目次

略号一覧表 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.2.1 サンドイッチ酵素免疫測定法を用いたクエン酸ナトリウム添加ラット血漿中の lanadelumab の測定法 6
2.6.4.2.2 電気化学発光測定法を用いたクエン酸ナトリウム添加ラット血漿中の ADA の定性的測定法 7
2.6.4.2.3 ELISA を用いたカニクイザルの血清又は血漿中の lanadelumab の測定法 7
2.6.4.2.4 ELISA を用いたクエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中の lanadelumab の測定法 8
2.6.4.2.5 ELISA を用いたクエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中の lanadelumab の測定法 8
2.6.4.2.6 ECL 法を用いたクエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中の lanadelumab の測定法 8
2.6.4.2.7 ECL 法を用いたカニクイザルの乳汁中の lanadelumab の測定法 8
2.6.4.2.8 ECL 法を用いたクエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中の ADA の定性的測定法 9
2.6.4.2.9 ECL 法を用いたクエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中の ADA の定性的測定法 9
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.3.1 単回投与試験 10
2.6.4.3.2 反復投与試験 15
2.6.4.4 分布 24
2.6.4.5 代謝 24
2.6.4.6 排泄 24
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 25
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 25
2.6.4.9 考察及び結論 25
2.6.4.10 参考文献一覧 26

表

表 2.6.4.3-1 ラットに lanadelumab を皮下投与したときの トキシコキネティクスパラメータ（平均値） 10
表 2.6.4.3-2 カニクイザルに lanadelumab を皮下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） 11
表 2.6.4.3-3 雄のカニクイザルに 20 mg/kg の用量で lanadelumab を単回 SC 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） 12
表 2.6.4.3-4 雌のカニクイザルに 20 mg/kg の用量で lanadelumab を単回皮下投与したときの トキシコキネティクスパラメータ（平均値） 13
表 2.6.4.3-5 雄のカニクイザルに 20 mg/kg の用量で lanadelumab を静脈内又は皮下投与した ときの薬物動態パラメータ（平均値） 13
表 2.6.4.3-6 雌雄のカニクイザルに lanadelumab を静脈内持続投与したときの トキシコキネティクスパラメータ（平均値） 14
表 2.6.4.3-7 ラットに lanadelumab を 4 週間皮下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） 16
表 2.6.4.3-8 カニクイザルに lanadelumab を 4 週間皮下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） 17
表 2.6.4.3-9 カニクイザルに lanadelumab を 6 ヵ月間 SC 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） 19
表 2.6.4.3-10 カニクイザルに lanadelumab を 4 週間 IV 持続投与（週 1 回）したときのトキシコキネティクスパラメータ（平均値） 20
表 2.6.4.3-11 カニクイザルに lanadelumab を 13 週間皮下投与したときの トキシコキネティクスパラメータ（平均値） 22
表 2.6.4.3-12 カニクイザル母動物に lanadelumab を皮下投与したときの トキシコキネティクスパラメータ（平均値） 23
表 2.6.4.3-13 カニクイザル母動物及び出生仔の血漿中 lanadelumab の平均濃度（μg/mL） 23

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the drug concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration	0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}168}$	area under the concentration-time curve from time zero to 168hr	0 時点から投与後 168 時間までの濃度－時間曲線下面積
C1-INH	C1-inhibitor	C1 インヒビター
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDR	complementary determining region	相補決定領域
cHMWK	cleaved high molecular weight kininogen	切断型高分子キニノーゲン
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	electrocardiogram	心電図
ECL	electrochemiluminescent	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	サンドイッチ酵素免疫測定法
ePPND	enhanced pre- and postnatal development	拡張型出生前及び出生後の発生
Fab	fragment antigen-binding	抗原結合フラグメント
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価（法）
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HMWK	high molecular weight kininogen	高分子キニノーゲン
HRP	horseradish peroxidase	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
HUVEC	human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
Ind#	individual number	個体番号
IP	intraperitoneal	腹腔内
IV	intravenous	静脈内
IVT	intravitreal	硝子体内（眼内）
K_D	dissociation constant	解離定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MSD	Meso Scale Discovery	メソスケールディスカバリー（社名）
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明	
pKal	plasma kallikrein	血漿カリクレイン
QTcB	Bazett's corrected QT	Bazett 式による心拍数に対する補正 QT
RLU	relative light unit	平均相対発光量
SC	subcutaneous	皮下
SD	Sprague-Dawley	ー
SD	standard deviation	標準偏差
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
SPEAD	solid phase extraction with acid dissociation	酸解離による固相抽出
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティク（ス）
T_{max}	time to reach C_{max}	最高濃度到達時間

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

Lanadelumab（TAK-743、DX-2930 及び SHP643）は、血漿カリクレイン（pKal）を標的とする遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン G（IgG）1 κ 軽鎖モノクローナル抗体（mAb）であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。Lanadelumab は、マウス、ラット、カニクイザル及びヒトの活性型 pKal の蛋白分解活性を強力かつ特異的に阻害する。Lanadelumab は、遺伝性血管性浮腫（HAE）における血管性浮腫発作の抑制薬として開発中であり、臨床予定投与経路は皮下（SC）投与である。

Lanadelumab の薬理及び毒性試験で使用したラット及びカニクイザルについて、薬物動態（PK）及びトキシコキネティクス（TK）を評価した。投与経路は、臨床の投与経路として予定されている SC 投与及び他の投与経路として利用する可能性のある静脈内（IV）投与を用いた。

ラット及びカニクイザルのいずれにおいても、SC 又は IV 投与後の PK プロファイルに明らかな性差は認められなかった。

ラット及びカニクイザルに lanadelumab を単回 SC 投与した場合の吸収は、IgG mAb で報告されている吸収[1]と同様の特徴を示した。ラットでは投与後 1～4 日、カニクイザルでは投与後 2～3 日で最高濃度（C_{max}）に達した。C_{max} 及び濃度－時間曲線下面積（AUC）は、両動物種とも用量の増加に伴って増加した。見かけの消失半減期はラットで 2～4 日、カニクイザルで 6～13 日であった。カニクイザルに SC 投与した場合の lanadelumab のバイオアベイラビリティは約 66%であった。

ラットに 5、25 又は 50 mg/kg の用量を週 1 回 4 週間反復 SC 投与した場合、C_{max} 及び AUC は用量にほぼ比例して増加し、投与後 1～4 日で最高濃度に達した。Lanadelumab の免疫原性はラットにおいて高く、Day 29 における抗薬物抗体（ADA）の発現率は 79%であった。また、ADA の発現率及び抗体価は lanadelumab の用量に相関して上昇する傾向が認められた。反復投与後の全身曝露量に対する ADA の影響が認められた。5 mg/kg 投与群の雌を除き、Day 21 の曝露量は Day 0（投与初日）に比べて顕著に低かった。一方、カニクイザルでは、lanadelumab に対する ADA の発現率は低く、明らかな用量依存性は認められなかった。ラットでは ADA の発現率が高く、lanadelumab の曝露量に対する影響が認められたことに加え、カニクイザルでは ADA の発現率が低く、またラットとカニクイザルの毒性プロファイルが類似していたことから、6 ヵ月間反復投与毒性試験はカニクイザルを用いて評価した。

カニクイザルに単回 IV 投与した場合、lanadelumab は低クリアランス及び低分布容積の特徴を示し、典型的な IgG1 mAb の PK プロファイル[1]と同様であった。カニクイザルにおける見かけの消失半減期は 19 日であった。カニクイザルに lanadelumab を 5、25 又は 50 mg/kg の用量で、IV 投与では 4 週間、SC 投与では 6 ヵ月間、週 1 回反復投与した時の PK 及び TK を評価した。SC 又は IV のいずれの投与経路でも、全身曝露量に明らかな性差は認められなかった。Lanadelumab の曝露量は用量にほぼ比例して増加した。SC 投与後の最高濃度到達時間（T_{max}）は投与開始後約 2～5 日であった。カニクイザルでは lanadelumab の半減期が長いため、週 1 回反復投与したときの曝露量は増加し、蓄積率は約 2～3 であった。カニクイザルにおける lanadelumab の ADA 発現率はラットより低く、明らかな用量依

存性は認められなかった。SC 投与後の ADA の発現率は 9%～14%であったが、13 週間の受胎能試験の ADA 発現率は 40%であった。一般に、蛋白製剤の免疫反応性は投与経路により異なり、IV が最も免疫反応性の誘発が少ないとされているが[2]、lanadelumab でも IV 投与時の ADA の発現率は約 5%と SC 投与に比べ低かった。

カニクイザルにおける lanadelumab の曝露量と ADA 発現との間には明確な相関性が認められなかった。ADA 発現が陽性を示したカニクイザルの多くの個体で、陰性を示した個体と同様の TK プロファイルを示した。一方で、カニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び拡張型出生前及び出生後の発生（ePPND）に関する試験において高抗体価の ADA は曝露量の減少と相関した（2.6.4.3.2）

カニクイザルを用いた ePPND 試験において、妊娠 20 日から分娩時（妊娠約 163 日）まで 10 又は 50 mg/kg の用量で lanadelumab を週 1 回 SC 投与した場合、血漿から乳汁への lanadelumab の移行は IgG1 mAb で報告されている挙動[1]と一致して低かったが、生後 7 及び 28 日の乳汁中に検出された。母動物の血漿中濃度／乳汁中濃度比は 10 及び 50 mg/kg 投与群でそれぞれ 576 及び 514 であったことから、妊娠期の母動物に lanadelumab を SC 投与した場合、分娩後の母動物の血漿中の lanadelumab の約 0.20%が乳汁中に移行することが示された。出生仔では、生後 7、21 及び 90 日に lanadelumab の曝露が認められ、出生仔の曝露量は、母動物の投与量に比例して増加した。出生仔の最高曝露量は生後 7 日に認められ、生後 21 日及び 90 日には減少した。母動物と出生仔の曝露比は 1～2.4 の範囲であった。10 及び 50 mg/kg 投与群の出生仔でも ADA が検出された。母動物と出生仔の間に ADA の検出に関する相関性が認められた。

Lanadelumab は IgG1 と同様の典型的な PK プロファイルを示した。すなわち、ラット及びカニクイザルで低クリアランスかつ低分布容積で、長い半減期を示し、SC 投与時のバイオアベイラビリティはカニクイザルで 66%と良好であった。ラットでは lanadelumab の免疫原性が高く、反復投与後に曝露量が減少したことから、lanadelumab の毒性評価に用いる動物種としては限界があると考えた。一方、カニクイザルでは、SC 及び IV のいずれの投与経路においても免疫原性は低かった。カニクイザルでは、ADA 陽性を示した多くの個体が、同用量群における ADA 陰性を示した個体と同様の TK プロファイルを示した。カニクイザルにおける lanadelumab の乳汁移行は 0.20%と低かった。Lanadelumab は遺伝子組み換え完全ヒト型 IgG1 κ 軽鎖 mAb であり、IgG の異化作用が十分に解明されていることから、ヒトにおいて代謝やトランスポーターを介した lanadelumab の薬物動態学的薬物相互作用のリスクは低いと考えられた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 サンドイッチ酵素免疫測定法を用いたクエン酸ナトリウム添加ラット血漿中の lanadelumab の測定法

：添付資料番号 4.2.2.1-1（評価）

バリデート済みのサンドイッチ酵素免疫測定法（ELISA）を用いて、クエン酸ナトリウム添加ラット血漿中の lanadelumab 濃度を測定した。本測定法により、ラットを用いた単回 SC 投与用量設定試験（非 GLP、4.2.3.1-1）及び 4 週間反復 SC 投与毒性試験（GLP、4.2.3.2-1）の試料を測定した。

本法では lanadelumab に対する抗イディオタイプ mAb をマイクロプレートに固相化した後、血漿試料を加え、さらに二次抗体としてビオチン標識した抗イディオタイプ mAb を lanadelumab に結合させ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）標識ストレプトアビジンを用いて比色分析した。本法における定量範囲は 30～800 ng/mL であった。

2.6.4.2.2 電気化学発光測定法を用いたクエン酸ナトリウム添加ラット血漿中の ADA の定性的測定法

：**添付資料番号 4.2.2.1-2（評価）**

クエン酸ナトリウム添加ラット血漿中の ADA の測定を目的として、電気化学発光（ECL）法を用いた測定法を開発し、バリデーションを実施した。本測定法により、ラット 4 週間反復 SC 投与毒性試験（GLP、4.2.3.2-1）の試料を測定した。

本測定法では、酸解離による固相抽出（SPEAD）法により試料の前処理を行い、その後 ECL 法で分析を行った。試料にビオチン標識した lanadelumab を加え、ADA との複合体を形成させた。この複合体をストレプトアビジンプレートで捕捉し、酸で処理して ADA を遊離させ、塩基で中和した後に ECL 法で分析した。ECL 法では、lanadelumab に対する ADA を Meso Scale Discovery（MSD）プレートにコーティングし、ルテニウム標識 lanadelumab を ECL シグナル生成の二次検出試薬として添加した。MSD リード緩衝液を添加し、MSD プレートリーダーで ECL により結合した複合体を検出した。

バリデーションでは、抗イディオタイプヒト IgG mAb を 1000、250、50 及び 25 ng/mL の濃度で含有する陽性対照を使用し、30 例の陰性対照の相対発光量（RLU）を用いて決定されたカットポイント係数と陰性対照への非特異的結合からプレートカットポイントを決定した。

2.6.4.2.3 ELISA を用いたカニクイザルの血清又は血漿中の lanadelumab の測定法

：**添付資料番号 4.2.2.1-3（参考）、4.2.2.1-4（参考）**

ELISA により、カニクイザルの血清及び血漿中の lanadelumab（完全ヒト型抗体）を含むヒト型抗体の濃度を測定した。本測定法により、雄のカニクイザルを用いた単回 SC 投与忍容性試験（非 GLP、4.2.3.1-3）及び単回 SC 及び IV 投与忍容性試験（非 GLP、4.2.2.2-1）の試料を測定した。

