
	ASMKO マウス	非適用	ボーラス静注	10	[redacted], [redacted] 初期製法*	[redacted]-0134Pnp
	ASMKO マウス	非適用	ボーラス静注	3	[redacted] 初期製法*	[redacted]-03252

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.4 薬物動態試験の概要文
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

試験の種類	動物種	GLP適用	投与経路	用量（mg/kg）	オリプダーゼ アルファのロット（製剤）	試験番号
単回投与時のTK	SD ラット	適用[a]	ボーラス静注	3、10、30	[redacted]（初期製法*）	[redacted]-0622Pnp (02025)
	ビーグル犬	適用[a]	ボーラス静注	3、10、30	[redacted]（初期製法*）	[redacted]-0623Pnp (02026)
	カニクイザル	適用[a]	持続静注	30	[redacted]（初期製法*）	[redacted]002
単回投与時のBD	ASMKO マウス	非適用	ボーラス静注	5	[redacted]（初期製法*）	[redacted]-0715Pnp
	ASMKO マウス	非適用	ボーラス静注	1	[redacted]（初期製法*）	[redacted]-0266Pnp
	C57BL/6 マウス	非適用	ボーラス静注	3	[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]（初期製法*）	[redacted]-0142Pnp
	ASMKO マウス	非適用	ボーラス静注	5	[redacted]（初期製法*）	[redacted]-0380Pnp
	C57BL/6 マウス	非適用	ボーラス静注	3	[redacted]、[redacted]、[redacted]（初期製法*）	[redacted]-0094Pnp
反復投与						
反復投与時のTK	SD ラット	適用[a]	ボーラス静注	3、10、30 Q2W	[redacted]（初期製法*）	[redacted]-0604Pnp (02027)
	カニクイザル	適用	持続静注	3、10、30 Q2W	[redacted]/[redacted]（初期製法*）	[redacted]007
	CD-1 マウス	適用	ボーラス静注	3、10、30 QD、10 日間	[redacted]（製法B*）[c]	TER0694
	NZW ウサギ	適用	持続静注	3、10、30 QD、14 日間	[redacted]（申請製法*）[d]	TER0698
反復投与時のBD	SD ラット	適用[a]	ボーラス静注	3、10、30 Q2W	[redacted]（初期製法*）	[redacted]-0604Pnp (02027)
	ASMKO マウス	適用[a]	ボーラス静注	0.3、1、3 Q2W	[redacted]（初期製法*）	[redacted]005

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、ASMKO＝酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト、PK＝薬物動態、BD＝組織分布、TK＝トキシコキネティクス、SD＝Sprague Dawley、NZW＝ニュージーランドホワイト、QD＝1 日 1 回、Q2W＝2 週に 1 回

a 毒性試験は GLP 適用下で実施したが、TK 及び BD 評価は GLP 非適用下で実施した。

b 初期製法* の製剤は放射線非照射ウシ血清を用いて 30 L 規模で製造した。

c 製法B* の製剤は放射線照射ウシ血清を用いて 500 L 規模で製造した。

d 申請製法* の製剤は放射線照射ウシ血清を用いて 500 L 規模で製造した。

＊新薬承認情報提供時に置換

2 件の催奇形性試験である TER0694 試験及び TER0698 試験を除く全ての PK、TK 及び組織分布試験は、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、メチオニン、リン酸ナトリウム及び精製白糖を含有する 30 L 規模で製造されたオリプダーゼ アルファ製剤（初期製法*）を注射用水に溶解して投与することにより実施した。例外として、2 件の催奇形性試験である TER0694 試験及び TER0698 試験は、メチオニン、リン酸ナトリウム及び精製白糖を含有する 500 L 規模で製造されたオリプダーゼ アルファ製剤（各　製法B*　又は　申請製法*　を注射用水に溶解して投与することにより実施した。これらの製剤の詳細については Module 2.4 [1.1 項]に記載した。

注意すべき点として、一部の試験報告書では、オリプダーゼ アルファのことを acid sphingomyelinase（ASM［酸性スフィンゴミエリナーゼ］）又は recombinant human ASM（rhASM［遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ］）と記載しているが、一貫性を保つため、本文書を通してオリプダーゼ アルファと記載することとする。さらに、一部の報告書では ASMKO マウスを Niemann Pick knockout mouse model（NPDKO［ニーマンピックノックアウトマウス］）と記載しているが、これらは同じマウスモデルであり、一貫性を保つため、本文書を通して ASMKO マウスと記載することとする。

非臨床試験で用いた生体試料分析法の概要は表 2に示した。

毒性試験の概要文（Module 2.6.6）に示した毒性試験を支持する目的でオリプダーゼ アルファの複数のロット間での差を評価するために実施した、単回静脈内投与時の PK 解析では、複数の動物種及び用量を通して同様の血清中濃度―時間推移が示された。ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 10 mg/kg 投与したとき、製剤ロット（[redacted] 及び [redacted]：いずれも 初期製法* 製剤）間で全身クリアランスが 24%低下し、曝露量が 26%増加する違いがみられた。非臨床試験でこれらのロット間に PK パラメータの差が認められた理由は現在のところ不明であるが、重要なことは、PK パラメータの違いがオリプダーゼ アルファの薬力学（PD）に影響しなかったことである。すなわち、これらの異なる 2 製剤を ASMKO マウスに投与したときの肝臓及び脾臓等の標的組織におけるスフィンゴミエリンの消失は同様であり、したがって、これらの製剤間でみられた全身クリアランス及び曝露量の違いはオリプダーゼ アルファの有効性に影響を与えるものではないと考えられる。C57BL/6 及び ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを単回投与したときの PK パラメータを要約して表 3に示す。

無毒性量（NOAEL）を単回投与（SD ラット、ビーグル犬及びカニクイザル）及び反復投与（SD ラット、CD-1 マウス、NZW ウサギ及びカニクイザル）したときの TK パラメータを要約して表 4に示す。

カニクイザルにおいて、オリプダーゼ アルファの反復投与に伴う、全身クリアランスの増加及び半減期の短縮が認められ、結果として曝露量に変化（初回投与時と 6 回目投与及び 13 回目投与を比べると、30%～50%の低下）がみられた。この曝露量の変化は、抗オリプダーゼ アルファ抗体（ADA）の抗体価上昇との間に相関が認められた。曝露量の低下と ADA 抗体価上昇の間の相関は非線形回帰分析により裏付けられた。ここで示す TK 試験では被験動物の曝露量が、ヒトを対象とした臨床試験で想定される曝露量を上回っており、毒性の評価に用いることができると考えられる。

＊新薬承認情報提供時に置換

C57BL/6 マウス及び ASMKO マウスを用いた組織分布試験を実施し、オリプダーゼ アルファを 1、3 及び 5 mg/kg 単回静脈内投与後、種々の時点における肝臓、脾臓、腎臓及び肺への分布を評価した。C57BL/6 マウスを用いた組織分布試験では、ロット間での組織分布の違いを評価するために、初期製法* 製剤の複数ロットのオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 投与した。これらの試験の結果から、この用量のオリプダーゼ アルファを投与後の肝臓、脾臓、腎臓及び肺への分布はロット間で類似しており、オリプダーゼ アルファの大部分は肝臓中に認められ（用量の約 40%）、腎臓、脾臓及び肺中濃度は低いことが示された（各組織において用量の 1%未満）。また、ASMKO マウス及びラットにそれぞれ 12 週間及び 6 か月間反復投与したとき、最終投与後 28 日の時点で肝臓中に検出されたオリプダーゼ アルファは非常に低濃度か、又は定量下限を下回った。

オリプダーゼ アルファが血液脳関門を通過する可能性について検討する目的で実施した組織分布試験では、ASMKO マウスに ^{125}I 標識オリプダーゼ アルファを 5 mg/kg 投与した。この試験の結果、投与後 8 時間、すなわち最後の測定時点まで、オリプダーゼ アルファは脳内から検出されなかった。

結論として、単回投与 PK 試験及び TK 試験により、異なる動物種及び用量を通して、類似したオリプダーゼ アルファの血清中濃度—時間推移が示された。初期製法* 製剤の異なる 2 つのロットを ASMKO マウスで評価したとき、ロット間で幾つかの PK パラメータに僅かな違い（全身クリアランスの 24%の低下及び曝露量の 26%の上昇）がみられた。しかし、ここでみられた曝露量の違いはオリプダーゼ アルファの PD に影響しないと考えられた。カニクイザルにおいてオリプダーゼ アルファの反復投与に伴う全身クリアランスの増加及び消失半減期の短縮がみられ、曝露量の変化（初回投与から 6 回目の投与及び 13 回目の投与において 30%～50%低下）がみられた。曝露量の変化は、ADA の抗体価と相関が認められた。非線形回帰分析により、オリプダーゼ アルファの曝露量の低下と ADA の抗体価の上昇の間に相関が認められた。

＊新薬承認情報提供時に置換

2　分析法

2.1　血清及び組織中オリプダーゼ アルファの定量

非臨床試験でのオリプダーゼ アルファの濃度測定は、クオリファイ又はバリデートされたオリプダーゼ アルファ用酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて、Sanofi（旧 Genzyme Corporation：Framingham, MA, USA）又は[redacted]で実施した。医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用試験である 02025 試験、02026 試験、02027 試験及び 04005 試験において Sanofi で実施した項目は GLP 基準に準拠していなかったが、十分な科学的原則及び適切な分析原理を用いて実施され、完全性及び正確性に関する評価が行われた。

凍結組織試料中の濃度測定では、組織重量を測定し、1.5～2.0 mL のポリプロピレン製微小遠心管に入れた後、脱イオン水を加えてホモジナイズし、13000 rpm で 15 分間遠心分離した。得られた上清を 500 µL 容のポリプロピレン製試験管に入れ、分析時まで-70°C 以下で保存した。

プレートに抗オリプダーゼ アルファモノクローナル抗体（Sanofi）を添加し、2～8°C で一晩インキュベートすることにより固相化した。検量線はオリプダーゼ アルファ標準液（0.137～300 ng/mL）を用いて作成した。固相化及びブロッキング処理を行ったプレートに標準試料、対照試料及び被験試料（血清又は組織）をそれぞれ 2 ウェルずつ添加し、37°C で 1 時間インキュベートした。次に、ビオチン化抗オリプダーゼ アルファモノクローナル抗体、ホースラディッシュペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン及びホースラディッシュペルオキシダーゼの基質である 3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン（TMB）を逐次プレートに添加してインキュベートした。各ウェルの波長 450 nm における吸光度を測定した。各試料中のオリプダーゼ アルファ量は、検量線から内挿し、希釈倍率で補正することにより算出した。真度、分析単位内及び分析単位間精度、特異性、回収率、耐久性、頑健性及び直線性によりクオリフィケーション又はバリデーションを実施したが、それらの方法及び判定基準は検討した動物種により異なる。オリプダーゼ アルファの ELISA に関する詳細は、バリデーション試験である DOS[redacted]90 試験（Module [4.2.2.1-1]）、[redacted]GSTR019 試験（Module [4.2.2.1-2]）、DOS[redacted]92 試験（Module [4.2.2.1-3]）及び[redacted]GSTR033 試験（Module [4.2.2.1-4]）の報告書及び表 2に記載する。

表 2 - オリプダーゼ アルファ濃度分析法のバリデーション試験

分析法の種類	動物種	生体試料	分析対象物質	定量下限 (µg/mL)	試験番号
ELISA	CD-1 マウス	血清	オリプダーゼ アルファ	0.078	DOS[redacted]90
	マウス、ラット、イヌ	血清（マウス、ラット及びイヌ） 肝臓（マウス） 脾臓（マウス） 肺（マウス） 腎臓（マウス）	オリプダーゼ アルファ	ラット及びイヌ血清：6.25 マウス血清：0.635 マウス肝臓及び腎臓：0.0625 マウス脾臓：0.125 マウス肺：0.0156	[redacted]GSTR019
	NZW ウサギ	血清	オリプダーゼ アルファ	0.078	DOS[redacted]92
	カニクイザル	血清	オリプダーゼ アルファ	0.05	[redacted]GSTR033

2.2 放射標識オリプダーゼ アルファの定量

オリプダーゼ アルファの放射標識（^{125}I）及び生体試料中の定量は Sanofi（Framingham, MA, USA）で実施した。

放射標識オリプダーゼ アルファは Iodogen®を用いて、製造会社の指示に従い調製した。NAP 10 カラムを用いてリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で溶出させることにより、^{125}I-オリプダーゼ アルファと遊離 ^{125}I-Na を分離した。^{125}I-オリプダーゼ アルファは使用時まで 4°C で保存した。

^{125}I-オリプダーゼ アルファを投与したマウス由来の血清及び組織試料は Cobra ガンマカウンターを用いて分析した。オリプダーゼ アルファ 1 分間あたりのカウント（計数率［cpm］）を、^{125}I-オリプダーゼ アルファの比活性に基づいて µg オリプダーゼ アルファに変換し、血清 1 mL 又は組織湿重量 1 g 当たりの µg オリプダーゼ アルファとして表示した。

2.3 血清中抗オリプダーゼ アルファ抗体の検出

ADA の検出は、ADA 用 ELISA を用いて、Sanofi（Framingham, MA, USA）で実施した。

マイクロタイタープレートにオリプダーゼ アルファを固相化し、ブロッキング希釈液（0.5% ウシ血清アルブミンを添加した PBS）を用いてブロッキングした。0.01%Tween-20 を添加した PBS（New England Nuclear 社）を用いてプレートを洗浄した後、段階希釈した被験試料及び対照試料をそれぞれ

2 ウェルずつ添加し、37°C で 1 時間インキュベートした。次に、プレートを洗浄し、ホースラディッシュペルオキシダーゼ標識ヤギ抗ラット、抗マウス、抗サル又は抗ウサギ IgG、IgA、IgM 抗体及びホースラディッシュペルオキシダーゼ基質の TMB を逐次プレートに添加してインキュベートした。反応停止液を用いてこれらの反応を停止させ、波長 450 nm における吸光度を測定した。真度、分析単位内及び分析単位間精度、特異性、回収率、耐久性、頑健性及び直線性によりバリデーションを実施したが、バリデーション方法及び判定基準は検討した動物種により異なる。ADA 用 ELISA に関する詳細は、バリデーション試験である DOS[redacted]06 試験（Module [4.2.2.1-5]）、[redacted]GSTR035 試験（Module [4.2.2.1-6]）、DOS[redacted]91 試験（Module [4.2.2.1-7]）及び [redacted]STR034 試験（Module [4.2.2.1-8]）の報告書に記載する。

3　薬物動態パラメータ

複数の個体より得られたオリプダーゼ アルファの血清中濃度―時間推移の複合データ及び個々の個体ごとのデータを用いてノンコンパートメント解析（NCA）又はコンパートメントモデルに基づく PK 解析を実施した。

C57BL/6 マウス及び ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを単回投与したときの主な PK パラメータを表 3に示す。

表 3 -マウスにオリプダーゼ アルファを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

動物種	オリプダーゼ アルファ ロット番号	ボーラス静注した用量 (mg/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	AUC (µg•hr/mL)	試験番号
C57BL/6 マウス	[redacted]	3	3.05 ± 0.17	19.80 ± 2.22	155.00 ± 16.25	[redacted]-142Pnp
C57BL/6 マウス	[redacted]	3	2.58 ± 0.14	24.60 ± 4.20	123.20 ± 18.44	[redacted]-142Pnp
C57BL/6 マウス	[redacted]	3	2.56 ± 0.45	21.60 ± 2.82	140.64 ± 17.78	[redacted]-142Pnp
C57BL/6 マウス	[redacted]	3	2.20 ± 0.41	24.00 ± 4.26	129.13 ± 24.39	[redacted]-142Pnp
C57BL/6 マウス	[redacted]	3	2.27 ± 0.55	15.00 ± 2.16	171.60 ± 27.03	[redacted]-0841Pnp
C57BL/6 マウス	[redacted]	3	1.93 ± 0.24	32.40 ± 5.10	84.38 ± 16.35	[redacted]-0841Pnp
C57BL/6 マウス	[redacted]	3	1.90 ± 0.63	25.20 ± 5.64	108.10 ± 23.70	[redacted]-0841Pnp
ASMKO マウス	[redacted]	1	3.83 ± 0.83	21.00 ± 2.40	47.96 ± 5.43	[redacted]-0266Pnp
ASMKO マウス	[redacted]	3	4.95 ± 1.23	24.60 ± 6.00	126.20 ± 25.55	[redacted]-03252
ASMKO マウス	[redacted]	10	4.41 ± 0.83	17.16 ± 3.60	602.71 ± 120.28	[redacted]-0134Pnp
ASMKO マウス	[redacted]	10	4.12 ± 1.15	22.80 ± 3.00	446.75 ± 62.40	[redacted]-0134Pnp

略語：ASMKO＝酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト、AUC＝時間 0 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、CL＝全身クリアランス、$t_{1/2}$＝最終相での消失半減期

NOAEL を単回投与（SD ラット、ビーグル犬及びカニクイザル）及び最長 26 週間にわたり 2 週に 1 回反復投与（SD ラット及びカニクイザル）したときの TK パラメータを表 4に示す。

表 4 - オリプダーゼ アルファの無毒性量（30 mg/kg）で投与したときのトキシコキネティクスパラメータ（平均値 ± 標準偏差）

動物種	性別	NOAEL 用量 (mg/kg)	投与経路	C_{max} (µg/mL)		AUC (µg•hr/mL)		試験番号
				初回投与後	7 又は 13 回目投与後[a]	初回投与後	7 又は 13 回目投与後[a]	
SD ラット	雄	30 Q2W	ボーラス静注	568.17 ± 110.49	810.04 ± 99.62	679.32 ± 147.88	1689.73 ± 285.73	[redacted]-0604Pnp
SD ラット	雌	30 Q2W	ボーラス静注	540.63 ± 141.30	521.89 ± 137.58	643.35 ± 91.29	1121.97 ± 175.06	[redacted]-0604Pnp
ビーグル犬	雄	30	ボーラス静注	427.75 ± 86.27	NA	2495.79± 806.04	NA	[redacted]-0623Pnp
ビーグル犬	雌	30	ボーラス静注	479.92 ± 53.32	NA	1664.59 ± 414.02	NA	[redacted]-0623Pnp
カニクイザル	雄	30 Q2W	持続静注[b]	721.89 ± 114.39	707.09 ± 153.05	3834.81 ± 513.45	2434.22 ± 837.04	[redacted]007
カニクイザル	雌	30 Q2W	持続静注[b]	690.64 ± 70.08	728.83 ± 148.04	3589.51 ± 255.27	2344.14 ± 837.70	[redacted]007
CD-1 マウス	雌	30 QD (GD6~15)	ボーラス静注	NA	409	NA	916[d]	TER0694
NZW ウサギ	雌	30 QD (GD6~15)	持続静注[c]	NA	TBD	NA	TBD	TER0698

略語：ASMKO＝酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト、AUC＝時間 0 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、C_{max}＝最高血清中濃度、GD＝妊娠日数、NA＝該当なし、NOAEL＝無毒性量、QD＝1 日 1 回、Q2W＝2 週に 1 回

a ASMKO マウス、CD-1 マウス及び NZW ウサギは 7 回目投与後、ラット及びカニクイザルは 13 回目投与後の値を示す。

b 30 分間かけて持続静注

c 10 分間かけて持続静注

d $AUC_{0\text{-}24}$

4　薬物動態及びトキシコキネティクス

本項では、マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びサルにオリプダーゼ アルファを投与したときの PK 及び TK 特性について概説する。

4.1　単回投与時の薬物動態及びトキシコキネティクス

ASMKO マウスを用いた 4 つの単回投与 PK 試験（[redacted]-0986Pnp 試験 [表 2.6.5.3 A]、[redacted]-0266Pnp 試験 [表 2.6.5.3 A]、[redacted]-0134Pnp 試験 [表 2.6.5.3 B]及び [redacted]-03252 試験 [表 2.6.5.3 C]）並びに C57BL/6 マウスを用いた 2 つの単回投与 PK 試験（[redacted]-0142Pnp 試験 [表 2.6.5.3 A]及び [redacted]-0841Pnp 試験 [表 2.6.5.3 B]）が終了している。また、SD ラット及びビーグル犬を用いた 2 つの単回投与毒性試験（[redacted]-0622Pnp 試験 [表 2.6.5.3 C]及び [redacted]-0623Pnp 試験 [表 2.6.5.3 D]）並びにカニクイザルを用いた 1 つの安全性薬理試験（[redacted]002 試験 [表 2.6.5.3 F]）でオリプダーゼ アルファの TK 特性を評価した。

オリプダーゼ アルファを単回投与したとき、複数の動物種及び用量を通して同様の血清中濃度―時間推移が示された。ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 10 mg/kg の用量で評価したとき、2 つの製剤ロット [redacted] 及び [redacted] の間で全身クリアランスの低下（24%）及び曝露量の増加（26%）が認められた（[redacted]-0134Pnp 試験 [表 2.6.5.3 B]）。これらのロット間で PK パラメータに差が認められた理由は、現在のところ不明であるが、重要な点は、これらの差はオリプダーゼ アルファの PD に影響しないと考えられることである。すなわち、ASMKO マウスの肝臓や脾臓などの標的臓器でのスフィンゴミエリンの減少は、これらオリプダーゼ アルファのロット間で類似しており、全身クリアランス及び曝露量の差はオリプダーゼ アルファの基質の消失速度に影響しないことが示唆された（Module 2.6.2 [2.2 項]）。

