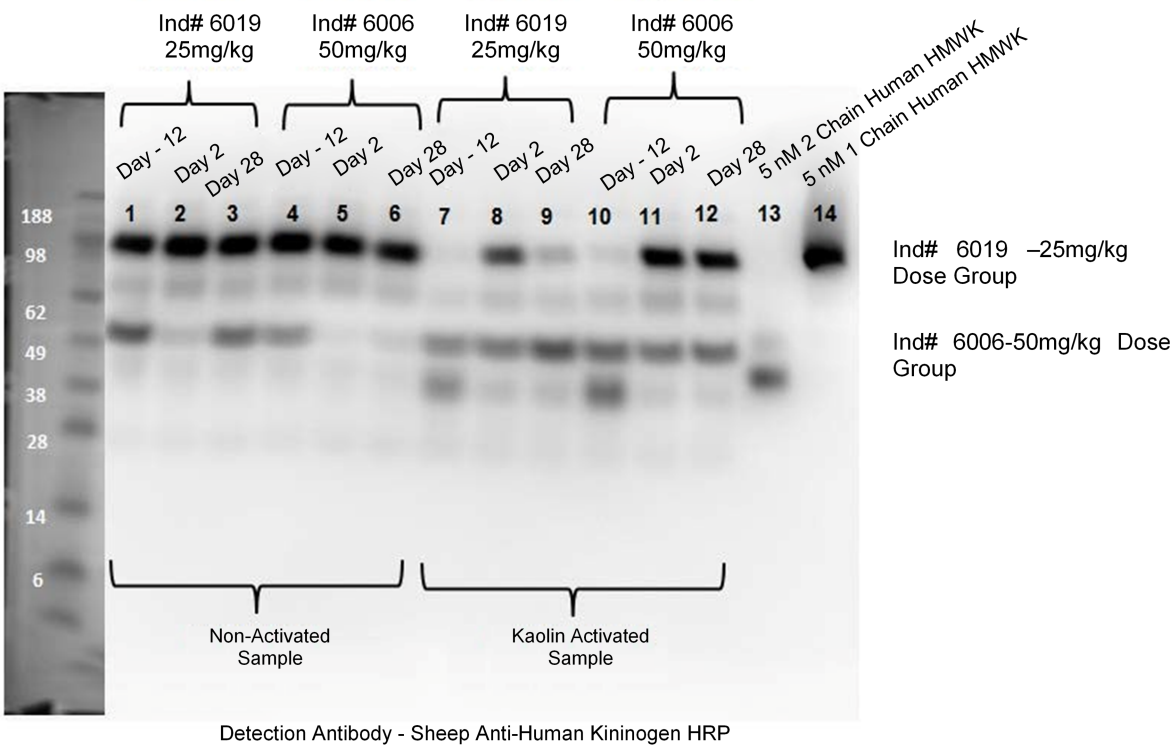


出典：4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3
HMWK：高分子キニノーゲン、HRP：ホースラディッシュペルオキシダーゼ、Ind#：個体番号
備考：4.2.3.1-2 では、カニクイザルに lanadelumab 25 mg/kg（第 1 群）又は 50 mg/kg（第 2 群）を単回 SC 投与した。ウェスタンブロットに第 1 群の Ind# 6019 及び第 2 群の Ind# 6006 の 2 例のカニクイザルで得られたデータを示す。Lanadelumab を単回 SC 投与する 12 日前並びに投与後 2 日及び 28 日に血漿試料を採取した。採取した 3 試料を非活性化状態及び接触相活性化物質のカオリンで活性化した状態で電気泳動により分析した。ウェスタンブロット法は、HRP を結合したヒツジ抗ヒトキニノーゲンポリクローナル抗体を用いて確立した。分子量マーカーは、ブロットの左側に kDa 単位で表示する。

図 2.6.2.2-7　Lanadelumab を投与したカニクイザルから採取した血漿中 lanadelumab の生物活性

2.6.2.2.2 In vivo 薬理試験

2.6.2.2.2.1 ラットカラゲニン誘発足蹠浮腫モデルを用いた lanadelumab の抗炎症活性

：添付資料番号 4.2.1.1-4（評価）

現在、HAE の動物モデルは確立されていないが、ラットカラゲニン誘発足蹠浮腫モデルを用いてブラジキニンを介した炎症反応の評価が可能である[22]。このモデルにおいてブラジキニンは炎症誘発性メディエータとして知られている[22]。さらに、in vitro でラット血漿にカラゲニンを添加すると活性型 pKal が生成されることが示されている[23]。そこで、lanadelumab を腹腔内（IP）又は SC 単回投与したときの抗炎症作用及び有効性をラットカラゲニン誘発足蹠浮腫モデルで検討した。本試験では、雄の SD ラットを各群 10 例からなる 10 群に割り付けた。第 1 群～第 5 群の投与レジメンは、試験を委託した機関の標準的な予防レジメン（IP 投与）に基づいたが、第 6 群～第 9 群の投与レジメンは、lanadelumab の予防レジメンとしてより臨床的に意義のある方法（SC 投与）を使用した。第 10 群のラットにはインドメタシンを炎症作用抑制の陽性対照として投与した。Lanadelumab の投与は、薬物動態プロファイルに基づき、IP 又は SC 投与時の最高血漿中濃度（C_{max}）になるように、それぞれ

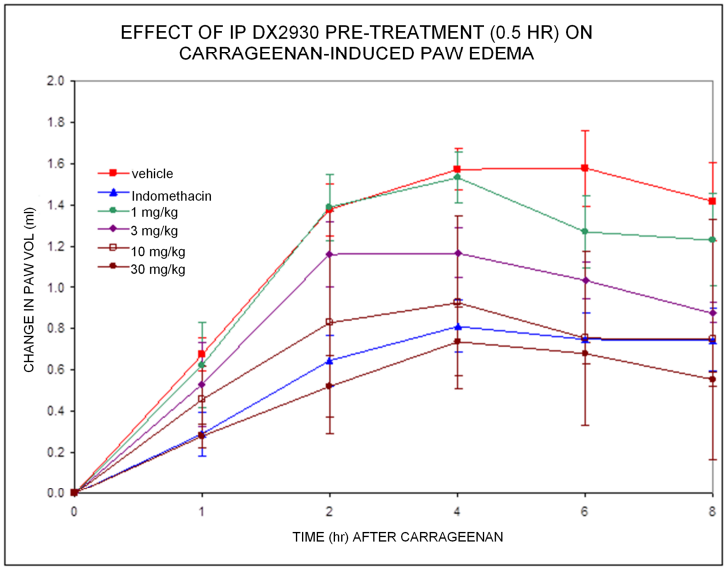
カラゲニン投与の 30 分前又は 24 時間前に行った。ラットに lanadelumab を単回 IP 投与又は SC 投与し、それぞれ 30 分又は 24 時間後に 1%カラゲニン溶液 0.1 mL をラット右後肢の足蹠部に SC 投与した。カラゲニン投与後 1、2、4、6 及び 8 時間で足蹠容積を測定した。試験デザインを表 2.6.2.2-2 に示す。