本法ではヒト型抗体を捕捉するためにヤギ抗ヒト IgG 抗体（サルへの交差性なし）をマイクロタイタープレートに固相化した後、血清又は血漿試料を加え、ヤギ抗ヒト IgG 抗体に結合したヒト型抗体を二次抗体である HRP 標識ヤギ抗ヒト型 IgG 抗体を用いて比色分析した。定量範囲は、カニクイザルの血清及び血漿において、それぞれ 39.06～625 ng/mL 及び 187.6～6000 ng/mL であった。

2.6.4.2.4 ELISA を用いたクエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中の lanadelumab の測定法

：添付資料番号 4.2.2.1-5（評価）

クエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中の lanadelumab を測定する ELISA のバリデーションを実施した。本測定法により、カニクイザルを用いた単回 SC 投与毒性試験（非 GLP、4.2.3.1-2）及び 4 週間反復 SC 投与毒性試験（GLP、4.2.3.2-2）の試料を測定した。

カニクイザル血漿中 lanadelumab の測定には、ラット単回又は反復投与毒性試験（4.2.3.1-1、4.2.3.2-1）と同じ抗イディオタイプ mAb を用いた。本法では本抗体をマイクロプレートに固相化した後、血漿試料を加え、試料中の lanadelumab を固相化した抗体に結合させた。さらに二次抗体としてビオチン標識 IgG を lanadelumab に結合させ、HRP 標識ストレプトアビジンを用いて比色分析した。本法における定量範囲は 30～800 ng/mL であった。

2.6.4.2.5 ELISA を用いたクエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中の lanadelumab の測定法

：添付試料番号 4.2.2.1-6（評価）

2.6.4.2.4 に記載の測定を担当する受託試験機関を変更したため、カニクイザル血漿中の lanadelumab を定量する ELISA についてバリデーションを実施した。本測定法により、カニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復 SC 投与毒性試験（GLP、4.2.3.2-3）、単回 IV 持続投与毒性試験（非 GLP、4.2.3.1-5）、4 週間 IV 持続投与毒性試験（GLP、4.2.3.2-4）及び 13 週間 SC 投与受胎能試験（GLP、4.2.3.5.1-1）の試料を測定した。新たな受託試験機関における本法における定量範囲は 32.13～1028 ng/mL であった。

2.6.4.2.6 ECL 法を用いたクエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中の lanadelumab の測定法

：添付資料番号 4.2.2.1-7（評価）

バリデート済みの ECL 法を用いて、クエン酸添加カニクイザル血漿中の lanadelumab 濃度を測定した。本測定法により、カニクイザルを用いた単回 SC 投与忍容性試験（非 GLP、4.2.3.1-4）及び SC 投与 ePPND 試験（GLP、4.2.3.5.3-1）の試料を測定した。

本法ではカニクイザルのクエン酸添加血漿試料中に存在する lanadelumab をビオチン化した pKal で捕捉し、ルテニウム標識した検出抗体で検出した。ビオチン化した pKal をストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートに結合させた後、血漿試料を添加し、その後ルテニウム標識検出抗体を添加した。MSD リード緩衝液を添加し、MSD プレートリーダーで ECL により結合した複合体を検出した。本法における定量範囲は 20～8000 ng/mL であった。

2.6.4.2.7 ECL 法を用いたカニクイザルの乳汁中の lanadelumab の測定法

：添付資料番号 4.2.2.1-8（評価）

バリデート済みの ECL 法を用いて、カニクイザル乳汁中の lanadelumab 濃度を測定した。本測定法により、カニクイザルを用いた SC 投与 ePPND 試験（GLP、4.2.3.5.3-1）の試料を測定した。

本法ではカニクイザルの乳汁試料中に存在する lanadelumab をビオチン化した pKal で捕捉し、ルテニウム標識した検出抗体で検出した。ビオチン化した pKal をストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートに結合させた後、乳汁試料を添加し、その後ルテニウム標識検出抗体を添加した。MSD リード緩衝液を添加し、MSD プレートリーダーで ECL により結合した複合体を検出した。本法における定量範囲は 20～5120 ng/mL であった。

2.6.4.2.8 ECL 法を用いたクエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中の ADA の定性的測定法

：添付資料番号 4.2.2.1-9（評価）

クエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中の ADA の測定を目的として ECL 法を用いた測定法を開発し、バリデーションを実施した。本測定法により、カニクイザルを用いた 4 週間反復 SC 投与試験（GLP、4.2.3.2-2）の試料を測定した。

本測定法では、SPEAD 法により試料の前処理を行い、その後 ECL 法で分析した。試料にビオチン標識した lanadelumab を加え、ADA との複合体を形成させた。この複合体をストレプトアビジンプレートで捕捉し、酸で処理して ADA を遊離させ、塩基で中和した後に ECL 法で分析した。ECL 法では、lanadelumab に対する ADA を MSD プレートにコーティングし、ルテニウム標識 lanadelumab を ECL シグナル生成の二次検出試薬として添加した。MSD リード緩衝液を添加し、MSD プレートリーダーで ECL により結合した複合体を検出した。

バリデーションでは、抗イディオタイプヒト IgG mAb を 1000、250、50 及び 25 ng/mL の濃度で含有する陽性対照を使用し、30 例の陰性対照の RLU を用いて決定されたカットポイント係数と陰性対照への非特異的結合からプレートカットポイントを決定した。

2.6.4.2.9 ECL 法を用いたクエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中の ADA の定性的測定法

：添付資料番号 4.2.2.1-10（評価）

クエン酸ナトリウム添加カニクイザル血漿中における ADA の測定を目的として ECL 測定法を開発し、バリデーションを実施した。本測定法により、カニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復 SC 投与毒性試験（GLP、4.2.3.2-3）、4 週間 IV 持続投与毒性試験（GLP、4.2.3.2-4）、13 週間 SC 投与受胎能試験（GLP、4.2.3.5.1-1）及び SC 投与 ePPND 試験（GLP、4.2.3.5.3-1）で採取した試料を測定した。

本測定法では、SPEAD 法により試料の前処理を行い、その後 ECL 法で分析を実施した。試料にビオチン標識した lanadelumab を加え、ADA との複合体を形成させた。この複合体をストレプトアビジンプレートで捕捉し、酸処理で ADA を遊離させ、中和後に ECL 法で分析を行った。ECL 法では、lanadelumab に対する ADA を MSD プレートにコーティングし、ルテニウム標識 lanadelumab を ECL シグナル生成の二次検出試薬として添加した。MSD リード緩衝液を添加し、MSD プレートリーダーで ECL により結合した複合体を検出した。

バリデーションでは、抗イディオタイプヒト IgG mAb を 5000、1000 及び 250 ng/mL の濃度で含有する陽性対照を使用し、30 例の陰性対照の RLU を用いて決定されたカットポイント係数と陰性対照への非特異的結合からプレートカットポイントを決定した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与試験

2.6.4.3.1.1 Sprague-Dawley ラット

（1）Sprague-Dawley ラットを用いた lanadelumab の単回皮下投与用量設定及び 14 日間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-1（参考）

雌雄の Sprague-Dawley（SD）ラットに SC 投与したときの血漿中 lanadelumab の TK プロファイルを検討した（非 GLP）。

各動物（雌雄各 6 例／群）に溶媒（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）若しくは 25 又は 50 mg/kg（0 及び 50 mg/kg 投与群の場合に 0.5 mL/kg、25 mg/kg 投与群の場合に 0.25 mL/kg）の用量で lanadelumab を単回 SC 投与した。投与後約 1 時間（コホート 1）及び 4 時間（コホート 2）に各群雌雄 3 例から採血した。投与前並びに投与後 1、2、4、7、10 及び 14 日にはすべての動物から採血した。Lanadelumab の全身曝露量は、ELISA で定量した。

雄では、lanadelumab の濃度は投与後 96 時間まで上昇し、その後 Day 14 まで低下した。雌では、lanadelumab の濃度は 25 mg/kg 投与群では投与後 24 時間、50 mg/kg 投与群では投与後 48 時間まで上昇したが、その後は Day 14 まで低下した。Day 14 の時点では、雌雄ともに 25 mg/kg 投与群の血漿中濃度が 50 mg/kg 投与群よりも高値であった。

TK パラメータを表 2.6.4.3-1 に示す。25 及び 50 mg/kg の用量で lanadelumab を SC 投与した場合、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は雄では用量比を下回って増加し、雌では用量に比例して増加した。25 mg/kg 投与群の曝露量は、雌雄間で差がなかったが、50 mg/kg 投与群では雌の方が高かった（2 倍未満）。T_{max} は、25 及び 50 mg/kg 投与群の雄で 96 時間（4 日間）、25 及び 50 mg/kg 投与群の雌で 24～48 時間（1～2 日）であった。Lanadelumab の半減期は、25 及び 50 mg/kg を投与した雄でそれぞれ 61 及び 34 時間、雌でそれぞれ 104 及び 45 時間であった。

表 2.6.4.3-1　ラットに lanadelumab を皮下投与したときの
トキシコキネティクスパラメータ（平均値）

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
雄					
25	67.5	12000	12500	96	61
50	93.3	16800	16900	96	34
雌					
25	64.3	11800	13100	24	104
50	129	22600	23000	48	45

出典：4.2.3.1-1
平均（N = 6）
$AUC_{0\text{-}\infty}$：無限大時間まで外挿した濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$：0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、hr：時間、T_{max}：最高濃度到達時間、$t_{1/2}$：半減期

2.6.4.3.1.2 カニクイザル

（1）カニクイザルを用いた lanadelumab の単回皮下投与用量設定及び 28 日間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-2（参考）

雌雄のカニクイザルを用いた単回 SC 投与試験（非 GLP）で血漿中 lanadelumab の TK プロファイルを検討した。

各動物（雌雄各 2 例／群）に lanadelumab（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 からなる溶媒を使用）を 25 又は 50 mg/kg の用量（それぞれ 0.25 又は 0.5 mL/kg の液量）で単回投与した。投与前並びに投与後約 8 及び 24 時間、並びに 2、4、7、10、14、18、21 及び 28 日にすべての動物から血液試料を採取した。Lanadelumab の全身曝露量は、ELISA で定量した。

いずれの用量を投与した場合でも、Day 0 の投与後 8 時間から Day 28 まで雌雄動物の血漿中に lanadelumab が検出された。雄では 25 mg/kg、雌では 50 mg/kg を投与した場合、lanadelumab の濃度は投与後 Day 2 まで上昇し、その後 Day 28 まで低下した。雄では 50 mg/kg、雌では 25 mg/kg を投与した場合、lanadelumab の濃度は投与後 Day 2 まで上昇し、Day 8 まで一定であり、その後 Day 28 まで低下した。

TK パラメータを表 2.6.4.3-2 に示す。25 及び 50 mg/kg の用量で lanadelumab を SC 投与した場合、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は雌雄動物で差がなく、用量に比例して増加した。Lanadelumab の T_{max} は、25 mg/kg では雌雄動物でそれぞれ 60～72 時間、50 mg/kg では雌雄動物いずれも 48 時間であった。半減期は 229～255 時間であり、用量間で同程度であった。

表 2.6.4.3-2　カニクイザルに lanadelumab を皮下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）

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
雄					
25	186	58100	58500	72	237
50	353	126000	154000	48	229
雌					
25	183	70800	89000	60	255
50	403	135000	153000	48	NA

出典：4.2.3.1-2
平均（N = 2）
$AUC_{0\text{-}\infty}$：無限大時間まで外挿した濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$：0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、hr：時間、NA：該当なし、T_{max}：最高濃度到達時間、$t_{1/2}$：半減期

（2）雄のカニクイザルを用いた lanadelumab の単回皮下投与忍容性、トキシコキネティクス及び 42 日間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-3（参考）

濃度の異なる 2 種の lanadelumab をカニクイザルに単回 SC 投与（20 mg/kg）したときの TK プロファイルを検討した（非 GLP）。

各動物（3 例／群）に、濃度約 103 mg/mL（DX2、ロット No.：[redacted]）又は約 207 mg/mL（DX4、ロット No.：[redacted]）の lanadelumab 溶液を 20 mg/kg の用量で単回 SC 投

与した。両投与とも同一の成分からなる溶媒緩衝液を使用した（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）。第 1 群（DX2）及び第 2 群（DX4）の投与液量は、それぞれ 0.19 mL/kg 及び 0.10 mL/kg であった。投与前並びに投与後約 8 及び 24 時間、並びに 2、4、7、10、14、18、21、28、35 及び 42 日にすべての動物から血液試料を採取した。Lanadelumab の全身曝露量を ELISA で定量した。

TK パラメータを表 2.6.4.3-3 に示す。各投与群の 3 例中 2 例で投与後 8 時間から Day 42 までの血漿中に lanadelumab が検出された。第 1 群の 1 例では Day 14 まで lanadelumab が検出可能であったのに対し、第 2 群の 1 例では Day 35 まで検出可能であった。DX4（207 mg/mL）を投与した場合、DX2（103 mg/mL）に比べて高い曝露量が認められた。DX4 を投与した場合の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は、DX2 を投与した場合の約 1.5 倍であった。半減期は両投与間で同様であった。

表 2.6.4.3-3　雄のカニクイザルに 20 mg/kg の用量で lanadelumab を単回 SC 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）

被検製剤（a）	投与液中 lanadelumab 濃度（mg/mL）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-last}}$（μg·hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
DX2	103	102	37867	206
DX4	207	166	64930	229

出典：4.2.3.1-3
$AUC_{0\text{-last}}$：0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、hr：時間、$t_{1/2}$：半減期
（a）N = 2

