## 目次

1. まとめ ..... 4
2. 分析法 ..... 5
3. 吸収 ..... 6
4. 分布 ..... 6
4.1 胎盤・胎児移行性 ..... 6
5. 代謝（動物種間の比較） ..... 6
6. 排泄 ..... 7
6.1 乳汁移行性 ..... 7
7. 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 7
8. その他の薬物動態試験 ..... 7
8.1 単回投与薬物動態 ..... 7
8.2 反復投与薬物動態 ..... 7
8.2.1 雄性カニクイザルに静脈内及び皮下投与したときの薬物動態／薬力学試験（試験番号 8274072） ..... 7
8.2.2 アカゲザルに静脈内投与したときの毒性試験（試験番号 NCD2617） ..... 10
8.2.3 雌雄カニクイザルに 3 日毎に静脈内又は皮下投与したときの 4 週間毒性試験（回復期間、最低 8 週間）（試験番号 NCD2447） ..... 11
8.2.4 カニクイザルに静脈内及び皮下投与したときの 13 週間毒性試験（回復期間、最低 8 週間）（試験番号 NCD2448） ..... 14
8.2.5 カニクイザルにおける 26 週皮下投与毒性試験（回復期間 8 週間）（試験番号 NCD2553） ..... 17
8.2.6 カニクイザルにおける出生後 6 ヵ月の発育期間を含む拡充型出生前及び出生後の発生試験（試験番号 NCD3001） ..... 19
9. 考察及び結論 ..... 25
10. 図表 ..... 26
11. 参考文献 ..... 26

## 表

表 1-1　ロザノリキシズマブの薬物動態試験 ..... 4
表 8-1　雄性カニクイザルに静脈内及び皮下投与したときの薬物動態／薬力学試験の概要 ..... 7
表 8-2　カニクイザルにロザノリキシズマブを静脈内投与したときのノンコンパートメント薬物動態パラメータ（平均値±SD） ..... 8
表 8-3　カニクイザルに 3 日毎 4 週間投与したときの血漿中ロザノリキシズマブの TK パラメータ（平均値±SD） ..... 12
表 8-4　カニクイザルにおけるロザノリキシズマブの TK パラメータ（平均値±SD） ..... 15
表 8-5　カニクイザルにおけるロザノリキシズマブの TK パラメータ（平均値±SD） ..... 18

## 図

図 8-1　カニクイザルに単回静脈内投与したときの血漿中ロザノリキシズマブ濃度推移 ..... 9
図 8-2　ロザノリキシズマブを単回静脈内投与したときの血漿中総 IgG 濃度推移（平均値±標準誤差） ..... 10
図 8-3　アカゲザルに静脈内投与したときの血清中ロザノリキシズマブ濃度推移 ..... 11
図 8-4　ロザノリキシズマブを 3 日毎 4 週間投与したときの 1 日目及び 28 日目の血漿中濃度推移（平均値±SD） ..... 13
図 8-5　カニクイザルにロザノリキシズマブを 3 日毎 28 日間投与したときの血漿中総 IgG 濃度のベースラインからのパーセント変化（平均値±SD） ..... 13
図 8-6　カニクイザルにロザノリキシズマブを投与したときの血漿中ロザノリキシズマブ濃度推移（平均値±SD） ..... 15
図 8-7　カニクイザルにロザノリキシズマブを投与したときの血漿中 IgG 濃度のベースラインからのパーセント変化（平均値±SD） ..... 16
図 8-8　カニクイザルにロザノリキシズマブの 150mg/kg を 3 日毎 13 週間静脈内投与したときの個体別血漿中総 IgG 濃度のベースラインからの変化量（%） ..... 16
図 8-9　カニクイザルにロザノリキシズマブの 150mg/kg を 3 日毎 13 週間皮下投与したときの個体別血漿中総 IgG 濃度のベースラインからの変化量（%） ..... 17
図 8-10　ロザノリキシズマブの 150mg/kg を 3 日毎 26 週間皮下投与したときの投与期間及び回復期間の血漿中ロザノリキシズマブ遊離体濃度（平均値±SD） ..... 18
図 8-11　3 日毎 150mg/kg を 26 週間皮下投与したときの投与期間及び回復期間における内因性 IgG 濃度の投与前ベースラインからの割合（平均値±SD） ..... 19
図 8-12　ロザノリキシズマブ 50mg/kg 投与群の母動物における GD44、GD86 及び GD143 の投与後の個体別濃度推移 ..... 20
図 8-13　ロザノリキシズマブ 150mg/kg 投与群の母動物における GD44、GD86 及び GD143 の投与後の個体別濃度推移 ..... 21
図 8-14　母動物にロザノリキシズマブ 150mg/kg を投与したときの出生児におけるロザノリキシズマブの曝露量 ..... 22
図 8-15　投与期間中における 50mg/kg 投与群（A）及び 150mg/kg 投与群（B）の母動物の抗薬物抗体 ..... 23
図 8-16　溶媒対照群の出生児における出生後の経時的総 IgG 濃度推移 ..... 24
図 8-17　50mg/kg 投与群の出生児における出生後の総 IgG 濃度推移 ..... 24
図 8-18　150mg/kg 投与群の出生児における出生後の総 IgG 濃度推移 ..... 25

**略語及び名称一覧表**

| 略語（略称） | 内容 | |
|---|---|---|
| ADA | antidrug antibodies | 抗薬物抗体 |
| AUC | area under the drug concentration versus time curve | 薬物濃度-時間曲線下面積 |
| BLOQ | below the level of quantification | 定量下限未満 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数 |
| ECL | electrochemiluminescence | 電気化学発光（法） |
| ePPND | enhanced prenatal and postnatal development | 拡充型出生前及び出生後の発生 |
| FcRn | neonatal Fc receptor | 胎児性 Fc 受容体 |
| GD | gestation day | 妊娠日齢 |
| 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 |
| IS | internal standard | 内部標準 |
| LC-MS/MS | liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析 |
| LLOQ | lower limit of quantification | 定量下限 |
| MSD | Meso scale discovery | メソスケールディスカバリー |
| MS/MS | tandem mass spectrometry | タンデム質量分析 |
| OECD | Organization for Economic Cooperation and Development | 経済協力開発機構 |
| PD | pharmacodynamic | 薬力学 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PND | post-natal day | 出生後日数 |
| RLU | relative luminescence unit | 相対発光量 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| TK | toxicokinetic | トキシコキネティック |
| TMDD | target mediated drug disposition | 標的媒介性薬物動態 |
| ULOQ | upper limit of quantification | 定量上限 |

## 1. まとめ

ロザノリキシズマブ（UCB7665）は、胎児性 Fc 受容体（FcRn）へのアルブミン結合を阻害することなく FcRn への IgG 結合を特異的に阻害するように設計されたヒト化抗 FcRn モノクローナル抗体である。多くの自己免疫疾患には病因となる IgG 抗体が関与しており、FcRn の作用を阻害することによる IgG 抗体の除去は、IgG 自己抗体を介した自己免疫疾患に有効な治療の選択肢を提供する可能性がある。

ロザノリキシズマブはげっ歯類及びウサギの FcRn には結合しないため、ロザノリキシズマブとの結合及び阻害が同等（カニクイザル、アカゲザル及びヒトの FcRn 間で、ロザノリキシズマブに対するエピトープ領域の配列は完全に一致）であるカニクイザルとアカゲザルを用いて薬物動態試験を実施した。

ロザノリキシズマブの薬物動態及び薬力学（PK/PD）戦略は、血漿中 IgG に対する薬理学的効果のエビデンスの提供、PK/PD のヒトへの外挿のサポート、並びに毒性試験におけるロザノリキシズマブの曝露量及び薬理学的効果の説明のために策定された。雌雄動物において多種類の投与量での静脈内及び皮下投与による単回投与を含む反復投与試験を実施した。ロザノリキシズマブで実施した薬物動態試験の概要を表 1-1 に示す。

**表 1-1　ロザノリキシズマブの薬物動態試験**

| 動物種 | 投与回数 | 投与経路／投与量（mg/kg） | GLP[a] | 試験番号 |
|---|---|---|---|---|
| カニクイザル | 単回、反復：多種類の投与方法 | 静脈内：5、10、30<br>皮下：5 | 不適 | 8274072 |
| カニクイザル | 反復：3 日毎、4 週間 | 静脈内：150<br>皮下：50、150 | 適 | NCD2447 |
| カニクイザル | 反復：3 日毎、13 週間 | 静脈内：150<br>皮下：50、150 | 適 | NCD2448 |
| カニクイザル | 反復：3 日毎、26 週間 | 皮下：150 | 適 | NCD2553 |
| カニクイザル | 反復：3 日毎、妊娠 20 日～出産まで | 皮下：50、150 | 適 | NCD3001 |
| アカゲザル | 反復：1、4 日目 | 静脈内：150 | 不適 | NCD2617 |

[a] GLP 及びデータ相互承認に関する OECD ガイダンスに準拠して実施

ロザノリキシズマブの非臨床 PK/PD の要約を以下に示す。

- ロザノリキシズマブの薬物動態は、豊富に存在する細胞表面 FcRn への高親和性結合に関連する標的媒介性薬物動態（TMDD）、並びにロザノリキシズマブが FcRn を阻害することでロザノリキシズマブ自身及び内因性 IgG のクリアランスを促進するロザノリキシズマブの薬理学的効果の組み合わせによってもたらされる複雑な PK/PD 挙動によって特徴付けられる。