表 2.6.2.2-2 ラットカラゲニン誘発足蹠浮腫モデルの試験デザイン

群	処置	用量（mg/kg)	投与経路	カラゲニン投与に対する投与時期
1	Vehicle	0	IP	-30 minutes
2	Lanadelumab	1	IP	-30 minutes
3	Lanadelumab	3	IP	-30 minutes
4	Lanadelumab	10	IP	-30 minutes
5	Lanadelumab	30	IP	-30 minutes
6	Lanadelumab	1	SC	-24 hours
7	Lanadelumab	3	SC	-24 hours
8	Lanadelumab	10	SC	-24 hours
9	Lanadelumab	30	SC	-24 hours
10	Indomethacin	5	IP	-30 minutes

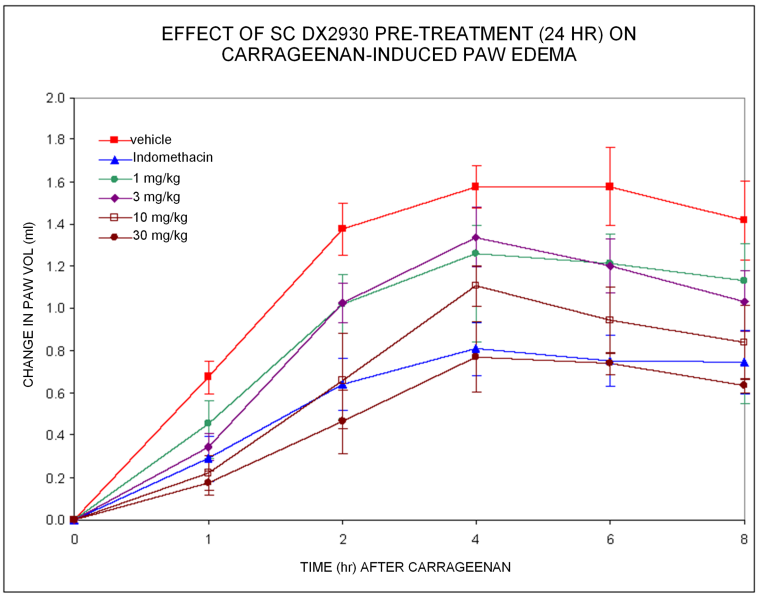
出典：4.2.1.1-4
IP：腹腔内、SC：皮下
備考：溶媒としてクエン酸-リン酸緩衝液を使用した。

1%カラゲニン溶液 0.1 mL を右後肢足蹠に投与した場合、惹起 4 時間後の足蹠容積は最大で 2 倍に増加した。インドメタシン 5 mg/kg を前投与（カラゲニン投与の 30 分前に IP 投与）した場合、試験期間中足蹠反応は約 50%抑制された。カラゲニン投与 30 分前に lanadelumab を IP 投与した場合、カラゲニン誘発足蹠反応が用量依存的に抑制された。Lanadelumab 1 mg/kg を IP 投与したラットでは炎症軽減作用は認められなかったが、30 mg/kg では、インドメタシンと同様の作用（浮腫を 62%抑制）が認められた（図 2.6.2.2-8）。カラゲニン投与の 24 時間前に lanadelumab を SC 投与した場合、用量依存的な効果が認められ、30 mg/kg では顕著な浮腫の抑制が認められ（73%抑制）、1 mg/kg でもわずかではあるが明確な浮腫の抑制が認められた（図 2.6.2.2-9）。ラットに lanadelumab を SC 投与した場合、IP 投与群と比較してカラゲニン誘発足蹠浮腫の発現が遅延し、重症度が低下する傾向が観察された。



出典：4.2.1.1-4
DX-2930：lanadelumab、IP：腹腔内
平均±標準偏差（N = 10）

図 2.6.2.2-8　Lanadelumab のカラゲニン誘発足蹠浮腫に及ぼす作用
（腹腔内、カラゲニン処置 30 分前投与）



出典：4.2.1.1-4
DX-2930：lanadelumab、SC：皮下
平均±標準偏差（N = 10）

図 2.6.2.2-9　Lanadelumab のカラゲニン誘発足蹠浮腫に及ぼす作用
（皮下、カラゲニン処置 24 時間前投与）

カラゲニン投与の約 8 時間後に放血により血清試料を採取し、血清中 lanadelumab 濃度を測定した（表 2.6.2.2-3）。血清中の lanadelumab 濃度は、IP 及び SC 投与のいずれの場合も用

量の増加に伴い上昇した。同じ用量を投与した場合、lanadelumab 濃度は SC 投与群と比較して IP 投与群で高かったが、これは 2 つの投与経路間でカラゲニン投与を起点とした lanadelumab の投与タイミングが異なるためと考えられる。Lanadelumab の投与が、SC 投与ではカラゲニン投与の 24 時間前であるのに対し、IP 投与では 30 分前である。ラットの採血のタイミングはカラゲニン投与の 8 時間後となり、SC 投与では lanadelumab 投与後 32 時間に対し、IP 投与では 8.5 時間と異なるためと考えられた。

表 2.6.2.2-3　カラゲニン処置ラットに lanadelumab を投与後の血清中 lanadelumab 濃度

群	用量 (mg/kg)	投与経路	血清中濃度(a) （平均値） （μg/mL）	血清中濃度(a) （中央値） （μg/mL）	SD
2	1	IP	6.8[b]	9.2	4.3
3	3	IP	22.9	26.5	11.7
4	10	IP	92.5	101.3	33.4
5	30	IP	215.8	266.7	124.3
6	1	SC	4.4	4.7	1.0
7	3	SC	16.9	16.7	1.7
8	10	SC	51.4	52.2	4.0
9	30	SC	149.5	151.0	33.3

出典：4.2.1.1-4
Ind#：個体番号、IP：腹腔内、SC：皮下、SD：標準偏差
(a)　N = 10、Lanadelumab の濃度は、最後の採血時点である投与 8 時間後の採血直後の血液から調製した血清を用いて測定した。
(b)　第 2 群の Ind# 31 の濃度は定量限界未満であったため、当該群の平均値の算出には 0 μg /mL を使用した。
備考：第 1 群（対照）及び第 10 群（インドメタシン投与群）では lanadelumab は定量限界未満であった。

結論として、lanadelumab はカラゲニン誘発足蹠浮腫を用量依存的に抑制した。以上のデータから、lanadelumab がラットにおいて in vivo で生物活性を発揮することが示された。ラットカラゲニン誘発足蹠浮腫モデルは HAE のモデルではないことから、本モデルにおける有効用量を HAE 患者に外挿することは妥当ではないと考える。カラゲニン投与の 24 時間前に 1 mg/kg の用量を SC 投与した場合、カラゲニン投与 30 分前に同用量を IP 投与した場合と比べて、有効性がわずかに優れていたことから、pKal に対する lanadelumab の阻害作用は、予防的な投与条件の方が急性投与条件よりも効果的であることが示唆される。

