一般に、90 及び 300 μg/kg/日では、2 日目と 28 日目の C_{max} と $AUC_{0\text{-}600m}$ に性差はなかった。しかし、20 μg/kg/日群については、2 日目及び 28 日目（LLOQ を超える限られたデータ）共に、雄ではおおむね雌と比較して BMN 111 の曝露が増加し、2 日目及び 28 日目における C_{max} の M/F 比の平均値はそれぞれ 1.73 及び 1.63、$AUC_{0\text{-}600m}$ の M/F 比の平均値はそれぞれ 4.74 及び 4.14 であった。C_{max} と $AUC_{0\text{-}600m}$ の平均値は、一般に第 2 日より第 28 日の方が高く、平均 AR は 1.22～3.83 であった。

BMN 111 の $t_{1/2}$ が比較的短く、投与 28 日目に投与前の濃度が LLOQ（250 pg/mL）を多数下回ることを考慮すると、反復投与後の曝露の上昇は蓄積による可能性は低いと考えられる。反復投与後の曝露の増加は、サルにおける BMN 111 の時間依存性 PK を示唆しており、これは C 型ナトリウム利尿ペプチド受容体（NPR-C）を介した CL の制御など複数の機序に起因すると考えられた。雌雄の平均濃度-時間プロファイルから、20 から 300 μg/kg/日への投与量の増加に伴って BMN 111 の曝露が増加したことが示される。これに対応する雌雄の平均血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}600m}$ は、概して投与量比例性を上回る増加を示した。

表 2.6.4.3.2.9-1 サル血漿中 BMN 111 の平均 TK パラメータ

2 日目

Group	Dose Level (µg/kg/day)	Gender		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg/day)]	T_{max}[a] (min)	AUC_{0-t} (pg·min/mL)	AUC_{0-600m} (pg·min/mL)	DN AUC_{0-600m} [(pg·min/mL)/(µg/kg/day)]	$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (mL/kg)
2	20	M	Mean	2803	140	5.00	153,731	173,981	8699	189,530	29.1	106	4432
			SD	1302	65	(5.00-5.00)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			n	4	4	4	2	2	2	1	1	1	1
		F	Mean	1618	80.9	5.00	30,813	36,738	1837	NA	NA	NA	NA
			SD	849	42.4	(5.00-5.00)	NA	4773	NA	NA	NA	NA	NA
			n	4	4	4	2	2	2	0	0	0	0
	Combined		Mean	2210	111	5.00	92,272	105,359	5268	189,530	29.1	106	4432
			SD	1198	60	(5.00-5.00)	73,877	81,003	4050	NA	NA	NA	NA
			n	8	8	8	4	4	4	1	1	1	1
3	90	M	Mean	14,875	165	5.00	540,663	584,163	6491	824,304	26.7	109	4232
			SD	6291	70	(5.00-15.0)	283,999	299,894	3332	NA	NA	NA	NA
			n	4	4	4	4	4	4	2	2	2	2
		F	Mean	17,400	193	10.0	686,538	734,463	8161	716,888	23.3	196	5640
			SD	8740	97	(5.00-15.0)	545,739	577,670	6419	563,362	7.8	142	2493
			n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Combined		Mean	16,138	179	5.00	613,600	659,313	7326	752,693	24.5	167	5171
			SD	7178	80	(5.00-15.0)	410,230	433,606	4818	440,175	7.2	119	2160
			n	8	8	8	8	8	8	6	6	6	6
4	300	M	Mean	83,814	279	15.0	4,724,314	4,782,214	15,941	4,756,512	34.7	106	3973
			SD	35,765	119	(5.00-15.0)	3,196,312	3,196,577	10,655	3,196,401	13.9	85	1532
			n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		F	Mean	96,607	322	15.0	4,831,089	4,879,861	16,266	4,855,846	31.8	86.5	3302
			SD	29,743	99	(5.00-15.0)	3,361,759	3,365,166	11,217	3,364,366	12.5	46.2	937
			n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

Group	Dose Level (µg/kg/day)	Gender		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL)/ (µg/kg/day)]	T_{max}[a] (min)	AUC_{0-t} (pg·min/mL)	AUC_{0-600m} (pg·min/mL)	DN AUC_{0-600m} [(pg·min/mL)/ (µg/kg/day)]	$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (mL/kg)
	Combined		Mean	90,211	301	15.0	4,777,702	4,831,038	16,103	4,806,179	33.3	96.2	3637
			SD	32,291	108	(5.00-15.0)	3,151,884	3,153,606	10,512	3,153,144	12.8	66.3	1269
			n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; M, male; min, minute; n, number; NA, not appricable; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

a) Median (min-max range) reported for Tmax.

28 日目

Group	Dose Level (µg/kg/day)	Gender		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL)/ (µg/kg/day)]	T_{max}[a] (min)	AUC_{0-t} (pg·min/mL)	AUC_{0-600m} (pg·min/mL)	DN AUC_{0-600m} [(pg·min/mL)/ (µg/kg/day)]	$AUC_{0-\infty}$[b] (pg·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (mL/kg)	AR AUC_{0-600m}
2	20	M	Mean	3320	166	5.00	186,104	214,004	10,700	214,289	28.0	189	6153	1.55
			SD	2612	131	(5.00-15.0)	206,602	235,022	11,751	235,124	12.0	137	3417	NA
			n	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	2
		F	Mean	2034	102	5.00	41,263	51,706	2,585	63,172	26.8	317	12895	1.22
			SD	950	48	(5.00-15.0)	14,268	16,832	842	NA	NA	NA	NA	NA
			n	4	4	4	4	4	4	1	1	1	1	2
	Combined		Mean	2677	134	5.00	103,338	121,263	6063	176,510	27.7	221	7838	1.39
			SD	1945	97	(5.00-15.0)	142,562	161,491	8075	206,312	9.8	129	4376	0.92
			n	8	8	8	7	7	7	4	4	4	4	4
3	90	M	Mean	18,813	209	15.0	900,544	954,619	10,607	931,133	22.8	115	3639	2.11
			SD	5943	66	(5.00-17.0)	377,818	409,211	4547	397,194	2.4	59	1881	1.46
			n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		F	Mean	16,600	184	15.0	700,163	736,388	8182	719,468	22.2	134	4194	1.34
			SD	2810	31	(5.00-17.0)	204,037	215,170	2391	209,745	0.6	39	1274	0.65
			n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Combined		Mean	17,706	197	15.0	800,353	845,503	9394	825,301	22.5	124	3916	1.73

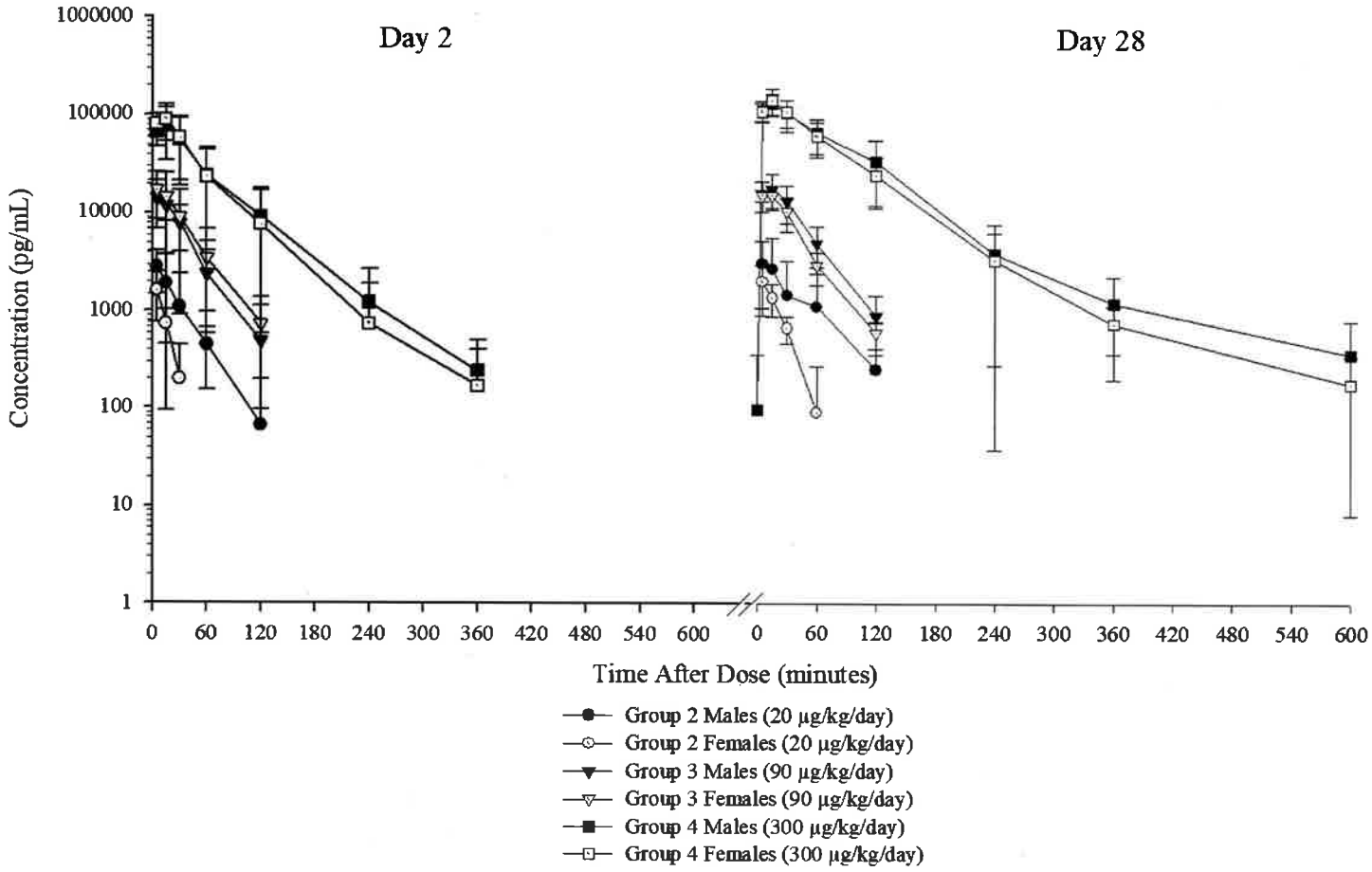
Group	Dose Level (µg/kg/day)	Gender		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg/day)]	T_{max}[a] (min)	AUC_{0-t} (pg·min/mL)	AUC_{0-600m} (pg·min/mL)	DN AUC_{0-600m} [(pg·min/mL)/(µg/kg/day)]	$AUC_{0-\infty}$[b] (pg·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (mL/kg)	AR AUC_{0-600m}
			SD	4463	50	(5.00-17.0)	300,817	324,369	3604	31,5067	1.6	47	1516	1.12
			n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
4	300	M	Mean	132,071	440	15.0	11,634,778	11,646,607	38,822	11,570,358	83.6	26.5	3104	3.83
			SD	33,595	112	(5.00-15.0)	4,485,077	4,469,523	14,898	1,913,247	29.8	4.7	1090	3.70
			n	7	7	7	7	7	7	5	5	5	5	7
		F	Mean	144,357	481	15.0	10,652,793	10,673,021	35,577	10,690,722	79.1	30.9	3207	2.67
			SD	42,851	143	(15.0-30.0)	3,333,888	3,316,094	11,054	3,346,356	32.2	11.0	873	0.95
			n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Combined		Mean	138,536	461	15.0	11,143,786	11,159,814	37,199	11,057,237	81.0	29.1	3164	3.25
			SD	37,637	125	(5.00-30.0)	3,830,640	3,814,509	12,715	2,764,835	29.9	8.9	922	2.66
			n	14	14	14	14	14	14	12	12	12	12	14

AR, accumulation ratio; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; M, male; min, minute; n, number; NA, not applicable; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

a) Median (min-max range) reported for Tmax.

b) $AUC_{0-\infty}$ presented on Day 28 for informational purposes only.

図 2.6.4.3.2.9-1 雌雄サル血漿中 BMN 111 濃度推移 平均値±SD：2 日目及び 28 日目



n=4 for males and females in group 2 and 3. n=7 for males and females in group 4.

表 2.6.4.3.2.9-2 サル血漿中 BMN 111 の投与量比例性

Interval	Group	Dose Level (μg/kg/day)	Fold Increase	Males		Females		Combined	
				C_{max} Ratio	$AUC_{0\text{-}600m}$ Ratio	C_{max} Ratio	$AUC_{0\text{-}600m}$ Ratio	C_{max} Ratio	$AUC_{0\text{-}600m}$ Ratio
Day 2	2	20	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	3	90	4.5	5.3	3.4	11	20	7.3	6.3
	4	300	15	30	27	60	133	41	46
Day 28	2	20	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	3	90	4.5	5.7	4.5	8.2	14	6.6	7.0
	4	300	15	40	54	71	206	52	92

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration

表 2.6.4.3.2.9-3 BMN 111 サル血漿における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}600m}$ の雌雄の比較

Interval	Group	Dose Level (μg/kg/day)	Gender	C_{max} (pg/mL)	M/F Ratio C_{max}	$AUC_{0\text{-}600m}$ (pg·min/mL)	M/F Ratio $AUC_{0\text{-}600m}$
Day 2	2	20	M	2803	1.73	173,981	4.74
			F	1618		36,738	
	3	90	M	14,875	0.855	584,163	0.795
			F	17,400		734,463	
	4	300	M	83,814	0.868	4,782,214	0.980
			F	96,607		4,879,861	
Day 28	2	20	M	3320	1.63	214,004	4.14
			F	2034		51,706	
	3	90	M	18,813	1.13	954,619	1.30
			F	16,600		736,388	
	4	300	M	132,071	0.915	11,646,607	1.09
			F	144,357		10,673,021	

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration; F, female; M, male; min, minute

2.6.4.3.2.10 BMN 111 のカニクイザルにおける 26 週間反復 SC 投与毒性・TK 試験及び 28 日間回復性試験（試験報告書[BMN111-11-035]）

本試験の目的は、カニクイザルに 1 日 1 回、26 週間 SC 投与し、28 日間回復させた場合の毒性を評価し、BMN 111 の TK を求めることであった。ここでは、投与 1、85、176 日目の BMN 111 の TK を求め、TK に対する免疫原性反応の影響を評価した。

本試験は報告書 BMN111-11-035 及び[表 2.6.5.4-10]に要約した。

BMN 111 の 20、90 及び 300 μg/kg を第 2 群、第 3 群、第 4 群にそれぞれ投与した。第 1 群は溶媒対照のみを投与した。第 1 群及び第 4 群は、雌雄各 7 匹／群とした。第 2 群及び第 3 群は、雌雄各 4 匹／群とした。投与 1、85 及び 176 日目に投与前、投与後 5、15、30、60、120、240、360 及び 600 分に、全動物から採血した。抗体分析試料は、投与前期に 1 回、投与期の 13 週目及び 26 週目に採取し、回復期の最後の 7 日間に 1 回採取した。ADA 測定用の試料を採取した 13 週目及び 26 週目は、TK 試料を採取したそれぞれ 85 日目及び 176 日目と同じである。投与

1、85 及び 176 日目のサル血漿中の TK パラメータを表 2.6.4.3.2.10-1 示した。BMN 111 の曝露のパラメータである C_{max} 及び AUC に基づく投与量比例性及び雌雄の比較を表 2.6.4.3.2.10-2 に示した。投与 1、85 及び 176 日目の雌雄サルの平均血漿中濃度推移を図 2.6.4.3.2.10-1 に示した。

SC 投与後、BMN 111 は速やかに吸収され、平均 T_{max} 値は 1 日目に 5.00～10.0 分、85 日目に 12.5～40.7 分、176 日目に 15.0～31.7 分であった。平均 $t_{1/2}$ は、1 日目は 28.3～39.6 分、85 日目は 36.6～126 分、176 日目は 18.7～68.5 分であった。

平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}600m}$ に一貫した性差はみられず、性差は概して 2 倍未満であった。平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}600m}$ は、20 及び 90 μg/kg では、1 日目よりも 85 日目及び 176 日目の方が一般的に低かった。300 μg/kg の平均 C_{max} と $AUC_{0\text{-}600m}$ は、1 日目より 85 日目と 176 日目の方が一般的に高かった。これらの結果は、サルの反復投与後の 300 μg/kg における BMN 111 の蓄積性の可能性を示している。

雌雄の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}600m}$ は概して投与量比例性を上回る増加を示した。

13 週目（85 日目）及び／又は 26 週目（176 日目）に数匹の動物が ADA 陽性となった。第 2 群、第 3 群、第 4 群の発現率はそれぞれ 7/8（88%）、2/8（25%）、5/14（36%）であった。投与 13 週目に陽性の ADA 力価であった個体は、いずれも投与 26 週目も陽性のままであった。高投与量群に比べて、最低投与量群（第 2 群）で ADA 発現率が高かったが、高用量群（第 3 群及び第 4 群）では投与された動物の抗体検出測定において薬物干渉があったために高投与量群で発現率が低くなった可能性がある。第 3 群及び第 4 群の全ての投与前の最高薬物濃度（1.03 ng/mL）は、同検査法の薬物耐性濃度（10 ng/mL）よりもわずかに低かった。このため、第 3 群及び第 4 群の低い抗体検出結果には薬物干渉が何らかの役割を果たしていた可能性がある。休薬期間後に抗体の再検査を行わなかったため、これを確定的に判定することはできない。低用量群でみられた高い ADA 発現率について別に考えられる説明は、高用量における免疫寛容の作用である。

表 2.6.4.3.2.10-1 サル血漿中 BMN 111 の TK パラメータ

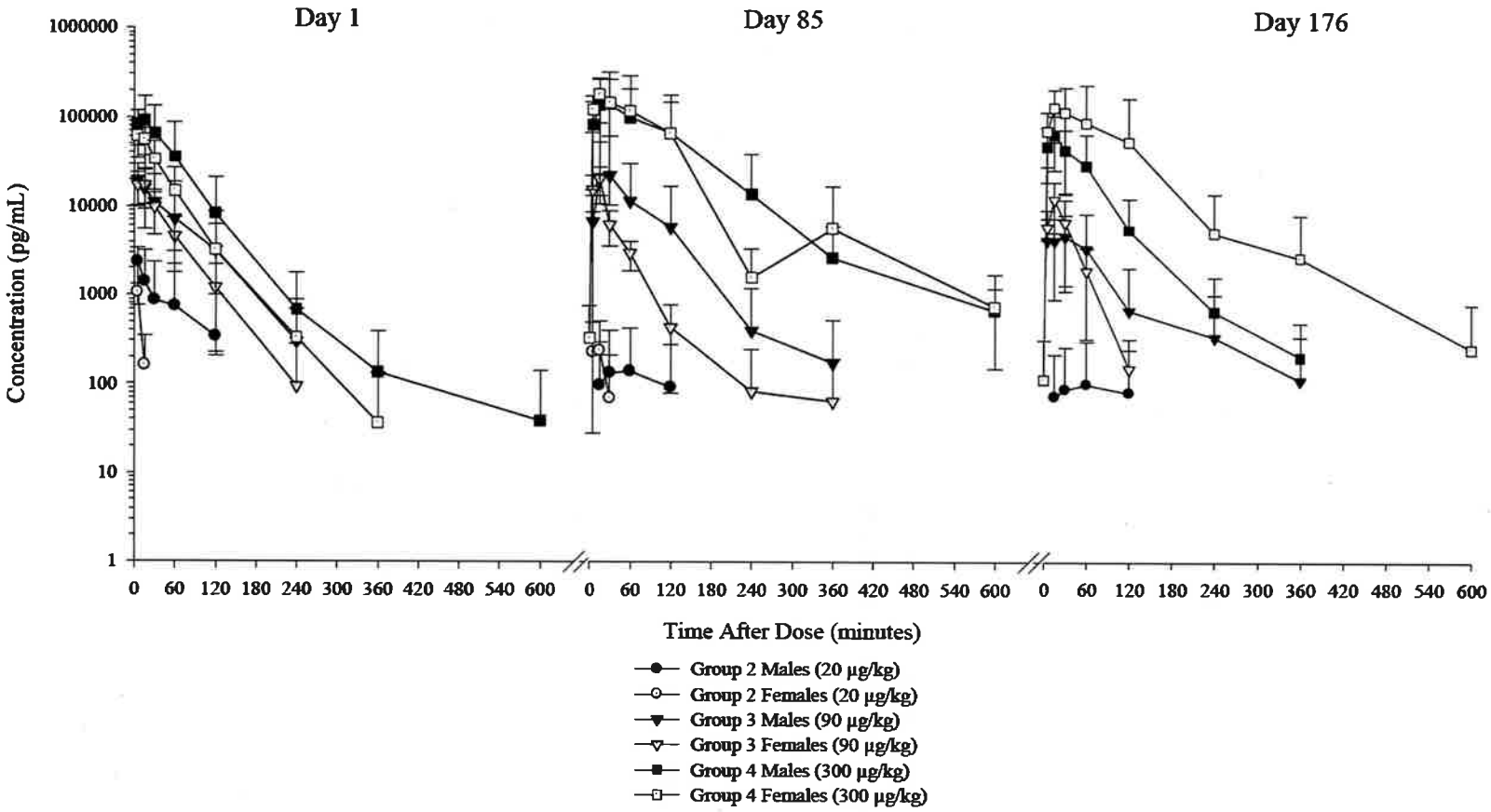
Interval	Group	Dose Level (µg/kg)	Sex	Statistic	C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} (µg/mL)	T_{max} (min)	AUC_{0-t} (pg·min/mL)	AUC_{0-600m} (pg·min/mL)	DN AUC_{0-600m} [(pg·min/mL)/(µg/kg)]	$t_{1/2}$ (min)	Vz/F (mL/kg)	CL/F (mL/min/kg)	AUC_{0-600m} AR
Day 1	2	20	M	Mean	2681	134	7.50	177,306	220,019	11,001	38.6	4831	259	
				SD	1361	68	5.00	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
				n	4	4	4	2	2	2	2	2	2	
			F	Mean	1054	52.7	5.00	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
				SD	284	14.2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
				n	4	4	4	NA	NA	0	0	0	0	
			MF	Mean	1868	93.4	6.25	177,306	220,019	11,001	38.6	4831	259	
				SD	1259	63.0	3.54	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
				n	8	8	8	2	2	2	2	2	2	
	3	90	M	Mean	19,840	220	7.50	1,210,900	1,244,500	13,828	28.9	6698	170	
				SD	10,113	112	5.00	1,521,063	1,546,265	17,181	8.9	5953	127	
				n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
			F	Mean	19,715	219	10.0	849,038	896,025	9956	28.3	5033	165	
				SD	7783	86	5.8	471,068	478,466	5316	11.5	2394	163	
				n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
			MF	Mean	19,778	220	8.75	1,029,969	1,070,263	11,892	28.6	5865	167	
				SD	8355	93	5.18	1,060,222	1,075,869	11,954	9.5	4293	135	
				n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	4	300	M	Mean	101,829	339	7.86	5,670,936	5,714,179	19,047	39.6	3783	96.5	
				SD	76,151	254	4.88	6,459,395	6,437,503	21,458	31.4	1180	59.9	
				n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
			F	Mean	65,321	218	9.29	2,898,932	2,937,632	9792	31.0	5366	139	
				SD	26,042	87	5.35	1,614,531	1,609,684	5366	10.2	1877	83	
				n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
			MF	Mean	83,575	279	8.57	4,284,934	4,325,905	14,420	35.3	4575	118	
				SD	57,865	193	4.97	4,746,472	4,732,680	15,776	22.9	1716	73	

Interval	Group	Dose Level (µg/kg)	Sex	Statistic	C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} (µg/mL)	T_{max} (min)	AUC_{0-t} (pg·min/mL)	AUC_{0-600m} (pg·min/mL)	DN AUC_{0-600m} [(pg·min/mL)/(µg/kg)]	$t_{1/2}$ (min)	Vz/F (mL/kg)	CL/F (mL/min/kg)	AUC_{0-600m} AR
				n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	
Day 85	2	20	M	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				n	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1
			F	Mean	468	23.4	15.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				n	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0
			MF	Mean	497	24.8	30.0	31,138	44150	2208	NA	NA	NA	NA
				SD	97	4.8	26.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				n	3	3	3	2	2	2	0	0	0	1
	3	90	M	Mean	24,663	274	16.8	1,906,966	1,951,216	21,680	36.6	10,378	210	0.928
				SD	37,917	421	9.6	3,314,738	3,340,186	37,113	11.4	12,094	218	0.733
				n	4	4	4	4	4	4	3	3	3	4
			F	Mean	20,650	229	12.5	675,250	707,275	7859	60.7	10,003	111	0.960
				SD	6786	75	5	250,445	243,414	2705	67.7	11,484	14	0.446
				n	4	4	4	4	4	4	3	3	3	4
			MF	Mean	22,656	252	14.6	1,291,108	1,329,246	14,769	48.7	10,190	161	0.944
				SD	25,308	281	7.4	2,273,603	2,291,071	25,456	45.4	10,550	148	0.562
				n	8	8	8	8	8	8	6	6	6	8
	4	300	M	Mean	154,000	513	40.7	18,290,136	18,296,136	60,987	126	12,050	60.9	5.00
				SD	130,070	434	38.5	20,011,133	20,006,062	66,687	55	16,696	69.3	5.35
				n	7	7	7	7	7	7	6	6	6	7
			F	Mean	205,400	685	22.1	19,089,486	19,113,143	63,710	NA	NA	NA	5.05
				SD	142,257	474	18.2	25,562,166	25,545,864	85,153	NA	NA	NA	4.56
				n	7	7	7	7	7	7	0	0	0	7
			MF	Mean	179,700	599	31.4	18,689,811	18,704,639	62,349	126	12,050	60.9	5.03
				SD	133,641	445	30.5	22,058,410	22,047,743	73,492	55	16,696	69.3	4.78
				n	14	14	14	14	14	14	6	6	6	14

Interval	Group	Dose Level (µg/kg)	Sex	Statistic	C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} (µg/mL)	T_{max} (min)	AUC_{0-t} (pg·min/mL)	AUC_{0-600m} (pg·min/mL)	DN AUC_{0-600m} [(pg·min/mL)/(µg/kg)]	$t_{1/2}$ (min)	Vz/F (mL/kg)	CL/F (mL/min/kg)	AUC_{0-600m} AR
Day 176	2	20	M	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				n	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1
			MF	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				n	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1
	3	90	M	Mean	9263	103	31.7	574,854	620,454	6894	60.5	11,201	192	0.462
				SD	2621	29	27.5	556,155	563,399	6260	45.2	2482	172	0.091
				n	3	3	3	3	3	3	2	2	2	3
			F	Mean	12,275	136	15.0	426,156	450,081	5001	18.7	4872	171	0.542
				SD	7139	79	0	306,261	305,013	3389	3.4	3515	99	0.338
				n	4	4	4	4	4	4	2	2	2	4
			MF	Mean	10,984	122	22.1	489,884	523,098	5812	39.6	8036	182	0.508
				SD	5510	61	18.2	395,371	400,769	4453	35.6	4418	115	0.248
				n	7	7	7	7	7	7	4	4	4	7
	4	300	M	Mean	66,800	223	19.4	4,081,291	4,157,149	13,857	40.9	5856	126	1.22
				SD	39,186	131	18.7	3,577,536	3,568,273	11,894	21.0	4364	118	1.40
				n	7	7	7	7	7	7	6	6	6	7
			F	Mean	151,986	507	23.6	14,867,791	14,920,248	49,734	68.5	3624	40.9	4.40
				SD	123,540	412	17.0	22,268,461	22,249,679	74,166	23.2	2561	26.3	4.56
				n	7	7	7	7	7	7	6	6	6	7
			MF	Mean	109,393	365	21.5	9,474,541	9,538,698	31,796	54.7	4740	83.3	2.81
				SD	98,522	328	17.3	16,312,616	16,295,681	54,319	25.6	3605	92.7	3.64
				n	14	14	14	14	14	14	12	12	12	14

AR, accumulation ratio; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; M, male; min, minute; n, number; NA, not applicable; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

図 2.6.4.3.2.10-1 1、85 及び 176 日目における雌雄サル血漿中 BMN 111 の濃度推移（±SD）



N=4 for males and females in group 2 and 3. N=7 for males and females in group 4.