その結果、ロザノリキシズマブの薬物動態は投与量比例ではなく、低投与量（5～30mg/kg）でより迅速な消失を示す。

- ロザノリキシズマブの薬物動態に実質的な性差は観察されなかった。
- ロザノリキシズマブの薬物動態パラメータの個体間変動は、単回及び反復投与の初期では小さく［変動係数（CV）<35%］、抗ロザノリキシズマブ抗体が産生される後期の投与（期間）では変動が大きくなった。
- ロザノリキシズマブの投与により血漿中総 IgG 濃度は低下する。これはロザノリキシズマブの作用機序と一致した。薬理作用の程度及び持続時間は投与量依存的であり、最大効果はベースラインから約 80%の減少であった。概して、血漿中 IgG 濃度の最低値には投与開始後約 3～7 日以内に到達した。毒性試験では、ほとんどの動物で約 60～80%の血漿中総 IgG 濃度の低下が継続した。投薬中止後、血漿中総 IgG 濃度は約 45 日以内にベースラインに復帰した。
- 抗ロザノリキシズマブ抗体は、4、13、26 週毒性試験、拡充型出生前及び出生後の発生（ePPND）試験の全試験で認められ、それぞれ 23/26、35/44、9/14、33/38 の動物で陽性が観察された。抗薬物抗体（ADA）はロザノリキシズマブの薬物動態及び PD に影響を及ぼし、一部の動物では曝露及び PD の減少がみられた。これらの影響にかかわらず、大部分の動物で十分な薬理作用がみられた。
- 皮下投与したときのバイオアベイラビリティは、吸収が FcRn の飽和による実質的影響を受ける可能性がある 150mg/kg 投与群においてのみ適切なデータが得られ、その値は中等度（約 60～76%）であった。

## 2. 分析法

定量下限（LLOQ）が 0.31μg/mL、定量上限（ULOQ）が 20μg/mL である適切な heterogeneous メソスケールディスカバリー（MSD）アッセイを使用して PK/PD 試験の血漿中ロザノリキシズマブ濃度を測定（8.2.1 項）し、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」に適合した 4、13 及び 26 週毒性試験に適用するためにバリデートした（8.2.3～8.2.5 項）。ロザノリキシズマブは、biotinylated FcRn を固定化した MSD プレートで捕捉し、市販のヤギ抗ヒトκ鎖抗体を sulfo-TAG に結合させた自家調製抗体で検出した。電気化学発光（ECL）信号は、試料中ロザノリキシズマブ量に比例した（LGC256184QB02）。

十分な科学的客観性を満たす目的に適合した方法であり、LLOQ が 0.14units/mL、ULOQ が 100units/mL である homogenous MSD アッセイは、PK/PD 試験の半定量的血漿中 ADA 測定に使用したのちに、4、13 及び 26 週 GLP 毒性試験に適用するためにバリデートした。アッセイに使用した検量線には、同一抗原結合ドメイン配列を持つ抗 FcRn モノクローナル抗体を投与したカニクイザルから採取したポリクローナル ADA をプールして使用した。試料は、biotinylated ロザノリキシズマブ及び sulfo-TAG 結合ロザノリキシズマブと一晩混合した。抗ロザノリキシズマブ抗体は結合試薬と複合体を形成させて streptavidin MSD プレートに固定化した。read 緩衝液を追加した後、得られた電気化学発光シグナル［相対発光単位（RLU）］を Meso Scale Discovery Sector Imager 6000 で測定した。RLU は試料中に存在する抗ロザノリキシズマブ抗体濃度に対して半定量的であり、アッセイ範囲（≥0.14units/mL）での抗ロザノリキシズマブ抗体試料の検量線に対して回帰して算出した。ECL シグナルは試料中 ADA に比例し、ガイダンスでは 1unit/mL が 1μg/mL に相当する。発生した RLU が薬物ナイーブ性試料の 95 パーセンタイルから統計学的に事前に決定したスクリーニン

グカットポイント係数にプレートネガティブコントロール平均値を追加して算出したプレートカットポイントを上回った場合、試料は「カットポイント超過」と評価した（LGC256185QB02）。

ePPND 試験において、カニクイザル ADA アッセイを再び最適化した。サンドイッチリガンド結合フォーマットは同じままだが、偽陽性率 1%のスクリーニングカットポイントアッセイを使用して検量線は含まなかった。酸解離ステップを導入することでロザノリキシズマブの干渉を改善し感度を向上させてアッセイを最適化した（LGC306205QB10）。

LLOQ が 0.1023mg/mL、ULOQ が 15.345mg/mL である目的に適合した液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を使用して、PK/PD、4、13 及び 26 週 GLP 毒性試験の血漿中総 IgG 濃度を測定した。内部標準（IS：同位体標識 IgG ペプチド）と混合した試料は、変性させてトリプシン消化した。消化した試料は、希釈して得られたシグネチャーペプチド（分析対象：$H_2N$-TTPPVLDSDGSYFLYSK-COOH、IS：$H_2N$-TTPP[U-$^{13}C_5$, $^{15}N$]VLDSDGSYFLYSK-COOH）をエレクトロスプレータンデム質量分析（MS/MS）計を検出器とした逆相液体クロマトグラフィーで分析した（QAM-BM-MS-Total IgG-v3.1）。

## 3.　吸収

ロザノリキシズマブの吸収は、皮下投与した数試験で評価した（8 項）。FcRn が完全に飽和すると考えられる高投与量（50～150mg/kg）において、反復投与後のロザノリキシズマブのバイオアベイラビリティは 60～76%であった。しかしながら、皮下では FcRn がロザノリキシズマブのクリアランスに大きな影響を与え、バイオアベイラビリティが低下する可能性があることから低投与量（5～30mg/kg）では評価しなかった。

## 4.　分布

ロザノリキシズマブの分布試験は実施しなかった。

### 4.1　胎盤・胎児移行性

ヒトおよび霊長類では、母体の IgG は FcRn と結合した状態で胎盤を介して胎児に送られる。150mg/kg を 3 日ごとに投与した母動物からの出生直後の新生児ではロザノリキシズマブが検出され、胎盤を通じてのトランスサイトーシスが確認されたものの、ロザノリキシズマブの曝露濃度が極めて高かった母体と比較して、新生児でのロザノリキシズマブの濃度は約 1/63 の低さであり、その後急速に検出不可能なレベルまで減少した。これは、IgG 分解を誘導する新生児の FcRn への結合によるものである（NCD3001）。予想されたように母動物の IgG の胎盤移行が限られているため、出生直後の新生児の IgG レベルは低値であった。これはヒトにおいてもロザノリキシズマブの投与を受けている母から生まれた乳児に起こりうる現象である。これにより、乳児が自身の免疫を獲得する前に感染のリスクが高まる可能性はある。しかし、免疫の主体となる母体からの IgA 及び IgM の受動的移入は影響を受けず、感染に対して一定の保護を提供するはずである。ePPND 試験（NCD3001）では、ロザノリキシズマブで治療したサルの新生児に感染は観察されなかった。

## 5.　代謝（動物種間の比較）

ロザノリキシズマブはモノクローナル抗体でありその構成アミノ酸に分解されるため、ICH S6（R1）ガイドラインに従いロザノリキシズマブの代謝試験は実施しなかった。

## 6.　排泄

ロザノリキシズマブの排泄試験は実施しなかった。一般に、ロザノリキシズマブのようなモノクローナル抗体の消失は、細胞への非特異的又は標的媒介性の取り込みとそれに続くリソソーム分解に基づいている。ロザノリキシズマブの胆汁又は尿への排泄はほとんど無いと考えられる。

### 6.1　乳汁移行性

IgG は乳汁中に存在するが、母体循環中の約 1/100 の濃度である（Fouda et al, 2011; Bode etal, 2010）。ePPND（NCD3001）試験において母動物は出産後は投与を受けないため、ロザノリキシズマブの循環血中濃度は非常に急速に低下し、1 週間後にはほとんど検出されなくなる。従って、乳汁中のロザノリキシズマブ濃度も急速に無視できるレベルになると考えられる。さらに、IgG の 70%以上が新生児の胃で分解され（Demers-Mathieu et al, 2018）、霊長類と同様ヒトにおいても FcRn は腸粘膜表面に存在するが、母動物の IgG が腸を介して新生児に伝達されることはほとんどない（Pyzik et la, 2019）。

ロザノリキシズマは乳汁中に存在する可能性があり、新生児の胃内では変性や分解を受けないが、腸管に存在する FcRn と結合し分解されると考えられる。したがって、母体の乳汁中のロザノリキシズマブの新生児のロザノリキシズマブの暴露への影響はほとんど無視できると考えられる。

## 7.　薬物動態学的薬物相互作用

ロザノリキシズマブの薬物相互作用試験は実施しなかった。

## 8.　その他の薬物動態試験

### 8.1　単回投与薬物動態

ロザノリキシズマブの単回投与薬物動態試験は実施しなかった。単回投与薬物動態は、単回投与を含む反復投与試験の中で議論した。

### 8.2　反復投与薬物動態

#### 8.2.1　雄性カニクイザルに静脈内及び皮下投与したときの薬物動態／薬力学試験（試験番号 8274072）

この試験の目的は、ロザノリキシズマブの PK/PD を評価し、承認申請に必要な非臨床試験及びヒト試験の投与量及び投与方法の情報を提供することである。試験の概要を表 8-1 に示す。

**表 8-1　雄性カニクイザルに静脈内及び皮下投与したときの薬物動態／薬力学試験の概要**

| 投与形態 | 投与方法 |
|---|---|
| 30mg/kg を 1、64 及び 127 日目に投与 | 静脈内 |
| 10mg/kg | 静脈内 |
| 1 日目に 30mg/kg 負荷量を投与、2 日目より 5mg/kg を 41 日間反復投与 | 静脈内 |

| | |
|---|---|
| 溶媒を 1 日目から 41 日間、5mg/kg を 226 日目に投与 | 静脈内 |
| 5mg/kg を 60 日間反復投与 | 皮下 |

