ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 2 部

2.6.4 薬物動態の概要文

大正製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.3 吸収 9
2.6.4.4 分布 20
2.6.4.5 代謝 21
2.6.4.6 排泄 22
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 23
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 23
2.6.4.9 考察及び結論 24
2.6.4.10 図表 25
2.6.4.11 参考文献 25

表

表 2.6.4-1 薬物動態試験の一覧 5
表 2.6.4-2 オゾラリズマブ濃度測定法と適用試験の一覧 8
表 2.6.4-3 抗オゾラリズマブ抗体測定法と適用試験の一覧 9
表 2.6.4-4 マウスにオゾラリズマブを単回皮下及び単回静脈内投与したときの血清中オゾラリズマブの薬物動態パラメータ 11
表 2.6.4-5 マウスにオゾラリズマブを単回腹腔内投与したときの血清中オゾラリズマブの薬物動態パラメータ 12
表 2.6.4-6 Tg197 マウスにオゾラリズマブを単回腹腔内投与したときの血清中オゾラリズマブの薬物動態パラメータ 13
表 2.6.4-7 カニクイザルにオゾラリズマブを単回皮下及び単回静脈内投与後の血漿中オゾラリズマブの薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4-8 マウス 5 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 16
表 2.6.4-9 マウス 5 週間反復投与毒性試験における抗オゾラリズマブ抗体 16
表 2.6.4-10 カニクイザル 5 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 18
表 2.6.4-11 カニクイザル 5 週間反復投与毒性試験における抗オゾラリズマブ抗体 18
表 2.6.4-12 カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ 19
表 2.6.4-13 マウスに[^{125}I]オゾラリズマブを単回静脈内投与後の放射能の組織分布 20
表 2.6.4-14 カニクイザルにおけるオゾラリズマブの胎児移行性 21
表 2.6.4-15 カニクイザルにおけるオゾラリズマブの乳汁移行性 22

図

図 2.6.4-1　マウスにオゾラリズマブを単回皮下及び単回静脈内投与後の血清中オゾラリズマブ濃度推移 10
図 2.6.4-2　マウスにオゾラリズマブを単回腹腔内投与後の血清中オゾラリズマブ濃度推移 11
図 2.6.4-3　Tg197 マウスにオゾラリズマブを単回腹腔内投与後の血清中オゾラリズマブ濃度推移 12
図 2.6.4-4　カニクイザルにオゾラリズマブを単回皮下及び単回静脈内投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度推移 14

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ABTS	2,2’-azino-di-(3-ethyl-benzthiazoline-6-sulfonate)	2,2’-アジノ-ジ-（3-エチル-ベンズチアゾリン-6-スルホン酸）
AUC	area under the plasma (serum) concentration-time curve	血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC extrapolated to infinity	投与後 0 から無限大（∞）時間までの AUC
AUC_{0-168h}	AUC from time zero to 168 hours	投与後 0 から 168 時間までの AUC
BA	bioavailability	生物学的利用率
C_{5min}	plasma (serum) concentration at 5 minutes after administration	投与 5 分後の血漿（血清）中濃度
CL_{total}	total body clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度
ECL	electro-chemiluminescence	電気化学発光
ECLIA	electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
NA	not applicable	該当せず
R	accumulation ratio	蓄積係数
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	time to maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度到達時間
TMB	3,3′,5,5′-tetramethylbenzidine	3,3’,5,5’-テトラメチルベンジジン
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TPA	tripropylamine	トリプロピルアミン
Vd_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

オゾラリズマブは 3 量体構造のヒト化融合蛋白質であり、二つの TNFα 結合領域と一つの HSA 結合領域を持つ低分子抗体である。

オゾラリズマブの非臨床薬物動態試験は、主に毒性試験及び薬理試験で使用した動物種であるマウス及びカニクイザルで実施した。オゾラリズマブ反復投与時の血清又は血漿中オゾラリズマブ濃度推移は、マウス及びカニクイザルの毒性試験における TK により評価した。投与経路は臨床投与経路である皮下投与のほか、静脈内又は腹腔内投与とした。

[^{125}I]オゾラリズマブを投与したときの各種試料中の放射能はガンマカウンターにより測定した。オゾラリズマブを投与したときの血清又は血漿中のオゾラリズマブ濃度は ELISA 法により測定し、抗オゾラリズマブ抗体は ECLIA 法により検出した。

実施した薬物動態試験の一覧を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1　薬物動態試験の一覧

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	被験物質
吸収				
単回投与（標識体）	B6CBAF1/J マウス	静脈内	0.3	[^{125}I]オゾラリズマブ
単回投与（非標識体）	B6CBAF1/J マウス	皮下	2	オゾラリズマブ
		静脈内	2	オゾラリズマブ
	B6CBAF1/J マウス	腹腔内	3、30	オゾラリズマブ
	Tg197 マウス	腹腔内	0.3、3	オゾラリズマブ
	カニクイザル	皮下	3	オゾラリズマブ
		静脈内	3、100	オゾラリズマブ
反復投与（TK）	CD-1 マウス 5 週間（週 1 回）	皮下	0、10、250	オゾラリズマブ
		静脈内	0、10、50、250	オゾラリズマブ
	カニクイザル 5 週間（週 1 回）	皮下	0、15、150	オゾラリズマブ
		静脈内	0、15、50、150	オゾラリズマブ
	カニクイザル 39 週間（週 1 回）	皮下	0、150	オゾラリズマブ
		静脈内	0、15、50、150	オゾラリズマブ
分布				
組織分布	B6CBAF1/J マウス	静脈内	0.3	[^{125}I]オゾラリズマブ
胎児移行性	カニクイザル	静脈内	0、15、150	オゾラリズマブ
排泄				
乳汁移行性	カニクイザル	静脈内	0、15、150	オゾラリズマブ
薬物動態学的薬物相互作用				
ワルファリンの蛋白結合に対する影響	ヒト血漿	*in vitro*	0、2.1、100 μg/mL	オゾラリズマブ

B6CBAF1/J マウス：Tg197 マウスのバックグラウンド系統
Tg197 マウス：ヒト TNF 遺伝子導入マウス

(1)　吸収

オゾラリズマブを B6CBAF1/J マウス（2 mg/kg）及びカニクイザル（3 及び 100 mg/kg）に単回静脈内投与後の CL_{total} は 0.268～1.50 mL/h/kg であり、両動物で小さかった。Vd_{ss} は 76.5～86.6 mL/kg と両動物で小さいことから、オゾラリズマブはそのほとんどが循環血中に留まっていることが示唆された。オゾラリズマブを B6CBAF1/J マウスに単回皮下（2 mg/kg）及び単回静脈内（2 mg/kg）投与後の $t_{1/2}$ は 43.1～44.8 時間（約 1.8～1.9 日）、カニクイザルに単回皮下（3 mg/kg）及び単回静脈内（3 及び 100 mg/kg）投与後の $t_{1/2}$ は 176～227 時間（約 7.3～9.5 日）であり、マウス及びアカゲザルで報告されている血清アルブミンの半減期（それぞれ 1～2 日、7～10 日）と同程度であった[1,2,3]。単回皮下投与後の BA は、B6CBAF1/J マウス（2 mg/kg）で約 65%、カニクイザル（3 mg/kg）で約 70%であった。また、オゾラリズマブをヒト TNF 遺伝子導入（Tg197）マウスに単回腹腔内（0.3 及び 3 mg/kg）投与後の $t_{1/2}$ は 18.6～26.3 時間（約 0.8～1.1 日）であり、バックグラウンド系統の B6CBAF1/J マウスに単回腹腔内（3 及び 30 mg/kg）投与後の $t_{1/2}$（39.7～41.5 時間、約 1.7 日）と比較して短かった。

オゾラリズマブを CD-1 マウスに 5 週間（週 1 回、10 及び 250 mg/kg 皮下、10、50 及び 250 mg/kg 静脈内）、カニクイザルに 5 週間（週 1 回、15 及び 150 mg/kg 皮下、15、50 及び 150 mg/kg 静脈内）及び 39 週間（週 1 回、150 mg/kg 皮下、15、50 及び 150 mg/kg 静脈内）反復投与した毒性試験において TK を評価した。CD-1 マウス、カニクイザルともに用量の増加に伴う最終投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ の増加が認められた。反復投与により曝露量の増加が認められ、緩やかな消失による累積と考えられた。また、明らかな性差は認められなかった。反復投与試験における抗オゾラリズマブ抗体の検出は限定的で、曝露量への明らかな影響は認められなかった。

(2)　分布

[^{125}I]オゾラリズマブを B6CBAF1/J マウスに単回静脈内投与（0.3 mg/kg）した結果、投与 408 時間後までの全ての測定時点において、測定した組織の中で血清中の放射能濃度が最も高かった。血清以外で比較的放射能濃度が高い組織は、肺、腎臓、心臓、脾臓及び皮膚であった。[^{125}I]オゾラリズマブ投与後 24 時間以内に全ての組織で放射能は最高濃度に達し、その後最終測定時点まで概ね経時的に減少した。投与 408 時間後までの全ての測定時点において、組織／血清中放射能濃度比は多くの組織で 0.2 未満であった。

オゾラリズマブを妊娠カニクイザルに妊娠 20 から 48 日まで週 1 回静脈内投与（15 及び 150 mg/kg）した結果、妊娠 100 日の全ての胎児の血漿中にオゾラリズマブが検出された。母動物に対する胎児の血漿中オゾラリズマブ濃度は約 3.2 及び 3.3%であった。

(3)　代謝

オゾラリズマブはバイオ医薬品（蛋白質）であるため、代謝に関する試験は実施しなかった。分解により小さなペプチドやアミノ酸に代謝されると考えられる。

(4) 排泄

オゾラリズマブをカニクイザルに妊娠期間中は妊娠 20 日から自然分娩まで、授乳期間中は授乳 7 から 28 日まで週 1 回静脈内投与（15 及び 150 mg/kg）した結果、授乳 14、28 及び 90 日に採取した乳汁中にオゾラリズマブが検出され、血漿に対する乳汁中オゾラリズマブ濃度は約 0.1～0.4%であった。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト血漿中のアルブミンと結合する薬物の蛋白結合率がオゾラリズマブの存在により変化するか否か、[^{3}H]ワルファリンを用いて *in vitro* 試験により評価した結果、[^{3}H]ワルファリンの蛋白結合率への影響は認められなかった。

オゾラリズマブはバイオ医薬品であるため、代謝酵素やトランスポーターとの相互作用の検討は実施しなかった。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　標識体