表 2.6.4.3.2.10-2 サル血漿中 BMN 111 の投与量比例性

Interval	Group	Dose Level (µg/kg)	Fold Increase	Males		Females		Combined	
				C_{max}	AUC_{0-600m}	C_{max}	AUC_{0-600m}	C_{max}	AUC_{0-600m}
				Ratio	Ratio	Ratio	Ratio	Ratio	Ratio
Day 1[a]	2	20[b]	1.0	1.0	1.0	1.0	NA	1.0	1.0
	3	90	4.5	7.4	5.7	18.7	NA	10.6	4.9
	4	300	15	38.0	26.0	62.0	NA	44.8	19.7
Day 85	2	20[b]	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	3	90	4.5	44.4	26.2	44.2	51.5	45.6	30.1
	4	300	15	277.5	245.4	439.4	1391.3	361.8	423.7
Day 176[c]	2	20[d]	1.0	1.0	1.0	NA	NA	NA	NA
	3	90	4.5	23.2	10.6	NA	NA	NA	NA
	4	300	15	167.0	71.3	NA	NA	NA	NA

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration; NA, not applicable
a) Dose proportionality could not be assessed for AUC_{0-600m} (female monkeys), due to less than 3 quantifiable post-dose concentrations.
b) N=1 for C_{max} and AUC_{0-600m} (males); N=1 for AUC_{0-600m} (females).
c) Dose proportionality could not be assessed on Day 176 for female monkeys. All concentration data was BLQ in Group 2 female animals on Day 176.
d) n=1 for C_{max} and AUC_{0-600m} (males)

2.6.4.3.2.11 BMN 111 のカニクイザルにおける 44 週間反復 SC 投与（1 日 1 回）毒性・TK 試験及び 13 週間回復性試験（試験報告書[BMN111-11-043]）

本 GLP 試験の目的は、サルに 44 週間以上毎日 SC 投与し 13 週間の回復期間をとったたときの毒性を評価し、BMN 111 の TK を求めることであった。ここでは、投与期及び回復期の BMN 111 の TK を求め、TK に対する免疫原性の影響を評価した。

本試験は報告書 BMN111-11-043 及び[表 2.6.5.4-11]に要約した。

BMN 111 の 0、25、75 及び 250 µg/kg を、第 1 群、第 2 群、第 3 群、第 4 群にそれぞれ投与した。第 1 群及び第 4 群は雌雄各 7 匹／群、第 2 群及び第 3 群は雌雄各 4 匹／群とした。血液は、投与 2 日目、投与期の 4、12、44 週目に、投与前、投与後約 5、15、30、60、120、240 及び 360 分に可能であれば全動物から採取した。回復期には、第 1 群及び第 4 群の雌雄各 3 例／群を設定した。1 日目、8 日目、4 週目の回復期に全動物から血液サンプルを採取した。回復期 1 日目の検体は最終投与後約 24 時間に採取し、8 日目及び 4 週目の試料は回復期 1 日目の検体とほぼ同時刻に採取した。血漿試料の BMN 111 を測定した。

ADA 分析のため、投与前期、投与期間の 4、12、24 及び 44 週、回復期間の 13 週目にそれぞれ 1 回採血した。

サル血漿中 BMN 111 の TK パラメータを表 2.6.4.3.2.11-1、表 2.6.4.3.2.11-2、表 2.6.4.3.2.11-3 及び表 2.6.4.3.2.11-4 に示す。表 2.6.4.3.2.11-5 に曝露のパラメータである C_{max} 及び AUC でみた BMN 111 の用量比例性及び性別の比較を示す。雌雄サルの平均血漿中濃度推移を図 2.6.4.3.2.11-1 及び図 2.6.4.3.2.11-2 に示した。SC 投与後、BMN 111 は速やかに吸収され、平均 T_{max} は投与 2 日目で 5.00～12.84 分、投与 4 週目で 5.00～17.16 分、投与 12 週目で 8.34～21.42 分、投与 44 週

目で 10.02～26.28 分であった。BMN 111 は、75 及び 250 μg/kg の全ての PK 試料採取日において、$t_{1/2}$ は 1 時間未満で速やかに消失した。

BMN 111 の平均 C_{max} と AUC_{0-6} に一貫した性差はみられなかったが、250 μg/kg では全ての TK 試料採取日において、雌の C_{max} が一貫して雄よりも大きかった。C_{max} 及び AUC_{0-6} の平均値は、75 μg/kg の第 4、12 週では 2 日目より一般に高く、250 μg/kg では第 4、12 及び 44 週は 2 日目よりより高く、反復投与後の 250 μg/kg の平均 AUC_{0-6} 値は 2 倍以上高かった。

雌雄の平均 C_{max} 及び AUC_{0-6} は、概して投与量比例性を上回る増加を示した。

対照群の動物では BMN 111 に対する抗体は検出されなかった。抗 BMN 111 抗体が陽性であった動物の発現率は第 4 週に低かった。抗 BMN 111 抗体陽性の動物の発現率は、試験開始後 12 週目及び 24 週目に発現率が上昇し、44 週目までに多くの動物で免疫応答が認められた。25 μg/kg 及び 75 μg/kg の動物の約半数が 12 週目に ADA 陽性（それぞれ 50%及び 62.5%が ADA 陽性）を示したが、250 μg/kg では 12 週目に ADA 陽性を示したのは 21.4%のみであった。44 週目までに、3 投与量全てで大部分の動物が ADA 陽性であった（25、75 及び 250 μg/kg でそれぞれ 100%、87.5%及び 78.6%）。

抗 BMN 111 抗体発現率又は抗体価の値と曝露量の変化との間に直接的な相関関係は認められなかったが、特に BMN 111 の低濃度が認められた 25 μg/kg の用量では、反復投与による濃度データのばらつきが寄与している可能性がある。

表 2.6.4.3.2.11-1 サル血漿中 BMN 111 の TK パラメータ（2 日目）

Dose Group	Dose Level (µg/kg)	Sex		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	T_{max} (h)	AUC_{0-6} (pg·h/mL)	DN AUC_{0-6} [(pg·h/mL)/(µg/kg)]	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)	Vz/F (mL/kg)
2	25	M	Mean	3600	144	0.0830	1380	55.2	1130	NA	NA	NA
			SD	1600	64.2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			n	4	4	4	1	1	1	0	0	0
		F	Mean	1460	58.3	0.0830	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			n	2	2	2	0	0	0	0	0	0
	Combined M and F		Mean	2890	116	0.0830	1380	55.2	1130	NA	NA	NA
			SD	1680	67.2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			n	6	6	6	1	1	1	0	0	0
3	75	M	Mean	19,800	264	0.167	17,200	229	14,800	0.535	5680	3450
			SD	5350	71.3	0.0964	9380	125	7940	0.337	3340	1240
			n	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		F	Mean	7550	101	0.167	5700	76.0	5130	0.421	6150	3730
			SD	4960	66.1	0.0964	5990	79.9	5750	NA	NA	NA
			n	4	4	4	3	3	3	1	1	1
	Combined M and F		Mean	13,700	183	0.167	12,300	163	10,700	0.512	5780	3500
			SD	8110	108	0.0893	9670	129	8330	0.297	2900	1080
			n	8	8	8	7	7	7	5	5	5
4	250	M	Mean	76,600	307	0.214	90,600	362	89,200	0.532	6230	3320
			SD	49,000	196	0.151	108,000	431	109,000	0.296	4400	1630
			n	7	7	7	7	7	7	6	6	6
		F	Mean	82,200	329	0.202	91,400	365	88,500	0.492	4160	2440
			SD	33,800	135	0.0815	78,600	315	80,000	0.214	2320	861
			n	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Combined M and F		Mean	79,400	318	0.208	91,000	364	88,900	0.510	5110	2840
			SD	40,500	162	0.117	90,600	363	917,00	0.244	3450	1300

Dose Group	Dose Level (µg/kg)	Sex		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	T_{max} (h)	AUC_{0-6} (pg·h/mL)	DN AUC_{0-6} [(pg·h/mL)/(µg/kg)]	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)	Vz/F (mL/kg)
			n	14	14	14	14	14	14	13	13	13

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; h, hour; M, male; n, number; NA, not applicable; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution
2 female in Group 2 had concentration values below the limit of quantitation; therefore, no TK parameters were estimated for these animals.

表 2.6.4.3.2.11-2 サル血漿中 BMN 111 の TK パラメータ（4 週目）

Dose group	Dose level (µg/kg)	Sex		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	T_{max} (h)	AUC_{0-6} (pg·h/mL)	DN AUC_{0-6} [(pg·h/mL)/(µg/kg)]	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	AR (AUC_{0-6})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)	Vz/F (mL/kg)
2	25	M	Mean	2350	93.8	0.0830	1000	40.1	795	0.727	NA	NA	NA
			SD	1160	46.6	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			n	4	4	4	1	1	1	1	0	0	0
		F	Mean	2440	97.7	0.139	1340	53.7	1050	NA	NA	NA	NA
			SD	662	26.5	0.0964	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			n	3	3	3	2	2	2	0	0	0	0
	Combined M and F		Mean	2390	95.5	0.107	1230	49.1	966	0.727	NA	NA	NA
			SD	909	36.4	0.0631	282	11.3	199	NA	NA	NA	NA
			n	7	7	7	3	3	3	1	0	0	0
3	75	M	Mean	20300	271	0.250	20,200	269	17,800	1.43	0.598	3890	3540
			SD	9040	121	0	8790	117	8370	0.786	0.131	1600	2170
			n	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3
		F	Mean	19,800	264	0.167	14,500	194	13,100	4.03	0.326	5960	2390
			SD	4050	54.0	0.0964	9140	122	8300	2.45	0.156	3020	627
			n	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3
	Combined M and F		Mean	20,100	267	0.208	17,400	232	15,400	2.55	0.462	4920	2960
			SD	6490	86.6	0.0773	8830	118	8110	2.06	0.197	2440	1560
			n	8	8	8	8	8	8	7	6	6	6

Dose group	Dose level (µg/kg)	Sex		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	T_{max} (h)	AUC_{0-6} (pg·h/mL)	DN AUC_{0-6} [(pg·h/mL)/(µg/kg)]	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	AR (AUC_{0-6})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)	Vz/F (mL/kg)
4	250	M	Mean	87,900	352	0.226	138,000	551	137,000	2.03	0.754	4340	3640
			SD	48,100	192	0.0631	140,000	558	140,000	1.25	0.246	5220	3200
			n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		F	Mean	138,000	551	0.286	190,000	760	188,000	2.59	0.638	1600	1350
			SD	32,000	128	0.0945	112,000	448	113,000	1.22	0.194	604	353
			n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Combined M and F		Mean	113,000	451	0.256	164,000	656	162,000	2.31	0.696	2970	2500
			SD	47,000	188	0.0832	125,000	498	125,000	1.22	0.221	3840	2490
			n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

AR, accumulation ratio; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; h, hour; M, male; n, number; NA, not applicable; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution
1 female in Group 2 had concentration values below the limit of quantitation; therefore, no TK parameters were estimated for this animal.

表 2.6.4.3.2.11-3 サル血漿中 BMN 111 の TK パラメータ（12 週目）

Dose group	Dose level (µg/kg)	Sex		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	T_{max} (h)	AUC_{0-6} (pg·h/mL)	DN AUC_{0-6} [(pg·h/mL)/(µg/kg)]	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	AR (AUC_{0-6})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)	Vz/F (mL/kg)
2	25	M	Mean	1690	67.6	0.167	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			n	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
		F	Mean	2040	81.5	0.139	1270	50.7	1060	NA	NA	NA	NA
			SD	1340	53.5	0.0964	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			n	3	3	3	1	1	1	0	0	0	0
	Combined M and F		Mean	1900	76.0	0.150	1270	50.7	1060	NA	NA	NA	NA
			SD	1120	45.0	0.0915	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			n	5	5	5	1	1	1	0	0	0	0
3	75	M	Mean	30,600	408	0.333	26,500	353	24,000	2.11	0.621	7700	7240
			SD	29,300	391	0.144	20,500	273	19,200	2.10	NA	NA	NA

Dose group	Dose level (µg/kg)	Sex		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	T_{max} (h)	AUC_{0-6} (pg·h/mL)	DN AUC_{0-6} [(pg·h/mL)/(µg/kg)]	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	AR (AUC_{0-6})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)	Vz/F (mL/kg)
			n	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2
		F	Mean	9160	122	0.208	11,500	153	10,600	3.37	0.780	7430	8870
			SD	5220	69.6	0.0835	11,500	153	11,400	1.33	0.266	4730	8070
			n	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3
	Combined M and F		Mean	18,300	245	0.262	17,900	239	16,300	2.74	0.716	7540	8220
			SD	20,800	277	0.122	16,400	219	15,500	1.71	0.210	4810	6740
			n	7	7	7	7	7	7	6	5	5	5
4	250	M	Mean	99,600	398	0.357	173,000	694	171,000	2.09	0.711	5620	5960
			SD	77,500	310	0.283	194,000	774	195,000	1.30	0.299	8040	10700
			n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		F	Mean	274,000	1100	0.286	312,000	1250	311,000	3.85	0.725	1340	1190
			SD	217,000	867	0.0945	224,000	896	225,000	2.42	0.206	979	666
			n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Combined M and F		Mean	187,000	748	0.321	243,000	972	241,000	2.97	0.718	3480	3570
			SD	181,000	723	0.206	214,000	854	215,000	2.08	0.247	5930	7700
			n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

AR, accumulation ratio; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; h, hour; M, male; n, number; NA, not applicable; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution
2 males and 1 female in Group 2, and 1 male in Group 3 had concentration values below the limit of quantitation; therefore, no TK parameters were estimated for these animals.

表 2.6.4.3.2.11-4 サル血漿中 BMN 111 の TK パラメータ（44 週目）

Dose group	Dose level (µg/kg)	Sex		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	T_{max} (h)	AUC_{0-6} (pg·h/mL)	DN AUC_{0-6} [(pg·h/mL)/(µg/kg)]	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	AR (AUC_{0-6})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)	Vz/F (mL/kg)
2	25	M	Mean	1170	46.8	0.167	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			n	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
		F*	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Combined M and F*		Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	75	M	Mean	9490	127	0.438	11000	146	9530	0.828	0.595	5330	4560
			SD	4830	64.5	0.375	3720	49.6	3300	0.496	NA	NA	NA
			n	4	4	4	4	4	4	4	2	2	2
		F	Mean	7490	99.8	0.167	6670	88.9	5930	1.44	0.555	7500	6010
			SD	7260	96.8	0.0964	5180	69.1	4720	1.38	NA	NA	NA
			n	4	4	4	3	3	3	3	1	1	1
	Combined M and F		Mean	8490	113	0.302	9130	122	7990	1.09	0.582	6050	5040
			SD	5810	77.4	0.292	4600	61.3	4070	0.929	0.0575	1260	890
			n	8	8	8	7	7	7	7	3	3	3
4	250	M	Mean	154,000	617	0.398	368,000	1470	367,000	2.96	1.07	3310	4650
			SD	147,000	589	0.302	525,000	2100	526,000	1.61	0.618	2560	5340
			n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		F	Mean	201,000	805	0.293	254,000	1020	254,000	3.46	0.957	1450	1860
			SD	155,000	618	0.0932	159,000	636	159,000	2.52	0.290	1000	1160
			n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Combined M and F		Mean	178,000	711	0.345	311,000	1240	310,000	3.21	1.02	2380	3250
			SD	147,000	588	0.221	377,000	1510	378,000	2.05	0.468	2100	3980

Dose group	Dose level (µg/kg)	Sex		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	T_{max} (h)	AUC_{0-6} (pg·h/mL)	DN AUC_{0-6} [(pg·h/mL)/(µg/kg)]	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	AR (AUC_{0-6})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)	Vz/F (mL/kg)
			n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

AR, accumulation ratio; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; h, hour; M, male; n, number; NA, not applicable; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

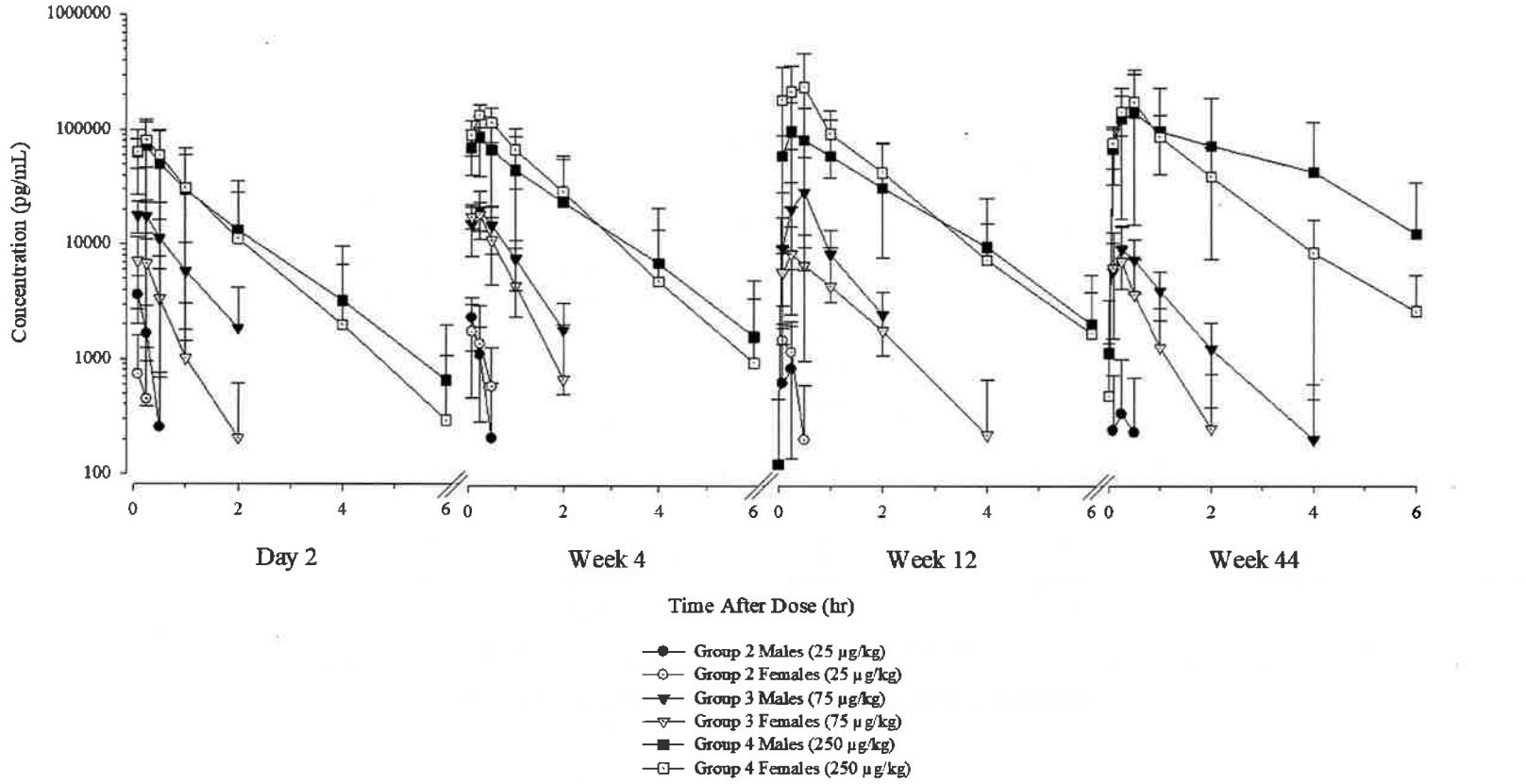
*All Group 2 females had concentration values below the limit of quantitation; therefore, no TK parameters were estimated for these animals.

表 2.6.4.3.2.11-5 サル血漿中 BMN 111 の投与量比例性

Interval	Dose Level Increase	Males		Females		Combined Sexes	
		C_{max}	AUC_{0-6}	C_{max}	AUC_{0-6}	C_{max}	AUC_{0-6}
		Ratio	Ratio	Ratio	Ratio	Ratio	Ratio
Day 2	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	NA	1.0-fold	1.0-fold
	3.0-fold	5.5-fold	12-fold	5.2-fold	NA	4.7-fold	8.9-fold
	3.3-fold	3.9-fold	5.3-fold	11-fold	16-fold	5.8-fold	7.4-fold
Week 4	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold
	3.0-fold	8.7-fold	20-fold	8.1-fold	11-fold	8.4-fold	14-fold
	3.3-fold	4.3-fold	6.8-fold	7.0-fold	13-fold	5.6-fold	9.4-fold
Week 12	1.0-fold	1.0-fold	NA	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold
	3.0-fold	18-fold	NA	4.5-fold	9.1-fold	9.7-fold	14-fold
	3.3-fold	3.3-fold	6.6-fold	30-fold	27-fold	10-fold	14-fold
Week 44	1.0-fold	1.0-fold	NA	NA	NA	1.0-fold	NA
	3.0-fold	8.1-fold	NA	NA	NA	7.3-fold	NA
	3.3-fold	16-fold	34-fold	27-fold	38-fold	21-fold	34-fold

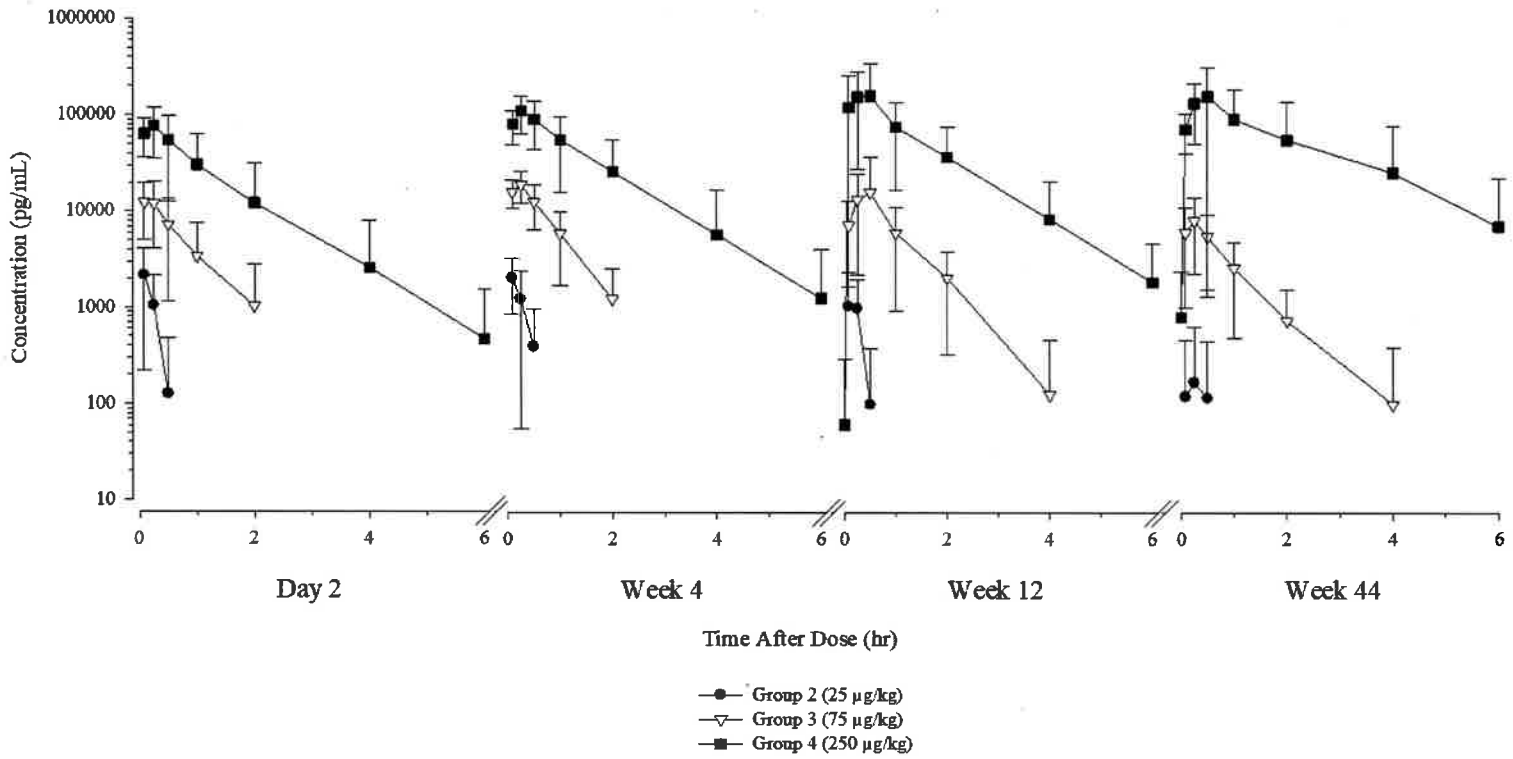
AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration; NA, not applicable

図 2.6.4.3.2.11-1 雌雄サルにおける BMN 111 の血漿中濃度推移（±SD）：投与 2 日目並びに投与 4、12 及び 44 週目



n=4 for males and females in group 2 and 3. n=7 for males and females in group 4.

図 2.6.4.3.2.11-2 BMN 111 の雌雄を合わせたサルの血漿中濃度推移（±SD）：投与 2 日目並びに投与 4、12 及び 44 週目



n=8 for group 2 and 3. n=14 for group 4.

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 BMN 111 を単回 SC 投与したときの cGMP 活性化 WT マウスにおける分布（試験報告書[BMN111-11-002]）

予備試験の目的は、環状グアノシン一リン酸（cGMP）の検出に最適な時点を決定し、主試験の時点を選択することであった。予備試験では、8～10 週齢の雄 CD-1 マウスに BMN 111 の 800 μg/kg 又は溶媒を単回 SC 投与した。投与後 15、30、60、又は 180 分にマウスを安楽死させ、組織を採取した（血漿、肺、肝臓、心臓、腎臓、脳、脛骨、大腿骨、耳軟骨）。

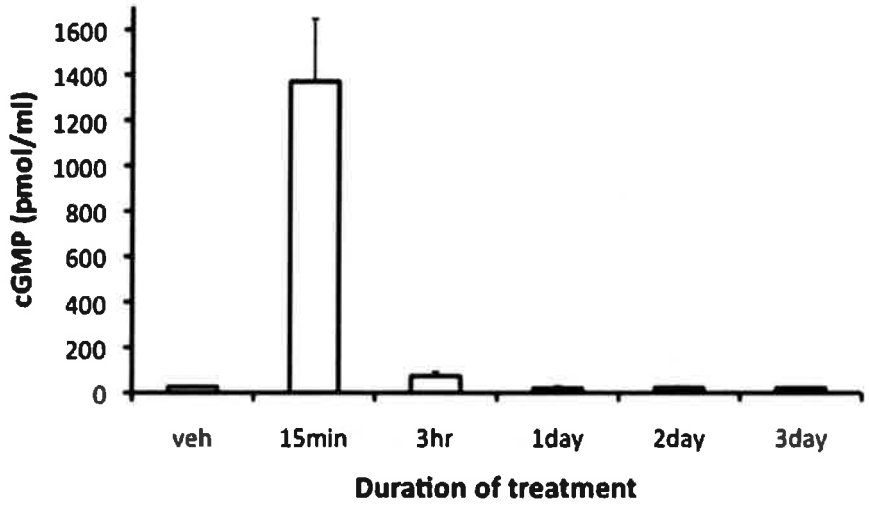
主試験（非 GLP）を、BMN 111 の NPR-B 活性化能を指標として、BMN 111 の単回投与がマウスの組織及び循環 cGMP に及ぼす影響を検討するために実施した。8～10 週齢の雄 CD-1 マウスに、溶媒又は 800 μg/kg の BMN 111 を単回 SC 投与した。マウスを投与後 15 分、3 時間、1、2、又は 3 日に安楽死させ、組織を採取した（血漿、肺、腎臓、脳、脛骨、大腿骨、耳軟骨）。本試験は報告書 BMN111-11-002 及び[表 2.6.5.5-1]に要約した。

Cyclic GMP Enzyme Immunoassay Kit（Cayman, MI, USA）を用いて予備試験及び主試験の組織ホモジネートの cGMP を測定した。データは組織重量で補正した。組織、特に軟組織と硬組織の間のデータの比較は、異なる組織組成のために困難さがある。硬組織（大腿骨遠位部、中幹部、耳軟骨）は、大部分が石灰化又は軟骨基質と少数の細胞から構成されているが、軟組織は大部分が細胞から構成されている。

予備試験では、BMN 111 の 800 μg/kg を単回 SC 投与したとき、溶媒対照と比較した cGMP 産生の増加が大腿骨遠位部、皮質骨、腎臓及び耳軟骨で観察された。全体として、投与後 15 分の採取時点で、組織において最も高い cGMP シグナルを示した。

主試験では、パイロット試験と同様に、血漿中では投与後 15 分に cGMP のピークが認められた（図 2.6.4.4.1-1）。

図 2.6.4.4.1-1 BMN 111 の血漿中 cGMP 産生に及ぼす影響

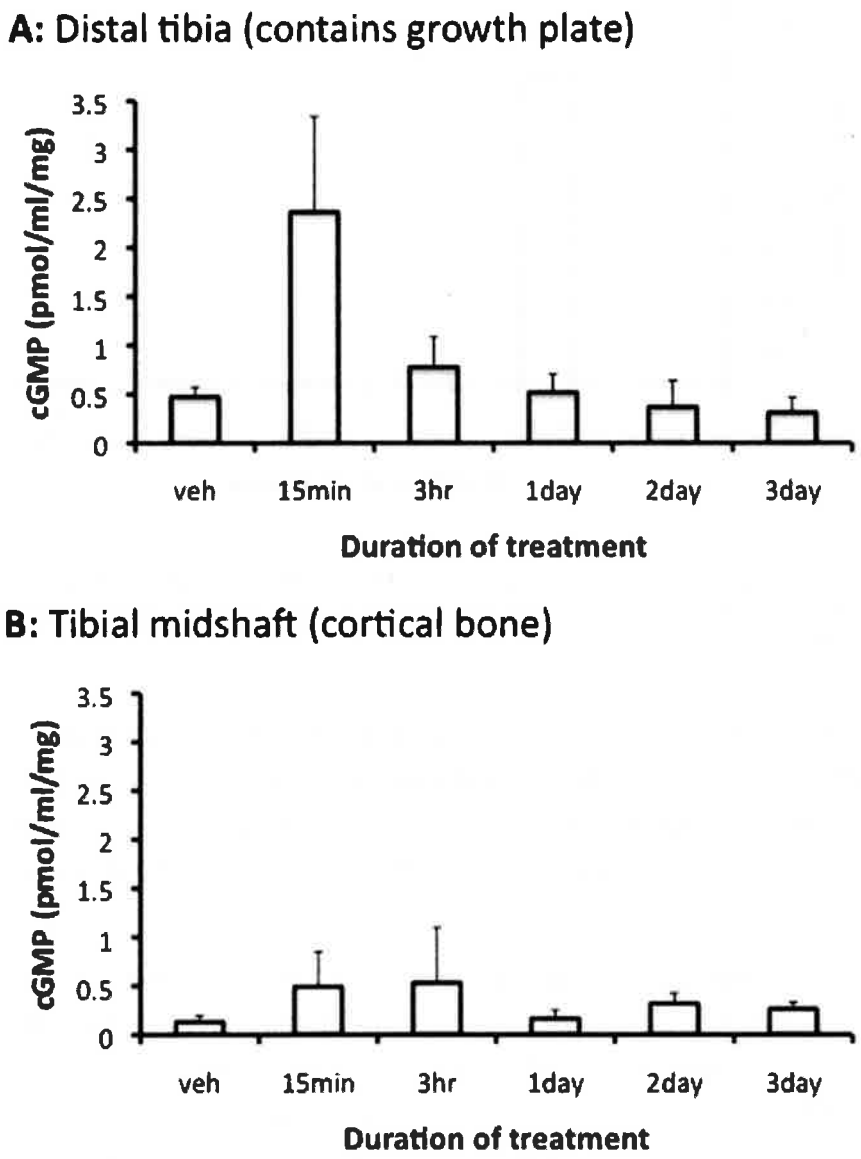


veh, vehicle
Wild type male CD-1 mice (n=3) were treated with vehicle or 800 µg/kg BMN 111. Plasma was sampled 15 minutes, 3 hours, 1 day, 2 days and 3 days following the administration. cGMP was quantified and data normalized for mL plasma.