投与期間中及び投与終了後に予め設定した間隔で血漿試料を採取し、ロザノリキシズマブ及び総 IgG を測定した。

ロザノリキシズマブの薬物動態は、ノンコンパートメント解析法で推定した。ADA 産生による複雑化、及び反復投与による PK と PD のデコンボリューションの複雑化（非線形化）を回避するため、薬物動態解析は静脈内投与のデータと初回投与のデータだけで実施した。

ロザノリキシズマブの薬物動態は TMDD に特徴的な迅速なクリアランスを示した（図 8-1）。得られたデータは、投与量及び時間に対して非線形性を示した。薬物動態解析結果から、5～30mg/kg の投与量範囲で比例性を超えて曝露量（$AUC_{(0\text{-last})}$）が増加するという非線形性が確認された（表 8-2）。血漿中濃度のピークは 10 及び 30mg/kg で投与量に比例し、分布が血漿内に限定される高分子たん白質と一致していた。5mg/kg の血漿中濃度のピークは、ロザノリキシズマブが内皮細胞上のアクセス可能な FcRn に急速に結合する可能性があるため予想よりもわずかに低かった。

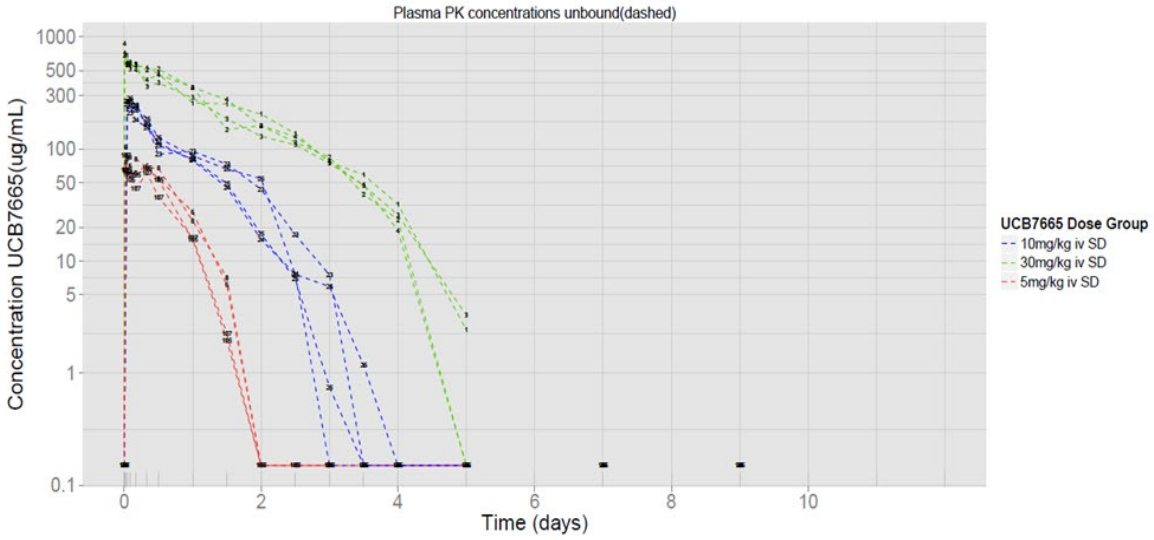
ロザノリキシズマブを単回静脈内投与したとき、血漿中 IgG 濃度は投与量依存的に減少し（図 8-2）、最高投与量（30mg/kg）では投与後 6 日以内に投与前レベルに対して最大約 75%減少した。また、総 IgG の平均値は約 12.5g/L から約 3g/L に減少した。その後、IgG は回復して単回投与後 8 週間以内に生理的範囲に戻った。低投与量（5mg/kg 及び 10mg/kg）では血漿中 IgG の減少の程度が小さく（それぞれ最大約 45%及び 65%の減少）、明確な投与量反応性が示された。IgG 濃度の最小値到達時間は血漿中ロザノリキシズマブの曝露量に関連して遅延し、（IgG 濃度が回復し始める）6 日目までに血漿中ロザノリキシズマブ濃度は定量できなくなった（FcRn への結合に続いて、標的媒介性薬物動態を受けるロザノリキシズマブの結果として）。

**表 8-2　カニクイザルにロザノリキシズマブを静脈内投与したときのノンコンパートメント薬物動態パラメータ（平均値±SD）**

| 投与量（mg/kg） | $C_{max}$（μg/mL） | $AUC_{(0\text{-last})}$（μg·day/mL） |
|---|---|---|
| 5 | 85.7±14.8 | 56.8±10.1 |
| 10 | 266±13.1 | 217±27.4 |
| 30 | 734±88.6 | 854±63.2 |

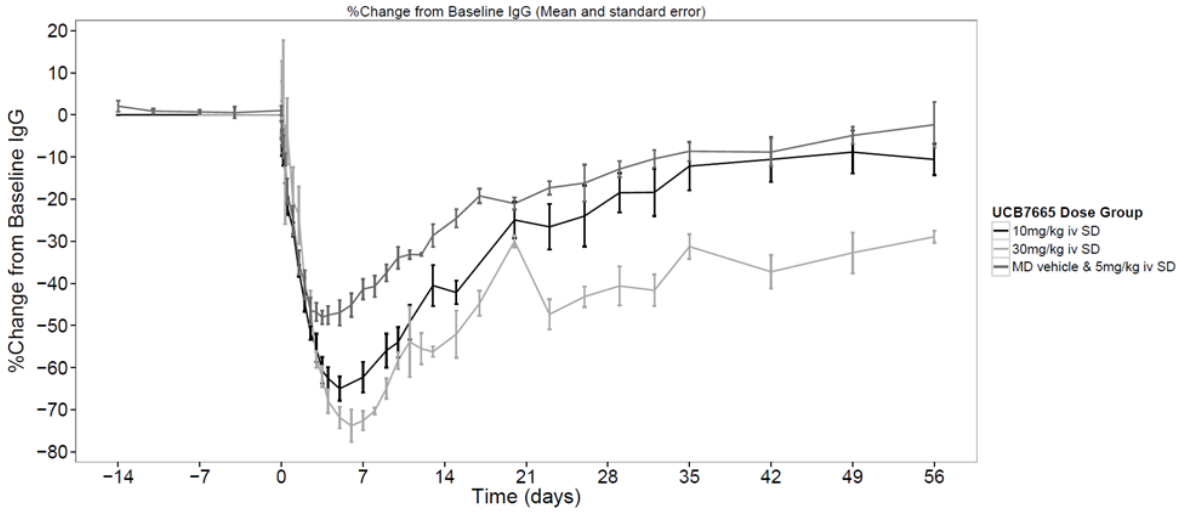
$AUC_{(0\text{-last})}$=0 時点から最終測定時点までの薬物濃度-時間曲線下面積、$C_{max}$=最高血漿中濃度、SD=標準偏差

**図 8-1　カニクイザルに単回静脈内投与したときの血漿中ロザノリキシズマブ濃度推移**




iv=静脈内投与、SD=単回投与

**図 8-2　ロザノリキシズマブを単回静脈内投与したときの血漿中総 IgG 濃度推移（平均値±標準誤差）**




iv=静脈内投与、SD=単回投与

反復静脈内投与（30mg/kg 投与後、5mg/kg を 41 日間）したとき、血漿中 IgG 濃度は初回投与後 7 日以内にベースラインから約 75%減少し、総 IgG 濃度は約 12.5g/L から約 3g/L に減少した。IgG 濃度の減少は投与期間中 4 例中 3 例で維持された。動物 1 例が薬理作用を消失したが、おそらく ADA が原因と考えられた。

反復皮下投与で 5mg/kg を合計 60 回投与したときの効果を検討した。静脈内投与したときの効果と同様に反復皮下投与したときの血漿中 IgG 濃度はベースラインから約 70%減少し、総 IgG 濃度は約 10g/L から約 3g/L に減少した。初回投与から 10 日以内に最低値に到達したが、4 例中 2 例の動物でのみ持続した。この結果は、投与期間中の ADA 産生によるロザノリキシズマブ曝露量の消失と一致した。

### 8.2.2　アカゲザルに静脈内投与したときの毒性試験（試験番号 NCD2617）

アカゲザルに静脈内投与したときのロザノリキシズマブの全身毒性の可能性を評価することを目的とした毒性試験で血清中ロザノリキシズマブ濃度を測定した。

雄性アカゲザル 3 例にロザノリキシズマブ 150mg/kg を 1 日目及び 4 日目に静脈内投与し、投与開始後 6 日間まで血清試料を採取した。しかしながら、正式な薬物動態解析は実施しなかった。