2.6.2.3 副次的薬理試験

：添付資料番号 4.2.1.1-1（評価）、4.2.1.2-1（評価）、-2（評価）

Lanadelumab の標的ではないセリンプロテアーゼに対する本剤の阻害作用及び Fc 介在性エフェクター機能の有無を in vitro で評価した（表 2.6.2.3-1）。

表 2.6.2.3-1　副次的薬理試験の概要

試験系	動物種	目的	評価濃度	特記所見	添付資料番号
In vitro	ヒト	特異性	>1 μM	評価した 20 セリンプロテアーゼに阻害は認められなかった。	4.2.1.1-1(a)
In vitro	ヒト	エフェクター機能	3, 6, 12, 60 μg/mL	Fc 介在性エフェクター機能は低~中程度であった。	4.2.1.1-1(a) 4.2.1.2-1(a)

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
(a)　非 GLP 試験

セリンプロテアーゼ類（pKal を含むプロテアーゼの一種）は、触媒機構及び主要な活性アミノ酸が同一であるため、lanadelumab が pKal 以外のセリンプロテアーゼを阻害する可能性を検討した（4.2.1.1-1）。Lanadelumab を投与した患者で予測される血漿中薬物濃度よりも高い 1 μM 以上の濃度を使用して試験を実施した。海外で実施した第 3 相臨床試験（DX-2930-03）で使用した最高用量で最も高頻度で投与した用量における定常状態の C_{max} は約 35 μg/mL（300 nM、2.7.2.3.1.2）であった。

Lanadelumab は評価したいずれのセリンプロテアーゼに対しても阻害作用を示さなかった（表 2.6.2.3-2）。Lanadelumab が pKal とアミノ酸配列が最も類似するセリンプロテアーゼである活性型第 XI を阻害しなかったことは注目に値する（全長の蛋白質間のアミノ酸配列の類似性は 74%、触媒ドメインの類似性は 82%）。また、lanadelumab は、pKal とは異なり、接触相によって活性化されないキニノゲナーゼである組織カリクレインを阻害しなかった[24]。

表 2.6.2.3-2　Lanadelumab のヒトプロテアーゼ阻害の特異性

プロテアーゼ	K_i
Activated protein C	>1 μM
C1s	>1 μM
Cathepsin G	>1 μM
Factor VIIa	>1 μM
Factor Xa	>1 μM
Factor XIa	>1 μM
Factor XIIa	>1 μM
Granzyme B	>1 μM
Hepsin	>5 μM
Matriptase	>1 μM
Neutrophil elastase	>1 μM
Plasmin	>1 μM
Thrombin alpha	>1 μM
Tissue plasminogen activator (tPA)	>1 μM
Tissue kallikrein 1	>1 μM
Tissue kallikrein 2	>1 μM
Tissue kallikrein 5	>1 μM
Tissue kallikrein 12	>1 μM
Trypsin	>1 μM
Urokinase	>1 μM

出典：4.2.1.1-1
tPA：組織プラスミノーゲン活性化因子

Lanadelumab は、Fab ドメインでの相互作用を介して pKal 活性を阻害する（4.2.1.1-1）。Fc ドメインは、血漿中の滞留時間の延長以外には、lanadelumab の臨床効果に直接寄与しないと考えられる。しかし、lanadelumab は IgG1 抗体であるため、Jiang らの報告にしたがって Fc 介在性エフェクター機能を評価した[25]。

In vitro 試験では、培養ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を用いて、lanadelumab が抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び補体依存性細胞傷害（CDC）を誘発する可能性を評価した。プレカリクレインと活性型 pKal は共に HMWK に結合して、HMWK のドメインと細胞表面蛋白質であるウロキナーゼ受容体、サイトケラチン 1 及び球状 C1q 受容体の間の相互作用を介して内皮細胞表面に結合可能な複合体を形成することができる[26]。この複合体は、

lanadelumab が細胞表面の活性型 pKal に結合できる条件下で 96 ウェルマイクロタイタープレートに接着して増殖する HUVEC 上で形成されることが示された（4.2.1.1-1）。HMWK を 700 nM の高濃度でウェルに添加し、遊離している HMWK を除去した後に活性型 pKal（最大 80 nM）を添加し、種々濃度の lanadelumab（3、6、12 及び 60 μg/mL）を添加した（4.2.1.2-1）。ADCC は、3 例の異なるドナーから単離したナチュラルキラー細胞を用いてエフェクター細胞：標的細胞比を 10:1 として測定した。CDC は、ウサギの補体を用いて評価した。細胞溶解は、生物発光基質（aCella-TOX、Cell Technology 社）を用いて、細胞内酵素のグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼの遊離を指標として測定した。これらの試験の陽性対照として、HUVEC で ADCC 及び CDC を誘導する 2 種類のウサギ抗 CD31mAb を使用した。さらに、標的細胞（Daubi B 細胞）に対して ADCC 及び CDC を誘導することが報告されているリツキシマブを陽性対照として使用した（4.2.1.2-1）。使用した試験条件下で、lanadelumab を介した ADCC 及び CDC は認められなかった。

精製 Fc 受容体及び C1q に対する lanadelumab の解離定数（K_D）を SPR 法で測定した。精製 Fc 受容体として FcγRI（CD64）、FcγRIIA（CD32a）、FcγRIIB/C（CD32b/c）、FcγRIIIA（CD16a）及び FcγRIIIB（CD16b）を選択した。得られた K_D は、他の抗体で報告されている値[27][28]とほぼ同等又はそれ以上であった（表 2.6.2.3-3）。Lanadelumab はエフェクター機能に関与する精製 Fc 受容体並びに C1q に対して高い親和性を示さないことが示された。以上の結果から、lanadelumab の Fc エフェクター機能は低いことが示唆された（4.2.1.1-1）。

表 2.6.2.3-3　Fc 受容体及び C1q に対する lanadelumab の解離定数

受容体	解離定数 (nM)	
	1 回目	2 回目
Fcγ RI (CD64)	27	35
Fcγ RIIA (CD32a)	3801	6573
Fcγ RIIB/C (CD32b/c)	4366	4445
Fcγ RIIIA (CD16a)	1416	1719
Fcγ RIIIB (Cd16b)	7242	8629
C1q	50.6	55.2

出典：4.2.1.1-1、4.2.1.2-2
備考：Biacore 表面プラズモン共鳴法を用いて種々精製エフェクター機能受容体と lanadelumab との相互作用を検討した。精製した受容体を CM5 チップ上に化学的に固定し、種々濃度の lanadelumab を表面上に流し、Fc 受容体との相互作用を検討した。一方、lanadelumab を CM5 チップ上に化学的に固定し、C1q 精製蛋白質を流して C1q と lanadelumab の相互作用を検討した。非線形回帰法を用いて平衡反応データを 1:1 の相互作用の結合方程式に当てはめ、定常状態の解離定数を求めた。