雌雄の SD ラット及びビーグル犬にオリプダーゼ アルファを 3、10 及び 30 mg/kg、カニクイザルに 30 mg/kg 単回静脈内投与したときの TK を評価した。曝露量を用量で補正して評価した結果から、概して、ラット及びイヌの TK パラメータと用量との間に線形性があることが示された（[redacted]-0622Pnp 試験 [表 2.6.5.3 D]及び [redacted]-0623Pnp 試験 [表 2.6.5.3 E]）。カニクイザルにおいてオリプダーゼ アルファの反復投与に伴い、全身クリアランスの増加及び消失半減期の短縮が認められ、曝露量の変化（初回投与と 6 回目及び 13 回目投与時で 30%～50%の低下）がみられた。反復投与に伴ってみられた曝露量の変化は ADA の抗体価と相関がみられた。非線形回帰解析により、オリプダーゼ アルファの曝露量の低下と ADA の抗体価に相関があることが認められた。これらの差は各群内の個体間での差異に起因すると考えられた。カニクイザル試験での TK パラメータは雌雄で同様であった（08002 試験 [表 2.6.5.3 F]）。

以上の TK 試験でオリプダーゼ アルファを投与した被験動物において、臨床試験で想定される値を上回る曝露量が得られており、毒性評価が可能な曝露量が得られていたことが示された。

4.1.1 ASMKO マウスに ^{125}I-オリプダーゼ アルファを静脈内投与したときの薬物動態試験

[redacted]-0986Pnp 試験 [表 2.6.5.3 A]及び Module [4.2.2.2-1]

この試験の目的は、ASMKO マウスに ^{125}I-オリプダーゼ アルファを投与したときの PK を評価することであった。

8～10 週齢の雄及び雌 ASMKO マウス 24 匹を 6 つの投与群（n=4／群)に割り付け、^{125}I-オリプダーゼ アルファを 1 又は 5 mg/kg 静脈内ボーラス投与した。スパースサンプリング法により投与後 2、5、10、15、30、45、60 分及び 2、3、6、8 時間に採血を行い、血清を採取した。

本試験における PK 解析ではコンパートメントモデルに基づいた解析と NCA の 2 通りの解析手法を用いた。コンパートメントモデルに基づいた解析により得られたデータを以下に示す。

オリプダーゼ アルファを 1 又は 5 mg/kg 投与したときの PK プロファイルには用量依存性が認められた（表 5及び図 1）。

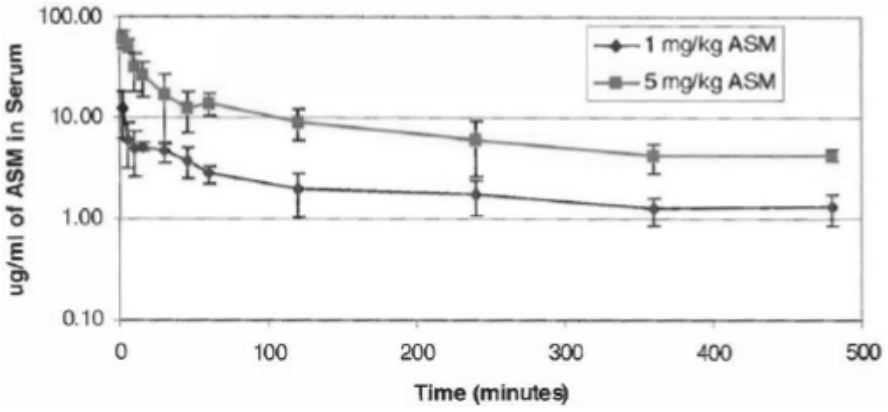
表 5 - [redacted]-0986Pnp 試験：ASMKO マウスに ^{125}I-オリプダーゼ アルファを 1 又は 5 mg/kg 静脈内投与したときの PK パラメータ（n=4/群、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	1 mg/kg	5 mg/kg
C_{max} (µg/mL)[a]	28.13 ± 9.64	73.35 ± 3.37
$t_{1/2\beta}$ (hr)	2.36 ± 0.58	3.44 ± 1.04
CL (mL/hr/kg)	57.00 ± 11.40	60.00 ± 12.00
MRT (hr)	3.27 ± 0.83	4.45 ± 1.40
AUC (µg•hr/mL)	17.42 ± 3.42	83.08 ± 16.85
AUC／用量 (µg•hr/mL/(mg/kg))	17.42 ± 3.42	16.62 ± 3.37
V_{ss} (mL/kg)	187.88 ± 17.29	267.55 ± 37.53

略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2\beta}$＝消失相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、MRT＝平均滞留時間、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積

a ボーラス静注

図 1 - ■-0986Pnp 試験：ASMKO マウスに ^{125}I-オリプダーゼ アルファを 1 又は 5 mg/kg 静脈内投与したときの血清中濃度—時間推移（n=4/群、平均値 ± 標準偏差）



- ASM=オリプダーゼ アルファ

本試験条件下、ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 1 又は 5 mg/kg 投与したときの消失相での消失半減期（$t_{1/2\beta}$）、AUC／用量及び全身クリアランスに用量間で有意差は認められなかった。

4.1.2 ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを単回静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学試験

■-0266Pnp 試験 [表 2.6.5.3 A]及び Module [4.2.2.2-2]

この試験の目的は、ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを単回静脈内投与したときの PK 及び PD を評価することであった。オリプダーゼ アルファの組織分布の結果は、6.1.2項に提示する。

雄及び雌 ASMKO マウス 36 匹を 12 匹の群（n=3／群）に割り付け、オリプダーゼ アルファを 1 mg/kg 静脈内ボーラス投与した。スパースサンプリング法により投与後 2、10、15、30 分及び 1、2、4、6、8、24、48、96 時間に採血を行い、血清を採取した。血清中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。

本試験における PK 解析ではコンパートメントモデルに基づいた解析と NCA の 2 通りの解析手法を用いた。コンパートメントモデルに基づいた解析により得られたデータを以下に示す。

血清中濃度—時間曲線から、オリプダーゼ アルファは 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで表される挙動を示した。PK 解析の結果、オリプダーゼ アルファの $t_{1/2\beta}$ は 3.83 ± 0.83 時間と推定された（表 6）。

表 6 - ■-0266Pnp 試験：ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 1 mg/kg 静脈内投与したときの PK パラメータ（n=3/群、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	1 mg/kg
C_{max} (µg/mL)[a]	18.89 ± 0.65
$t_{1/2\beta}$ (hr)	3.83 ± 0.83
CL (mL/hr/kg)	21.00 ± 2.40
MRT (hr)	5.04 ± 1.04
AUC (µg•hr/mL)	47.96 ± 5.43
AUC／用量 (µg•hr/mL/(mg/kg))	47.96 ± 5.43
V_{ss} (mL/kg)	105.1 ± 11.8

略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2\beta}$＝最終相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、MRT＝平均滞留時間、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積

a ボーラス静注

4.1.3 C57BL/6 マウスを用いたオリプダーゼ アルファ製剤のロット（■■■■、■■■■、■■■■ 及び ■■■■）間での薬物動態及び組織分布に関するパラメータの比較

■-0142Pnp 試験 [表 2.6.5.3 A]及び Module [4.2.2.2-3]

この試験の目的は、4 ロット（■■■■、■■■■、■■■■ 及び ■■■■：いずれも 初期製法* 製剤）のオリプダーゼ アルファ製剤の PK 及び組織分布に関するパラメータを算出し、比較することであった。オリプダーゼ アルファの組織分布の結果は、6.1.3項に提示する。

雄 C57BL/6 マウス 100 匹を 4 匹からなる 21 群及び 16 匹からなる 1 群（グループ 22）に割り付けた。グループ 1 及び 22 を本試験の無処置対照として使用した。試験の PK 部分において、グループ 2～5 にオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 静脈内ボーラス投与した。これらの群では、投与後 10、15、30、60、180 及び 360 分に採血を行い、血清を採取した。血清中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。

オリプダーゼ アルファの PK 解析は NCA を用いて実施した。最高血清中濃度及び時間 0 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）は複数のロットにおいて同様であった。しかしながら、ロット ■■■■ 及び ■■■■ に比べてロット ■■■■ の最終相での消失半減期（$t_{1/2}$）及び平均滞留時間（MRT）は、僅かであるが統計的に有意に長かった（$p<0.05$）。このような差異が認められたが、その生物学的意義は不明である。血清中濃度及びその他の PK パラメータは全て類似していた（表 7及び図 2）。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 7 - [redacted]-0142Pnp 試験：C57BL/6 マウスに 4 ロットのオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 静脈内投与したときの PK パラメータ（n=4/群、平均値 ± 標準偏差）

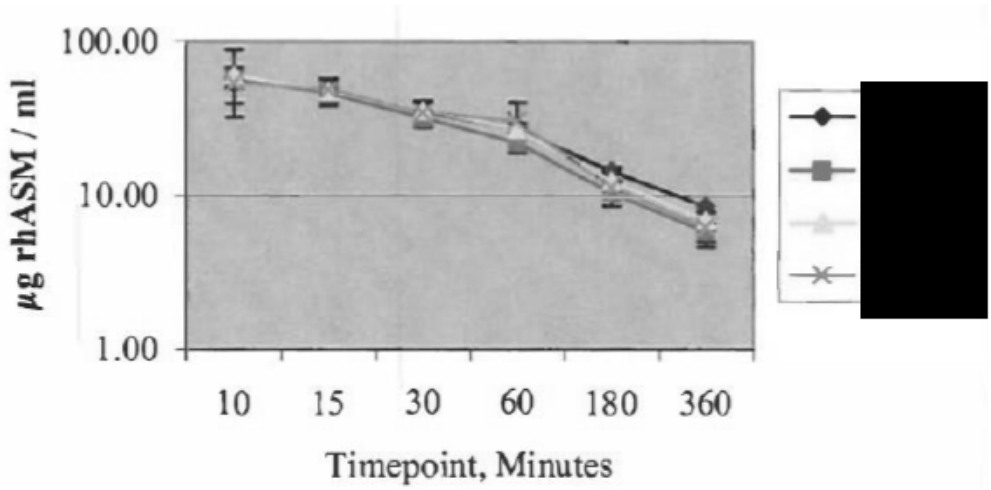
パラメータ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_{max} (µg/mL)[a]	55.20 ± 6.18	56.88 ± 7.45	60.65 ± 28.23	53.88 ± 14.02
$t_{1/2}$ (hr)	3.05 ± 0.17*	2.58 ± 0.14	2.56 ± 0.45	2.20 ± 0.41
CL (mL/hr/kg)	19.80 ± 2.22	24.60 ± 4.20	21.60 ± 2.82	24.00 ± 4.26
MRT (hr)	3.99 ± 0.18**	3.05 ± 0.26	3.24 ± 0.71	2.88 ± 0.41
AUC (µg•hr/mL)	155.00 ± 16.25	123.20 ± 18.44	140.64 ± 17.78	129.13 ± 24.39
AUC／用量 (µg•hr/mL/(mg/kg))	51.67 ± 5.42	41.07 ± 6.15	46.88 ± 5.93	43.04 ± 8.13
V_{ss} (mL/kg)	77.93 ± 8.586	76.15 ± 16.39	69.62 ± 15.92	69.17 ± 17.279

略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2}$＝最終相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、MRT＝平均滞留時間、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積

* [redacted] と比較して p<0.05 で有意差あり、** [redacted] 及び [redacted] と比較して p<0.05 で有意差あり。

a ボーラス静注

図 2 - [redacted]-0142Pnp 試験：C57BL/6 マウスに 4 ロットのオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 静脈内投与したときの血清中濃度—時間推移（n=4/群、平均値 ± 標準偏差）



本試験条件下、最終相での消失半減期及び MRT がロット [redacted]/[redacted] に比べてロット [redacted] で僅かに長いという違いがみられ、曝露量に対して限定的な影響（約 25%の増加）が認められたが、その生物学的な意義は不明である。

4.1.4 C57BL/6 マウスを用いたオリプダーゼ アルファ製剤のロット（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）間での薬物動態パラメータの比較

[redacted]-0841Pnp 試験 [表 2.6.5.3 B]及び Module [4.2.2.2-4]

この試験の目的は、3 ロットのオリプダーゼ アルファ製剤（初期製法*）の PK パラメータを算出し、比較することであった。

雄 C57BL/6 マウス 40 匹を 10 匹からなる 4 群に割り付けした。グループ 1 を無処置対照群として使用し、グループ 2～4 には、それぞれロット [redacted]、[redacted] 又は [redacted] のオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 静脈内ボーラス投与した。投与後 10、15、30、60、180 及び 360 分に採血を行い、血清を採取した。血清中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。

オリプダーゼ アルファの PK 解析は NCA により実施した。ロット [redacted] のオリプダーゼ アルファでは、ロット [redacted] 及び [redacted] に比べて全身クリアランスが統計的に有意に低下し、AUC が有意に増加した（表 8及び図 3）。ロット [redacted] のオリプダーゼ アルファの定常状態における分布容積（V_{ss}）はロット [redacted] に比べて統計的に有意に小さかった。

表 8 - [redacted]-0841Pnp 試験：C57BL/6 マウスに 3 ロットのオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 静脈内投与したときの PK パラメータ（n=10/群、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_{max} (µg/mL)[a]	118.00 ± 28.05	53.40 ± 18.40	80.17 ± 15.08
$t_{1/2}$ (hr)	2.27 ± 0.55	1.93 ± 0.24	1.90 ± 0.63
CL (mL/hr/kg)	15.00 ± 2.16*	32.40 ± 5.10	25.20 ± 5.64
MRT (hr)	1.34 ± 0.46	1.43 ± 0.25	1.27 ± 0.33
AUC (µg•hr/mL)	171.60 ± 27.03*	84.38 ± 16.35	108.10 ± 23.70
AUC／用量 (µg•hr/mL/(mg/kg))	69.33 ± 9.85	31.77 ± 5.12	40.88 ± 8.08
V_{ss} (mL/kg)	38.7 ± 15.3**	74.9 ± 23.0	51.6 ± 15.3

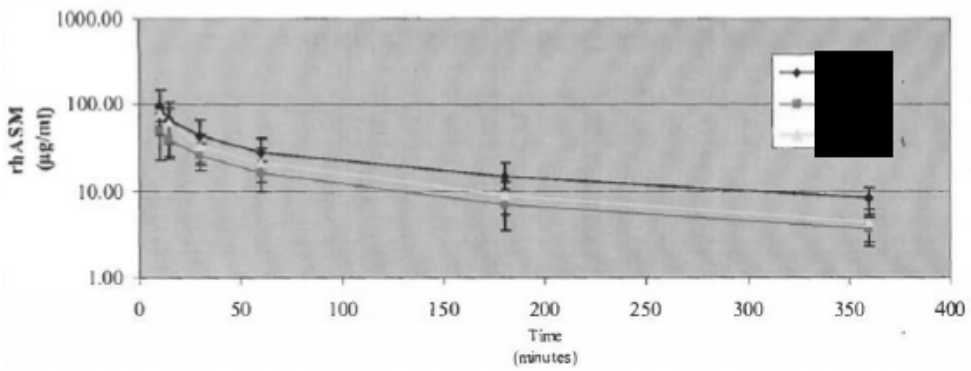
略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2}$＝最終相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、MRT＝平均滞留時間、AUC＝時間 0 から無限大時間まで外挿した血清中濃度—時間曲線下面積、V_{ss}＝定常状態における分布容積

* [redacted] 及び [redacted] と比較して p<0.005 で有意差あり、** [redacted] と比較して p<0.005 で有意差あり。

a ボーラス静注

＊新薬承認情報提供時に置換

図 3 - [redacted]-0841Pnp 試験：C57BL/6 マウスに 3 ロットのオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 静脈内投与したときの血清中濃度—時間推移（n=10/群、平均値 ± 標準偏差）



本試験条件下、オリプダーゼ アルファの PK にロット[redacted]、[redacted]及び[redacted]の間で差が認められたが、生物学的意義は不明である。

4.1.5 ASMKO マウスにロット[redacted]及び[redacted]のオリプダーゼ アルファを 10 mg/kg 単回投与したときの薬物動態及び急性毒性

[redacted]-0134Pnp 試験 [表 2.6.5.3 B]及び Module [4.2.2.2-5]

この試験の目的は、ASMKO マウスに 2 ロットのオリプダーゼ アルファ製剤（初期製法*）を 10 mg/kg 単回投与したときの PK 及び急性毒性を評価し、ロット間で比較することであった。

ASMKO マウス 30 匹を 4 群に割り付けた。グループ 1 及び 2 には、それぞれロット[redacted]及び[redacted]のオリプダーゼ アルファを 10 mg/kg 静脈内ボーラス投与した。投与後 2、10、60、120、240 及び 480 分に採血を行い、血清を採取した。血清中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。グループ 3 及び 4 には、それぞれロット[redacted]及び[redacted]のオリプダーゼ アルファを 10 mg/kg 静脈内ボーラス投与した。投与後 72 時間にわたり毒性徴候がないかマウスを観察し、1～5（1 は正常、5 は死亡を意味する）のスコアで評価した（スコアによる評価の基準の詳細については、[redacted]-0134Pnp 試験の報告書［Module [4.2.2.2-5]］に記載）。スコア 3 又は 4 と判定された個体については、安楽死処置を行った。

オリプダーゼ アルファの PK 解析は NCA により実施した。ASMKO マウスにロット[redacted]及び[redacted]のオリプダーゼ アルファを投与したときの PK パラメータから、ロット[redacted]のオリプダーゼ アルファでは、ロット[redacted]に比べて、全身クリアランスが統計的に有意に低下し、その結果として曝露量が高くなることが示された（表 9及び図 4）。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 9 - [redacted]-0134Pnp 試験：ASMKO マウスにロット [redacted] 及び [redacted] のオリプダーゼ アルファを 10 mg/kg 静脈内投与したときの PK パラメータ（n=6/群、平均値 ± 標準偏差）

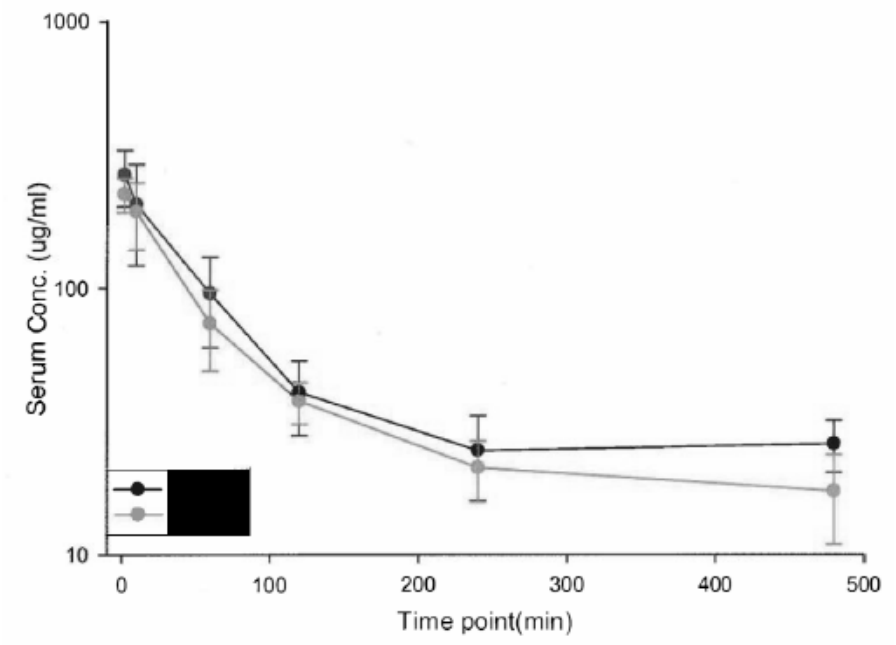
パラメータ	[redacted]	[redacted]
C_{max} (µg/mL)[a]	262.58. ± 57.30	218.39 ± 48.02
$t_{1/2}$ (hr)	4.41 ± 0.82	4.12 ± 1.15
CL (mL/hr/kg)	17.16 ± 3.48	22.74 ± 3.00 *
AUC (µg•hr/mL)	602.71 ± 120.28	446.75 ± 62.40 *
AUC／用量 (µg•hr/mL/(mg/kg))	60.27 ± 12.03	44.68 ± 6.24
V_{ss} (mL/kg)	110.30 ± 31.52	132.80 ± 32.93

略語：$t_{1/2}$＝最終相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、C_{max}＝最高血清中濃度、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積

* [redacted] と比較して $p<0.05$ で有意差あり

a ボーラス静注

図 4 - [redacted]-0134Pnp 試験：ASMKO マウスにロット [redacted] 又は [redacted] のオリプダーゼ アルファを 10 mg/kg 静脈内投与したときの血清中濃度—時間推移（n=6/群、平均値 ± 標準偏差）



ロット [redacted] 又は SM079 を 10 mg/kg 投与したマウスは、投与後ほぼ同じ時点に毒性徴候を発現し始めたが、ロット [redacted] を投与した群に比べてロット [redacted] を投与した群では、投与後 72 時間までで死亡又は安楽殺となった個体数が多かった（[redacted] で 44%に対して、[redacted] で 78%）。

本試験条件下、2 ロット（[redacted] 及び [redacted]）のオリプダーゼ アルファを 10 mg/kg 投与したときの PK に明白な差が認められ、ロット [redacted] を投与した群ではロット [redacted] に比べて曝露量が高かった。さらに、認められた急性毒性にも 2 ロット間で僅かな差があると考えられ、投与後 72 時間で生存していたのは、[redacted] 投与群ではマウス 9 匹中 2 匹のみであったのに対して、[redacted] 投与群ではマウス 9 匹中 5 匹であった。ロット間で認められた PK の差と急性毒性の見かけの差の間に関連性があるかどうかは不明である。

4.1.6 ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 静脈内投与したときの薬物動態

[redacted]-03252 試験 [表 2.6.5.3 C]及び Module [4.2.2.2-6]

この試験の目的は、ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 単回静脈内投与したときの PK を評価することであった。

ASMKO マウス 10 匹にオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 静脈内ボーラス投与した。投与後 2 分及び 1、2、4、8、24 時間に採血を行い、血清を採取した。血清中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。