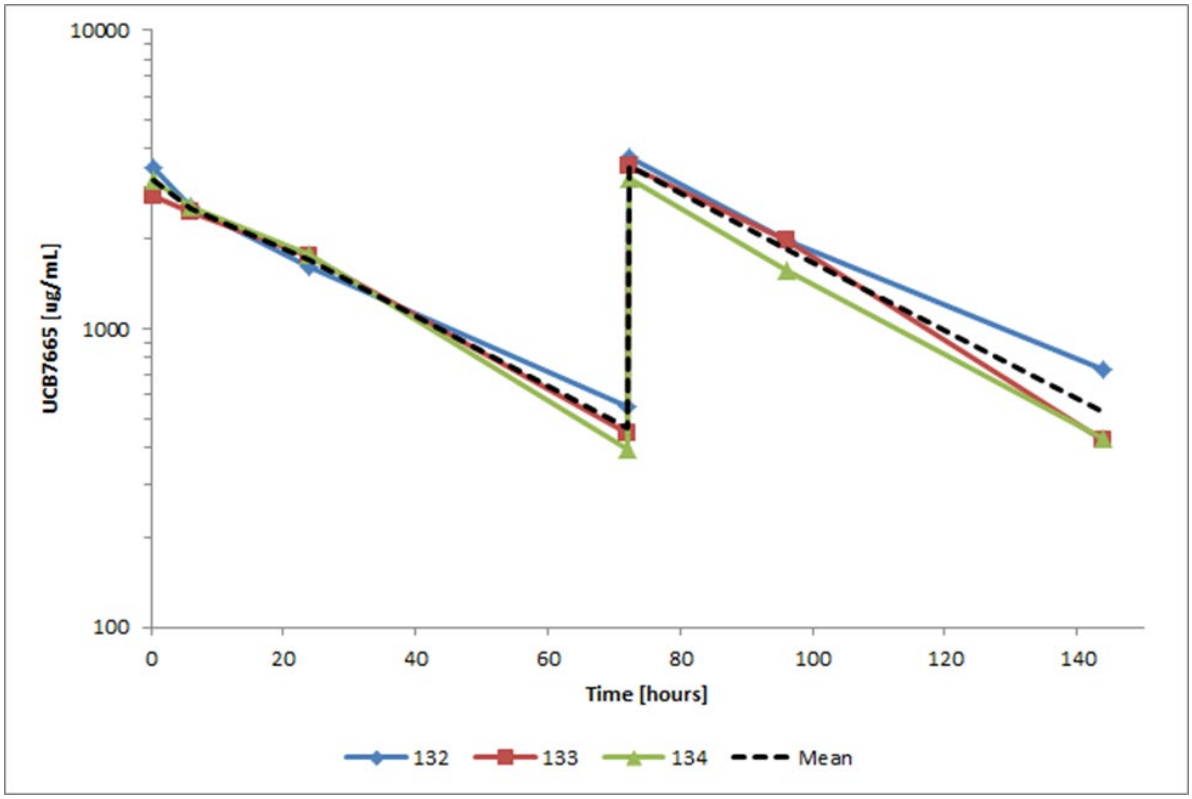
ロザノリキシズマブの 150mg/kg を静脈内投与したとき、投与直後の血清中ロザノリキシズマブ濃度は初期分布が血漿容量で規定される霊長類のモノクローナル IgG の予測値と一致した（図 8-3）。ロザノリキシズマブ濃度は 72 時間で約 1/8 に減少し、ほぼ単一指数関数的減衰を示した。この現象は IgG では一般的ではないが、本試験で採用したスパースサンプリングが関係している可能性がある。本試験では、標的媒介性薬物動態のエビデンスは示されなかった。高用量を投与したことに起因するものと考えられる。

2回目投与後の血清中ロザノリキシズマブ濃度は全般的に1回目投与後の濃度より高く、反復投与による若干の蓄積と一致していた。本試験での短期間薬物投与によるクリアランスの変化のエビデンスはなかった。

個体間変動は小さかった（CV：約5～30%）。

投与前濃度からの血清中IgG濃度の減少が、予想されたようにすべての動物で3日目及び7日目に観察された。ベースラインから3日目で約25～35%、7日目で約70%のIgG濃度の減少がみられ、カニクイザルで観察された薬理作用と同程度であった。

**図 8-3　アカゲザルに静脈内投与したときの血清中ロザノリキシズマブ濃度推移**




### 8.2.3　雌雄カニクイザルに3日毎に静脈内又は皮下投与したときの4週間毒性試験（回復期間、最低8週間）（試験番号 NCD2447）

本試験の目的は、最低8週間の回復期間を設定し、雌雄カニクイザルに3日毎に4週間ロザノリキシズマブを静脈内又は皮下投与したときのロザノリキシズマブの潜在的毒性、トキシコキネティック（TK）及び薬理作用を評価することである。

カニクイザル36例（雌雄各18例）を3群（対照群、150mg/kg静脈内投与群及び150mg/kg皮下投与群）に雌雄各5例、1群（50mg/kg皮下投与群）に雌雄各3例を割り当てた。全群に対して3日毎に4週間投与した。血漿試料は、投与期間中及び投与後8週間までの設定した時間に採取した。

ロザノリキシズマブのTKパラメータはノンコンパートメント解析で算出し、グラフで総IgGの評価を行った。

ロザノリキシズマブを初回皮下投与したとき、投与後 48 時間以内にロザノリキシズマブの最高濃度に到達した（図 8-4）。

ロザノリキシズマブの 150mg/kg を 3 日毎に 4 週間投与したとき、ロザノリキシズマブの曝露量（$AUC_{(0\text{-}tau)}$）平均値は初回投与時と同様であり、反復投与によるロザノリキシズマブの蓄積性がないことが示された（表 8-3）。ロザノリキシズマブの 50mg/kg 投与では、曝露量平均値が 1 日目と比較して 28 日目までに減少したエビデンスが得られた。これらの結果は、ロザノリキシズマブに対する ADA 産生の影響と考えられた。1 日目と比較した 28 日目の曝露量の個体間変動の増大も ADA 産生を示唆した。ロザノリキシズマブの 50mg/kg 及び 150mg/kg 皮下投与群の全例及び 150mg/kg 静脈内投与群の 7/10 の動物で ADA 陽性であった。

ロザノリキシズマブの 3 日毎 150mg/kg 投与群では、静脈内及び皮下投与した 20 例中 6 例で投与開始後 21 日までに曝露量の部分的減少の可能性を示し、20 例中 3 例でおそらく ADA 産生が原因でより顕著な曝露量の減少を示した。

最大濃度平均値及び曝露量（$AUC_{(0\text{-}tau)}$）について、初回投与後は投与量に比例したが、その後の反復投与では、28 日目に 50mg/kg 投与群で曝露量の減少（1 日目との比較）がみられたことから投与量比例性を超えた値となった。

血漿中濃度又は TK パラメータに性差はみられなかった。

ロザノリキシズマブを 3 日毎に 50 又は 150mg/kg 投与したところ血漿中 IgG 濃度は大幅に減少し、投与 7～10 日以内に最小濃度となった（ベースラインから約 80%減少）（図 8-5）。大多数の動物ではこの最低値が投薬期間中維持され、投与中止後約 40 日でベースライン値に回復した。一部の動物（50mg/kg 投与群の 4/6、150mg/kg 皮下投与群の 3/10、150mg/kg 静脈内投与群の 3/10）では、ロザノリキシズマブに対する ADA が原因と考えられる中等度から完全な薬理作用の消失のエビデンスが示された。薬理作用の消失とロザノリキシズマブの曝露量の減少の間に一貫性は認められなかった。

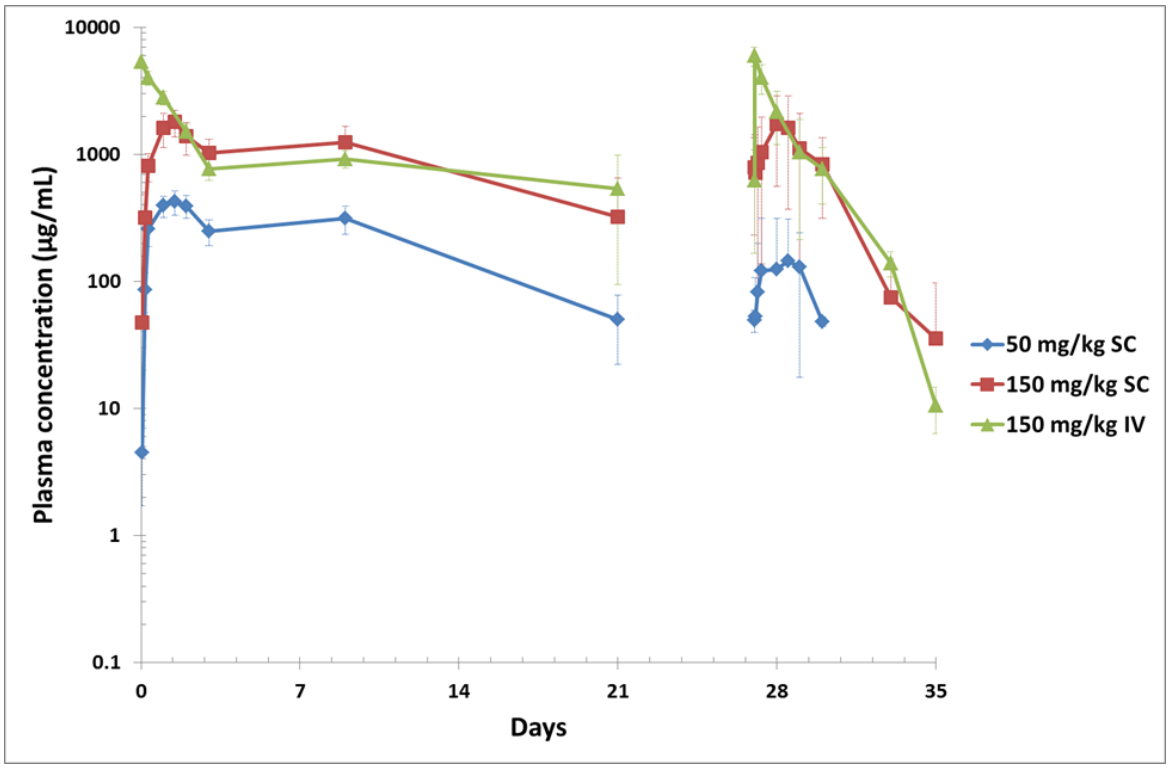
**表 8-3　カニクイザルに 3 日毎 4 週間投与したときの血漿中ロザノリキシズマブの TK パラメータ（平均値±SD）**

| 投与方法 | $C_{max}$（μg/mL） | | $AUC_{(0\text{-}tau)}$（μg·day/mL） | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 日目 | 28 日目 | 1 日目 | 28 日目 |
| 50mg/kg 皮下 | 437±80.0 | 131±201 | 1000±177 | 266±362 |
| 150mg/kg 皮下 | 1950±442 | 1850±1250 | 3860±893 | 3560±2850 |
| 150mg/kg 静脈内 | 5430±638 | 5960±1010 | 6950±593 | 5940±2620 |