（3）雌のカニクイザルを用いた lanadelumab の単回皮下投与忍容性、トキシコキネティクス及び 42 日間回復性試験

：**添付資料番号 4.2.3.1-4（参考）**

雌のカニクイザルを用いた単回 SC 投与忍容性試験（非 GLP）において、2 種類の lanadelumab のロットについて TK プロファイルを検討した。

各動物（3 例／群）に lanadelumab〔ロット No. [redacted]（[redacted]）又はロット No. [redacted]（[redacted]）〕を 20 mg/kg の用量で単回 SC 投与した。第 1 群の動物には [redacted] 製の溶液（濃度約 100 mg/mL）を 0.2 mL/kg の液量で投与し、第 2 群の動物には [redacted] の溶液（濃度約 147 mg/mL）を 0.14 mL/kg の液量で投与した。溶媒には、30 mM リン酸ナトリウム、19 mM クエン酸、50 mM L-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 を用いた。投与前並びに投与後約 8 及び 24 時間、並びに 2、4、5、10、14、18、21、28、35 及び 42 日にすべての動物から血液試料を採取した。Lanadelumab の全身曝露量を ECL 法で定量した。

第 1 群の 3 例中 2 例及び第 2 群の 3 例中 3 例で投与後 8 時間から Day 42 まで lanadelumab が検出された。

TK パラメータを表 2.6.4.3-4 に示す。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は、2 種のロット間で同程度であった。見かけの消失半減期は、[redacted] 製ロットの方が長かった。

表 2.6.4.3-4　雌のカニクイザルに 20 mg/kg の用量で lanadelumab を単回皮下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）

被検製剤	製剤中 lanadelumab 濃度（mg/mL）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-last}}$（μg·hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
Lot [redacted]([redacted])(a)	100	150.5	64180	307.2
Lot [redacted]([redacted])	147	175.6	58440	139.2

出典：4.2.3.1-4
平均（N =3）
$AUC_{0\text{-last}}$：0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、hr：時間、$t_{1/2}$：半減期
(a)　N = 2

（4）カニクイザルを用いた lanadelumab の単回静脈内又は皮下投与薬物動態及び忍容性試験

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）

雄のカニクイザルに IV 投与又は SC 投与した時の lanadelumab の PK プロファイルを検討した（非 GLP）。

各動物（3 例／群）に lanadelumab 20 mg/kg を投与液量 2 mL/kg で、単回 IV（第 1 群）又は単回 SC 投与（第 2 群）した。投与前並びに投与後約 0.083、1、4 及び 24 時間並びに 2、4、7、10、14、18、21、28、35 及び 42 日にすべての動物から血液試料を採取した。Lanadelumab の全身曝露量を ELISA で定量した。

PK パラメータを表 2.6.4.3-5 に示す。IV 投与群では、投与後 5 分から 42 日まで血清中に lanadelumab が検出された。SC 投与群では、投与後 5 分では 1 例、投与後 1 時間ではすべての動物で血清中に lanadelumab が検出された。また、投与後 42 日にも SC 投与群のすべての動物の血清中に lanadelumab が検出された。IV 投与後の C_{max} 及びクリアランスは、それぞれ 519.7 μg/mL 及び 0.14 mL/hr/kg であった。分布容積は 86.3 mL/kg であり、血清容積と一致した。半減期は 463.8 時間であった。SC 投与したときの平均 C_{max} は 162.8 μg/mL、半減期は 301.1 時間であった。カニクイザルに SC 投与した場合の lanadelumab のバイオアベイラビリティは約 66%であった。

表 2.6.4.3-5　雄のカニクイザルに 20 mg/kg の用量で lanadelumab を静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ（平均値）

投与経路	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-last}}$（μg·hr/mL）	CL（mL/hr/kg）	V_{ss}（mL/kg）	$t_{1/2}$（hr）
IV bolus	519.7	116477.4	0.14	86.3	463.8
SC	162.8	77024.8	0.23	NA	301.1

出典：　4.2.2.2-1
平均（N = 3）
$AUC_{0\text{-last}}$：0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、C_{max}：最高濃度、hr：時間、IV：静脈内、NA：該当なし、$t_{1/2}$：半減期、SC：皮下、V_{ss}：分布容積

（5）カニクイザルを用いた lanadelumab の単回静脈内投与用量設定及び 28 日間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-5（参考）

雌雄のカニクイザルに lanadelumab を単回 IV 持続投与（約 10 分間）したときの血漿中 lanadelumab の TK プロファイルを検討した（非 GLP）。

カニクイザル（雌雄各 2 例／群）に lanadelumab（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 からなる溶媒を使用）を 5、25 又は 50 mg/kg の用量（投与液量：5 mL/kg）で単回 IV 持続投与した。投与前並びに投与後約 5 分、1、4 及び 8 時間、並びに 1、2、4、7、10、14、18、21 及び 28 日に血液試料を採取した。Lanadelumab の全身曝露量は、ELISA で定量した。

雌雄動物のいずれにおいても、全投与群で投与終了後 5 分から 28 日まで血漿中に lanadelumab が検出された。Lanadelumab の血漿中濃度は、投与終了後 5 分から 28 日まで緩徐に低下した。

表 2.6.4.3-6　雌雄のカニクイザルに lanadelumab を静脈内持続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）

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
雄						
5	122	11100	0.25	163(a)	0.421	98.5
25	661	71900	0.25	200(a)	0.313	90.2
50	1300	132000	0.71	202(a)	0.320(a)	86.9(a)
雌						
5	152	15400	0.25	180	0.326	76.6
25	712	71000	0.25	NA	0.309	92.0
50	1010	143000	0.25	193(a)	0.303	101

出典：4.2.3.1-5

$AUC_{0\text{-last}}$：0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、C_{max}：最高濃度、hr：時間、NA：該当なし、T_{max}：最高濃度到達時間、$t_{1/2}$：半減期、V_{ss}：分布容積

(a)　N = 1（その他はすべて N = 2）

TK パラメータを表 2.6.4.3-6 に示す。Lanadelumab を IV 持続投与した後の曝露量及び TK パラメータ（クリアランス又は分布容積）に性差は認められなかった。$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は、用量の増加にほぼ比例して増加した。投与量を 10 倍に増加させた場合、$AUC_{0\text{-last}}$ は雄で約 11 倍、雌で約 9 倍増加し、C_{max} は雄で 11 倍、雌で 7 倍増加した。

Lanadelumab のクリアランスは雄で 0.313～0.421 mL/hr/kg、雌で 0.303～0.326 mL/hr/kg と低く、用量間で差は認められなかった。分布容積は雌雄動物で約 80～100 mL/kg と小さく、すべての用量で同程度であった。見かけの消失半減期はすべての動物で約 200 時間と長かった。

2.6.4.3.2 反復投与試験

2.6.4.3.2.1 Sprague-Dawley ラット

（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）

28 日間の回復期を伴う 4 週間反復投与毒性試験（GLP）において、雌雄の SD ラットに SC 投与したときの血漿中 lanadelumab の TK プロファイルを検討した。

TK 評価用の動物（雌雄各 6 例／群）に溶媒（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）若しくは 5、25 又は 50 mg/kg の lanadelumab を週 1 回 3 週間投与した（Day 0、7、14、及び 21 の計 4 回投与）。ADA 分析用の血液試料は、Day 0（投与前）、29 及び 57（毒性試験群）に採取した。TK 評価用の血液試料は Day -2、0、1、2、4、7、14、21、22、24、26 及び 28 にすべての動物から採取した。血漿試料は ELISA で定量した。ADA 試料は、SPEAD 法及び ECL 法で分析した。

TK パラメータを表 2.6.4.3-7 に示す。Day 0 の血漿中 lanadelumab 濃度は、ほとんどの動物で投与後 24 又は 48 時間まで上昇し、その後、投与後 168 時間まではおよそ同程度又はやや低下した。反復投与した時の lanadelumab の血漿中濃度は、初回投与後に認められた濃度に比べて低かった。25 及び 50 mg/kg 投与群では、lanadelumab の平均血漿中濃度は投与回数が増えるに伴って低下した。

Lanadelumab を 5、25 及び 50 mg/kg の用量で SC 投与したとき、Day 0 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は、雄では用量比を下回って増加し、雌では用量に比例して増加した。初回投与後の曝露量は、5 mg/kg 投与群では雌雄動物間で差がなかったが、25 及び 50 mg/kg 投与群では雌の方が高かった（2 倍未満）。T_{max} は投与後 21～84 時間であり、特に性別や用量に関連した傾向は認められなかった。個々の動物における見かけの消失半減期は約 7.4～345 時間であり、用量が高いほど半減期が短くなる傾向が認められたことから、ADA の発現による lanadelumab の PK への影響が考えられた。5 mg/kg 投与群の雌を除き、Day 21 の曝露量は Day 0 に比べ顕著に低かったが、これは ADA 発現率が高いためであると考えられた。
50 mg/kg 投与群では、Day 21 の曝露量は雄よりも雌で低かった。

表 2.6.4.3-7　ラットに lanadelumab を 4 週間皮下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）

評価時期（Day）	投与量（mg/kg/week）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（μg·hr/mL）	T_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）	AR
雄						
0	5	16.3	2230	64	345(c)	0.431(a)
21		8.14(a)	925(a)	34(a)	26(d)	
0	25	64.4	8070	72	202(d)	0.138
21		15.9	1150	32	18(e)	
0	50	113	13700	64	151(d)	0.420
21		60.7	5890	48	52(d)	
雌						
0	5	16.6(a)	2210(a)	77(a)	218(b)	5.32(d)
21		17.0(b)	3350(b)	84(b)	116(e)	
0	25	93.5	10100	52	113(b)	0.077
21		15.3	569	34	NA	
0	50	186	20800	52	144(e)	0.011
21		7.42	201	21	7.4(c)	

出典：4.2.3.2-1

AR：蓄積率、$AUC_{0\text{-}last}$：0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、hr：時間、NA：該当なし、T_{max}：最高濃度到達時間、$t_{1/2}$：半減期

(a)　N = 5（その他の値はすべて N = 6）
(b)　N = 4（その他の値はすべて N = 6）
(c)　N = 1（その他の値はすべて N = 6）
(d)　N = 3（その他の値はすべて N = 6
(e)　N = 2（その他の値はすべて N = 6）

すべての動物で投与前並びに投与後 Day 29 及び 57 に ADA を評価した。Day 0 の投与前に採取した計 148 試料中 6 試料（4%）で ADA 陽性が確認され、そのうち 3 試料は TK 群の個体から得られた試料であった。Day 29 では、145 試料中 114 試料（79%）で ADA 陽性が確認され、その内訳は、溶媒投与群で 40 試料中 26 試料（65%）、5 mg/kg 投与群で 31 試料中 20 試料（65%）、25 mg/kg 投与群で 32 試料中 29 試料（91%）、50 mg/kg 投与群で 42 試料中 39 試料（93%）であった。回復期間中の Day 57 に、溶媒投与群の 8 例中 4 例（50%）及び 50 mg/kg 投与群の 10 例中 8 例（80%）において ADA 陽性が確認された。全体的に、lanadelumab の用量が高いほど ADA の発現率が高く、抗体価が高い傾向が認められた。

2.6.4.3.2.2 カニクイザル

（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）**

28 日間の回復期を伴う 4 週間反復投与毒性試験（GLP）において、雌雄のカニクイザルに SC 投与したときの血漿中 lanadelumab の TK プロファイルを検討した。

各動物（雌雄各 3 又は 5 例／群）に溶媒（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）若しくは 5、25 又は 50 mg/kg の lanadelumab を週 1 回 4 週間投与した（Day 0、7、14、21 及び 28 の計 5 回投与）。TK 評価用の血液試料は Day 0 及び 21 の投与後約 8 時間、並びに Day -2、1、2、4、22、23 及び 25 に 1 回、並びに Day 7、14、21 及び 28 の投与前にすべての動物

から採取した。ADA 分析用の血液試料は、Day 0（投与前）、Day 29 及び 57 に採取した。血漿試料は ELISA で定量した。ADA 試料の分析は SPEAD 法及び ECL 法で行った。

TK パラメータを表 2.6.4.3-8 に示す。50 mg/kg 投与群の雌の 1 例では、投与前の血漿中に lanadelumab が検出された（143 ng/mL）。Lanadelumab の血漿中濃度は、Day 0 及び 21 の投与後 8 時間から Day 7 の投与後まですべての用量で雌雄とも測定可能であり、また Day 14 の投与前の試料で測定可能であった。Lanadelumab の血漿中濃度はすべての用量で、Day 21 まで上昇し、その後 Day 28 まで同程度で推移した。

Day 0 及び 21 の lanadelumab の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、5～50 mg/kg の範囲で雄では用量比をわずかに上回って増加し、雌では用量に比例して増加した。Day 21 の $AUC_{0\text{-}last}$ は、Day 0 に比べ高く、蓄積率は雄で 1～3.7、雌で 1.2～7.4 であった。各個体の T_{max} は投与後 8～168 時間の範囲であり、性別、用量又は評価日に関連した明らかな傾向は認められなかった。血漿からの lanadelumab の消失は緩徐で、見かけの消失半減期は、Day 21 の 50 mg/kg 投与群の雄 3 例で 182、215 及び 281 時間（平均 10 日間）、Day 21 の 50 及び 5 mg/kg 投与群の雌各 1 例で 73 及び 77 時間（約 3 日間）であった。

表 2.6.4.3-8　カニクイザルに lanadelumab を 4 週間皮下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）

評価時期（Day）	投与量（mg/kg/week）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（μg·hr/mL）	T_{max}（hr）	AR
雄					
0	5	38.5	4190	120	2.9
21		83.7	11700	67	
0	25	160	19100	96	3.2
21		467	60700	32	
0	50	695	85400	130	2.1(a)
21		1500(a)	178000(a)	38(a)	
雌					
0	5	37.6	4160	120	5.2(b)
21		82.8(b)	11400(b)	60(b)	
0	25	204	22200	80	2.8
21		484	62200	80	
0	50	557	64200	115	2.2
21		1120	128000	72	

出典：4.2.3.2-2

AR：蓄積率、$AUC_{0\text{-}last}$：0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、hr：時間、T_{max}：最高濃度到達時間