[^{125}I]オゾラリズマブを投与したときの血清又は組織中放射能はガンマカウンターを用いて測定した。

2.6.4.2.2　非標識体

2.6.4.2.2.1　オゾラリズマブ濃度測定法

資料番号 4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、4.2.2.1-3、4.2.2.1-4、4.2.2.1-5、4.2.2.1-6

マウス血清及びカニクイザル血漿中オゾラリズマブ濃度の定量的評価を目的として、以下 2 種の ELISA 法を開発し、適格性試験又はバリデーション試験を実施した。GLP 非適用試験（単回投与試験）には適格性試験を実施した分析法を使用し、GLP 適用試験（反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験）にはバリデートされた分析法を使用した（表 2.6.4-2）。

適格性試験を行った ELISA 法によるマウス血清中オゾラリズマブ濃度測定法では、NeutrAvidin を固定化したマイクロプレートに結合させたビオチン標識 TNFα でオゾラリズマブを捕捉した。捕捉したオゾラリズマブの検出には、ウサギ抗オゾラリズマブポリクローナル抗体及び HRP 標識ヤギ抗ウサギ IgG を用い、TMB を HRP の発色基質として 450 nm の吸光度を測定した。

バリデーション試験を行った ELISA 法による CD-1 マウス血清中オゾラリズマブ濃度測定法、並びに適格性試験及びバリデーション試験を行った ELISA 法によるカニクイザル血漿中オゾラリズマブ濃度測定法では、マイクロプレートに固定化したオゾラリズマブ特異抗体フラグメントでオゾラリズマブを捕捉した。捕捉したオゾラリズマブの検出には、ビオチン標識 TNFα 及び HRP 標識アビジン-D を用い、ABTS を HRP の発色基質として 405 nm の吸光度を測定した。

表 2.6.4-2　オゾラリズマブ濃度測定法と適用試験の一覧

動物種	マウス	CD-1 マウス	カニクイザル	カニクイザル
マトリックス	血清	血清	血漿	血漿
分析法	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
定量範囲（ng/mL）	12.6～771.6	9.78～263	6.1～262.5	9.78～180
分析法の評価	適格性試験	バリデーション試験 安定性試験	適格性試験	バリデーション試験 安定性試験
試験番号	[redacted]-73147	[redacted]-74164 [redacted]-76472	[redacted]-73146	[redacted]-74567 [redacted]-78921
適用試験	[redacted]-74748 [redacted]-74788 [redacted]-74747 [redacted]-74749	[redacted]-74206	[redacted]-71250	[redacted]-74205 6617-354 [redacted]159.02
資料番号	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2 4.2.2.1-3	4.2.2.1-4	4.2.2.1-5 4.2.2.1-6

2.6.4.2.2.2　抗オゾラリズマブ抗体測定法

資料番号 4.2.2.1-7、4.2.2.1-8、4.2.2.1-9

CD-1 マウス血清及びカニクイザル血漿中の抗オゾラリズマブ抗体の検出を目的として、常磁性ビーズを用いた ECLIA 法を開発し、適格性試験又はバリデーション試験を実施した。GLP 非適用試験（単回投与試験）には適格性試験を実施した分析法を使用し、GLP 適用試験（反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験）にはバリデートされた分析法を使用した（表 2.6.4-3）。

陽性対照、陰性対照又は検体をビオチン標識オゾラリズマブ及びルテニウム標識オゾラリズマブとともに一定時間インキュベーションした。両標識オゾラリズマブが結合した抗オゾラリズマブ抗体をストレプトアビジンで被覆した常磁性ビーズに捕捉した。TPA を加え、得られた ECL シグナルを検出し、捕捉した抗オゾラリズマブ抗体を測定した。ウサギ抗オゾラリズマブ抗血清を CD-1 マウス血清又はカニクイザル血漿に添加したものを陽性対照、CD-1 マウス血清又はカニクイザル血漿を陰性対照として用いた。カットポイントは、陰性対照から得られるシグナルの平均値の 2 倍と規定した。得られたシグナルがカットポイント以上であった場合に、その検体を陽性とした。

表 2.6.4-3　抗オゾラリズマブ抗体測定法と適用試験の一覧

動物種	CD-1 マウス	カニクイザル	カニクイザル
マトリックス	血清	血漿	血漿
分析法	ECLIA	ECLIA	ECLIA
分析法の評価	バリデーション試験	適格性試験	バリデーション試験
試験番号	[redacted]-74784	[redacted]-73331	[redacted]-74385
適用試験	[redacted]-74206	[redacted]-71250	[redacted]-74205 6617-354 [redacted]159.02
資料番号	4.2.2.1-7	4.2.2.1-8	4.2.2.1-9

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与後の血清中放射能濃度

2.6.4.3.1.1　マウス

(1)　単回静脈内投与後の血清中放射能濃度

資料番号 4.2.2.3-1

雄 B6CBAF1/J マウスに[^{125}I]オゾラリズマブを 0.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、血清中放射能の動態を評価した。被験物質投与後に経時的に血清を採取し、ガンマカウンターを用いて血清中放射能を測定した。

静脈内投与後の放射能濃度 C_{5min} は 5.1 µg eq./mL、$AUC_{0-\infty}$は 217 h*µg eq./mL であった。CL_{total} は 1.4 mL/h/kg、Vd_{ss} は 92 mL/kg といずれも低値であった。また、$t_{1/2}$ は 45.1 時間（約 1.9 日）であった（平均濃度推移から算出、各時点 n = 5 又は 10）。

2.6.4.3.2　単回投与後の血清又は血漿中オゾラリズマブ濃度

2.6.4.3.2.1　マウス

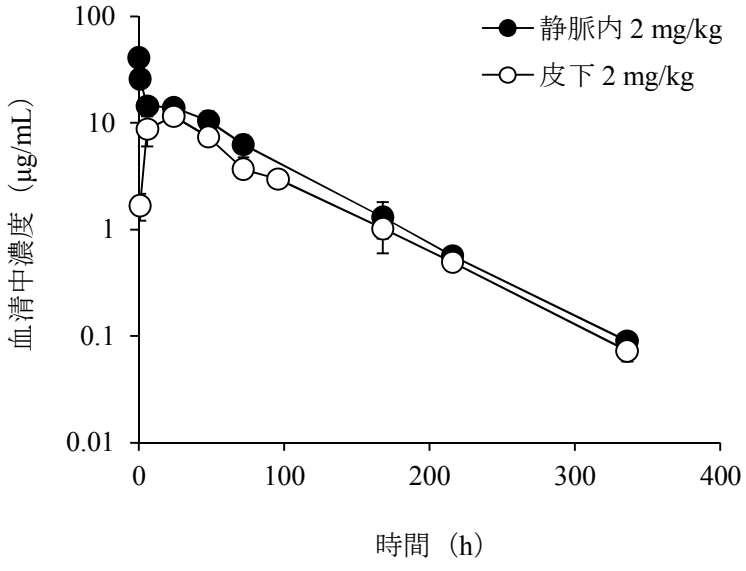
(1)　単回皮下及び単回静脈内投与後の血清中オゾラリズマブ濃度

資料番号 4.2.2.2-1

雄 B6CBAF1/J マウスにオゾラリズマブを 2 mg/kg の用量で単回皮下及び単回静脈内投与し、血清中オゾラリズマブの動態を評価した。血清中オゾラリズマブ濃度は適格性試験を行った ELISA 法を用いて測定し、抗オゾラリズマブ抗体の測定は行わなかった。

本試験で得られた血清中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.6.4-1 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-4 に示す。単回静脈内投与後のオゾラリズマブの CL_{total} は 1.50 mL/h/kg、Vd_{ss} は 86.6 mL/kg であった。また、$t_{1/2}$ は 43.1 時間（約 1.8 日）であり、[^{125}I]オゾラリズマブを投与したときの血清中放射能から算出したパラメータと同程度であった（2.6.4.3.1.1 項）。

単回皮下投与後のオゾラリズマブの C_{max} は 11.6 µg/mL、t_{max} は 24 時間、$AUC_{0-\infty}$は 868 h*µg/mL であった。$t_{1/2}$ は 44.8 時間（約 1.9 日）であり、静脈内投与後の $t_{1/2}$ と同程度であった。このときの BA は約 65%であった。



平均値±標準偏差（n = 3）

図 2.6.4-1　マウスにオゾラリズマブを単回皮下及び単回静脈内投与後の血清中オゾラリズマブ濃度推移

表 2.6.4-4　マウスにオゾラリズマブを単回皮下及び単回静脈内投与したときの血清中オゾラリズマブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	皮下投与	静脈内投与
	2 mg/kg	**2 mg/kg**
C_{max} 又は C_{5min}[a]（μg/mL）	11.6	40.8
$t_{1/2}$（h）	44.8	43.1
$AUC_{0-\infty}$（h*μg/mL）	868	1337
CL_{total}（mL/h/kg）	NA	1.50
Vd_{ss}（mL/kg）	NA	86.6
t_{max}（h）	24	NA
BA（%）	64.9	NA

平均濃度推移から算出（各時点 n = 3）
NA：該当せず
a：皮下投与では C_{max}、静脈内投与では C_{5min}

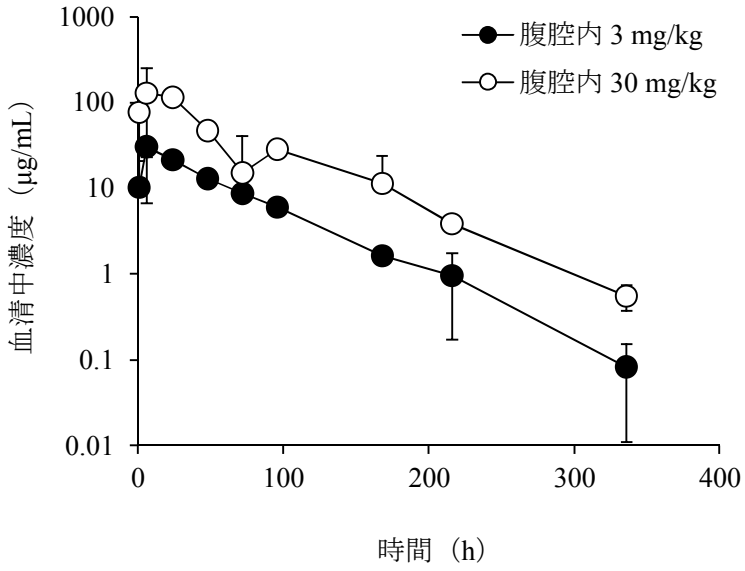
(2)　単回腹腔内投与後の血清中オゾラリズマブ濃度

1）　B6CBAF1/J マウス

資料番号 4.2.2.2-2、4.2.2.2-3

雄 B6CBAF1/J マウスにオゾラリズマブを 3 及び 30 mg/kg の用量で単回腹腔内投与し、血清中オゾラリズマブの動態を評価した。血清中オゾラリズマブ濃度は適格性試験を実施した ELISA 法を用いて測定し、抗オゾラリズマブ抗体の測定は行わなかった。