$AUC_{(0\text{-}tau)}$=投与間隔の薬物濃度-時間曲線下面積、$C_{max}$=最高血漿中濃度、SD=標準偏差

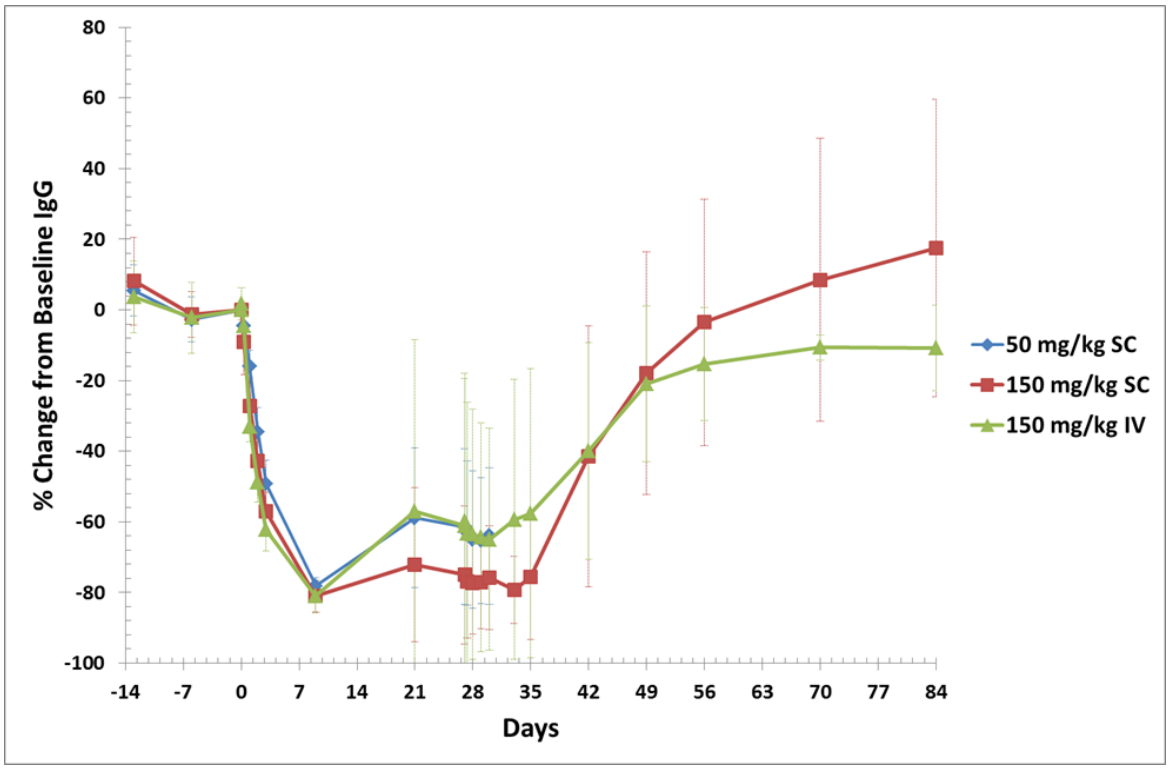
$AUC_{(0\text{-}tau)}$は本試験では $AUC_{(0\text{-}72)}$で報告しているが、最終報告書の $AUC_{(0\text{-}last)}$値と同一である

**図 8-4　ロザノリキシズマブを 3 日毎 4 週間投与したときの 1 日目及び 28 日目の血漿中濃度推移（平均値±SD）**




IV=静脈内投与、SC=皮下投与、SD=標準偏差

**図 8-5　カニクイザルにロザノリキシズマブを 3 日毎 28 日間投与したときの血漿中総 IgG 濃度のベースラインからのパーセント変化（平均値±SD）**




IV=静脈内投与、SC=皮下投与、SD=標準偏差

### 8.2.4　カニクイザルに静脈内及び皮下投与したときの 13 週間毒性試験（回復期間、最低 8 週間）（試験番号 NCD2448）

本試験の目的は、最低 8 週間の回復期間を設定し、雌雄カニクイザルに 3 日毎にロザノリキシズマブの静脈内又は皮下投与を 13 週間したときのロザノリキシズマブの潜在的毒性、TK 及び薬理作用を評価することである。

カニクイザル 44 例（雌雄各 22 例）をロザノリキシズマブ投与の 4 群に割り当てた。8 例の動物（雌雄各 4 例）に 50mg/kg を 3 日毎 13 週間皮下投与した（グループ 2）。また、1 群あたり 12 例の動物（雌雄各 6 例）を以下のように 3 群に割り当て、ロザノリキシズマブを投与した。150mg/kg を 3 日毎 13 週間皮下投与（グループ 3）、1、6 及び 10 週目に 150mg/kg を 3 日毎に皮下投与（1、4、37、40、64 及び 67 日目、グループ 4）、並びに 3 日毎に 150mg/kg で 13 週間静脈内投与（グループ 5）。対照群には 10 例の動物（雌雄各 5 例）を用いた（グループ 1）。

ロザノリキシズマブ及び総 IgG の分析のため、投与期間中及び投与終了後に設定した間隔で血漿試料を採取した。ロザノリキシズマブの TK パラメータはノンコンパートメント解析で算出し、グラフで総 IgG の評価を行った。

ロザノリキシズマブの初回皮下投与後 48 時間以内に最高濃度に到達した（図 8-6）。最高濃度平均値及び曝露量（$AUC_{(0\text{-}tau)}$）は初回投与したとき投与量に比例したが、反復投与したとき比例性を超え、これは 50mg/kg 投与群の反復投与したときの曝露量が初回投与時と比較して減少したことによるものと考えられる（表 8-4）。

ロザノリキシズマブの反復投与による蓄積のエビデンスはなかった。この所見はロザノリキシズマブの薬物動態と一致しておらず、反復投与により見かけ上ロザノリキシズマブ濃度を低下させる ADA 産生が示唆された。50mg/kg 投与群のすべての動物は ADA 陽性であり、同様に、3 日毎に 150mg/kg 皮下投与群の 7/12、150mg/kg 間歇皮下投与群のすべての動物及び 3 日毎 150mg/kg 静脈内投与群の 8/12 が ADA 陽性であった。反復投与により、ロザノリキシズマブの曝露量は 50mg/kg 投与群の 5/8 で減少した。150mg/kg 皮下投与群及び 150mg/kg 静脈内投与群では各群の 4/12 で曝露量の減少がみられた。

ロザノリキシズマブの曝露量の個体間変動は初回投与時には小さかった（CV：約 20～25%）が、反復投与することで増大し、ADA 産生とも関係していた。

血漿中ロザノリキシズマブ濃度及び TK パラメータに性差はなかった。血漿中 IgG 濃度は、ロザノリキシズマブの 3 日毎 13 週間投与群で大きく減少し、投与開始後 3 週間までにベースラインから約 60～80%減少して最小濃度に達した（図 8-7、図 8-8、図 8-9）。ほとんどの動物において、この IgG 濃度の減少は投与期間中継続し投与中止後約 40 日でベースラインに回復した。一部の動物（50mg/kg 皮下投与群の 1/8、150mg/kg 皮下投与群の 3/12、150mg/kg 静脈内投与群の 3/12）で薬理作用の消失（ベースラインからの変化率<50%）のエビデンスがいくつかみられたが、ADA と PD の間には厳密な一致はなく、少数の ADA 陽性動物では強力な薬理作用が維持された。

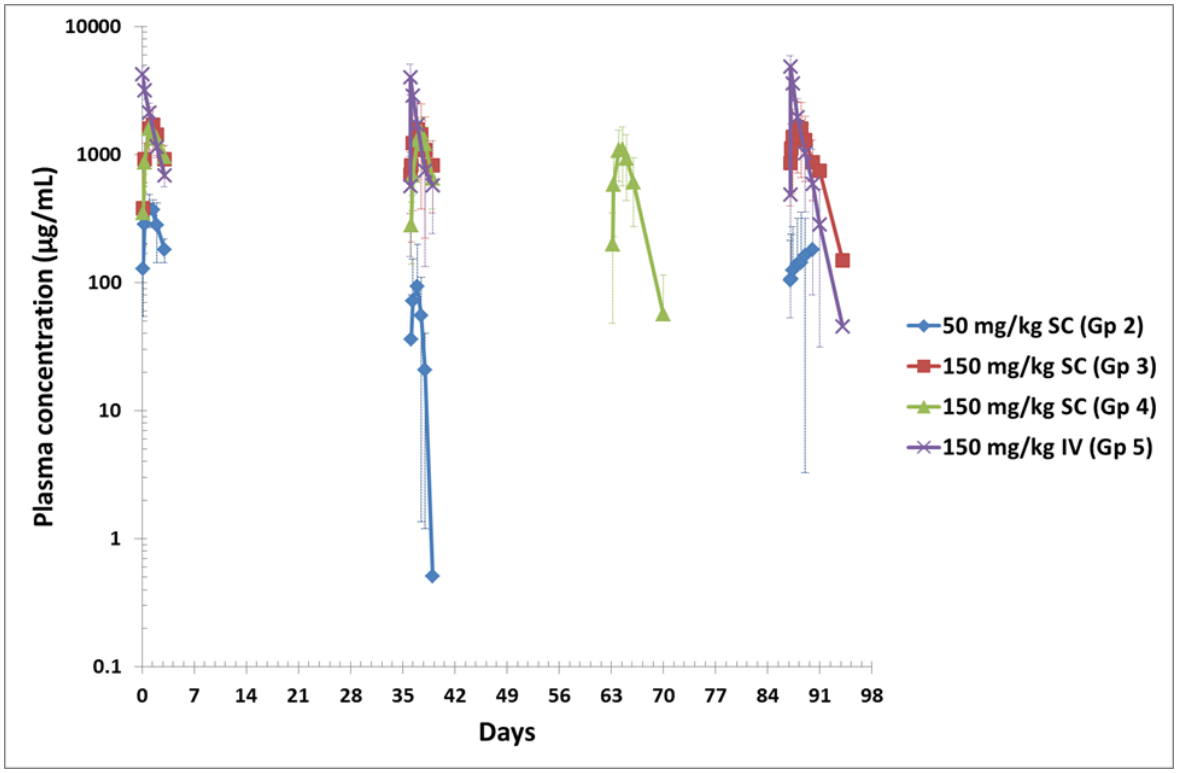
間歇投与群（グループ 4）では血漿中 IgG 濃度が各投与期間中にベースラインから約 50～80%減少して最小濃度に達したが、投与中止期間中にベースラインに回復した。ベースラインへの回復率にはかなりのばらつきがあり、全般的に ADA 産生に関係する 2 回目及び 3 回目の投与期間後に顕著であった。