上記の in vitro 解析の結果に加えて、lanadelumab の標的である活性型 pKal は循環血漿蛋白であり、HMWK が仲介する可逆的な相互作用を介して内皮細胞膜と間接的に作用することから[26]、本剤のエフェクター機能は低いものと考える（4.2.1.1-1）。

2.6.2.4 安全性薬理試験

添付資料番号：4.2.3.2-1（評価）、-2（評価）、-3（評価）、-4（評価）

カリクレイン・キニン系は炎症、血管拡張、凝固及び疼痛に関与する可能性があるため[2]、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で安全性薬理の評価項目を検討した。反復投与毒性試験では、30 mM リン酸ナトリウム、8.6 mM クエン酸、50 mM ヒスチジン、90 mM 塩化ナトリウム、pH 6.0 及び 0.01%ポリソルベート 80 からなる溶媒を用いて lanadelumab を

SC 又は静脈内（IV）持続投与した。これらの試験では、最初の投与日を Day 0 とした。ラットにおける安全性薬理評価の一環として、機能観察総合評価法（FOB）で中枢神経系に対する作用を検討した。カニクイザルでは、心血管系〔心拍数（HR）、血圧、心電図（ECG）パラメータ〕及び呼吸系（呼吸数）に及ぼす作用を評価した。試験の概要を表 2.6.2.4-1 に示す。

表 2.6.2.4-1　安全性薬理試験の概要

器官系	動物種	投与経路	用量（mg/kg）	特記所見	GLP 適用	添付資料番号
CNS	ラット／SD	SC	0, 5, 25, 50	機能又は行動に対する作用は認められなかった。	GLP	4.2.3.2-1
CV	カニクイザル	SC	0, 5, 25, 50	Day 28 の投与後 7~22 時間に、RR 間隔延長を伴う軽度な心拍数減少が認められた（50 mg/kg 群）。	GLP	4.2.3.2-2
CV	カニクイザル	SC	0, 5, 25, 50	6 ヵ月間の反復投与試験において、評価した CV パラメータに対する作用は認められなかった。	GLP	4.2.3.2-3
CV	カニクイザル	IV 持続投与（約 10 分）	0, 5, 25, 50	4 週間の反復投与試験において、評価した CV パラメータに対する作用は認められなかった。	GLP	4.2.3.2-4
呼吸系	カニクイザル	SC	0, 5, 25, 50	呼吸数に対する作用は認められなかった。	GLP	4.2.3.2-2
呼吸系	カニクイザル	IV 持続投与（約 10 分）	0, 5, 25, 50	呼吸数に対する作用は認められなかった。	GLP	4.2.3.2-4

CNS：中枢神経系、CV：心血管系、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、IV：静脈内、SC：皮下、SD：Sprague-Dawley

2.6.2.4.1 中枢神経系

2.6.2.4.1.1 Sprague-Dawley ラットを用いた lanadelumab の 4 週間（週 1 回）皮下投与毒性及び 28 日間回復性試験

添付資料番号：4.2.3.2-1（評価）

4 週間反復投与試験において、lanadelumab の中枢神経系に及ぼす作用を評価した。この試験では、SD ラット（各群雌雄各 10 又は 15 例）に溶媒又は lanadelumab を 5、25 若しくは 50 mg/kg の用量で週 1 回（計 5 回）SC 投与した。この試験では、2 回目の投与日（Day 7）及び最終投与日（Day 28）に投与後すべてのラットについて標準的な FOB パラメータ（ホームケージ、ハンドリング、オープンフィールド、感覚、神経筋及び生理学的観察）を評価した。

この試験では、評価したいずれの時点においても、機能及び行動パラメータに対して投与に関連した作用は認められなかった。

2.6.2.4.2 心血管系及び呼吸系

2.6.2.4.2.1 カニクイザルを用いた lanadelumab の 4 週間（週 1 回）皮下投与毒性及び 28 日間回復性試験

添付資料番号：4.2.3.2-2（評価）

心血管系及び呼吸系に対する lanadelumab の潜在的作用を 4 週間反復投与毒性試験で評価した。この試験では、カニクイザル（各群雌雄各 3 又は 5 例）に溶媒又は lanadelumab を 5、25 若しくは 50 mg/kg で週 1 回（計 5 回）SC 投与した（4.2.3.2-2）。Day 0 及び 28 に心機能に関する評価項目として ECG、HR 及び波形間隔〔PR、QRS、RR、QT 及び Bazett 式による HR に対する補正 QT（QTcB）[29]〕を記録した。Day -14 及び-15（それぞれ雄及び雌）並びに Day 3、10、17 及び 24 に血圧及び呼吸系の評価項目（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧及び呼吸数）を記録した。呼吸数は観察により評価した。

ECG では、ECG 波形を lanadelumab の投与前約 1 時間（ベースライン）及び投与後約 24 時間継続的に記録し、HR（ECG シグナルから算出）及び ECG 間隔（PR、QRS、RR、QT 及び QTcB 間隔）を拍動ごとに連続的に測定した。

ベースライン期の 5 分間のデータ及び 24 時間のデータ収集期間中は 1 時間ごとに 5 分間のデータをそれぞれ解析した。以下に示す方法に従って平均値を算出した。

第 0 相：投与 1 時間前のベースライン期（各測定日の投与前）
第 1 相：投与後 1～6 時間までの各 1 時間（計 6 期）
第 2 相：投与後 7～18 時間までの各 2 時間（計 6 期）
第 3 相：投与後 19～24 時間までの各 2 時間（計 3 期）

ベースライン期には投与群間で生物学的に顕著な差は認められなかった。

Day 28 では、50 mg/kg の用量を投与した雄で投与後 19～20 時間及び 21～22 時間に統計学的に有意な HR の減少が認められ（それぞれ 21.5%及び 20.6%）、投与後約 7～18 時間にも統計学的有意差を伴わないものの HR の減少が観察された。同一評価期間中に、50 mg/kg の用量を投与した雄では、RR 間隔の延長が認められ、この延長は投与後約 7 時間から始まり、投与後 19～20 時間及び 21～22 時間では統計学的に有意であった（それぞれ 27.9%及び 28.4%）。この RR 間隔の延長は HR の減少と逆相関の関係にあった。これらの HR 減少及び RR 間隔延長は lanadelumab の投与と関連する可能性があるが、変化の程度が小さいこと、血漿中 lanadelumab 濃度の持続プロファイルにもかかわらず作用が一過性であること、他の ECG パラメータに変化が認められないこと、一般状態所見が認められないこと、さらに HR の変化の程度は、試験実施施設で過去に実施したカニクイザル試験における HR の背景データベースライン値の 2 標準偏差以内であったことから、有害ではないと判断した。