本試験で得られた血清中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.6.4-2 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-5 に示す。3 及び 30 mg/kg のオゾラリズマブを単回腹腔内投与後の C_{max} はそれぞれ 30.6 及び 130 μg/mL、t_{max} はいずれも 6 時間、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1836 及び 8083 h*μg/mL であった。$AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は用量の増加に伴い増加した。また、$t_{1/2}$ はそれぞれ 39.7 及び 41.5 時間（約 1.7 日）であった。



平均値±標準偏差（n = 3）

図 2.6.4-2　マウスにオゾラリズマブを単回腹腔内投与後の血清中オゾラリズマブ濃度推移

表 2.6.4-5　マウスにオゾラリズマブを単回腹腔内投与したときの血清中オゾラリズマブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	腹腔内投与	
	3 mg/kg	**30 mg/kg**
C_{max}（μg/mL）	30.6	130
$t_{1/2}$（h）	39.7	41.5
$AUC_{0-\infty}$（h*μg/mL）	1836	8083
t_{max}（h）	6	6

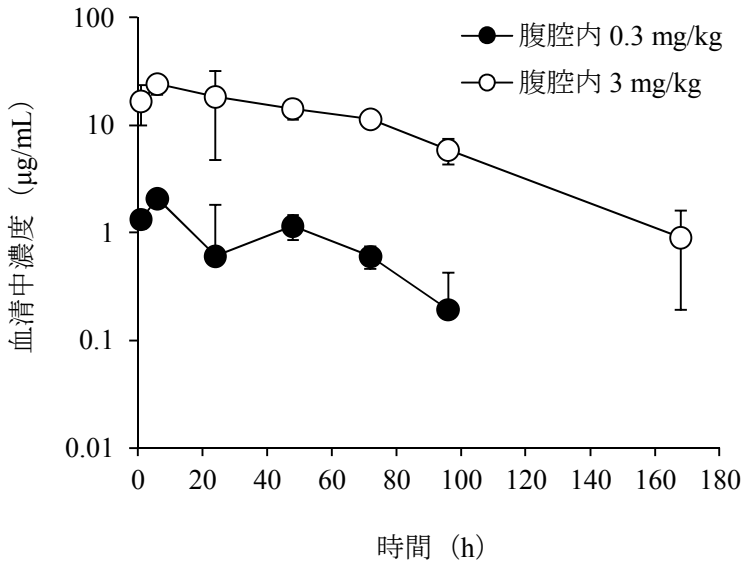
平均濃度推移から算出（各時点 n = 3）

2）　Tg197 マウス

資料番号 4.2.2.2-4

雌雄 Tg197 マウスにオゾラリズマブを 0.3 及び 3 mg/kg の用量で単回腹腔内投与し、血清中オゾラリズマブの動態を評価した。なお、0.3 mg/kg は Tg197 マウスにおけるオゾラリズマブの最小有効用量である（2.6.2.2.4 項）。血清中オゾラリズマブ濃度は適格性試験を実施した ELISA 法を用いて測定し、抗オゾラリズマブ抗体の測定は行わなかった。

本試験で得られた血清中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.6.4-3 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-6 に示す。0.3 及び 3 mg/kg のオゾラリズマブを単回腹腔内投与後の C_{max} はそれぞれ 2.08 及び 24.2 μg/mL、t_{max} はいずれも 6 時間、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 90.5 及び 1678 h*μg/mL であった。$AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は用量の増加に伴って増加した。また、$t_{1/2}$ はそれぞれ 18.6 及び 26.3 時間（約 0.8 及び 1.1 日）であり、Tg197 マウスのバックグランド系統である B6CBAF1/J マウスにオゾラリズマブを投与して得られた $t_{1/2}$（39.7 及び 41.5 時間）（2.6.4.3.2.1 (2) 1）項）と比較して短かった。



平均値±標準偏差（n = 4）

図 2.6.4-3　Tg197 マウスにオゾラリズマブを単回腹腔内投与後の血清中オゾラリズマブ濃度推移

表 2.6.4-6　Tg197 マウスにオゾラリズマブを単回腹腔内投与したときの血清中オゾラリズマブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	腹腔内投与	
	0.3 mg/kg	**3 mg/kg**
C_{max}（μg/mL）	2.08	24.2
$t_{1/2}$（h）	18.6	26.3
$AUC_{0-\infty}$（h*μg/mL）	90.5	1678
t_{max}（h）	6	6

平均濃度推移から算出（各時点 n = 4、雌雄各 n = 2）

2.6.4.3.2.2　カニクイザル

(1)　単回皮下及び単回静脈内投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度

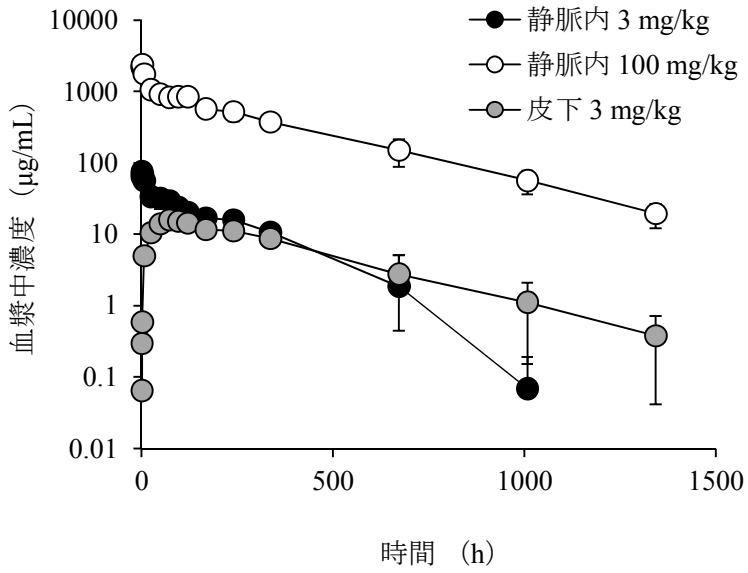
資料番号 4.2.2.2-5

雌カニクイザルにオゾラリズマブを 3 mg/kg の用量で単回皮下投与、もしくは 3 及び 100 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、血漿中オゾラリズマブの動態を評価した。血漿中オゾラリズマブ濃度は、適格性試験を実施した ELISA 法を用いて測定し、また、抗オゾラリズマブ抗体は、適格性試験を実施した ECLIA 法を用いて測定した。

本試験で得られた血漿中オゾラリズマブ濃度推移を図 2.6.4-4 に、薬物動態パラメータを表 2.6.4-7 に示す。3 及び 100 mg/kg のオゾラリズマブを単回静脈内投与後の CL_{total} はそれぞれ 0.300 及び 0.268 mL/h/kg、Vd_{ss} は 76.5 及び 82.6 mL/kg であり、いずれの投与量においても低値であった。また、3 及び 100 mg/kg のオゾラリズマブを単回静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 10455 及び 380428 h*μg/mL であり、投与量の増加に伴って増加した。$t_{1/2}$ はそれぞれ 176 及び 227 時間（約 7.3 及び 9.5 日）であった。

3 mg/kg のオゾラリズマブを単回皮下投与後の C_{max} は 16.1 μg/mL、t_{max} は 64 時間、$AUC_{0-\infty}$ は 6888 h*μg/mL、$t_{1/2}$ は 194 時間（約 8.1 日）であった。このときの BA は約 70%であった。

抗オゾラリズマブ抗体の陽性率は、3 mg/kg の静脈内投与群では 100%（3/3 例）、100 mg/kg の静脈内投与群では 0%（0/3 例）、3 mg/kg の皮下投与群では 33%（1/3 例）であった。3 mg/kg のオゾラリズマブを静脈内投与及び皮下投与した群について、抗オゾラリズマブ抗体が検出された個体の最終測定時点の血漿中オゾラリズマブ濃度は、抗オゾラリズマブ抗体が検出されなかった個体よりも低かった。



平均値±標準偏差（n = 3）

図 2.6.4-4　カニクイザルにオゾラリズマブを単回皮下及び単回静脈内投与後の血漿中オゾラリズマブ濃度推移

表 2.6.4-7　カニクイザルにオゾラリズマブを単回皮下及び単回静脈内投与後の血漿中オゾラリズマブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	皮下投与	静脈内投与	
	3 mg/kg	**3 mg/kg**	**100 mg/kg**
C_{max} 又は C_{5min}[a]（μg/mL）	16.1±3.04	82.4±16.9[b]	2581±181[c]
$t_{1/2}$（h）	194±97.1	176±41.6	227±3.03
$AUC_{0-\infty}$（h*μg/mL）	6888±1856	10455±2543	380428±68369
CL_{total}（mL/h/kg）	NA	0.300±0.081	0.268±0.046
Vd_{ss}（mL/kg）	NA	76.5±15.1	82.6±5.83
t_{max}（h）	64±14	NA	NA
BA（%）	70[d]	NA	NA

平均値±標準偏差（n = 3）
NA：該当せず
a：皮下投与では C_{max}、静脈内投与では C_{5min}
b：2 例については投与 5 分後の濃度、1 例については投与 1 時間後の濃度
c：1 例については投与 5 分後の濃度、1 例については投与 0.5 時間後の濃度、1 例については投与 1 時間後の濃度
d：$AUC_{0-\infty}$の平均値からの概算値

2.6.4.3.3　反復投与後の血清又は血漿中オゾラリズマブ濃度

2.6.4.3.3.1　マウス

(1)　5 週間反復投与毒性試験における血清中オゾラリズマブ濃度

資料番号 4.2.3.2-1

雌雄 CD-1 マウスに週 1 回 5 週間、オゾラリズマブを 0（対照群）、10、250 mg/kg/週の用量で皮下投与、又は 0（対照群）、10、50、250 mg/kg/週の用量で静脈内投与し、TK を評価した。血清中オゾラリズマブ濃度は、バリデーション試験を実施した ELISA 法を用いて測定した。また、血清中抗オゾラリズマブ抗体は、バリデーション試験を実施した ECLIA 法を用いて測定した。