平均

(a)　N = 4（5 及び 25 mg/kg 投与群は N = 3、その他の値に関して 50 mg/kg 投与群は N = 5）。

(b)　N = 2（5 及び 25 mg/kg 投与群は N = 3、その他の値に関して 50 mg/kg 投与群は N = 5）。

Lanadelumab の投与前並びに投与後 Day 29 及び 57 に ADA を評価した。Day 0 の投与前の時点で、32 例のうちの 1 例（3.1%）で ADA の陽性反応が認められた。この個体は 50mg/kg 群に割り付けられたが、Day 29 及び 57 で陰性であったことから、ADA の発現について陰性と考えられた。溶媒投与群では、Day 29 まで ADA 発現は認められなかったが（0/10 例）、lanadelumab 投与群では 5、25 及び 50 mg/kg 投与群で、それぞれ 6 例中 1 例（17%）、6 例中 0 例、10 例中 1 例（10%）に ADA 発現が認められた。Day 57 では、溶媒又は 50 mg/kg 投与群のすべての試料で ADA は陰性であった。ADA の発現率は、22 例中 2 例（9.1%、5 mg/kg

投与群及び 50 mg/kg 投与群で各 1 例）と低く、明らかな用量依存性は認められなかった。ADA 陽性のカニクイザルにおける lanadelumab の全身曝露量は、それぞれの群の他の個体と比較して低く、5 mg/kg 投与群の雌及び 50 mg/kg 投与群の雄の平均曝露量をそれぞれ約 23%及び 54%下回ったことから、ADA が lanadelumab のクリアランスを亢進する可能性が示唆された。

（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）**

28 日間の回復期間を伴う長期投与毒性試験（GLP）において、週 1 回 6 ヵ月間投与したときの雌雄のカニクイザルの血漿中 lanadelumab の TK プロファイルを検討した。

各動物（雌雄各 4 又は 6 例／群）に溶媒（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）若しくは 5、25 又は 50 mg/kg の lanadelumab を週 1 回 6 ヵ月間投与した（計 27 回投与）。投与液量は第 1 群～第 4 群でそれぞれ 0.5、0.05、0.24 及び 0.48 mL/kg であった。TK 評価用の血液試料は、Day 0 及び 175 の投与後 8 時間、Day -2、1、2、4、176、177、179、182 及び 210、並びに Day 7、28、56、84、112、140 及び 175 の投与前にすべての動物から採取した。ADA 分析用の血液試料は、投与前、Day 0、28、56、84、112、140 及び 175 並びに予定した剖検前（Day 182 及び 210）に採取した。TK 用血漿試料は ELISA で定量した。SPEAD 法及び ECL 法で ADA 試料を分析した。

雌雄のいずれにおいても、1 例を除き、すべての投与群において、Week 0 の投与後 8 時間から 168 時間及び Week 25 の投与前から投与後 168 時間まで血漿中に測定可能な lanadelumab が検出された。Week 25 の 5 mg/kg 投与群の雄では、投与後 24 及び 48 時間で定量限界以下であった。すべての投与群において、Week 4、8、12、16 及び 20 で血漿中に lanadelumab が検出された。観察された血漿中濃度は、Week 4～25 の期間中およそ同程度で推移した。

TK パラメータを表 2.6.4.3-9 に示す。週 1 回 6 ヵ月間 SC 投与した場合、全身曝露量に明らかな性差は認められなかった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、Week 0 及び 25 のいずれの時点でも 5～50 mg/kg の範囲で用量に比例して増加した。評価したいずれの週でも、T_{max} はすべての用量において 36～114 時間であった。Week 25 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、Week 0 に比べ高かった。Lanadelumab の蓄積率は 2.41～3.35 であった。消失相の血漿中 lanadelumab 濃度の減少は緩徐で、ほぼ同程度で推移した。

表 2.6.4.3-9　カニクイザルに lanadelumab を 6 ヵ月間 SC 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）

評価時期（Week）	投与量（mg/kg/week）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（μg·hr/mL）	$AUC_{0\text{-}168}$（μg·hr/mL）	T_{max}（hr）	AR
雄						
0	5	25.0	3180	3180	96.0	3.18(a)
25		69.6(a)	10500(a)	10500(a)	64.0(a)	
0	25	118	15000	15000	114.0	3.35
25		327	49100	49100	74.0	
0	50	266(b)	34100(b)	34100(b)	80.0(b)	3.29(b)
25		741(b)	167000(b)	111000(b)	76.0(b)	
雌						
0	5	30.9	4340	4340	66.0	2.61
25		74.6	11200	11200	54.0	
0	25	166	21800	21800	66.0	2.64
25		394	55500	55500	60.0	
0	50	344(b)	45900(b)	45900(b)	36.0(b)	2.41(b)
25		747(b)	168000(b)	111000(b)	60.0(b)	

出典：4.2.3.2-3
平均（N = 4）
AR：蓄積率、$AUC_{0\text{-}168}$：0 時点から投与後 168 時間までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、hr：時間、T_{max} =:最高濃度到達時間
(a)　N =3
(b)　N =6

ADA を評価した結果、Day 0 の溶媒群又は lanadelumab 投与群の投与前の動物に ADA は認められなかった（0/40 例）。溶媒投与群のカニクイザルは評価期間を通してすべて陰性であった。5 mg/kg 投与群では、8 例中 2 例（雌雄各 1 例）で Day 28 から ADA が発現し、Day 182 まで持続した。25 mg/kg 投与群では、ADA の発現を示す動物は認められなかった（0/8 例）。50 mg/kg 投与群では、2 例（2/12 例、雌雄各 1 例）に ADA の発現が認められた。当該雄は、Day 28 に限って陽性を示し、それ以降は陰性であった。当該雌では、Day 140 に ADA の発現が認められ、Day 182 まで持続した後、回復期間の Day 210 に陰性となった。この試験において lanadelumab に対する ADA の発現率は低く、28 例中 4 例（14%、5 mg/kg 投与群で 2 例及び 50 mg/kg 投与群で 2 例）で ADA の発現が認められたが、明らかな用量依存性は認められなかった。ADA 陽性の 4 例中 3 例では、それぞれの群の他の個体と同様の TK プロファイルを示したが、ADA 陽性の 1 例（5 mg/kg 投与群の雄）では抗体価が高く、全身曝露量が低かったことから、この個体では ADA が lanadelumab の全身曝露量に影響を及ぼした可能性が示された。

（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）

28 日間の回復期を伴う 4 週間毒性試験（GLP）において、雌雄のカニクイザルに IV 持続投与（約 10 分間）したときの血漿中 lanadelumab の TK プロファイルを検討した。

各動物（雌雄各 3 又は 5 例／群）に溶媒（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）若しくは 5、25

又は 50 mg/kg の lanadelumab を週 1 回 4 週間投与した（Day 0、7、14、21 及び 28 の計 5 回投与）。投与液量はすべての群で 5 mL/kg であった。TK 評価用の血液試料は、Day 0 及び 21 の投与後約 5 分、1、4 及び 8 時間、Day -2、1、2、4、22、24 及び 26 に 1 回並びに Day 7、14、21 及び 28 の投与前にすべての動物から採取した。ADA 分析用の血液試料は、Day 0（投与前）及び投与後 Day 29 及び 57 に採取した。TK 用血漿試料は ELISA で定量した。ADA 試料の分析は SPEAD 法及び ECL 法で行った。

TK パラメータを表 2.6.4.3-10 に示す。雌雄動物のいずれにおいても、すべての投与群で Day 0 の投与終了後 5 分から 168 時間まで、及び Day 21 の投与前から投与後 168 時間まで血漿中に lanadelumab が検出された。血漿中 lanadelumab 濃度は、投与終了後 5 分から 168 時間まで二相性に緩徐に低下した。Lanadelumab 投与群における各投与前の lanadelumab 濃度は Day 14 と Day 21 で同様であった。

カニクイザルに lanadelumab を週 1 回 4 週間 IV 持続投与した場合、いずれの用量でも曝露量に明らかな性差は認められなかった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は用量の増加にほぼ比例して増加した。Day 21 の曝露量は Day 0 に比べてわずかに高く、$AUC_{0\text{-}last}$ に基づいた蓄積率は雄で 1.46～1.75、雌で 1.70～2.54 であった。

表 2.6.4.3-10　カニクイザルに lanadelumab を 4 週間 IV 持続投与（週 1 回）したときのトキシコキネティクスパラメータ（平均値）

評価時期（Day）	投与量（mg/kg/week）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（μg·hr/mL）	T_{max}（hr）	AR
雄					
0	5	102	5800	0.25	1.52
21		144	8740	0.556	
0	25	590	35200	0.25	1.46
21		747	51200	0.556	
0	50	1160(a)	72600(a)	1.22(a)	1.75(a)
21		1650(a)	127000(a)	0.617(a)	
雌					
0	5	86.5	5680	0.556	2.54
21		157	14400	0.556	
0	25	454	29900	0.25	1.85
21		699	55600	0.25	
0	50	1300(a)	70300(a)	0.433(a)	1.70(a)
21		1630(a)	119000(a)	0.433(a)	

出典：4.2.3.2-4
平均（N = 3）
AR：蓄積率、$AUC_{0\text{-}last}$：0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、hr：時間、T_{max}：最高濃度到達時間
(a)　N =5

Day 0 の投与前の時点で、32 例のうちの 50 mg/kg 群に割り当てられた雌 1 例で ADA が陽性であった。溶媒投与群では、すべての個体が Day 29 及び 57 に陰性を示した。5 及び 25 mg/kg 投与群では、ADA の発現を示す個体は認められなかった（0/12 例）。50 mg/kg 投与群では、雄 1 例（1/10 例、10%）で Day 57 に ADA の発現が認められ、Day 0 に ADA 陽性であった雌は、Day 29 の検査で陰性であった。Lanadelumab の IV 持続投与による ADA の発現は全般的

に低かった（1/22 例、4.5%）。それぞれ Day 0 及び 57 に ADA 陽性を示した 50 mg/kg 投与群の 2 例では、TK に及ぼす影響は認められなかった。

（4）成熟カニクイザルを用いた lanadelumab の 13 週間投与受胎能及び 4 週間回復性試験
：添付資料番号 4.2.3.5.1-1（評価）

受胎能試験において、成熟した雌雄のカニクイザルに SC 投与したときの血漿中 lanadelumab の TK プロファイルを検討した（GLP）。

各動物（雌雄各 5 例／群）に溶媒（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）若しくは 10 又は 50 mg/kg の lanadelumab を週 1 回 13 週間投与した（計 13 回投与）。投与液量は、溶媒投与群、10 mg/kg 投与群及び 50 mg/kg 投与群で、それぞれ 0.48 mL/kg、0.1 mL/kg 及び 0.48 mL/kg であった。TK 評価用の血液試料を、Week 1（Day 1）及び 13（Day 85）の投与前から投与後 168 時間までの各測定時点に、すべての動物から採取した。さらに、Week 5（Day 29）及び 9（Day 57）の投与前に試料を採取した。ADA 分析用の血液試料は、Day 1、29、57 及び 85 の投与前に採取した。TK 用試料は ELISA で定量した。ADA 試料は SPEAD 法及び ECL 法で分析した。

雌雄動物のいずれにおいても、Week 1 では投与後 8 から 168 時間まで、Week 13 では投与前から投与後 168 時間まですべての投与群で lanadelumab の血漿中濃度が測定可能であった。Week 1 では、血漿中濃度は投与後 48 又は 96 時間まで上昇し、その後、168 時間までおよそ同程度の濃度で推移した。Week 13 の血漿中濃度は、投与前から投与後 168 時間までおよそ同程度に推移した。Week 5 及び 9 では、すべての投与群で投与前の血漿中に lanadelumab が検出され、その濃度は、Week 13 で見られた投与前値と同様であった。

TK パラメータを表 2.6.4.3-11 に示す。カニクイザルに lanadelumab を週 1 回 13 週間 SC 投与した場合、10 又は 50 mg/kg 群では曝露量に明らかな性差は認められなかった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は、評価した Week 1 及び Week 13 の双方で、10 mg/kg から 50 mg/kg への用量増加に伴う増加が認められた。いずれの用量を投与した場合でも、T_{max} は、Week 1 では投与後 57.6～76.8 時間、Week 13 では投与後 20～67.2 時間で観察された。Week 13 の lanadelumab の曝露量は、Week 1 と比較して高く、いずれの用量でも蓄積率は 2.16～3.12 であった。

表 2.6.4.3-11　カニクイザルに lanadelumab を 13 週間皮下投与したときの
トキシコキネティクスパラメータ（平均値）

評価時期（Week）	投与量（mg/kg/week）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}last}$（μg·hr/mL）	T_{max}（hr）	AR
雄					
1	10	67.5	9030	57.6	2.92(a)
13		183(a)	26500(a)	20.0(a)	
1	50	289	40600	67.2	2.63
13		729	105000	43.2	
雌					
1	10	69.5	9490	76.8	3.12
13		202	28900	35.2	
1	50	417	49800	62.4	2.16
13		693	101000	67.2	

出典：4.2.3.5.1-1
AR：蓄積率、$AUC_{0\text{-}last}$：0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、hr：時間、T_{max}：最高濃度到達時間
平均（N=5）
(a)　N = 4

Lanadelumab を投与した 20 例中 8 例（40%）で、試料中に ADA が検出された。8 例中の 1 例（10mg/kg 投与群）では投与に伴い顕著な抗体価の上昇が認められた。次いで、50mg/kg 投与群の 2 例で比較的高い抗体価が認められた。その他の動物では、抗体価の明らかな上昇は認められず、抗体価は低値で推移した。また、lanadelumab を投与した 20 例のうち、3 例で投与前に抗体価が認められた。プラセボ投与群の 10 例中 1 例（10%）では投与前から ADA の発現が認められたが、試験期間中の抗体価の上昇は認められなかった。

Lanadelumab 投与により抗体価の明らかな上昇を示した動物は 15%（3/20 例）であり、ADA の発現率、抗体価の推移に明確な用量依存性は認められなかった。