内因性 CNP 発現は組織特異的であり、軟骨、脳、腎臓、血液細胞、血管内皮細胞、及び心臓線維芽細胞で観察されている。主試験では、標的組織である大腿骨遠位部及び脛骨において、BMN 111 による明らかな cGMP 誘導が認められた（図 2.6.4.4.1-2）。このような試料採取では確実に軟骨細胞が存在するが、この試料には石灰化及び軟骨基質と同様に非軟骨細胞も含んでいた。

BMN 111 に対する cGMP 反応は、腎臓、肺、脳を含むオフターゲット組織で明らかであった（図 2.6.4.4.1-3）。C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）産生は、近位、遠位及び髄質の集合管尿細管細胞、並びにヒト腎臓の糸球体で報告されている。CNP と NPR-B は脳に高発現しているが、CNP は BBB を通過しないと考えられている。今回、申請者は BMN 111 を全身投与しても脳内の NPR-B 活性化を導かないことを確認した。BMN 111 に応答した cGMP 産生は、肝臓及び心臓では観察されなかった（データ示さず）。

図 2.6.4.4.1-2 BMN 111 の脛骨遠位部及び脛骨中央骨幹部の cGMP 産生に及ぼす影響

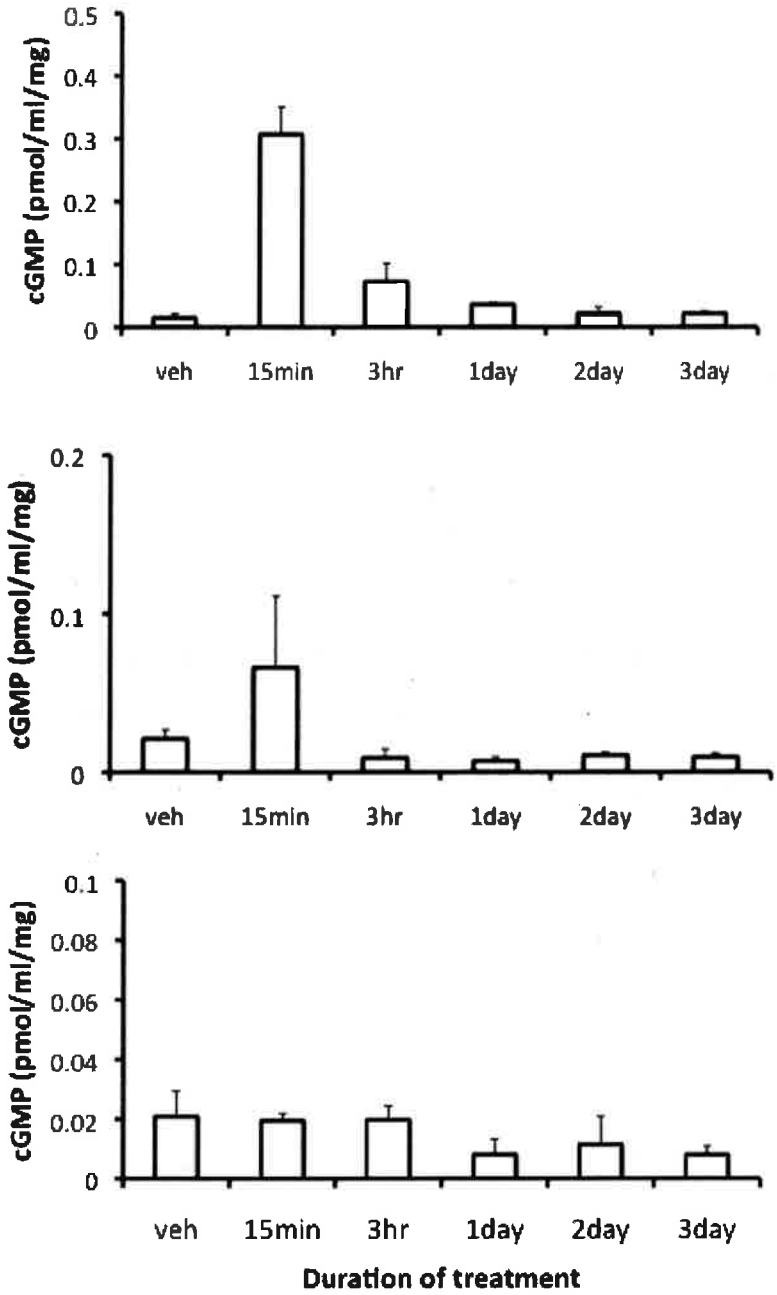


veh, vehicle

Wild type male CD-1 mice (n=3) were treated with vehicle or 800 µg/kg BMN 111. Tissues of interest were sampled 15 minutes, 3 hours, 1 day, 2 days and 3 days following the administration. cGMP was quantified and data normalized for tissue weight.

A: Distal tibia containing growth plate and articular cartilage. **B**: Tibial midshaft containing cortical bone.

図 2.6.4.4.1-3 BMN 111 の腎臓（上）、肺（中）及び脳（下）の cGMP 産生に及ぼす影響



veh, vehicle
Wild type male CD-1 mice (n=3) were treated with vehicle or 800 µg/kg BMN 111. Tissues were sampled 15 minutes, 3 hours, 1 day, 2 days and 3 days following the administration. cGMP was quantified and data normalized for tissue weight.

結論として、BMN 111 の 800 µg/kg を単回 SC 投与したとき、cGMP が軟骨を含む大腿骨遠位部（成長板軟骨と関節軟骨を含む）で検出された。cGMP 産生の促進は皮質骨でも認められた。肝臓、心臓及び脳は、試験した時点内で cGMP 産生を伴った BMN 111 への反応はなかった。

cGMP シグナルは腎臓でも検出可能であり、程度は低いが肺でも検出可能であった。本試験は、標的組織（成長板、軟骨及び骨）における BMN 111 活性を示している。

2.6.4.4.2 BMN 111 を反復 SC 投与したときの WT マウスの軟骨、骨及び軟部組織における cGMP 活性化（試験報告書[BMN111-11-003]）

この非 GLP 試験の目的は、軟骨含有組織における cGMP 産生及び CNP 免疫反応性に対する BMN 111 を反復投与したときの影響を明らかにすることであった。8～10 週齢の雄 CD-1 マウスに、溶媒又は BMN 111 の 800 µg/kg を 1 日 1 回、最長 8 日間 SC 投与した。本試験は報告書 BMN111-11-003 及び[表 2.6.5.5-2]に要約した。

本試験は 2 つの試験で構成されている。試験 1（BMN 111-11-003-A）では、溶媒対照又は BMN 111 を 1 日 1 回、マウスに SC 投与した（表 2.6.4.4.2-1）。最終投与後 15 分にマウスを麻酔し、cGMP 産生（腎臓及び右脛骨、左右大腿骨）及び CNP 免疫反応性分析（左脛骨）のために組織を採取した。

表 2.6.4.4.2-1 試験 1：BMN 111-11-003-A

Group	n	Test Article	Dose (µg/kg)	Number of Doses	Euthanasia Day
1	3	vehicle	0	1	0
2	3	BMN 111	800	1	0
3	3	BMN 111	800	4	3
4	3	BMN 111	800	6	5
5	3	BMN 111	800	8	7

試験 2（BMN 111-11-003-B）では、マウスに溶媒又は BMN 111 の 800 µg/kg を 1 日 1 回、7 日間 SC 投与した。最終投与後、マウスを麻酔し、組織を採取して cGMP 産生（腎臓、右脛骨、右大腿骨及び左大腿骨）並びに CNP 免疫反応性分析（左脛骨）のために組織を採取した。（表 2.6.4.4.2-2）

表 2.6.4.4.2-2 試験 2 : BMN 111-11-003-B

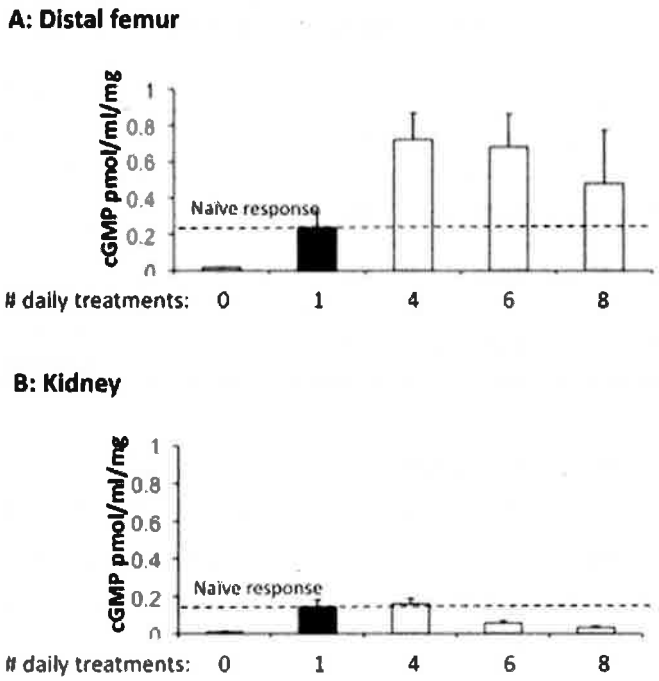
Group	n	Test Article	Dose (µg/kg)	Number of daily doses	Euthanasia Day
1	3	Vehicle	0	7	7 (15 min after treatment)
2	3	BMN 111	800	7	7 (15 min after treatment)
3	3	BMN 111	800	7	8 (1 day after treatment)
4	3	BMN 111	800	7	10 (3 days after treatment)
5	3	BMN 111	800	7	12 (5 days after treatment)

BMN 111 投与後 15 分に検出された cGMP シグナル（ナイーブ応答）が、成長板を含む大腿骨遠位部及び腎臓で認められた。予想通り、BMN 111 を反復投与した結果、腎臓では NPR-B 脱感作を示す可能性のある cGMP 反応の低下が認められた（図 2.6.4.4.2-1B）。大腿骨遠位部では、脱感作はみられなかった。一方、反復投与時には、ナイーブ反応と比較して cGMP シグナルの増加が認められた（図 2.6.4.4.2-1A）。

異なる時点間の比較をするために、組織重量についてデータを補正した。大腿骨遠位部は、腎臓よりも組織 1 mg あたりの細胞数が少ない石灰化及び軟骨性マトリックスで大部分が構成されているため、大腿骨遠位部の細胞分画あたりの cGMP 産生量は、本法による測定値よりも大幅に多いと予想される。

BMN 111 を連日投与した結果、CNP 関連の免疫蛍光が成長板で増加し（図 2.6.4.4.2-2）、連日投与を中止してから 5 日後まで持続した（図 2.6.4.4.2-4）。これらのデータは、BMN 111 が成長プレートに到達し、さらに成長プレートでの $t_{1/2}$ が血漿中の $t_{1/2}$（約 30 分）を超える可能性があることを示している。観察された免疫蛍光の増加は、抗体が両方と交差反応するので、CNP の内因性発現を誘導すると同様に BMN 111 を示している可能性がある。また、投与中止 5 日後まで CNP 免疫蛍光の上昇が認められたものの、cGMP シグナルは同様には持続しなかった（図 2.6.4.4.2-3）。このことは、軟骨に到達した BMN 111 が活性でないか、又は受容体が利用できないことを示すと考えられる。

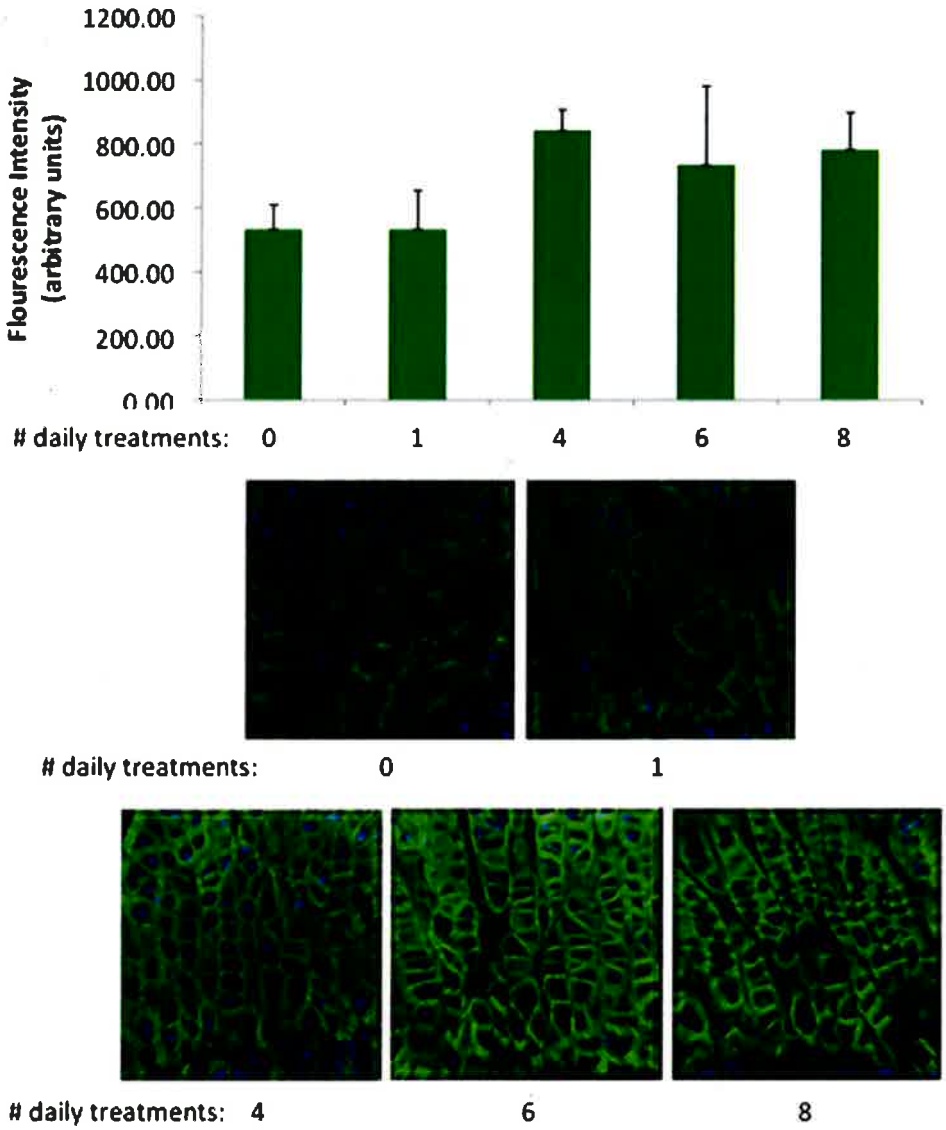
図 2.6.4.4.2-1 連日投与したときの成長板含有組織及び腎臓における cGMP 産生



Wild type male CD-1 mice (n=3) were treated with 800 µg/kg BMN 111 daily for 8 days. Distal femurs, containing the growth plate, and kidneys were dissected 15 minutes after the first, fourth, sixth and eighth doses. Tissues were homogenized and cGMP was quantified by enzyme immunoassay. Data was normalized for tissue weight. Initial naïve response is highlighted in black.

A: cGMP production in growth-plate containing distal femur. **B**: cGMP production in kidney.

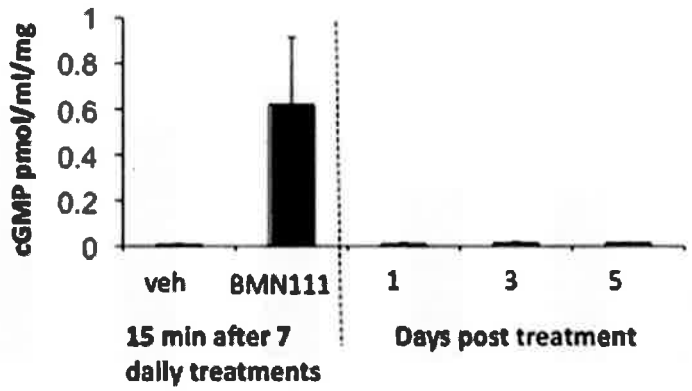
図 2.6.4.4.2-2 連日投与したときの成長板における CNP 免疫蛍光



CNP, C-type natriuretic peptide

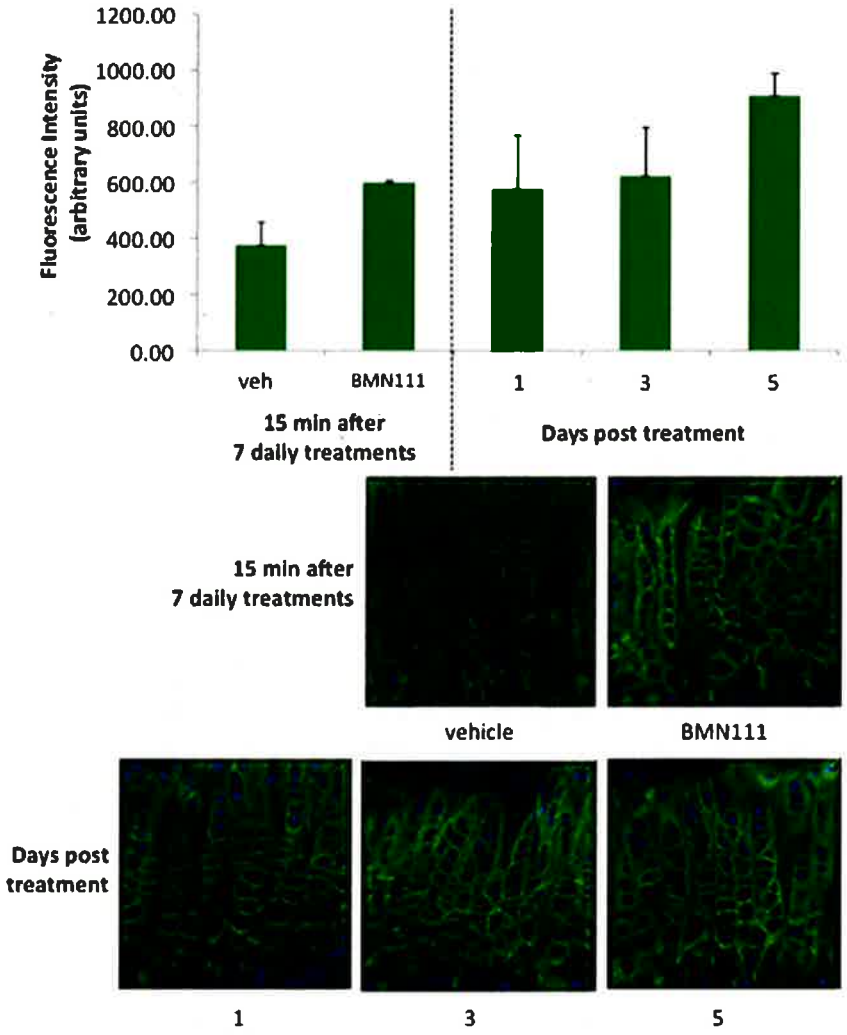
Wild type male CD-1 mice (n=3) were treated with 800 μg/kg BMN 111 daily for 8 days. Femurs were dissected 15 minutes after the first, fourth, sixth and eighth doses for immunofluorescence. Antibodies that cross-react with both endogenously expressed CNP and BMN 111 were used for immunolocalization. Confocal microscopy allowed for quantification of the CNP signal in defined regions of interest of the growth plate. Identical parameters were used. Quantified fluorescence intensity and representative confocal photomicrographs of growth plate immunofluorescence are shown.

図 2.6.4.4.2-3 投与終了後の CNP の存在と活性



Wild type male CD-1 mice (n=3) were treated with 800 µg/kg BMN 111 daily for 7 days. Distal femurs, containing the growth plate were dissected after treatment withdrawal. The first time point was 15 minutes after 7 daily treatments and the following time points were 1, 3, and 5 days after treatment withdrawal. Tissues were homogenized and cGMP was quantified by enzyme immunoassay. Data was normalized for tissue weight.

図 2.6.4.4.2-4 投与終了後の成長板における CNP 免疫蛍光



CNP, C-type natriuretic peptide

Wild type mice (n=3) were treated with 800 µg/kg BMN 111 daily for 7 days. Femurs were dissected after treatment withdrawal. The first time point was 15 minutes after 7 daily treatments, and the following time points 1, 3, and 5 days after treatment withdrawal. Tissues were prepared for immunohistochemistry. Antibodies that cross-react with both endogenously expressed CNP and BMN 111 were used for immunolocalization. Confocal microscopy allowed for quantification of the CNP signal in defined regions of interest of the growth plate. Identical parameters were used. Quantified fluorescence intensity and representative confocal photomicrographs of growth plate immunofluorescence are shown.

結論として、持続した cGMP 産生が、8 日間の反復投与後に成長板で観察された。反対に、連日の反復投与は潜在的な受容体脱感作を反映した腎臓における cGMP シグナルの減少をもたらした。免疫組織化学的検査では、8 日間の連日の投与後数日間まで、成長板における CNP 及び／又は BMN 111 の滞留が増加したことが示されている。それにもかかわらず、残存 cGMP 産生は同じ時点で観察されなかった。最終的に、このデータは、BMN 111 の毎日の反復投与が成長速度の増加をもたらすが、休薬期間中の成長速度は 1 週間以内にベースラインに戻るという申請者の正常マウスの投与量設定試験（[BMN111-09-074]で報告）を裏付けている。

2.6.4.4.3 PET イメージングを用いた SD ラットにおける ^{124}I-BMN 111 の生体内分布（試験報告[BMN111-17-027]）

この非 GLP 試験の目的は、SD ラットに ^{124}I-BMN 111 の 90 μg/kg を単回 SC 投与又は 50 μg/kg を単回 IV 投与したときの、生体内分布を PET イメージングを用いて検討することであった。本試験は報告書 BMN111-17-027 及び[表 2.6.5.5-3]に要約した。

本試験はスキャン領域、投与量及び投与経路により異なる 4 群から構成した。第 1 群の 3 匹（頭側）には、胸部中部から低部に 90 μg/kg を単回 SC 投与した。第 2 群の 3 匹（頭側）には、50 μg/kg を単回 IV 投与した。第 3 群の 3 匹（尾側）には、50 μg/kg を単回 IV 投与した。第 4 群の 3 匹（尾側 2 匹、頭側 1 匹）には、50 μg/kg を単回 IV 投与した。

BMN 111（^{124}I-BMN 111 を含む）濃度を測定するため、投与前及び投与後 5、15、30、60、90、120 及び 180 分に全例から尾静脈より採血し血漿試料を得た。BMN 111 を単回 IV 又は単回 SC 投与したときの血漿中濃度推移を図 2.6.4.4.3-1 に、PK パラメータを表 2.6.4.4.3-1 に示す。

PET は Siemens Inveon 小動物専用 PET スキャナーを用いて全群で実施した。PET イメージングのために、動物を空気の 1～2%イソフルランで麻酔し、採血とトレーサー投与のために片側又は両側の静脈カテーテルを設けた。第 1 群の動物には、イメージング開始直前に ^{124}I-BMN 111 を SC 投与し、第 2～4 群の動物にはイメージング開始直後に ^{124}I-BMN 111 を IV 投与した。PET 画像は、画像の種類（ダイナミック又はスタティック）、投与ルート（SC 又は IV）及び撮像された身体の部分で解析した。投与部位、脳、心臓、肝臓、胃、腎臓、精巣、膀胱、膝関節は、Amira Segmentation Editor を用いて動物（必要に応じて）ごとに定義した。各組織について、投与量に対する割合（%ID）及び組織 1 g 当たりの投与量に対する割合（%ID/g）を算出した。1g 当たりの投与量のダイナミック PET%は図 2.6.4.4.3-2（2～4 群）、スタティックは図 2.6.4.4.3-3（1 群）に示す。イメージング後、動物を安楽死させ、複数の組織サンプルを採取して *ex vivo* 解析を行った。投与部位、脳、肺、肝臓、胃、腸、腎臓、脾臓、筋肉、精巣、大腿骨、脛骨の *ex vivo* でガンマ線を測定した。第 3 群及び第 4 群については、心臓も含めた。各組織について、%ID 及び%ID/g を算出した（図 2.6.4.4.3-4）。終末相 $t_{1/2}$ は頭側 SC 群、頭側 IV 群、尾側 IV 群でそれぞれ 27.8 分、19.6 分、23.1 分であった。50 μg/kgIV 投与群では、平均（SD）AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 3260（2470）及び 3270（2470）ng·min/mL で、90 μg/kg の SC 投与群の約 4 倍であり、本薬を SC 投与したときのバイオアベイラビリティは比較的低かった。BMN 111 を SC 及び IV 投与したとき、PK に大きな動物間変動が観察された。全体として、PET 又は *ex vivo* のガンマ線のいずれかによっても、いずれの組織においても非常に低レベルのトレーサー活性であった。SC 投与により、ダイナミック PET のデータは、投与部位の活性が高く、脳組織で検出される活性はほとんどないが、投与後増加し、60 分でピークに達した。IV 投与後、ダイナミック PET のデータは 90 分間の観察期間に膀胱と胃の活動の継続的な増加を示した。精巣、脳、膝関節でははるかに小さい増加が認められ、投与後 50～60 分でピークに達した。心臓、肝臓、腎臓はいずれも投与後に活性の低下を示した。

図 2.6.4.4.3-1 投与法別の血漿中 BMN 111 濃度推移 平均値（±SD、n=3）

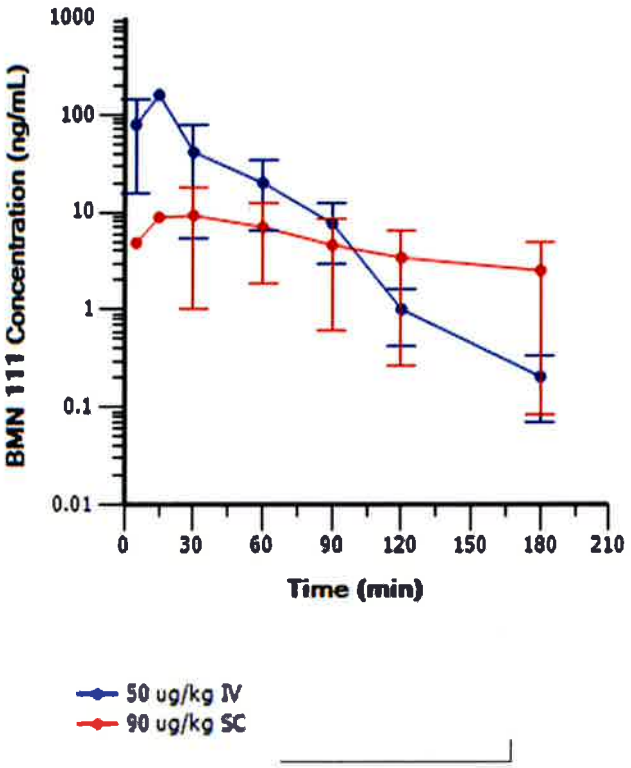


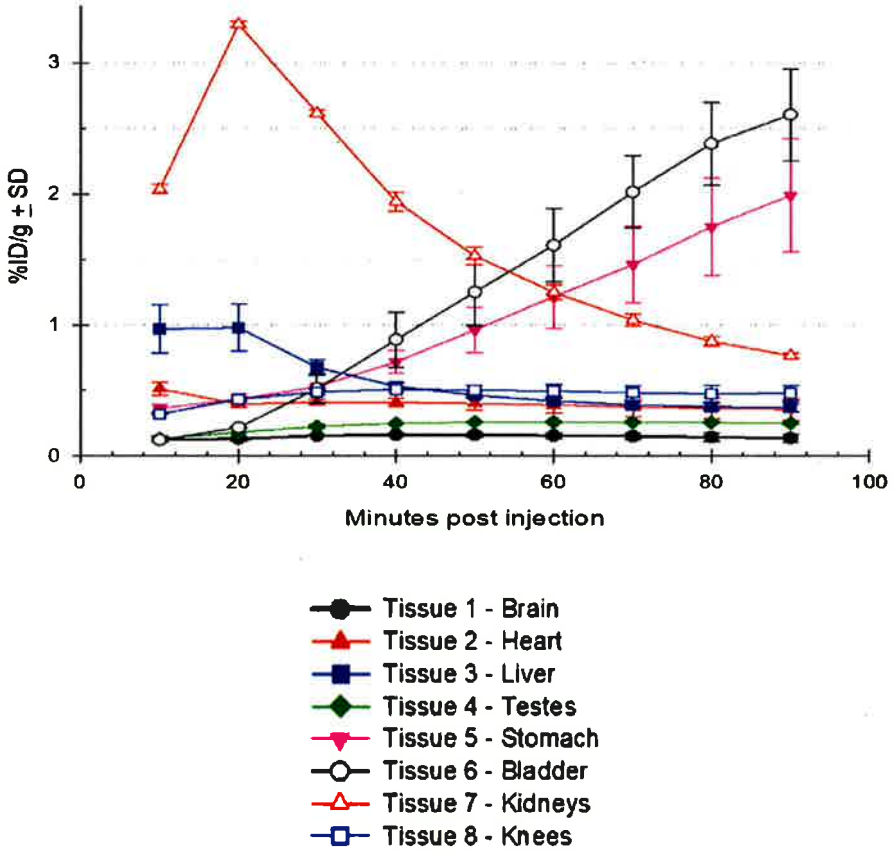
表 2.6.4.4.3-1 ラット血漿中 BMN 111 の薬物動態パラメータ

Scan region/ Dose regimen	Statistic	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·min/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·min/mL)	CL[a] (mL/min)	Vz[a] (mL)	$t_{1/2}$ (min)
Cranial 90 µg/kg SC	n	3	3	3	1	1	1	1
	Mean	20.0	10.1	918	757	119	4770	27.8
	SD	8.66	9.61	820	-	-	-	-
	Min	15.0	2.45	208	-	-	-	-
	Median	15.0	7.01	731	-	-	-	-
	Max	30.0	20.9	1820	-	-	-	-
	CV%	43.3	95.0	89.3	-	-	-	-
Cranial 50 µg/kg IV	n	4	4	4	4	4	4	4
	Mean	5.00	139	3890	3900	15.1	454	19.6
	SD	0.00	38.4	1510	1510	8.19	319	3.46
	Min	5.00	98.5	1830	1840	9.39	205	15.2
	Median	5.00	137	4210	4220	12.0	347	20.0
	Max	5.00	183	5320	5320	27.2	918	23.4
	CV%	0.00	27.7	38.8	38.7	54.1	70.2	17.6
Caudal 50 µg/kg IV	n	5	5	4	4	4	4	4
	Mean	9.00	234	2630	2640	44.8	1650	23.1
	SD	5.48	260	3300	3300	33.5	1360	4.74
	Min	5.00	29.9	568	575	6.61	155	16.3
	Median	5.00	57.9	1200	1210	42.8	1510	24.4
	Max	15.0	530	7560	7560	86.9	3430	27.3
	CV%	60.9	111	126	125	74.7	82.8	20.5

AUC, area under the concentration-time curve; CL, apparent clearance; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; n, number; -, not applicable; SD, standard deviarion; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz, apparent volume of distribution

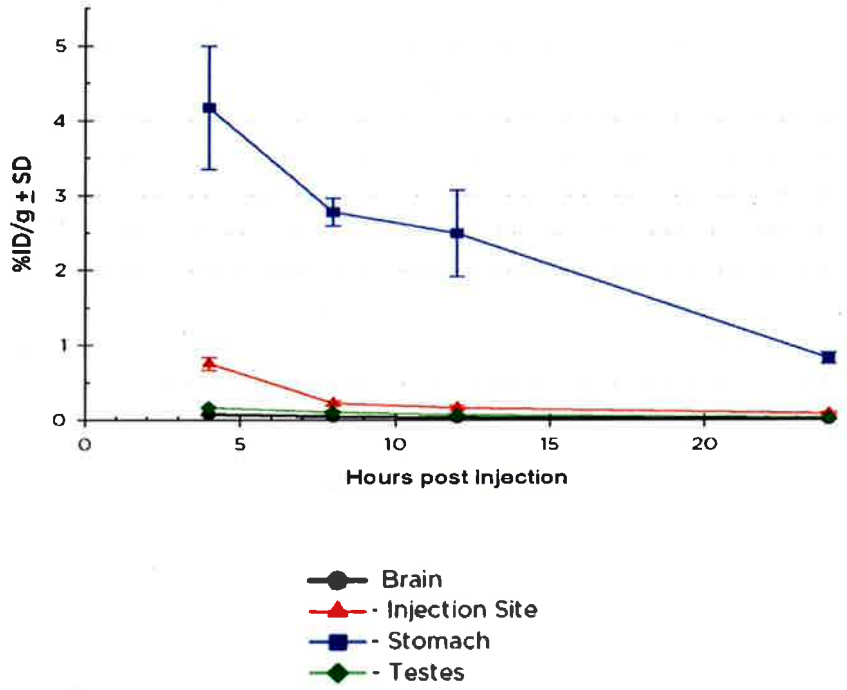
a) apparent clearance (CL/F) and volume of distribution (Vz/F) for animals in the cranial 90 µg/kg SC group.