オリプダーゼ アルファの PK 解析はコンパートメントモデルに基づいた方法により実施した。オリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 単回投与したときの PK パラメータ及び PK プロファイルをそれぞれ、表 10及び図 5に示す。マウス 10 匹中 7 匹から PK パラメータを算出した。雄 2 匹は試験開始前に異常な所見を示したため安楽死処分を行い、雌 1 匹はデータが不十分であったため、正確に PK パラメータを算出することはできなかった。

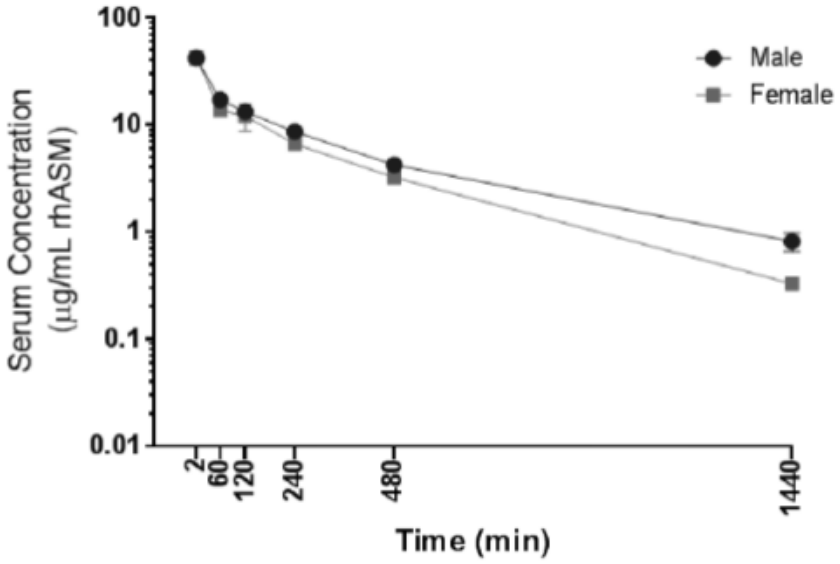
表 10 - [redacted]-03252 試験：雄及び雌 ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 静脈内投与したときの PK パラメータ（n=7/群、雄 n=3、雌 n=4、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	群	雄	雌
$t_{1/2}$ (hr)	4.95 ± 1.23	5.83 ± 0.66	4.29 ± 1.19
C_{max} (µg/mL) [a]	42.09 ± 4.96	41.87 ± 3.88	42.26 ± 6.26
V_z (mL/kg)	168.52 ± 17.08	177.60 ± 11.63	161.70 ± 18.68
CL (mL/hr/kg)	24.60 ± 6.00	21.00 ± 1.20	27.6 ± 7.2
AUC (µg•hr/mL)	126.20 ± 25.55	141.83 ± 7.94	114.47 ± 28.92
AUC／用量 (µg•hr/mL/(mg/kg))	42.04 ± 8.52	47.28 ± 2.65	38.16 ± 9.64

略語：$t_{1/2}$＝最終相での消失半減期、C_{max}＝最高血清中濃度、V_z＝最終相における分布容積、CL＝全身クリアランス、AUC＝時間 0 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

a ボーラス静注

図 5 - ■-03252 試験：ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 単回静脈内投与したときの血清中濃度—時間推移（雄 n=3、雌 n=4、平均値 ± 標準偏差）



本試験条件下、雄及び雌 ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 静脈内投与したときの PK パラメータに統計的な差は認められなかった。

4.1.7 Sprague Dawley ラットにオリプダーゼ アルファを単回投与したときのトキシコキネティクス

■-0622Pnp 試験 [表 2.6.5.3 D]及び Module [4.2.3.1-18]

この試験の目的は、SD ラットにオリプダーゼ アルファを単回投与したときの TK を評価することであった。毒性試験の結果の概要は Module 2.6.6 [2.1.3 項]に記載する。

雄及び雌 SD ラットを 4 群（主試験群：雌雄各 10 匹／群、TK 評価群：雌雄各 5 匹／群）に割り付け、オリプダーゼ アルファを 0、3、10 又は 30 mg/kg 単回静脈内ボーラス投与した。1 日目の投与後 10、30 分及び 1、3 時間に採血を行い、血清を採取した。血清中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。

オリプダーゼ アルファの TK 解析は NCA により実施した。雄及び雌ラットの TK パラメータを表 11に示す。群別ではなく、個体別のデータを用いた解析の結果、3 mg/kg 投与群の全身クリアランス及び AUC に有意な性差が認められた。これらの差は各群内の個体間変動に起因すると考えられた。

表 11 - ■-0622Pnp 試験：雄及び雌 Sprague Dawley ラットにオリプダーゼ アルファを単回投与したときの TK パラメータ（n=10/性別/群、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	3 mg/kg 雌	3 mg/kg 雄	10 mg/kg 雌	10 mg/kg 雄	30 mg/kg 雌	30 mg/kg 雄
C_{max} (µg/mL)[a]	70.47 ± 7.76	78.80 ± 10.66	278.40 ± 42.09	260.53 ± 72.23	536.73 ± 45.12	562.73 ± 51.21
$t_{1/2}$ (hr)	1.13 ± 0.60	1.54 ± 0.80	1.31 ± 0.56	1.53 ± 0.71	1.125 ± 0.44	2.69 ± 2.95
CL (mL/hr/kg)	24.60 ± 1.20	**19.20 ± 3.60	21.6 ± 4.20	19.2 ± 3.00	31.80 ± 4.80	21.60 ± 8.40
MRT (hr)	1.78 ± 0.52	2.30 ± 0.78	1.84 ± 0.50	2.25 ± 0.70	1.69 ± 0.33	3.93 ± 4.00
AUC (µg•hr/mL)	123.05 ± 7.05	*161.98 ± 27.91	473.12 ± 84.56	530.03 ± 80.93	967.78 ± 147.70	1711.32 ± 1096.05
AUC／用量 (µg•hr/mL/(mg/kg))	41.02 ± 2.35	53.99 ± 9.30	47.31 ± 8.46	53.00 ± 8.09	32.26 ± 4.92	57.04 ± 36.54
V_{ss} (mL/kg)	43.07 ± 10.20	41.71 ± 8.90	38.59 ± 3.19	43.43 ± 15.19	52.02 ± 3.45	59.69 ± 19.87

略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2}$＝最終相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、MRT＝平均滞留時間、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積

* 3 mg/kg 群の雌と比較して $p < 0.05$ で有意差あり。

** 3 mg/kg 群の雌と比較して $p < 0.01$ で有意差あり。

a ボーラス静注

AUC を用量で補正して評価したとき（AUC／用量）、雄及び雌ラットの TK パラメータと用量の間に線形性が認められた。用量 30 mg/kg まで単回投与したとき、一次消失が認められており、薬物動態が飽和する徴候はなかった。TK 評価の結果、被験動物に対して毒性評価をするために十分な曝露量が得られたことが示された。

4.1.8 ビーグル犬を用いたオリプダーゼ アルファの単回静脈内投与毒性試験及び 14 日間回復試験におけるトキシコキネティクス

■-0623Pnp 試験 [表 2.6.5.3 E]及び Module [4.2.3.1-20]

この試験の目的は、ビーグル犬にオリプダーゼ アルファを単回投与したときの TK を評価することであった。毒性試験は GLP 適用下で実施したが、TK 評価は GLP 非適用下で実施した。毒性試験の結果の概要は Module 2.6.6 [2.3.1 項]に記載する。

試験 1 日目の時点で約 7～8 か月齢の雄及び雌イヌを使用した。投与前 1 週間以上にわたりイヌを試験施設で馴化飼育した。イヌを体重別に雌雄各 4 匹からなる 4 つの試験群に無作為割り付けした。オリプダーゼ アルファは 0（溶媒対照）、3、10 及び 30 mg/kg の用量で橈側皮静脈に単回ボーラス投

与した。1 日目の投与後 5、10、30 分及び 1、2、4、6 時間に採血を行い、血清を採取した。血清中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。

オリプダーゼ アルファの TK 解析は NCA により実施した。雄及び雌イヌで得られた TK パラメータを表 12に示す。本試験条件下、性差は認められなかった。30 mg/kg までの用量で単回投与したとき、一次消失が認められており、薬物動態に飽和性がみられる徴候はなかった。

表 12 - ■-0623Pnp 試験：雄及び雌ビーグル犬にオリプダーゼ アルファを単回投与したときの TK パラメータ（n=10/性別/群、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	3 mg/kg 雌	3 mg/kg 雄	10 mg/kg 雌	10 mg/kg 雄	30 mg/kg 雌	30 mg/kg 雄
C_{max} (µg/mL)[a]	60.75 ± 8.66	55.42 ± 4.77	176.83 ± 55.94	140.42 ± 28.07	479.92 ± 53.32	427.75 ± 86.27
$t_{1/2}$ (hr)	10.04 ± 3.79	5.61 ± 2.14	6.04 ± 1.81	6.01 ± 2.96	4.52 ± 1.86	9.58 ± 4.11
CL (mL/hr/kg)	10.20 ± 3.6	13.2 ± 3.00	13.20 ± 1.80	13.20 ± 5.40	18.60 ± 4.20	13.20 ± 4.20
MRT (hr)	13.50 ± 5.25	7.55 ± 2.46	8.13 ± 2.43	8.15 ± 3.98	5.94 ± 2.35	12.86 ± 5.81
AUC (µg•hr/mL)	310.70 ± 99.86	228.98 ± 42.60	772.85 ± 106.08	845.20 ± 323.45	1664.59 ± 414.02	2495.79± 806.04
AUC／用量 (µg•hr/mL/(mg/kg))	103.57± 33.19	76.33 ± 14.20	77.29 ± 10.61	84.52 ± 32.35	55.49 ± 13.80	83.19 ± 26.87
V_{ss} (mL/kg)	128.39 ± 25.97	97.97 ± 24.09	107.65 ± 37.20	96.99 ± 25.80	105.25 ± 21.04	149.24 ± 40.49

略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2}$＝最終相での半減期、CL＝全身クリアランス、MRT＝平均滞留時間、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積
***a* ボーラス静注**

AUC を用量で補正して評価したとき（AUC／用量）、雄及び雌イヌの TK パラメータと用量との間に線形性が認められた。TK 評価の結果、被験動物に対して毒性評価をするために十分な曝露量が得られたことが示された。

4.1.9 カニクイザルにオリプダーゼ アルファを投与したときの心血管系及び呼吸系に対する影響の評価におけるトキシコキネティクス

■002 試験 [表 2.6.5.3 F]及び Module [4.2.1.3-4]

この試験の目的は、オリプダーゼ アルファが心血管系及び呼吸系に及ぼす潜在的影響を特定することであった。この試験は、テレメトリーシステムを装着した覚醒下のカニクイザルにオリプダーゼ アルファを静脈内投与したときの血行動態パラメータ、呼吸パラメータ及び心電図に及ぼす影響を検討するために実施した。陽性対照群（グループ 1）は、薬理学的に誘発される呼吸パラメータ変化の

モニタリングに LifeShirt®システムを使用することの適切性を立証するために組み込んだ。安全性薬理試験の結果の概要は Module 2.6.2 [4.4 項]に記載する。

心血管系及び呼吸系評価試験の一部として、雄及び雌カニクイザルにオリプダーゼ アルファを 30 mg/kg 血管ポートから 30 分間かけて静脈内持続注入した。オリプダーゼ アルファの投与前、投与終了直後（±30 秒）及び投与開始後 1、3、6、24 時間に採血を行い、血清を採取した。血清中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。

2-コンパートメントモデルに基づいて雄及び雌カニクイザルの TK パラメータを評価し、結果を表 13に示す。雌雄を通して平均した分布相での半減期（$t_{1/2\alpha}$）は 0.21 時間（12.6 分）であり、$t_{1/2\beta}$ は 7.31 時間であった。さらに、全身クリアランス及び曝露量パラメータを含む全ての TK パラメータは雌雄で同様であった。血清中濃度—時間データを図 6に示す。

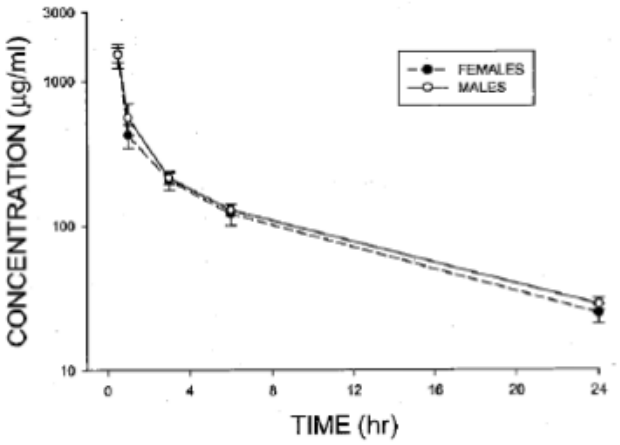
表 13 - ■002 試験：雄及び雌カニクイザルにオリプダーゼ アルファを 30 mg/kg 単回投与したときの TK パラメータ（n=5/群、雄 n=2/群、雌 n=3/群、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	全動物 (n=5)	雄 (n=2)	雌 (n=3)
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.21 ± 0.04	0.26 ± 0.03	0.18 ± 0.01
$t_{1/2\beta}$ (hr)	7.31 ± 0.43	7.52 ± 0.03	7.17 ± 0.55
CL (mL/hr)	28.6 ± 3.31	28.9 ± 2.51	28.4 ± 4.31
V_{ss} (mL)	233 ± 36.6	242 ± 29.3	228 ± 46.3
AUC (µg•hr/mL)	3378 ± 415	3552 ± 461	3262 ± 434
C_{max} (µg/mL)[a]	1521 ± 191	1512 ± 282	1527 ± 183

略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2\alpha}$＝分布相での消失半減期、$t_{1/2\beta}$＝消失相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積

a 持続静注（30 分間）

図 6 - ■002 試験：雄及び雌カニクイザルにオリプダーゼ アルファを 30 mg/kg 単回投与したときの血清中濃度—時間推移（n=5/群、雄 n=2/群、雌 n=3/群、平均値 ± 標準偏差）



本試験条件下、被験動物に対して毒性評価をするために十分な曝露量が得られたことが示された。

4.2 反復投与時のトキシコキネティクス

SD ラット及びカニクイザルを用いた 6 か月間慢性毒性試験の一部として、反復投与 TK 試験を実施した（■-0604Pnp 試験［Module 2.6.6 [3.1.1 項]及び Module [4.2.3.2-11]］並びに ■007 試験［Module 2.6.6 [3.3.1 項]及び Module [4.2.3.2-12]］）。さらに、CD-1 マウス及び NZW ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の一部として、反復投与時の TK を評価した（TER0694 試験［Module 2.6.6 [6.1.2 項]及び Module [4.2.3.5.2-1]］並びに TER0698 試験［Module 2.6.6 [6.2.1 項]及び Module [4.2.3.5.2-2]］）。

ラットにオリプダーゼ アルファを 3～30 mg/kg 投与した試験（■-0604Pnp 試験［Module [4.2.3.2-11]］）では、雌雄いずれにおいても、各用量群の曝露量は用量比を下回る増加を示した。すなわち、用量比 10 倍に対して曝露量の増加は約 7 倍であった。この試験では、85 及び 183 日目の 3 及び 30 mg/kg 群の雄ラットでは、雌ラットに比べて、オリプダーゼ アルファ濃度が統計的に有意に高かった。ADA 発現は稀で散発的であり、雌雄で差はみられなかった。ADA 発現によるオリプダーゼ アルファの曝露量に対する影響はみられなかった。オリプダーゼ アルファを 3、10 又は 30 mg/kg で 2 週に 1 回投与しても、血中にオリプダーゼ アルファが残留する傾向はなかった。

カニクイザルでの初回投与後の TK に用量比例性は認められず、用量増加に伴って、全身クリアランスは低下し、半減期は延長した（■007 試験［Module [4.2.3.2-12]］）。6 回目及び 13 回目投与後の曝露量は初回投与後に比べて約 30～50%低下した。オリプダーゼ アルファの反復投与に伴う、全身クリアランスの増加及び消失半減期の短縮も認められた。オリプダーゼ アルファの曝露量の低下は ADA の抗体価（大部分の個体において 1:100～1:25600 であった）と相関がみられた。

妊娠 CD-1 マウスにオリプダーゼ アルファを静脈内投与したときの曝露量は、ほぼ用量に比例して増加した（TER0694 試験［Module [4.2.3.5.2-1]］）。オリプダーゼ アルファを投与したマウスの約 25%が ADA 陽性であった。ADA 発現率は、高用量群（10 及び 30 mg/kg）のマウス（13%）に比べて 3 mg/kg 投与群のマウス（47%）で高かった。ADA 発現の有無はオリプダーゼ アルファの投与後 24 時間の血清中濃度（C_{24h}）に影響を及ぼし、ADA 陽性マウスで C_{24h} が最大 73%減少した。しかし、ADA 陽性マウスは数が限られており、オリプダーゼ アルファの C_{24h} に大きな変動がみられたことから、この結果の解釈には注意が必要である。

妊娠 NZW ウサギにオリプダーゼ アルファを静脈内投与したところ、用量 3～30 mg/kg において用量比に比例する曝露量の増加がみられた（TER0698 試験［Module [4.2.3.5.2-2]］）。オリプダーゼ アルファを投与した妊娠 NZW ウサギ 7 匹中 6 匹において、妊娠 12 日に ADA 陽性が認められたが、ADA 発現の有無と妊娠 12 日時点でのオリプダーゼ アルファの曝露量に明らかな相関はみられなかった。

4.2.1 Sprague Dawley ラットを用いた 26 週間静脈内投与慢性毒性試験及び 4 週間回復試験におけるトキシコキネティクス、免疫原性及び肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度

[redacted]-0604Pnp 試験 [表 2.6.5.4 A]及び Module [4.2.3.2-11]

この試験の目的は、SD ラットにオリプダーゼ アルファを 26 週間にわたり 2 週に 1 回投与したときの TK を評価することであった。毒性試験の結果の概要は Module 2.6.6 [3.1.1 項]に記載する。

雄及び雌 SD ラット（5 匹／性別／群）にオリプダーゼ アルファを 0、3、10 又は 30 mg/kg で 26 週間にわたり 2 週に 1 回静脈内ボーラス投与した後、4 週間の回復期間を設けた。

1、85 及び 183 日目（それぞれ初回、7 回目及び 14 回目投与）の投与前及び投与後 10、30 分及び 1、3 時間に採血を行い、血清を採取した。血清中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。ADA は 1、85 及び 183 日目の投与前試料を用いて測定した。肝臓試料中のオリプダーゼ アルファ濃度は、最終投与後 24 時間及び 28 日に測定した。

TK 解析は NCA により実施した。雌雄いずれのラットについても、各時点（1、85 及び 183 日目）におけるオリプダーゼ アルファの曝露量は、用量群（3～30 mg/kg）を通して用量比 10 倍に対して約 7 倍の増加に過ぎず、用量比を下回る傾向を示した（表 14、表 15、表 16）。85 及び 183 日目の 3 及び 30 mg/kg 投与群の雄ラットのオリプダーゼ アルファ濃度及び曝露量は雌ラットに比べて統計的に有意に高かったが、これらの投与群において個体間でのばらつきが大きかったことに起因したと考えられる。

雌雄で認められた TK パラメータの差は、用量依存的な脂肪組織含量の増加の違いを反映していると考えることもできる。投与群により脂肪組織含量の増加に違いがみられたことによって、除脂肪体重当たりの用量が高くなったと考えられる。

表 14 - ■-0604Pnp 試験：雄及び雌 Sprague Dawley ラットにオリプダーゼ アルファを反復投与したときの 1 日目のトキシコキネティクスパラメータ（n=5/性別/群、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	3 mg/kg 雌	3 mg/kg 雄	10 mg/kg 雌	10 mg/kg 雄	30 mg/kg 雌	30 mg/kg 雄
C_{max} (µg/mL)[a]	75.15 ± 15.25	70.18 ± 21.21	122.74 ± 19.62	123.56 ± 36.80	540.63 ± 141.30	568.17 ± 110.49
$t_{1/2}$ (hr)	0.63 ± 0.13	0.72 ± 0.24	0.63 ± 0.17	0.86 ± 0.27	0.76 ± 0.47	0.75 ± 0.67
CL (mL/hr/kg)	22.80 ± 1.20	24.60 ± 1.20	56.40 ± 11.40	45.60 ± 13.20	47.40 ± 6.60	45.60 ± 9.60
MRT (hr)	1.71 ± 0.17	1.74 ± 0.33	1.32 ± 0.16	1.63 ± 0.26	1.13 ± 0.15	1.34 ± 0.45
AUC (µg•hr/mL)	130.39 ± 7.77	123.30 ± 6.12	184.88 ± 47.66	235.26 ± 66.78	643.35 ± 91.29	679.32 ± 147.88
AUC／用量 (µg•hr/mL/(mg/kg))	43.46 ± 2.59	41.10 ± 2.04	18.49 ± 4.77	23.53 ± 6.68	21.45 ± 3.04	22.64 ± 4.93
V_{ss} (mL/kg)	39.52 ± 5.82	42.43 ± 9.14	74.11 ± 15.66	74.13 ± 26.63	52.99 ± 7.90	59.56 ± 15.51