ADA の発現が陽性を示した個体の多くは、それぞれの群の他の個体と同様の TK プロファイルを示したが、10 mg/kg 投与群の ADA 陽性の 1 例（投与前に ADA 陽性であり、lanadelumab 投与後に抗体価の顕著な上昇が認められた）では全身曝露量が顕著に減少したことから、ADA が lanadelumab の全身曝露量に影響を及ぼした可能性が示された。

（5）カニクイザルを用いた lanadelumab の拡張型出生前及び出生後の発生に関する試験

：**添付資料番号 4.2.3.5.3-1（評価）**

カニクイザルを用いた ePPND 試験（GLP）において、妊娠動物に SC 投与後の母動物及び出生仔の血漿中、並びに母動物の乳汁中の lanadelumab の TK プロファイルを検討した。

各母動物（10 mg/kg 群：19 例、50 mg/kg 群：18 例）に溶媒（30 mM リン酸ナトリウム、19 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）若しくは 10 又は 50 mg/kg の lanadelumab を妊娠 20 日から分娩（妊娠約 163 日）まで週 1 回投与した。投与液量は溶媒対照群及び 50 mg/kg 投与群で 0.333 mL/kg、10 mg/kg 投与群で 0.067 mL/kg であった。妊娠期間中は妊娠 20、90 及び 146 日の投与前に母動物から TK 評価用の血液試料を採取した。哺育期間中は分娩後 7、21 及び 90 日に母動物から血液試料を採取し、また乳汁は分娩後 7 及び 28 日に採取した。出生仔の TK 評価用の血液試

料は、生後 7、21 及び 90 日に採取した。ADA 分析用の血液試料は投与前並びに妊娠 20、90 及び 146 日に母動物から、分娩後又は生後 7、21 及び 90 日に母動物及び出生仔から採取した。TK 用試料は ELISA で定量した。ADA 試料は SPEAD 法及び ECL 法で分析した。

Lanadelumab の平均濃度は、妊娠 20 日と比較して妊娠 90 及び 146 日で全体的に高く、妊娠 90 及び 146 日では同程度であった。

妊娠 20､90 及び 146 日の母動物血漿中 lanadelumab の TK パラメータを表 2.6.4.3-12 に示す。

表 2.6.4.3-12　カニクイザル母動物に lanadelumab を皮下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）

評価時期 Day	投与量 (mg/kg/week)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-168} (μg·hr/mL)	T_{max} (hr)	AR	
					C_{max}	AUC_{0-168}
GD 20	10(a)	81.3	11300	94.7	NA	NA
	50(b)	451	61000	82.7	NA	NA
GD 90	10(c)	210	30600	48.5	2.65	2.77
	50(d)	1090	159000	54.0	2.54	2.76
GD 146	10(e)	192	28100	39.4	2.43	2.54
	50(f)	1110	159000	55.4	2.63	2.79

出典：4.2.3.5.3-1

AR：蓄積率、AUC_{0-168}：投与後 0 時間から 168 時間までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、GD：妊娠日齢、hr：時間、NA：該当なし、T_{max}：最高濃度到達時間

平均

(a)　N = 19
(b)　N = 18
(c)　N = 15
(d)　N = 16
(e)　N = 14
(f)　N = 13

母動物では、C_{max} 及び AUC_{0-168} は、概ね用量に比例して増加した。反復投与後、母動物で lanadelumab の蓄積が認められ、その比は 2.43～2.79 であり、妊娠 90 日までに定常状態に達した。母動物と出生仔の平均曝露比は 0.958～2.38 であり、出生仔の曝露量は母動物よりも低いことが示された。生後 7、21 及び 90 日に測定した出生仔の曝露量は、母動物の投与量の増加に伴い増加し、生後 7 日に最大となり、その後 21 及び 90 日に減少した。

分娩後又は生後 7、21 及び 90 日における母動物及び出生仔の血漿中 lanadelumab 濃度を表 2.6.4.3-13 に示す。

表 2.6.4.3-13　カニクイザル母動物及び出生仔の血漿中 lanadelumab の平均濃度（μg/mL）

投与量 (mg/kg/week)	母動物 分娩後の時期（day）			出生仔 出生後の時期（day）			母動物/出生仔比		
	7	21	90	7	21	90	7	21	90
10	109	42.4	1.11	52.8	29.1	1.48	2.38	1.69	0.958
50	425	219	7.23	268	140	5.80	1.79	1.71	1.24

出典：　4.2.3.5.3-1

平均（N = 12～13）

母動物の血漿中濃度対乳汁中濃度比は、分娩後 7 日目に 10 mg/kg 投与群で 576、50 mg/kg 投与群で 514 であったことから、妊娠期の母動物に lanadelumab を SC 投与したとき、分娩後の母動物の血漿中の lanadelumab の約 0.20%が乳汁中に移行することが示された。

母動物及び生存出生仔の両方で ADA を評価した。カニクイザルの母動物及び出生仔では、10 及び 50 mg/kg 投与群のいずれにおいても ADA が検出された。母動物が ADA 陽性である場合、その出生仔も ADA 陽性であった。しかし、ADA の発現率は低く、出生仔の ADA 発現率は 11%であり、母動物の発現率（14%）と同程度であった。妊娠期及び分娩後の母動物及び出生仔における全体的な ADA 発現率は、対照群で約 6%、lanadelumab 投与群では約 13%であった。10 mg/kg の用量を投与した母動物 1 例とその出生仔で曝露量が、同一群の他の動物と比較して顕著に低かったことを除き、全体的に lanadelumab の曝露量に対して ADA の顕著な影響は認められなかった。

2.6.4.4 分布

Lanadelumab は血中で作用を発現する IgG1 mAb であるため、蛋白結合及び組織分布試験は実施しなかった。カニクイザルに IV 投与した場合、lanadelumab の分布容積は血漿量と同程度であり、IgG mAb において予想される低組織移行性[1]を示した。

2.6.4.5 代謝

医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイダンス S6（R1）に従い、IgG の異化作用が十分に解明されていることから、lanadelumab の代謝試験は実施しなかった。Lanadelumab は IgG1 mAb であるため、他の内因性抗体と同様、肝及び網内系による蛋白分解、標的介在性の消失、非特異的エンドサイトーシスなどを介して代謝される可能性が高い[3]。カニクイザルに lanadelumab を IV 投与した場合の全身クリアランスは低く、IgG mAb で予想される特徴[1]を示した。

2.6.4.6 排泄

Lanadelumab は IgG1 mAb であるため、内因性抗体と同じ経路で排泄される可能性が高い[3]。したがって、lanadelumab の排泄を検討する試験は実施していない。IV 投与後の見かけの消失半減期は、ラットで約 2～4 日、カニクイザルで約 12～19 日であった。

カニクイザルを用いた ePPND 試験において、lanadelumab の乳汁移行を評価した。出生後 7 及び 28 日の乳汁中に lanadelumab が検出された。10 及び 50 mg/kg の用量を投与した際の血漿中濃度/乳汁中濃度比はそれぞれ 576 及び 514 であり、妊娠期間中に母動物に SC 投与した場合、分娩後の母動物血漿の lanadelumab の 0.20%が乳汁中に移行することが示された。Lanadelumab は IgG1 mAb であり、FcRn 受容体を介して胎盤輸送される IgG サブクラスとして最も効率的に輸送されることが知られていることから[4]、妊娠中に胎盤を通過する可能性が高い。ePPND 試験では、妊娠期間中に母動物に投与した場合、出生仔で lanadelumab の曝露が認められた。生後 7 日に最も高い曝露が認められたことから、妊娠期間中の胎盤通過による胎仔への移行及び生後の出生仔への乳汁を介した移行があると考えられる。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

Lanadelumab の薬物相互作用の試験は実施していない。Lanadelumab は高分子量の糖蛋白質（IgG1 抗体）であり、サイトカイン又はサイトカインを直接調節する因子ではないことから、ヒトにおける代謝及びトランスポーターを介した薬物動態学的薬物相互作用のリスクは低いと考えられる[5]。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

Lanadelumab の単回投与及び反復投与後の PK/TK プロファイルを、SC 投与後のラット並びに SC 及び IV 投与後のカニクイザルで検討した。

ラット及びカニクイザルのいずれにおいても、SC 又は IV 投与後の PK プロファイルに明らかな性差は認められなかった。

ラット及びカニクイザルに lanadelumab を単回 SC 投与した場合の吸収は、一般的な IgG mAb で報告されている吸収[1]と同様の特徴を示した。ラットでは投与後 1～4 日、カニクイザルでは投与後 2～3 日で最高濃度に達した。両動物種とも、C_{max} 及び AUC は、用量の増加に伴って増加した。見かけの消失半減期は、ラットで 2～4 日、カニクイザルで 6～13 日であった。カニクイザルに SC 投与した場合の lanadelumab のバイオアベイラビリティは約 66%であった。

カニクイザルに単回 IV 投与した場合、lanadelumab のクリアランス及び分布容積は低く、典型的な IgG1 mAb と同様の PK プロファイル[1]を示した。カニクイザルにおける見かけの消失半減期は 19 日であった。

ラットでは、5、25 又は 50 mg/kg の用量を週 1 回 4 週間反復 SC 投与した場合、lanadelumab の血漿中濃度は投与後 1～4 日で最高濃度に達し、C_{max} 及び AUC は用量の増加にほぼ比例して増加した。ラットでは lanadelumab の免疫原性が高く、ADA 発現率は投与前が 4%であったのに対し、Day 29 では 79%であった。また、lanadelumab の用量が高いほど ADA の発現率が高く、また抗体価も高い傾向が認められた。反復 SC 投与後の全身曝露量は、ADA の発現と相関し大幅に減少した。5 mg/kg 投与群の雌を除き、Day 21 の曝露量は Day 0 に比べて顕著に低かった。ADA の発現率が高いこと及び ADA が lanadelumab の曝露量に及ぼす影響を考慮して、以降の毒性試験にはラットを使用しなかった（2.6.6）。

カニクイザルに lanadelumab を週 1 回、5、25 又は 50 mg/kg の用量で反復 SC 及び IV 投与し、4 週間（IV）及び 6 ヵ月間（SC）にわたって評価した。SC 又は IV 投与のいずれにおいても全身曝露量に明らかな性差は認められなかった。Lanadelumab の曝露量は用量にほぼ比例して増加し、SC 投与後の T_{max} は約 2～5 日であった。カニクイザルに lanadelumab を IV 投与した場合の半減期が長いため、週 1 回反復投与後の曝露量は増加した。Lanadelumab の蓄積率は約 2～3 であった。ラットとは異なり、カニクイザルにおける lanadelumab の ADA の発現率は概して低く、明らかな用量依存性は認められなかった。13 週間の受胎能試験における ADA 発現率は 40%であったが、その他の試験では SC 投与後の

ADA 発現率は 9%～14%であった。IV 投与した場合の免疫原性は SC 投与した場合に比べて低く、ADA 発現率は約 5%であった。

ADA の発現は、カニクイザルにおける lanadelumab の曝露量に対して一貫した影響を示さなかった。ADA 陽性を示した多くの個体では、それぞれの群の ADA 陰性を示した個体と同様の TK プロファイルを示した。一方で、カニクイザルを用いた 6 ヵ月間の反復投与試験及び ePPND 試験では、高い ADA 抗体価は lanadelumab の曝露量の減少と相関していた。

ePPND 試験では、IgG1 の挙動と一致して、lanadelumab の乳汁移行性は低く、母動物血漿からの lanadelumab の乳汁移行は約 0.20%であった。出生仔における lanadelumab の曝露量を、生後 7、21 及び 90 日に測定した。出生仔における曝露量は、母動物へ投与した用量に比例して増加し、生後 7 日に最大となった。母動物対出生仔の曝露比は 1～2.4 の範囲であった。カニクイザルの出生仔における ADA 発現率は 11%であり、母動物で認められた ADA 発現率（14%）と同程度であった。出生仔の ADA は生後 7 日という早期に検出され、母動物及びその出生仔の間で ADA の発現に関して相関性が認められたことから、母動物から出生仔への ADA の胎盤移行が示唆された。

全般的に、lanadelumab は IgG1 mAb から予想される典型的な PK プロファイルを示した。すなわち、ラット及びカニクイザルでは低クリアランスかつ低分布容積で長い半減期を示し、カニクイザルでの SC 投与時のバイオアベイラビリティは良好（約 66%）であった。カニクイザルにおける lanadelumab の乳汁移行は低かった（0.20%）。ヒトにおいて代謝やトランスポーターを介した lanadelumab の薬物動態学的薬物相互作用のリスクは低いと考えられる。

2.6.4.10 参考文献一覧

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

[2] United States Department of Health and Human Services Guidance for Industry August 2014. Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products.

[3] Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010,49(8):493-507.

[4] Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. Vaccine. 2003;21:3365-9.