図 2.6.4.4.3-2 グラム当たりの投与量に対するダイナミック PET%（IV）



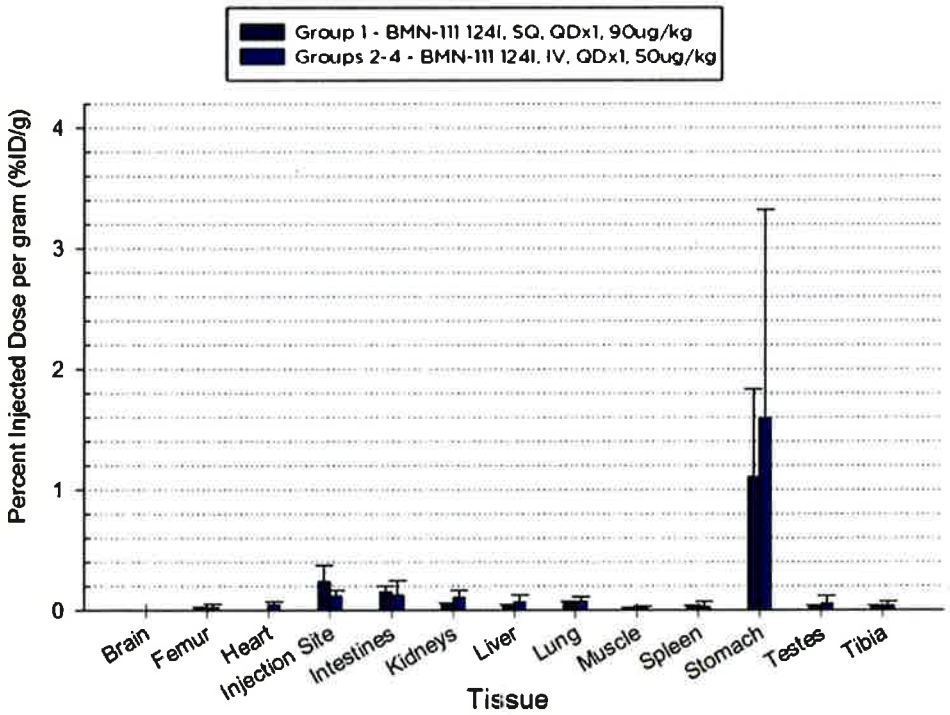
Mean±SD, n=9 Group 2-4

図 2.6.4.4.3-3 グラム当たりの投与量に対するスタティック PET%（SC）



Mean±SD, n=3 Group 1

図 2.6.4.4.3-4 Ex Vivo におけるグラム当たりの投与量に対する%



SQ, subcutaneous; QD, once a day; IV, intravenous
Mean±SD, n=3 Group 1, n=9 Group 2-4

2.6.4.4.4 ラットに SC 投与したときの ^{124}I-BMN 111 の生体内分布（試験報告書[BMN111-18-004]）

この非 GLP 試験の目的は、SD ラットに ^{124}I-BMN 111 を単回 SC 投与したときの生体内分布を評価することであった。本試験は報告書 BMN111-18-004 及び[表 2.6.5.5-4]に要約した。

雄性ラット 9 匹中 8 匹に、放射能投与量 500 μCi/kg に相当する目標投与量 90 μg/kg の ^{124}I-BMN 111 を SC 投与した。1 匹のラットは予定用量を投与されなかったため、データ解析から除外した。投与後、約 0.25、0.5 時間（ラット 2 匹のみ）及び 1 時間に、1 時点に 3 匹から採血し、遠心分離して血漿を調製した。解剖時に動物を潅流し、選択した組織を採取した。血液及び組織の放射能を測定し、そのカウント数を放射性同位元素崩壊に基づいて補正した。表 2.6.4.4.4-1 に放射能として測定した BMN 111 の血漿及び各種組織への体内分布を示す。^{124}I-BMN 111 平均値は 191 ng 当量であり、血漿中 ^{124}I-BMN 111 は 1 時間で最高値を示した。投与部位及び胃を除き、血漿中濃度は組織中濃度より高かった。

初回測定時（投与後 0.25 時間）に採取した全ての組織で被験物質関連放射能が検出され、投与部位を除き、投与後 0.5 又は 1 時間に最大となった。濃度（ng 当量 ^{124}I-BMN 111/g）は以下の濃度順で検出された：投与部位>腎臓>胃>肺>心臓>脾臓>小腸>肝臓。投与部位を除いて、組織：血漿中濃度比はおおむね 1 未満であり、オフターゲット組織と関連する被験物質関連放射能はほとんどないことが示された。標的組織、すなわち大腿骨及び脛骨は、投与後 0.5 又は 1 時間で妥当な濃度の最大値を示した。

^{124}I-BMN 111 の 90 μg/kg を SC 投与したとき、ECLA で測定した血漿中 BMN 111 濃度の平均値は、投与後 15 分で最も高く（5.97 ng/mL、SD=3.39 ng/mL）、平均 $t_{1/2}$ は 10.5 分で速やかに消失した。平均 AUC_{0-t} は 142 ng·min/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 147 ng·min/mL であった。

BMN 111 濃度と血漿中放射能とを比較すると、投与後 1 時間までで、血漿中で観察された放射能の平均 7%又はそれ以下が未変化体の BMN 111 であることが示された。

全般的に、^{124}I-BMN 111 の良好な生体内分布が、標的組織において妥当な濃度で観察された。放射性標識被験物質の血漿中推移は BMN 111 と類似しているため、観察されたデータは信頼性があると考えられた。

表 2.6.4.4.4-1 雄性 SD ラットに ^{124}I-BMN 111 を単回 SC 投与したときの血漿及び組織中放射能濃度の平均値（第 1 群：90 µg/kg）

Sample	ng Equivalents ^{124}I-BMN111/g				
	0.25 hours		0.5 hours	1 hour	
	Mean	SD	Average	Mean	SD
Plasma	101	33.4	140	191	1.34
Femur	27.9	8.07	48.9	49.0	7.01
Brain	11.1	1.60	19.6	18.5	1.25
Heart	45.8	12.4	65.4	61.0	8.29
Kidneys	202	63.0	259	112	10.2
Large intestine	26.4	4.06	34.7	37.0	5.11
Liver	34.6	4.18	51.8	39.8	9.90
Lungs	34.4	23.3	108	88.6	8.13
Muscle	25.4	6.35	41.1	42.5	4.94
Injection site	2740	2540	1120	1470	1010
Small intestine	25.3	3.51	41.6	54.5	14.7
Spleen	38.4	7.63	60.4	47.2	11.2
Stomach	35.8	14.1	98.8	236	91.1
Testicles	11.3	2.92	25.9	35.1	2.48
Tibia	27.7	8.38	45.8	45.9	4.17

SD, standard deviation
n=3 at each timepoint

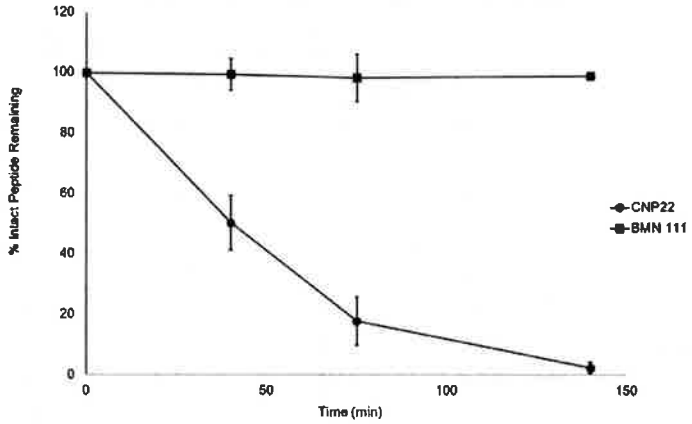
2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vitro* における組換えヒト NEP に対する BMN 111 の耐性評価（試験報告書 [BMN111-10-109]）

この非 GLP 試験の目的は、*in vitro* 試験において精製組換えヒト中性エンドペプチダーゼ（NEP）を用いた NEP に対する BMN 111 の耐性を評価することであった。NEP を介した代謝はナトリウム利尿ペプチドの 2 つの主要な CL 機構の 1 つであり、NPR-C を介した CL がこれらペプチドの短い $t_{1/2}$ の原因である。BMN 111 は、CNP22（内因性 CNP）よりも長い *in vivo* での $t_{1/2}$ を達成するために NEP に耐性であるように設計されており、それにより成長板へのより多くの BMN 111 デリバリーが可能になっている。本試験は報告書 BMN111-10-109 及び[表 2.6.5.10-1]に要約した。

BMN 111 をリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中の NEP と共に 37°C で 160 分間までインキュベーションした。代謝物を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により分離し、紫外（UV）及び質量分析検出器により測定した。CNP22 は NEP により代謝を受けやすいことが知られているため同じ条件で処理し対照として用いた。NEP 存在下で、BMN 111 は代謝されずに残存したが、CNP22 では時間依存的な消失が観察された（図 2.6.4.5.1-1）。

図 2.6.4.5.1-1 BMN 111 の NEP への耐性



CNP, C-type natriuretic peptide; NEP, neutral endopeptidase; PBS, phosphate-buffered saline
In vitro NEP resistance assay using purified recombinant human neutral endopeptidase in PBS buffer at 37°C. Plot shows the time-dependent disappearance of CNP22 in the presence of NEP, while BMN 111 remains intact throughout the incubation. n=2 per time point

BMN 111 は NEP による代謝に対して抵抗性を示した。さらに、この CNP アナログは、*in vitro* での細胞を用いた cGMP 測定（[BMN111-10-110]試験）において CNP22 と比較して完全な生物学的活性を保持していた。

2.6.4.5.2 NPR-B 及び NPR-C の標的遺伝子発現解析（試験報告[BMN111-16-024]）

この非 GLP 試験では、サル、マウス及びラット試料を用い NPR-B（NPR2）及び NPR-C（NPR3）遺伝子発現レベルを評価した。本試験は報告書 BMN111-16-024 及び[表 2.6.5.10-2]に要約した。

サル 45 匹（組織バンク由来）、マウス 64 匹（[BMN111-15-100]試験由来）及びラット 112 匹（[BMN111-15-076]試験由来）の組織試料について、RNA を解析した。半自動 TaqMan® （定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応）qRT-PCR を用いて総 RNA を解析し、サル、マウス、ラットの副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、精巣、白色脂肪（腸間膜）組織における標的遺伝子発現を評価した。結果は、以下のように各種内で比較した：無処置サルにおける雄対雌；WT 対 ACH マウス；雄ラットの 7 日齢対 21 日齢対 45 日齢対 12～13 週齢。

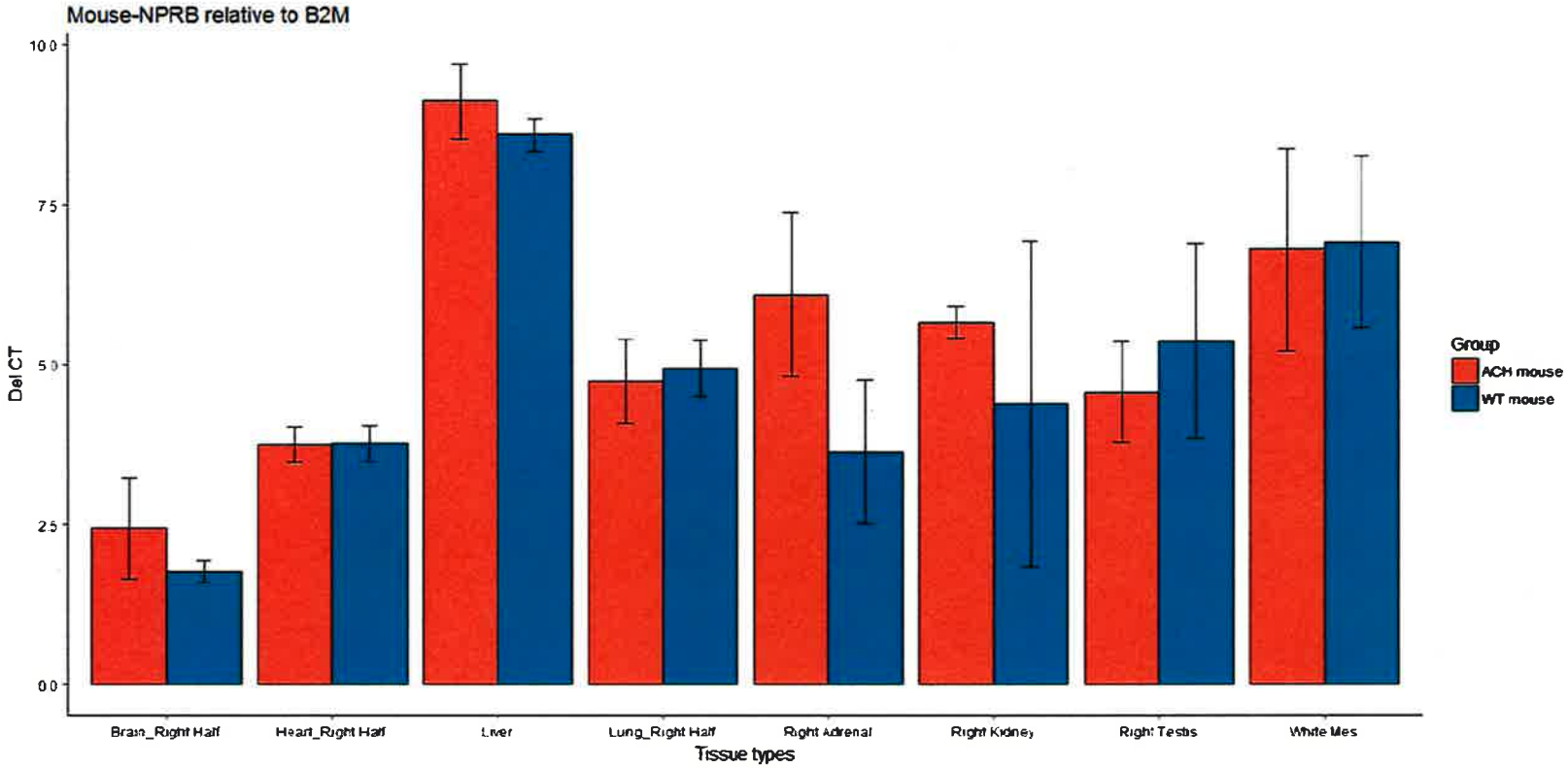
マウス、ラット、サルの NPR2 及び NPR3 遺伝子発現を図 2.6.4.5.2-1、図 2.6.4.5.2-2 及び図 2.6.4.5.2-3 に示す。

サルでは、複数の臓器において NPR2 の発現に雌雄間で統計学的な有意差は認められなかった。同様に、NPR3 発現については雌が雄よりも発現が高かった肺を除いて、性差は観察されなかった。マウスでは、NPR2 又は NPR3 のいずれも WT マウスと ACH マウスに発現の差は認められなかった。唯一の例外は、ACH マウスの右副腎で NPR2 発現が低下していたことであった。ラ

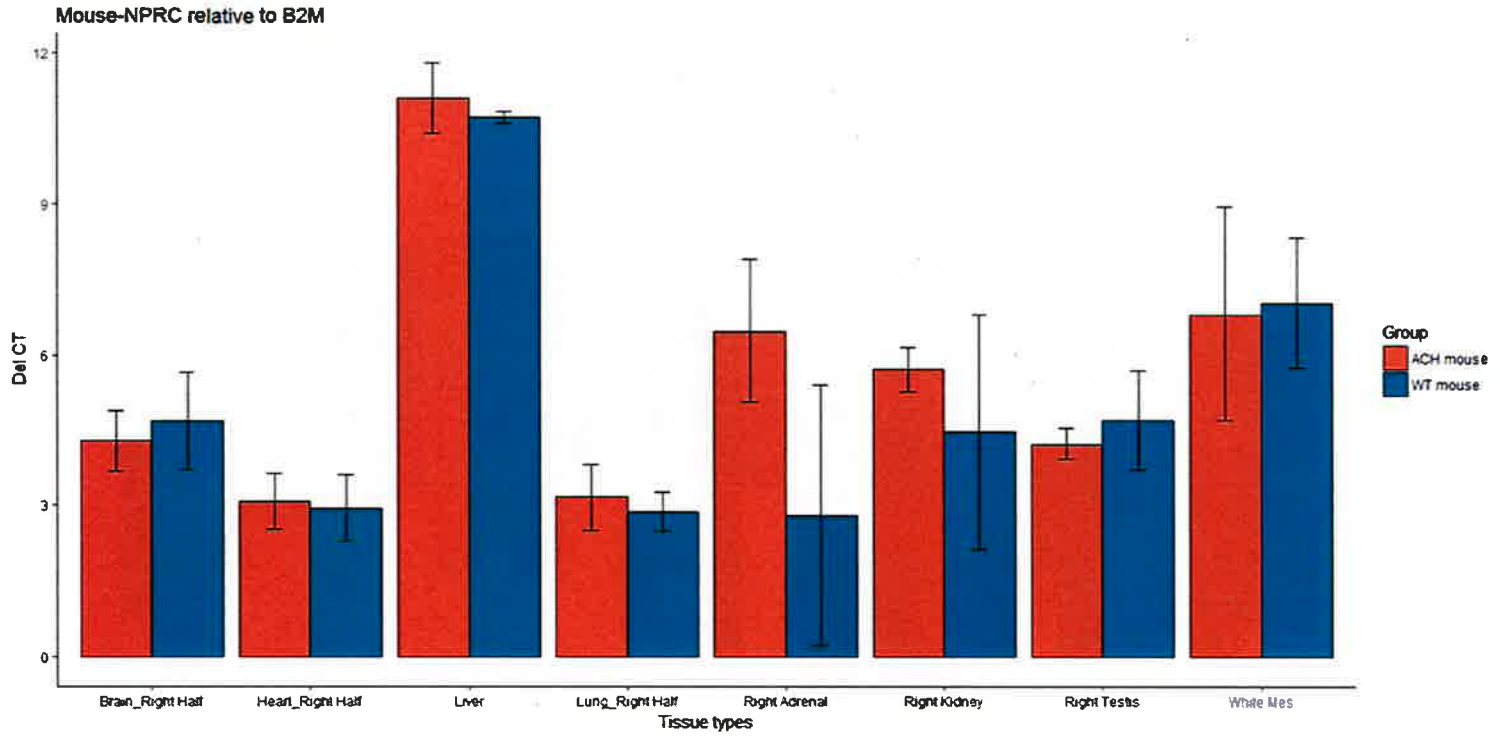
ットでは、NPR2 と NPR3 の両方の発現が、老齢の動物、特に副腎、腎臓、肝臓、心臓、肺で低下していることが示された。

全体として、これらのデータは、BMN 111 の標的受容体遺伝子（NPR2）と CL 受容体遺伝子（NPR3）の発現が、雄と雌のサル及び WT マウスと ACH マウスの間で同程度であり、老齢ラットで発現が低下する可能性を示唆している。

図 2.6.4.5.2-1 WT マウスと ACH マウスにおける NPR2 及び NPR3 遺伝子発現

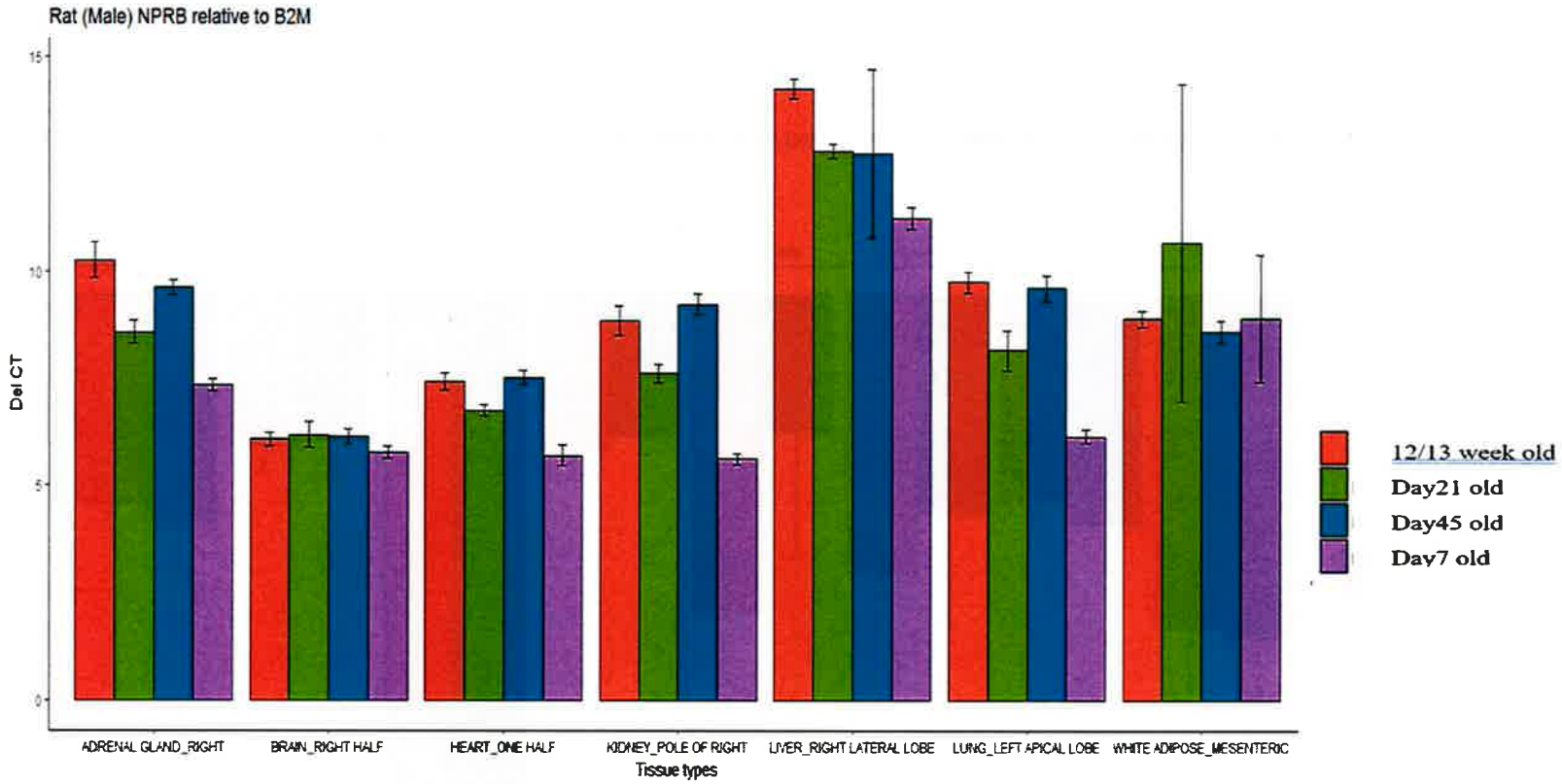


ACH. achondroplasia; B2M. beta-2-microglobulin gene, used as a house keeping gene; Del CT. delta cycle threshold; NPRB. natriuretic peptide receptor 2, gene of interest; WT. wild type
Mean±SD, n=64

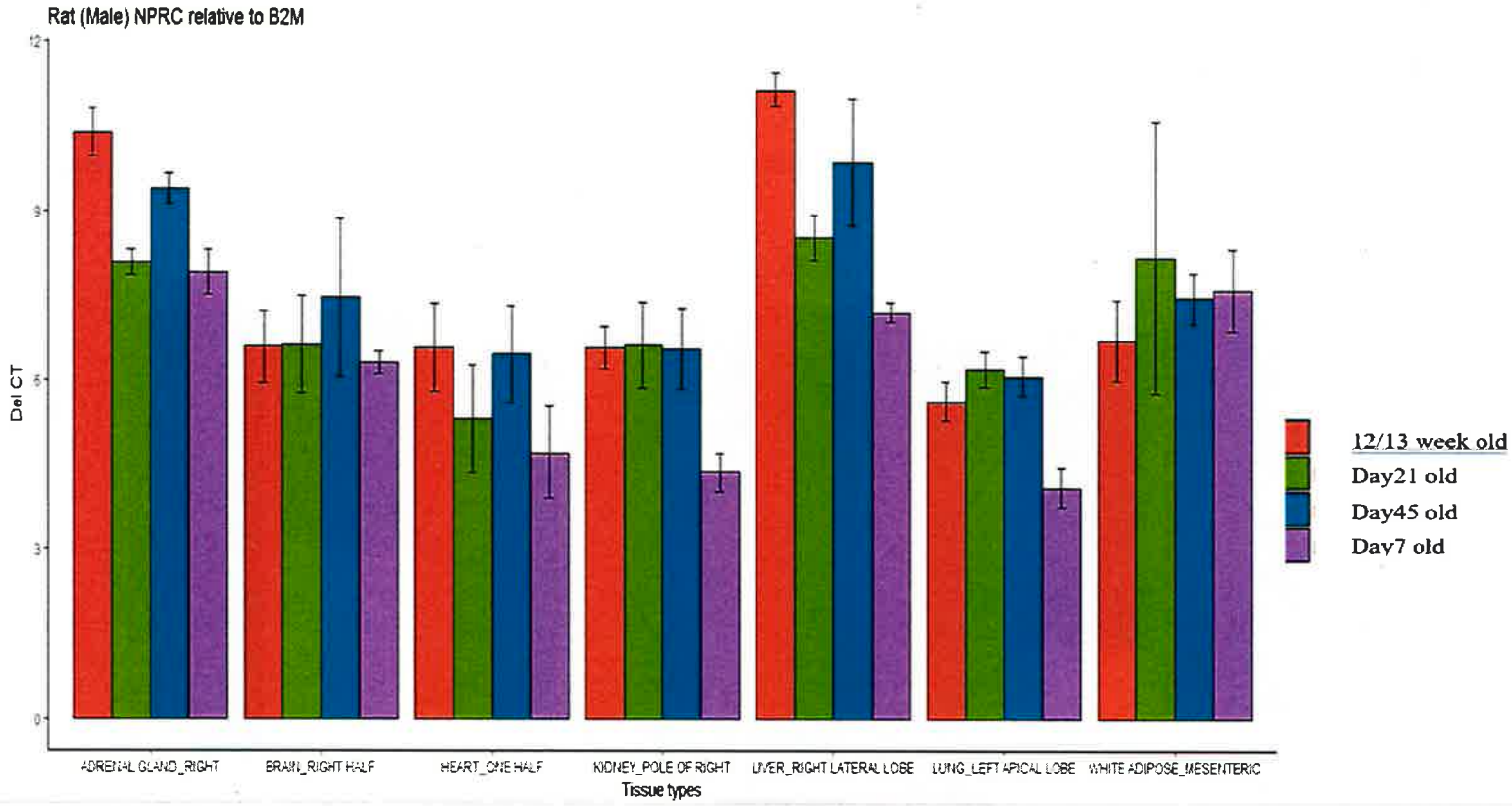


ACH, achondroplasia; B2M, beta-2-microglobulin gene, used as a house keeping gene; Del CT, delta cycle threshold; NPRC, natriuretic peptide receptor 3, gene of interest; WT, wild type
Mean±SD, n=64

図 2.6.4.5.2-2 若齢並びに老齢ラットにおける NPR2 及び NPR3 遺伝子発現

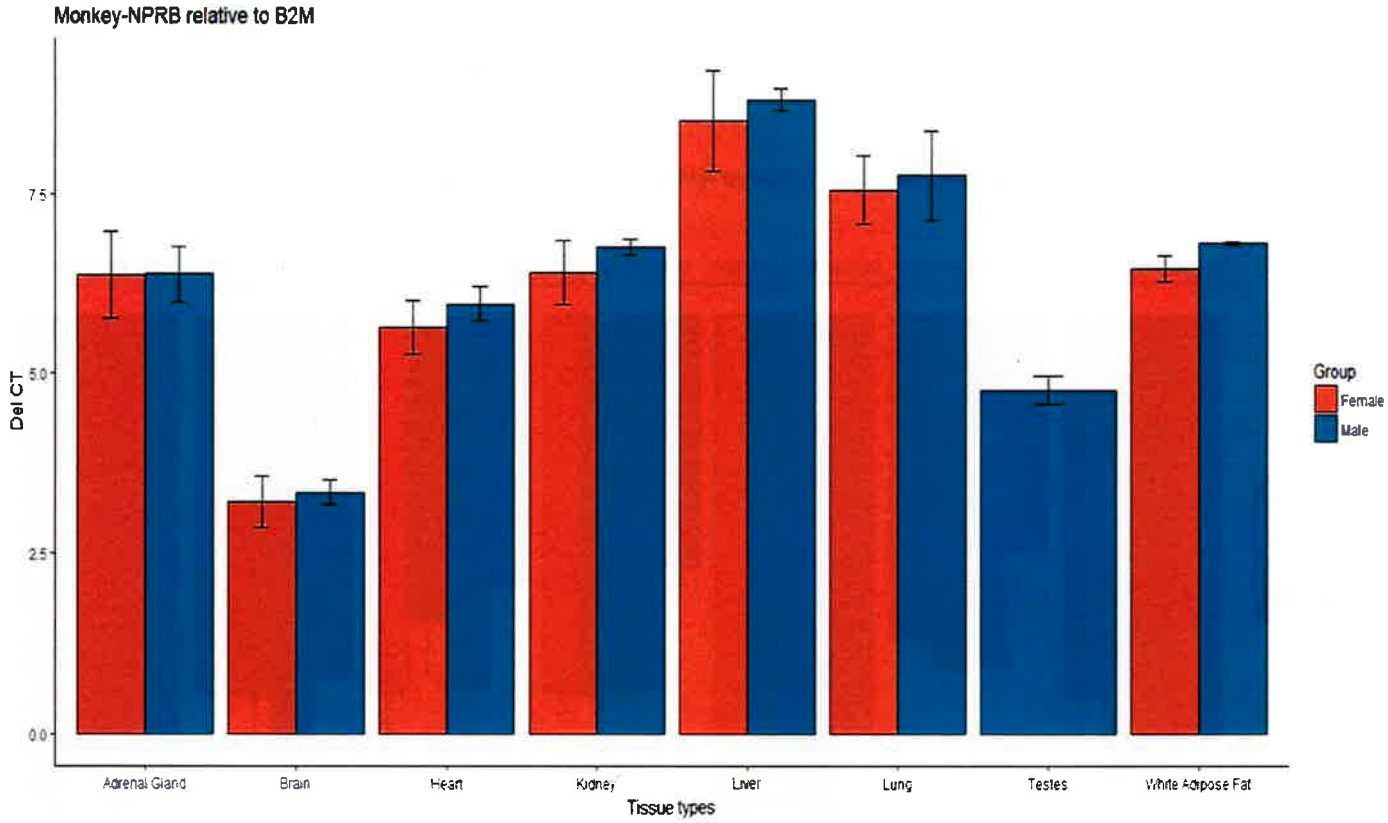


B2M, beta-2-microglobulin gene, used as a house keeping gene; Del CT, delta cycle threshold; NPRB, natriuretic peptide receptor 2, gene of interest
Mean±SD, n=112