略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2}$＝最終相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、MRT＝平均滞留時間、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積

a ボーラス静注

表 15 - ■-0604Pnp 試験：雄及び雌 Sprague Dawley ラットにオリプダーゼ アルファを反復投与したときの 85 日目（7 回目投与）のトキシコキネティクスパラメータ（n=5/性別/群、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	3 mg/kg 雌	3 mg/kg 雄	10 mg/kg 雌	10 mg/kg 雄	30 mg/kg 雌	30 mg/kg 雄
C_{max} (µg/mL)[a]	64.99 ± 6.34	91.81 ± 8.12	215.75 ± 27.73	226.83 ± 48.13	701.29 ± 33.91	880.90 ± 87.25
$t_{1/2}$ (hr)	0.51 ± 0.12	0.60 ± 0.11	0.91 ± 0.56	1.43 ± 1.33	1.22 ± 0.63	1.49 ± 0.47
CL (mL/hr/kg)	30.00 ± 3.00	19.20 ± 3.60	27.00 ± 7.80	21.60 ± 8.40	24.60 ± 4.80	16.20 ± 1.80
MRT (hr)	1.44 ± 0.11	1.53 ± 0.10	1.64 ± 0.63	2.32 ± 1.64	1.79 ± 0.55	2.09 ± 0.47
AUC (µg•hr/mL)	101.64 ± 10.27	160.29 ± 24.81	398.99 ± 119.87	541.47 ± 269.99	1255.71 ± 267.42	1871.77 ± 188.44
AUC／用量 (µg•hr/mL/(mg/kg))	33.88 ± 3.42	53.43 ± 8.27	39.90 ± 11.99	54.15 ± 27.00	41.86 ± 8.91	62.39 ± 6.28
V_{ss} (mL/kg)	42.81 ± 3.52	29.01 ± 3.65	40.84 ± 7.32	41.55 ± 11.50	42.37 ± 7.54	33.57 ± 6.51

略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2}$＝最終相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、MRT＝平均滞留時間、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積

a ボーラス静注

表 16 - ■-0604Pnp 試験：雄及び雌 Sprague Dawley ラットにオリプダーゼ アルファを反復投与したときの 183 日目（13 回目投与）のトキシコキネティクスパラメータ（n=5/性別/群、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	3 mg/kg 雌	3 mg/kg 雄	10 mg/kg 雌	10 mg/kg 雄	30 mg/kg 雌	30 mg/kg 雄
C_{max} (µg/mL)[a]	96.29 ± 15.98	134.91 ± 11.17	191.75 ± 36.98	253.48 ± 54.56	521.89 ± 137.58	810.04 ± 99.62
$t_{1/2}$ (hr)	1.45 ± 0.08	1.78 ± 0.25	1.50 ± 0.76	0.71 ± 0.31	1.48 ± 0.53	1.30 ± 0.12
CL (mL/hr/kg)	21.00 ± 2.40	13.20 ± 1.20	27.60 ± 7.20	24.60 ± 8.40	27.00 ± 4.20	18.00 ± 3.00
MRT (hr)	1.77 ± 0.10	2.18 ± 0.31	2.06 ± 0.83	1.58 ± 0.18	1.89 ± 0.66	1.59 ± 0.19
AUC (µg•hr/mL)	143.84 ± 19.07	230.94 ± 24.50	386.93 ± 114.04	449.14 ± 151.65	1121.97 ± 175.06	1689.73 ± 285.73
AUC／用量 (µg•hr/mL/(mg/kg))	47.95 ± 6.36	76.98 ± 8.17	38.69 ± 11.40	44.91 ± 15.17	37.40 ± 5.84	56.32 ± 9.52
V_{ss} (mL/kg)	37.33 ± 4.37	28.31 ± 2.93	52.09 ± 6.84	37.41 ± 9.19	52.40 ± 24.62	28.58 ± 2.97

略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2}$＝最終相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、MRT＝平均滞留時間、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積

a ボーラス静注

1 日目の時点では、全ての用量群で ADA は検出されなかった。85 日目では、被験動物 30 匹中 10 匹で ADA 陽性を示し、抗体価は 1:200～1:25600 であった。183 日目の時点で ADA 陽性となったラットの数及び抗体価の増加はみられなかった。抗体反応は稀で散発的であり、雄及び雌ラットで類似していた。

本試験条件下、雄及び雌ラットにオリプダーゼ アルファを 3 及び 30 mg/kg 反復投与したとき、85 及び 183 日目の AUC 及び消失半減期を含む TK パラメータに性差が認められた。雌ラットに比べて雄ラットでは、3 及び 30 mg/kg 群の 85 及び 183 日目の AUC が高値を示した。この AUC 増加は、雄ラットでの体重増加の亢進及び除脂肪体重の変化によると考えられ、これが TK パラメータの差に寄与した可能性がある。これに加えて、3 mg/kg 群では雌に比べて雄で 183 日目の消失半減期が有意に延長した。1、85 及び 183 日目の投与前血清試料は全て定量下限未満であり、オリプダーゼ アルファを 3、10 又は 30 mg/kg で 2 週に 1 回反復投与しても血中にオリプダーゼ アルファは残存しないという結論が支持された。評価した用量及び時点で ADA は少数の個体のみで認められた。

4.2.2 カニクイザルを用いた 26 週間静脈内投与慢性毒性試験及び 4 週間回復試験におけるトキシコキネティクス

[redacted]007 試験 [表 2.6.5.4 B]及び Module [4.2.3.2-12]

この試験の目的は、カニクイザルにオリプダーゼ アルファを 26 週間にわたり 2 週に 1 回投与したときの TK を評価することであった。毒性試験の結果の概要は Module 2.6.6 [3.3.1 項]に記載する。

雄及び雌サルにオリプダーゼ アルファを 0、3、10 又は 30 mg/kg で 26 週間にわたり 2 週に 1 回 30 分間静脈内持続注入した後、4 週間の回復期間を設けた。TK 解析用血液試料は、1、71 及び 169 日目（それぞれ、1 回目、6 回目及び 13 回目投与）のオリプダーゼ アルファ投与前及び投与開始後 40 分、1、2、4、6、8、10、12、24 時間に採取した。血清中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。

TK 解析はコンパートメントモデルに基づく方法により実施した。オリプダーゼ アルファ初回投与後の曝露量は用量比を上回って増加し、用量増加に伴って、最終相消失半減期は延長し、全身クリアランスは低下した（表 17）。初回投与後の最終相消失半減期は、3.0 mg/kg 群の 8.40 時間から 30 mg/kg 群の 13.39 時間までの範囲であった。投与 1 日目のオリプダーゼ アルファ曝露量平均値は、グループ 2（3.0 mg/kg）で 202.42 µg•hr/mL、グループ 3（10.0 mg/kg）で 987.65 µg•hr/mL、グループ 4（30.0 mg/kg）で 3712.16 µg•hr/mL であった。投与 71 日目（表 18）及び 169 日目（表 19）におけるオリプダーゼ アルファの TK と、初回投与後の TK の間に一貫性は認められなかった。各用量群の 6 回目及び 13 回目投与後（それぞれ投与 71 日目及び 169 日目）の曝露量は、初回投与後に比べて約 30～50%低下した。オリプダーゼ アルファの反復投与により、曝露量が変化するとともに、全身クリアランスは上昇し、消失半減期は短縮した。曝露量の減少と ADA 抗体価上昇との間の相関が示唆された。

表 17 - ■007 試験：カニクイザルにオリプダーゼ アルファを 3、10 又は 30 mg/kg 反復投与したときの投与 1 日目における TK パラメータ（n=7/性別/群、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	3 mg/kg 雌	3 mg/kg 雄	10 mg/kg[a] 雌	10 mg/kg[a] 雄	30 mg/kg 雌	30 mg/kg 雄
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.78 ± 0.24	0.76 ± 0.18	0.75 ± 0.11	0.93 ± 0.20	1.46 ± 0.23	1.45 ± 0.36[b]
$t_{1/2\beta}$ (hr)	8.16 ± 2.19	8.65 ± 2.19	11.20 ± 3.04	12.44 ± 2.80	14.19 ± 3.46	12.59 ± 2.15
CL (mL/hr)	42.02 ± 7.70	46.31 ±10.26	27.66 ± 3.57	30.64 ± 5.90	21.67 ± 2.50	24.06 ± 6.45
V_{ss} (mL)	386.82 ± 80.31	459.07 ± 103.05	311.77 ± 60.94	372.76 ± 72.13	289.15 ± 59.93	304.91 ± 72.89
C_{max} (µg/mL)[c]	41.84 ±5.63	46.21 ± 7.10	254.66 ± 25.00	252.57 ± 26.47	690.64 ± 70.08	721.89 ± 114.39
AUC (µg•hr/mL)	186.84 ± 21.59	217.99 ± 45.34	936.15 ± 110.62	1039.15 ± 187.73	3589.51 ± 255.27	3834.81 ± 513.45
AUC／用量 (µg•hr/mL/(mg/kg))	62.28 ± 7.20	72.66 ± 15.11	93.62 ± 11.06	103.92 ± 18.77	119.65 ± 8.51	127.83 ± 17.12

略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2\alpha}$＝分布相での消失半減期、$t_{1/2\beta}$＝消失相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積

a n=6/性別

b このパラメータのみ n=6

c 持続静注（30 分間）

表 18 - ■007 試験：カニクイザルにオリプダーゼ アルファを 3、10 又は 30 mg/kg 反復投与したときの投与 71 日目（6 回目投与）における TK パラメータ（n=7/性別/群、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	3 mg/kg 雌	3 mg/kg 雄	10 mg/kg 雌	10 mg/kg 雄	30 mg/kg 雌	30 mg/kg 雄
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.60 ± 0.56	0.42 ± 0.16	0.49 ± 0.14	0.66 ± 0.20[a]	0.35 ± 0.42[b]	0.87 ± 0.46[c]
$t_{1/2\beta}$ (hr)	6.76 ± 5.52	4.90 ± 3.29	8.06 ± 1.88	7.86 ± 3.28	4.93 ± 2.05	5.85 ± 1.28
CL (mL/hr)	102.25 ± 65.11	119.45 ± 75.52	39.29 ± 8.39	56.54 ± 34.89	31.84 ± 4.70	37.43 ± 9.61
V_{ss} (mL)	475.93 ± 211.03	481.64 ± 144.62	367.60 ± 137.08	400.47 ± 110.02	184.49 ± 78.53	249.25 ± 64.22
C_{max} (µg/mL)[d]	32.78 ± 8.62	38.94 ± 5.45	199.68 ± 62.87	194.54 ± 32.53	1214.74 ± 791.93	625.54 ± 97.59
AUC (µg•hr/mL)	113.93 ± 64.75	122.20 ± 64.05	701.29 ± 153.44	726.31 ± 248.77	2703.09 ± 308.02	2724.63 ± 394.36

パラメータ	3 mg/kg 雌	3 mg/kg 雄	10 mg/kg 雌	10 mg/kg 雄	30 mg/kg 雌	30 mg/kg 雄
AUC／用量 (μg•hr/mL/(mg/kg))	37.98 ± 21.58	40.73 ± 21.35	70.13 ± 15.34	72.63 ± 24.88	90.10 ± 10.27	90.82 ± 13.15

略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2\alpha}$＝分布相での消失半減期、$t_{1/2\beta}$＝消失相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積

a このパラメータのみ n=6

b このパラメータのみ n=5

c このパラメータのみ n=3

d 持続静注（30 分間）

表 19 - [redacted]007 試験：カニクイザルにオリプダーゼ アルファを 3、10 又は 30 mg/kg 反復投与したときの投与 169 日目（13 回目投与）における TK パラメータ（n=7/性別/群、平均値 ± 標準偏差）

パラメータ	3 mg/kg 雌	3 mg/kg 雄	10 mg/kg 雌	10 mg/kg 雄	30 mg/kg 雌[a]	30 mg/kg 雄
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.57[b]	0.91 ± 0.13[c]	0.48 ± 0.21[d]	0.89 ± 0.23[d]	0.73 ± 0.20[e]	1.13 ± 0.51[d]
$t_{1/2\beta}$ (hr)	2.75 ± 2.40	3.68 ± 3.88	6.34 ± 4.99	10.09 ± 7.12	4.77 ± 1.64	7.86 ± 4.00
CL (mL/hr)	171.17 ± 124.16	168.20 ± 91.83	53.65 ± 24.90	58.71 ± 33.37	41.77 ± 11.02	48.36 ± 13.92
V_{ss} (mL)	347.75 ± 51.57	439.71 ± 149.98	272.44 ± 122.17	434.25 ± 191.58	199.78 ± 52.71	281.81 ± 80.49
C_{max} (μg/mL)[f]	26.80 ± 11.69	33.29 ± 9.36	216.81 ± 70.73	200.63 ± 44.93	728.83 ± 148.04	707.09 ± 153.05
AUC (μg•hr/mL)	97.59 ± 81.36	98.81 ± 71.38	601.84 ± 283.70	741.21 ± 317.13	2344.14 ± 837.70	2434.22 ± 837.04
AUC／用量 (μg•hr/mL/(mg/kg))	32.53 ± 27.12	32.94 ± 23.79	60.18 ± 28.37	74.12 ± 31.71	78.14 ± 27.92	81.07 ± 27.90

略語：C_{max}＝最高血清中濃度、$t_{1/2\alpha}$＝分布相での消失半減期、$t_{1/2\beta}$＝消失相での消失半減期、CL＝全身クリアランス、AUC＝時間 0 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、V_{ss}＝定常状態における分布容積

a 雌 n=6

b このパラメータのみ n=1

c このパラメータのみ n=4

d このパラメータのみ n=6

e このパラメータのみ n=5

f 持続静注（30 分間）

3、10 又は 30 mg/kg 投与群において、投与 29 日目（3 回目投与後）までに ADA が検出された。反復投与後、全般的に ADA 抗体価が上昇する傾向がみられ、投与 85 日目と 169 日目の間に最高の抗

体価が認められた。最終投与後（169 日目）、グループ 2（3 mg/kg 群）の全ての個体で抗体価 1:100～1:25600 の ADA が検出された。また、グループ 3（10 mg/kg 群）のサル 14 匹中 13 匹で抗体価 1:100～1:25600 の ADA が検出され、グループ 4（30 mg/kg 群）の全てのサルで抗体価 1:800～1:25600 の ADA が検出された。グループ 1（溶媒対照）では、試験期間を通して、ADA は検出されなかった。

結論として、初回投与後の単回投与で得られるオリプダーゼ アルファの曝露量は用量比を上回った。オリプダーゼ アルファを反復投与したときに全身クリアランスの上昇に起因する曝露量の変化及び消失半減期の短縮がみられた。オリプダーゼ アルファを反復投与すると、検出可能な ADA が産生することが示唆された。曝露量の減少と ADA 抗体価上昇との間に相関がみられた。

4.2.3 CD-1 マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス

TER0694 試験 [表 2.6.5.4 C]及び Module [4.2.3.5.2-1]

この試験の目的は、妊娠 CD-1 マウスに着床から硬口蓋の閉鎖までの期間にわたりオリプダーゼ アルファを投与したときの母動物に対する影響及び胚・胎児発生に対する影響を評価することであった。この試験は医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン S5 (R3)の生殖段階 C～D を評価するために計画され、これに加えて TK 特性を評価した。毒性試験の結果の概要は Module 2.6.6 [6.2.1 項]に記載する。

雌 CD-1 マウスにオリプダーゼ アルファを 0、3、10 又は 30 mg/kg で妊娠 6 日から妊娠 15 日まで 1 日 1 回静脈内ボーラス投与した。本試験の TK 評価群に割り付けられた全てのマウスから、妊娠 12 日の投与前並びに投与後 2、10 分及び 1、2、4、8、24 時間に母動物の TK 及び ADA 評価用の血液試料を採取した。

妊娠 13 日の時点でオリプダーゼ アルファ投与群のマウス 58 匹中 16 匹（28%）で弱い ADA 発現が認められた。グループ 3（3 mg/kg 群）のマウス 19 匹中 9 匹で ADA 陽性となり、抗体価は 1:100～1:800 の範囲であった。グループ 4（10 mg/kg 群）では、マウス 20 匹中 4 匹が ADA 陽性となり、抗体価は全て 1:100 であった。グループ 5（30 mg/kg 群）では、マウス 20 匹中 3 匹が ADA 陽性となり、抗体価は全て 1:100 であった。ADA 発現の有無はオリプダーゼ アルファの C_{24h} に影響を及ぼすと考えられ、ADA 陽性マウスで C_{24h} が最大 73%減少した。しかし、ADA 陽性マウスは数が限られており、オリプダーゼ アルファの C_{24h} の値に大きな変動がみられたことから、この結果の解釈には注意が必要である。

オリプダーゼ アルファの TK 解析は NCA により実施した。妊娠 CD-1 マウスでの最高血清中濃度は 0.033～0.166 時間（静脈内投与後初回又は 2 回目の試料採取時点）に認められた（表 20）。C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれも、用量にほぼ比例して増加した。3～30 mg/kg の 10 倍の用量範囲で C_{max} は 11.6 倍、AUC_{0-24} は 11.0 倍増加した。

表 20 - TER0694 試験：妊娠 CD-1 マウスにオリプダーゼ アルファを 3、10 又は 30 mg/kg 反復投与したときの 7 回目投与後の TK パラメータ（n=2～7/時点、平均値）

パラメータ	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
t_{max} (hr)	0.166	0.0333	0.0333
C_{max} (µg/mL)[a]	35.2	176	409
AUC_{0-24} (µg•h/mL)	83.1	278	916

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_{0-24}＝投与直後から 24 時間後までの血清中濃度—時間曲線下面積

a ボーラス静注

TK 評価結果から、本試験の毒性評価群で妊娠 CD-1 マウスに用量 30 mg/kg までのオリプダーゼ アルファを反復投与したとき、安全性評価を行うのに十分な曝露量に達したことが示唆された。

4.2.4 NZW ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス

TER0698 試験 [表 2.6.5.4 D]及び Module [4.2.3.5.2-2]

この試験の目的は、妊娠 NZW ウサギに着床から硬口蓋の閉鎖までの期間にわたりオリプダーゼ アルファを投与したときの影響及び胚・胎児発生に対する影響を評価することであった。この試験は ICH ガイドライン S5 (R3)の生殖段階 C～D を評価するために計画され、これに加えて TK 特性を評価した。毒性試験の結果の概要は Module 2.6.6 [6.2.1 項]に記載する。

雌 NZW ウサギにオリプダーゼ アルファを 0、3、10 又は 30 mg/kg で妊娠 6 日から妊娠 19 日まで 1 日 1 回 10 分間かけて静脈内持続注入した。本試験の TK 評価群に割り付けられた全てのウサギから、妊娠 12 日の投与前並びに投与終了後 2、10 分及び 1、2、4、8、24 時間に母動物の TK 評価用の血液試料を採取した。さらに、妊娠 6 日の投与前及び妊娠 12 日の投与後 24 時間に ADA 評価用の血液試料を採取した。

全ての投与群（3、10 及び 30 mg/kg）を通して、全ての雌ウサギにおいて採血期間を通してオリプダーゼ アルファの曝露が得られた。妊娠 12 日の時点でオリプダーゼ アルファ投与群のウサギ 7 匹中 6 匹で ADA 陽性となった。しかしながら、ADA 発現の有無とオリプダーゼ アルファの曝露量との間に明らかな相関はみられなかった。全ての妊娠ウサギにおいて最高血清中濃度到達時間は投与終了後 2 分又は 10 分であった。オリプダーゼ アルファを 3～30 mg/kg 投与した群においては、平均曝露量には用量比例性がみられた。オリプダーゼ アルファを 3、10 及び 30 mg/kg 投与した群のそれぞれで消失半減期の平均値は 6.36、8.00 及び 8.91 時間、全身クリアランスの平均値は 5.13、5.01 及び 4.73 mL/hr/kg であり、分布容積の平均値は 46.1、58.0 及び 60.8 mL/kg であった（表 21）。

表 21 - TER0698 試験：妊娠 NZW ウサギにオリプダーゼ アルファを 3、10 又は 30 mg/kg 反復投与したときの 7 回目投与後の TK パラメータ（n=2～3/時点、平均値）

パラメータ	3 mg/kg (n=3)	10 mg/kg (n=2)	30 mg/kg (n=2)
$t_{1/2}$ (hr)	6.36	8.00	8.91
C_{max} (µg/mL)[a]	114	370	1180
AUC_{0-24} (µg•hr/mL)	598	2000	6350

略語：$t_{1/2}$＝最終相での消失半減期、C_{max}＝最高血清中濃度、AUC_{0-24}＝投与直後から 24 時間後までの血清中濃度—時間曲線下面積

a 持続静注

TK 評価結果から、本試験の毒性評価群で妊娠 NZW ウサギに用量 30 mg/kg までのオリプダーゼ アルファを反復投与したとき、安全性評価を行うのに十分な曝露量に達したことが示唆された。

5　吸収及びバイオアベイラビリティ

オリプダーゼ アルファは静脈内投与されるので、吸収及びバイオアベイラビリティについては記載しない。

6　分布

C57BL/6 及び ASMKO マウスを用いて組織分布試験を実施し、オリプダーゼ アルファを 1、3 又は 5 mg/kg 単回静脈内投与した後、複数時点で肝臓、脾臓、腎臓及び肺組織中のオリプダーゼ アルファ濃度を測定した（6.1項）。C57BL/6 マウスにオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 投与した組織分布試験では、複数ロットのオリプダーゼ アルファを用いて、ロット間での組織分布の差について評価を行った。これらの試験の結果から、複数ロット（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）を通して、オリプダーゼ アルファは肝臓、脾臓、腎臓及び肺において同様の組織分布を示すことが明らかになった。

ASMKO マウスを用いた単回投与組織分布試験において、用量の大部分が肝臓中（用量の約 40%）に分布し、腎臓、脾臓及び肺中濃度は低かった（各組織で用量の 1%未満）。

オリプダーゼ アルファが血液脳関門を通過する可能性を評価するための組織分布試験において、ASMKO マウスに ^{125}I-オリプダーゼ アルファを 5 mg/kg 投与した（6.1.1項）。最終評価時点である投与後 8 時間まで、脳内にオリプダーゼ アルファは検出されなかった。