**表 8-4　カニクイザルにおけるロザノリキシズマブの TK パラメータ（平均値±SD）**

| 投与方法 | グループ | $C_{max}$（μg/mL） | | $AUC_{(0\text{-}tau)}$（μg·day/mL） | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 日目 | 64 又は 88 日目 | 1 日目 | 64 又は 88 日目 |
| 3 日毎 50mg/kg 皮下 | 2 | 405±94.7 | 157±192 | 828±244 | 327±409 |
| 3 日毎 150mg/kg 皮下 | 3 | 1780±639 | 1730±998 | 3740±1130 | 3780±2290 |
| 1、6、10 週目 150mg/kg 皮下 | 4 | 1700±308 | 1160±503 | 3570±569 | 2410±122 |
| 3 日毎 150mg/kg 静脈内 | 5 | 4230±618 | 4870±1030 | 5450±841 | 5370±2230 |

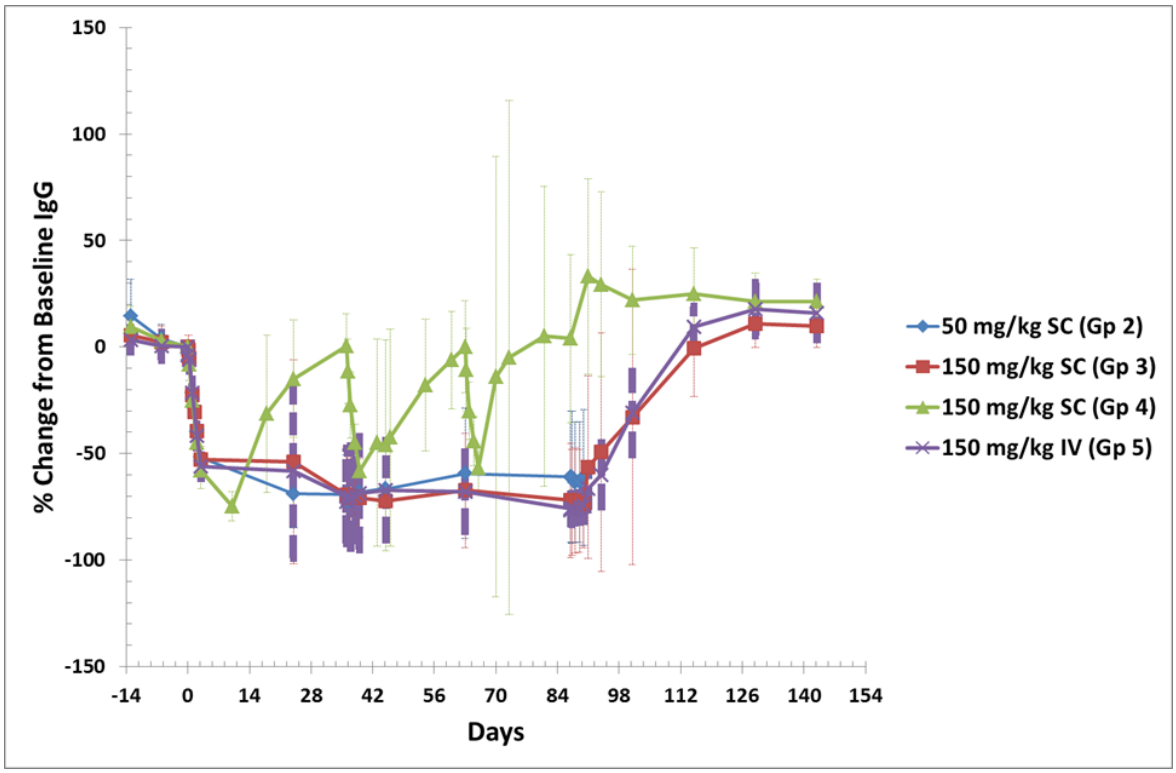
$AUC_{(0\text{-}tau)}$=投与間隔の薬物濃度-時間曲線下面積、$C_{max}$=最高血漿中濃度、SD=標準偏差