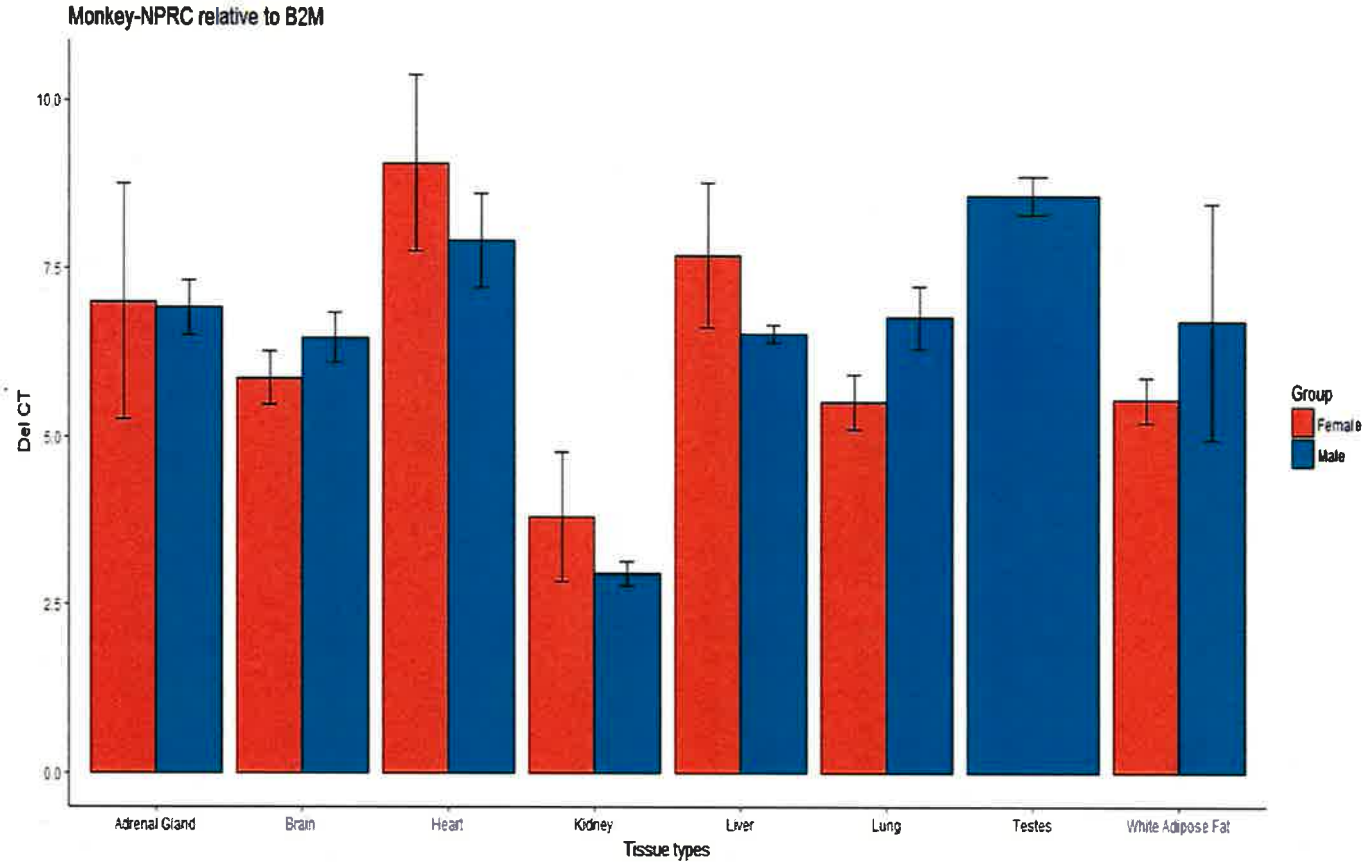


B2M, beta-2-microglobulin gene, used as a house keeping gene; Del CT, delta cycle threshold; NPRC, natriuretic peptide receptor 3, gene of interest
Mean±SD, n=112

図 2.6.4.5.2-3 雌雄サルにおける NPR2 及び NPR3 遺伝子発現



B2M, beta-2-microglobulin gene, used as a house keeping gene; Del CT, delta cycle threshold; NPRB, natriuretic peptide receptor 2, gene of interest
Mean±SD, n=45



B2M, beta-2-microglobulin gene, used as a house keeping gene; Del CT, delta cycle threshold; NPRB, natriuretic peptide receptor 2, gene of interest
Mean±SD, n=45

2.6.4.6 排泄

ペプチドである BMN 111 は、体内循環又は細胞内で NPR-C への結合に続いてプロテアーゼにより異化され、小さなペプチド断片及びアミノ酸に分解されると予想される。したがって、排泄を明らかにするための従来の試験は実施しなかった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

BMN 111 の薬物間相互作用（DDI）の可能性を評価するために、ヒト生体試料を用いた *in vitro* DDI 試験を実施した。詳細な結果は CTD [5.3.2.2]に記載する。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の PK 試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

マウス、ラット、サル及びウサギに BMN 111 を SC 投与し、非臨床 PK を検討した。PK 試験は、単回投与 7 試験及び反復投与 11 試験を含む毒性試験と共に実施した。さらに、BMN 111 の分布を検討するために、げっ歯類を用いた 4 試験（マウス及びラットで各 2 試験）を実施した。BMN 111 の代謝安定性を検討するため、2 試験を実施した。ラット、ウサギ、サル及びヒトにおける曝露量並びに投与量に基づく安全性係数を表 2.6.4.9-1 に示す。

幼若（21～29 日齢）の雌雄の WT 及び ACH マウスに BMN 111 の 280 及び 600 µg/kg を単回 SC 投与し BMN 111 の PK に及ぼす病態の影響を評価した（[BMN111-15-100]）。両遺伝子型で T_{max} は 5 分又は 15 分、$t_{1/2}$ は 14.8～17.4 分であった。BMN 111 への曝露は両遺伝子型で同様であり、投与量増加と共に増加した。まとめると、BMN 111 を SC 投与したとき ACH フェノタイプは WT と同様の曝露及び動態を示した。

ラット単回投与毒性試験及び TK 試験（[BMN111-11-015]）では、BMN 111 の 80 µg/kg を SC 投与したとき $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に性差は認められなかった。240 及び 800 µg/kg を SC 投与したとき、雄の $AUC_{0\text{-}t}$ は雌の 2 倍以上であり、一方、C_{max} は、雌雄で同程度であった。SC 投与後 15 分以内に C_{max} に達した。80～800 µg/kg を SC 投与したとき平均 C_{max} と $AUC_{0\text{-}t}$ はほぼ投与量に比例した。平均 $t_{1/2}$ は、SC 投与で 19～23 分、IV 投与で 8～19 分であった。SC 投与したときの BMN 111 のバイオアベイラビリティは約 5～7%であった。

ラットに BMN 111 の 30 及び 300 µg/kg を単回 SC 投与した中枢神経系（CNS）に対する安全性薬理試験及び TK 試験（[BMN111-11-021]）において、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に性差は認められなかった。100 µg/kg を SC 投与したとき、雄の $AUC_{0\text{-}t}$ と C_{max} は雌より 2 倍以上大きかった。SC 投与後 15 分以内で C_{max} に達し、平均 $t_{1/2}$ は 11～15 分であった。30～300µg/kg を SC 投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の平均値は、おおよそ投与量に比例した。

様々な週齢のラットに単回投与した PK 試験（[BMN111-15-076]）では、BMN 111 の同じ投与量に対する血漿における曝露量は、7 日齢から 13 週齢のラットにおいて概して年齢と共に増加した。13 週齢ラットにおける $AUC_{0\text{-}t}$ は、7 日齢動物と比較して約 13 倍大きく、21 日齢動物と比較して 3～4 倍大きく、45 日齢動物と比較して 2～3 倍大きかった。C_{max} は、12～13 週齢の動物

では 7 日齢の動物と比較して約 4 倍高く、21 日齢及び 45 日齢の動物と比較して約 2 倍高かった。高齢の動物で曝露量が大きいのは、総クリアランスは、年齢及び動物の体重によって顕著に変動しないにもかかわらず、投与量が体重に基づいているためと考えられる。

サル単回投与毒性試験及び TK 試験（[BMN111-11-006]）では、BMN 111 の 200 µg/kg を SC 投与したとき、AUC_{0-t} 及び C_{max} に性差は認められなかった。20 及び 60 µg/kg を SC 投与したとき、雌の平均 AUC_{0-t} は雄の 2 倍以上であった。SC 投与後 5 分で C_{max} に達した。平均 C_{max} は、雌の C_{max} が雄の 2 倍以上であった 20 µg/kg の SC 投与を除き、SC と IV 両投与において、雌雄で類似していた。平均 $t_{1/2}$ は、SC 投与では 12～19 分、IV 投与では 9～22 分であった。SC 投与後の BMN 111 のバイオアベイラビリティは約 1～11%であり、一般に投与量増加と共に増加した。平均 C_{max} 及び AUC_{0-t} は、2～20 µg/kg の IV 投与ではおおよそ投与量比例性を示し、20～200 µg/kg の SC 投与では投与量比例性を上回った増加を示した。

ラット反復投与毒性試験及び TK 試験（[BMN111-11-029]、[BMN111-11-036]）では、一般に雄の BMN 111 の曝露量は雌と比較して高かった。SC 投与後、BMN 111 は速やかに吸収され、T_{max} は 5～30 分の範囲であり、その後、$t_{1/2}$ は、試験した投与量及び投与日を通じてでほぼ 15～60 分の範囲であった。血漿中曝露量、特に AUC_{0-t} は投与量比を上回る増加を示した。さらに、同じ投与量では、反復投与時の血漿中曝露量が高かった（3～10 倍）。投与間隔と比較して $t_{1/2}$ が比較的短く、全ての投与日の投与前値が BLQ であったことから、反復投与後の曝露量の上昇は、蓄積性による可能性は低いと考えられる。

サル反復投与毒性試験及び TK 試験（[BMN111-11-019]、[BMN111-11-035]及び[BMN111-11-043]）では、性差は認められなかった。SC 投与後、BMN 111 は迅速に吸収され T_{max} の中央値は 5～45 分であり、その後平均 $t_{1/2}$ がほぼ 1 時間未満で速やかに消失した。血漿での C_{max} 及び AUC_{0-t} は、雌雄ともおおむね投与量比例性を上回る増加を示した。サルにおける C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与初日と比較して反復投与後におおむね高く、AR は 1.2～4 でありラットよりも低かった。BMN 111 の $t_{1/2}$ が比較的短く、反復投与の投与前における多数の濃度値が BLQ（250 pg/mL）未満であったことを考慮すると、反復投与後の曝露量の増加は蓄積による可能性は低いと考えられる。反復投与後のサルの曝露量の中等度の増加は、ラットの試験（[BMN111-15-076]）で示されているように、サルの体重が増加し BMN 111 の総投与量が増加した結果である可能性が高いと考えられる。

発生・生殖毒性試験を、ラット（[BMN111-14-060]、[BMN111-14-061]及び[BMN111-18-103]）及びウサギ（[BMN111-14-055]、[BMN111-14-081]）を用いて実施し、母動物及び胎児における TK 解析で以下の結果が得られた。(a) 妊娠による BMN 111 の PK の変化が認められた。CL は妊娠前から妊娠期間中にかけて減少した。分布容積と CL は共に GD 6 から GD 17 にかけて減少した。(b) 測定可能なレベルであったが、同時間の母体試料より数百分の 1 の BMN 111 がいくつかのプール胎児試料で測定された。(c) BMN 111 濃度は乳汁中において投与量依存的に観察されたが、母体血漿中濃度の 5%未満であった。(d) BMN 111 は、妊娠期間中に BMN 111 を投与された母親から生まれた仔から出産後 1 日目と 14 日目に採取された試料で BLQ であった。全体として、BMN 111 の胎児及び新生児への曝露はごくわずかであった。

WT マウスを用いて実施された 2 つの生体内分布試験（[BMN111-11-002]、[BMN111-11-003]）では、おそらく BMN 111 が BBB を通過しないために cGMP 産生が測定されなかった脳を除き、BMN 111 の SC 投与により、NPR-B 発現組織における NPR-B 下流シグナル伝達（cGMP）が一過性に活性化されることが示された。

ラットを用いた 2 つの放射能標識した BMN 111 試験（[BMN111-17-027]、[BMN111-18-004]）で、BMN 111 の分布は主に末梢であり、ほとんどの放射能が投与部位、血漿循環、及び多く曝露した臓器に残留していたことが示された。標的組織への適切な分布が観察された。脳への分布は採取した組織の中で最も少なく、BBB を通過する BMN 111 が限られていることを示唆している。これらの所見は、CNS に対する安全性薬理試験において薬理活性が認められなかったことと一致している。8 日間の反復投与後、成長板における NPR-B 脱感作のエビデンスはなかった。

単回及び反復投与試験を通じて BMN 111 の曝露量の増加は概して、投与量の増加を上回る増加を示した。高用量では、投与部位における CL の飽和がバイオアベイラビリティの上昇につながり、その結果曝露量が投与量比例性を上回って増加する可能性がある。BMN 111 の SC 投与部位の組織は、脂肪細胞で構成されている。BMN 111 と同様に内因性 CNP の既知の CL 受容体である NPR-C の発現を、マウス、ラット及びサルの様々な組織を用いた試験（[BMN111-16-024]）で検討した。本試験で、脂肪組織が最も豊富な NPR-C 発現組織の 1 つであることが確認された。本試験でも、サルの複数の組織における NPR-C 発現に性差がないことが報告されており、このことからサルの曝露量に性差がないことが裏付けられた。

ラット及びサルを用いた 1 日 1 回の反復投与試験において、反復投与による BMN 111 曝露量の増加は、ラットの試験（[BMN111-15-076]）で述べたように、動物の体重が増加したために BMN 111 の総投与量が増加した結果である可能性が高いと考える。加えて、遺伝子解析発現の試験（[BMN111-16-024]）で示されているように、より老齢の動物における NPR-C の発現の変化など、さらなる機序が関与している可能性がある。この試験では、NPR-C の mRNA 発現低下が老齢ラットで観察された。*In vitro* 代謝試験で BMN 111 が NEP を介したタンパク質分解に対して抵抗性を示すことが示されたため（[BMN111-10-109]）、NEP の発現変化は検討しなかった。

BMN 111 の $t_{1/2}$ が比較的短く、反復投与の投与前における多数の濃度値が BLQ 未満であったことを考慮すると、反復投与後の曝露量の増加は蓄積による可能性は低いと考えられる。また、ADA 産生による可能性も低い。サルを用いた 28 日間反復投与 TK 試験ではほぼ全ての抗体反応が陰性であったが、サルを用いたより長期間（26 週間及び 44 週間）の試験では、通常 12 週目までに ADA の存在が確認された。ADA 発現率は試験期間と共に上昇した（28 日後 0%から 12～24 週後約 50%、44 週後約 100%）。同様に、ラットでは、発現率は投与 182 日目で約 60%であった。高い発現率にもかかわらず、発現率／力価と BMN 111 の血漿での曝露量との間に直接的な相関はみられなかった。また、サル 28 日間反復投与 TK 試験において、ADA 非存在下で曝露量が増加したことは、BMN 111 の PK に年齢依存性変化を含む他の機序が存在していることを示唆している。

以上をまとめると、ラット及びサルにおける単回及び反復投与 TK 試験の結果から、BMN 111 の SC 投与後の吸収は速やかであった。SC 投与による絶対的バイオアベイラビリティは低かったが、十分な全身曝露量と標的組織分布が得られた。$t_{1/2}$ は通常 30 分（9～126 分の範囲）未満であった。一貫した性差は認められなかった。毎日の反復投与では、血漿中の曝露量増加が認められた。これらは、反復投与試験の過程で動物の体重が増加することによって総 BMN 111 投与量が増加したことに起因している可能性が高いと考えられる。BMN 111 の体内分布は、主として末梢に分布し、ほとんどの BMN 111 は投与部位、血漿循環、及び多く曝露した臓器に残留していた。活性 BMN 111 の標的組織への生体内分布がみられた。脳への生体内分布は採取した組織の中で最も少なく、BBB を通過する BMN 111 が限られていることを示唆している。

表 2.6.4.9-1 曝露及び安全係数

Species (Study No.)	Dose level (µg/kg) and Duration	NOAEL Dose (µg/kg) [a]	HED (µg/kg) [b]	Mean AUC_{0-t} (ng·min/mL)	Mean C_{max} (ng/mL)	Exposure-based safety factor [c]		Dose-based safety factor [d]
						AUC_{0-t}	C_{max}	
Rat ([BMN111-14-061])	0, 90, 270, 540 Daily, GD 6-17	540	111	3950	64.5	14	11	7.4
Rat ([BMN111-11-029])	0, 50, 150, 500 Daily, 28 days, 7 day recovery	150	31	2230	55.0	7.7	9.5	2.1
Rat ([BMN111-14-060])	0, 90, 270, 540 Males: Daily, from 28 days pre-cohabitation to confirmation of mating; Females: Daily, 15 days pre- cohabitation to GD 7	540	111	3000	45.0	10	7.8	7.4
Rat ([BMN111-18-103])	0, 90, 270, 540 Daily, GD 6 to LD 20	540	111	n/a	28.2 [e]	n/a	4.9	7.4
Rat ([BMN111-11-036])	0, 50, 150, 500 Daily, 26 weeks, 28 day recovery	50	10	614	18.3	2.1	3.2	0.7
Rat ([BMN111-11-052])	0, 10, 30, 90 Daily, 26 weeks, 6 week recovery	10	2	16.5	0.6	0.1	0.1	0.1
Rabbit ([BMN111-14-081])	0, 45, 135, 240 Daily, GD 7-20	240	112	58,000	379	200	65	7.5
Monkey ([BMN111-11-019])	0, 20, 90, 300 Daily, 28 days, 7 day recovery	300	132	4778	90.2	16	16	8.8
Monkey ([BMN111-11-035])	0, 20, 90, 300 Daily, 26 weeks, 28 day recovery	90	40	1030	19.8	3.6	3.4	2.6
Monkey ([BMN111-11-043])	0, 25, 75, 250 Daily, 44 weeks, 13 week recovery	25	12	n/a	1.17	n/a	0.2	0.8

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration; n/a, not available; GD, gestation day; LD, lactation day; NOAEL, no observed adverse effect level

a) For NOAEL values, refer to Table 2.6.6.1.2 of M2.6.6

b) Human Equivalent Dose (HED) was estimated using the equation: HED = animal NOAEL dose × (animal body weight/human body weight)$^{0.33}$ where rat, rabbit, juvenile monkey, adult monkey, and human (pediatric ACH patients) body weights are 0.25, 3.0, 2.5, 3.5, and 30 kg, respectively.

c) Exposure-based safety factor was calculated as $AUC_{0\text{-}t,\ animal}/AUC_{0\text{-}t,\ human}$ and $C_{max,\ animal}/C_{max,\ human}$; $AUC_{0\text{-}t}$ (290 ng·min/mL) and C_{max} (5.8 ng/mL) values at 15 µg/day in humans (pediatric ACH patients) are from Study BMN111-301 Week 52.
d) Dose-based safety factor was calculated as $HED_{animal}/Dose_{human}$.
e) Concentration at 30 minutes post dose

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

ボックスゾゴ®皮下注用 0.4mg
ボックスゾゴ®皮下注用 0.56mg
ボックスゾゴ®皮下注用 1.2mg

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5　薬物動態試験概要表

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 6
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 23
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 58
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 65
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 65
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 65
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 65
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 66
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 73
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 73
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 73
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 73
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 73
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 73

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

表 2.6.5.1-1 薬物動態試験一覧

Test Article: BMN 111

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study/Report Number	Study Summaries	Location in CTD
Absorption: single dose	Mouse, FGFR3^{ACH} FVB Mouse, wild type FVB	SC	[redacted]	[BMN111-15-100]	2.6.5.3-1	4.2.2.2
	Rat/Sprague Dawley	SC and IV injection	[redacted]	[BMN111-11-015][a]	2.6.5.3-2	4.2.3.1
	Rat/Sprague Dawley	SC injection	[redacted]	[BMN111-11-021][a]	2.6.5.3-3	4.2.1.3
	Rat/Sprague Dawley	SC injection	[redacted]	[BMN111-15-072]	2.6.5.3-4	4.2.2.2
	Rat/Sprague Dawley	SC injection	[redacted]	[BMN111-15-076]	2.6.5.3-5	4.2.2.2
	Rat/Sprague Dawley	SC and IM injection	[redacted]	[BMN111-17-048]	2.6.5.3-6	4.2.2.2
	Monkey/cynomolgus	IV and SC injection	[redacted]	[BMN111-11-006][a]	2.6.5.3-7	4.2.3.1
Absorption: repeat dose	Rat/Sprague Dawley	SC injection	[redacted]	[BMN111-14-061][a]	2.6.5.4-1	4.2.3.5.2
	Rat/Sprague Dawley	SC injection	[redacted]	[BMN111-11-029][a]	2.6.5.4-2	4.2.3.2
	Rat/Sprague Dawley	SC injection	[redacted]	[BMN111-14-060][a]	2.6.5.4-3	4.2.3.5.1
	Rat/Sprague Dawley	SC injection	[redacted]	[BMN111-18-103][a]	2.6.5.4-4	4.2.3.5.3
	Rat/Sprague Dawley	SC injection	[redacted]	[BMN111-11-036][a]	2.6.5.4-5	4.2.3.2
	Rat/Sprague Dawley	SC injection	[redacted]	[BMN111-11-052][a]	2.6.5.4-6	4.2.3.2
	Rabbit/New Zealand White [Hra:(NZW)SPF]	SC injection	[redacted]	[BMN111-14-055]	2.6.5.4-7	4.2.3.5.2
	Rabbit/New Zealand White [Hra:(NZW)SPF]	SC injection	[redacted]	[BMN111-14-081][a]	2.6.5.4-8	4.2.3.5.2

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study/Report Number	Study Summaries	Location in CTD
	Monkey/cynomolgus	SC injection	[redacted]	[BMN111-11-019][a]	2.6.5.4-9	4.2.3.2
	Monkey/cynomolgus	SC injection	[redacted]	[BMN111-11-035][a]	2.6.5.4-10	4.2.3.2
	Monkey/cynomolgus	SC injection	[redacted]	[BMN111-11-043][a]	2.6.5.4-11	4.2.3.2
Distribution	Wild Type Mouse/ CD-1[b]	SC injection (single dose)	Pilot Study: [redacted] Main Study: [redacted]	[BMN111-11-002]	2.6.5.5-1	4.2.2.3
	Wild Type Mouse/ CD-1[b]	SC injection (repeat dose)	[redacted]	[BMN111-11-003]	2.6.5.5-2	4.2.2.3
	Rat/Sprague Dawley	IV and SCinjection	[redacted]	[BMN111-17-027]	2.6.5.5-3	4.2.2.3
	Rat/Sprague Dawley	SC injection	[redacted]	[BMN111-18-004]	2.6.5.5-4	4.2.2.3
Metabolism	Recombinant Human NEP	*In vitro*	BioMarin Pharmaceutical Inc. (Novato, CA)	[BMN111-10-109]	2.6.5.10-1	4.2.2.4
	Mouse, Rat, Monkey	NA	[redacted]	[BMN111-16-024]	2.6.5.10-2	4.2.2.4

IM, intramuscular; IV, intravenous; NA, not applicable; NEP, neutral endopeptidase; SC, subcutaneous; SPF, specific pathogen-free

a) Study was conducted in accordance with the United States Food and Drug Administration Good Laboratory Practice Regulations, Title 21 of the United States Code of Federal Regulations Part 58; Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare Good Laboratory Practice Standards Ordinance No. 21; Organisation for Economic Co-operation and Development Principles of Good Laboratory Practice, ENV/MC/CHEM(98)17.

b) Males only.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2-1 バリデーションした分析法

Test Article: BMN 111

Type of Study	Test System	Test Substance	Study Number
Measurement of BMN 111 in mouse K_2EDTA plasma	Mouse	Plasma	[BAS-GR-15-039]
Method validation for tissue NPR-B (NPR2) and NPR-C (NPR3) cross-species expression	Mouse/Rat/Monkey	Tissue	[BMN111-17-051]
BMN 111 in rat K_2EDTA plasma using an ELISA[a]	Rat	Plasma	[BMN111-10-102]
Total binding Abs in rat serum using a bridging ECLA[a]	Rat	Serum	[BMN111-10-104]
Validation of MSD® ECL for anti-BMN 111 total Abs in rat serum[a]	Rat	Serum	[TNJR15-014]
Quantitative measurement of BMN 111 in rat K_2EDTA plasma by ECLA[a]	Rat	Plasma	[BMN111-14-063]
Semi-quantitative measurement of BMN 111 in rat milk by ECLA[a]	Rat	Milk	[BMN111-18-106]
Validation of MSD® ECL for anti-BMN 111 total Abs in rabbit serum[a]	Rabbit	Serum	[TNJR15-013]
Validation of ECL for anti-BMN 111 Abs in rabbit serum, Addendum 2[a]	Rabbit	Serum	[8379-472]
Quantitative measurement of BMN 111 in rabbit K_2EDTA plasma by ECLA[a]	Rabbit	Plasma	[BMN111-14-059]
BMN 111 in monkey K_2EDTA plasma using an ELISA[a]	Monkey	Plasma	[BMN111-10-103]
Total binding Abs in monkey serum using a bridging ECLA[a]	Monkey	Serum	[BMN111-10-105]
Detection of BMN 111 in monkey K_2EDTA plasma by ligand binding assay[a]	Monkey	Plasma	[BMN111-13-005]

Abs, antibodies; ECL, electrochemiluminescence; ECLA, electrochemiluminescence immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; K_2EDTA, dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; NPR, natriuretic peptide receptor; MSD, Meso Scale Discovery

a) GLP validation studies were compliant with FDA United States Code of Federal Regulations, Title 21, Part 58: Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Study.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

表 2.6.5.3-1 幼若 FGFR3^{ACH} 及び野生型マウスに BMN 111 を皮下投与したときの薬物動態試験（BMN111-15-100）

Species/Strain	Mouse, FGFR3^{ACH} and Wild Type FVB
Number of Animals/Gender (M/F)	84M/84F Wild Type; 84M/72F FGFR3^{ACH}
Age	PND 21 through 29
Vehicle/Formulation	5 mmol/L citrate, 5.8% trehalose dihydrate, 1.5% mannitol, 0.727g/L methionine, 0.005% (w/v) polysorbate 80, pH 5.5
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose (µg/kg)	280 or 600
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	0 (pre-dose), 5, 15, 30, 60, 90, 120 min post-dose (4 or 8/sex/group/timepoint)
Analyte	BMN 111
Assay	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLA)

Summary of Pharmacokinetic Parameters in Juvenile Wild Type and FGFR3^{ACH} FVB Mouse Plasma Following Dosing on Day 1						
Genotype	**Dose (µg/kg)**	**Gender**	**T_{max} (min)**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{max}/Dose (ng/mL/(µg/kg))**	**AUC_{0-t} (ng·min/mL)**
Wild Type FVB	280	Male	15	51.2	0.183	962
		Female	5	84.1	0.300	2190
	600	Male	15	84.2	0.140	2080
		Female	15	90.3	0.150	2430
FGFR3^{ACH} FVB	280	Male	15	35.4	0.127	799
		Female	5	77.7	0.277	1120
	600	Male	15	99.1	0.165	2700
		Female	15	54.9	0.0916	1480

ACH, achondroplasia; AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration; F, female; M, male; PND, postnatal day; T_{max}, time to reach maximum observed concentration

Summary of Pharmacokinetic Parameters in Juvenile Wild Type and FGFR3^{ACH} FVB Mouse Plasma Following Dosing on Day 1								
Genotype	**Dose (µg/kg)**	**Gender**	**AUC_{0-t}/Dose (ng·min/mL/(µg/kg))**	**AUC_{0-inf} (ng·min/mL)**	**Az (1/min)**	**$t_{1/2}$ (min)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**Vd/F (mL/kg)**
Wild Type FVB	280	Male	3.44	977[a]	0.0291[a]	23.8[a]	286[a]	9830[a]
		Female	7.81	NC	NC	NC	NC	NC
	600	Male	3.47	2090	0.0399	17.4	287	7190
		Female	4.04	2430	0.0463	15.0	247	5330
FGFR3^{ACH} FVB	280	Male	2.85	801	0.0432	16.0	349	8080
		Female	3.98	1130[a]	0.0441[a]	15.7[a]	249[a]	5640[a]
	600	Male	4.49	2700	0.0468	14.8	222	4740
		Female	2.47	1490	0.0477	14.5	403	8460

ACH, achondroplasia; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; NC, not calculated (less than three consecutive quantifiable concentrations excluding C_{max}); $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vd/F, apparent SC volume of distribution; Az, apparent terminal rate constant

a) Result considered as an outlier because R-squared is less than 0.800.

Dose Ratios in Juvenile Wild Type and FGFR3^{ACH} FVB Mouse Plasma Following Dosing on Day 1					
Dose Comparison	**Dose Ratio**	**Genotype**	**Gender**	**Ratio C_{max}**	**Ratio AUC_{0-t}**
600/280	2.14	Wild Type FVB	Male	1.65	2.16
			Female	1.07	1.11
		FGFR3^{ACH}FVB	Male	2.80	3.38
			Female	0.708	1.33

ACH, achondroplasia; AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration

Gender Ratios in Juvenile Wild Type and FGFR3^{ACH} FVB Mouse Plasma Following Dosing on Day 1				
Gender Comparison	**Genotype**	**Dose (µg/kg)**	**Ratio C_{max}**	**Ratio AUC_{0-t}**
Female/Male	Wild Type FVB	280	1.64	2.27
		600	1.07	1.17
	FGFR3^{ACH} FVB	280	2.19	1.40
		600	0.554	0.549

ACH, achondroplasia; AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration

PK Parameter Ratios in Juvenile Wild Type and FGFR3^{ACH} FVB Mouse Following Dosing on Day 1							
Genotype Comparison	**Dose (µg/kg)**	**Gender**	**Ratio C_{max}**	**Ratio AUC_{0-t}**	**Ratio $t_{1/2}$**	**Ratio CL/F**	**Ratio Vd/F**
ACH FVB/WT FVB	280	Male	0.693	0.830	NC	NC	NC
		Female	0.924	0.510	NC	NC	NC
	600	Male	1.18	1.30	0.852	0.773	0.659
		Female	0.609	0.610	0.971	1.64	1.59

ACH, achondroplasia; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; NC, not calculated; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vd/F, apparent SC volume of distribution; WT, wild type

表 2.6.5.3-2 BMN 111 の Sprague Dawley ラットにおける単回皮下／静脈内投与毒性及びトキシコキネティクス試験（BMN111-11-015）

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of Animals/Gender (M/F)	3M + 3F/group (vehicle); 9M + 9F/group (BMN 111)
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	0.005 mol/L citrate buffer solution (pH 5.5) in Sterile Water for Injection, USP containing 5.25% (w/v) sucrose, 1.5% (w/v) mannitol, 0.727 mg/mL methionine, and 0.005% (w/v) polysorbate 80
Method of Administration	Subcutaneous (SC) and intravenous (IV) bolus injection
Dose	SC: 0, 80, 240 and 800 µg/kg IV: 0, 15, 50 and 150 µg/kg
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	SC: pre-dose and 5, 15, 30, 60, 90, 120, and 180 minutes post-dose (3 animals/sex/group/timepoint) IV: pre-dose and 1, 5, 15, 30, 60, 120, and 180 minutes post-dose (3 animals/sex/group/timepoint)
Analyte	BMN 111
Assay	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Dose	**80 µg/kg**			**240 µg/kg**			**800 µg/kg**		
Route	**SC**			**SC**			**SC**		
PK Parameters	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	13,123	10,088	11,606	31,000	20,200	25,600	130,000	77,367	97,383
T_{max} (min)	5	5	5	5	5	5	15	5	15
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	347,429	233,862	290,646	1,244,475	548,683	903,084	6,367,250	2,453,883	4,273,957
$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	352,191	261,249	299,581	1,301,885	558,568	927,655	6,409,534	2,457,456	4,295,764
$t_{1/2}$ (min)	15.00	43.47	18.86	26.07	15.81	22.31	22.26	13.51	22.96
CL/F (mL/min/kg)	227	306	267	184	430	259	125	326	186
Vz/F (mL/kg)	4917	19205	7267	6932	9802	8328	4008	6345	6169
F (%)	NC	NC	4.92	NC	NC	5.09	NC	NC	7.23

Dose	15 µg/kg			50 µg/kg			150 µg/kg		
Route	IV			IV			IV		
PK Parameters	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	111,267	141,500	90,650	1,226,933	338,500	971,375	2,035,000	891,000	1,463,000
T_{max} (min)	1	5	1	1	1	1	1	1	1
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	831,876	1,337,850	1,107,962	5,159,736	2,093,033	3,900,716	16,695,267	8,388,142	12,541,704
$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	837,953	NC	1,110,586	5,167,926	2,162,665	3,904,585	16,705,101	8,392,638	12,548,736
$t_{1/2}$ (min)	8.78	NC	7.58	15.07	14.28	14.24	20.45	17.64	19.11
CL (mL/min/kg)	17.90	NC	13.51	9.68	23.12	12.81	8.98	17.87	11.95
Vz (mL/kg)	227	NC	148	210	476	263	265	455	330

Note: There were no measurable concentrations of BMN 111 in plasma samples obtained at 30 minutes post-dose from vehicle control animals.
PK parameters were derived from the mean concentration-time profile.