SD ラットを用いたオリプダーゼ アルファを 3、10 又は 30 mg/kg 投与する 6 か月間反復投与毒性試験及び ASMKO マウスを用いた 0.3、1 又は 3 mg/kg 投与する 12 週間反復投与毒性試験において、肝臓中にオリプダーゼ アルファが残存するかどうかを検討するために、肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度を測定した（6.2項）。SD ラットを用いた 6 か月間反復投与試験において、26 週間にわたり 2 週に 1 回投与後 24 時間又は 28 日目に採取したラットの肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度を測定したところ、最終投与後 24 時間の雄及び雌ラットの肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度は同程度で、用量増加に伴い肝臓中濃度が高くなることが明らかになった。最終投与後 28 日の雄及び雌ラットの肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度は、全ての用量で同程度であり、対照群との間に統計的な有意差は認められなかった。

ASMKO マウスを用いた 12 週間反復投与試験において、マウスを 2 群に分け、それぞれ 2 週に 1 回の 12 週間投与の最終投与後 24 時間又は 28 日に試料を採取し、肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度を測定した。最終投与後 24 時間の時点で、1 及び 3 mg/kg 群の肝臓中でオリプダーゼ アルファが検出されたが、0.3 mg/kg 群及び溶媒対照群では、オリプダーゼ アルファは検出されなかった。いずれの投与群でも、最終投与後 28 日にはオリプダーゼ アルファは検出されなかった。

以上より、オリプダーゼ アルファを静脈内投与したとき、肝臓、脾臓、腎臓及び肺に分布するが、血液脳関門を通過しなかった。

6.1 単回投与後の組織分布

6.1.1 ASMKO マウスに ^{125}I-オリプダーゼ アルファを投与したときのオリプダーゼ アルファの脳内分布

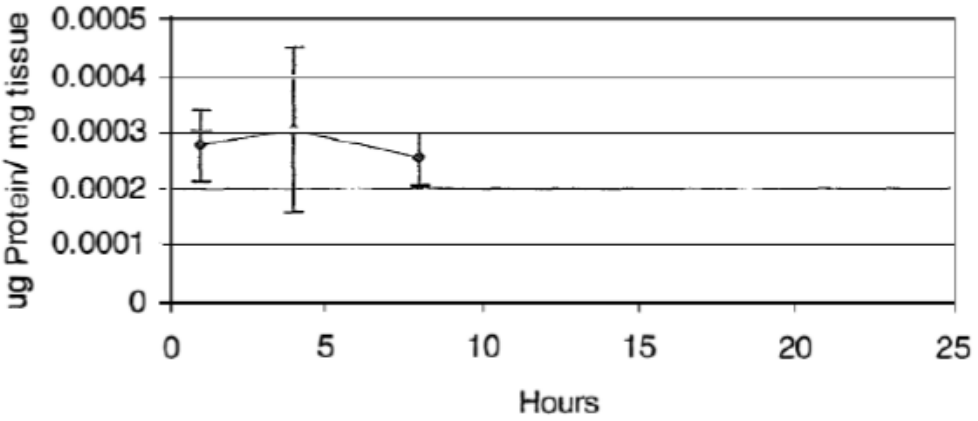
■-0715Pnp 試験 [表 2.6.5.5 A]及び Module [4.2.2.3-1]

この試験の目的は、ASMKO マウスに ^{125}I-オリプダーゼ アルファを投与したときの脳内分布を評価することであった。

雄及び雌 ASMKO マウス 9 匹に ^{125}I-オリプダーゼ アルファを 5 mg/kg 静脈内ボーラス投与した。投与後 1、4 及び 8 時間の各時点でマウス 3 匹より灌流後の脳を摘出し、放射能含量を測定した。

脳内放射能濃度はバックグラウンドを僅かに上回る程度であった（図 7）。これらの濃度は、恐らく脳内に残存する血液中の放射能を示していると考えられた。いずれの時点においても（投与後 1、4 及び 8 時間）、時点間での有意差は認められなかった。

図 7 - ■-0715Pnp 試験：ASMKO マウスに ^{125}I-オリプダーゼ アルファを 5 mg/kg 単回投与したときの脳中濃度（n=3/時点、平均値 ± 標準偏差）



本試験条件下、^{125}I-オリプダーゼ アルファを 5 mg/kg 投与したとき、脳内に生物学的に意味のある濃度のオリプダーゼ アルファは検出されなかった。

6.1.2 ASMKO マウスモデルにおけるオリプダーゼ アルファの薬物動態及び薬力学

■-0266Pnp 試験 [表 2.6.5.5 B]及び Module [4.2.2.2-2]

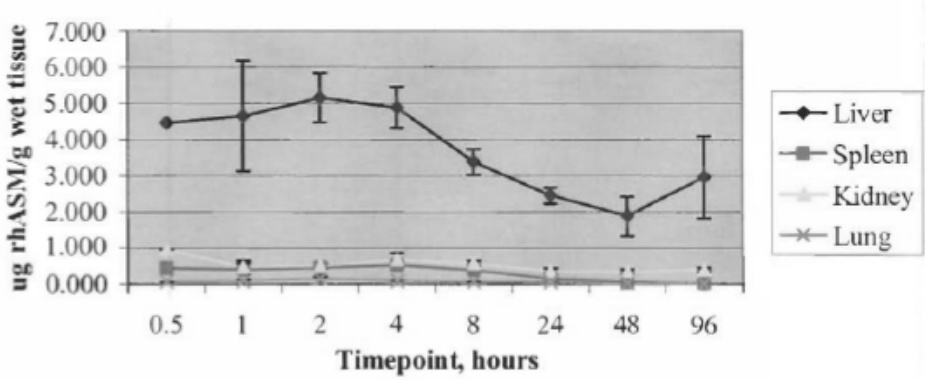
この試験の目的は、ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを単回静脈内投与したときの PK、PD 及び組織分布を評価することであった。PK の結果は4.1.2項に示す。

雄及び雌 ASMKO マウス 36 匹を 12 の投与群（n=3／群)に割り付け、オリプダーゼ アルファを 1 mg/kg 静脈内ボーラス投与した。投与後 30 分及び 1、2、4、8、24、48、96 時間に肝臓、腎臓、肺

及び脾臓組織試料を採取した。組織試料中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用ELISA 法を用いて測定した。

組織分布試験の結果から、脾臓、肺及び腎臓中濃度は投与後 48 時間までに投与前値に戻ることが示された一方で、肝臓中濃度は投与後 96 時間までに投与前値に戻らなかった（図 8）。投与後 2 時間の時点で、肝臓中に用量の 45.0%、脾臓中に 0.23%、腎臓中に 0.80%及び肺中に 0.09%が検出された。

図 8 - [redacted]-0266Pnp 試験：ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 1 mg/kg 投与したときの組織中濃度（n=3/時点、平均値 ± 標準偏差）



本試験条件下、オリプダーゼ アルファを 1 mg/kg 静脈内投与したとき、用量の大部分は肝臓中に認められ、次いで腎臓、脾臓及び肺に認められた。

6.1.3 C57BL/6 マウスを用いたオリプダーゼ アルファ製剤のロット（[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）間での薬物動態及び組織分布に関するパラメータの比較

[redacted]-0142Pnp 試験 [表 2.6.5.5 C]及び Module [4.2.2.2-3]

この試験の目的は、4 ロット（[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）のオリプダーゼ アルファ製剤（初期製法*）の PK 及び組織分布に関するパラメータを算出し、比較することであった。オリプダーゼ アルファの PK の結果は4.1.3項に提示する。

雄 C57BL/6 マウス 100 匹を 4 匹からなる 21 群及び 16 匹からなる 1 群（グループ 22）に割り付けた。グループ 1 及び 22 を本試験の無処置対照として使用した。組織分布を評価する試験では、全ての群にオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 静脈内ボーラス投与した。投与後 1、3、6 及び 24 時間に肝臓、脾臓、腎臓及び肺試料を採取した。組織試料のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。

組織分布試験の結果から、[redacted] を投与したときの腎臓中オリプダーゼ アルファ濃度は全ての時点で他の全てのロットに比べて統計的に有意に低いことが明らかになった。[redacted] を投与したとき

＊新薬承認情報提供時に置換

の投与後 1、3 及び 6 時間の肝臓中濃度は、他のロットに比べて統計的有意に低かった。他の全ての組織中濃度は同程度であった（表 22）。

表 22 - [redacted]-0142Pnp 試験：C57BL/6 マウスにオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 投与したときの肝臓、脾臓、腎臓及び肺中濃度（n=4/時点、平均値 ± 標準偏差）

	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
肝臓 (µg オリプダーゼ アルファ/g 組織湿重量)				
[redacted]	8.54 ± 1.15	9.15 ± 1.46	9.92 ± 1.77	4.03 ± 0.36
[redacted]	18.05 ± 2.62*	14.91 ± 1.26*	16.17 ± 3.86*	4.54 ± 1.21
[redacted]	15.82 ± 4.00*	16.58 ± 1.97*	14.38 ± 1.39	2.98 ± 0.70
[redacted]	14.12 ± 1.27*	15.98 ± 1.62*	15.91 ± 2.31*	4.24 ± 0.43
脾臓 (µg オリプダーゼ アルファ/g 組織湿重量)				
[redacted]	2.77 ± 0.18	2.52 ± 0.36	2.19 ± 0.41	0.55 ± 0.02
[redacted]	3.35 ± 0.19	3.34 ± 0.58	1.95 ± 0.58	0.36 ± 0.06*
[redacted]	3.56 ± 0.99	3.32 ± 0.64	1.85 ± 0.29	0.39 ± 0.05*
[redacted]	3.22 ± 0.78	3.10 ± 0.23	1.93 ± 0.49	0.38 ± 0.06*
腎臓 (µg オリプダーゼ アルファ/g 組織湿重量)				
[redacted]	2.80 ± 0.56**	2.42 ± 0.71**	2.28 ± 0.21**	1.77 ± 0.55
[redacted]	1.71 ± 0.27*	2.22 ± 0.22**	1.81 ± 0.19**	1.32 ± 0.09
[redacted]	1.40 ± 0.30	1.34 ± 0.16	1.24 ± 0.16*	0.87 ± 0.31*
[redacted]	2.26 ± 0.31**	2.37 ± 0.30**	1.79 ± 0.22*, **	1.55 ± 0.23
肺 (µg オリプダーゼ アルファ/g 組織湿重量)				
[redacted]	1.20 ± 0.37	1.12 ± 0.38	0.78 ± 0.56	0.22 ± 0.05
[redacted]	0.30 ± 0.14*	0.93 ± 0.41	0.67 ± 0.21	0.32 ± 0.12
[redacted]	0.69 ± 0.21	0.58 ± 0.21	0.67 ± 0.40	0.17 ± 0.09
[redacted]	0.52 ± 0.23*	0.52 ± 0.13	0.51 ± 0.20	0.21 ± 0.09

* [redacted] 投与群と比較して $p < 0.05$ で有意差あり。
** [redacted] 投与群と比較して $p < 0.05$ で有意差あり。

本試験条件下、[redacted] の肝臓への分布及び [redacted] の腎臓への分布に差がみられたのを除いて、オリプダーゼ アルファの組織分布にロット [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] 間で差は認められなかった。

6.1.4 ASMKO マウスにロット [redacted] のオリプダーゼ アルファを単回静脈内投与したときの組織分布

[redacted]-0380Pnp 試験 [表 2.6.5.5 D]及び Module [4.2.2.3-2]

この試験の目的は、ASMKO マウスにロット [redacted] のオリプダーゼ アルファを単回静脈内投与したときの組織分布を評価することであった。

雄及び雌 ASMKO マウスを 7 つの投与群（n=3／群)に割り付け、全てのマウスにオリプダーゼ アルファを 5 mg/kg 静脈内ボーラス投与した。投与後 30 分及び 2、4、8、24、48、96 時間に肝臓、脾臓、腎臓及び肺試料を採取した。組織試料中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。

ロット [redacted] を投与したときの脾臓及び肺中オリプダーゼ アルファ濃度は投与後 48 時間に、肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度は投与後 96 時間にはバックグラウンドレベルに戻った（表 23及び図 9）。腎臓中オリプダーゼ アルファ濃度は投与後 96 時間の時点でもバックグラウンドレベルに戻らなかった。投与後 2 時間の時点で肝臓中に用量の 43%、脾臓中に 0.56%、腎臓中に 0.96%及び肺中に 0.08%が検出された。

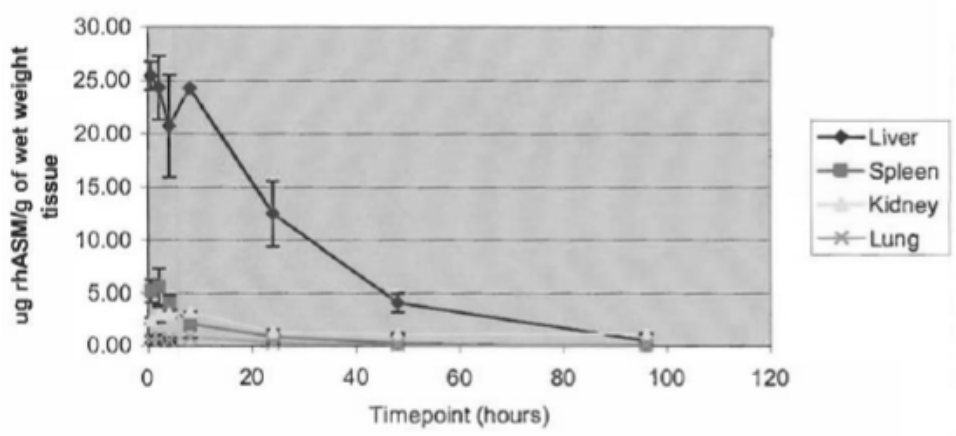
表 23 - [redacted]-0380Pnp 試験：ASMKO マウスにロット [redacted] のオリプダーゼ アルファを 5 mg/kg 投与したときの組織中濃度（n=3/時点、平均値 ± 標準偏差）

組織	0.5 時間	2 時間	4 時間	8 時間[a]	24 時間	48 時間	96 時間
	μg オリプダーゼ アルファ／g 湿重量						
肝臓	25.45 ± 1.328	24.33 ± 2.953	20.75 ± 4.819	24.29	12.50 ± 3.083	4.08 ± 0.872	0.44 ± 0.013
脾臓	5.22 ± 1.065	5.61 ± 1.725	4.07 ± 0.735	2.06	0.81 ± 0.116	0.22 ± 0.026	BLD
腎臓	2.38 ± 0.294	3.00 ± 0.724	3.06 ± 0.463	3.23	1.29 ± 0.222	1.08 ± 0.100	1.11 ± 0.047
肺	0.58 ± 0.322	0.64 ± 0.337	0.54 ± 0.200	0.75	0.26 ± 0.087	0.11 ± 0.018	0.09 ± 0.030

略語：BLD＝定量下限未満

a n=2/時点

図 9 - [redacted]-0380Pnp 試験：ASMKO マウスにロット [redacted] のオリプダーゼ アルファを 5 mg/kg 投与したときの組織中濃度（n=3/時点、平均値 ± 標準偏差）



この試験結果から、ロット [redacted] のオリプダーゼ アルファを投与したとき、用量の大部分は肝臓中に認められ、次いで腎臓、脾臓及び肺に認められた。

6.1.5 C57BL/6 マウスを用いたオリプダーゼ アルファ製剤のロット（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）間での組織分布に関するパラメータの比較

[redacted]-0094Pnp 試験 [表 2.6.5.5 E]及び Module [4.2.2.3-3]

この試験の目的は、Sanofi で製造した 3 ロットのオリプダーゼ アルファ製剤を投与したときの組織分布に関するパラメータを算出し、比較することであった。

雄 C57BL/6 マウス 48 匹を 12 の投与群に分割した。マウスにオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 静脈内ボーラス投与した。グループ 1、4、7 及び 10 にはロット [redacted] を、グループ 2、5、8 及び 11 にはロット [redacted] を、グループ 3、6、9 及び 12 にはロット [redacted] のオリプダーゼ アルファを投与した。投与後 1、3、6 及び 24 時間に肝臓、脾臓、腎臓及び肺組織試料を採取した。組織試料中のオリプダーゼ アルファ濃度はオリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて測定した。

肝臓での結果から、ロット [redacted]、[redacted] 及び [redacted] の間で組織分布に有意差はないことが示された（表 24並びに図 10、図 11、図 12及び図 13）。一方、脾臓、腎臓及び肺中オリプダーゼ アルファ濃度は低いか、又は定量下限を下回ったことから、これらの臓器での組織分布についてはロット間での比較はできなかった。

表 24 - [redacted]-0094Pnp 試験：ASMKO マウスに 3 ロットのオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 投与したときの組織中濃度（n=4/時点、平均値 ± 標準偏差）

組織／臓器	[redacted] 1 時間	[redacted] 1 時間	[redacted] 1 時間	[redacted] 3 時間	[redacted] 3 時間	[redacted] 3 時間
	μg オリプダーゼ アルファ／g 湿重量					
肝臓	15.55 ± 2.71	21.62 ± 14.49	19.45 ± 4.06	21.67 ± 5.57	22.38 ± 2.62	22.36 ± 12.07
脾臓	3.15 ± 0.60	2.35 ± 0.45	3.17 ± 0.45	3.77 ± 0.43	2.79 ± 0.22	2.71 ± 0.34
腎臓	3.63 ± 0.62	3.031 ± 0.60	3.78 ± 1.38	2.46 ± 0.13	1.77 ± 0.38	2.42 ± 0.39
肺	1.08 ± 0.11	2.39 ± 1.73	1.37 ± 0.52	0.77 ± 0.29	0.80 ± 0.17	0.51 ± 0.21
組織／臓器	**[redacted] 6 時間**	**[redacted] 6 時間**	**[redacted] 6 時間**	**[redacted] 24 時間**	**[redacted] 24 時間**	**[redacted] 24 時間**
	μg オリプダーゼ アルファ／g 湿重量					
肝臓	23.12 ± 3.47	23.28 ± 7.60	17.51 ± 4.88	7.37 ± 1.73	8.07 ± 0.84	6.30 ± 0.77
脾臓	2.52 ± 0.36	1.35 ± 0.22	1.46 ± 0.06	0.47 ± 0.07	0.38 ± 0.06	0.36 ± 0.07
腎臓	1.81 ± 0.30	1.37 ± 0.35	1.67 ± 0.28	1.45 ± 0.36	1.31 ± 0.26	1.69 ± 0.22
肺	1.03 ± 0.26	0.71 ± 0.36	0.65 ± 0.20	0.64 ± 0.18	0.54 ± 0.16	0.66 ± 0.15

図 10 - [redacted]-0094Pnp 試験：ASMKO マウスに 3 ロットのオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 投与したときの肝臓中濃度（n=4/時点、平均値 ± 標準偏差）

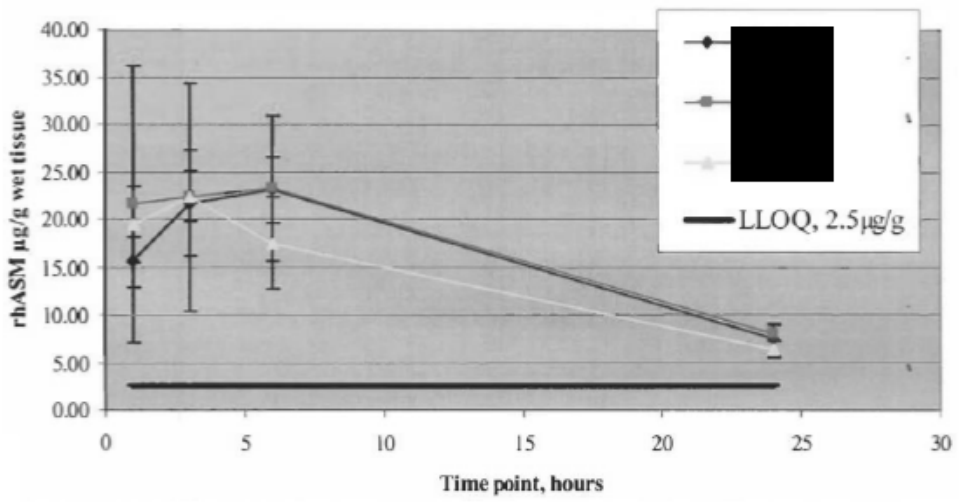


図 11 - [redacted]-0094Pnp 試験：ASMKO マウスに 3 ロットのオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 投与したときの脾臓中濃度（n=4/時点、平均値 ± 標準偏差）

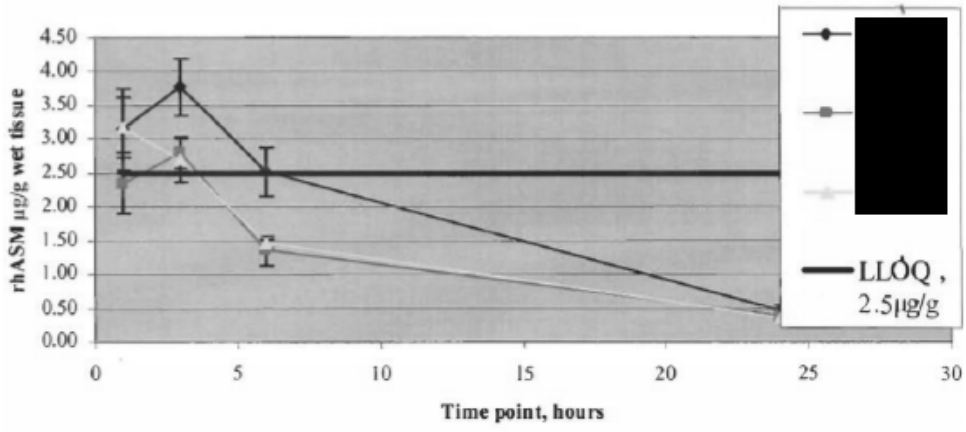


図 12 - [redacted]-0094Pnp 試験：ASMKO マウスに 3 ロットのオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 投与したときの腎臓中濃度（n=4/時点、平均値 ± 標準偏差）