試験 5 週におけるオゾラリズマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）は、皮下投与群、静脈内投与群ともに 10～250 mg/kg/週の用量範囲で用量の増加に伴い増加した（表 2.6.4-8）。雌雄マウスにおける反復投与後の蓄積係数は、皮下投与で 1.13～1.69、静脈内投与で 1.47～1.91 であった。最終皮下投与後のオゾラリズマブの曝露量は、静脈内投与後の約 52～74%であった。雄マウスにおける曝露量は雌マウスと同等又はやや高い値を示したが、顕著な性差は認められなかった。

全オゾラリズマブ投与動物における抗オゾラリズマブ抗体の陽性率は、5.1%（4/78 例）であった（表 2.6.4-9）。抗オゾラリズマブ抗体は、試験 8 日までは認められなかったが、試験 36 日（5 回目投与 7 日後）の 250 mg/kg/週の皮下投与群の雄 1 例に検出された。この個体（1 例）の試験 36 日の血清中オゾラリズマブ濃度は、同一時点における同群の他の 2 例の血清中オゾラリズマブ濃度の約 4～6%であったが、この個体値を含めて算出した平均 AUC は、除いて算出した場合と同等であった。また、回復 28 日には、250 mg/kg/週の皮下投与群の雌雄各 1 例及び 250 mg/kg/週の静脈内投与群の雌 1 例で抗オゾラリズマブ抗体が認められた。回復 28 日の血清中オゾラリズマブ濃度は、抗オゾラリズマブ抗体の発現の有無に関わらず、定量下限未満又は付近であった。したがって、抗オゾラリズマブ抗体がオゾラリズマブの曝露量に与える影響は小さいものと考えられた。

表 2.6.4-8　マウス 5 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

投与経路	投与週	用量（mg/kg/週）	性別	C_{max} 又は C_{5min}[a] (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (h*μg /mL)	R
皮下	1	10	雄	45.2±2.8	3835±157	NA
			雌	51.2±4.3	3689±197	NA
		250	雄	1939±145	113944±9130	NA
			雌	1700±318	103166±8088	NA
	5	10	雄	82.6±4.3	5890±516	1.54
			雌	88.2±5.1	5976±229	1.62
		250	雄	2422±40	191116±11250 (192129±11217)[b]	1.68 (1.69)[b]
			雌	2328±254	116195±18287	1.13
静脈内	1	10	雄	255±18	6342±520	NA
			雌	117±57	4867±299	NA
		250	雄	1792±1524	176166±11725	NA
			雌	4911±1972	151301±8017	NA
	5	10	雄	247±28	9425±726	1.49
			雌	228±118	9320±744	1.91
		50	雄	2892±1562	44874±4883	NA
			雌	1378±57	34422±2298	NA
		250	雄	6701±634	259136±8349	1.47
			雌	7948±348	221995±8296	1.47

平均値±標準誤差（各時点 n = 3）
R = 蓄積係数（投与 5 週 $AUC_{0\text{-}168h}$/投与 1 週 $AUC_{0\text{-}168h}$）
NA：該当せず
a：皮下投与では C_{max}、静脈内投与では C_{5min}
b：抗オゾラリズマブ抗体陽性を示した個体のデータを除外して算出

表 2.6.4-9　マウス 5 週間反復投与毒性試験における抗オゾラリズマブ抗体

投与経路	用量（mg/kg/週）	性別	抗オゾラリズマブ抗体陽性個体数[a]		
			試験 8 日[b]	試験 36 日[c]	回復 28 日
皮下	10	雄	0/3	0/3	0/3
		雌	0/3	0/3	0/3
	250	雄	0/3	1/3	1/3
		雌	0/3	0/3	1/3
静脈内	10	雄	0/3	0/3	0/3
		雌	0/3	0/3	0/3
	50	雄	NA	0/3	NA
		雌	NA	0/3	NA
	250	雄	0/3	0/3	0/3
		雌	0/3	0/3	1/3

NA：該当せず
a：投与前の抗オゾラリズマブ抗体陽性率は 0%（6 例中 0 例）であった
b：試験 1 日の投与 168 時間後に相当
c：試験 29 日の投与 168 時間後に相当

2.6.4.3.3.2　カニクイザル

(1)　5 週間反復投与毒性試験における血漿中オゾラリズマブ濃度

資料番号 4.2.3.2-2

雌雄カニクイザルに週 1 回 5 週間、オゾラリズマブを 0（対照群）、15、150 mg/kg/週の用量で皮下投与、又は 0（対照群）、15、50、150 mg/kg/週の用量で静脈内投与し、TK を評価した。血漿中オゾラリズマブ濃度は、バリデーション試験を実施した ELISA 法を用いて測定した。また、血漿中抗オゾラリズマブ抗体は、バリデーション試験を実施した ECLIA 法を用いて測定した。

試験 5 週のオゾラリズマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）は、用量の増加に伴い増加した（表 2.6.4-10）。週 1 回、5 週間の皮下及び静脈内反復投与後の蓄積係数は、皮下投与で 1.87～3.13、静脈内投与で 1.90～2.46 であった。最終皮下投与後のオゾラリズマブの曝露量は、静脈内投与後の約 72～103%であった。曝露量に顕著な性差は認められなかった。

オゾラリズマブ皮下及び静脈内投与群の投与期間中に抗オゾラリズマブ抗体は検出されなかった。対照群の雌 6 例中 1 例で、試験 36 日（5 回目投与 7 日後）に抗体価は低いものの抗オゾラリズマブ抗体が検出されたが、この個体の投与前及びその他の測定時点には検出されなかったことから、偽陽性と判断した。同様に、150 mg/kg/週の皮下投与群の雌 1 例で、抗オゾラリズマブ抗体が投与前に検出されたが、この個体も、オゾラリズマブ投与後には検出されなかったことから、偽陽性と判断した（表 2.6.4-11）。

回復期間中、対照群並びに 150 mg/kg/週の皮下投与群及び 150 mg/kg/週の静脈内投与群に抗オゾラリズマブ抗体は検出されなかったが、15 mg/kg/週の静脈内投与群では雌 1 例の回復 28 日及び 56 日に抗オゾラリズマブ抗体が検出された。この個体の血漿中オゾラリズマブ濃度は同群の他の個体と同レベルであったことから、抗オゾラリズマブ抗体産生によるオゾラリズマブの血漿中濃度への明らかな影響はないと考えられた。

表 2.6.4-10　カニクイザル 5 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

投与経路	投与週	用量（mg/kg/週）	性別	例数	C_{max} 又は C_{5min}[a] (μg/mL)	AUC_{0-168h} (h*μg /mL)	R
皮下	1	15	雄	3	105±21	14355±1941	NA
			雌	3	116±25	15700±2632	NA
		150	雄	6	1114±208	151681±27712	NA
			雌	6	1624±146	208771±25075	NA
	5	15	雄	3	372±180	45783[b]	3.13[b]
			雌	3	259±27	37059±4806	2.37±0.18
		150	雄	6	2831±395	398834±50661	2.70±0.53
			雌	6	3195±767	413194±88159	1.87±0.26
静脈内	1	15	雄	6	275±49	20347±2593	NA
			雌	6	312±35	24654±3182	NA
		50	雄	3	877±72	61902±5116	NA
			雌	3	959±164	70969±9259	NA
		150	雄	6	3067±385	220526±31136	NA
			雌	6	3082±450	236386±28626	NA
	5	15	雄	6	517±86	44587±7824	2.22±0.44
			雌	6	528±104	51247±7203	2.12±0.46
		50	雄	3	1622±156	152563±22353	2.46±0.24
			雌	3	1290±71	133158±12830	1.90±0.28
		150	雄	6	4712±489	434133±41763	1.99±0.27
			雌	6	5359±556	521630±58034	2.22±0.29

平均値±標準偏差
R = 蓄積係数（試験 5 週 AUC_{0-168h}/試験 1 週 AUC_{0-168h}）
NA：該当せず
a：皮下投与では C_{max}、静脈内投与では C_{5min}
b : n = 2、投与後 168 時間の血漿が凍結融解安定性の許容回数内に測定できなかった個体を除外して平均値を算出

表 2.6.4-11　カニクイザル 5 週間反復投与毒性試験における抗オゾラリズマブ抗体

投与経路	用量（mg/kg/週）	性別	抗オゾラリズマブ抗体陽性個体数				
			投与前（試験 1 日）	試験 36 日[b]	回復 7 日	回復 28 日	回復 56 日
皮下	0（対照）[a]	雄	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3
		雌	0/6	1/6	0/3	0/3	0/3
	15	雄	0/3	0/3	NA	NA	NA
		雌	0/3	0/3	NA	NA	NA
	150	雄	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3
		雌	1/6	0/6	0/3	0/3	0/3
静脈内	0（対照）[a]	雄	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3
		雌	0/6	1/6	0/3	0/3	0/3
	15	雄	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3
		雌	0/6	0/6	0/3	1/3	1/3
	50	雄	0/3	0/3	NA	NA	NA
		雌	0/3	0/3	NA	NA	NA
	150	雄	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3
		雌	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3

NA：該当せず
a：対照群は 1 群のみとし、この群の動物には皮下及び静脈内経路の両方で溶媒を投与した
b：試験 29 日の投与 168 時間後に相当

(2)　39 週間反復投与毒性試験における血漿中オゾラリズマブ濃度

資料番号 4.2.3.2-3

雌雄カニクイザルに週 1 回 39 週間、オゾラリズマブを 0（対照群）、150 mg/kg/週の用量で皮下投与、又は 0（対照群）、15、50、150 mg/kg/週の用量で静脈内投与し、TK を評価した。血漿中オゾラリズマブ濃度は、バリデーション試験を実施した ELISA 法を用いて測定し、血漿中抗オゾラリズマブ抗体は、バリデーション試験を実施した ECLIA 法を用いて測定した。

試験 39 週のオゾラリズマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）は用量の増加に伴い増加した（表 2.6.4-12）。週 1 回、39 週間反復投与後の蓄積係数は皮下投与群で 4.5～5.0、静脈内投与群で 2.6～4.0 であった。試験 39 週の皮下投与後の曝露量は、静脈内投与後の約 76～90%であった。曝露量に顕著な性差は認められなかった。

本試験（試験 274 日まで）における抗オゾラリズマブ抗体の陽性率は、対照群の全検査動物で 0%（8 例中 0 例）、オゾラリズマブ投与群の全検査動物で 0%（32 例中 0 例）であった。