AUC, area under the concentration-time curve; CL, systemic clearance; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; F, female; IV, intravenous; M, male; NC, not calculated; SC, subcutaneous; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz, volume of distribution; Vz/F, apparent SC volume of distribution

表 2.6.5.3-3 ラットに BMN 111 を単回皮下投与したときの中枢神経系に対する安全性薬理試験（BMN111-11-021）

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of Animals/Gender (M/F)	3M + 3F/group (vehicle); 6M + 6F/group (BMN 111)
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	0.005 mol/L citrate buffer solution (pH 5.5) in Sterile Water for Injection, USP containing 5.25% (w/v) sucrose, 1.5% (w/v) mannitol, 0.727 mg/mL methionine, and 0.005% (w/v) polysorbate 80
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose	0, 30, 100 and 300 µg/kg
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 1, 5, 15, 30, 60, and 120 minutes post-dose (3 animals/sex/group/timepoint)
Analyte	BMN 111
Assay	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Dose	**30 µg/kg**			**100 µg/kg**			**300 µg/kg**		
Route	**SC**			**SC**			**SC**		
PK Parameters	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	4933	3697	4315	42,333	17,583	24,983	49,833	68,283	49,742
T_{max} (min)	5	5	5	15	1	15	5	1	1
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	80,658	91,627	97,118	885,917	244,233	565,075	1,355,533	1,394,546	1,471,240
$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	112,432	96,742	99,143	913,810	257,088	584,410	1,544,540	1,405,940	1,475,819
$t_{1/2}$ (min)	15.05	13.30	10.53	10.48	14.45	10.89	20.43	18.37	14.76
CL/F (mL/min/kg)	267	310	303	109	389	171	194	213	203
Vz/F (mL/kg)	5794	5949	4596	1654	8109	2688	5724	5654	4330

Note: There were no measurable concentrations of BMN 111 in plasma samples obtained pre-dose and at 1, 15 and 60 minutes post-dose from vehicle control animals.
PK parameters were derived from the mean concentration-time profile.

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; F, female; M, male; SC, subcutaneous; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

表 2.6.5.3-4 7 日齢ラットに BMN 111 を単回皮下投与した薬物動態予備試験（BMN111-15-072）

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of Animals/Gender (M/F)	21/F per group
Age	PND 7
Vehicle/Formulation	5 mmol/L citrate, 5.8% trehalose dihydrate, 1.5% mannitol, 0.727g/L methionine, 0.005% (w/v) polysorbate 80, pH 5.5
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose (µg/kg)	180 or 360
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 90, and 120 minutes post-dose (3/group/timepoint)
Analyte	BMN 111
Assay	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLA)

Collection time (minutes post-dose)	**Plasma Concentration (ng/mL)**					
	Mean		**SD**		**CV%**	
	(Group 1)	**(Group 2)**	**(Group 1)**	**(Group 2)**	**(Group 1)**	**(Group 2)**
0	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA
5	1.84	10.9	1.24	9.36	67.3	85.9
15	0.562	0.569	0.343	0.477	61.0	83.8
30	0.327	0.459	0.125	0.481	38.4	105
60	0.113	NA	0.00495	NA	4.40	NA
90	NA	0.115	NA	NA	NA	NA
120	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Note: Group 1, 180 µg/kg and Group 2, 360 µg/kg
CV, coefficient of variation; NA, not applicable; PND, postnatal day; SD, standard deviation

Absorption					
Group	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-t} (ng·min/mL)**	**Vz/F (mL/kg)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**$t_{1/2}$ (min)**
1	1.84	29.9	153,000	5450	19.4
2	10.9	110	144,000	3140	31.8

Note: Group 1, 180 µg/kg and Group 2, 360 µg/kg. PK parameters are derived from the mean concentration-time profile.
AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

表 2.6.5.3-5 週齢が異なるラットに BMN 111 を単回皮下投与した薬物動態試験（BMN111-15-076）

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of Animals/Gender (M/F)	21/F per group (3/each timepoint)
Age	7, 21, and 45 days and 13 weeks
Vehicle/Formulation	NA
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose (µg/kg)	360
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 90, and 120 minutes post-dose (3/sex/group/timepoint)
Analyte	BMN 111
Assay	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLA)

Absorption									
Group	**Age**	**Mean Body Weight (kg)**	**Mean Total Dose (µg/rat)**	**T_{max} (min)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-t} (ng·min/mL)**	**CL/F (mL/min/kg)**	**Total CL (mL/min)**	**$t_{1/2}$ (min)**
1	7 days old	0.0156	6.86	5.0	21.8	237	1520	23.6	15.9
2	21 days old	0.0477	19.1	5.0	44.6	839	429	20.5	14.7
3	45 days old	0.150	58.2	15.0	43.7	1260	285	42.8	10.1
4	13 weeks old	0.271	104	5.0	90.5	3210	111	30.2	15.4

Note: PK parameters are derived from the mean concentration-time profile.

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; T_{max}, time to reach maximum observed concentration

Collection time (minutes)	Group 1 (7 days old) Plasma Concentration (ng/mL)								
	Mean			SD			CV%		
	Male	Female	Male and Female	Male	Female	Male and Female	Male	Female	Male and Female
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NA
5	16.6	27.0	21.8	4.54	12.2	10.0	27.4	45.1	46.0
15	4.89	3.27	4.08	1.58	2.06	1.86	32.3	62.8	45.7
30	0.432	1.01	0.722	0.230	0.543	0.489	53.1	53.7	67.8
60	0.192	0.165	0.178	0.166	0.0384	0.109	86.7	23.3	61.1
90	0.00	0.0417	0.0208	0.00	0.0722	0.0510	NA	173	245
120	0.0377	0.00	0.0188	0.0652	0.00	0.0461	173	NA	245

CV, coefficient of variation; NA, not applicable; SD, standard deviation

Collection time (minutes)	Group 2 (21 Days old) Plasma Concentration (ng/mL)								
	Mean			SD			CV%		
	Male	Female	Male and Female	Male	Female	Male and Female	Male	Female	Male and Female
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NA
5	41.5	47.7	44.6	5.52	6.73	6.49	13.3	14.1	14.5
15	28.0	22.0	25.0	2.30	6.56	5.48	8.23	29.8	21.9
30	7.58	8.16	7.87	2.91	5.54	3.97	38.4	67.9	50.4
60	0.350	0.395	0.373	0.0645	0.0425	0.0547	18.4	10.8	14.7
90	0.129	0.139	0.134	0.0190	0.0468	0.0324	14.7	33.7	24.2
120	0.00	0.0443	0.0222	0.00	0.0768	0.0543	NA	173	245

CV, coefficient of variation; NA, not applicable; SD, standard deviation

Collection time (minutes)	Group 3 (45 Days old) Plasma Concentration (ng/mL)								
	Mean			SD			CV%		
	Male	Female	Male and Female	Male	Female	Male and Female	Male	Female	Male and Female
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NA
5	41.6	44.1	42.9	4.63	9.04	6.56	11.1	20.5	15.3
15	56.7	30.6	43.7	19.9	14.5	21.2	35.1	47.4	48.5
30	12.9	12.6	12.7	9.13	6.64	7.14	71.1	52.5	56.0
60	4.42	2.12	3.27	4.63	2.01	3.43	105	94.9	105
90	0.640	0.0993	0.370	0.622	0.0863	0.495	97.3	86.9	134
120	0.0487	0.0567	0.0527	0.0843	0.0981	0.0819	173	173	156

CV, coefficient of variation; NA, not applicable; SD, standard deviation

Collection time (minutes)	Group 4 (13 weeks old) Plasma Concentration (ng/mL)								
	Mean			SD			CV%		
	Male	Female	Male and Female	Male	Female	Male and Female	Male	Female	Male and Female
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA	NA	NA
5	92.0	89.0	90.5	15.2	25.4	18.8	16.6	28.5	20.8
15	83.7	46.0	64.9	19.8	8.73	24.7	23.7	19.0	38.1
30	59.4	36.9	48.2	14.2	4.75	15.5	23.8	12.9	32.2
60	23.6	6.65	15.1	4.21	5.15	10.2	17.8	77.4	67.4
90	8.87	2.09	5.48	5.74	1.79	5.32	64.7	85.7	97.1
120	1.85	0.203	1.03	0.638	0.121	0.989	34.5	59.5	96.5

CV, coefficient of variation; NA, not applicable; SD, standard deviation

Absorption Per Sex					
Group	**Age**	**Sex**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-t} (ng·min/mL)**	**$t_{1/2}$ (min)**
1	7 days old	Male	16.6	198	10.6
		Female	27.0	272	13.0
2	21 days old	Male	41.5	843	10.2
		Female	47.7	833	19.0
3	45 days old	Male	56.7	1460	9.22
		Female	44.1	1060	11.5
4	13 weeks old	Male	92.0	4080	16.3
		Female	89.0	2340	11.9

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life

表 2.6.5.3-6 ラットに BMN 111 を筋肉内又は皮下投与したときの薬物動態（BMN111-17-048）

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of Animals/Gender (M/F)	9/M per group
Age	8 weeks
Vehicle/Formulation	NA
Method of Administration	Subcutaneous (SC) or intramuscular (IM) injection
Dose (µg/kg)	SC: 240 (80 µg/mL), 240 (240 µg/mL), 240 (800 µg/mL) IM: 240 (240 µg/mL)
Sample	Plasma
Collection Ttimepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 0.083, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, and 3 hours post-dose (each animal)
Analyte	BMN 111
Assay	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLA)

Summary of the mean pharmacokinetic parameters (Group 1)												
Dose Route	**Dose Group**	**Dose Concentration (µg/mL)**	**Dose Level (µg/kg)**		**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (h)**	**AUC_{0-t} (ng·h/mL)**	**AUC_{0-3} (ng·h/mL)**	**AUC_{0-inf} (ng·h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**CL/F (mL/h/kg)**
SC	1	80	240	Mean	38.1	0.259	25.8	25.9	25.9	0.277	9660
				SD	9.88	0.106	6.08	6.04	6.09	0.0474	2010
				CV%	26	41	24	23	23	17	21
				Median	35.9	0.250	24.6	24.7	24.7	0.275	9720
				Min	26.5	0.0830	18.9	19.1	19.0	0.184	6160
				Max	52.5	0.500	38.8	38.8	39.0	0.338	12,600

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; SC, subcutaneous; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life

Summary of the mean pharmacokinetic parameters (Group 2)												
Dose Route	**Dose Group**	**Dose Concentration (µg/mL)**	**Dose Level (µg/kg)**		**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (h)**	**AUC_{0-t} (ng·h/mL)**	**AUC_{0-3} (ng·h/mL)**	**AUC_{0-inf} (ng·h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**CL/F (mL/h/kg)**
SC	2	240	240	Mean	52.0	0.176	32.5	32.7	32.6	0.259	7510
				SD	5.67	0.0880	5.43	5.56	5.53	0.0460	1040
				CV%	11	50	17	17	17	18	14
				Median	49.5	0.250	31.3	31.6	31.5	0.255	7620
				Min	46.1	0.0830	27.9	28.1	28.0	0.189	5230
				Max	63.9	0.250	45.4	46.0	45.9	0.332	8560

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; SC, subcutaneous; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life

Summary of the mean pharmacokinetic parameters (Group 3)											
Dose Route	**Dose Group**	**Dose Concentration (µg/mL)**	**Dose Level (µg/kg)**		**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (h)**	**AUC_{0-t} (ng·h/mL)**	**AUC_{0-} (ng·h/mL)**	**AUC_{0-inf} (ng·h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**CL/F (mL/h/kg)**
SC	3	800	240	Mean	59.0	0.157	30.3	30.6	30.7	0.223	9090
				SD	21.2	0.0880	12.8	12.9	12.9	0.0403	3530
				CV%	36	56	42	42	42	18	39
				Median	58.4	0.0830	27.0	27.1	27.2	0.204	8830
				Min	32.8	0.0830	16.4	16.6	16.6	0.193	4540
				Max	101	0.250	52.9	52.9	52.9	0.314	14,500

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; SC, subcutaneous; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life

Summary of the mean pharmacokinetic parameters (Group 4)												
Dose Route	**Dose Group**	**Dose Concentration (µg/mL)**	**Dose Level (µg/kg)**		**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (h)**	**AUC_{0-t} (ng·h/mL)**	**AUC_{0-3} (ng·h/mL)**	**AUC_{0-inf} (ng·h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**CL/F (mL/h/kg)**
IM	4	240	240	Mean	126	0.0830	47.4	47.9	48.2	0.284	5100
				SD	30.1	0.00	7.44	7.28	7.18	0.0220	917
				CV%	24	0	16	15	15	8	18
				Median	136	0.0830	48.4	48.4	48.5	0.279	4950
				Min	73.2	0.0830	31.9	32.5	32.9	0.244	4220
				Max	165	0.0830	56.8	56.8	56.8	0.316	7290

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; Max, maximum; Min, minimum; IM, intramuscular; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life

表 2.6.5.3-7 BMN 111 のカニクイザルにおける単回皮下／静脈内投与毒性及びトキシコキネティクス試験（BMN111-11-006）

Species/Strain	Monkey/Cynomolgus
Number of Animals/Gender (M/F)	3M + 3F/group
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	0.005 mol/L citrate buffer solution (pH 5.5) in Sterile Water for Injection, USP containing 5.25% (w/v) sucrose, 1.5% (w/v) mannitol, 0.727 mg/mL methionine, and 0.005% (w/v) polysorbate 80
Method of Administration	Subcutaneous (SC) and intravenous (IV) bolus injection
Dose	SC: 0, 20, 60, and 200 µg/kg IV: 0, 2, 6, and 20 µg/kg
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	SC: pre-dose and 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360, and 600 minutes post-dose (each animal) IV: pre-dose and 1, 5, 15, 30, 60, 120, 240, and 360 minutes post-dose (each animal)
Analyte	BMN 111
Assay	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Dose	**20 µg/kg**			**60 µg/kg**			**200 µg/kg**		
Route	**SC**			**SC**			**SC**		
PK Parameters	**M**	**F**	**Combined[d]**	**M**	**F**	**Combined[d]**	**M**	**F**	**Combined[d]**
C_{max} (pg/mL)	828	2242	1535	5838	8375	7107	52483	49817	51150
T_{max}[a] (min)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	2071	33,867	17,969	59,696	225,283	142,490	2,017,925	1,203,425	1,610,675
$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	NC[e]	52,660	52,660	97,600	236,083	201,462	2,027,319	1,224,870	1,626,094
$t_{1/2}$ (min)	NC[e]	12.13	12.13	7.39	16.47	14.20	20.96	17.19	19.07
CL/F[b] (mL/min/kg)	NC[e]	380.98	380.98	614.75	386.37	527.21	145.97	172.27	159.12
Vz/F[b] (mL/kg)	NC[e]	6763	6763	6555	8480	7084	3896	4036	3966
F[c] (%)	NC	NC	1.23	NC	NC	3.25	NC	NC	11.04

Dose	2 µg/kg			6 µg/kg			20 µg/kg		
Route	**IV**			**IV**			**IV**		
PK Parameters	**M**	**F**	**Combined[d]**	**M**	**F**	**Combined[d]**	**M**	**F**	**Combined[d]**
C_{max} (pg/mL)	16,883	15,808	16,346	42,267	65,933	54,100	215,500	202,500	209,000
T_{max}[a] (min)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	122,334	169,577	145,955	418,142	848,452	633,297	2,729,607	3,048,791	2,889,199
$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	127,163	215,627	171,395	488,527	863,841	713,715	2,768,096	3,091,107	2,929,602
$t_{1/2}$ (min)	6.59	12.36	9.47	12.63	11.38	11.88	21.84	21.94	21.89
CL (mL/min/kg)	15.90	16.75	16.32	13.15	8.00	10.06	7.31	6.60	6.95
Vz (mL/kg)	151	197	174	237	139	178	232	208	220
V_{ss} (mL/kg)	108	166	137	166	103	128	159	144	151

Note: There were no measurable concentrations of BMN 111 in plasma samples obtained from vehicle control animals.

AUC, area under the concentration-time curve; CL, systemic clearance; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; F, female; M, male; NC, not calculated; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; V_{ss}, Volume of distribution at steady state; Vz, Volume of distribution; Vz/F, Apparent SC volume of distribution

a) Median values are listed for T_{max}.

b) The clearance and volume distribution for SC groups are apparent clearance (CL/F) and apparent volume of distribution (Vz/F and V_{ss}/F).

c) Bioavailability is calculated based on the AUC_{0-t} value for IV 2 µg/kg group and is only estimated for combined monkeys in each SC group.

d) TK parameters for combined monkeys are derived from the mean concentration-time profile including both males and females.

e) TK parameters were not estimated because majority of plasma samples are below lower limit of quantitation (50 pg/mL).

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

表 2.6.5.4-1 BMN 111 のラットにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験（BMN111-14-061）

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of Animals/Gender (M/F)	25F/group
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	BMN 111 vehicle control solution 2 (0.005 mol/L citrate buffer solution, pH 5.5 +/- 0.2)
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose	0, 90, 270, and 540 µg/kg/day (Gestation Day (GD) 6-17)
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 90, 120, and 180 minutes post-dose on GD 6 and 17 (3 females/group/timepoint) 30 minutes post-dose on GD 18 (viable fetuses)[a]
Analyte	BMN 111
Assay	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLA)

a) Most pooled fetal concentrations were below the LOQ (< 0.1 ng/mL) in all dose groups; 4/21 pooled fetal samples were found to have measurable BMN 111 levels (ranged from 0.106 to 0.144 ng/mL).

Toxicokinetic Parameters in Female Rats									
Gender	**Day**	**Dose (µg/kg)**	**T_{max} (min)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-t} (ng·min/mL)**	**AUC_{0-inf} (ng·min/mL)**	**$t_{1/2}$ (min)**	**Vz/F (mL/kg)**	**CL/F (mL/min/kg)**
Female	GD 6	90	5	10.9	216	226	13.8	7930	398
		270[a]	15	37.3	1170	1180	18.2	5990	228
		540	5	47.5	1520	1530	13.6	6940	354
	GD 17	90	5	10.8	530	534	25.0	6070	169
		270	15	35.5	1750	1750	19.7	4390	154
		540	15	64.5	3950	3970	20.8	4080	136

Note: TK parameters are derived from the mean concentration-time profile.

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; GD, gestation day; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

a) Fails the Rsq < 0.800 criteria, therefore AUC_{0-inf}, $t_{1/2}$, Vz/F and CL/F listed for this group are for information purposes only and are not reportable.

Dose-Exposure Proportionality Ratios in Female Rats						
Day	**Dose (µg/kg)**	**Dose Ratio**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{max} Ratio**	**AUC_{0-t} (ng·min/mL)**	**AUC_{0-t} Ratio**
GD 6	90	1.0	10.9	1.0	216	1.0
	270	3.0	37.3	3.4	1170	5.4
	540	6.0	47.5	4.4	1520	7.0
GD 17	90	1.0	10.8	1.0	530	1.0
	270	3.0	35.5	3.3	1750	3.3
	540	6.0	64.5	6.0	3950	7.5

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration

表 2.6.5.4-2 BMN 111 の Sprague Dawley ラットにおける 28 日間反復皮下投与毒性・トキシコキネ ティクス試験及び 7 日間回復性試験 (BMN111-11-029)

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of Animals/Gender (M/F)	3M + 3F/group (vehicle); 9M + 9F/group (BMN 111)
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	0.005 mol/L citrate buffer solution (pH 5.5) in Sterile Water for Injection, USP containing 5.25% (w/v) sucrose, 1.5% (w/v) mannitol, 0.727 mg/mL methionine, and 0.005% (w/v) polysorbate 80
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose	0, 50, 150, and 500 µg/kg/day for 28 days
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 90, 120, and 180 minutes post-dose on Days 1 and 28 (3 animals/sex/group/timepoint) Pre-dose and 5 minutes post-dose on Days 8 and 15 (3 animals/sex/group/timepoint)
Analyte	BMN 111
Assay	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Dose	50 µg/kg/day			150 µg/kg/day			500 µg/kg/day		
Route	SC			SC			SC		
Day 1 PK Parameters	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	4007	3360	3683	13,550	13,733	13,167	62,567	57,267	59,917
DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg/day)]	80.1	67.2	73.7	90.3	91.6	87.8	125	115	120
T_{max} (min)	5.00	5.00	5.00	15.0	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	80,225	73,125	76,675	371,850	230,875	325,738	1,947,550	1,301,850	1,624,700
$AUC_{0-180min}$ (pg·min/mL)	105,575	86,725	96,150	375,150	279,625	327,388	1,957,650	1,306,950	1,632,300
DN $AUC_{0-180min}$ [(pg·min/mL)/(µg/kg/day)]	2112	1735	1923	2501	1864	2183	3915	2614	3265
$AUC_{0-\infty}$[a] (pg·min/mL)	NC	NC	NC	376,339	NC	327,614	1,955,161	1,305,171	1,630,171
$t_{1/2}$ (min)	NC	NC	NC	14.1	NC	11.8	15.7	13.5	15.0
CL/F[b] (mL/min/kg)	NC	NC	NC	399	NC	458	256	383	307
Vz/F (mL/kg)	NC	NC	NC	8133	NC	7810	5781	7484	6623
Day 28 PK Parameters	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	13,703	5790	9747	73,333	36,633	54,983	151,333	214,867	137,950
DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg/day)]	274	116	195	489	244	367	303	430	276
T_{max} (min)	30.0	30.0	30.0	15.0	15.0	15.0	5.00	15.0	15.0
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	679,658	250,175	477,067	3,381,317	1,043,417	2,230,417	5,998,467	10,313,983	8,156,225
$AUC_{0-180min}$ (pg·min/mL)	679,658	274,475	477,067	3,381,317	1,079,517	2,230,417	5,998,467	10,313,983	8,156,225
DN $AUC_{0-180min}$ [(pg·min/mL)/(µg/kg/day)]	13,593	5490	9541	22,542	7197	14,869	11,997	20,628	16,312
$AUC_{0-\infty}$[a] (pg·min/mL)	NC	NC	NC	3,451,743	1,104,139	2,264,027	NC	1,0344,591	8,449,947
$t_{1/2}$ (min)	NC	NC	NC	31.8	35.0	30.3	NC	15.2	31.9
CL/F[b] (mL/min/kg)	NC	NC	NC	43.5	136	66.3	NC	48.3	59.2
Vz/F (mL/kg)	NC	NC	NC	1992	7012	2898	NC	1059	2722
AR $AUC_{0-180min}$	6.44	3.16	4.96	9.01	3.86	6.81	3.06	7.89	5.00

Note: There were no measurable concentrations of BMN 111 in plasma samples obtained at 5 minutes post-dose from vehicle control animals on Days 1, 8, 15, and 28.
TK parameters are derived from the mean concentration-time profile.

AR, accumulation ratio, Day 28 versus Day 1; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; M, male; NC, not calculated; SC, subcutaneous; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

a) Day 28 $AUC_{0-\infty}$presented for informational purposes only.

b) Note that CL/F values should be interpreted cautiously since concentrations were only collected out to 180 minutes.

表 2.6.5.4-3 ラットに BMN 111 を皮下投与した受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（BMN111-14-060）

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of Animals/Gender (M/F)	25M/ and 25F/group
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	BMN 111 vehicle control solution 2 (0.005 mol/L citrate buffer solution, pH 5.5 +/- 0.2)
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose	0, 90, 270, and 540 µg/kg/day (Males: Daily, from 28 days pre-cohabitation to confirmation of mating Females: Daily, 15 days pre-cohabitation to Gestation Day 7)
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 90, 120, and 180 minutes post-dose on Study Days 1 and 50 for males and/or Gestation Day (GD) 7 for females (3/sex/group/time point)
Analyte	BMN 111
Assay	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLA)

Summary of Toxicokinetic Parameters in Male and Female Rats									
Gender	**Day**	**Dose (µg/kg)**	**T_{max} (min)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-t} (ng·min/mL)**	**AUC_{0-inf} (ng·min/mL)**	**$t_{1/2}$ (min)**	**Vz/F (mL/kg)**	**CL/F (mL/min/kg)**
Female	1	90	5.00	5.06	91.7	92.9	9.36	13,100	969
	1	270	5.00	17.0	352	355	12.0	13,200	761
	1	540	5.00	38.3	1280	1290	14.8	8990	420
	GD 7	90[a]	15.0	8.46	617	628	34.1	7040	143
	GD 7	270	15.0	16.3	854	864	27.2	12,300	313
	GD 7	540	5.00	45.0	3000	3280	45.9	10,900	165
Male	1	90	5.00	10.0	196	196	10.8	7140	458
	1	270	15.0	44.5	1490	1500	19.1	4970	180
	1	540	15.0	82.1	2620	2630	17.0	5040	206
	50	90	5.00	13.6	406	411	35.9	11,300	219
	50	270[a]	5.00	72.8	2660	2710	28.5	4090	99.7
	50	540	15.0	86.1	4250	4510	46.0	7940	120

Note: TK parameters are derived from the mean concentration-time profile.

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; GD, gestation day; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

a) Fails the Rsq<0.800 criteria, therefore AUC_{0-inf}, $t_{1/2}$, Vz/F and CL/F listed for this group are for information purposes only and are not reportable.

Dose Exposure Proportionality Ratios in Rats							
Gender	**Day**	**Dose (μg/kg)**	**Dose Ratio**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{max} Ratio**	**AUC_{0-t} (ng·min/mL)**	**AUC_{0-t} Ratio**
Female	1	90	1.0	5.06	1.0	91.7	1.0
		270	3.0	17.0	3.4	352	3.8
		540	6.0	38.3	7.6	1280	14
	GD 7	90	1.0	8.46	1.0	617	1.0
		270	3.0	16.3	1.9	854	1.4
		540	6.0	45.0	5.3	3000	4.9
Male	1	90	1.0	10.0	1.0	196	1.0
		270	3.0	44.5	4.5	1490	7.6
		540	6.0	82.1	8.2	2620	13
	50	90	1.0	13.6	1.0	406	1.0
		270	3.0	72.8	5.4	2660	6.6
		540	6.0	86.1	6.3	4250	10

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration; GD, gestation day

表 2.6.5.4-4 BMN 111 のラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する皮下投与試験（BMN111-18-103）

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of Animals/Gender (M/F)	24F/group
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	BMN 111 vehicle control solution 2 (0.005 mol/L citrate buffer solution, pH 5.5 +/- 0.2)
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose	0, 90, 270, and 540 µg/kg/day (Daily, Gestation Day 6 (GD) to Lactation Day 20)
Sample	Plasma and milk
Collection Timepoints (Number of Animals)	Plasma: Pre-dose on GD 6 , 30 minutes post-dose on Lactation Day (LD) 14 (5 females/group) Plasma: Postnatal Day 1 and Postnatal Day 14 (1/pup/sex/litter from 2 litters)[a] Milk: 30 minutes post-dose on Lactation Day (LD) 14 (5 females/group)
Analyte	BMN 111
Assay	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLA)

BLQ, below limit of quantification

a) In general, BMN 111 was BLQ in plasma from pups born of mothers dosed with BMN 111 at 90, 270, and 540 µg/kg. One rat (animal no. 1189F1) had a quantifiable concentration of 0.137 ng/mL on Day 1 postnatal (born of a mother dosed at 540 µg/kg).