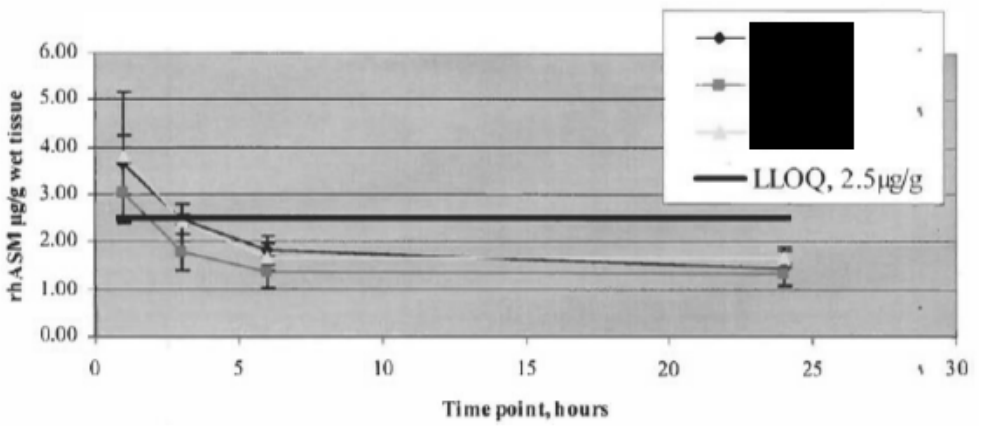
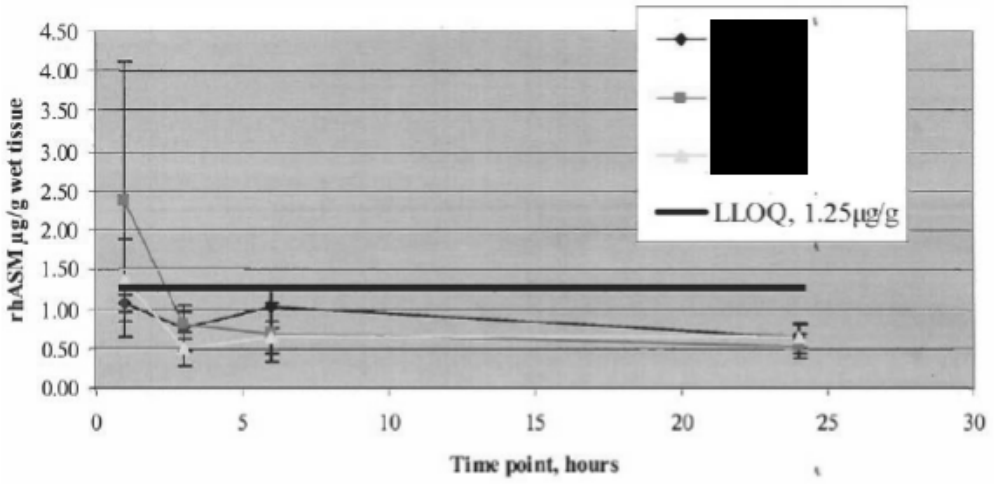


図 13 - [redacted]-0094Pnp 試験：ASMKO マウスに 3 ロットのオリプダーゼ アルファを 3 mg/kg 投与したときの肺内分布（n=4/時点、平均値 ± 標準偏差）



本試験条件下、オリプダーゼ アルファの肝臓中濃度にロット[redacted]、[redacted]及び[redacted]間で差は認められなかった。一方、脾臓、腎臓及び肺中濃度は低いか、又は定量下限を下回ったことから、これらの臓器における組織分布についてはロット間での比較はできなかった。

6.2 反復投与後の組織分布

6.2.1 Sprague Dawley ラットを用いた 26 週間静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復試験におけるトキシコキネティクス、免疫原性及び肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度

[redacted]-0604Pnp 試験 [表 2.6.5.5 F]及び Module [4.2.3.2-11]

この試験の目的は、SD ラットにオリプダーゼ アルファを 26 週間にわたり 2 週に 1 回投与したときの TK を評価することであった。毒性試験は GLP 適用下で実施したが、TK 及び組織分布評価は GLP 非適用下で実施した。TK の結果は4.2.1項に示す。毒性試験の結果の概要は Module 2.6.6 [3.1.1 項]に記載する（[redacted]027 試験）。

雄及び雌 SD ラットにオリプダーゼ アルファを 0、3、10 又は 30 mg/kg で 26 週間にわたり 2 週に 1 回静脈内ボーラス投与した後、4 週間の回復期間を設けた。

1、85 及び 183 日目の投与前及び投与後 10、30、60、180 分に採血を行い、血清を採取した。最終投与後 24 時間及び 28 日に肝臓試料を採取し、オリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて組織中オリプダーゼ アルファ濃度を測定した。

その結果、3、10 及び 30 mg/kg 投与群の最終投与後 24 時間における雄及び雌ラットの肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度は同程度で、用量依存性を示すことが明らかになった（表 25）。雄ラットにおける最終投与後 28 日の肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度は、3、10 及び 30 mg/kg 投与群で同程度

であり、対照群における最終投与後 24 時間の値との間に有意差は認められなかった。雌ラットの場合、最終投与後 28 日の肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度は 3、10 及び 30 mg/kg 投与群で同程度であり、対照群の濃度を僅かに上回っていた。対照群の濃度との間には有意差が認められたが、これらの雌ラットの濃度は雄ラットの濃度と同程度であり、生物学的に重要ではないと考えられた。

表 25 - ■-0604Pnp 試験：SD ラットにオリプダーゼ アルファを 3、10 又は 30 mg/kg 反復投与後 24 時間及び 28 日の肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度（n=5/性別/時点、平均値 ± 標準偏差）

投与群	24 時間	28 日
	μg オリプダーゼ アルファ／g 湿重量	
雄		
グループ 2（溶媒）	0.21 ± 0.17	NA
グループ 3（3 mg/kg）	0.57 ± 0.16	0.26 ± 0.09
グループ 4（10 mg/kg）	0.83 ± 0.35	0.40 ± 0.16
グループ 5（30 mg/kg）	2.31 ± 0.67	0.38 ± 0.05[a]
雌		
グループ 2（溶媒）	0.15 ± 0.09	NA
グループ 3（3 mg/kg）	0.57 ± 0.26	0.31 ± 0.05
グループ 4（10 mg/kg）	0.89 ± 0.22	0.44 ± 0.07[b]
グループ 5（30 mg/kg）	2.03 ± 0.74	0.32 ± 0.04

略語：NA＝分析せず

a このパラメータのみ n=3

b このパラメータのみ n=4

本試験条件下、肝臓中に生物学的に意味のある濃度のオリプダーゼ アルファが残存することはなかった。さらに、肝臓中濃度は雌雄で同程度であった。

6.2.2 ASMKO マウスを用いた 12 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復試験における肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度

■005 試験 [表 2.6.5.5G]及び Module [4.2.3.2-8]

この試験の目的は、ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 12 週間にわたり 2 週に 1 回静脈内投与した後、4 週間の回復期間を設けることにより、肝臓中でのオリプダーゼ アルファの残存を評価することであった。毒性試験は GLP 適用下で実施したが、組織分布評価は GLP 非適用下で実施した。毒性試験の結果の概要は Module 2.6.6 [3.2.1 項]に記載する。

雄及び雌 ASMKO マウスを 4 つの投与群に割り付けた。グループ 1 には溶媒を静脈内ボーラス投与し、グループ 2～4 にはそれぞれオリプダーゼ アルファを 0.3、1 又は 3 mg/kg 静脈内ボーラス投与し

た。投与は 2 週に 1 回で 12 週間行い、毒性を評価するための試験群のマウスを最終投与後 24 時間に安楽殺した。さらに、溶媒投与群及び 3 mg/kg 投与群の回復試験での評価に用いるマウスを最終投与後 28 日に安楽殺した。最終投与後 24 時間及び 28 日に肝臓試料を採取し、オリプダーゼ アルファ用 ELISA 法を用いて肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度を測定した。

溶媒投与群及び 0.3 mg/kg 投与群では、最終投与後 24 時間の肝臓中にオリプダーゼ アルファは検出されなかった。1 mg/kg 投与群のマウス 5 匹中 4 匹で最終投与後 24 時間の肝臓中にオリプダーゼ アルファが検出され、平均濃度は 5.84 ± 3.46 µg/g であった。また、3 mg/kg 投与群のマウス 5 匹中 1 匹で最終投与後 24 時間の肝臓中にオリプダーゼ アルファが検出され、濃度は 11.89 µg/g であった。溶媒投与群及び 3 mg/kg 投与群では、最終投与後 28 日の時点でオリプダーゼ アルファは検出されなかった。

1 及び 3 mg/kg 投与群の複数の個体でオリプダーゼ アルファが検出されなかった原因として、ADA がオリプダーゼ アルファに結合し、分析時の検出を妨げた可能性が考えられる。

本試験条件下、肝臓中に生物学的に意味のある濃度のオリプダーゼ アルファが残存することはないことが示された。

7　代謝

一般に、タンパク質性医薬品であるオリプダーゼ アルファの代謝経路は理解されていることから、ICH ガイドライン S6 (R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（2011 年 6 月）に従って、標準的な代謝試験は実施しなかった。

8　排泄

オリプダーゼ アルファは酵素補充療法に用いる酵素（タンパク質性医薬品）であり、ライソゾームに取り込まれて分解されると予想されることから、排泄試験は実施しなかった。

9　薬物動態学的薬物相互作用

オリプダーゼ アルファの動物を用いた薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

10　その他の薬物動態試験

オリプダーゼ アルファに関するその他の薬物動態試験は実施しなかった。

11　考察及び結論

C57BL/6 マウス、ASMKO マウス、SD ラット、ビーグル犬及びカニクイザルに単回投与後、並びに CD-1 マウス、ASMKO マウス、SD ラット、NZW ウサギ及びカニクイザルに反復投与後のオリプダーゼ アルファの PK、TK 及び組織分布特性を評価するため、非臨床試験を実施した。

オリプダーゼ アルファを単回投与したときの血清中濃度―時間推移は、複数の動物種及び用量を通して同様であることが示された。ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 10 mg/kg 投与したとき、初期製法* の製剤ロット間（[redacted] 及び [redacted]）で全身クリアランスの低下（24%）及び曝露量の増加（26%）がみられた。これらのロット間で PK パラメータに差が認められた理由は不明であるが、重要な点は、これらの差はオリプダーゼ アルファの PD に影響しないと考えられることである。すなわち、ASMKO マウスの肝臓や脾臓などの標的臓器でのスフィンゴミエリンの減少は、これらオリプダーゼ アルファのロット間で類似しており、全身クリアランス及び曝露量のロット間での差は有効性に対する影響を引き起こすものではないことが示唆された（Module 2.6.2 [2.2 項]）。

オリプダーゼ アルファを単回投与（SD ラット、ビーグル犬及びカニクイザル）及び反復投与（SD ラット、カニクイザル、妊娠 CD-1 マウス及び妊娠 NZW ウサギ）したときの TK 特性を評価した。オリプダーゼ アルファを 3～30 mg/kg 投与したときの曝露量を用量で補正して評価した結果から、概して、ラット、CD-1 マウス、ウサギ及びイヌの TK パラメータと用量の間に線形性が認められた。

SD ラット及びカニクイザルを用いた 6 か月間毒性試験の一部として、反復投与 TK 試験を実施した。雌雄いずれのラットについても、3～30 mg/kg 投与したときに、用量比 10 倍に対して曝露量の増加が約 7 倍であり、用量比を下回る曝露量の増加を示した。さらに、85 及び 183 日目の 3 及び 30 mg/kg 群の雄ラットでは、雌ラットに比べて、オリプダーゼ アルファ濃度が統計的に有意に高く、これに伴い全身曝露量が大きかった。ADA の発現は稀で散発的であり、雌雄間で同様の結果であった。ADA 発現によるオリプダーゼ アルファの曝露量に対する影響は認められなかった。

カニクイザルにオリプダーゼ アルファを投与したとき、用量の増加に伴って全身クリアランスが低下し（消失半減期が延長）、初回投与後の曝露量は用量比を上回った。さらに、カニクイザルにおいては反復投与に伴う全身クリアランスの増加、消失半減期の短縮、及び曝露量の変化（初回投与後に比べて 6 回目及び 13 回目投与後の曝露量が約 30%～50%低下）がみられ、曝露量の変化と ADA の抗体価上昇に相関が認められた。非線形回帰分析から、オリプダーゼ アルファの曝露量の減少と ADA 抗体価上昇との間の相関が示唆された。

以上より、これらの TK 試験によって、被験動物に対して臨床試験で想定される値を上回る曝露量が得られており、毒性評価をするために十分な曝露量であったことが示された。

妊娠 CD-1 マウスにオリプダーゼ アルファを 3～30 mg/kg 静脈内投与したときの曝露量は用量にほぼ比例して増加した。オリプダーゼ アルファを投与したマウスの約 25%が ADA 陽性であった。

＊新薬承認情報提供時に置換

ADA 発現率は、高用量群（10 及び 30 mg/kg 投与群）のマウス（13%）に比べて、3 mg/kg 投与群のマウス（47%）で高かった。ADA 発現状況はオリプダーゼ アルファの C_{24h} に影響を及ぼすと考えられ、ADA 陽性マウスで C_{24h} が最大 73%減少した。しかし、ADA 陽性マウスは数が限られており、オリプダーゼ アルファの C_{24h} に大きな変動がみられたことから、この結果の解釈には注意が必要である。

妊娠 NZW ウサギにオリプダーゼ アルファを 3～30 mg/kg 静脈内投与したときの曝露量は用量にほぼ比例して増加した。オリプダーゼ アルファを投与した 7 匹のうち 6 匹が妊娠 12 日において ADA 陽性であったが、ADA 発現の有無と妊娠 12 日におけるオリプダーゼ アルファの曝露量に明らかな相関は認められなかった。

C57BL/6 及び ASMKO マウスを用いて組織分布試験を実施し、オリプダーゼ アルファを 1、3 又は 5 mg/kg 単回静脈内投与した後、種々の時点で肝臓、脾臓、腎臓及び肺組織中のオリプダーゼ アルファ濃度を測定した（6.1項）。初期製法* 製剤の異なるロット間での組織分布の差異を評価するために、オリプダーゼ アルファを 3 mg/kg で複数のロットを用いて C57BL/6 マウスに投与したときの組織分布を評価した。これらの試験の結果から、複数ロットを通して、オリプダーゼ アルファの肝臓、脾臓、腎臓及び肺への分布は同様であることが示された。

ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを単回投与したときの組織分布試験において、用量の大部分が肝臓中（用量の約 40%）に分布し、腎臓、脾臓及び肺中濃度は低かった（各組織で用量の 1%未満）。

オリプダーゼ アルファが血液脳関門を通過する可能性を評価するための組織分布試験において、ASMKO マウスに ^{125}I-オリプダーゼ アルファを 5 mg/kg 投与した（6.1.1項）。最終評価時点である投与後 8 時間まで、脳内にオリプダーゼ アルファは検出されなかった。

SD ラットを用いた 6 か月間反復投与毒性試験及び ASMKO マウスを用いた 12 週間反復投与毒性において、肝臓中にオリプダーゼ アルファが残存するかどうかを検討するために、肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度を測定した（6.2項）。ラットにオリプダーゼ アルファを 3、10 及び 30 mg/kg で 2 週に 1 回投与する 6 か月間反復投与試験において、26 週間にわたり投与後 24 時間又は 28 日に安楽殺したラットの肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度を測定した。その結果、最終投与後 24 時間の雄及び雌ラットの肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度は同程度で、用量増加に伴い濃度が高くなることが示された。最終投与後 28 日の雄及び雌ラットの肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度は、全ての用量で同程度であり、生物学的に意味のある濃度のオリプダーゼ アルファの肝臓中での残存は認められなかった。ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 0.3、1 及び 3 mg/kg で 2 週に 1 回投与する 12 週間反復投与試験において、マウスを 2 群に分けて、それぞれ最終投与後 24 時間又は 28 日に試料を採取し、肝臓中オリプダーゼ アルファ濃度を測定した。最終投与後 24 時間の時点で、1 及び 3 mg/kg 投与群のマウスの肝臓中でオリプダーゼ アルファが検出されたが、0.3 mg/kg 群及び溶媒対照群では、オリプダーゼ アルファは検出されなかった。いずれの投与群でも、最終投与後 28 日にはオリプダーゼ アルファは検出されなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

組織分布試験の結果から、オリプダーゼ アルファを静脈内投与後、主に肝臓に分布し、続いて腎臓、脾臓、肺に分布し、血液脳関門を通過しないことが示された。

全体として、非臨床薬理及び毒性試験の概要でそれぞれ解説する薬理試験及び毒性試験の解釈を裏付けるのに十分な関連動物種におけるオリプダーゼ アルファの PK、TK 及び組織分布特性の評価が行われた。

結論として、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いて実施した非臨床 PK、TK 及び組織分布試験からオリプダーゼ アルファの承認申請を支持するデータが得られた。

参 考 文 献

なし

サノフィ株式会社

オリプダーゼ 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

Total number of pages: 38

目　　次

2.6.5 薬物動態試験概要表 1

図 表 目 次 3

略号と用語の定義 4

1　薬物動態試験－一覧表 5

2　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験 7

3　薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ 8

4　薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメータ 15

5　薬物動態試験－分布 21

6　薬物動態試験－たん白結合 28

7　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験 29

8　薬物動態試験－その他の分布試験 30

9　薬物動態試験－In Vivoにおける代謝 31

10　薬物動態試験－In Vitroにおける代謝 32

11　薬物動態試験－推定代謝経路 33

12　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害 34

13　薬物動態試験－累積排泄 35

14　薬物動態試験－胆汁中排泄 36

15　薬物動態試験－薬物相互作用 37

16　薬物動態試験－その他 38

図 表 目 次

表 2.6.5.1 - 薬物動態試験一覧表 5
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 7
表 2.6.5.3 A - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ 8
表 2.6.5.3 B - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ 10
表 2.6.5.3 C - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ 11
表 2.6.5.3 D - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ 12
表 2.6.5.3 E - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ 13
表 2.6.5.3 F - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ 14
表 2.6.5.4 A - 薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメータ 15
表 2.6.5.4 B - 薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメータ 17
表 2.6.5.4 C - 薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメータ 19
表 2.6.5.4 D - 薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメータ 20
表 2.6.5.5 A - 薬物動態試験－単回投与後の組織分布 21
表 2.6.5.5 B - 薬物動態試験－単回投与後の組織分布 22
表 2.6.5.5 C - 薬物動態試験－単回投与後の組織分布 23
表 2.6.5.5 D - 薬物動態試験－単回投与後の組織分布 24
表 2.6.5.5 E - 薬物動態試験－単回投与後の組織分布 25
表 2.6.5.5 F - 薬物動態試験－単回投与後の組織分布 26
表 2.6.5.5 G - 薬物動態試験－反復投与後の組織分布 27

略号と用語の定義

ASMKO:	Acid sphingomyelinase knock out／酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト
AUC:	Area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity／時間 0 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_{0-24}:	Area under the concentration versus time curve 0-24 hours／時間 0 から投与後 24 時間までの血清中濃度―時間曲線下面積
AUC_{last}:	Area under the concentration versus time curve from time zero to the real time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification／時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血清中濃度―時間曲線下面積
BD:	Biodistribution／組織分布
BDL:	Below detectable limit／定量下限未満
CL:	Clearance／全身クリアランス
C_{max}:	Maximum concentration／最高血清中濃度
EDTA:	Ethylenediaminetetraacetic acid／エチレンジアミン四酢酸
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
IV:	Intravenous／静脈内
MRT:	Mean residence time／平均滞留時間
NZW:	New Zealand White／ニュージーランドホワイト
PK:	Pharmacokinetic(s) ／薬物動態
Rsq:	Root square value／二乗平方根
SD:	Standard deviation／標準偏差
$t_{1/2}$:	Terminal elimination half-life／最終相での消失半減期
$t_{1/2\alpha}$:	Distribution half-life／分布相での消失半減期
$t_{1/2\beta}$:	Elimination half-life／消失相での消失半減期
TK:	Toxicokinetic(s) ／トキシコキネティクス
t_{max}:	Time to maximum concentration／最高血清中濃度到達時間
V_{ss}:	Volume of distribution at steady-state／定常状態における分布容積
V_z:	Volume of distribution during the terminal phase／最終相における分布容積

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: **Olipudase alfa**					
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location**
Absorption					
Single dose PK	ASMKO mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0986Pnp	Module [4.2.2.2-1]
Single dose PK	ASMKO mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0266Pnp	Module [4.2.2.2-2]
Single dose PK	C57BL/6 mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0142Pnp	Module [4.2.2.2-3]
Single dose PK	C57BL/6 mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0841Pnp	Module [4.2.2.2-4]
Single dose PK	ASMKO mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0134Pnp	Module [4.2.2.2-5]
Single dose PK	ASMKO mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-03252	Module [4.2.2.2-6]
Single dose TK	Sprague Dawley rats	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0622Pnp	Module [4.2.3.1-18]
Single dose TK	Beagle dogs	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0623Pnp	Module [4.2.3.1-20]
Single dose TK	Cynomolgus monkey	IV infusion	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]002	Module [4.2.1.3-4]
Repeated dose TK	Sprague Dawley rats	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0604Pnp	Module [4.2.3.2-11]
Repeated dose TK	Cynomolgus monkey	IV infusions	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]007	Module [4.2.3.2-12]
Repeated dose TK	CD-1 mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	TER0694	Module [4.2.3.5.2-1]
Repeated dose TK	NZW rabbits	IV infusion	[redacted], [redacted], [redacted] USA	TER0698	Module [4.2.3.5.2-2]

表 2.6.5.1 - 薬物動態試験一覧表 (続き)

Test Article: **Olipudase alfa**					
Distribution					
Single dose BD	ASMKO mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0715Pnp	Module [4.2.2.3-1]
Single dose BD	ASMKO mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0266Pnp	Module [4.2.2.2-2]
Single dose BD	C57BL/6 mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0142Pnp	Module [4.2.2.2-3]
Single dose BD	ASMKO mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0380Pnp	Module [4.2.2.3-2]
Single dose BD	C57BL/6 mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]-0094Pnp	Module [4.2.2.3-3]
Repeated dose BD	ASMKO mice	IV bolus	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]005	Module [4.2.3.2-8]
Metabolism - Not applicable					
Elimination and Excretion - Not applicable[a]					
Drug Interactions - Not applicable					

Abbreviations: PK: pharmacokinetics; TK: toxicokinetics; BD: biodistribution; IV: intravenous

a Clearance and half-life are reported in the absorption studies.