その他、5 及び 25 mg/kg 群の雄又は全用量群の雌で ECG に対する lanadelumab の作用は認められなかった。

血圧及び呼吸数に対して lanadelumab の投与に関連した作用は認められなかった。

結論として、雌雄のカニクイザルに lanadelumab を 5、25 又は 50 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間（計 5 回）SC 投与した場合、50 mg/kg の雄で軽度の HR の減少及びそれに伴う RR 間隔の延長が認められたが、有害ではないと判断された。その他の ECG 間隔（PR、QRS、QT 又は QTcB）、ECG 波形、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧又は平均血圧）及び呼吸数に対する作用は認められなかった。

2.6.2.4.2.2 カニクイザルを用いた lanadelumab の 6 ヵ月間（週 1 回）皮下投与毒性及び 28 日間回復性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3（評価）

心血管系に対する lanadelumab の潜在的作用を 6 ヵ月間反復投与毒性試験で評価した。この試験では、カニクイザル（各群雌雄各 4 又は 6 例）に溶媒又は 5、25 若しくは 50 mg/kg の lanadelumab を週 1 回（計 27 回）SC 投与した（4.2.3.2-3）。Day 0、84 及び 175 に心機能に関する評価項目の ECG、HR 及び波形間隔（PR、QRS、RR、QT 及び QTcB）を記録した。

ECG では、ECG 波形を lanadelumab の投与前約 1 時間（ベースライン）及び投与後約 24 時間継続的に記録し、HR（ECG シグナルから算出）及び ECG 間隔（PR、QRS、RR、QT 及び QTcB 間隔）を拍動ごとに連続的に測定した。

ベースライン期の 1 分間のデータ及び 24 時間のデータ収集期間中は 1 時間ごとに 1 分間のデータをそれぞれ解析した。以下に示す方法に従って平均値を算出した。

第 0 相：投与 1 時間前のベースライン
第 1 相：投与後 1～6 時間までの各 1 時間（計 6 期）
第 2 相：投与後 7～18 時間までの各 2 時間（計 6 期）
第 3 相：投与後 19～24 時間までの各 2 時間（計 3 期）

ベースライン期には投与群間で生物学的に顕著な差は認められなかった。

本試験では以下の評価項目に統計学的有意差が認められたが、いずれも lanadelumab の投与に関連したものではないと判断された。

HR では、Day 0 に 50 mg/kg 投与群の雌で投与 2 時間後に高値（12.9%）、50 mg/kg 投与群の雄で投与 4 時間後に高値（21.0%）並びに 25 及び 50 mg/kg 投与群の雄で投与 5 時間後に低値（それぞれ 18.1%及び 12.9%）が認められた。しかし、Day 0 における HR の変化は、同一時期の溶媒対照群で観察された一過性の HR 減少（雌）又は増加（雄）に関連すると考えられ、lanadelumab の投与に関連したものではないと判断された。Day 84 では、HR の低値が、雄では 25 mg/kg（最大 19.1%）及び 50 mg/kg（最大 26.8%）の投与後 1、6 及び 21～22 時間、50 mg/kg 投与後の第 3 相全体（11.8%）並びに 5 mg/kg の投与後 21～22 時間（17.8%）に、また雌では 50 mg/kg 投与群の第 1 相及び第 3 相全体（それぞれ 15.5%及び 16.6%）で認められた。Day 84 の HR の変化は、雄では同一時期に溶媒対照群で観察された一過性の HR 増加に関連したものであり、雌では、その程度が軽微であり、全体的な傾向では用量反応性が認められず、当該期間中に一般状態に付随する変化が認められないことから、いずれも lanadelumab の投与と関連がないと判断された。Day 175 では、50 mg/kg 投与群の第 1 相全体の解析で雄に低値（14.1%）が認められた。この変化は、その程度及び持続期間の点から、また第 1 相の複数の解析時点で溶媒対照群に一過性の増加が認められ、この事象が統計学的有意性に寄与したと判断されたことから、lanadelumab の作用ではないと考えられた。

PR 間隔の低値が、Day 0 の 50 mg/kg 投与 4 時間後の雌雄を合わせたデータ（5.9%）及び第 2 相全体の雄（10.5%）で認められた。この PR 間隔の変化は、lanadelumab の投与と関連しない HR の変化の影響を受けたこと、並びに変化の程度が軽微及び／又は一過性であることを考慮して、lanadelumab の投与と関連がないと判断された。

QRS 間隔の低値が、Day 0 の 50 mg/kg 投与群の第 3 相全体の雄（10.0%）で認められた。この変化は一過性であり、その程度が軽微であることから、lanadelumab の投与と関連がないと判断された。

RR 間隔では、50 mg/kg 投与群の雄において、Day 0 の投与後 4 時間に低値（18.3%）が、一方、25 及び 50 mg/kg 投与群の雄では、投与後 5 時間に高値（それぞれ 19.5%及び 12.9%）が認められた。Day 84 では、50 mg/kg 投与群の雄において、投与後 6、21～22 時間及び 23～24 時間に高値（最大 32.1%）が、また 25 mg/kg 投与群の雄において、投与後 6 時間に高値（26.8%）が認められた。雌では、50 mg/kg の投与後の第 1 相及び第 2 相全体の解析（最大 20.3%）並びに 5、25 及び 50 mg/kg の投与後の第 3 相全体の解析（それぞれ 21.2%、16.5%及び 21.2%）で高値が認められた。Day 175 では、50 mg/kg 投与後の第 1 相全体の解析で、雄に高値（16.2%）が認められた。Day 0、84 及び 175 の雌雄又はいずれかに認められた RR 間隔の高値は、HR の変化で予測される逆相関性を示したことから、lanadelumab の投与と関連がないと判断された。

QT 間隔では、Day 0 の 50 mg/kg 投与後 19～20 時間に雌で低値（7.3%）が認められた。Day 84 には、QT 間隔の高値が 5、25 及び 50 mg/kg 投与群の雄の投与後 6 時間（それぞれ 17.8%、14.5%及び 18.9%）並びに雌の第 1 相全体の解析（それぞれ 14.3%、9.5%及び 13.2%）で認められた。しかし、lanadelumab の投与と関連しない HR の変化の影響を受けたこと、変化が一過性であること、変化の方向性に一貫性がない（低値や高値）及び／又は用量反応性がないことから、QT 間隔で認められたすべての統計学的に有意な差は、lanadelumab の投与と関連がないと判断された。

50 mg/kg 投与群の雄において、Day 84 の投与後 6 時間の QTcB 間隔に高値（8.4%、25.6 msec）が認められた。この変化は一過性でかつ変化の程度が軽微であることから、lanadelumab の投与と関連がないと判断された。

結論として、雌雄のカニクイザルに lanadelumab を 5、25 又は 50 mg/kg の用量で週 1 回 6 ヵ月間（計 27 回）SC 投与した場合、HR、ECG 間隔（PR、QRS、RR、QT 又は QTcB）及び ECG 波形に有害な作用は認められなかった。