表 2.6.4-12　カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験における TK パラメータ

投与経路	投与週	用量（mg/kg/週）	性別	C_{max} 又は C_{5min}[a] (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (h*μg /mL)	R
皮下	1	150	雄	1229±86	149673±23498	NA
			雌	945±108	121600±11033	NA
	39	150	雄	4907±333	618537±29335	4.5±0.4
			雌	5108±1484	610588±193594	5.0±1.3
静脈内	1	15	雄	288±38	20140±3818	NA
			雌	267±29	20617±1640	NA
		50	雄	1101±186	91868±14392	NA
			雌	1024±53	78068±4591	NA
		150	雄	2822±364	202766±21776	NA
			雌	2811±561	214756±28552	NA
	39	15	雄	527±108	56899±8683	2.9±0.7
			雌	505±16	55870±3658	2.7±0.2
		50	雄	2400±666	222936±96232	2.6±1.7
			雌	2330±841	237748±124745	3.1±1.7
		150	雄	7887±2919	813459±254694	4.0±1.0
			雌	6016±1402	674990±271584	3.1±1.0

平均値±標準偏差（n = 3 又は 4）
R = 蓄積係数（試験 39 週 $AUC_{0\text{-}168h}$/試験 1 週 $AUC_{0\text{-}168h}$）
NA：該当せず
a：皮下投与では C_{max}、静脈内投与では C_{5min}

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織中放射能濃度

(1)　B6CBAF1/J マウスに単回静脈内投与後の放射能の組織分布

資料番号 4.2.2.3-1

雄 B6CBAF1/J マウスに[^{125}I]オゾラリズマブを 0.3 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、放射能の組織分布を評価した。

本試験で得られた放射能の組織分布の結果を表 2.6.4-13 に示す。投与後 408 時間までの全ての測定時点において、血清中の放射能濃度が最も高かった。血清以外で比較的放射能濃度が高い組織は、肺、腎臓、心臓、脾臓及び皮膚であった。[^{125}I]オゾラリズマブ投与後 24 時間以内に全ての組織で放射能は最高濃度に達し、その後、最終測定時点まで概ね経時的に減少した。投与 408 時間後までの各測定時点において、組織／血清中放射能濃度比は多くの組織で 0.2 未満であった。

表 2.6.4-13　マウスに[^{125}I]オゾラリズマブを単回静脈内投与後の放射能の組織分布

組織	放射能濃度（ng eq./g）						
	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間	336 時間	408 時間
脂肪	26.8 ±8.2	48.5 ±2.7	40.9 ±8.5	22.5 ±1.9	29.6 ±18.1	0.262 ±0.359	0.0454 ±0.1015
大腿骨	75.1 ±18.0	75.8 ±11.5	48.4 ±10.1	33.8 ±6	15.7 ±3.4	0.868 ±0.264	0.528 ±0.069
心臓	236 ±33	146 ±19.4	106 ±61	65.4 ±12.6	24.9 ±5.3	1.34 ±0.82	0.330 ±0.737
腎臓	201 ±65	120 ±77	72.4 ±34.4	34.8 ±9.9	21.1 ±9.9	1.49 ±1.06	0.870 ±0.213
肝臓	91.8 ±21.1	67.2 ±40.5	33.0 ±20.4	19.5 ±8.0	9.24 ±2.7	2.43 ±0.64	1.87 ±0.21
肺	321 ±164	505 ±189	98.5 ±78.7	212 ±64	50.3 ±26.3	7.74 ±3.98	3.83 ±3.53
リンパ節	130 ±51	111 ±37	76.7 ±18.6	50.0 ±21.5	20.7 ±8.6	0.00 ±0.00	0.000 ±0.000
骨格筋	31.4 ±6.0	49.9 ±5	35.6 ±7.2	26.1 ±3.2	11.0 ±2.4	0.519 ±0.336	0.000 ±0.000
皮膚	58.5 ±10.1	242 ±35	147 ±26	114 ±17	56.5 ±14.3	3.03 ±0.87	1.88 ±0.47
脾臓	267 ±56	137 ±31	56.4 ±17.3	48.7 ±10.5	24.1 ±7.7	4.13 ±2.17	4.24 ±0.42
胃	121 ±35	113 ±14	48.2 ±17.2	42.5 ±8.8	33.1 ±10.6	0.969 ±0.409	0.610 ±0.134
足蹄	125 ±30	131 ±15	86.5 ±11.3	59.9 ±9.8	44.6 ±15	1.84 ±0.53	1.15 ±0.25
血清 [a]	3865 ±367	1947 ±116	1159 ±169	952 ±139	347 ±58	14.9 ±5.83	7.71 ±1.16

平均値±標準偏差（n＝10：1、48、72、168 時間、n＝5：24、336、408 時間）
定量下限（バックグラウンド cpm×3）未満の個々の値は、平均値及び標準偏差の算出にあたり「0」として扱った
cpm：カウント／分
a：血清中放射能濃度の単位は ng eq./mL

2.6.4.4.2　胎児移行性

(1)　カニクイザルにおける胎児移行性

資料番号 4.2.3.5.2-1

妊娠カニクイザルにオゾラリズマブを 0（対照群）、15、150 mg/kg/週の用量で器官形成期である妊娠 20 日から妊娠 48 日に週 1 回静脈内投与した生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する毒性試験）においてオゾラリズマブの胎児移行性を評価した。母動物及び胎児血漿中のオゾラリズマブ濃度測定にはバリデートされた ELISA 法を用い、抗オゾラリズマブ抗体の検出にはバリデートされた ECLIA 法を用いた。

妊娠 100 日（最終採血日）に、オゾラリズマブが投与された全ての妊娠動物（15 mg/kg/週群：8 例、150 mg/kg/週群：10 例）の血漿中にオゾラリズマブが検出され、胎児の血漿中にもオゾラリズマブが検出された。母動物に対する胎児の血漿中オゾラリズマブ濃度は、15 及び 150 mg/kg/週群でそれぞれ約 3.2 及び 3.3%であった（表 2.6.4-14）。

本試験では、母動物及び胎児血漿中に抗オゾラリズマブ抗体は検出されなかった。

表 2.6.4-14　カニクイザルにおけるオゾラリズマブの胎児移行性

投与経路	試験日	投与量（mg/kg/週）	例数	母体血漿中濃度 (ng/mL)	胎児血漿中濃度 (ng/mL)	胎児／母体濃度比
静脈内	妊娠 100 日 [a]	15	8	5723±2604	172±92.1	0.0315±0.0105
		150	10	55015±35199	1025±540	0.0327±0.0347

平均値±標準偏差
a：帝王切開時（妊娠 100 日＋2 日以内）

2.6.4.5　代謝

オゾラリズマブはバイオ医薬品（蛋白質）であるため、代謝に関する試験は実施していない。蛋白質分解により小さなペプチドやアミノ酸に代謝されると考えられる。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　乳汁移行性

(1)　カニクイザルにおける乳汁移行性

資料番号 4.2.3.5.3-1

妊娠カニクイザルにオゾラリズマブを 0（対照群）、15、150 mg/kg/週の用量で、妊娠期間中は妊娠 20 日から自然分娩まで週 1 回、授乳期間中は授乳 7 日から 28 日まで週 1 回静脈内投与した生殖発生毒性試験（出生前及び出生後の発生に関する試験）において乳汁移行性を評価した。血漿中及び乳汁中オゾラリズマブ濃度測定にはバリデートされた ELISA 法を用い、血漿中抗オゾラリズマブ抗体の検出にはバリデートされた ECLIA 法を用いた。

授乳 14、28 及び 90 日に採取した乳汁中にオゾラリズマブが検出され、血漿中に対する乳汁中オゾラリズマブ濃度は約 0.1～0.4%であった（表 2.6.4-15）。

母動物における抗オゾラリズマブ抗体の陽性率は、対照群、15 及び 150 mg/kg/週群で、それぞれ 0、29（17 例中 5 例）及び 0%であった。

表 2.6.4-15　カニクイザルにおけるオゾラリズマブの乳汁移行性

投与経路	試験日	投与量（mg/kg/週）	乳汁中濃度 (μg/mL)	血漿中濃度 (μg/mL)	乳汁／血漿中濃度比
静脈内	授乳 14 日	15	0.664±0.268 (11)	253±85.6 (11)	0.0037±0.0037 (10)
		150	4.97±1.44 (8)	2740±610 (8)	0.0018±0.00037 (8)
	授乳 28 日	15	0.699±0.399 (11)	312±96.1 (11)	0.0024±0.0014 (10)
		150	5.61±1.45 (8)	3070±878 (8)	0.0019±0.0041 (8)
	授乳 90 日	15	0.00660±0.00723 (10)	5.99±5.89 (10)	0.0011±0.0014 (10)
		150	0.0860±0.0643 (8)	60.0±39.7 (7)	0.0015±0.00041 (7)

平均値±標準偏差（括弧内は n 数）

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

オゾラリズマブはバイオ医薬品であるため代謝酵素やトランスポーターとの相互作用の検討は実施していないが、ヒトのアルブミンと結合する機能を有するため、血漿中蛋白結合に対する影響を検討した。

2.6.4.7.1 ワルファリンのヒト血漿蛋白結合に対するオゾラリズマブの影響

資料番号 4.2.2.6-1

ヒト血漿中のアルブミンと結合する薬物の蛋白結合率がオゾラリズマブの存在により変化するか否か、ワルファリンを代表薬物として *in vitro* 試験により評価した。ヒト（男性）血漿蛋白に対する[^{3}H]ワルファリンの結合率を平衡透析法によりオゾラリズマブの存在下及び非存在下で測定した。Tg197 マウスにおける最小有効用量（0.3 mg/kg）投与時の C_{max} 及び臨床単回投与試験における最高用量（200 mg）での静脈内投与時の推定 C_{max} を考慮して、血漿中オゾラリズマブ濃度を 2.1 及び 100 µg/mL に調製した。また、血漿中[^{3}H]ワルファリン濃度については、ワルファリンの血漿中有効治療濃度範囲の推定値に基づき 1 及び 7 µg/mL とした[4]。

[^{3}H]ワルファリン濃度 1 µg/mL におけるヒト血漿蛋白結合率は、オゾラリズマブ濃度が 0、2.1 及び 100 µg/mL のとき、それぞれ 97.7、97.6 及び 97.7%であった。また、7 µg/mL では、[^{3}H]ワルファリンの血漿蛋白結合率は、オゾラリズマブ濃度が 0、2.1 及び 100 µg/mL のとき、それぞれ 97.6、97.4 及び 97.7%であった。

以上の結果より、[^{3}H]ワルファリンのヒト血漿蛋白結合に対するオゾラリズマブの影響は認められなかった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