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: **Olipudase alfa**

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Quantitative Assay					
ELISA – Olipudase alfa	Mouse, Rat, Dog	NA	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]GSTR019	Module [4.2.2.1-2]
ELISA – Olipudase alfa	Cynomolgus Monkey	NA	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]GSTR033	Module [4.2.2.1-4]
ELISA – Olipudase alfa Antibody	Mouse	NA	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]GSTR035	Module [4.2.2.1-6]
ELISA – Olipudase alfa Antibody	Cynomolgus Monkey	NA	Genzyme, Framingham, MA USA	[redacted]GSTR034	Module [4.2.2.1-8]
ELISA – Olipudase alfa	CD-1 Mouse	NA	Genzyme, Framingham, MA USA	DOS[redacted]90	Module [4.2.2.1-1]
ELISA – Olipudase alfa Antibody	CD-1 Mouse	NA	Genzyme, Framingham, MA USA	DOS[redacted]06	Module [4.2.2.1-5]
ELISA – Olipudase alfa	NZW Rabbit	NA	[redacted], [redacted], [redacted] USA	DOS[redacted]92	Module [4.2.2.1-3]
ELISA – Olipudase alfa Antibody	NZW Rabbit	NA	[redacted], [redacted], [redacted] USA	DOS[redacted]91	Module [4.2.2.1-7]

Abbreviations: NA: not applicable; NZW: New Zealand White

3　薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ

表 2.6.5.3 A - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ

Species (strain)	Mouse (ASMKO)		Mouse (C57BL/6)
Study No.	[redacted]-0986Pnp (Module [4.2.2.2-1])	[redacted]-0266Pnp (Module [4.2.2.2-2])	[redacted]-0142Pnp (Module [4.2.2.2-3])
No. of Animals	24	36	16
Feeding Conditions	*ad libitum*	*ad libitum*	*ad libitum*
Test Article	^{125}I labeled Olipudase alfa	Olipudase alfa	Olipudase alfa
Vehicle/Formulation	20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA, 0.06% PS80 at a pH of 6.5		
Method of Administration	IV bolus	IV bolus	IV bolus
Dose (mg/kg)	1 or 5	1	3
Sample	Serum	Serum	Serum
Analyte	Olipudase alfa	Olipudase alfa	Olipudase alfa
Analytical method	Quantitation of Radioactive Olipudase alfa	Quantitation of Olipudase alfa in Serum	Quantitation of Olipudase alfa in Serum

表 2.6.5.3 A - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ（続き）

Species (strain)	Mouse (ASMKO)			Mouse (C57BL/6)			
Study No.	[redacted]-0986Pnp (Module [4.2.2.2-1])		[redacted]-0266Pnp (Module [4.2.2.2-2])	[redacted]-0142Pnp (Module [4.2.2.2-3])			
PK Parameters: (mean ± SD)	**1 mg/kg**	**5 mg/kg**	**1 mg/kg**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
$t_{1/2}$ (hr)	2.36 ± 0.58	3.44 ± 1.04	3.83 ± 0.83	3.05 ± 0.17*	2.58 ± 0.14	2.56 ± 0.45	2.20 ± 0.41
CL (mL/hr/kg)	57.00 ± 11.40	60.00 ± 12.00	21.00 ± 2.40	19.80 ± 2.22	24.60 ± 4.20	21.60 ± 2.82	24.00 ± 4.26
MRT (hr)	3.27 ± 0.83	4.45 ± 1.40	5.04 ± 1.04	3.99 ± 0.18**	3.05 ± 0.26	3.24 ± 0.71	2.88 ± 0.41
AUC (µg•hr/mL)	17.42 ± 3.42	83.08 ± 16.85	47.96 ± 5.43	155.00 ± 16.25	123.20 ± 18.44	140.64 ± 17.78	129.13 ± 24.39
AUC/dose (µg•hr/mL/(mg/kg))	17.42 ± 3.42	16.62 ± 3.37	47.96 ± 5.43	51.67 ± 5.42	41.07 ± 6.15	46.88 ± 5.93	43.04 ± 8.13
V_{ss} (mL/kg)	187.88 ± 17.29	267.55 ± 37.53	105.1 ± 11.8	77.93 ± 8.586	76.15 ± 16.390	69.62 ± 15.920	69.17 ± 17.279
Rsq	0.98	0.99	0.997	0.98 ± 0.010	0.98 ± 0.024	0.96 ± 0.041	0.95 ± 0.043

Abbreviations: IV: intravenous; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; CL: clearance; MRT: mean residence time; AUC: area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; V_{ss}: volume of distribution at steady state; Rsq: root square values

*p<0.05 compared to [redacted], ** p<0.05 compared to [redacted] and [redacted]

表 2.6.5.3 B - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ

Species (strain)	Mouse (C57BL/6)			Mouse (ASMKO)		
Study No.	[redacted]-0841Pnp（Module [4.2.2.2-4]）			[redacted]-0134Pnp（Module [4.2.2.2-5]）		
No. of Animals	30			30		
Feeding Conditions	*ad libitum*			*ad libitum*		
Test Article	Olipudase alfa			Olipudase alfa		
Vehicle/Formulation	20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA at a pH of 6.5					
Method of Administration	IV bolus (Single Dose)			IV bolus (Single Dose)		
Dose (mg/kg)	3			10		
Sample	Serum			Serum		
Analyte	Olipudase alfa			Olipudase alfa		
Analytical method	Quantitation of Olipudase alfa in Serum			Quantitation of Olipudase alfa in Serum		
PK Parameters: (mean ± SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	**PK Parameters: (mean ± SD)**	[redacted]	[redacted]
$t_{1/2}$ (hr)	2.27 ± 0.55	1.93 ± 0.24	1.90 ± 0.63	**$t_{1/2}$ (hr)**	4.41 ± 0.83	4.12 ± 1.15
CL (mL/hr/kg)	15.00 ± 2.16*	32.40 ± 5.10	25.20 ± 5.64	**CL (mL/hr/kg)**	17.16 ± 3.60	22.71 ± 3.00***
MRT (hr)	1.34 ± 0.46	1.43 ± 0.25	1.27 ± 0.33	**V_{ss} (mL/kg)**	110 ± 32	133 ± 33
AUC (µg•hr/mL)	171.60 ± 27.03*	84.38 ± 16.35	108.10 ± 23.70	**C_{max} (µg/mL)**	263 ± 57	218 ± 48
AUC/dose (µg•hr/mL/(mg/kg))	69.33 ± 9.85	31.77 ± 5.12	40.88 ± 8.08	**t_{max} (hr)**	3.33 ± 3.27	5.20 ± 4.38
V_{ss} (mL/kg)	38.7 ± 15.3**	74.9 ± 23.0	51.6 ± 15.3	**AUC (µg•hr/mL)**	602.7 ± 120.28	446.75 ± 62.40***
Rsq	0.94 ± 0.05	0.91 ± 0.11	0.96 ± 0.04	**Rsq**	0.71 ± 0.21	0.86 ± 0.10

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; CL: clearance; MRT: mean residence time; AUC: area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; t_{max}: time to maximum concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state; Rsq: root square values

* p<0.005 compared to [redacted] and [redacted], ** p<0.005 compared to [redacted], ***p<0.05 compared to [redacted]

表 2.6.5.3 C - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ

Species (strain)	Mouse (ASMKO)		
Study No.	[redacted]-03252（Module [4.2.2.2-6]）		
No. of Animals	10		
Feeding Conditions	*ad libitum*		
Test Article	Olipudase alfa		
Vehicle/Formulation	20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA at a pH of 6.5		
Method of Administration	IV bolus (Single Dose)		
Dose (mg/kg)	3		
Sample	serum		
Analyte	Olipudase alfa		
Analytical method	Quantitation of Olipudase alfa in Serum		
PK Parameters: (mean ± SD)	**Group**	**Male**	**Female**
$t_{1/2}$ (hr)	4.95 ± 1.24	5.83 ± 0.66	4.29 ± 1.19
C_{max} (µg/mL)	42.09 ± 4.96	41.87 ± 3.88	42.26 ± 6.26
V_z (mL/kg)	168.52 ± 17.08	177.60 ± 11.63	161.70 ± 18.68
CL (mL/hr/kg)	24.60 ± 6.00	21.00 ± 1.20	27.6 ± 7.2
AUC_{last} (µg•hr/mL)	115.3 ± 33.52	135 ± 6	101 ± 39
AUC (µg•hr/mL)	126.20 ± 25.55	142 ± 8	114.5 ± 29

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; C_{max}: maximum concentration: V_z: volume of distribution during the terminal phase; CL: clearance; AUC_{last}: area under the concentration versus time curve from time zero to the real time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification; AUC: area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity

表 2.6.5.3 D - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ

Species (strain)	Rat (Sprague Dawley)					
Study No.	[redacted]-0622Pnp（Module [4.2.3.1-18]）					
No. of Animals	30					
Feeding Conditions	*ad libitum*					
Test Article	Olipudase alfa					
Vehicle/Formulation	20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA, 0.06% PS80 at a pH of 6.5					
Method of Administration	IV bolus (single dose)					
Dose (mg/kg)	3, 10, and 30					
Sample	Serum					
Analyte	Olipudase alfa					
Analytical method	Quantitation of Olipudase alfa in Serum					
PK Parameters: (mean ± SD)	**3 mg/kg F**	**3 mg/kg M**	**10 mg/kg F**	**10 mg/kg M**	**30 mg/kg F**	**30 mg/kg M**
$t_{1/2}$ (hr)	1.13 ± 0.60	1.54 ± 0.80	1.31 ± 0.56	1.53 ± 0.71	1.125 ± 0.44	2.69 ± 2.95
CL (mL/hr/kg)	24.60 ± 1.20	19.20 ± 3.60[a]	21.6 ± 4.20	19.2 ± 3.00	31.80 ± 4.80	21.60 ± 8.40
MRT (hr)	1.78 ± 0.52	2.30 ± 0.78	1.84 ± 0.50	2.25 ± 0.70	1.69 ± 0.33	3.93 ± 4.00
AUC (µg•hr/mL)	123.05 ± 7.05	161.98 ± 27.91[b]	473.12 ± 84.56	530.03 ± 80.93	967.78 ± 147.70	1711.32 ± 1096.05
AUC/dose (µg•hr/mL/(mg/kg))	41.02 ± 2.35	53.99 ± 9.30	47.31 ± 8.46	53.00 ± 8.09	32.26 ± 4.92	57.04 ± 36.54
V_{ss} (mL/kg)	43.07 ± 10.20	41.71 ± 8.90	38.59 ± 3.19	43.43 ± 15.19	52.02 ± 3.45	59.69 ± 19.87
Rsq	0.98 ± 0.01	0.99 ± 0.01	0.99 ± 0.01	0.99 ± 0.01	0.99 ± 0.01	0.97 ± 0.04

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal half-life; CL: clearance; MRT: mean residence time; AUC: area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; V_{ss}: volume of distribution at steady state; Rsq: root square values; M: male; F: female

a p<0.01 compared to females at 3 mg/kg

b p<0.05 compared to females at 3 mg/kg

表 2.6.5.3 E - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ

Species (strain)	Dog (Beagle)					
Study No.	[redacted]-0623Pnp（Module [4.2.3.1-20]）					
No. of Animals	24					
Feeding Conditions	*ad libitum* for 6 hours each day					
Test Article	Olipudase alfa					
Vehicle/Formulation	20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA, 0.06% PS80 at a pH of 6.5					
Method of Administration	IV bolus (single dose)					
Dose (mg/kg)	3, 10, and 30					
Sample	Serum					
Analyte	Olipudase alfa					
Analytical method	Quantitation of Olipudase alfa in Serum					
PK Parameters: (mean ± SD)	**3 mg/kg F**	**3 mg/kg M**	**10 mg/kg F**	**10 mg/kg M**	**30 mg/kg F**	**30 mg/kg M**
$t_{1/2}$ (hr)	10.04 ± 3.79	5.61 ± 2.14	6.04 ± 1.81	6.01 ± 2.96	4.52 ± 1.86	9.58 ± 4.11
CL (mL/hr/kg)	10.20 ± 3.6	13.2 ± 3.00	13.20 ± 1.80	13.20 ± 5.40	18.60 ± 4.20	13.20 ± 4.20
MRT (hr)	13.50 ± 5.25	7.55 ± 2.46	8.13 ± 2.43	8.15 ± 3.98	5.94 ± 2.35	12.86 ± 5.81
AUC (µg•hr/mL)	310.70 ± 99.86	228.98 ± 42.60	772.85 ± 106.08	845.20 ± 323.45	1664.59 ± 414.02	2495.79 ± 806.04
AUC/dose (µg•hr/mL/(mg/kg))	103.57± 33.19	76.33 ± 14.20	77.29 ± 10.61	84.52 ± 32.35	55.49 ± 13.80	83.19 ± 26.87
V_{ss} (mL/kg)	128.39 ± 25.97	97.97 ± 24.09	107.65 ± 37.20	96.99 ± 25.80	105.25 ± 21.04	149.24 ± 40.49
Rsq	0.92 ± 0.07	0.94 ± 0.05	0.90 ± 0.09	0.95 ± 0.07	0.88 ± 0.13	0.62 ± 0.38

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: half-life; CL: clearance; MRT: mean residence time; AUC: area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; V_{ss}: volume of distribution at steady state; Rsq: root square values; M: male; F: female

表 2.6.5.3 F - 薬物動態試験－単回投与後の薬物動態パラメータ

Species (strain)	Monkey (cynomolgus)		
Study No.	[redacted]002 （Module [4.2.1.3-4]）		
No. of Animals	5 (2M/3F)		
Feeding Conditions	Once or twice daily		
Test Article	Olipudase alfa		
Vehicle/Formulation	20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA at a pH of 6.5		
Method of Administration	IV Infusion (single dose)		
Dose (mg/kg)	30		
Sample	Serum		
Analyte	Olipudase alfa		
Analytical method	Quantitation of Olipudase alfa in Serum		
PK Parameters: (mean ± SD)	**All Animals**	**Males**	**Females**
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.21 ± 0.04	0.26 ± 0.03	0.18 ± 0.01
$t_{1/2\beta}$ (hr)	7.31 ± 0.43	7.52 ± 0.03	7.17 ± 0.55
CL (mL/hr)	28.6 ± 3.31	28.9 ± 2.51	28.4 ± 4.31
V_{ss} (mL)	233 ± 36.6	242 ± 29.3	228 ± 46.3
AUC (µg•hr/mL)	3378 ± 415	3552 ± 461	3262 ± 434
C_{max} (µg/mL)	1521 ± 191	1512 ± 282	1527 ± 183

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous; SD: standard deviation; $t_{1/2\alpha}$: distribution half-life; $t_{1/2\beta}$: elimination half-life; CL: clearance; V_{ss}: volume of distribution at steady state; AUC: area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity

4　薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメータ

表 2.6.5.4 A - 薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメータ

Species (strain)	Rat (Sprague Dawley)					
Study No.	[redacted]-0604Pnp（Module [4.2.3.2-11]）					
No. of Animals	30					
Feeding Conditions	*ad libitum*					
Test Article	Olipudase alfa					
Vehicle/Formulation	20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA, 0.06% PS80 at a pH of 6.5					
Method of Administration	IV Bolus (Repeat Dose)					
Dose (mg/kg)	3, 10, and 30 every two weeks					
Sample	Serum					
Analyte	Olipudase alfa					
Analytical method	Quantitation of Olipudase alfa in Serum					
PK Parameters: Day 1 (mean ± SD)	**3 mg/kg F**	**3 mg/kg M**	**10 mg/kg F**	**10 mg/kg M**	**30 mg/kg F**	**30 mg/kg M**
$t_{1/2}$ (hr)	0.63 ± 0.13	0.72 ± 0.24	0.63 ± 0.17	0.86 ± 0.27	0.76 ± 0.47	0.75 ± 0.67
CL (mL/hr/kg)	22.80 ± 1.20	24.60 ± 1.20	56.40 ± 11.40	45.60 ± 13.20	47.40 ± 6.60	45.60 ± 9.60
MRT (hr)	1.71 ± 0.17	1.74 ± 0.33	1.32 ± 0.16	1.63 ± 0.26	1.13 ± 0.15	1.34 ± 0.45
AUC (µg•hr/mL)	130.39 ± 7.77	123.30 ± 6.12	184.88 ± 47.66	235.26 ± 66.78	643.35 ± 91.29	679.32 ± 147.88
AUC/dose (µg•hr/mL/(mg/kg))	43.46 ± 2.59	41.10 ± 2.04	18.49 ± 4.77	23.53 ± 6.68	21.45 ± 3.04	22.64 ± 4.93
V_{ss} (mL/kg)	39.52 ± 5.82	42.43 ± 9.14	74.11 ± 15.66	74.13 ± 26.63	52.99 ± 7.90	59.56 ± 15.51
Rsq	0.92 ± 0.08	0.95 ± 0.03	0.95 ± 0.08	0.91 ± 0.13	0.96 ± 0.04	0.97 ± 0.02

表 2.6.5.4 A - 薬物動態試験ー反復投与後の薬物動態パラメータ (続き)

Species (strain)	Rat (Sprague Dawley)					
Study No.	[redacted]-0604Pnp（Module [4.2.3.2-11]）					
PK Parameters: Day 85 (mean ± SD)	**3 mg/kg F**	**3 mg/kg M**	**10 mg/kg F**	**10 mg/kg M**	**30 mg/kg F**	**30 mg/kg M**
$t_{1/2}$ (hr)	0.51 ± 0.12	0.60 ± 0.11	0.91 ± 0.56	1.43 ± 1.33	1.22 ± 0.63	1.49 ± 0.47
CL (mL/hr/kg)	30.00 ± 3.00	19.20 ± 3.60	27.00 ± 7.80	21.60 ± 8.40	24.60 ± 4.80	16.20 ± 1.80
MRT (hr)	1.44 ± 0.11	1.53 ± 0.10	1.64 ± 0.63	2.32 ± 1.64	1.79 ± 0.55	2.09 ± 0.47
AUC (µg•hr/mL)	101.64 ± 10.27	160.29 ± 24.81	398.99 ± 119.87	541.47 ± 269.99	1255.71 ± 267.42	1871.77 ± 188.45
AUC/dose (µg•hr/mL/(mg/kg))	33.88 ± 3.42	53.43 ± 8.27	39.90 ± 11.99	54.15 ± 27.00	41.86 ± 8.91	62.39 ± 6.28
V_{ss} (mL/kg)	42.81 ± 3.52	29.01 ± 3.65	40.84 ± 7.32	41.55 ± 11.50	42.37 ± 7.54	33.57 ± 6.51
Rsq	0.97 ± 0.03	0.96 ± 0.01	0.92 ± 0.07	0.87 ± 0.08	0.94 ± 0.08	0.94 ± 0.05
PK Parameters: Day 183 (mean ± SD)	**3 mg/kg F**	**3 mg/kg M**	**10 mg/kg F**	**10 mg/kg M**	**30 mg/kg F**	**30 mg/kg M**
$t_{1/2}$ (hr)	1.45 ± 0.08	1.78 ± 0.25	1.50 ± 0.76	0.71 ± 0.31	1.48 ± 0.53	1.30 ± 0.12
CL (mL/hr/kg)	21.00 ± 2.40	13.20 ± 1.20	27.60 ± 7.20	24.60 ± 8.40	27.00 ± 4.20	18.00 ± 3.00
MRT (hr)	1.77 ± 0.10	2.18 ± 0.31	2.06 ± 0.83	1.58 ± 0.18	1.89 ± 0.66	1.59 ± 0.19
AUC (µg•hr/mL)	143.84 ± 19.07	230.94 ± 24.50	386.93 ± 114.04	449.14 ± 151.65	1121.97 ± 175.06	1689.73 ± 285.73
AUC/dose (µg•hr/mL/(mg/kg))	47.95 ± 6.36	76.98 ± 8.17	38.69 ± 11.40	44.91 ± 15.17	37.40 ± 5.84	56.32 ± 9.52
V_{ss} (mL/kg)	37.33 ± 4.37	28.31 ± 2.93	52.09 ± 6.84	37.41 ± 9.19	52.40 ± 24.62	28.58 ± 2.97
Rsq	0.99 ± 0.01	0.99 ± 0.02	0.98 ± 0.02	0.96 ± 0.02	0.91 ± 0.11	0.80 ± 0.09

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous; SD: standard deviation; M: male; F: female; $t_{1/2}$: terminal half-life; CL: clearance; MRT: mean residence time; AUC: area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity; V_{ss}: volume of distribution at steady state; Rsq: root square values