2.6.2.4.2.3 カニクイザルを用いた lanadelumab の 4 週間（週 1 回）静脈内投与毒性及び 28 日間回復性試験

添付資料番号：4.2.3.2-4（評価）

心血管系及び呼吸系に対する lanadelumab の潜在的作用を 4 週間反復投与毒性試験で評価した。この試験では、カニクイザル（各群雌雄各 3 又は 5 例）に溶媒又は lanadelumab を 5、25 若しくは 50 mg/kg の用量で週 1 回（計 5 回）、約 10 分かけて IV 投与した（4.2.3.2-4）。Day 0 及び 28 に心機能評価項目として ECG、HR 及び波形間隔（PR、QRS、RR、QT 及び QTcB を記録した。血圧（収縮期血圧、拡張期血圧又は平均血圧）及び呼吸数は、試験開始前及び投与期間中は週 1 回、Day 1（雌）、3（雄）、8、15、22 及び 29 に記録した。

ECG 評価では、ECG 波形を lanadelumab の投与前約 1 時間（ベースライン）及び投与後約 24 時間継続的に記録し、HR（ECG シグナルから算出）及び ECG 間隔（PR、QRS、RR、QT 及び QTcB 間隔）を拍動ごとに連続的に測定した。

ベースライン期の 5 分間のデータ（1 回測定）及び 24 時間のデータ収集期間中は 1 時間ごとに 5 分間のデータをそれぞれ解析した。以下に示す方法に従って平均値を算出した。

第 0 相：投与 1 時間前のベースライン
第 1 相：投与後 1～6 時間までの各 1 時間（計 6 期）
第 2 相：投与後 7～18 時間までの各 2 時間（計 6 期）
第 3 相：投与後 19～24 時間までの各 2 時間（計 3 期）

ベースライン期には投与群間で生物学的に顕著な差は認められなかった。

本試験では以下の評価項目に統計学的有意差が認められたが、いずれも lanadelumab の投与と関連がないと判断された。

HR では、Day 0 の 50 mg/kg 投与後の第 1 相全体の解析（雌雄を合わせて 13.5%）及び 50 mg/kg の投与後 9～10 時間（雄で 20.3%）で低値が、雌では 5 mg/kg の投与後 19～20 時間に高値（26.3%）が認められたが、これらの変化は軽微（第 1 相全体の解析）かつ一過性（投与後 9～10 時間）であり、さらに用量反応性（投与後 19～20 時間）が認められないことから、lanadelumab の投与と関連がないと判断された。Day 28 には、50 mg/kg 投与群の雄で投与後 5 時間に低値（22.7%）が、雌で投与後 17～18 時間に高値（21.7%）が認められたが、変化が単発的かつ一過性であること及び雌雄で変化の方向性が一定していないことから、lanadelumab の投与と関連がないと判断された。

PR 間隔の高値が、Day 0 の 50 mg/kg 投与群の雌雄を合わせた解析で第 1 相全体（5.2%）及び投与後 9～10 時間（8.5%）に認められた。しかし、lanadelumab の投与と関連しない HR の変化の影響を受けたこと、変化の程度が軽微であることや一過性であることに基づいて、これらの変化は lanadelumab の投与と関連がないと判断された。

QT 間隔の高値が Day 0 の第 1 相全体の雌雄を合わせた解析で 25 mg/kg 投与群（7.9%、13.6 msec）及び 50 mg/kg 投与群（9.3%、16.0 msec）に認められたが、lanadelumab の投与と関連しない HR の変化の影響を受けたことや一過性であることを考慮して、lanadelumab の投与と関連がないと判断された。いずれの用量でも QRS、RR 及び QTcB 間隔に変化はなかった。

いずれの測定日及び用量においても、平均呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧に lanadelumab の投与に関連した変化は認められなかった。25 及び 50 mg/kg 投与群の雄で Day 8 に統計学的に有意な平均拡張期血圧の低下（それぞれ 26.2%及び 28.6%）、5 mg/kg 投与群の雄で Day 3 に平均呼吸数の増加（32.5%）及び 25 mg/kg 投与群の雌で Day 1 に平均収縮期血圧の上昇（44.1%）が認められた。これらの変化は一過性であり、用量反応性がないことから、lanadelumab の投与と関連がないと判断された。

結論として、雌雄のカニクイザルに lanadelumab を 5、25 又は 50 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間（計 5 回）IV 投与した場合、HR、ECG 間隔（PR、QRS、RR、QT 又は QTcB）、ECG 波形、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧又は平均血圧）及び呼吸数に対する有害な作用は認められなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

Lanadelumab に関して薬力学的相互作用試験は実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

Lanadelumab は、HAE において接触相を過剰に活性化する酵素であるヒト pKal に対して強い阻害活性及び高い特異性を発揮する（Ki：0.125 nM）。Lanadelumab は、評価した動物種のうちマウス、ラット及びカニクイザルの pKal をナノモル未満の濃度で強力に阻害した。ウサギの pKal に対する lanadelumab の阻害作用はそれほど強力ではなかった（Ki：14.1 nM）。以上のデータに基づき、lanadelumab が薬理作用を発揮すると考えられるラット（Ki：0.17 nM）及びカニクイザル（Ki：0.069 nM）を選択して lanadelumab の安全性プロファイルを評価した。

Lanadelumab は特異性の高い pKal 阻害薬であり、患者の血漿中の推定最高濃度を超える濃度（1 μM 以上）でも、試験した 20 種類のセリンプロテアーゼのいずれに対しても阻害作用を示さなかった。Lanadelumab は、pKal の全長蛋白質及び触媒ドメインとアミノ酸配列がそれぞれ 74%及び 82%の類似性を有する活性型第 XI 因子に対して阻害作用を示さなかった。また、lanadelumab は pKal の活性部位に特異的に結合し、接触相の活性化物質の非存在下で血漿中を循環するプレカリクレインとは相互作用を示さなかった。このように lanadelumab の活性型 pKal に対する高い特異性が、血漿中のプレカリクレイン濃度（約 500 nM、[16]）をはるかに下回る濃度で HAE の予防に有効である可能性を示している。ADCC 及び CDC 並びに SPR による Fc 受容体の K_D の測定結果に加え、pKal は主に血漿中で可溶性の酵素前駆体として循環し、接触相が活性化する際に内皮細胞と可逆的に結合すること[1]を考慮すると、lanadelumab はエフェクター機能を惹起しないと考えられる。

Lanadelumab の薬力学的生物活性は、in vitro のヒト血漿並びに lanadelumab を投与したラット及びカニクイザルの血漿を用いた ex vivo 試験における pKal による cHMWK 産生に対する阻害活性で確認した。Lanadelumab は、ラットカラゲニン誘発足蹠浮腫モデルで浮腫を抑制した。カラゲニン誘発足踵浮腫は HAE の非臨床モデルではないが、本モデルで認められる浮腫の軽減は、in vivo での lanadelumab による pKal の阻害を介したブラジキニンの産生抑制を反映している。