[5] Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, Fahmi OA, Kenny JR, Kraynov E, et al. Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome P450–mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: A white paper. Drug Metab Dispos. 2013;41(9):1598-609.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 4
2.6.5.3.1 単回投与後の吸収：ラット 4
2.6.5.3.2 単回投与後の吸収：サル 6
2.6.5.3.3 単回投与後の吸収：サル（雄） 8
2.6.5.3.4 単回投与後の吸収：サル（雌） 10
2.6.5.3.5 単回投与後の吸収：サル（雄） 12
2.6.5.3.6 単回投与後の吸収：サル 14
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 16
2.6.5.4.1 反復投与後の吸収：ラット 16
2.6.5.4.2 反復投与後の吸収：サル 19
2.6.5.4.3 反復投与後の吸収：サル 22
2.6.5.4.4 反復投与後の吸収：サル 26
2.6.5.4.5 反復投与後の吸収：サル 30
2.6.5.4.6 反復投与後の吸収：サル 33
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 38
2.6.5.6 薬物動態試験：代謝 39
2.6.5.7 薬物動態試験：排泄 40
2.6.5.8 薬物動態試験：薬物相互作用 41
2.6.5.9 薬物動態試験：その他 42

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：Lanadelumab

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
Absorption After a Single Dose						
Single-Dose SC Dose Range-Finding Study with a 14-Day Recovery Period	Rat/ Sprague-Dawley	SC	[redacted]	Non-GLP	4.2.3.1-1	参考
Single-Dose SC Dose Range-Finding Study with a 28-Day Recovery Period	NHP/ Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	Non-GLP	4.2.3.1-2	参考
Single-Dose SC Tolerability and TK Study in Male Monkeys with a 42-Day Recovery Period	NHP/ Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	Non-GLP	4.2.3.1-3	参考
Single-Dose SC Tolerability and TK Study in Female Monkeys with a 42-Day Recovery Period	NHP/ Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	Non-GLP	4.2.3.1-4	参考
Single-Dose IV or SC PK and Tolerability Study	NHP/ Cynomolgus Monkey	SC; IV bolus	[redacted]	Non-GLP	4.2.2.2-1	参考
Single-Dose IV Infusion Dose Range-Finding Study with a 28-Day Observation Period	NHP/ Cynomolgus Monkey	IV infusion	[redacted]	Non-GLP	4.2.3.1-5	参考
Absorption After Repeated Doses						
4-Week SC Toxicity Study with a 28-Day Recovery Period	Rat/ Sprague-Dawley	SC	[redacted]	GLP	4.2.3.2-1	評価
4-Week SC Toxicity Study with a 28-Day Recovery Period	NHP/ Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	GLP	4.2.3.2-2	評価
6-Month SC Toxicity Study	NHP/ Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	GLP	4.2.3.2-3	評価
4-Week IV Infusion Toxicity Study with a 28-day Recovery Period	NHP/ Cynomolgus Monkey	IV infusion	[redacted]	GLP	4.2.3.2-4	評価
13-Week Repeat-Dose Fertility Study in Sexually Mature Monkeys with a 4-Week Recovery	NHP/ Cynomolgus Monkeys	SC	[redacted]	GLP	4.2.3.5.1-1	評価
Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study	NHP/ Cynomolgus Monkey	SC	[redacted]	GLP	4.2.3.5.3-1	評価

GLP: Good Laboratory Practice; IV: intravenous; NHP: nonhuman primate; PK: pharmacokinetic(s); SC: subcutaneous; TK: toxicokinetic(s)

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：Lanadelumab

動物種	試料	測定方法	分析対象	添付資料番号	区分	参照試験添付資料番号
Rat	Plasma	ELISA	lanadelumab	4.2.2.1-1	評価	4.2.3.1-1 4.2.3.2-1
Rat	Plasma	SPEAD; ECL	anti-lanadelumab antibodies	4.2.2.1-2	評価	4.2.3.2-1
Cynomolgus Monkey	Serum	ELISA	lanadelumab	4.2.2.1-3	参考	4.2.2.2-1
Rat; Cynomolgus Monkey	Plasma	ELISA	lanadelumab	4.2.2.1-4	参考	4.2.3.1-3
Cynomolgus Monkey	Plasma	ELISA	lanadelumab	4.2.2.1-5	評価	4.2.3.1-2 4.2.3.2-2
Cynomolgus Monkey	Plasma	ELISA	lanadelumab	4.2.2.1-6	評価	4.2.3.2-3 4.2.3.1-5 4.2.3.2-4 4.2.3.5.1-1
Cynomolgus Monkey	Plasma	ECL	lanadelumab	4.2.2.1-7	評価	4.2.3.1-4 4.2.3.5.3-1
Cynomolgus Monkey	Milk	ECL	lanadelumab	4.2.2.1-8	評価	4.2.3.5.3-1
Cynomolgus Monkey	Plasma	SPEAD; ECL	anti-lanadelumab antibodies	4.2.2.1-9	評価	4.2.3.2-2
Cynomolgus Monkey	Plasma	ECL	anti-lanadelumab antibodies	4.2.2.1-10	評価	4.2.3.2-3 4.2.3.2-4 4.2.3.5.1-1 4.2.3.5.3-1

ECL: electrochemiluminescence; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; SPEAD: solid phase extraction with acid dissociation

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 単回投与後の吸収：ラット

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A Single-Dose Subcutaneous Injection Dose Range-Finding Study of Lanadelumab in Sprague-Dawley Rats with a 14-Day Recovery Period				添付資料番号：4.2.3.1-1
Test System:	Rat/Sprague-Dawley			
Sex/ Number of Animals:	6M/6F per group			
Feeding Condition:	Not fasted			
Method of Administration:	SC			
Dose (mg/kg):	25, 50			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Lanadelumab			
Assay:	ELISA			
Vehicle/ Test Article Formulation:	30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80			
Lot Number:	[redacted]			
Group Mean				
PK Parameters:	25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	12000	11800	16800	22600
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	12500	13100	16900	23000
C_{max} (µg/mL)	67.5	64.3	93.3	129
T_{max} (hr)	96	24	96	48
$t_{1/2}$ (hr)	61	104	34	45

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.1 単回投与後の吸収：ラット（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A Single-Dose Subcutaneous Injection Dose Range-Finding Study of Lanadelumab in Sprague-Dawley Rats with a 14-Day Recovery Period				添付資料番号：4.2.3.1-1
Group Mean - Males and Females Combined				
PK Parameters:	25 mg/kg		50 mg/kg	
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	11900		19700	
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	12800		20000	
C_{max} (µg/mL)	65.9		111	
T_{max} (hr)	60		72	
$t_{1/2}$ (hr)	82.5		39.5	
Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)				
Timepoints:	25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F
Study Day -2 predose	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
1 hr postdose	2.42	1.37	2.20	2.83
4 hr postdose	6.87	8.00	8.18	9.44
Study Day 1 postdose	43.8	64.3	72.1	120
Study Day 2 postdose	56.9	62.6	87.7	129
Study Day 4 postdose	67.5	53.8	93.3	102
Study Day 7 postdose	41.8	31.8	56.1	69.8
Study Day 10 postdose	18.0	24.7	26.2	45.0
Study Day 14 postdose	6.10	8.81	1.89	5.61

$AUC_{0\text{-}\infty}$: area under the concentration time-curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration, BLQ: below the limit of quantitation (0.79 ng/mL); C_{max}: maximum concentration; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; F: female; hr: hour; M: male; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; T_{max}: time to maximum concentration; $t_{1/2}$: terminal half-life

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.2 単回投与後の吸収：サル

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A Single-Dose Subcutaneous Injection Dose Range-Finding Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period				添付資料番号：4.2.3.1-2
Test System:	NHP/Cynomolgus monkey			
Sex/Number of Animals:	2M/2F per group			
Feeding Condition:	Not fasted			
Method of Administration:	SC			
Dose (mg/kg):	25, 50			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Lanadelumab			
Assay:	ELISA			
Vehicle/Test Article Formulation:	30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80			
Lot Number:	[redacted]			
Group Mean				
PK Parameters:	25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	58100	70800	126000	135000
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	58500	89000	154000	153000
C_{max} (µg/mL)	186	183	353	403
T_{max} (hr)	72	60	48	48
$t_{1/2}$ (hr)	237	255	229	NA

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.2 単回投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A Single-Dose Subcutaneous Injection Dose Range-Finding Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period				添付資料番号：4.2.3.1-2
Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)				
Timepoints:	25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F
Study Day -2 predose	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
8 hr postdose	54.4	68.1	78.7	170
Study Day 1 postdose	128	166	222	289
Study Day 2 postdose	178	182	353	403
Study Day 4 postdose	166	179	333	349
Study Day 7 postdose	123	169	302	308
Study Day 10 postdose	107	124	300	256
Study Day 14 postdose	80.1	97.7	151	170
Study Day 18 postdose	60.7	81.9	111	139
Study Day 21 postdose	49.7	66.1	102	117
Study Day 28 postdose	28.0	37.9	68.2	75.9

$AUC_{0-\infty}$: area under the concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration; BLQ: below the limit of quantitation (0.72 ng/mL); C_{max}: maximum concentration; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; F: female; hr: hour; M: male; NA: not applicable; NHP: nonhuman primate; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; T_{max}: time to maximum concentration; $t_{1/2}$: terminal half-life

[a] N=2 (N=4 for all other values).

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.3 単回投与後の吸収：サル（雄）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A Single-Dose Subcutaneous Injection Tolerability and Toxicokinetic Study of Lanadelumab in Male Cynomolgus Monkeys with a 42-Day Recovery Period		添付資料番号：4.2.3.1-3
Test System:	NHP/Cynomolgus monkey	
Sex/ Number of Animals:	3M per group	
Feeding Condition:	Not fasted	
Method of Administration:	SC	
Dose (mg/kg):	DX2: 20 mg/kg (concentration of 103 mg/mL); DX4: 20 mg/kg (concentration of 207 mg/mL)	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Lanadelumab	
Assay:	ELISA	
Vehicle/ Test Article Formulation:	30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine,90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80	
Lot Number:	DX2: [redacted]; DX4: [redacted]	
	Group Mean	
PK Parameters:	20 mg/kg DX2	20 mg/kg DX4
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	37867	64930
C_{max} (µg/mL)	102	166
$t_{1/2}$ (hr)	206	229

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.3 単回投与後の吸収：サル（雄）（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A Single-Dose Subcutaneous Injection Tolerability and Toxicokinetic Study of Lanadelumab in Male Cynomolgus Monkeys with a 42-Day Recovery Period		添付資料番号：4.2.3.1-3
Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)		
Timepoints:	20 mg/kg DX2	20 mg/kg DX4
Study Day -2 predose	BLQ	BLQ
8 hr postdose	39.70	88.53
Study Day 1 postdose	83.20	132.21
Study Day 2 postdose	103.42	161.66
Study Day 4 postdose	106.44	158.13
Study Day 7 postdose	86.92	126.69
Study Day 10 postdose	59.75	99.04
Study Day 14 postdose	30.61	82.48
Study Day 18 postdose	33.14	69.11
Study Day 21 postdose	24.91	37.82
Study Day 28 postdose	18.75	22.71
Study Day 35 postdose	10.37	14.69
Study Day 42 postdose	6.20	13.98

$AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration; BLQ: below the limit of quantitation; C_{max}: maximum concentration; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; hr: hour; M: male; NHP: nonhuman primate; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; $t_{1/2}$: terminal half-life

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.4 単回投与後の吸収：サル（雌）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A Single-Dose Subcutaneous Injection Tolerability and Toxicokinetic Study of Lanadelumab in Female Cynomolgus Monkeys with a 42-Day Recovery Period		添付資料番号：4.2.3.1-4
Test System:	NHP/Cynomolgus monkey	
Sex/Number of Animals:	3F per group	
Feeding Condition:	Not fasted	
Method of Administration:	SC	
Dose (mg/kg):	[redacted] Batch: 20 mg/kg (concentration of 100 mg/mL); [redacted] Batch: 20 mg/kg (concentration of 147 mg/mL)	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Lanadelumab	
Assay:	ECL	
Vehicle/Test Article Formulation:	30 mM sodium phosphate, 19 mM citric acid, 50 mM L-histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80	
Lot Number:	[redacted] Batch: [redacted]; [redacted] Batch: [redacted]	
Group Mean		
PK Parameters:	20 mg/kg ([redacted] Batch)[a]	20 mg/kg ([redacted] Batch)
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	64180	58440
C_{max} (μg/mL)	150.5	175.6
$t_{1/2}$ (hr)	307.2	139.2

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.4 単回投与後の吸収：サル（雌）（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A Single-Dose Subcutaneous Injection Tolerability and Toxicokinetic Study of Lanadelumab in Female Cynomolgus Monkeys with a 42-Day Recovery Period		添付資料番号：4.2.3.1-4
	Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)	
Timepoints:	20 mg/kg ([redacted] Batch)[a]	20 mg/kg ([redacted] Batch)
Study Day -2 predose	BLQ	BLQ
8 hr postdose	26.1	55.7
Study Day 1 postdose	113.0	153.7
Study Day 2 postdose	150.5	175.3
Study Day 4 postdose	137.5	161.3
Study Day 5 postdose	130.5	151.7
Study Day 10 postdose	101.3	107.3
Study Day 14 postdose	79.9	69.9
Study Day 18 postdose	64.4	49.5
Study Day 21 postdose	52.0	37.0
Study Day 28 postdose	35.4	17.4
Study Day 35 postdose	24.8	8.7
Study Day 42 postdose	17.8	4.4

$AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration; BLQ: below the limit of quantitation; C_{max}: maximum concentration; ECL: electrochemiluminescence; F: female; hr: hour; NHP: nonhuman primate; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; $t_{1/2}$: terminal half-life; TK: toxicokinetic

[a] N=2; 1 animal in the group was not used in group mean parameter calculations due to abnormally low exposure.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.5 単回投与後の吸収：サル（雄）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A Single-Dose Intravenous or Subcutaneous Pharmacokinetic and Tolerability Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys		添付資料番号：4.2.2.2-1
Test System:	NHP/Cynomolgus monkey	
Sex/Number of Animals:	3M per group	
Feeding Condition:	Not fasted	
Method of Administration:	SC	IV bolus
Dose (mg/kg):	20	20
Sample:	Serum	
Analyte:	Lanadelumab	
Assay:	ELISA	
Vehicle/Test Article Formulation:	100 mM citrate-phosphate buffer, 50 mM sodium chloride, 2% trehalose, and 0.01% polysorbate 80, pH 6.0	
Lot Number:	[redacted]	
Group Mean		
	SC	IV bolus
PK Parameters:	20 mg/kg	20 mg/kg
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	77024.8	116477.4
C_{max} (µg/mL)	162.8	519.7
$t_{1/2}$ (hr)	301.1	463.8
CL (mL/hr/kg)	0.23	0.14
V_{ss} (mL/kg)	NA	86.3
F (%)	66	NA