オゾラリズマブを B6CBAF1/J マウス及びカニクイザルに単回静脈内投与後の CL_{total} は、それぞれ 1.50 及び 0.268～0.300 mL/h/kg と両動物ともに小さかった。Vd_{ss} はそれぞれ 86.6 及び 76.5～82.6 mL/kg と小さく、オゾラリズマブはそのほとんどが循環血中に留まっていることが示唆された。オゾラリズマブを単回皮下及び単回静脈内投与後の $t_{1/2}$ は、B6CBAF1/J マウスで約 1.8～1.9 日、カニクイザルで約 7.3～9.5 日であり、それぞれマウス及びアカゲザルで報告されている血清アルブミンの半減期 [1,2,3] と同程度であったことから、オゾラリズマブはその HSA 結合領域を介して各評価動物の血中アルブミンに結合することが示唆された。オゾラリズマブを単回皮下投与後の BA は、B6CBAF1/J マウスで約 65%、カニクイザルで約 70%であった。

Tg197 マウスに単回腹腔内投与後の $t_{1/2}$ は約 0.8～1.1 日であり、バックグラウンド系統である B6CBAF1/J マウスでの $t_{1/2}$（約 1.7 日）と比較して短かった。この要因としては、Tg197 マウスで過剰発現しているヒト TNF への結合を介した消失（標的介在性消失）が関与していると考えられた。

オゾラリズマブの反復投与毒性試験（CD-1 マウスに 5 週間、カニクイザルに 5 週間及び 39 週間反復投与、いずれも皮下及び静脈内）における TK を評価した結果、いずれの種においても用量の増加に伴う曝露量の増加が認められ、明らかな性差は認められなかった。AUC から算出した蓄積係数は CD-1 マウスで 1.13～1.91、カニクイザルで 1.87～5.0 であったが、これは緩やかな消失による累積と考えられた。反復投与毒性試験における抗オゾラリズマブ抗体の検出は限定的で、曝露量への明らかな影響は認められなかった。

[^{125}I]オゾラリズマブを B6CBAF1/J マウスに単回静脈内投与後、多くの組織で、組織／血清中放射能濃度比が 0.2 未満であり、血清以外で比較的放射能濃度が高い組織は肺、腎臓、心臓、脾臓及び皮膚であった。

妊娠 20 から 48 日までのカニクイザルに、オゾラリズマブを週 1 回静脈内投与した結果、妊娠 100 日の全ての胎児の血漿にオゾラリズマブが検出され、胎児への移行が認められた。母動物に対する胎児の血漿中オゾラリズマブ濃度は約 3.2～3.3%であった。また、妊娠 20 日から自然分娩及び授乳 7 から 28 日までのカニクイザルに、オゾラリズマブを週 1 回静脈内投与したとき、授乳 14、28 及び 90 日に採取した乳汁中への移行が認められたものの、血漿に対する乳汁中オゾラリズマブ濃度は約 0.1～0.4%であった。

ヒト血漿中のアルブミンと結合する薬物の蛋白結合率がオゾラリズマブの存在により変化するか否か、ワルファリンを代表薬物として *in vitro* 試験により評価した結果、オゾラリズマブの併用がワルファリンの血漿蛋白結合率に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

以上、オゾラリズマブは低分子抗体であるが、その動態は IgG 型の抗体薬と類似しており、オゾラリズマブを投与後の CL_{total} 及び Vd_{ss} の値は小さく、そのほとんどが循環血中に留まっていることが示唆された。消失半減期は血清アルブミンの半減期と同程度であった。また、オゾラリズマブが他の薬物のヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に挿入した。

2.6.4.11 参考文献

1 Nguyen HT. Transport proteins. In: Loeb WF, Quimby FW, editors. The Clinical Chemistry of Laboratory Animals. 2nd ed. London, UK: Taylor and Francis; 1999. 309-35.

2 Leong D, Coe JE. Metabolism of homologous and heterologous serum proteins in garter snakes (Thamnophis ordinoides). Immunology. 1978;34:931-7.

3 Deo MG, Bhan AK, Ramalingaswami V. Metabolism of albumin and body fluid compartments in protein deficiency - an experimental study in the rhesus monkey. J Nutr. 1974;104:858-64.

4 Meyer FP. Indicative therapeutic and toxic drug concentrations in plasma: a tabulation. Int J Clin Pharmacol Ther. 1994;32:71-81.

ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 2 部

2.6.5 薬物動態試験概要表

大正製薬株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 7
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 10
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 13
2.6.5.6 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 15
2.6.5.7 薬物動態試験：薬物相互作用 17

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
AUC	area under the plasma (serum) concentration-time curve	血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC extrapolated to infinity	投与後 0 から無限大（∞）時間までの AUC
AUC_{0-168h}	AUC from time zero to 168 hours	投与後 0 から 168 時間までの AUC
AUC_{0-t}	AUC calculated up to the last quantifiable time	最終測定時点（測定値が定量下限以上であった最後の測定時点）までの AUC
BA	bioavailability	生物学的利用率
C_{5min}	plasma (serum) concentration at 5 minutes after administration	投与 5 分後の血漿（血清）中濃度
CL_{total}	total body clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度
ECLIA	electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	計算せず
PBS	phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
R	accumulation ratio	蓄積係数
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	time to maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
Vd_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：オゾラリズマブ又は[^{125}I]オゾラリズマブ

試験の種類	試験系	投与経路	実施施設[a]	試験番号	資料番号
吸収					
単回投与（標識体）	B6CBAF1/J マウス（雄）	静脈内	[redacted]	[redacted]-73262	4.2.2.3-1
単回投与（非標識体）	B6CBAF1/J マウス（雄）	皮下、静脈内	[redacted]	[redacted]-74748	4.2.2.2-1
	B6CBAF1/J マウス（雄）	腹腔内	[redacted]	[redacted]-74788	4.2.2.2-2
	B6CBAF1/J マウス（雄）	腹腔内	[redacted]	[redacted]-74747	4.2.2.2-3
	Tg197 マウス（雌雄）	腹腔内	[redacted]	[redacted]-74749	4.2.2.2-4
	カニクイザル（雌）	皮下、静脈内	[redacted]	[redacted]-71250	4.2.2.2-5
反復投与（TK）	CD-1 マウス（雌雄）	皮下、静脈内 （週 1 回／5 週間）	[redacted]	[redacted]-74206	4.2.3.2-1
	カニクイザル（雌雄）	皮下、静脈内 （週 1 回／5 週間）	[redacted]	[redacted]-74205	4.2.3.2-2
	カニクイザル（雌雄）	皮下、静脈内 （週 1 回／39 週間）	[redacted]	6617-354	4.2.3.2-3
分布					
組織分布	B6CBAF1/J マウス（雄）	静脈内	[redacted]	[redacted]-73262	4.2.2.3-1
胎児移行性	カニクイザル（雌）	静脈内	[redacted]	[redacted]159.02	4.2.3.5.2-1
排泄					
乳汁移行性	カニクイザル（雌）	静脈内	[redacted]	[redacted]159.04	4.2.3.5.3-1
薬物動態学的薬物相互作用					
ワルファリンの蛋白結合に対する影響	ヒト血漿	*in vitro*	[redacted]	[redacted]-75745	4.2.2.6-1

a：実施施設 [redacted]：現[redacted]、[redacted]：現[redacted]

B6CBAF1/J マウス：Tg197 マウスのバックグラウンド系統

Tg197 マウス：ヒト TNF 遺伝子導入マウス

2.6.5.2　分析法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1　分析法及びバリデーション試験

生体試料由来 マトリックス	適用	分析法	定量範囲 （ng/mL）	実施施設 [a]	試験番号 資料番号
マウス・血清	オゾラリズマブ定量 （適格性試験）	ELISA	12.6～771.6	[redacted]	[redacted]-73147 4.2.2.1-1
CD-1 マウス・血清	オゾラリズマブ定量 （バリデーション試験）	ELISA	9.78～263	[redacted]	[redacted]-74164 4.2.2.1-2
CD-1 マウス・血清	オゾラリズマブ定量 （安定性試験）	ELISA	NA	[redacted]	[redacted]-76472 4.2.2.1-3
カニクイザル・血漿	オゾラリズマブ定量 （適格性試験）	ELISA	6.1～262.5	[redacted]	[redacted]-73146 4.2.2.1-4
カニクイザル・血漿	オゾラリズマブ定量 （バリデーション試験）	ELISA	9.78～180	[redacted]	[redacted]-74567 4.2.2.1-5
カニクイザル・血漿	オゾラリズマブ定量 （安定性試験）	ELISA	NA	[redacted]	[redacted]-78921 4.2.2.1-6
CD-1 マウス・血清	抗オゾラリズマブ抗体検出 （バリデーション試験）	Beads-based ECLIA	NA	[redacted]	[redacted]-74784 4.2.2.1-7
カニクイザル・血漿	抗オゾラリズマブ抗体検出 （適格性試験）	Beads-based ECLIA	NA	[redacted]	[redacted]-73331 4.2.2.1-8
カニクイザル・血漿	抗オゾラリズマブ抗体検出 （バリデーション試験）	Beads-based ECLIA	NA	[redacted]	[redacted]-74385 4.2.2.1-9

a：実施施設 [redacted]：現 [redacted]
NA：該当せず

2.6.5.2.2　非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス測定に使用した分析法

試験の種類 試験番号	被験物質	分析対象	分析法	マトリックス	分析法バリデーション 試験番号
マウス					
単回投与、組織分布 [redacted]-73262	[^{125}I]オゾラリズマブ	放射能	ガンマカウンター	血清、組織	NA
単回投与 [redacted]-74748 [redacted]-74788 [redacted]-74747 [redacted]-74749	オゾラリズマブ	オゾラリズマブ	ELISA	血清	[redacted]-73147[a]
反復投与（TK） [redacted]-74206	オゾラリズマブ	オゾラリズマブ	ELISA	血清	[redacted]-74164
		抗オゾラリズマブ抗体	Beads-based ECLIA		[redacted]-74784
カニクイザル					
単回投与 [redacted]-71250	オゾラリズマブ	オゾラリズマブ	ELISA	血漿	[redacted]-73146[a]
		抗オゾラリズマブ抗体	Beads-based ECLIA		[redacted]-73331[a]
反復投与、生殖（TK） [redacted]-74205 6617-354 [redacted]159.02	オゾラリズマブ	オゾラリズマブ	ELISA	血漿	[redacted]-74567
		抗オゾラリズマブ抗体	Beads-based ECLIA		[redacted]-74385

a：適格性試験（Qualification）
NA：該当せず

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 マウスに単回静脈内又は皮下投与後の薬物動態パラメータ

被験物質：[^{125}I]オゾラリズマブ又はオゾラリズマブ

試験番号	[redacted]**-73262**	[redacted]**-74748**	
資料番号	**4.2.2.3-1**	**4.2.2.2-1**	
動物種	B6CBAF1/J マウス	B6CBAF1/J マウス	
動物数及び性別	雄 5 又は 10 例／時点	雄 3 例／時点	
摂餌条件	摂食	摂食	
被験物質	[^{125}I]オゾラリズマブ	オゾラリズマブ	
溶媒	[redacted] mmol/L L-ヒスチジン、[redacted]%ショ糖（pH[redacted]）	[redacted]（pH[redacted]）	
試料	血清	血清	
分析対象	放射能	オゾラリズマブ	
分析法	ガンマカウンター	ELISA	
投与経路	静脈内	皮下	静脈内
投与量（mg/kg）	0.3	2	2
C_{max} 又は C_{5min}[a]（μg/mL）	5.1[b]	11.6	40.8
$t_{1/2}$（h）	45.1	44.8	43.1
$AUC_{0-\infty}$（h*μg/mL）	217[c]	868	1337
CL_{total}（mL/h/kg）	1.4	NA	1.50
Vd_{ss}（mL/kg）	92	NA	86.6
t_{max}（h）	NA	24	NA
BA（%）	NA	64.9	NA