カリクレイン・キニン系は炎症、血管拡張、凝固及び疼痛に関与すると考えられることから[2]、ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間 SC 投与毒性試験並びにカニクイザルを用いた 4 週間 IV 投与及び 6 ヵ月間 SC 投与毒性試験に安全性薬理評価項目（中枢神経系、心血管系及び呼吸系）を組み入れた。ラット及びカニクイザルに lanadelumab を最大 50 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間 SC 投与した試験において、ラットの中枢神経系又はカニクイザルの血圧及び呼吸系に対する作用は認められなかった。いずれも週 1 回投与の 4 週間反復投与試験で、lanadelumab を 5 及び 25 mg/kg の用量で SC 及び IV 投与した雌雄、50 mg/kg で IV 投与した雌雄、又は 50 mg/kg で SC 投与した雌において lanadelumab に起因する ECG の変化は認められなかった。4 週間反復 SC 投与試験において、50 mg/kg 投与群の雄で HR の減少及びそれに伴う RR 間隔の延長が認められ、これらは lanadelumab に関連する可能性があると判断された。この作用は軽微であり、他の ECG パラメータに変化が認められないこと、また HR の値は試験実施施設で過去に実施した試験の背景データベースライン値の 2 標準偏差以内であったことから、有害ではないと判断された。カニクイザルを用いた長期（6 ヵ月）反復投与試験の ECG データから、最大 50 mg/kg の SC 投与で心血管機能に対する lanadelumab の有害な作用は認められなかった。

以上より、pKal に対して極めて特異的かつ強力な作用を有する lanadelumab は、ラット及びカニクイザルの生命維持に重要な機能に有害な作用を示さず、頻回投与を必要としない SC 投与による発作抑制薬として血管性浮腫患者に大きなベネフィットをもたらす可能性がある。

2.6.2.7 参考文献一覧

[1] Joseph K, Kaplan AP. Formation of bradykinin: A major contributor to the innate inflammatory response. Adv Immunol. 2005;86:159-208.

[2] Colman RW, Schmaier AH. Contact system: A vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. Blood. 1997;90(10):3819-43.

[3] Konings J, Cugno M, Suffritti C, Cate HT, Cicardi M, Govers-Riemslag JWP. Ongoing contact activation in patients with hereditary angioedema. PLoS ONE. 2013;8(8):1-9.

[4] Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A. The kallikrein-kinin system: Current and future pharmacological targets. J Pharmacol Sci. 2005;99:6-38.

[5] Wu Y. Contact pathway of coagulation and inflammation. Thromb J. 2015;13(17):1-9.

[6] Girolami A, Cosi E, Santarossa C, Ferrari S, Lombardi AM. Thrombotic events in asymptomatic FXII deficiency versus symptomatic FXI deficiency: Surprising observations. Acta Haematol. 2016;136:118-22.

[7] Girolami A, Candeo N, Berti DMG, Bonamigo E, Girolami B. Comparative incidence of thrombosis in reported cases of deficiencies of factors of the contact phase of blood coagulation. J Thromb Thrombolysis. 2011;31:57-63.

[8] Girolami A, Scarparo P, Candeo N, Lombardi AM. Congenital prekallikrein deficiency. Expert Rev Hematol. 2010;3(6):685-95.

[9] van Montfoort ML, Meijers JCM. Recent insights into the role of the contact pathway in thrombo-inflammatory disorders. Hematology. 2014;60-5.

[10] Berrettini M, Lämmle B, White T, Heeb MJ, Schwarz HP, Zuraw B, et al. Detection of in vitro and in vivo cleavage of high molecular weight kininogen in human plasma by immunoblotting with monoclonal antibodies. Blood. 1986;68(2):455-62.

[11] Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, et al. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. Blood. 1997;89(9):3213-8.

[12] Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. Lancet. 1998;351:1693-7.

[13] van den Elzen M, Go MFCL, Knulst AC, Blankestijn MA, van Os-Medendorp H, Otten HG. Efficacy of treatment of non-hereditary angioedema. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54(3):412-31. DOI 10.1007/s12016-016-8585-0

[14] Suffritti C, Zanichelli A, Maggioni L, Bonanni E, Cugno M, Cicardi M. High-molecular-weight kininogen cleavage correlates with disease states in the bradykinin-mediated angioedema due to hereditary C1-inhibitor deficiency. Clin Exp Allergy. 2014;44:1503-14.

[15] Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, Comeau SR, Lindberg AP, Kopacz KJ, et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific, active site blocking antibody. J Biol Chem. 2014;289(34):23596-608.

[16] Silverberg M, Reddigari SR, Kaplan AP. The contact system and its disorders. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP (editors). Blood: Principles and Practice of Hematology. J.B. Lippincott Company: Philadelphia (PA). 1995;1127-50.

[17] Kaufman N, Page JD, Pixley RA, Schein R, Schmaier AH, Colman RW. α_2-Macroglobulin-kallikrein complexes detect contact system activation in hereditary angioedema and human sepsis. Blood. 1991;77(12):2660-7.

[18] Kenniston JA, Sexton DJ, Martik D, Faucette RR, Viswanathan M, Kastrapeli N, et al. Discovery and characterization of a fully human monoclonal antibody inhibitor of plasma kallikrein for the treatment of plasma kallikrein-mediated edema. Protein and Antibody Engineering Summit (PEGS) Meeting. 2013;[poster].

[19] Citarella F, Wuillemin WA, Lubbers YTP, Hack CE. Initiation of contact system activation in plasma is dependent on factor XII autoactivation and not on enhanced susceptibility of factor XII for kallikrein cleavage. Br J Haematol. 1997;99:197-205.

[20] Joseph K, Tuscano TB, Kaplan AP. Studies of the mechanisms of bradykinin generation in hereditary angioedema plasma. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008;101:279-86.

[21] Reddigari S, Kaplan AP. Cleavage of human high-molecular weight kininogen by purified kallikreins and upon contact activation of plasma. Blood. 1988;71(5):1334-40.

[22] Morris CJ. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. Methods Mol Biol. 2003;225:115-21.

[23] Uchida Y, Tanaka K, Harada Y, Ueno A, Katori M. Activation of plasma kallikrein-kinin system and its significant role in pleural fluid accumulation of rat carrageenan-induced pleurisy. Inflammation. 1983;7(2):121-31.

[24] Waeckel L, Potier L, Richer C, Roussel R, Bouby N, Alhenc-Gelas F. Pathophysiology of genetic deficiency in tissue kallikrein activity in mouse and man. Thromb Haemost. 2013;110(3):476-83.

[25] Jiang X-R, Song A, Bergelson S, Arroll T, Parekh B, May K, et al. Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies. Nat Rev Drug Discov. 2011;10:101-10.

[26] Shariat-Madar Z, Mahdi F, Schmaier AH. Assembly and activation of the plasma kallikrein/kinin system: a new interpretation. Int. Immunopharmacol. 2002;2:1841-9.

[27] Bruhns P, Iannascoli B, England P, Mancardi DA, Fernandez N, Jorieux S, et al. Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. Blood. 2009;113(16):3716-25.