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.5 単回投与後の吸収：サル（雄）（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A Single-Dose Intravenous or Subcutaneous Pharmacokinetic and Tolerability Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys		添付資料番号：4.2.2.2-1
	Mean Serum Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)	
Timepoints:	SC	IV bolus
	20 mg/kg	20 mg/kg
0.083 hr postdose	BLQ	519.7
1 hr postdose	3.6	435.3
4 hr postdose	27.7	387.0
Study Day 1 postdose	116.1	286.5
Study Day 2 postdose	143.4	224.8
Study Day 4 postdose	162.8	195.8
Study Day 7 postdose	150.3	163.9
Study Day 10 postdose	128.8	149.4
Study Day 14 postdose	96.5	119.8
Study Day 18 postdose	80.6	110.0
Study Day 21 postdose	67.4	103.7
Study Day 28 postdose	41.4	77.5
Study Day 35 postdose	28.1	62.2
Study Day 42 postdose	21.4	44.7

$AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration; BLQ: below the limit of quantitation; CL: clearance; C_{max}: maximum concentration; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; F: bioavailability; hr: hour; IV: intravenous; M: male; NA: not applicable; NHP: nonhuman primate; PK: pharmacokinetic; SC: subcutaneous; $t_{1/2}$: terminal half-life; V_{ss}: volume of distribution at steady state

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.6 単回投与後の吸収：サル

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A Single-Dose Intravenous Infusion Dose Range-Finding Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Observation Period						添付資料番号：4.2.3.1-5
Test System:	NHP/Cynomolgus monkey					
Sex/Number of Animals:	2M/2F per group					
Feeding Condition:	Not fasted					
Method of Administration:	IV infusion (approximately 10 min)					
Dose (mg/kg):	5, 25, 50					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Lanadelumab					
Assay:	ELISA					
Vehicle/Test Article Formulation:	30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80					
Lot Number:	[redacted]					
Group Mean						
PK Parameters:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	11100	15400	71900	71000	132000	143000
C_{max} (µg/mL)	122	152	661	712	1300	1010
T_{max} (hr)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.71	0.25
$t_{1/2}$ (hr)	163[a]	180	200[a]	NA	202[a]	193[a]
CL (mL/hr/kg)	0.421	0.326	0.313	0.309	0.320[a]	0.303
V_{ss} (mL/kg)	98.5	76.6	90.2	92.0	86.9[a]	101

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.6 単回投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A Single-Dose Intravenous Infusion Dose Range-Finding Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Observation Period					添付資料番号：4.2.3.1-5	
Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)						
Timepoints:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
15 min postdose	122	152	661	712	1280	1010
1 hr postdose	90.0	122	544	645	1130	936
4 hr postdose	92.1	90.3	501	588	842	941
8 hr postdose	86.9	84.4	461	348	747	776
Study Day 1 postdose	54.6	63.5	312	280	548	567
Study Day 2 postdose	38.8	53.6	241	250	443	457
Study Day 4 postdose	29.2	40.7	173	220	299	339
Study Day 7 postdose	23.6	23.1	141	138	204	291
Study Day 10 postdose	16.0	18.4	103	112	189	227
Study Day 14 postdose	10.1	43.2	73.0	51.7	131	155
Study Day 18 postdose	6.90	7.94	68.7	58.1	92.1	120
Study Day 21 postdose	5.62	5.74	47.3	48.3	150	101
Study Day 28 postdose	2.90	3.10	26.6	29.0	78.4	62.0

$AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration; CL: clearance; C_{max}: maximum concentration; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; F: female; hr: hour; IV: intravenous; M: male; NHP: nonhuman primate; NA: not applicable; PK: pharmacokinetic; T_{max}：time to maximum concentration; $t_{1/2}$: terminal half-life; V_{ss}: volume of distribution at steady state

[a] N=1 (N=2 for all other values).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1 反復投与後の吸収：ラット

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period						添付資料番号：4.2.3.2-1
Test System:	Rat/Sprague-Dawley					
Sex/ Number of Animals:	6M/6F per group					
Feeding Condition:	Not fasted					
Method of Administration:	SC					
Dose (mg/kg/week):	5, 25, 50					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Lanadelumab					
Assay:	PK: ELISA; ADA Analysis: SPEAD assay followed by ECL assay					
Vehicle/Test Article Formulation:	30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80					
Lot Number:	[redacted]					
Group Mean						
PK Parameters – Study Day 0:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	2230	2210[b]	8070	10100	13700	20800
C_{max} (µg/mL)	16.3	16.6[b]	64.4	93.5	113	186
T_{max} (hr)	64	77[b]	72	52	64	52
$t_{1/2}$ (hr)	345[a]	218[c]	202[d]	113[c]	151[d]	144[e]
PK Parameters – Study Day 21:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	925[b]	3350[c]	1150	569	5890	201
C_{max} (µg/mL)	8.14[b]	17.0[c]	15.9	15.3	60.7	7.42
T_{max} (hr)	34[b]	84[e]	32	34	48	21
$t_{1/2}$ (hr)	26[d]	116[e]	18[e]	NA	52[d]	7.4[a]
Accumulation Ratio	0.431[b]	5.32[d]	0.138	0.077	0.420	0.011

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.1 反復投与後の吸収：ラット（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period						添付資料番号：4.2.3.2-1
Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)						
Timepoints:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Study Day -2 predose	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
1 hr postdose	0.343	0.47[b]	0.783	1.03	1.23	1.40
4 hr postdose	1.16	1.88[b]	2.50	4.10	5.53	6.85
Study Day 1 postdose	11.6	13.6[b]	41.2	66.4	85.6	157
Study Day 2 postdose	15.6	16.0[b]	54.0	88.9	110	152
Study Day 4 postdose	15.6	14.4[b]	62.5	66.2	97.5	147
Study Day 7 postdose[f]	12.7	12.5[b]	40.0	39.4	55.1	82.9
Study Day 14 postdose[g]	13.1	9.22	17.8	20.7	53.2	12.9
Study Day 21 postdose[h]	6.86	11.5	3.51	BLQ[k]	21.4	BLQ[k]
Study Day 21 postdose[i]	7.69[b]	10.5	2.24	BLQ[k]	20.3	BLQ[k]
Study Day 21 postdose[j]	6.86	9.27	2.56	BLQ[k]	17.9	BLQ[k]
Study Day 22 postdose	5.95	12.6	13.6	5.99	49.3	3.99
Study Day 24 postdose	4.52	16.3	13.1	11.5	54.2	0.07
Study Day 26 postdose	4.25	13.9	BLQ[k]	BLQ	20.7	BLQ
Study Day 28 postdose	BLQ[k]	8.96	BLQ[k]	BLQ	15	BLQ

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.1 反復投与後の吸収：ラット（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period			添付資料番号：4.2.3.2-1
ADA Data			
Study Day 29	5 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg
Number of ADA positive animals	20 of 31 (65%)	29 of 32 (91%)	39 of 42 (93%)
Titer range	10 to 6250	<250 to 6250	50 to 31250
Study Day 57	5 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg
Number of ADA positive animals	NA	NA	8 of 10 (80%)
Titer range	NA	NA	50 to 6250

ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration; BLQ: below the limit of quantitation (30 ng/mL); C_{max}: maximum concentration; ECL: electrochemiluminescence; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; F: female; hr: hour; M: male; NA: not applicable; PK: pharmacokinetic(s); SC: subcutaneous; SPEAD: solid phase extraction with acid dissociation; T_{max}: time to maximum concentration; $t_{1/2}$: terminal half-life

[a] N=1 (N=6 for all other values).

[b] N=5 (N=6 for all other values).

[c] N=4 (N=6 for all other values).

[d] N=3 (N=6 for all other values).

[e] N=2 (N=6 for all other values).

[f] pre-Day 7 dose.

[g] pre-Day 14 dose.

[h] pre-Day 21 dose.

[i] 1 hr post-Day 21 dose.

[j] 4 hr post-Day 21 dose.

[k] >50% of individual concentrations were BLQ, therefore mean set at BLQ.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.2 反復投与後の吸収：サル

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period						添付資料番号：4.2.3.2-2
Test System:	NHP/Cynomolgus monkey					
Sex/Number of Animals:	3 to 5M/3 to 5F per group					
Feeding Condition:	Not fasted					
Method of Administration:	SC					
Dose (mg/kg/week):	5, 25, 50					
Sample:	Plasma					
Assay:	PK: ELISA; ADA Analysis: SPEAD assay followed by ECL assay					
Vehicle/ Test Article Formulation:	30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80					
Lot Number:	[redacted]					
Group Mean						
PK Parameters – Study Day 0:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	4190	4160	19100	22200	85400	64200
C_{max} (µg/mL)	38.5	37.6	160	204	695	557
T_{max} (hr)	120	120	96	80	130	115
PK Parameters – Study Day 21:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	11700	11400[a]	60700	62200	178000[b]	128000
C_{max} (µg/mL)	83.7	82.8[a]	467	484	1500[b]	1120
T_{max} (hr)	67	60[a]	32	80	38[b]	72
Accumulation Ratio	2.9	5.2[a]	3.2	2.8	2.1[b]	2.2

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.2 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period						添付資料番号：4.2.3.2-2
Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)						
Timepoints:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Study Day -2 predose	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ[i]
8 hr postdose	1.92	2.67	9.15	34.8	183	83.2
Study Day 1 postdose	7.65	11.4	30.2	104	505	260
Study Day 2 postdose	24.3	23.4	112	126	533	358
Study Day 4 postdose	37.1	35.9	160	193	531	479
Study Day 7 postdose[c]	26.7	26.1	133	120	618	463
Study Day 14 postdose[d]	56.7	33.2	212	293	435	375
Study Day 21 postdose[e]	58.9	53.8[g]	308	311	920[h]	517
Study Day 21 postdose[f]	37.9	76.2[g]	336	329	1080[h]	576
Study Day 22 postdose	62.7	81.3[g]	453	359	1130[h]	737
Study Day 23 postdose	64.2	79.6[g]	391	361	1210[h]	685
Study Day 25 postdose	82.8	72.9[g]	318	480	1090[h]	895
Study Day 28 postdose	71.0	42.8[g]	372	257	866[g]	742

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.2 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period						添付資料番号：4.2.3.2-2
ADA Data						
Study Day 0	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	0	0	0	0	0	1[j]
Titer range	NA	NA	NA	NA	NA	5
Study Day 29	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	0	1	0	0	1	0
Titer range	NA	>78125	NA	NA	25	NA

ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration; BLQ: below the limit of quantitation (0.79 ng/mL); C_{max}: maximum concentration; ECL: electrochemiluminescence; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; F: female; hr: hour; M: male, NHP: nonhuman primate, NA: not applicable; PK: pharmacokinetic(s); SC: subcutaneous; SPEAD: solid phase extraction with acid dissociation; T_{max}: time to maximum concentration

[a] N=2 (N=3 for 5 and 25 mg/kg dose groups and N=5 for 50 mg/kg dose group for all other values).

[b] N=4 (N=3 for 5 and 25 mg/kg dose groups and N=5 for 50 mg/kg dose group for all other values).

[c] pre-Day 7 dose.

[d] pre-Day 14 dose.

[e] pre-Day 21 dose.

[f] 8 hr post-Day 21 dose.

[g] N=2 (N=3 for 5 and 25 mg/kg dose groups and N=5 for 50 mg/kg dose group for all other values).

[h] N=4 (N=3 for 5 and 25 mg/kg dose groups and N=5 for 50 mg/kg dose group for all other values).

[i] greater than half of individual concentrations were BLQ, therefore mean set at BLQ.

[j] This animal was negative for ADA on Study Days 29 and 57 and was therefore not considered antibody positive.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.3 反復投与後の吸収：サル

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 6-Month (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys						添付資料番号：4.2.3.2-3
Test System:	NHP/Cynomolgus monkey					
Sex/Number of Animals:	4 to 6M/4 to 6F per group					
Feeding Condition:	Not fasted					
Method of Administration:	SC					
Dose (mg/kg/week):	5, 25, 50					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Lanadelumab					
Assay:	PK: ELISA; ADA Analysis: SPEAD assay followed by ECL					
Vehicle/Test Article Formulation:	30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80					
Lot Number:	[redacted]					
Group Mean						
PK Parameters – Study Week 0:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	3180	4340	15000	21800	34100	45900
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·hr/mL)	3180	4340	15000	21800	34100	45900
C_{max} (µg/mL)	25.0	30.9	118	166	266	344
T_{max} (hr)	96.0	66.0	114	66.0	80.0	36.0
PK Parameters – Study Week 25:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	10500[a]	11200	49100	55500	167000	168000
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·hr/mL)	10500[a]	11200	49100	55500	111000	111000
C_{max} (µg/mL)	69.6[a]	74.6	327	394	741	747
T_{max} (hr)	64.0[a]	54.0	74.0	60.0	76.0	60.0
Accumulation Ratio	3.18[a]	2.61	3.35	2.64	3.29	2.41

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.3 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 6-Month (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys						添付資料番号：4.2.3.2-3
Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)						
Timepoints – Study Week 0:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Predose	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.00623
8 hr postdose	3.23	13.9	22.6	86.5	55.8	203
Study Day1 postdose	10.2	23.2	47.1	129	98.3	295
Study Day 2 postdose	17.8	27.4	92.2	139	220	328
Study Day 4 postdose	25.0	29.9	115	153	260	294
Study Day 7 postdose	22.3	25.9	99.2	113	222	228
Timepoints – Study Week 25:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Predose	56.9[a]	58.6	259	294	527	528
8 hr postdose	55.0[a]	64.6	286	283	611	611
Study Day1 postdose	58.9[a]	65.3	272	289	655	665
Study Day 2 postdose	66.2[a]	71.2	291	390	694	718
Study Day 4 postdose	66.0[a]	72.4	317	354	698	687
Study Day 7 postdose	57.6[a]	56.8	270	280	598	577
Study Day 35 postdose	NA	NA	NA	NA	109[b]	107[b]

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.3 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 6-Month (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys						添付資料番号：4.2.3.2-3
ADA Data						
Study Day 28	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	1	1	0	0	1	0
Titer	3342	96	NA	NA	45	NA
Study Day 56	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	1	1	0	0	0	0
Titer	17092	135	NA	NA	NA	NA
Study Day 84	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	1	1	0	0	0	0
Titer	29059	157	NA	NA	NA	NA
Study Day 112	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	1	1	0	0	0	0
Titer	23867	248	NA	NA	NA	NA
Study Day 140	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	1	1	0	0	0	1
Titer	33931	285	NA	NA	NA	24

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.3 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 6-Month (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys						添付資料番号：4.2.3.2-3
ADA Data						
Study Day 175	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	1	1	0	0	0	1
Titer	32404	551	NA	NA	NA	37
Study Day 182	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	1	1	0	0	0	1
Titer	45119	453	NA	NA	NA	28

ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration, $AUC_{0\text{-}168}$: ：area under the concentration-time curve from time zero to 168 hr
BLQ: below the limit of quantitation; C_{max}: maximum concentration; ECL: electrochemiluminescence; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; F: female; hr: hour; M: male; NHP: nonhuman primate;
NA: not applicable; PK: pharmacokinetic(s); SC: subcutaneous; SPEAD: solid phase extraction with acid dissociation; T_{max}: time to maximum concentration

[a] N=3 (N=4 for 5 and 25 mg/kg dose groups and N=6 for 50 mg/kg dose group for all other values).