**図 8-6　カニクイザルにロザノリキシズマブを投与したときの血漿中ロザノリキシズマブ濃度推移（平均値±SD）**



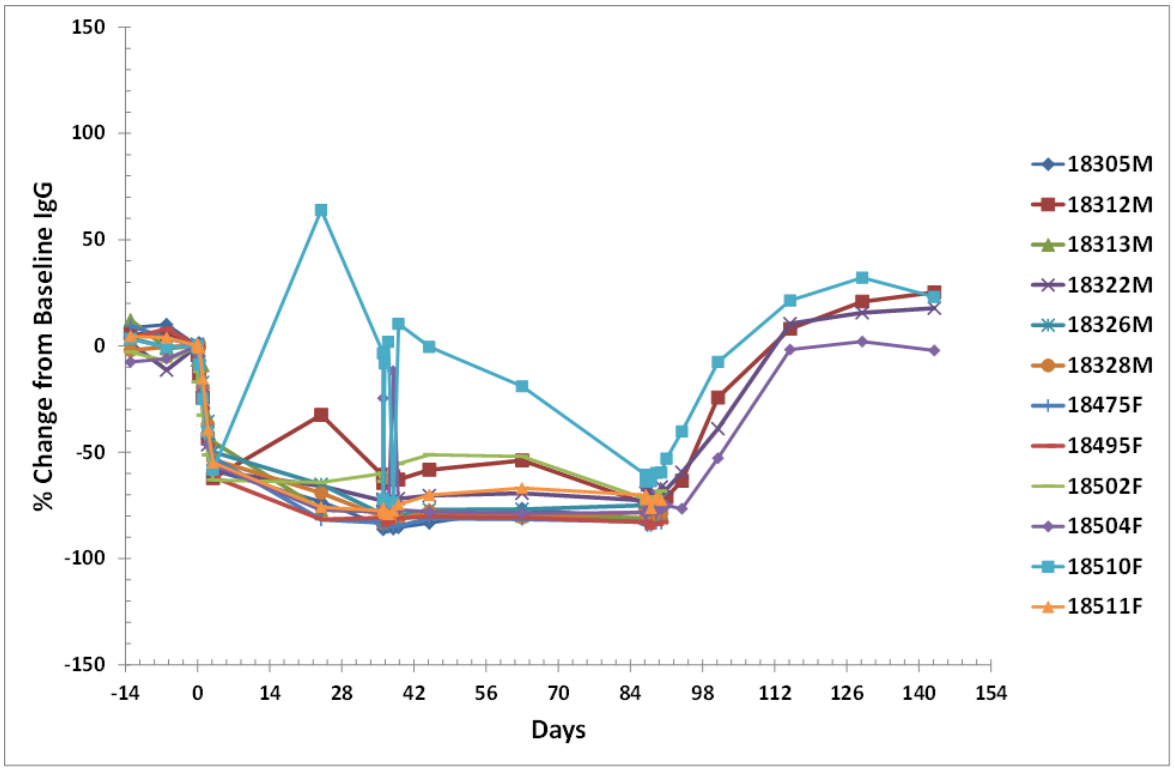

IV=静脈内投与、SC=皮下投与、SD=標準偏差

**図 8-7　カニクイザルにロザノリキシズマブを投与したときの血漿中 IgG 濃度のベースラインからのパーセント変化（平均値±SD）**



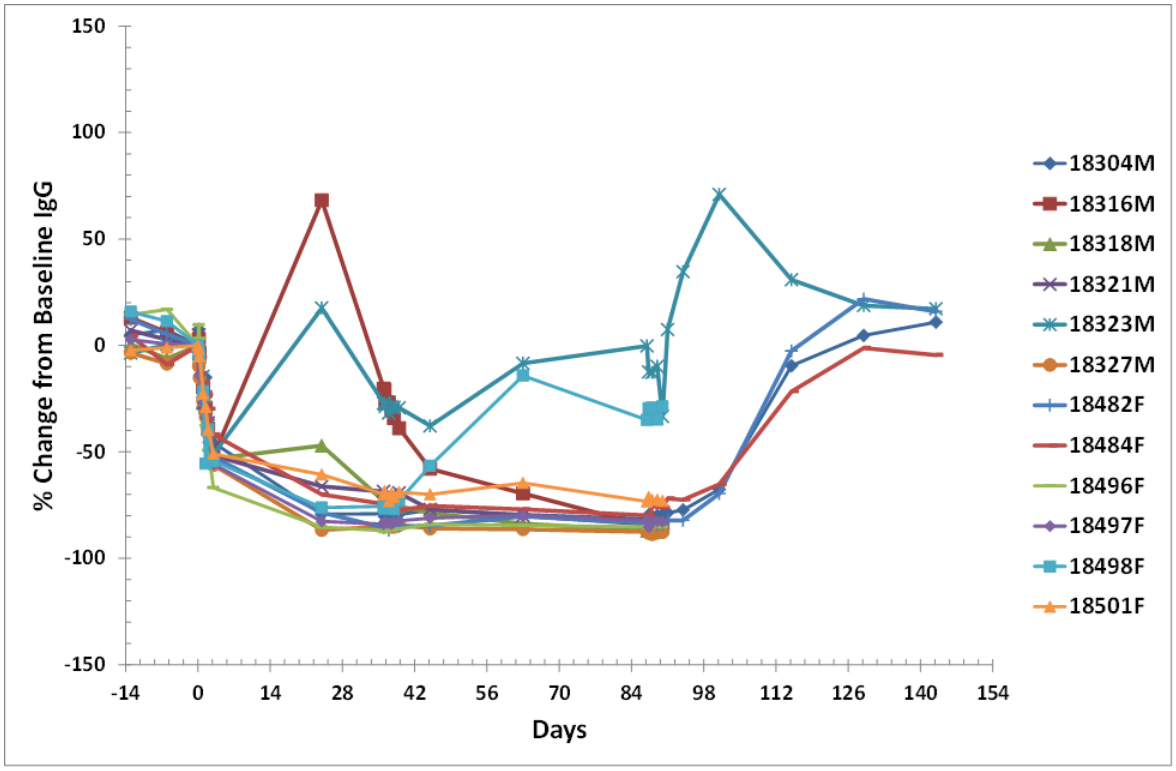

IV=静脈内投与、SC=皮下投与、SD=標準偏差

**図 8-8　カニクイザルにロザノリキシズマブの 150mg/kg を 3 日毎 13 週間静脈内投与したときの個体別血漿中総 IgG 濃度のベースラインからの変化量（%）**




M=雄性、F=雌性

**図 8-9　カニクイザルにロザノリキシズマブの 150mg/kg を 3 日毎 13 週間皮下投与したときの個体別血漿中総 IgG 濃度のベースラインからの変化量（%）**




M=雄性、F=雌性

### 8.2.5　カニクイザルにおける 26 週皮下投与毒性試験（回復期間 8 週間）（試験番号 NCD2553）

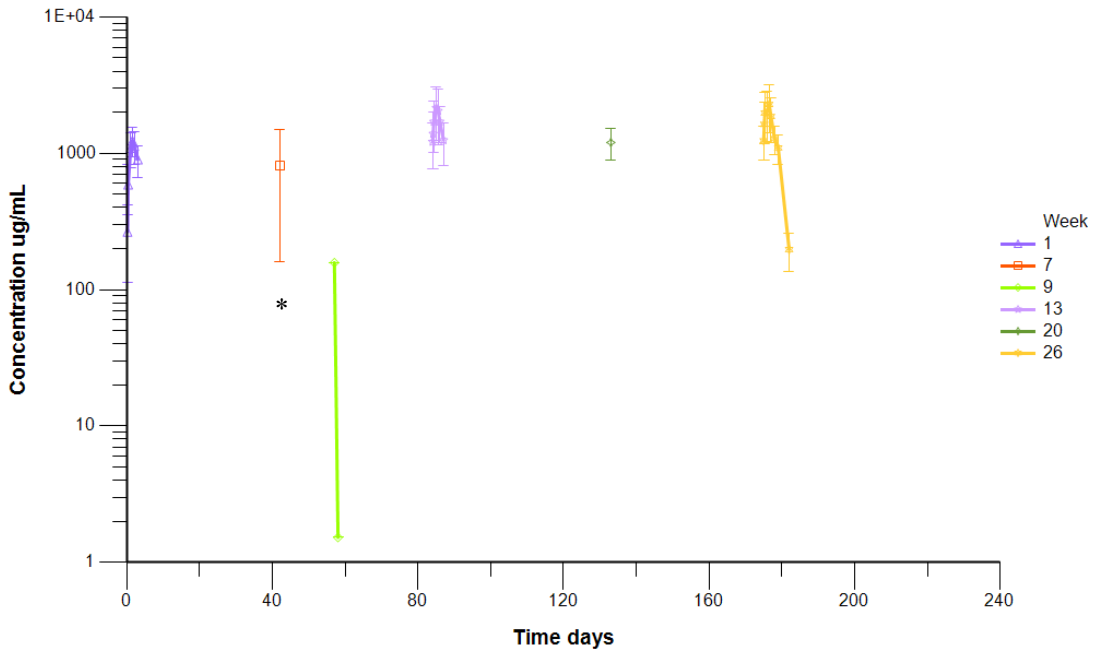
本試験の目的は、カニクイザルにロザノリキシズマブを 26 週間皮下投与したときのロザノリキシズマブの毒性、TK 及び PD 効果を検討し、8 週間の回復期間における観察された効果の可逆性を評価することである。

カニクイザル 10 例（雌雄各 5 例）に溶媒対照を投与し、14 例（雄性 6 例／雌性 8 例）にロザノリキシズマブ 150mg/kg を 3 日毎に 26 週間皮下投与した。血漿試料は、ロザノリキシズマブ及び血漿中総 IgG 測定のため、投与期間及び回復期間に予定した間隔で採取した。同時に、抗ロザノリキシズマブ抗体も測定した。ロザノリキシズマブの曝露量を明らかにするため、TK パラメータをノンコンパートメント法で算出した。

試験全体を通して、溶媒対照群で薬物曝露は観察されなかった。

投与群では、すべての動物でロザノリキシズマブの曝露がみられた（図 8-10 及び表 8-5）。曝露量又は最高濃度に関して雌雄動物間で顕著な違いはなかったことから、TK データは雌雄合算値で示した。投与群の 13 週及び 26 週の間に追加の蓄積がないことから、13 週及び 26 週の間で曝露が定常状態に達していたことが示された。薬物曝露量及び内因性 IgG の減少は、試験期間を通してほぼすべての動物で予想通りであった（図 8-10 及び図 8-11）。しかしながら、予想された曝露量と薬理学的効果を 1 週目に示した動物 2 例が投与期間中に曝露量の減少を示した。これらの動物のうち 1 例は、この曝露量の減少及びそれに続く薬理作用の消失により 9 週目に安楽死させた（図 8-11）。

**図 8-10　ロザノリキシズマブの 150mg/kg を 3 日毎 26 週間皮下投与したときの投与期間及び回復期間の血漿中ロザノリキシズマブ遊離体濃度（平均値±SD）**




SD=標準偏差

*曝露量減少及び薬理作用消失により 9 週目に安楽死させた動物 1 例の値のみ

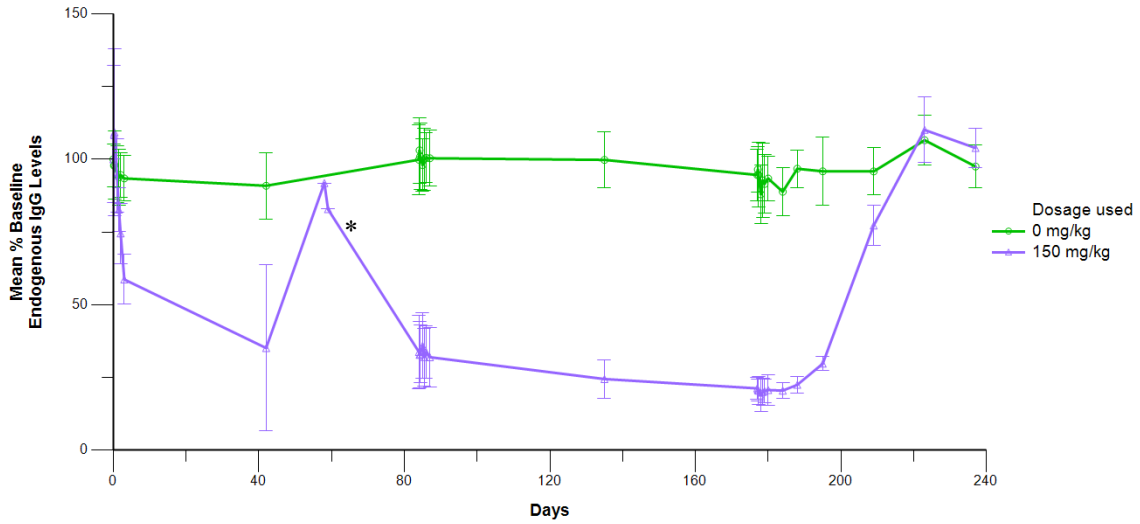
**表 8-5　カニクイザルにおけるロザノリキシズマブの TK パラメータ（平均値±SD）**

| 投与方法 | グループ | $C_{max}$（μg/mL） | | | $AUC_{(0\text{-}tau)}$（μg·day/mL） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 日目 | 13 週目 | 26 週目 | 1 日目 | 13 週目 | 26 週目 |
| 3 日毎 150mg/kg 皮下 | 2 | 1280±320 | 2230±950 | 2370±830 | 2840±670 | 5040±2130 | 5460±2060 |

$AUC_{(0\text{-}tau)}$=投与間隔の薬物濃度-時間曲線下面積、$C_{max}$=最高血漿中濃度、SD=標準偏差

内因性 IgG 濃度は両群で測定可能であった。溶媒投与群では試験期間を通して予想範囲内の内因性 IgG 濃度を示した。薬剤の薬理作用から予想されるように、内因性 IgG 濃度はロザノリキシズマブを投与したすべての動物で減少した（PD の完全消失のため 9 週目に安楽死させた動物を除く）。全体的に、投与群の内因性 IgG の最低濃度平均値は、最終投与後に投与前のベースライン濃度の 18%にまで減少した（内因性 IgG 濃度が 80%以上減少した）。回復期期間中に内因性 IgG はベースライン濃度に回復した（図 8-11）。