表 2.6.5.4 B - 薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメータ

Species (strain)	Monkey (Cynomolgus)					
Study No.	[redacted]007（Module [4.2.3.2-12]）					
No. of Animals	56					
Feeding Conditions	Once or Twice Daily					
Test Article	Olipudase alfa					
Vehicle/Formulation	20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA at a pH of 6.5					
Method of Administration	IV infusion (Repeat Dose)					
Dose (mg/kg)	3, 10, and 30 every other week					
Sample	Serum					
Analyte	Olipudase alfa					
Analytical method	Quantitation of Olipudase alfa in Serum					
PK Parameters: Following infusions (mean ± SD)	Day 1					
	3 mg/kg (n=7) female	3 mg/kg (n=7) male	10 mg/kg (n=6) Female	10 mg/kg (n=6) male	30 mg/kg (n=7) female	30 mg/kg (n=7) male
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.78 ± 0.24	0.76 ± 0.18	0.75 ± 0.11	0.93 ± 0.20	1.46 ± 0.23	1.45 ± 0.36[a]
$t_{1/2\beta}$ (hr)	8.16 ± 2.19	8.65 ± 2.19	11.20 ± 3.04	12.44 ± 2.80	14.19 ± 3.46	12.59 ± 2.15
CL (mL/hr)	42.02 ± 7.70	46.31 ±10.26	27.66 ± 3.57	30.64 ± 5.90	21.67 ± 2.50	24.06 ± 6.45
V_{ss} (mL)	386.82 ± 80.31	459.07 ± 103.05	311.77 ± 60.94	372.76 ± 72.13	289.15 ± 59.93	304.91 ± 72.89
C_{max} (µg/mL)	41.84 ±5.63	46.21 ± 7.10	254.66 ± 25.00	252.57 ± 26.47	690.64 ± 70.08	721.89 ± 114.39
AUC (µg•hr/mL)	186.84 ± 21.59	217.99 ± 45.34	936.15 ± 110.62	1039.15 ± 187.73	3589.51 ± 255.27	3834.81 ± 513.45

表 2.6.5.4 B - 薬物動態試験ー反復投与後の薬物動態パラメータ (続き)

Species (strain)	Monkey (Cynomolgus)					
Study No.	[redacted]007（Module [4.2.3.2-12]）					
PK Parameters: Following infusions (mean ± SD)	Day 71					
	3 mg/kg (n=7) female	3 mg/kg (n=7) male	10 mg/kg (n=7) Female	10 mg/kg (n=7) male	30 mg/kg (n=7) female	30 mg/kg (n=7) male
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.60 ± 0.56	0.42 ± 0.16	0.49 ± 0.14	0.66 ± 0.20*a*	0.35 ± 0.42*b*	0.87± 0.46*c*
$t_{1/2\beta}$ (hr)	6.76 ± 5.52	4.90 ± 3.29	8.06 ± 1.88	7.86 ± 3.28	4.93 ± 2.05	5.85 ± 1.28
CL (mL/hr)	102.25 ± 65.11	119.45 ± 75.52	39.29 ± 8.39	56.54 ± 34.89	31.84 ± 4.70	37.43 ± 9.61
V_{ss} (mL)	475.93 ± 211.03	481.64 ± 144.62	367.60 ± 137.08	400.47 ± 110.02	184.49 ± 78.53	249.25 ± 64.22
C_{max} (µg/mL)	32.78 ± 8.62	38.94 ± 5.45	199.68 ± 62.87	194.54 ± 32.53	1214.74 ± 791.93	625.54 ± 97.59
AUC (µg•hr/mL)	113.93 ± 64.75	122.20 ± 64.05	701.29 ± 153.44	726.31 ± 248.77	2703.09 ± 308.02	2724.63 ± 394.36
PK Parameters: Following infusions (mean ± SD)	Day 169					
	3 mg/kg (n=7) female	3 mg/kg (n=7) male	10 mg/kg (n=7) Female	10 mg/kg (n=7) male	30 mg/kg (n=6) female	30 mg/kg (n=7) male
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.57*d*	0.91 ± 0.13*c*	0.48 ± 0.21*a*	0.89 ± 0.23*a*	0.73 ± 0.20*b*	1.13 ± 0.51*a*
$t_{1/2\beta}$ (hr)	2.75 ± 2.40	3.68 ± 3.88	6.34 ± 4.99	10.09 ± 7.12	4.77 ± 1.64	7.86 ± 4.00
CL (mL/hr)	171.17 ± 124.16	168.20 ± 91.83	53.65 ± 24.90	58.71 ± 33.37	41.77 ± 11.02	48.36 ± 13.92
V_{ss} (mL)	347.75 ± 51.57	439.71 ± 149.98	272.44 ± 122.17	434.25 ± 191.58	199.78 ± 52.71	281.81 ± 80.49
C_{max} (µg/mL)	26.80 ± 11.69	33.29 ± 9.36	216.81 ± 70.73	200.63 ± 44.93	728.83 ± 148.04	707.09 ± 153.05
AUC (µg•hr/mL)	97.59 ± 81.36	98.81 ± 71.38	601.84 ± 283.70	741.21 ± 317.13	2344.14 ± 837.70	2434.22 ± 837.04

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous; SD: standard deviation; $t_{1/2\alpha}$: distribution half-life; $t_{1/2\beta}$: elimination half-life; CL: clearance; V_{ss}: volume of distribution at steady state; C_{max}: maximum concentration; AUC: area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity

a indicates n=6 for this parameter only

b indicates n=5 for this parameter only

c indicates n=3 for this parameter only

d indicates n=1 for this parameter only

表 2.6.5.4 C - 薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメータ

Species (strain)	Mouse (CD-1)		
Study No.	TER0694（Module [4.2.3.5.2-1]）		
No. of Animals	70		
Feeding Conditions	*ad libitum*		
Test Article	Olipudase alfa		
Vehicle/Formulation	20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA at a pH of 6.5		
Method of Administration	IV Bolus (Repeat Dose)		
Dose (mg/kg)	3, 10, and 30		
Sample	Serum		
Analyte	Olipudase alfa		
Analytical method	Quantitation of Olipudase alfa in Serum		
PK Parameters: Day 12 (mean)	**3 mg/kg F (n=4-17/timepoint)**	**10 mg/kg F (n=2-15/timepoint)**	**30 mg/kg F (n=2-16/timepoint)**
t_{max} (hr)	0.166	0.0333	0.0333
C_{max} (µg/mL)	35.2	176	409
AUC_{0-24} (µg•hr/mL)	83.1	278	916

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; SD: standard deviation; F: female; t_{max}: time to maximum concentration: C_{max}: maximum concentration; AUC_{0-24}: area under the concentration versus time curve 0-24 hours

表 2.6.5.4 D - 薬物動態試験－反復投与後の薬物動態パラメータ

Species (strain)	Rabbit (NZW)		
Study No.	TER0698 Module [4.2.3.5.2-2]		
No. of Animals	9		
Feeding Conditions	*ad libitum*		
Test Article	Olipudase alfa		
Vehicle/Formulation	20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA at a pH of 6.5		
Method of Administration	IV Infusion (Repeat Dose)		
Dose (mg/kg)	3, 10, and 30		
Sample	Serum		
Analyte	Olipudase alfa		
Analytical method	Quantitation of Olipudase alfa in Serum		
PK Parameters: Day 12 (mean)	**3 mg/kg F (n=3)**	**10 mg/kg F (n=2)**	**30 mg/kg F (n=2)**
$t_{1/2}$ (hr)	6.36	8.00	8.91
C_{max} (µg/mL)	114	370	1180
AUC_{0-24} (µg•hr/mL)	598	2000	6350

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; SD: standard deviation; F: female; $t_{1/2}$: terminal half-life: C_{max}: maximum concentration; AUC_{0-24}: area under the concentration versus time curve 0-24 hours

5　薬物動態試験－分布

表 2.6.5.5 A - 薬物動態試験－単回投与後の組織分布

Species (Strain): Mice (ASMKO)	**Test Article:** ^{125}I labeled olipudase alfa	**Study Number:** [redacted]-0715Pnp (Module [4.2.2.3-1])
No. per Time Point/Gender: 3	**Vehicle/Formulation:** 20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA, 0.06% PS80 at a pH of 6.5	
Feeding Conditions: *ad libitum*	**Method of Administration:** IV bolus	
Sampling Times: 1, 4, and 8 hours post-dose	**Dose** (mg/kg): 5	
Analytical Method/Substance Analyzed: Radioactive Measure / ^{125}I-olipidudase alfa		

	Olipudase alfa µg / mg wet tissue		
Tissue/Organ:	**1hr**	**4hr**	**8hr**
Brain	ND	ND	ND

Abbreviations: IV: intravenous; EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; ND: not detected

表 2.6.5.5 B - 薬物動態試験－単回投与後の組織分布

Species (Strain): Mice (ASMKO)	**Test Article:** Olipudase alfa	**Study Number:** [redacted]-0266Pnp (Module [4.2.2.2-2])
No. per Time Point/Gender: 24	**Vehicle/Formulation:** 20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA, 0.06% PS80 at a pH of 6.5	
Feeding Conditions: *ad libitum*	**Method of Administration:** IV bolus	
Sampling Times: 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, and 96 hours post-dose	**Dose** (mg/kg): 1	
Analytical Method/Substance Analyzed: Olipudase alfa ELISA / olipudase alfa		

Olipudase alfa ELISA Results, µg Olipudase alfa / g wet tissue

Tissue/Organ: (mean ± SD)	0.5 hour*	1 hour	2 hour	4 hour	8 hour	24 hour	48 hour	96 hour
Liver	4.460	4.649 ± 1.521	5.156± 0.673	4.891± 0.568	3.378 ± 0.355	2.447 ± 0.223	1.884 ± 0.541	2.955 ± 1.141
Spleen	0.440	0.405 ± 0.199	0.460*	0.530*	0.390 ± 0.121	0.146 ± 0.056	0.053 ± 0.025	BDL
Kidney	0.973	0.476 ± 0.188	0.502 ± 0.087	0.678 ± 0.137	0.584 ± 0.067	0.357 ± 0.085	0.350 ± 0.053	0.403 ± 0.047
Lung	0.060	0.073 ± 0.050	0.149 ± 0.058	0.082 ± 0.014	0.062 ± 0.011	0.056 ± 0.034	0.020*	BDL

Additional Information: *Indicates SD is not applicable

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous; SD: standard deviation; BDL: below detectable limit

表 2.6.5.5 C - 薬物動態試験－単回投与後の組織分布

Species (Strain): Mice (C57BL/6)	**Test Article:** Olipudase alfa	**Study Number:** [redacted]-0142Pnp (Module [4.2.2.2-3])
No. per Time Point/Gender: 64	**Vehicle/Formulation:** 20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA, 0.06% PS80 at a pH of 6.5	
Feeding Conditions: *ad libitum*	**Method of Administration:** IV bolus	
Sampling Times: 1, 3, 6, and 24 hours post-dose	**Dose** (mg/kg): 3	
Analytical Method/Substance Analyzed: Olipudase alfa ELISA / olipudase alfa		

		Olipudase alfa ELISA Results, µg Olipudase alfa / g wet tissue			
Tissue/Organ: (mean ± SD)	**Lot**	**1 hour**	**3 hours**	**6 hours**	**24 hours**
Liver	[redacted]	8.54 ± 1.148	9.15 ± 1.460	9.92 ± 1.771	4.03 ± 0.357
	[redacted]	18.05 ± 2.620	14.91 ± 1.261	16.17 ± 3.858	4.54 ± 1.205
	[redacted]	15.82 ± 3.996	16.58 ± 1.970	14.38 ± 1.385	2.98 ± 0.696
	[redacted]	14.12 ± 1.272	15.98 ± 1.615	15.91 ± 2.314	4.24 ± 0.430
Spleen	[redacted]	2.77 ± 0.184	2.52 ± 0.360	2.19 ± 0.413	0.55 ± 0.017
	[redacted]	3.35 ± 0.189	3.34 ± 0.578	1.95 ± 0.583	0.36 ± 0.062
	[redacted]	3.56 ± 0.993	3.32 ± 0.640	1.85 ± 0.287	0.39 ± 0.053
	[redacted]	3.22 ± 0.779	3.10 ± 0.229	1.93 ± 0.489	0.38 ± 0.058
Kidney	[redacted]	2.80 ± 0.560	2.42 ± 0.705	2.28 ± 0.211	1.77 ± 0.550
	[redacted]	1.71 ± 0.265	2.22 ± 0.220	1.81 ± 0.191	1.32 ± 0.087
	[redacted]	1.40 ± 0.298	1.34 ± 0.164	1.24 ± 0.161	0.87 ± 0.311
	[redacted]	2.26 ± 0.310	2.37 ± 0.298	1.79 ± 0.215	1.55 ± 0.231
Lung	[redacted]	1.20 ± 0.374	1.12 ± 0.384	0.78 ± 0.560	0.22 ± 0.052
	[redacted]	0.30 ± 0.142	0.93 ± 0.412	0.67 ± 0.213	0.32 ± 0.118
	[redacted]	0.69 ± 0.210	0.58 ± 0.205	0.67 ± 0.402	0.17± 0.088
	[redacted]	0.52 ± 0.225	0.52 ± 0.130	0.51 ± 0.201	0.21 ± 0.093

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous: SD: standard deviation

表 2.6.5.5 D - 薬物動態試験－単回投与後の組織分布

Species (Strain): Mice (ASMKO)	**Test Article:** Olipudase alfa	**Study Number:** ■-0380Pnp（ Module [4.2.2.3-2]）
No. per Time Point/Gender: 3	**Vehicle/Formulation:** 20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA at a pH of 6.5	
Feeding Conditions: *ad libitum*	**Method of Administration:** IV bolus	
Sampling Times: 0.5, 2, 4, 8, 24, 48, and 96 hours post-dose	**Dose** (mg/kg): 5	

Analytical Method/Substance Analyzed: Olipudase alfa ELISA / olipudase alfa

	Olipudase alfa ELISA Results, µg Olipudase alfa / g wet tissue						
Tissue/Organ: (mean ± SD)	**0.5 hour**	**2 hour**	**4 hour**	**8 hour***	**24 hour**	**48 hour**	**96 hour**
Liver	25.45 ± 1.328	24.33 ± 2.953	20.75 ± 4.819	24.29	12.50 ± 3.083	4.08 ± 0.872	0.44 ± 0.013
Spleen	5.22 ± 1.065	5.61 ± 1.725	4.07 ± 0.735	2.06	0.81 ± 0116	0.22 ± 0.026	BDL
Kidney	2.38 ± 0.294	3.00 ± 0.724	3.06 ± 0.463	3.23	1.29 ± 0.222	1.08 ± 0.100	1.11 ± 0.047
Lung	0.58 ± 0.322	0.64 ± 0.337	0.54 ± 0.200	0.75	0.26 ± 0.087	0.11 ± 0.018	0.09 ± 0.030

Additional Information: *Indicates SD is not applicable

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous: SD: standard deviation; BDL: below detectable limit

表 2.6.5.5 E - 薬物動態試験－単回投与後の組織分布

Species (Strain): Mice (C57BL/6)	**Test Article:** Olipudase alfa	**Study Number:** [redacted]-0094Pnp (Module [4.2.2.3-3])
No. per Time Point/Gender: 48	**Vehicle/Formulation:** 20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA at a pH of 6.5	
Feeding Conditions: *ad libitum*	**Method of Administration:** IV bolus	
Sampling Times: 1, 3, 6, and 24 hours post-dose	**Dose** (mg/kg): 3	

Analytical Method/Substance Analyzed: Olipudase alfa ELISA / olipudase alfa

	Olipudase alfa ELISA Results, µg Olipudase alfa / g wet tissue					
Tissue/Organ: (mean ± SD)	**Grp 1 – 1hr**	**Grp 2 – 1hr**	**Grp 3 – 1hr**	**Grp 4 – 3hr**	**Grp 5 – 3hr**	**Grp 6 – 3hr**
Liver	15.55 ± 2.71	21.62 ± 14.49	19.45 ± 4.06	21.67 ± 5.57	22.38 ± 2.62	22.36 ± 12.07
Spleen	3.15 ± 0.60	2.35 ± 0.45	3.17 ± 0.45	3.77 ± 0.43	2.79 ± 0.22	2.71 ± 0.34
Kidney	3.63 ± 0.62	3.031 ± 0.60	3.78 ± 1.38	2.46 ± 0.13	1.77 ± 0.38	2.42 ± 0.39
Lung	1.08 ± 0.11	2.39 ± 1.73	1.37 ± 0.52	0.77 ± 0.29	0.80 ± 0.17	0.51 ± 0.21
	Grp 7 – 6hr	**Grp 8 – 6hr**	**Grp 9 – 6hr**	**Grp 10 – 24hr**	**Grp 11 – 24hr**	**Grp 12 – 24hr**
Liver	23.12 ± 3.47	23.28 ± 7.60	17.51 ± 4.88	7.37 ± 1.73	8.07 ± 0.84	6.30 ± 0.77
Spleen	2.52 ± 0.36	1.35 ± 0.22	1.46 ± 0.06	0.47 ± 0.07	0.38 ± 0.06	0.36 ± 0.07
Kidney	1.81 ± 0.30	1.37 ± 0.35	1.67 ± 0.28	1.45 ± 0.36	1.31 ± 0.26	1.69 ± 0.22
Lung	1.03 ± 0.26	0.71 ± 0.36	0.65 ± 0.20	0.64 ± 0.18	0.54 ± 0.16	0.66 ± 0.15

Additional Information: Group 1, 4, 7, 10 = Lot [redacted]; Group 2, 5, 8, 11 = Lot [redacted]; Group 3, 6, 9, 12 = Lot [redacted]

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous: SD: standard deviation

表 2.6.5.5 F - 薬物動態試験－単回投与後の組織分布

Species (Strain): Rats (Sprague Dawley)	**Test Article:** Olipudase alfa	**Study Number:** ■-0604Pnp（ Module [4.2.3.2-11])
No. per Time Point/Gender: 5/sex/timepoint	**Vehicle/Formulation:** 20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA, 0.06% PS80 at a pH of 6.5	
Feeding Conditions: *ad libitum*	**Method of Administration:** IV Bolus (Repeat Dose)	
Sampling Times: 24 hours and 28 days following the final administration	**Dose** (mg/kg): 3, 10, 30	

Analytical Method/Substance Analyzed: Olipudase alfa ELISA / olipudase alfa

	Olipudase alfa ELISA Results, µg Olipudase alfa / g wet tissue			
Tissue/Organ: (mean ± SD)	**Grp 2 – 24hr**	**Grp 3 – 24hr**	**Grp 4 – 24hr**	**Grp 5 – 24hr**
Male - Liver	0.21 ± 0.17	0.57 ± 0.16	0.83 ± 0.35	2.31 ± 0.67
Female - Liver	0.15 ± 0.09	0.57 ± 0.26	0.89 ± 0.22	2.03 ± 0.74
	Grp 2 – 28 Day	**Grp 3 – 28 Day**	**Grp 4 – 28 Day**	**Grp 5 – 28 Day**
Male - Liver	NA	0.26 ± 0.09	0.40 ± 0.16	0.38 ± 0.05[a]
Female - Liver	NA	0.31 ± 0.05	0.44 ± 0.07[b]	0.32 ± 0.04

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous: SD: standard deviation; NA: Not analyzed

a indicates n=3 for this parameter only,

b indicates n=4 for this parameter only

表 2.6.5.5 G - 薬物動態試験－反復投与後の組織分布

Species (Strain): Mice (ASMKO)	**Test Article:** Olipudase alfa	**Study Number:** [redacted]005（ Module [4.2.3.2-8])
No. per Time Point/Gender: 36	**Vehicle/Formulation:** 20 mmol/L sodium phosphate, 5% sucrose, 100 mmol/L methionine, 0.1 mmol/L EDTA at a pH of 6.5	
Feeding Conditions: *ad libitum*	**Method of Administration:** IV bolus, every other week	
Sampling Times: 24 hours post last dose (a total of 7 doses) and 28 days post last dose for vehicle and 3 mg/kg groups	**Dose** (mg/kg): 0.3, 1, 3	

Analytical Method/Substance Analyzed: Olipudase alfa ELISA / olipudase alfa

Group	Olipudase alfa ELISA Results, µg Olipudase alfa / g wet tissue (Liver) (mean ± SD)
1 – Vehicle; 24 hours post last dose	0.000 ± 0.000
2 – 0.3 mg/kg; 24 hours post last dose	0.000 ± 0.000
3 – 1 mg/kg; 24 hours post last dose	5.838 ± 3.458
4 – 3 mg/kg; 24 hours post last dose	2.380 ± 5.315
Vehicle – 28 days post last dose	0.000 ± 0.000
3 mg/kg – 28 days post last dose	0.000 ± 0.000

Abbreviations: EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; IV: intravenous: SD: standard deviation

6　薬物動態試験－たん白結合

特記事項無し。タンパク結合試験は実施しなかった。

7　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験

特記事項無し。胎盤透過性及び乳汁移行性を評価する試験は実施しなかった。

8　薬物動態試験－その他の分布試験

特記事項無し。

9　薬物動態試験－In Vivo における代謝

特記事項無し。In vivo での代謝を評価する試験は実施しなかった。

10　薬物動態試験－In Vitro における代謝

特記事項無し。In vitro での代謝を評価する試験は実施しなかった。

11　薬物動態試験－推定代謝経路

特記事項無し。In vitro での代謝を評価する試験は実施しなかった。

12　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害

特記事項無し。薬物代謝酵素の誘導及び阻害を評価する試験は実施しなかった。

13　薬物動態試験－累積排泄

特記事項無し。排泄を評価する試験は実施しなかった。

14　薬物動態試験－胆汁中排泄

特記事項無し。排泄を評価する試験は実施しなかった。

15　薬物動態試験－薬物相互作用

特記事項無し。薬物相互作用を検討する試験は実施しなかった。

16　薬物動態試験－その他

特記事項無し。