Concentrations in Maternal Rats										
Dose (µg/kg)	Matrix	Day	Time (min)	BMN 111 Concentration (ng/mL)						
				N	Mean	SD	Min	Median	Max	%CV
0	Plasma	GD 6	0	5	BLQ	-	-	-	-	-
		LD 14	30	5	BLQ	-	-	-	-	-
	Milk	LD 14	30	5	BLQ	-	-	-	-	-
90	Plasma	GD 6	0	5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA
		LD 14	30	5	1.52	1.31	0.00	1.57	3.53	86.2
	Milk	LD 14	30	5	0.0904	0.202	0.00	0.00	0.452	224
270	Plasma	GD 6	0	5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA
		LD 14	30	5	16.9	12.4	10.8	11.8	39.1	73.5
	Milk	LD 14	30	5	0.299	0.277	0.00	0.421	0.563	92.9
540	Plasma	GD 6	0	5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	NA
		LD 14	30	5	28.2	13.1	16.0	23.1	42.3	46.7
	Milk	LD 14	30	5	0.896	0.457	0.489	0.684	1.57	51.0

BLQ, below limit of quantitation; CV, coefficient of variation; GD, gestation day; LD, lactation day; Max, maximum; Min, minimum; NA, not applicable; SD, standard deviation

Milk to Plasma BMN 111 Concentration Ratio in Maternal Rats		
Dose (µg/kg)	**Animal**	**Milk to Plasma Concentration Ratio on LD 14**
90	1137	NA
	1138	NA
	1139	NA
	1140	NA
	1141	NA
270	1161	NA
	1162	NA
	1163	0.0357
	1164	0.0130
	1165	0.0473
540	1185	0.0306
	1186	0.0162
	1187	0.0335
	1188	0.0372
	1189	0.0502

LD, lactation day; NA, not applicable

表 2.6.5.4-5 BMN 111 の Sprague Dawley ラットにおける 26 週間反復皮下投与毒性・トキシコキネティクス試験及び 28 日間回復性試験（BMN111-11-036）

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of Animals/Gender (M/F)	6M + 6F/group (vehicle); 9M + 9F/group (BMN 111)
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	0.005 mol/L citrate buffer solution, pH 5.5, containing 5.8% (w/v) trehalose dihydrate, 1.5% (w/v) mannitol, 0.727 mg/mL methionine, and 0.005% (w/v) polysorbate 80 prepared in Sterile Water for Injection, USP.
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose	0, 50, 150, and 500 µg/kg/day for 176 days
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 90, 120, and 180 minutes post-dose on Days 1, 85, and 176 (3 animals/sex/group/timepoint)
Analyte	BMN 111
Assay	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Dose	50 µg/kg/day			150 µg/kg/day			500 µg/kg/day		
Route	SC			SC			SC		
Day 1 PK Parameters	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	12,667	6063	8455	22,060	32,600	27,330	101,167	99,500	93,917
DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	253	121	169	147	217	182	202	199	188
T_{max} (min)	5.00	15.0	5.00	5.00	5.00	5.00	15.0	5.00	5.00
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	404,204	145,417	274,810	762,758	682,408	722,583	4,780,983	2,634,433	3,715,408
$AUC_{0-180min}$ (pg·min/mL)	411,754	147,967	279,860	859,608	699,558	779,583	4,780,983	2,649,833	3,715,408
DN $AUC_{0-180min}$ [(pg·min/mL)/(µg/kg)]	8235	2959	5597	5731	4664	5179	9562	5300	7431
$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	416,903	150,536	283,616	NC	712,601	NC	NC	2,645,646	3,735,365
$t_{1/2}$ (min)	17.5	20.9	18.1	NC	18.3	NC	NC	15.1	22.6
CL/F (mL/min/kg)	120	332	176	NC	210	NC	NC	189	134
Vz/F (mL/kg)	3026	10,002	4611	NC	5559	NC	NC	4128	4367
Day 85 PK Parameters	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	50,433	18,917	34,675	99,400	54,667	77,033	555,000	133,933	340,083
DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	1009	378	694	663	364	514	1110	268	680
T_{max} (min)	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	5.00	15.0	5.00
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	1,851,217	783,308	1,336,913	4,464,550	2,673,133	3,568,842	29,684,542	8,580,967	18,848,404
$AUC_{0-180min}$ (pg·min/mL)	1,851,217	783,308	1,336,913	4,464,550	2,673,133	3,568,842	29,684,542	8,580,967	18,848,404
DN $AUC_{0-180min}$ [(pg·min/mL)/(µg/kg)]	37,024	15,666	26,738	29,764	17,821	23,792	59,369	17,162	37,697
$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
$t_{1/2}$ (min)	NC	38.5	33.7	NC	28.8	NC	NC	19.2	43.4
CL/F (mL/min/kg)	56.4	158	80.7	76.9	160	104	45.4	184	72.9
Vz/F (mL/kg)	NC	8800	3929	NC	6667	NC	NC	5113	4559
AR $AUC_{0-180min}$	4.50	5.29	4.78	5.19	3.82	4.58	6.21	3.24	5.07

Dose	50 µg/kg/day			150 µg/kg/day			500 µg/kg/day		
Route	SC			SC			SC		
Day 176 PK Parameters	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	19,830	16,800	18,315	38,067	27,817	32,942	495,667	163,333	356,300
DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	397	336	366	254	185	220	991	327	713
T_{max} (min)	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	5.00	15.0
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	592,675	635,775	614,401	1,436,808	1,317,208	1,377,008	25,410,983	8,715,225	18,369,410
$AUC_{0-180min}$ (pg·min/mL)	592,675	635,775	614,401	1,436,808	1,317,208	1,377,008	25,410,983	8,715,225	18,369,410
DN $AUC_{0-180min}$ [(pg·min/mL)/(µg/kg)]	11,854	12,716	12,288	9579	8781	9180	50,822	17,340	36,739
$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
$t_{1/2}$ (min)	27.6	72.3	43.8	NC	21.7	NC	NC	24.4	NC
CL/F (mL/min/kg)	83.4	73.6	79.2	NC	113	NC	NC	56.9	NC
Vz/F (mL/kg)	3318	7675	4997	NC	3550	NC	NC	2000	NC
AR $AUC_{0-180min}$	1.44	4.30	2.20	1.67	1.88	1.77	5.32	3.29	4.94

Note: There were no measurable concentrations of BMN 111 in plasma samples obtained at 30 minutes post-dose from vehicle control animals on Days 1, 85, and 176.
TK parameters are derived from the mean concentration-time profile.

AR, accumulation ratio; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; M, male; NC, not calculated; SC, subcutaneous; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

表 2.6.5.4-6 BMN 111 の幼若ラットにおける 26 週間皮下投与毒性試験及び 6 週間回復性試験（BMN111-11-052）

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of Animals/Gender (M/F)	Post-partum Day 7 = 3M+3F/group (vehicle); 18M+18F/group (BMN 111) Post-partum Day 188 = 6M+6F/group (vehicle); 9M+9F/group (BMN 111)
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	0.005 mol/L citrate buffer solution, pH 5.5, containing 5.8% (w/v) trehalose dihydrate, 1.5% (w/v) mannitol, 0.0279% (w/v) citric acid monohydrate, 0.108% (w/v) sodium citrate dihydrate, 0.0727% (w/v) L-methionine, and 0.005% (w/v) polysorbate 80 prepared in Sterile Water for Injection, USP.
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose	0, 10, 30, and 90 µg/kg/day for 182 days (dose Days 1 and 182 = post partum days 7 and 188, respectively)
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 120, and 180 minutes post-dose on Days 1 and 182; 180 minute interval for Day 182 only (3animals/sex/group/timepoint)
Analyte	BMN 111
Assay	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Dose	10 µg/kg/day			30 µg/kg/day			90 µg/kg/day		
Day 1 PK Parameters	**M**	**F**	**Mean**	**M**	**F**	**Mean**	**M**	**F**	**Mean**
C_{max} (pg/mL)	3290	0	1645	2953	240	1597	2803	3210	3007
T_{max} (min)	5.0	NA	NC	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	NC	0	NC	NC	NC	NA	NC	NC	NA
$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	NC	NC	NA	NC	NC	NA	NC	NC	NA
$t_{1/2}$ (min)	NC	NC	NA	NC	NC	NA	NC	NC	NA
CL/F (mL/min/kg)	NC	NC	NA	NC	NC	NA	NC	NC	NA
Vz/F (mL/kg)	NC	NC	NA	NC	NC	NA	NC	NC	NA
C_{max} Ratio	NC	NC	1.0	NC	NC	0.971	NC	NC	1.83
AUC_{0-t} Ratio	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Day 182 PK Parameters	**M**	**F**	**Mean**	**M**	**F**	**Mean**	**M**	**F**	**Mean**
C_{max} (pg/mL)	680	527	603	3857	1987	2922	26,150	16,900	21,525
T_{max} (min)	30	15	22.5	15	15	15.0	15	5.0	10.0
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	22,842	10,133	16,488	140,208	84,208	112,208	734,877	459,917	597,397
$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	NC	NC	NA	NC	NC	NA	807,642	512,291	659,967
$t_{1/2}$ (min)	NC	NC	NA	NC	NC	NA	40.1	44.1	42.1
CL/F (mL/min/kg)	NC	NC	NA	NC	NC	NA	111	176	144
Vz/F (mL/kg)	NC	NC	NA	NC	NC	NA	6453	11,176	8814
C_{max} Ratio	NC	NC	1.0	NC	NC	4.85	NC	NC	35.7
AUC_{0-t} Ratio	NC	NC	1.0	NC	NC	6.81	NC	NC	36.2

Note: There were no measurable concentrations of BMN 111 in plasma obtained pre-dose (scheduled for Day 182 only) and at 15 minutes post-dose (Days 1 and 182) from vehicle control animals.

TK parameters are derived from the mean concentration-time profile.

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; F, female; M, male; NA, not applicable; NC, not calculated; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

表 2.6.5.4-7 BMN 111 のウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与用量設定試験（BMN111-14-055）

Species/Strain	Rabbit/New Zealand White [Hra:(NZW)SPF]
Number of Animals/Gender (M/F)	8F/group
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	BMN 111 vehicle control solution 2 (0.005 mol/L citrate buffer solution, pH 5.5 +/- 0.2)
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose	0, 45, 135, and 240 µg/kg/day (Gestation Day 7-20)
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 90, 120, and 180 minutes post-dose on Gestation Days (GD) 7 and 19 (2 or 3 females/group/timepoint) 30 minutes post-dose on Gestation Day 20 (viable fetuses)[a]
Analyte	BMN 111
Assay	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLA)

SPF, specific pathogen-free

a) There were no quantifiable pooled fetal concentrations of BMN 111 (<0.100 ng/mL).

Individual Toxicokinetic Parameters in Female Rabbits									
Dose (µg/kg)	GD	Animal No.	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·min/mL)	AUC_{0-inf} (ng·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	Vz/F (mL/kg)	CL/F (mL/min/kg)
45	7	3899	60	43.9	5630	6730	55.2	532	6.68
		4636[a]	60	37.4	4980	7010	82.6	766	6.42
		4637	60	55.4	7350	8480	49.1	376	5.31
45	19	3899	60	25.6	3020	3300	41.9	826	13.7
		4636	30	46.7	5760	6320	42.1	432	7.12
		4637[a]	60	30.7	3970	5810	87.6	979	7.74
135	7	4638	60	225	27,500	32,500	52.1	312	4.15
		4639[a]	60	218	28,800	46,400	105	441	2.91
		4640	90	215	25,300	NC	NC	NC	NC
135	19	4638	90	167	20,200	NC	NC	NC	NC
		4639[a]	60	146	18,800	31,700	117	718	4.25
		4640	90	189	24,000	NC	NC	NC	NC
240	7	4641	90	470	57,500	NC	NC	NC	NC
		4642	90	397	47,000	NC	NC	NC	NC
		4643	90	491	61,700	NC	NC	NC	NC
240	19	4641[a]	60	337	43,100	62,500	87.7	486	3.84
		4642	60	483	57,200	66,300	54.5	285	3.62
		4643	60	445	40,600	42,000	25.7	212	5.71

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; GD, gestation day; NC, not calculated; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

a) Fails the AUC%Extr < 20% criteria, therefore, AUC_{0-inf}, $t_{1/2}$, Vz/F and CL/F listed for this animal are for information purposes only and are not reportable.

Dose Exposure Proportionality Ratios in Female Rabbits Following Subcutaneous Administration						
GD	**Dose (µg/kg)**	**Dose Proportionality**	**C_{max} (ng/mL)**	**C_{max} Ratio**	**AUC_{0-t} (ng·min/mL)**	**AUC_{0-t} Ratio**
7	45	1.0	45.6	1.00	5990	1.00
7	135	3.0	219	4.80	27,200	4.54
7	240	5.3	453	9.93	55,400	9.25
19	45	1.0	34.3	1.00	4250	1.00
19	135	3.0	167	4.87	21,000	4.94
19	240	5.3	422	12.3	47,000	11.1

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration; GD, gestation day

表 2.6.5.4-8 BMN 111 のウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験（BMN111-14-081）

Species/Strain	Rabbit/New Zealand White [Hra:(NZW)SPF]
Number of Animals/Gender (M/F)	20F/group
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	BMN 111 vehicle control solution 2 (0.005 mol/L citrate buffer solution, pH 5.5 +/- 0.2)
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose	0, 45, 135, and 240 µg/kg/day (Gestation Day 7-20)
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, and 360 minutes post-dose on Gestation Days (GD) 7 and 19 (2 or 3 females/group/timepoint) 30 minutes post-dose on Gestation Day 20 (3/group)[a]
Analyte	BMN 111
Assay	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLA)

SPF, specific pathogen-free

a) There were no quantifiable pooled fetal concentrations of BMN 111 (< 0.100 ng/mL) for the 45 µg/kg group. Mean pooled fetal concentrations were 0.253 ng/mL for the 135 µg/kg group and 0.460 ng/mL for the 240 µg/kg group.

Individual Toxicokinetic Parameters in Female Rabbit Plasma Following Subcutaneous Administration									
Dose (µg/kg)	GD	Animal No.	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·min/mL)	AUC_{0-inf} (ng·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	Vz/F (mL/kg)	CL/F (mL/min/kg)
45	7	5783	90	43.9	7670	7830	50.7	420	5.74
		5784	120	44.0	8430	8480	34.3	262	5.31
		5785	120	39.5	7660	7890	54.0	445	5.70
	19	5783	90	31.8	5740	5770	36.3	408	7.79
		5784	90	49.4	6200	6210	29.5	309	7.25
		5785	30	34.2	5900	5930	33.7	369	7.59
135	7	5786	90	170	32,000	33,300	63.7	372	4.05
		5787	60	126	23,200	23,700	55.2	454	5.70
		5788	30	152	26,200	26,400	42.5	313	5.11
	19	5786	60	201	30,500	30,500	25.9	166	4.43
		5787	60	126	19,700	19,800	30.2	297	6.83
		5788	90	139	24,400	24,500	38.2	303	5.50
240	7	5789	90	369	64,400	68,000	75.6	385	3.53
		5790	90	291	50,800	51,900	51.3	342	4.63
		5791	60	393	65,800	67,600	55.3	283	3.55
	19	5789	90	337	60,500	61,800	57.0	319	3.88
		5790	90	319	51,900	53,000	57.3	374	4.52
		5791	60	480	61,500	61,500	30.2	170	3.90

AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; GD, gestation day; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, terminal elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

Dose Exposure Proportionality Ratios in Female Rabbits						
GD	**Dose (µg/kg)**	**Dose Proportionality**	**Mean C_{max} (ng/mL)**	**C_{max} Ratio**	**Mean AUC_{0-t} (ng·min/mL)**	**AUC_{0-t} Ratio**
7	45	1.0	42.5	1.00	7920	1.00
7	135	3.0	149	3.51	27,100	3.43
7	240	5.3	351	8.26	60,300	7.62
19	45	1.0	38.5	1.00	5950	1.00
19	135	3.0	155	4.03	24,900	4.18
19	240	5.3	379	9.84	58,000	9.75

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration; GD, gestation day

表 2.6.5.4-9 BMN 111 のカニクイザルにおける 28 日間反復皮下投与毒性・トキシコキネティクス試験及び 7 日間回復性試験（BMN111-11-019）

Species/Strain	Monkey/Cynomolgus
Number of Animals/Gender (M/F)	4M+4F/group (20 and 90 µg/kg/day); 7M+7F/group (0 and 300 µg/kg/day)
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	0.005 mol/L citrate buffer solution (pH 5.5) in Sterile Water for Injection, USP containing 5.25% (w/v) sucrose, 1.5% (w/v) mannitol, 0.727 mg/mL methionine, and 0.005% (w/v) polysorbate 80
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose	0, 20, 90, and 300 µg/kg/day for 28 days
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360, and 600 minutes post-dose on Days 2 and 28 [4 animals/sex/group/timepoint (20 and 90 µg/kg/day) or 7 animals/sex/group/timepoint (0 and 300 µg/kg/day)]
Analyte	BMN 111
Assay	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Dose	20 µg/kg/day			90 µg/kg/day			300 µg/kg/day		
Day 2 PK Parameters	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	2803	1618	2210	14875	17,400	16,138	83,814	96,607	90211
DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg/day)]	140	80.9	111	165	193	179	279	322	301
T_{max} (min)	5.00	5.00	5.00	5.00	10.0	5.00	15.0	15.0	15.0
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	153,731	30,813	92,272	540,663	686,538	613,600	4,724,314	4,831,089	4,777,702
$AUC_{0-600min}$ (pg·min/mL)	173,981	36,738	105,359	584,163	734,463	659,313	47,82,214	4,879,861	4,831,038
DN $AUC_{0-600min}$ [(pg·min/mL)/(µg/kg/day)]	8699	1837	5268	6491	8161	7326	15,941	16,266	16,103
$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	189,530	NC	189,530	824,304	716,888	752,693	4,756,512	4,855,846	4,806,179
$t_{1/2}$ (min)	29.1	NC	29.1	26.7	23.3	24.5	34.7	31.8	33.3
CL/F (mL/min/kg)	106	NC	106	109	196	167	106	86.5	96.2
Vz/F (mL/kg)	4432	NC	4432	4232	5640	5171	3973	3302	3637
Day 28 PK Parameters	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	3320	2034	2677	18,813	16,600	17,706	132,071	144,357	138,536
DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg/day)]	166	102	134	209	184	197	440	481	461
T_{max} (min)	5.00	5.00	5.00	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	186,104	41,263	103,338	900,544	700,163	800,353	11,634,778	10,652,793	11,143,786
$AUC_{0-600min}$ (pg·min/mL)	214,004	51,706	121,263	954,619	736,388	845,503	11,646,607	10,673,021	11,159,814
DN $AUC_{0-600min}$ [(pg·min/mL)/(µg/kg/day)]	10,700	2585	6063	10,607	8182	9394	38822	35,577	37,199
$AUC_{0-\infty}$ (pg·min/mL)	214,289	63,172	176,510	931,133	719,468	825,301	11,570,358	10,690,722	11,057,237
$t_{1/2}$ (min)	28.0	26.8	27.7	22.8	22.2	22.5	83.6	79.1	81.0
CL/F (mL/min/kg)	189	317	221	115	134	124	26.5	30.9	29.1
Vz/F (mL/kg)	6153	12,895	7838	3639	4194	3916	3104	3207	3164
AR $AUC_{0-600min}$	1.55	1.22	1.39	2.11	1.34	1.73	3.83	2.67	3.25

There were no measurable concentrations of BMN 111 in plasma samples obtained from vehicle control animals at all timepoints on Days 2 and 28.

AR, accumulation ratio; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; M, male; NC, not calculated; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

表 2.6.5.4-10 BMN 111 のカニクイザルにおける 26 週間反復皮下投与毒性・トキシコキネティクス試験及び 28 日間回復性試験（BMN111-11-035）

Species/Strain	Monkey/Cynomolgus
Number of Animals/Gender (M/F)	4M+4F/group (20 and 90 µg/kg/day); 7M+7F/group (0 and 300 µg/kg/day)
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	0.005 mol/L citrate buffer solution (pH 5.5) in Sterile Water for Injection, USP containing 5.8% (w/v) trehalose dihydrate, 1.5% (w/v) mannitol, 0.727 mg/mL methionine, and 0.005% (w/v) polysorbate 80
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose	0, 20, 90, and 300 µg/kg/day for 28 days
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360, and 600 minutes post-dose on Days 1, 85 and 176 [4 animals/sex/group/timepoint (20 and 90 µg/kg/day) or 7 animals/sex/group/timepoint (0 and 300 µg/kg/day)]
Analyte	BMN 111
Assay	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Dose	20 µg/kg/day			90 µg/kg/day			300 µg/kg/day		
Day 1 PK Parameters	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	2681	1054	1868	19,840	19,715	19,778	101,829	65,321	83,575
DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	134	52.7	93.4	220	219	220	339	218	279
T_{max} (min)	7.50	5.00	6.25	7.50	10.0	8.75	7.86	9.29	8.57
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	177,306	NC	177,306	1,210,900	849,038	1,029,969	5,670,936	2,898,932	4,284,934
$AUC_{0-600min}$ (pg·min/mL)	220,019	NC	220,019	1,244,500	896,025	1,070,263	5,714,179	2,937,632	4,325,905
DN $AUC_{0-600min}$ [(pg·min/mL)/(µg/kg)]	11,001	NC	11,001	13,828	9956	11,892	19,047	9792	14,420
$t_{1/2}$ (min)	38.6	NC	38.6	28.9	28.3	28.6	39.6	31.0	35.3
CL/F (mL/min/kg)	259	NC	259	170	165	167	96.5	139	118
Vz/F (mL/kg)	4831	NC	4831	6698	5033	5865	3783	5366	4575
Day 85 PK Parameters	**M[a]**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	555	468	497	24,663	20,650	22,656	154,000	205,400	179,700
DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	27.8	23.4	24.8	274	229	252	513	685	599
T_{max} (min)	60.0	15.0	30.0	16.8	12.5	14.6	40.7	22.1	31.4
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	52,663	NC	31,138	1,906,966	675,250	1,291,108	18,290,136	19,089,486	18,689,811
$AUC_{0-600min}$ (pg·min/mL)	74,563	NC	44,150	1,951,216	707,275	1,329,246	18,296,136	19,113,143	18,704,639
DN $AUC_{0-600min}$ [(pg·min/mL)/(µg/kg)]	3728	NC	2208	21,680	7859	14,769	60,987	63,710	62,349
$t_{1/2}$ (min)	NC	NC	NC	36.6	60.7	48.7	126	NC	126
CL/F (mL/min/kg)	NC	NC	NC	210	111	161	60.9	NC	60.9
Vz/F (mL/kg)	NC	NC	NC	10,378	10,003	10,190	12,050	NC	12,050
AR $AUC_{0-600min}$	0.188	NC	NC	0.928	0.960	0.944	5.00	5.05	5.03

Dose	20 µg/kg/day			90 µg/kg/day			300 µg/kg/day		
Day 176 PK Parameters	**M[a]**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**	**M**	**F**	**Combined**
C_{max} (pg/mL)	400	NC	NC	9263	12,275	10984	66,800	151,986	109,393
DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]	20.0	NC	NC	103	136	122	223	507	365
T_{max} (min)	60.0	NC	NC	31.7	15.0	22.1	19.4	23.6	21.5
AUC_{0-t} (pg·min/mL)	39,100	NC	NC	574,854	426,156	489,884	4,081,291	14,867,791	9,474,541
$AUC_{0-600min}$ (pg·min/mL)	58,300	NC	NC	620,454	450,081	523,098	4,157,149	14,920,248	9,538,698
DN $AUC_{0-600min}$ [(pg·min/mL)/(µg/kg)]	2915	NC	NC	6894	5001	5812	13,857	49,734	31,796
$t_{1/2}$ (min)	NC	NC	NC	60.5	18.7	39.6	40.9	68.5	54.7
CL/F (mL/min/kg)	NC	NC	NC	192	171	182	126	40.9	83.3
Vz/F (mL/kg)	NC	NC	NC	11,201	4872	8036	5856	3624	4740
AR $AUC_{0-600min}$	0.147	NC	NC	0.462	0.542	0.508	1.22	4.40	2.81

Note: There were no measurable concentrations of BMN 111 in plasma samples obtained from vehicle control animals at all timepoints on Days 1, 85, and 176.

AR, accumulation ratio ($AUC_{0-600min}$), Day 85 versus Day 1 (for Day 85 PK) or Day 176 versus Day 1 (for Day 176 PK); AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; M, male; NC, not calculated; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

a) Values are for n = 1 male.

表 2.6.5.4-11 BMN 111 のカニクイザルにおける 44 週間反復皮下投与（連日）毒性・トキシコキネティクス試験及び 13 週間回復性試験（BMN111-11-043）

Species/Strain	Monkey/Cynomolgus
Number of Animals/Gender (M/F)	4M+4F/group (25 and 75 µg/kg/day); 7M+7F/group (0 and 250 µg/kg/day)
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	0.005 mol/L citrate buffer solution (pH 5.5) in Sterile Water for Injection, USP containing 5.8% (w/v) trehalose dihydrate, 1.5% (w/v) mannitol, 0.727 mg/mL methionine, and 0.005% (w/v) polysorbate 80
Method of Administration	Subcutaneous injection
Dose	0, 25, 75, and 250 µg/kg/day for 44 weeks
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 120, 240, and 360 minutes post-dose on Day 2 and Weeks 4, 12, and 44 (up to 4 or 7 animals/sex/group/timepoint)
Analyte	BMN 111
Assay	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLA)

Toxicokinetic Parameters in Monkey: Day 2												
Dose Group	**Dose Level (µg/kg)**	**Sex**		**C_{max} (pg/mL)**	**DN C_{max} [(pg/mL)/(µg/kg)]**	**T_{max} (hr)**	**AUC_{0-6} (pg·hr/mL)**	**DN AUC_{0-6} [(pg·hr/mL)/(µg/kg)]**	**AUC_{0-t} (pg·hr/mL)**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/hr/kg)**	**Vz/F (mL/kg)**
2	25	M	Mean	3600	144	0.0830	1380	55.2	1130	NA	NA	NA
			SD	1600	64.2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			N	4	4	4	1	1	1	0	0	0
		F	Mean	1460	58.3	0.0830	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			N	2	2	2	0	0	0	0	0	0
		Combined M and F	Mean	2890	116	0.0830	1380	55.2	1130	NA	NA	NA
			SD	1680	67.2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			N	6	6	6	1	1	1	0	0	0
3	75	M	Mean	19,800	264	0.167	17,200	229	14,800	0.535	5680	3450
			SD	5350	71.3	0.0964	9380	125	7940	0.337	3340	1240
			N	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		F	Mean	7550	101	0.167	5700	76.0	5130	0.421	6150	3730
			SD	4960	66.1	0.0964	5990	79.9	5750	NA	NA	NA
			N	4	4	4	3	3	3	1	1	1
		Combined M and F	Mean	13,700	183	0.167	12,300	163	10,700	0.512	5780	3500
			SD	8110	108	0.0893	9670	129	8330	0.297	2900	1080
			N	8	8	8	7	7	7	5	5	5
4	250	M	Mean	76,600	307	0.214	90,600	362	89,200	0.532	6230	3320
			SD	49,000	196	0.151	108,000	431	109,000	0.296	4400	1630
			N	7	7	7	7	7	7	6	6	6
		F	Mean	82,200	329	0.202	91,400	365	88,500	0.492	4160	2440
			SD	33,800	135	0.0815	78,600	315	80,000	0.214	2320	861
			N	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Combined M and F	Mean	79,400	318	0.208	91,000	364	88,900	0.510	5110	2840
			SD	40,500	162	0.117	90,600	363	91,700	0.244	3450	1300
			N	14	14	14	14	14	14	13	13	13

Note: 2 female in Group 2 had concentration values below the limit of quantitation; therefore, no TK parameters were estimated for these animals.
AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; SD, standard deviation; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; M, male; N, number; NA, not applicable; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

Toxicokinetic Parameters in Monkey Plasma: Week 4													
Dose group	Dose level (μg/kg)	Sex		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL) /(μg/kg)]	T_{max} (hr)	AUC_{0-6} (pg·hr/mL)	DN AUC_{0-6} [(pg·hr/mL)/ (μg/kg)]	AUC_{0-t} (pg·hr/mL)	AR (AUC_{0-6})	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr/kg)	Vz/F (mL/kg)
2	25	M	Mean	2350	93.8	0.0830	1000	40.1	795	0.727	NA	NA	NA
			SD	1160	46.6	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			N	4	4	4	1	1	1	1	0	0	0
		F	Mean	2440	97.7	0.139	1340	53.7	1050	NA	NA	NA	NA
			SD	662	26.5	0.0964	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			N	3	3	3	2	2	2	0	0	0	0
		Combined M and F	Mean	2390	95.5	0.107	1230	49.1	966	0.727	NA	NA	NA
			SD	909	36.4	0.0631	282	11.3	199	NA	NA	NA	NA
			N	7	7	7	3	3	3	1	0	0	0
3	75	M	Mean	20,300	271	0.250	20,200	269	17,800	1.43	0.598	3890	3540
			SD	9040	121	0	8790	117	8370	0.786	0.131	1600	2170
			N	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3
		F	Mean	19,800	264	0.167	14,500	194	13,100	4.03	0.326	5960	2390
			SD	4050	54.0	0.0964	9140	122	8300	2.45	0.156	3020	627
			N	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3
		Combined M and F	Mean	20,100	267	0.208	17,400	232	15,400	2.55	0.462	4920	2960
			SD	6490	86.6	0.0773	8830	118	8110	2.06	0.197	2440	1560
			N	8	8	8	8	8	8	7	6	6	6
4	250	M	Mean	87,900	352	0.226	138,000	551	137,000	2.03	0.754	4340	3640
			SD	48,100	192	0.0631	140,000	558	140,000	1.25	0.246	5220	3200
			N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		F	Mean	138,000	551	0.286	190,000	760	188,000	2.59	0.638	1600	1350
			SD	32,000	128	0.0945	112,000	448	113,000	1.22	0.194	604	353
			N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Combined M and F	Mean	113,000	451	0.256	164,000	656	162,000	2.31	0.696	2970	2500
			SD	47,000	188	0.0832	125,000	498	125,000	1.22	0.221	3840	2490
			N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

Note: 1 female in Group 2 had concentration values below the limit of quantitation; therefore, no TK parameters were estimated for this animal.
AR, accumulation ratio; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; M, male; N, number; NA, not applicable; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

Toxicokinetic Parameters in Monkey Plasma: Week 12													
Dose group	Dose level (µg/kg)	Sex		C_{max} (pg/mL)	DN C_{max} [(pg/mL) /(µg/kg)]	T_{max} (hr)	AUC_{0-6} (pg·hr/mL)	DN AUC_{0-6} [(pg·hr/mL)/ (µg/kg)]	AUC_{0-t} (pg·hr/mL)	AR (AUC_{0-6})	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr/kg)	Vz/F (mL/kg)
2	25	M	Mean	1690	67.6	0.167	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			N	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
		F	Mean	2040	81.5	0.139	1270	50.7	1060	NA	NA	NA	NA
			SD	1340	53.5	0.0964	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			N	3	3	3	1	1	1	0	0	0	0
		Combined M and F	Mean	1900	76.0	0.150	1270	50.7	1060	NA	NA	NA	NA
			SD	1120	45.0	0.0915	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			N	5	5	5	1	1	1	0	0	0	0
3	75	M	Mean	30,600	408	0.333	26,500	353	24,000	2.11	0.621	7700	7240
			SD	29,300	391	0.144	20,500	273	19,200	2.10	NA	NA	NA
			N	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2
		F	Mean	9160	122	0.208	11,500	153	10,600	3.37	0.780	7430	8870
			SD	5220	69.6	0.0835	11,500	153	11,400	1.33	0.266	4730	8070
			N	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3
		Combined M and F	Mean	18,300	245	0.262	17,900	239	16,300	2.74	0.716	7540	8220
			SD	20,800	277	0.122	16,400	219	15,500	1.71	0.210	4810	6740
			N	7	7	7	7	7	7	6	5	5	5
4	250	M	Mean	99,600	398	0.357	173,000	694	171,000	2.09	0.711	5620	5960
			SD	77,500	310	0.283	194,000	774	195,000	1.30	0.299	8040	10700
			N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		F	Mean	274,000	1100	0.286	312,000	1250	311,000	3.85	0.725	1340	1190
			SD	217,000	867	0.0945	224,000	896	225,000	2.42	0.206	979	666
			N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Combined M and F	Mean	187,000	748	0.321	243,000	972	241,000	2.97	0.718	3480	3570
			SD	181,000	723	0.206	214,000	854	215,000	2.08	0.247	5930	7700
			N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

Note: 2 males and 1 female in Group 2, and 1 male in Group 3 had concentration values below the limit of quantitation; therefore, no TK parameters were estimated for these animals.
AR, accumulation ratio; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; M, male; N, number; NA, not applicable; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

Toxicokinetic Parameters in Monkey Plasma: Week 44													
Dose group	**Dose level (µg/kg)**	**Sex**		**C_{max} (pg/mL)**	**DN C_{max} [(pg/mL) /(µg/kg)]**	**T_{max} (hr)**	**AUC_{0-6} (pg·hr/mL)**	**DN AUC_{0-6} [(pg·hr/mL) /(µg/kg)]**	**AUC_{0-t} (pg·hr /mL)**	**AR (AUC_{0-6})**	**$t_{1/2}$ (hr)**	**CL/F (mL/hr/kg)**	**Vz/F (mL/kg)**
2	25	M	Mean	1170	46.8	0.167	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			N	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
		F[a]	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Combined M and F[a]	Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	75	M	Mean	9490	127	0.438	11,000	146	9530	0.828	0.595	5330	4560
			SD	4830	64.5	0.375	3720	49.6	3300	0.496	NA	NA	NA
			N	4	4	4	4	4	4	4	2	2	2
		F	Mean	7490	99.8	0.167	6670	88.9	5930	1.44	0.555	7500	6010
			SD	7260	96.8	0.0964	5180	69.1	4720	1.38	NA	NA	NA
			N	4	4	4	3	3	3	3	1	1	1
		Combined M and F	Mean	8490	113	0.302	9130	122	7990	1.09	0.582	6050	5040
			SD	5810	77.4	0.292	4600	61.3	4070	0.929	0.0575	1260	890
			N	8	8	8	7	7	7	7	3	3	3
4	250	M	Mean	154,000	617	0.398	368,000	1470	367,000	2.96	1.07	3310	4650
			SD	147,000	589	0.302	525,000	2100	526,000	1.61	0.618	2560	5340
			N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		F	Mean	201,000	805	0.293	254,000	1020	254,000	3.46	0.957	1450	1860
			SD	155,000	618	0.0932	159,000	636	159,000	2.52	0.290	1000	1160
			N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Combined M and F	Mean	178,000	711	0.345	311,000	1240	310,000	3.21	1.02	2380	3250
			SD	147,000	588	0.221	377,000	1510	378,000	2.05	0.468	2100	3980
			N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

AR, accumulation ratio; AUC, area under the concentration-time curve; CL/F, apparent SC clearance; C_{max}, maximum observed concentration; DN, dose normalized; F, female; M, male; N, number; NA, not applicable; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz/F, apparent SC volume of distribution

a) All Group 2 females had concentration values below the limit of quantitation; therefore, no TK parameters were estimated for these animals.