[b] N=2 (N=4 for 5 and 25 mg/kg dose groups and N=6 for 50 mg/kg dose group for all other values).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.4 反復投与後の吸収：サル

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Intravenous Infusion Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-day Recovery Period						添付資料番号：4.2.3.2-4
Test System:	NHP/Cynomolgus monkey					
Sex/Number of Animals:	3 to 5M/3 to 5F per group					
Feeding Condition:	Not fasted					
Method of Administration:	IV infusion (approximately 10 minutes)					
Dose (mg/kg/week):	5, 25, 50					
Sample:	Plasma					
Analyte:	Lanadelumab					
Assay:	PK: ELISA; ADA Analysis: SPEAD assay followed by ECL					
Vehicle/Test Article Formulation:	30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80					
Lot Number:	[redacted]					
Group Mean						
PK Parameters – Study Day 0:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	5800	5680	35200	29900	72600	70300
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)[a]	9860	11400	60000	62100	131000	126000
C_{max} (µg/mL)	102	86.5	590	454	1160	1300
T_{max} (hr)	0.25	0.556	0.25	0.25	1.22	0.433
$t_{1/2}$ (hr)[a]	141	173	136	186	151	137
CL (mL/hr/kg)[a]	0.533	0.462	0.417	0.429	0.386	0.442
V_{ss} (mL/kg)[a]	101	106	80.3	103	80.8	75.1

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.4 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Intravenous Infusion Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-day Recovery Period						添付資料番号：4.2.3.2-4
	Group Mean					
PK Parameters – Study Day 21:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	8740	14400	51200	55600	127000	119000
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)[a]	15500	33100	99700	191000	231000	229000
C_{max} (µg/mL)	144	157	747	699	1650	1630
T_{max} (hr)	0.556	0.556	0.556	0.25	0.617	0.433
$t_{1/2}$ (hr)[a]	142	205	167	319	144	164
CL (mL/hr/kg)[a]	0.370	0.153	0.272	0.213	0.224	0.239
V_{ss} (mL/kg)[a]	65.3	45.1	56.9	58.8	45.3	52.5
Accumulation Ratio	1.52	2.54	1.46	1.85	1.75	1.70

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.4 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Intravenous Infusion Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-day Recovery Period						添付資料番号：4.2.3.2-4
Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)						
Timepoints – Study Day 0:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
15 min postdose	102	86.1	590	454	1110	1170
1 hr postdose	90.4	80.5	516	419	1010	1180
4 hr postdose	81.1	66.3	419	357	1020	892
8 hr postdose	63.7	54.5	324	285	774	728
Study Day 1 postdose	51.0	45.2	288	241	589	630
Study Day 2 postdose	36.1	36.7	234	185	462	437
Study Day 4 postdose	27.6	28.5	177	155	352	328
Study Day 7 postdose	19.7	22.0	129	115	268	265
Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)						
Timepoints – Study Day 21:	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Predose	29.9	53.5	180	229	464	491
15 min postdose	136	154	733	699	1630	1600
1 hr postdose	129	147	744	612	1610	1550
4 hr postdose	114	131	592	538	1360	1430
8 hr postdose	97.6	128	526	525	1190	1290
Study Day 1 postdose	69.4	96.7	411	387	973	907
Study Day 3 postdose	48.1	85.0	278	305	694	631
Study Day 5 postdose	38.3	76.4	232	292	644	562
Study Day 7 postdose	30.4	63.4	196	251	490	471

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.4 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Intravenous Infusion Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-day Recovery Period						添付資料番号：4.2.3.2-4
ADA Data						
Study Day 0	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	0	0	0	0	0	1
Titer	NA	NA	NA	NA	NA	32
Study Day 57	5 mg/kg		25 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	0	0	0	0	1	0
Titer	NA	NA	NA	NA	35	NA

ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0-\infty}$: area under the concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; AUC_{0-last}: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration; CL: clearance; C_{max}: maximum concentration; ECL: electrochemiluminescence; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; F: female; hr: hour; IV: intravenous; M: male; NHP: nonhuman primate; NA: not applicable; PK: pharmacokinetic(s); SPEAD: solid phase extraction with acid dissociation; T_{max}: time to maximum concentration; $t_{1/2}$: terminal half-life; V_{ss}: volume of distribution at steady state

N=3 for 5 and 25 mg/kg dose groups and N=5 for 50mg/kg dose group.

[a] Parameter is considered to be an approximation due to insufficient data points during the terminal phase of elimination.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.5 反復投与後の吸収：サル

被験物質：Lanadelumab

Study Title: 13-Week Repeat-Dose Fertility Study of Lanadelumab in Sexually Mature Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery				添付資料番号：4.2.3.5.1-1
Test System:	NHP/Cynomolgus monkey			
Sex/Number of Animals:	5M/5F per group			
Feeding Condition:	Not fasted			
Method of Administration:	SC			
Dose (mg/kg/week):	10, 50			
Sample:	Plasma			
Analyte:	Lanadelumab			
Assay:	PK: ELISA; ADA Analysis: ECL			
Vehicle/Test Article Formulation:	30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80			
Lot Number:	[redacted]			
Group Mean				
PK Parameters – Study Week 1:	10 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	9030	9490	40600	49800
C_{max} (µg/mL)	67.5	69.5	289	417
T_{max} (hr)	57.6	76.8	67.2	62.4
PK Parameters – Study Week 13:	10 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	26500[a]	28900	105000	101000
C_{max} (µg/mL)	183[a]	202	729	693
T_{max} (hr)	20.0[a]	35.2	43.2	67.2
Accumulation Ratio	2.92[a]	3.12	2.63	2.16

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.5 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: 13-Week Repeat-Dose Fertility Study of Lanadelumab in Sexually Mature Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery				添付資料番号：4.2.3.5.1-1
Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)				
Timepoints – Study Week 1:	10 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F
Predose	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
8 hr postdose	20.2	25.1	84.4	84.8
Study Day 1 postdose	56.8	57.4	249	271
Study Day 2 postdose	67.1	67.4	284	373
Study Day 4 postdose	59.0	63.4	275	349
Study Day 7 postdose	47.0	50.3	219	250
Timepoints – Study Week 13:	10 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F
Predose	133	150	608	493
8 hr postdose	156	181	595	526
Study Day 1 postdose	181	199	665	658
Study Day 2 postdose	164	187	651	647
Study Day 4 postdose	162	168	636	623
Study Day 7 postdose	136	149	578	514

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.5 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: 13-Week Repeat-Dose Fertility Study of Lanadelumab in Sexually Mature Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery				添付資料番号：4.2.3.5.1-1
ADA Data				
Study Day 1	10 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	1	0	2	0
Titer range	38	NA	123 to 127	NA
Study Day 29	10 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	2	1	3	2
Titer range	149 to 8197	21	48 to 146	448 to 624
Study Day 57	10 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	1	0	2	1
Titer range	15521	NA	10 to 27	768
Study Day 85	10 mg/kg		50 mg/kg	
	M	F	M	F
Number of ADA positive animals	1	0	0	0
Titer range	48310	NA	NA	NA

ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration; BLQ: below the limit of quantitation (32.13 ng/mL); C_{max}: maximum concentration; ECL: electrochemiluminescence; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, F: female; hr: hour; M: male; NHP: nonhuman primate; NA: not applicable; PK: pharmacokinetic(s); SC: subcutaneous, T_{max}: time to maximum concentration

[a] N=4 (N=5 for all other values).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.6 反復投与後の吸収：サル

被験物質：Lanadelumab

Study Title: Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys		添付資料番号：4.2.3.5.3-1
Test System:	NHP/Cynomolgus monkey	
Sex/Number of Animals:	18 maternal animals per group	
Feeding Condition:	Not fasted	
Method of Administration:	SC	
Dose (mg/kg/week):	10, 50	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Lanadelumab	
Assay:	PK: ECL; ADA Analysis: ECL	
Vehicle/Test Article Formulation:	30 mM sodium phosphate, 19 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80	
Lot Number:	[redacted], [redacted]	
Group Mean (Maternal Animals)		
PK Parameters – GD Day 20:	10 mg/kg	50 mg/kg
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·hr/mL)	11300	61000
C_{max} (µg/mL)	81.3	451
T_{max} (hr)	94.7	82.7
PK Parameters – GD Day 90:	10 mg/kg	50 mg/kg
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·hr/mL)	30600	159000
C_{max} (µg/mL)	210	1090
T_{max} (hr)	48.5	54.0
Accumulation Ratio ($AUC_{0\text{-}168}$)	2.77	2.76
Accumulation Ratio (C_{max})	2.65	2.54

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.6 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys		添付資料番号：4.2.3.5.3-1
	Group Mean (Maternal Animals)	
PK Parameters – GD Day 146:	10 mg/kg	50 mg/kg
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·hr/mL)	28100	159000
C_{max} (µg/mL)	192	1110
T_{max} (hr)	39.4	55.4
Accumulation Ratio ($AUC_{0\text{-}168}$)	2.54	2.79
Accumulation Ratio (C_{max})	2.43	2.63
	Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab in Maternal Animals (µg/mL)	
Timepoints – GD 20:	10 mg/kg	50 mg/kg
Predose	BLQ	BLQ
1 hr postdose	2.41	7.23
8 hr postdose	32	132
GD 1 postdose	62.3	317
GD 2 postdose	75.7	416
GD 4 postdose	76.1	413
GD 7 postdose	67	371
Timepoints – GD 90:	10 mg/kg	50 mg/kg
Predose	154	821
1 hr postdose	148	722
8 hr postdose	174	842
GD 1 postdose	198	988
GD 2 postdose	201	1050
GD 4 postdose	187	996
GD 7 postdose	153	801

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.6 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys		添付資料番号：4.2.3.5.3-1
Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab in Maternal Animals (µg/mL)		
Timepoints – GD 146:	10 mg/kg	50 mg/kg
Predose	148	849
1 hr postdose	142	756
8 hr postdose	160	872
GD 1 postdose	181	1020
GD 2 postdose	189	1100
GD 4 postdose	170	978
GD 7 postdose	140	743
Timepoint: PP Day 7	109	425
Timepoint: PP Day 21	42.4	219
Timepoint: PP Day 90	1.11	7.23
Mean Plasma Concentrations of Lanadelumab in Infants (µg/mL)		
Timepoints:	10 mg/kg	50 mg/kg
PND 7	52.8	268
PND 21	29.1	140
PND 90	1.48	5.80
Mean Milk Concentrations of Lanadelumab (µg/mL)		
Timepoints:	10 mg/kg	50 mg/kg
PP Day 7	0.192	0.931
PP Day 28	0.043	0.320

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.6 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys		添付資料番号：4.2.3.5.3-1
ADA Data in Maternal Animals		
GD 20	10 mg/kg	50 mg/kg
Number of ADA positive animals	1	0
Titer range	10	NA
GD 90	10 mg/kg	50 mg/kg
Number of ADA positive animals	3	4
Titer range	1510 to 325000	73 to 10200
GD 146	10 mg/kg	50 mg/kg
Number of ADA positive animals	2	1
Titer range	591 to 575000	18700
PP Day 7	10 mg/kg	50 mg/kg
Number of ADA positive animals	2	1
Titer range	631 to 515000	9570
PP Day 21	10 mg/kg	50 mg/kg
Number of ADA positive animals	2	1
Titer range	378 to 421000	2900
PP Day 90	10 mg/kg	50 mg/kg
Number of ADA positive animals	2	5
Titer range	453 to 34400	23 to 555

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.6 反復投与後の吸収：サル（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys		添付資料番号：4.2.3.5.3-1
Maternal Dose	10 mg/kg	50 mg/kg
ADA Data in Infants		
PND 7		
Number of ADA positive animals	2	1
Titer range	123 to 178000	1350
PND 21		
Number of ADA positive animals	2	1
Titer range	QNS to 36	11800
PND 90		
Number of ADA positive animals	1	1
Titer range	11900	32

ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-}168}$: area under the concentration-time curve from time zero to 168 hr; BLQ: below the limit of quantitation; C_{max}: maximum concentration; ePPND: enhanced pre- and postnatal developmental; ECL: electrochemiluminescence, GD: Gestation Day, NHP: nonhuman primate, PK: pharmacokinetic(s); PND: Postnatal Day; PP: Postpartum; SC: subcutaneous; T_{max}: time to maximum concentration; $t_{1/2}$: terminal half-life

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

Lanadelumab の分布試験は実施しなかった（2.6.4.4 参照）。

2.6.5.6 薬物動態試験：代謝

Lanadelumab の代謝試験は実施しなかった（2.6.4.5 参照）。

2.6.5.7 薬物動態試験：排泄

Lanadelumab の排泄を評価する試験は実施しなかった（2.6.4.6 参照）。

2.6.5.8 薬物動態試験：薬物相互作用

Lanadelumab の薬物相互作用を評価する試験は実施しなかった（2.6.4.7 参照）。

2.6.5.9 薬物動態試験：その他

Lanadelumab に関するその他の体内動態を評価する試験は実施しなかった。