[28] Moore GL, Chen H, Karki S, Lazar GA. Engineered Fc variant antibodies with enhanced ability to recruit complement and mediate effector functions. mAbs. 2010;2(2):181-9.

[29] Bazett HC. An Analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart. 1920;7:353-70.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 5
2.6.3.4 安全性薬理試験 6
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 8

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

試験の種類	動物種／系統	投与経路／方法	実施施設	GLP適用	添付資料番号	区分
Primary Pharmacodynamics						
Inhibition of lanadelumab for human pKal activity. In vitro pharmacodynamics and species specificity of lanadelumab.	Various	In vitro	Dyax Corp., Burlington, MA	Non-GLP	4.2.1.1-1	評価
In vitro activation of pKal using a western blot assay	Plasma from Sprague-Dawley rats and Cynomolgus monkeys	In vitro	Dyax Corp., Burlington, MA	Non-GLP	4.2.1.1-2	参考
Bioactivity in Sprague-Dawley rat and Cynomolgus monkey plasma	Plasma from Sprague-Dawley rats and Cynomolgus monkeys	In vivo (SC)	Dyax Corp., Burlington, MA	Non-GLP	4.2.1.1-3	評価
Evaluation of dose response anti-inflammatory activity in a carrageenan-induced paw edema model	Rat/ Sprague-Dawley	IP, SC	[redacted]	Non-GLP	4.2.1.1-4	評価
Secondary Pharmacodynamics						
Measurement of potential for off-target inhibition of other proteases and Fc effector function	Human serine proteases	In vitro	Dyax Corp., Burlington, MA	Non-GLP	4.2.1.1-1	評価
Measurement of ADCC and CDC	HUVEC and NK cells	In vitro	[redacted]	Non-GLP	4.2.1.2-1	評価
Lanadelumab interaction with Fc receptors and C1q	Various Fc receptors and C1q	In vitro	Dyax Corp., Burlington, MA	Non-GLP	4.2.1.2-2	評価

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種/系統	投与経路／方法	実施施設	GLP適用	添付資料番号	区分
Safety Pharmacology						
Central Nervous System						
Evaluation of FOB	Rat/ Sprague-Dawley	SC	[redacted]	GLP	4.2.3.2-1	評価
Cardiovascular System						
Evaluation of HR, BP and ECG	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	[redacted]	GLP	4.2.3.2-2	評価
Evaluation of HR and ECG	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	[redacted]	GLP	4.2.3.2-3	評価
Evaluation of HR, BP and ECG	NHP/ Cynomolgus monkey	IV infusion (approx. 10 min)	[redacted]	GLP	4.2.3.2-4	評価
Respiratory System						
Evaluation of respiration rate	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	[redacted]	GLP	4.2.3.2-2	評価
Evaluation of respiration rate	NHP/ Cynomolgus monkey	IV infusion (approx. 10 min)	[redacted]	GLP	4.2.3.2-4	評価

ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; BP: blood pressure; CDC: complement-dependent cytotoxicity; ECG: electrocardiogram; Fc: fragment crystallizable; FOB: functional observational battery; GLP: Good Laboratory Practice; HR: heart rate; HUVEC: human umbilical vein endothelial cells; IP: intraperitoneal; IV: intravenous; NHP: nonhuman primate; NK: natural killer; pKal: plasma kallikrein; SC: subcutaneous

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験の結果は、薬理試験の概要文（2.6.2.2）に記載した。

2.6.3.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験の結果は、薬理試験の概要文（2.6.2.3）に記載した。

2.6.3.4 安全性薬理試験

Organ systems Evaluated	Test System	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)	Gender/Number per Group	GLP Compliance	添付資料番号
CNS	Rat/ Sprague-Dawley	SC	4 weeks QW (5 total doses)	0, 5, 25, 50	10 to 15 M/ 10 to 15 F	GLP	4.2.3.2-1
Noteworthy Findings: There were no lanadelumab-related effects on functional or behavioral parameters in this study at any time point evaluated.							
CV	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	4 weeks QW (5 total doses)	0, 5, 25, 50	3 to 5 M/ 3 to 5 F	GLP	4.2.3.2-2
Noteworthy Findings: On Study Day 28, males administered 50 mg/kg exhibited lower HRs from approximately 7 to 22 hours postdose (statistically significant only from 19 to 22 hours) that were within 2 standard deviations of the [redacted] historical control baseline values for HR. The lower HR was considered potentially related to lanadelumab, but was not considered adverse based on the magnitude of change. During the same assessment period, males at 50 mg/kg exhibited longer RR intervals from approximately 7 to 22 hours postdose (statistically significant only from 19 to 22 hours). As the longer RR interval on Study Day 28 generally demonstrated an expected inverse relationship to the lower HR, this observation was also considered potentially related to lanadelumab, but was not considered adverse. Based on the small magnitude of change, the transient nature of the effect in contrast to the extended pharmacokinetic profile, the lack of concomitant changes in other ECG parameters, and lack of observed clinical findings of toxicity, the lower HR was not considered to be of toxicological significance. No other lanadelumab-related effects on ECG parameter were observed in males in the 5 and 25 mg/kg groups or in females at any dose group.							
CV	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	6 months QW (27 total doses)	0, 5, 25, 50	4 to 6 M/ 4 to 6 F	GLP	4.2.3.2-3
Noteworthy Findings: There were no lanadelumab-related effects on HR, ECG intervals (PR, QRS, RR, QT, QTcB), or ECG waveform morphology.							
CV	NHP/ Cynomolgus monkey	IV infusion (approx. 10 min)	4 weeks QW (5 total doses)	0, 5, 25, 50	3 to 5 M/ 3 to 5 F	GLP	4.2.3.2-4
Noteworthy Findings: There were no lanadelumab-related effects on HR, ECG intervals (PR, QRS, RR, QT, QTcB), ECG waveform morphology, or blood pressures (systolic, diastolic, or mean arterial).							
Respiratory System	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	4 weeks QW (5 total doses)	0, 5, 25, 50	3 to 5 M/ 3 to 5 F	GLP	4.2.3.2-2
Noteworthy Findings: There were no lanadelumab-related effects on respiration rates.							

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

Organ systems Evaluated	Test System	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)	Gender/Number per Group	GLP Compliance	添付資料番号
Respiratory System	NHP/ Cynomolgus monkey	IV infusion (approx. 10 min)	4 weeks QW (5 total doses)	0, 5, 25, 50	3 to 5 M/ 3 to 5 F	GLP	4.2.3.2-4
Noteworthy Findings: There were no lanadelumab-related effects on respiration rates.							

CV: cardiovascular system; ECG: electrocardiogram; F: female; GLP: Good Laboratory Practice; HR: heart rate; IV: intravenous; M: male; NHP: nonhuman primate; QTcB: QT interval corrected for heart rate according to Bazett's formula; QW: once weekly; SC: subcutaneous

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。