平均濃度推移から算出、NA：該当せず
a：皮下では C_{max}、静脈内投与では C_{5min}
b：単位は μg eq./mL
c：単位は h*μg eq./mL

2.6.5.3.2　マウスに単回腹腔内投与後の薬物動態パラメータ

被験物質：オゾラリズマブ

試験番号	[redacted]**-74788**	[redacted]**-74747**	[redacted]**-74749**	
資料番号	**4.2.2.2-2**	**4.2.2.2-3**	**4.2.2.2-4**	
動物種	B6CBAF1/J マウス	B6CBAF1/J マウス	Tg197 マウス	
動物数及び性別	雄 3 例／時点	雄 3 例／時点	雄 2 例、雌 2 例／時点／投与量	
摂餌条件	摂食	摂食	摂食	
被験物質	オゾラリズマブ	オゾラリズマブ	オゾラリズマブ	
溶媒	[redacted] mmol/L L-ヒスチジン、[redacted]%ショ糖、[redacted]%ポリソルベート 80（pH [redacted]）及び[redacted]（pH[redacted]）	[redacted]（pH[redacted]）	[redacted] mmol/L L-ヒスチジン、[redacted]%ショ糖、[redacted]%ポリソルベート 80（pH[redacted]）及び[redacted]（pH[redacted]）	
試料	血清	血清	血清	
分析対象	オゾラリズマブ	オゾラリズマブ	オゾラリズマブ	
分析法	ELISA	ELISA	ELISA	
投与経路	腹腔内	腹腔内	腹腔内	
投与量（mg/kg）	3	30	0.3	3
C_{max}（μg/mL）	30.6	130	2.08	24.2
$t_{1/2}$（h）	39.7	41.5	18.6	26.3
$AUC_{0-\infty}$（h*μg/mL）	1836	8083	90.5	1678
AUC_{0-t}（h*μg/mL）	1832	8049	85.3	1643
t_{max}（h）	6	6	6	6

平均濃度推移から算出

2.6.5.3.3　カニクイザルに単回投与後の薬物動態パラメータ

被験物質：オゾラリズマブ

試験番号	[redacted]**-71250**		
資料番号	**4.2.2.2-5**		
動物種	カニクイザル		
動物数及び性別	雌 3 例／投与量		
摂餌条件	摂食		
溶媒	[redacted] mmol/L L-ヒスチジン、[redacted]%ショ糖、[redacted]（pH[redacted]）		
試料	血漿		
分析対象	オゾラリズマブ		
分析法	ELISA		
投与経路	皮下	静脈内	
投与量（mg/kg）	3	3	100
C_{max} 又は C_{5min}[a]（μg/mL）	16.1±3.04	82.4±16.9[b]	2581±181[c]
$t_{1/2}$（h）	194±97.1	176±41.6	227±3.03
$AUC_{0-\infty}$（h*μg/mL）	6888±1856	10455±2543	380428±68369
CL_{total}（mL/h/kg）	NA	0.300±0.081	0.268±0.046
Vd_{ss}（mL/kg）	NA	76.5±15.1	82.6±5.83
t_{max}（h）	64±14	NA	NA
BA（%）	70[d]	NA	NA

平均値又は平均値±標準偏差、NA：該当せず
a：皮下投与では C_{max}、静脈内投与では C_{5min}
b：2 例については投与 5 分後の濃度、1 例については投与 1 時間後の濃度
c：1 例については投与 5 分後の濃度、1 例については投与 0.5 時間後の濃度、1 例については投与 1 時間後の濃度
d：$AUC_{0-\infty}$の平均値からの概算値

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1 マウス 5 週間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスパラメータ

被験物質：オゾラリズマブ

試験番号			**[redacted]-74206**						
資料番号			**4.2.3.2-1**						
動物種			CD-1 マウス			摂餌条件		摂食	
投与経路／投与期間			皮下、静脈内／5 週間（週 1 回）			試料		血清	
溶媒			[redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び[redacted]%ショ糖を含む[redacted]%ポリソルベート 80 水溶液（pH[redacted]）						
分析対象／分析法			オゾラリズマブ／ELISA						
	投与週	用量（mg/kg/週）	性別	例数	C_{max} 又は C_{5min}[a]（μg/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}168h}$（h*μg/mL）	$AUC_{0\text{-}168h}$/用量	R
皮下	1	10	雄	3	45.2±2.8	24.0	3835±157	384±16	NA
			雌	3	51.2±4.3	24.0	3689±197	369±20	NA
		250	雄	3	1939±145	6.0	113944±9130	456±37	NA
			雌	3	1700±318	6.0	103166±8088	413±32	NA
	5	10	雄	3	82.6±4.3	24.0	5890±516	589±52	1.54
			雌	3	88.2±5.1	24.0	5976±229	598±23	1.62
		250	雄	3	2422±40	24.0	191116±11250（192129±11217）[b]	764±45（769±45）[b]	1.68（1.69）[b]
			雌	3	2328±254	6.0	116195±18287	465±73[d]	1.13
静脈内	1	10	雄	3	255±18	NA	6342±520	634±52	NA
			雌	3	117±57	NA	4867±299	487±30	NA
		250	雄	3	1792±1524	NA	176166±11725	705±47	NA
			雌	3	4911±1972	NA	151301±8017	605±32	NA
	5	10	雄	3	247±28	NA	9425±726	943±73	1.49
			雌	3	228±118	NA	9320±744	932±74	1.91
		50	雄	3	2892±1562	NA	44874±4883	897±98	NA
			雌	3	1378±57	NA	34422±2298	688±46	NA
		250	雄	3	6701±634	NA	259136±8349	1037±33	1.47
			雌	3	7948±348	NA	221995±8296	888±33[c]	1.47

平均値±標準誤差、R = 蓄積係数（試験 5 週 $AUC_{0\text{-}168h}$/試験 1 週 $AUC_{0\text{-}168h}$）、NA：該当せず
a：皮下投与では C_{max}、静脈内投与では C_{5min}
b：抗オゾラリズマブ抗体陽性を示した個体（1 例）のデータを除外して算出

2.6.5.4.2　カニクイザル 5 週間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスパラメータ

被験物質：オゾラリズマブ

試験番号			**[redacted]-74205**						
資料番号			**4.2.3.2-2**						
動物種			カニクイザル			摂餌条件		摂食	
投与経路／投与期間			皮下、静脈内／5 週間（週 1 回）			試料		血漿	
溶媒			[redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び[redacted]%ショ糖を含む[redacted]%ポリソルベート 80 水溶液（pH[redacted]）						
分析対象／分析法			オゾラリズマブ／ELISA						
	投与週	用量（mg/kg/週）	性別	例数	C_{max} 又は C_{5min}[a]（μg/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}168h}$（h*μg/mL）	$AUC_{0\text{-}168h}$/用量	R
皮下	1	15	雄	3	105±21	40.0±27.7	14355±1941	NC	NA
			雌	3	116±25	72.0±0.0	15700±2632	NC	NA
		150	雄	6	1114±208	32.0±19.6	151681±27712	NC	NA
			雌	6	1624±146	24.0±0.0	208771±25075	NC	NA
	5	15	雄	3	372±180	64.3±59.9	45783[b]	3052[b]	3.13[b]
			雌	3	259±27	40.0±27.7	37059±4806	2471±320	2.37±0.18
		150	雄	6	2831±395	48.0±26.3	398834±50661	2659±338	2.70±0.53
			雌	6	3195±767	24.0±0.0	413194±88159	2755±588	1.87±0.26
静脈内	1	15	雄	6	275±49	NA	20347±2593	NC	NA
			雌	6	312±35	NA	24654±3182	NC	NA
		50	雄	3	877±72	NA	61902±5116	NC	NA
			雌	3	959±164	NA	70969±9259	NC	NA
		150	雄	6	3067±385	NA	220526±31136	NC	NA
			雌	6	3082±450	NA	236386±28626	NC	NA
	5	15	雄	6	517±86	NA	44587±7824	2972±522	2.22±0.44
			雌	6	528±104	NA	51247±7203	3416±480	2.12±0.46
		50	雄	3	1622±156	NA	152563±22353	3051±447	2.46±0.24
			雌	3	1290±71	NA	133158±12830	2663±257	1.90±0.28
		150	雄	6	4712±489	NA	434133±41763	2894±278	1.99±0.27
			雌	6	5359±556	NA	521630±58034	3478±387	2.22±0.29

平均値±標準偏差、R = 蓄積係数（試験 5 週 $AUC_{0\text{-}168h}$/試験 1 週 $AUC_{0\text{-}168h}$）
NA：該当せず、NC：算出せず
a：皮下投与では C_{max}、静脈内投与では C_{5min}
b：n=2、投与後 168 時間の血漿が凍結融解安定性の許容回数内に測定できなかった個体を除外して平均値を算出