Dose Proportionality Ratios in Monkey Plasma							
Interval	Dose Level Increase	Males		Females		Combined Sexes	
		C_{max} Ratio	AUC_{0-6} Ratio	C_{max} Ratio	AUC_{0-6} Ratio	C_{max} Ratio	AUC_{0-6} Ratio
Day 2	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	NA	1.0-fold	1.0-fold
	3.0-fold	5.5-fold	12-fold	5.2-fold	NA	4.7-fold	8.9-fold
	3.3-fold	3.9-fold	5.3-fold	11-fold	16-fold	5.8-fold	7.4-fold
Week 4	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold
	3.0-fold	8.7-fold	20-fold	8.1-fold	11-fold	8.4-fold	14-fold
	3.3-fold	4.3-fold	6.8-fold	7.0-fold	13-fold	5.6-fold	9.4-fold
Week 12	1.0-fold	1.0-fold	NA	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold	1.0-fold
	3.0-fold	18-fold	NA	4.5-fold	9.1-fold	9.7-fold	14-fold
	3.3-fold	3.3-fold	6.6-fold	30-fold	27-fold	10-fold	14-fold
Week 44	1.0-fold	1.0-fold	NA	NA	NA	1.0-fold	NA
	3.0-fold	8.1-fold	NA	NA	NA	7.3-fold	NA
	3.3-fold	16-fold	34-fold	27-fold	38-fold	21-fold	34-fold

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum observed concentration; NA, not applicable

Source: Report BMN111-11-043 P.2478 (TK Table 5)

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

表 2.6.5.5-1 野生型マウスに BMN 111 を単回皮下投与したときの軟骨、骨並びに軟組織における cGMP 活性（BMN111-11-002）

Species/Strain	Mouse/CD-1
Number of Animals/Gender (M/F)	2M/group (pilot study); 3M/group (main study)
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	Aqueous solution containing 30 mmol/L sodium acetate (NaOAc), 1% benzyl alcohol, 10% sucrose, pH 4
Method of Administration	Subcutaneous
Dose	0 and 800 µg/kg
Sample	Pilot study: plasma, lungs, liver, heart, kidneys, brain, tibias, femurs, ear cartilage and femoral midshaft Main study: plasma, lungs, kidneys, brain, tibias, femurs, and ear cartilage
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pilot study: 15, 30, 60, and 180 minutes post-dose (2 animals/group/timepoint) Main study: 15 minutes, and 3 hours and 1, 2, and 3 days post-dose (3 animals/group/timepoint)
Analyte	Cyclic guanosine 3', 5' monophosphate (cGMP)
Assay	cGMP Enzyme Immunoassay Kit (Cayman, MI)
Noteworthy Findings	After a single SC injection of BMN 111 at 800 µg/kg, cGMP was detected in the cartilage-containing distal femur (including the growth plate cartilage and articular cartilage) 15 minutes post-dose. Stimulation of cGMP production was also observed in cortical bone. Liver, heart, and brain did not respond to BMN 111 with cGMP production. The cGMP signal was also detectable in kidney, and to the lesser extent in the lung. This study demonstrated BMN 111 activity in the target tissues: growth plates, cartilage, and bone.

表 2.6.5.5-2 野生型マウスに BMN 111 を反復皮下投与したときの軟骨、骨並びに軟組織における cGMP 活性（BMN111-11-003）

Species/Strain	Mouse/CD-1
Number of Animals/Gender (M/F)	3M/group
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	Aqueous solution containing 30mM sodium acetate (NaOAc), 1% benzyl alcohol, 10% sucrose, pH 4
Method of Administration	Subcutaneous
Dose	0 and 800 µg/kg/day, given for up to 8 days
Sample	Plasma, kidneys, tibias, and femurs
Collection Timepoints (Number of Animals)	15 minutes post-dose on Days 1 and 7 (vehicle); 15 minutes post-dose on Days 1, 4, 6, 7, and 8 (BMN 111); and 1, 3, and 5 days post-dose following the last BMN 111 administration on Day 7 (3 animals/group/timepoint)
Analyte	Cyclic guanosine 3', 5' monophosphate (cGMP)
Assay	cGMP Enzyme Immunoassay Kit (Cayman, MI)
Noteworthy Findings	No evidence of natriuretic peptide receptor B (NPR-B) desensitization in the growth plate after 8 daily treatments. Daily BMN 111 administrations resulted in reduction in the cGMP signal in the kidney. Daily BMN 111 administration seemed necessary to sustain cGMP production in this tissue.

表 2.6.5.5-3 PET イメージングを使用した、SD ラットにおける ^{124}I-BMN 111 の生体内分布（BMN111-17-027）

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of animals/Gender (M/F)	3M/group
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	NA
Method of Administration	Subcutaneous (SC) or Intravenous (IV)
Dose	SC: 90 µg/kg (^{124}I-BMN 111) IV: 50 µg/kg (^{124}I-BMN 111)
Sample	Plasma
Collection Timepoints (Number of Animals)	Pre-dose and 5, 15, 30, 60, 90, 120, and 180 minutes post-dose (3 animals/group/timepoint)
Analyte	BMN 111 and ^{124}I-BMN 111
Assay[a]	Electrochemiluminescent assay
Noteworthy Findings	The terminal half-lives of BMN 111 were 27.8, 19.6, and 23.1 minutes for cranial SC, cranial IV, and caudal IV groups, respectively. For the 50 µg/kg IV group, the mean (standard deviation) AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ were about 4-fold greater than that of the 90 µg/kg SC group, indicating a relatively low SC bioavailability of the drug product. A high degree of inter-animal variability in the pharmacokinetics was observed following both SC and IV administration of BMN 111.

AUC, area under the concentration-time curve

a) Assay did not distinguish between the radiolabeled and unlabeled BMN 111.

Summary of Pharmacokinetic Parameters in Rat Plasma								
Scan region/ Dose regimen	**Statistic**	**T_{max} (min)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-t} (ng·min/mL)**	**$AUC_{0-\infty}$ (ng·min/mL)**	**CL[a] (mL/min)**	**Vz[a] (mL)**	**$t_{1/2}$ (min)**
Cranial 90 µg/kg SC	**N**	3	3	3	1	1	1	1
	Mean	20.0	10.1	918	757	119	4770	27.8
	SD	8.66	9.61	820	-	-	-	-
	Min	15.0	2.45	208	-	-	-	-
	Median	15.0	7.01	731	-	-	-	-
	Max	30.0	20.9	1820	-	-	-	-
	CV%	43.3	95.0	89.3	-	-	-	-
Cranial 50 µg/kg IV	**N**	4	4	4	4	4	4	4
	Mean	5.00	139	3890	3900	15.1	454	19.6
	SD	0.00	38.4	1510	1510	8.19	319	3.46
	Min	5.00	98.5	1830	1840	9.39	205	15.2
	Median	5.00	137	4210	4220	12.0	347	20.0
	Max	5.00	183	5320	5320	27.2	918	23.4
	CV%	0.00	27.7	38.8	38.7	54.1	70.2	17.6
Caudal 50 µg/kg IV	**N**	5	5	4	4	4	4	4
	Mean	9.00	234	2630	2640	44.8	1650	23.1
	SD	5.48	260	3300	3300	33.5	1360	4.74
	Min	5.00	29.9	568	575	6.61	155	16.3
	Median	5.00	57.9	1200	1210	42.8	1510	24.4
	Max	15.0	530	7560	7560	86.9	3430	27.3
	CV%	60.9	111	126	125	74.7	82.8	20.5

AUC, area under the concentration-time curve; CL, apparent clearance; C_{max}, maximum observed concentration; CV, coefficient of variation; IV, intravenous; Max, maximum; Min, minimum; N, number; SC, subcutaneous; SD, standard deviation; T_{max}, time to reach maximum observed concentration; $t_{1/2}$, elimination phase half-life; Vz, apparent volume of distribution

a) Apparent clearance (CL/F) and volume of distribution (Vz/F) for animals in the Cranial 90 µg/kg SC group.

表 2.6.5.5-4 ラットに ^{124}I-BMN 111 を皮下投与したときの生体内分布（BMN111-18-004）

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley
Number of Animals/Gender (M/F)	9M
Feeding Condition	Non-fasted
Vehicle/Formulation	NA
Method of Administration	Subcutaneous (SC)
Dose	90 µg/kg (^{124}I-BMN 111)
Sample	Plasma, brain, lungs, femur, muscle, injection site, small intestine, heart, spleen, kidneys, stomach, large intestine (including cecum), testicles, tibia, and liver
Collection Timepoints (Number of Animals)[a]	0.25, 0.5[a] (2 animals), and 1 hour post-dose (3 animals/timepoint)
Analyte	Plasma: BMN 111 and ^{124}I-BMN 111 Plasma and tissues: ^{124}I-BMN 111
Assay	Plasma: electrochemiluminescent assay [b] Plasma and tissues: Perkin Elmer Wallac 1480 Wizard™ 3" automatic gamma counter
Noteworthy Findings	BMN 111 related radioactivity was detected in all tissues at first timepoint (0.25 hours post-dose). Concentrations in tissues increased over time and were maximal at 0.5 or 1 hour post-dose. The highest concentrations were detected in the following order: injection site > kidneys > stomach > lungs > heart > spleen > small intestine > liver. Except for the injection site, the tissue:plasma concentration ratios were generally < 1 and indicated little test article-related radioactivity was associated with the tissues. Mean plasma BMN 111 concentration was highest at 15-minutes post-dose (5.97 ng/mL, standard deviation: 3.39 ng/mL) and rapidly cleared with a mean half-life of 10.5 minutes. Mean AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ were 142 ng-min/mL and 147 ng-min/mL, respectively. Comparison between BMN 111 concentrations and radioactivity in plasma indicated an average of 7% or less of the radioactivity observed in plasma is from intact BMN 111 through 1 hour post-dose.

a) One rat did not receive the intended dose and was excluded from data analysis.
b) Assay did not distinguish between the radiolabeled and unlabeled BMN 111.

Mean concentrations of radioactivity in plasma and tissues after a single subcutaneous administration of ^{124}I-BMN 111 to rats					
	ng Equivalents ^{124}I-BMN 111/g				
	0.25 hours		0.5 hours	1 hour	
Sample	Mean	SD	Average	Mean	SD
Plasma	101	33.4	140	191	1.34
Femur	27.9	8.07	48.9	49.0	7.01
Brain	11.1	1.60	19.6	18.5	1.25
Heart	45.8	12.4	65.4	61.0	8.29
Kidneys	202	63.0	259	112	10.2
Large intestine	26.4	4.06	34.7	37.0	5.11
Liver	34.6	4.18	51.8	39.8	9.90
Lungs	34.4	23.3	108	88.6	8.13
Muscle	25.4	6.35	41.1	42.5	4.94
Injection site	2740	2540	1120	1470	1010
Small intestine	25.3	3.51	41.6	54.5	14.7
Spleen	38.4	7.63	60.4	47.2	11.2
Stomach	35.8	14.1	98.8	236	91.1
Testicles	11.3	2.92	25.9	35.1	2.48
Tibia	27.7	8.38	45.8	45.9	4.17

SD, standard deviation

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

タンパク結合試験は実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

表 2.6.5.4-1、表 2.6.5.4-3、表 2.6.5.4-4、表 2.6.5.4-7 及び表 2.6.5.4-8 参照。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

その他の分布試験は実施しなかった。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

In vivo 代謝試験は実施しなかった。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

表 2.6.5.10-1 *In Vitro* における遺伝子組換えヒト NEP に対する BMN 111 の耐性評価（BMN111-10-109）

Species/Strain	Recombinant human neutral endopeptidase (NEP)
Number of Replicates	2
Vehicle/Formulation	Dulbecco's phosphate-buffered saline (D-PBS), pH 7.4
Method of Administration	*In vitro*
Dose	[redacted] µmol/L BMN 111 or CNP22 (positive control) incubated in presence of 1 µg/mL NEP at 37°C
Sample	Incubation medium
Incubation Time	0, 20, 40, 80, and 160 minutes
Analyte	BMN 111 or CNP22 (positive control)
Assay	HPLC with both UV and MS detection
Noteworthy Findings	Time-dependent disappearance of CNP22 in the presence of NEP, whereas BMN 111 was resistant to NEP-mediated proteolysis.

HPLC, high performance liquid chromatography; MS, mass spectrometry; UV, ultraviolet

Time (min)	CNP22	BMN 111
0	100.0 (0.0)	100.0 (0.0)
40	50.4 (9.1)	99.5 (5.2)
75	17.9 (8.0)	98.4 (7.8)
140	2.4 (1.8)	99.2 (0.6)

表 2.6.5.10-2 NPR-B 及び NPR-C の標的遺伝子発現の解析（BMN111-16-024）

Species/Strain	Mouse/FGFR3^{ACH} and Wild Type (WT) FVB Rat/Sprague Dawley Monkey/Cynomolgus
Number of Animals with Tissue Analyzed	Mouse: 4 WT male and 4 ACH male Rat: 4 males/age group Monkey: 3 male and 3 female
Vehicle/Formulation	NA
Method of Administration[a]	Mouse: Subcutanous (SC) Rat: SC Monkey: NA
Dose[a]	Mouse: 280 µg/kg (single dose) Rat: 360 µg/kg (single dose) Monkey: naïve
Sample	Adrenal gland, brain, heart, kidney, liver, lung, testis, and white adipose (mesenteric) tissue
Collection Timepoints	Mouse: 20-28 days of age Rat: 7, 21, and 45 days and 12-13 weeks of age Monkey: 2 years
Analyte	Targeted gene expression analysis of NPR-B and NPR-C
Assay	Semi-automated TaqMan® qRT-PCR of total RNA
Noteworthy Findings	Mouse: There were no differences between WT and ACH mice expression of either NPR-B (NPR2) or NPR-C (NPR3). The only exception is right adrenals where NPR2 expression was reduced in ACH mice. Rat: The expression of both NPR2 and NPR3 were shown to be reduced in older animals, especially for adrenals, kidney, liver, heart, and lung. Monkey: There were no statistically significant differences between males and females in the expression of NPR2 in multiple organs. Similarly, no sex differences were observed for NPR3 expression except for lungs where females had higher expression than males.

ACH, achondroplasia; NA, not applicable; NPR-B, natriuretic peptide receptor type B; NPR-C, natriuretic peptide receptor type C; qRT-PCR, quantitative real-time polymerase chain reaction
a) Mice were dosed and tissues were collected under study BMN111-15-100. Rats were dosed and tissues were collected under study BMN111-15-076.

NPR2 and NPR3 Gene Expression in Wild Type and Achondroplasia Mice									
NPR-B									
Group	Tissue type	Del values of NPR2 with B2M				Min	Max	Mean	Std dev	N
1	Brain_Right Half	1.7	1.84	1.99	1.54	1.54	1.99	1.7675	0.16664	4
1	Heart_Right Half	4.05	3.64	3.36	4	3.36	4.05	3.7625	0.281103	4
1	Liver	8.88	8.7	8.2	8.57	8.2	8.88	8.5875	0.249337	4
1	Lung_Right Half	4.22	5.26	5.04	5.27	4.22	5.27	4.9475	0.429964	4
1	Right Adrenal	1.9	3.62	4.99	4.04	1.9	4.99	3.6375	1.119205	4
1	Right Kidney	5.49	6.28	0	5.76	0	6.28	4.3825	2.546118	4
1	Right Testis	8.01	4.64	4.44	4.37	4.37	8.01	5.365	1.530302	4
1	White Mesenteric	8.03	7.74	7.25	4.65	4.65	8.03	6.9175	1.338495	4
2	Brain_Right Half	2.2	2.1	3.75	1.7	1.7	3.75	2.4375	0.780525	4
2	Heart_Right Half	3.69	3.61	3.47	4.21	3.47	4.21	3.745	0.279777	4
2	Liver	8.74	8.34	9.75	9.63	8.34	9.75	9.115	0.593654	4
2	Lung_Right Half	4.37	3.91	5.61	5.06	3.91	5.61	4.7375	0.649052	4
2	Right Adrenal	5.02	4.76	6.66	7.92	4.76	7.92	6.09	1.283316	4
2	Right Kidney	5.34	5.77	5.53	6.01	5.34	6.01	5.6625	0.25193	4
2	Right Testis	3.59	5.8	4.5	4.39	3.59	5.8	4.57	0.792244	4
2	White Mesenteric	8.31	5.07	8.44	5.36	5.07	8.44	6.795	1.58399	4
NPR-C									
Group	Tissue type	Del values of NPR2 with B2M				Min	Max	Mean	Std dev	N
1	Brain_Right Half	3.93	6.27	4.6	3.9	3.9	6.27	4.675	0.962458	4
1	Heart_Right Half	3.87	3.2	2.57	2.15	2.15	3.87	2.9475	0.65063	4
1	Liver	10.52	10.78	10.71	10.8	10.52	10.8	10.7025	0.110538	4
1	Lung_Right Half	2.3	3.08	2.83	3.3	2.3	3.3	2.8775	0.372584	4
1	Right Adrenal	-1.65	4.01	4.28	4.62	-1.65	4.62	2.815	2.586914	4
1	Right Kidney	5.85	5.41	0.46	6.18	0.46	6.18	4.475	2.3341	4
1	Right Testis	6.42	4.15	4.18	4.06	4.06	6.42	4.7025	0.992582	4
1	White Mesenteric	6.92	7.83	8.4	5.03	5.03	8.4	7.045	1.277507	4

2	Brain_Right Half	3.64	3.9	4.35	5.23	3.64	5.23	4.28	0.604442	4
2	Heart_Right Half	2.33	3.22	3.83	2.95	2.33	3.83	3.0825	0.538859	4
2	Liver	10.13	11.12	10.98	12.13	10.13	12.13	11.09	0.709965	4
2	Lung_Right Half	2.86	2.4	4.17	3.21	2.4	4.17	3.16	0.650038	4
2	Right Adrenal	5.91	5.83	5.28	8.89	5.28	8.89	6.4775	1.413814	4
2	Right Kidney	5.92	5.99	5.99	4.93	4.93	5.99	5.7075	0.449799	4
2	Right Testis	4.09	4.73	4.13	3.95	3.95	4.73	4.225	0.299124	4
2	White Mesenteric	8.4	4.55	9.41	4.91	4.55	9.41	6.8175	2.121643	4

B2M, Beta-2-microglobulin gene, used as a House Keeping Gene (HK); Del, Δ (delta); Max, maximum; Min, minimum; Std dev, standard deviation; N, number
Note: Group 1 is Wild Type mice and Group 2 is achondroplasia mice.

NPR2 and NPR3 Gene Expression in Rats of Different Ages										
NPR-B										
Group	Tissue type	Del values of NPR2_B with B2M				Min	Max	Mean	Std dev	N
1	ADRENAL GLAND_RIGHT	7.22	7.58	7.27	7.28	7.22	7.58	7.3375	0.14184	4
1	BRAIN_RIGHT HALF	5.77	5.77	5.58	6	5.58	6	5.78	0.14883	4
1	HEART_ONE HALF	5.55	6.11	5.69	5.46	5.46	6.11	5.7025	0.24914	4
1	KIDNEY_POLE OF RIGHT	5.59	5.44	5.72	5.73	5.44	5.73	5.62	0.11769	4
1	LIVER_RIGHT LATERAL LOBE	11.62	10.98	11.34	11.02	10.98	11.62	11.24	0.26	4
1	LUNG_LEFT APICAL LOBE	5.9	6.19	6.29	6.24	5.9	6.29	6.155	0.15141	4
1	WHITE ADIPOSE_MESENTERIC	8.87	10.74	7.12	NA	7.12	10.74	8.91	1.47813	3
2	ADRENAL GLAND_RIGHT	8.87	8.18	8.52	8.75	8.18	8.87	8.58	0.26296	4
2	BRAIN_RIGHT HALF	6.24	6.5	6.32	5.68	5.68	6.5	6.185	0.30639	4
2	HEART_ONE HALF	6.9	6.84	6.59	6.69	6.59	6.9	6.755	0.12217	4
2	KIDNEY_POLE OF RIGHT	7.69	7.69	7.85	7.27	7.27	7.85	7.625	0.21512	4
2	LIVER_RIGHT LATERAL LOBE	12.9	13.01	12.85	12.54	12.54	13.01	12.825	0.17443	4
2	LUNG_LEFT APICAL LOBE	8.9	8.23	7.84	7.67	7.67	8.9	8.16	0.47302	4
2	WHITE ADIPOSE_MESENTERIC	8.14	7.55	10.17	16.88	7.55	16.88	10.685	3.70636	4
3	ADRENAL GLAND_RIGHT	9.55	9.9	9.56	9.44	9.44	9.9	9.6125	0.17254	4

3	BRAIN_RIGHT HALF	6.05	6.37	5.94	6.25	5.94	6.37	6.1525	0.16769	4
3	HEART_ONE HALF	7.39	7.61	7.38	7.73	7.38	7.73	7.5275	0.14872	4
3	KIDNEY_POLE OF RIGHT	9.08	9.32	9.57	8.94	8.94	9.57	9.2275	0.23993	4
3	LIVER_RIGHT LATERAL LOBE	14.22	9.42	14.07	13.33	9.42	14.22	12.76	1.95756	4
3	LUNG_LEFT APICAL LOBE	9.55	9.2	9.62	10.07	9.2	10.07	9.61	0.3096	4
3	WHITE ADIPOSE_MESENTERIC	8.55	8.22	8.96	8.64	8.22	8.96	8.5925	0.26357	4
4	ADRENAL GLAND_RIGHT	9.89	10.1	10.95	10.12	9.89	10.95	10.265	0.40562	4
4	BRAIN_RIGHT HALF	6.12	6	5.9	6.31	5.9	6.31	6.0825	0.1527	4
4	HEART_ONE HALF	7.71	7.46	7.17	7.35	7.17	7.71	7.4225	0.19562	4
4	KIDNEY_POLE OF RIGHT	9.13	8.59	8.47	9.25	8.47	9.25	8.86	0.33541	4
4	LIVER_RIGHT LATERAL LOBE	14.11	14.67	14.15	14.15	14.11	14.67	14.27	0.23152	4
4	LUNG_LEFT APICAL LOBE	9.46	9.76	10.11	9.68	9.46	10.11	9.7525	0.23381	4
4	WHITE ADIPOSE_MESENTERIC	9.11	8.66	8.93	NA	8.66	9.11	8.9	0.18493	3
NPR-C										
Group	Tissue type	Del values of NPR2_B with B2M				Min	Max	Mean	Std dev	N
1	ADRENAL GLAND_RIGHT	7.48	8.53	7.63	7.98	7.48	8.53	7.905	0.40389	4
1	BRAIN_RIGHT HALF	6.41	6.09	6.6	6.19	6.09	6.6	6.3225	0.19766	4
1	HEART_ONE HALF	4.66	6.05	4.26	3.92	3.92	6.05	4.7225	0.80995	4
1	KIDNEY_POLE OF RIGHT	4.42	3.84	4.82	4.42	3.84	4.82	4.375	0.34939	4
1	LIVER_RIGHT LATERAL LOBE	7.21	7.22	7.45	6.96	6.96	7.45	7.21	0.17335	4
1	LUNG_LEFT APICAL LOBE	4.02	4.47	3.57	4.32	3.57	4.47	4.095	0.34369	4
1	WHITE ADIPOSE_MESENTERIC	7.66	8.46	6.7	NA	6.7	8.46	7.60667	0.71951	3
2	ADRENAL GLAND_RIGHT	8.44	8	7.82	8.09	7.82	8.44	8.0875	0.22554	4
2	BRAIN_RIGHT HALF	6.36	5.43	6.97	7.77	5.43	7.77	6.6325	0.85558	4
2	HEART_ONE HALF	4.35	4.88	5.14	6.9	4.35	6.9	5.3175	0.95698	4
2	KIDNEY_POLE OF RIGHT	6.21	7.91	6.32	6.02	6.02	7.91	6.615	0.75533	4
2	LIVER_RIGHT LATERAL LOBE	8.94	8.91	8.13	8.13	8.13	8.94	8.5275	0.39764	4
2	LUNG_LEFT APICAL LOBE	6.13	6.31	5.74	6.6	5.74	6.6	6.195	0.31165	4
2	WHITE ADIPOSE_MESENTERIC	5.91	6.02	9.07	11.74	5.91	11.74	8.185	2.41268	4

3	ADRENAL GLAND_RIGHT	9.26	9.84	9.1	9.39	9.1	9.84	9.3975	0.27535	4
3	BRAIN_RIGHT HALF	5.58	9.22	6.75	8.31	5.58	9.22	7.465	1.40165	4
3	HEART_ONE HALF	5.95	6.02	5.94	7.93	5.94	7.93	6.46	0.84926	4
3	KIDNEY_POLE OF RIGHT	6.14	6.1	6.22	7.78	6.1	7.78	6.56	0.70569	4
3	LIVER_RIGHT LATERAL LOBE	10.54	7.93	10.58	10.45	7.93	10.58	9.875	1.12393	4
3	LUNG_LEFT APICAL LOBE	6.17	5.52	6.16	6.45	5.52	6.45	6.075	0.34092	4
3	WHITE ADIPOSE_MESENTERIC	7.73	6.7	7.81	7.6	6.7	7.81	7.46	0.44514	4
4	ADRENAL GLAND_RIGHT	9.78	10.37	10.99	10.44	9.78	10.99	10.395	0.42863	4
4	BRAIN_RIGHT HALF	7.64	6.56	6.06	6.13	6.06	7.64	6.5975	0.6316	4
4	HEART_ONE HALF	7.18	7.41	6.23	5.48	5.48	7.41	6.575	0.77157	4
4	KIDNEY_POLE OF RIGHT	6.51	6.75	7.06	6.02	6.02	7.06	6.585	0.38003	4
4	LIVER_RIGHT LATERAL LOBE	11.51	11.08	10.71	11.32	10.71	11.51	11.155	0.29871	4
4	LUNG_LEFT APICAL LOBE	5.42	5.62	6.2	5.3	5.3	6.2	5.635	0.34565	4
4	WHITE ADIPOSE_MESENTERIC	7.72	6.17	6.25	NA	6.17	7.72	6.71333	0.71257	3

B2M, Beta-2-microglobulin gene, used as a House Keeping Gene (HK); Del, Δ (delta); Max, maximum; Min, minimum; NA, not applicable; Std dev, standard deviation; N, number
Note: Group 1 is 7 days old, Group 2 is 21 days old, Group 3 is 45 days old and Group 4 is 12-13 weeks old.

NPR2 and NPR3 Gene Expression in Male and Female Monkeys									
NPR-B									
Group	Tissue type	Del values of NPR2 with B2M			Min	Max	Mean	Std dev	N
Female	Adrenal Gland	5.94	5.97	7.24	5.94	7.24	6.383333	0.605879	3
Female	Brain	2.73	3.6	3.33	2.73	3.6	3.22	0.363593	3
Female	Heart	5.26	5.54	6.14	5.26	6.14	5.646667	0.367091	3
Female	Kidney	6.98	6.35	5.9	5.9	6.98	6.41	0.442945	3
Female	Liver	8.78	7.56	9.2	7.56	9.2	8.513333	0.695573	3
Female	Lung	6.89	7.89	7.91	6.89	7.91	7.563333	0.476189	3
Female	White Adipose Fat	6.29	6.71	6.4	6.29	6.71	6.466667	0.177826	3
Male	Adrenal Gland	6.57	5.86	6.74	5.86	6.74	6.39	0.381139	3
Male	Brain	3.2	3.6	3.26	3.2	3.6	3.353333	0.176131	3

Male	Heart	6.12	6.16	5.64	5.64	6.16	5.973333	0.236267	3
Male	Kidney	6.63	6.87	6.82	6.63	6.87	6.773333	0.103387	3
Male	Liver	8.97	8.85	8.62	8.62	8.97	8.813333	0.14522	3
Male	Lung	7.38	7.27	8.64	7.27	8.64	7.763333	0.621521	3
Male	Testes	5	4.8	4.53	4.53	5	4.776667	0.192585	3
Male	White Adipose Fat	6.79	6.84	6.83	6.79	6.84	6.82	0.021602	3
NPR-C									
Group	Tissue type	Del values of NPR3 with B2M			Min	Max	Mean	Std dev	N
Female	Adrenal Gland	7.18	4.77	9.08	4.77	9.08	7.01	1.763652	3
Female	Brain	5.76	5.45	6.39	5.45	6.39	5.866667	0.391095	3
Female	Heart	8.14	10.91	8.16	8.14	10.91	9.07	1.301102	3
Female	Kidney	3.7	2.67	5.03	2.67	5.03	3.8	0.966057	3
Female	Liver	6.25	8.04	8.83	6.25	8.83	7.706667	1.079331	3
Female	Lung	5.03	5.49	6.02	5.03	6.02	5.513333	0.404502	3
Female	White Adipose Fat	5.99	5.46	5.2	5.2	5.99	5.55	0.328735	3
Male	Adrenal Gland	6.57	7.49	6.68	6.57	7.49	6.913333	0.41023	3
Male	Brain	5.96	6.61	6.84	5.96	6.84	6.47	0.372648	3
Male	Heart	8.87	7.18	7.74	7.18	8.87	7.93	0.702899	3
Male	Kidney	3.17	2.72	3	2.72	3.17	2.963333	0.185532	3
Male	Liver	6.35	6.59	6.64	6.35	6.64	6.526667	0.126579	3
Male	Lung	6.97	6.13	7.24	6.13	7.24	6.78	0.472652	3
Male	Testes	8.91	8.71	8.24	8.24	8.91	8.62	0.280832	3
Male	White Adipose Fat	5.12	9.18	5.89	5.12	9.18	6.73	1.760701	3

B2M, Beta-2-microglobulin gene, used as a House Keeping Gene (HK); Del, Δ (delta); Max, maximum; Min, minimum; Std dev, standard deviation; N, number

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

推定代謝経路の試験は実施しなかった。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

薬物代謝酵素の誘導／阻害試験は実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

排泄試験は実施しなかった。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

胆汁中排泄試験は実施しなかった。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

その他の試験は実施しなかった。