2.6.5.4.3　カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスパラメータ

被験物質：オゾラリズマブ

試験番号			**6617-354**						
資料番号			**4.2.3.2-3**						
動物種			カニクイザル			摂餌条件		摂食	
投与経路／投与期間			皮下、静脈内／39 週間（週 1 回）			試料		血漿	
溶媒			[redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び[redacted]%ショ糖を含む[redacted]%ポリソルベート 80 水溶液（pH[redacted]）						
分析対象／分析法			オゾラリズマブ／ELISA						
	投与週	用量（mg/kg/週）	性別	例数	C_{max} 又は C_{5min}[a]（μg/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}168h}$（h*μg/mL）	$AUC_{0\text{-}168h}$/用量	R
皮下	1	150	雄	4	1229±86	24.0±0.0	149673±23498	NC	NA
			雌	4	945±108	24.0±0.0	121600±11033	NC	NA
	39	150	雄	3	4907±333	24.0±0.0	618537±29335	4124±196	4.5±0.4
			雌	4	5108±1484	60.0±24.0	610588±193594	4071±1291	5.0±1.3
静脈内	1	15	雄	4	288±38	NA	20140±3818	NC	NA
			雌	4	267±29	NA	20617±1640	NC	NA
		50	雄	4	1101±186	NA	91868±14392	NC	NA
			雌	4	1024±53	NA	78068±4591	NC	NA
		150	雄	4	2822±364	NA	202766±21776	NC	NA
			雌	4	2811±561	NA	214756±28552	NC	NA
	39	15	雄	4	527±108	NA	56899±8683	3793±579	2.9±0.7
			雌	4	505±16	NA	55870±3658	3725±244	2.7±0.2
		50	雄	4	2400±666	NA	222936±96232	4459±1925	2.6±1.7
			雌	4	2330±841	NA	237748±124745	4755±2495	3.1±1.7
		150	雄	4	7887±2919	NA	813459±254694	5423±1698	4.0±1.0
			雌	4	6016±1402	NA	674990±271584	4500±1811	3.1±1.0

平均値±標準偏差、R = 蓄積係数（試験 39 週 $AUC_{0\text{-}168h}$/試験 1 週 $AUC_{0\text{-}168h}$）
NA：該当せず、NC：算出せず
a：皮下投与では C_{max}、静脈内投与では C_{5min}

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1　B6CBAF1/J マウスに単回静脈内投与後の放射能の組織分布

被験物質：[^{125}I]オゾラリズマブ

試験番号	[redacted]**-73262**						
資料番号	**4.2.2.3-1**						
動物種	B6CBAF1/J マウス						
動物数及び性別	雄 10 例／時点（1、48、72、168 時間）、雄 5 例／時点（24、336、408 時間）						
摂餌条件	摂食						
投与経路	静脈内						
投与量	0.3 mg/kg						
溶媒	[redacted] mmol/L L-ヒスチジン、[redacted]%ショ糖（pH[redacted]）						
分析対象／分析法	放射能／ガンマカウンター						
組織	組織中放射能濃度（ng eq./g）						
	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間	336 時間	408 時間
脂肪	26.8±8.2	48.5±2.7	40.9±8.5	22.5±1.9	29.6±18.1	0.262±0.359	0.0454±0.1015
大腿骨	75.1±18.0	75.8±11.5	48.4±10.1	33.8±6	15.7±3.4	0.868±0.264	0.528±0.069
心臓	236±33	146±19.4	106±61	65.4±12.6	24.9±5.3	1.34±0.82	0.330±0.737
腎臓	201±65	120±77	72.4±34.4	34.8±9.9	21.1±9.9	1.49±1.06	0.870±0.213
肝臓	91.8±21.1	67.2±40.5	33.0±20.4	19.5±8.0	9.24±2.7	2.43±0.64	1.87±0.21
肺	321±164	505±189	98.5±78.7	212±64	50.3±26.3	7.74±3.98	3.83±3.53
リンパ節	130±51	111±37	76.7±18.6	50.0±21.5	20.7±8.6	0.00±0.00	0.000±0.000
骨格筋	31.4±6.0	49.9±5	35.6±7.2	26.1±3.2	11.0±2.4	0.519±0.336	0.000±0.000
皮膚	58.5±10.1	242±35	147±26	114±17	56.5±14.3	3.03±0.87	1.88±0.47
脾臓	267±56	137±31	56.4±17.3	48.7±10.5	24.1±7.7	4.13±2.17	4.24±0.42
胃	121±35	113±14	48.2±17.2	42.5±8.8	33.1±10.6	0.969±0.409	0.610±0.134
足蹄	125±30	131±15	86.5±11.3	59.9±9.8	44.6±15	1.84±0.53	1.15±0.25
血清[a]	3865±367	1947±116	1159±169	952±139	347±58	14.9±5.83	7.71±1.16

2.6.5.5.1　B6CBAF1/J マウスに単回静脈内投与後の放射能の組織分布（続き）

被験物質：[^{125}I]オゾラリズマブ

試験番号		[redacted] 73262					
資料番号		4.2.2.3-1					
組織	組織／血清中放射能濃度比						
	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間	336 時間	408 時間
脂肪	0.007±0.002	0.026±0.002	0.036±0.007	0.024±0.005	0.083±0.042	0.019±0.030	0.005±0.012
大腿骨	0.020±0.005	0.040±0.006	0.042±0.005	0.036±0.003	0.045±0.005	0.060±0.007	0.070±0.017
心臓	0.061±0.008	0.076±0.009	0.094±0.064	0.069±0.012	0.072±0.012	0.086±0.0515	0.038±0.084
腎臓	0.052±0.016	0.064±0.043	0.062±0.026	0.037±0.009	0.060±0.022	0.099±0.046	0.115±0.030
肝臓	0.024±0.004	0.036±0.023	0.029±0.019	0.021±0.008	0.027±0.007	0.180±0.076	0.246±0.046
肺	0.083±0.043	0.266±0.104	0.087±0.072	0.223±0.068	0.148±0.084	0.585±0.424	0.485±0.388
リンパ節	0.034±0.014	0.058±0.020	0.067±0.015	0.055±0.027	0.061±0.026	0.000±0.000	0.000±0.000
骨格筋	0.008±0.002	0.026±0.003	0.031±0.004	0.028±0.002	0.032±0.003	0.033±0.020	0.000±0.000
皮膚	0.015±0.002	0.127±0.019	0.127±0.018	0.121±0.014	0.161±0.020	0.214±0.055	0.244±0.049
脾臓	0.069±0.012	0.072±0.016	0.049±0.012	0.051±0.009	0.069±0.016	0.301±0.173	0.566±0.138
胃	0.031±0.008	0.059±0.008	0.041±0.013	0.045±0.008	0.098±0.037	0.066±0.010	0.083±0.032
足蹄	0.033±0.008	0.069±0.008	0.075±0.004	0.063±0.008	0.128±0.035	0.129±0.025	0.001±0.000
血清	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

平均値±標準偏差
定量下限（バックグラウンド cpm×3）未満の個々の値は、平均値及び標準偏差の算出にあたり「0」として扱った
cpm：カウント／分
a：血清中放射能濃度の単位は ng eq./mL

2.6.5.6　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.6.1　胎児移行性

被験物質：オゾラリズマブ

試験番号			[redacted]**159.02**			
資料番号			**4.2.3.5.2-1**			
動物種			カニクイザル			
動物数及び性別			雌 12 例／投与量			
投与経路／投与期間			静脈内／妊娠 20～48 日（週 1 回）			
投与量			15、150 mg/kg/週			
溶媒			[redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び[redacted]%ショ糖を含む[redacted]%ポリソルベート 80 水溶液（pH[redacted]）			
試料			血漿（母体、胎児）			
分析対象			オゾラリズマブ			
分析法			ELISA			
試験日	例数	投与量（mg/kg/週）	母体 C_{peak} (μg/mL)	母体 $AUC_{0\text{-}168h}$（h*μg/mL）	$AUC_{0\text{-}168h}$/用量	R
妊娠 20 日	12	15	483±69	36268±3973	NC	NA
	12	150	4018±800	325982±75711	NC	NA
妊娠 48 日	10	15	919±166	81529±15208	5435±1014	2.2±0.3
	11	150	8577±2725	708996±141448	4727±943	2.2±0.5
試験日	例数	投与量（mg/kg/週）	母体血漿中濃度（ng/mL）	胎児血漿中濃度（ng/mL）	胎児／母体濃度比	
妊娠 100 日 [a]	8	15	5723±2604	172±92.1	0.0315±0.0105	
	10	150	55015±35199	1025±540	0.0327±0.0347	

平均値±標準偏差、R=蓄積係数（ 妊娠 48 日の $AUC_{0\text{-}168h}$/妊娠 20 日の $AUC_{0\text{-}168h}$）
NA：該当せず、NC：算出せず
a：帝王切開時（妊娠 100 日＋2 日以内）

2.6.5.6.2　乳汁移行性

被験物質：オゾラリズマブ

試験番号		**[redacted]159.04**		
資料番号		**4.2.3.5.3-1**		
動物種		カニクイザル		
動物数及び性別		雌 16～17 例／投与量		
投与経路／投与期間		静脈内／妊娠 20～自然分娩まで（週 1 回）、授乳 7～28 日まで（週 1 回）		
投与量		15、150 mg/kg/週		
溶媒		20 mmol/L L-ヒスチジン及び 7.5%ショ糖を含む 0.01%ポリソルベート 80 水溶液（pH 6.0）		
試料		血漿、乳汁		
分析対象		オゾラリズマブ		
分析法		ELISA		
試験日	投与量（mg/kg/週）	乳汁中濃度（μg/mL）	血漿中濃度（μg/mL）	乳汁／血漿中濃度比
授乳 14 日	15	0.664±0.268 (11)	253±85.6 (11)	0.0037±0.0037 (10)
	150	4.97±1.44 (8)	2740±610 (8)	0.0018±0.00037 (8)
授乳 28 日	15	0.699±0.399 (11)	312±96.1 (11)	0.0024±0.0014 (10)
	150	5.61±1.45 (8)	3070±878 (8)	0.0019±0.0041 (8)
授乳 90 日	15	0.00660±0.00723 (10)	5.99±5.89 (10)	0.0011±0.0014 (10)
	150	0.0860±0.0643 (8)	60.0±39.7 (7)	0.0015±0.00041 (7)

平均値±標準偏差（括弧内は n 数）

2.6.5.7　薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.7.1　ワルファリンのヒト血漿蛋白結合に対するオゾラリズマブの影響

被験物質：オゾラリズマブ

試験番号	[redacted]**-75745**	
資料番号	**4.2.2.6-1**	
試験系	*in vitro*、平衡透析法（37℃、5 時間）	
試料	ヒト血漿、男性	
分析対象	放射能	
分析法	液体シンチレーションカウンター	
オゾラリズマブ添加濃度（μg/mL）	［^{3}H］ワルファリン蛋白結合率（%）	
	［^{3}H］ワルファリン　1 μg/mL	［^{3}H］ワルファリン　7 μg/mL
0	97.7±0.0	97.6±0.0
2.1	97.6±0.1	97.4±0.1
100	97.7±0.1	97.7±0.0

平均値±標準偏差（n = 3）