**図 8-11　3 日毎 150mg/kg を 26 週間皮下投与したときの投与期間及び回復期間における内因性 IgG 濃度の投与前ベースラインからの割合（平均値±SD）**




SD=標準偏差

*曝露量減少及び薬理作用消失により 9 週目に安楽死させた動物 1 例の値のみ

抗薬物抗体分析は投与前、投与期間及び回復期間にすべての動物で実施した。ADA は半定量的ブリッジングスクリーニングアッセイを使用して評価した。

溶媒投与群の 10 例中 3 例が投与前及び試験期間中で ADA 陽性であった。溶媒投与群では試験期間中に薬物曝露を示した動物はいなかった。

投与開始後、投与群の 14 例中 9 例が ADA 陽性であったが、これらのうち 8 例は TK 又は薬理作用に明確な変化を示さなかった。ADA 陽性を示した 1 例は 43 日目に曝露量及び薬理作用が減少したが、それ以降、薬理作用が完全に回復した。

### 8.2.6　カニクイザルにおける出生後 6 ヵ月の発育期間を含む拡充型出生前及び出生後の発生試験（試験番号 NCD3001）

本試験の目的は、妊娠中のカニクイザルにロザノリキシズマブを皮下投与したときの妊娠損失、胚胎児発生、出生時生存児、及び出生児の発達に対する TK 及び PD を含むロザノリキシズマブの潜在的な影響を評価することである。

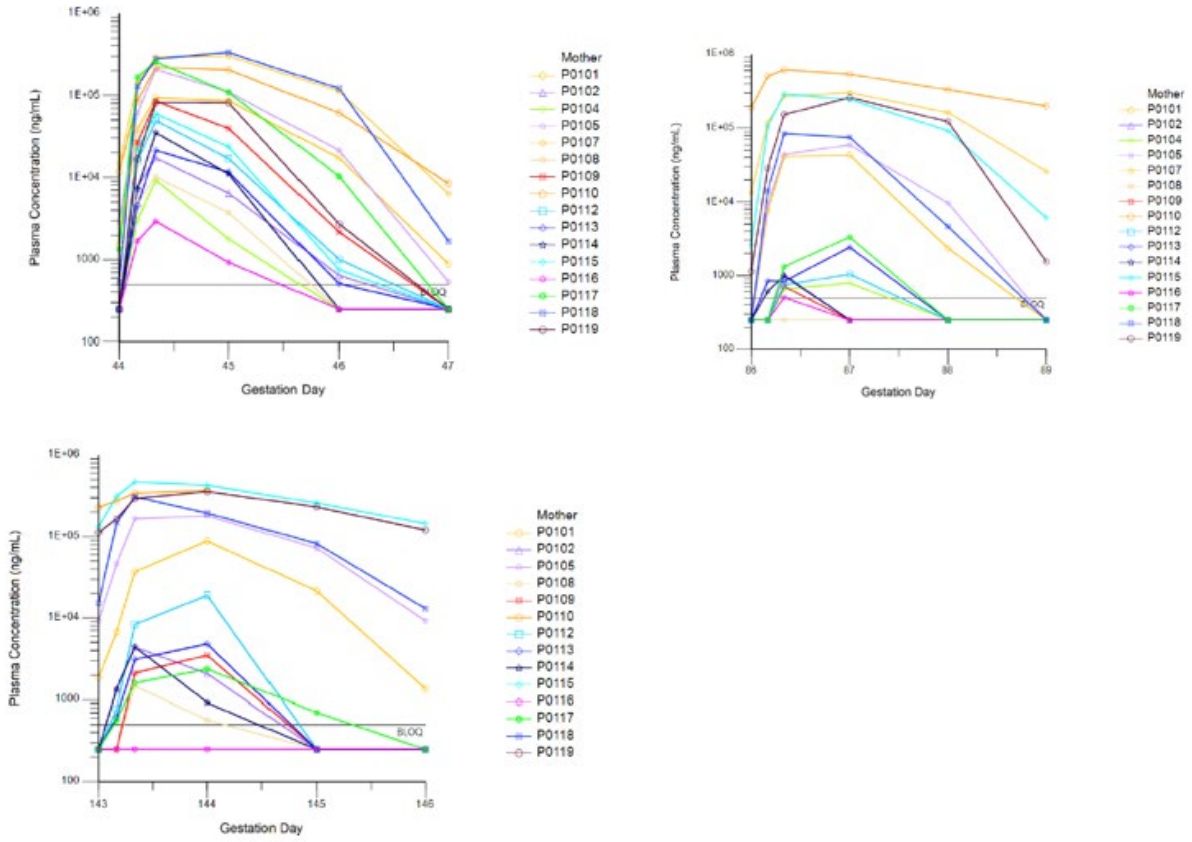
ePPND 試験は、雌性サル 57 例（19 例／群）を溶媒対照群（溶媒：30mM ヒスチジン、250mM プロリン、0.03%ポリソルベート 80 pH5.6）、50 又は 150mg/kg ロザノリキシズマブ投与群に振り分けて実施した。溶媒又はロザノリキシズマブを妊娠 20 日目（GD20）から出生時まで 3 日毎に 1 回 2mL/kg で皮下投与した。

母動物から血液試料を採取し、TK 解析、ADA 分析並びに妊娠中及び授乳期の内因性 IgG 濃度測定に使用した。

哺育中出生児から血液試料を採取し、TK 解析、ADA 分析及び IgG 濃度測定に使用した。

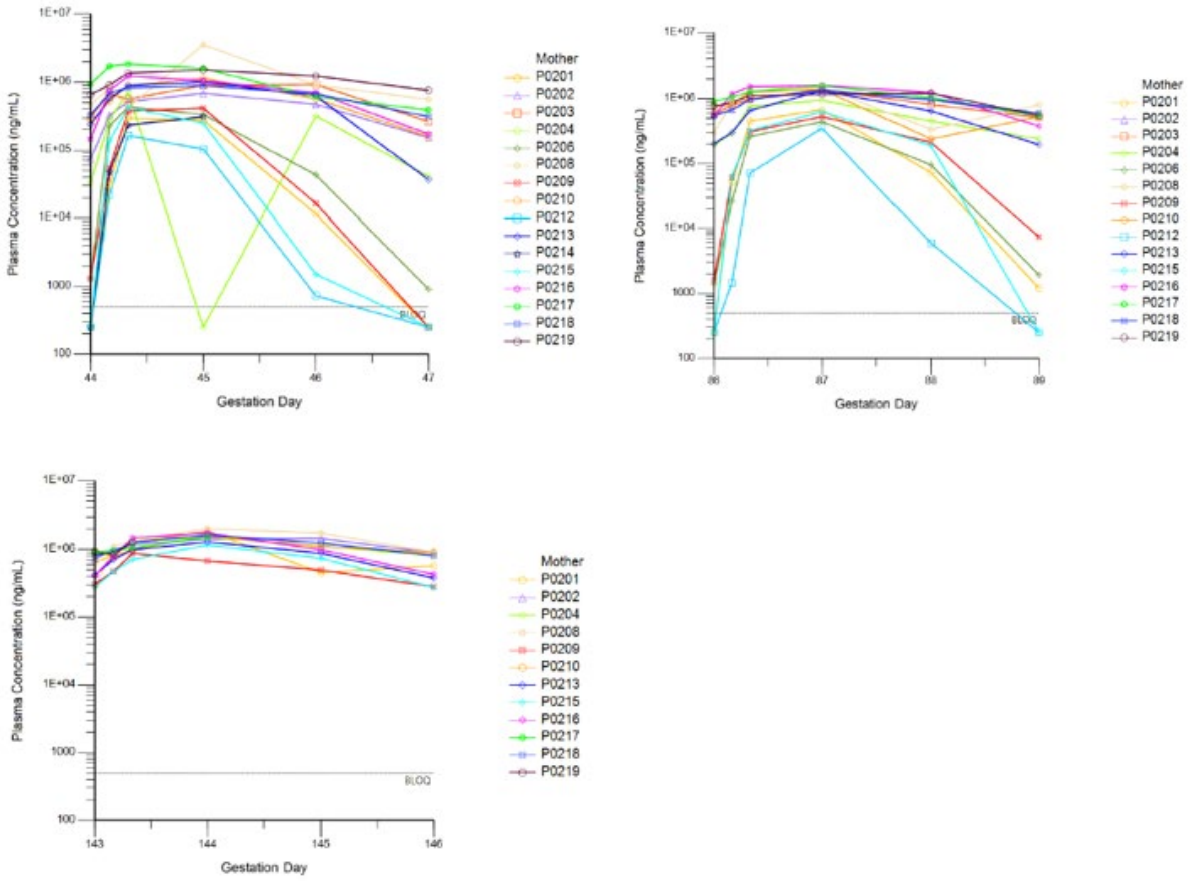
初回投与後、妊娠母動物のロザノリキシズマブの曝露量（$C_{max}$及び$AUC_{(0\text{-}tau)}$）は、予想通り、すべての採血時点で投与量比例性を超える特徴を示した。両投与群で蓄積が観察された。$C_{max}$はGD44とGD86とで一貫性があったが、GD143までに1.36倍（50mg/kg投与群）及び1.96倍（150mg/kg投与群）に増加した。$AUC_{(0\text{-}tau)}$はGD143までに両投与群で約3.5倍に増加したが、50mg/kg投与群では$AUC_{(0\text{-}tau)}$がGD86に増加し、GD143には減少した。試験期間中トラフ濃度は一貫して増加し、GD143までに定常状態に到達しなかった。ばらつきは大きく、50mg/kg投与群では150mg/kg投与群よりも大きかった（図 8-12及び図 8-13、M2.6.5.7項）。

**図 8-12　ロザノリキシズマブ 50mg/kg 投与群の母動物における GD44、GD86 及び GD143 の投与後の個体別濃度推移**




GD=妊娠日齢

**図 8-13　ロザノリキシズマブ 150mg/kg 投与群の母動物における GD44、GD86 及び GD143 の投与後の個体別濃度推移**

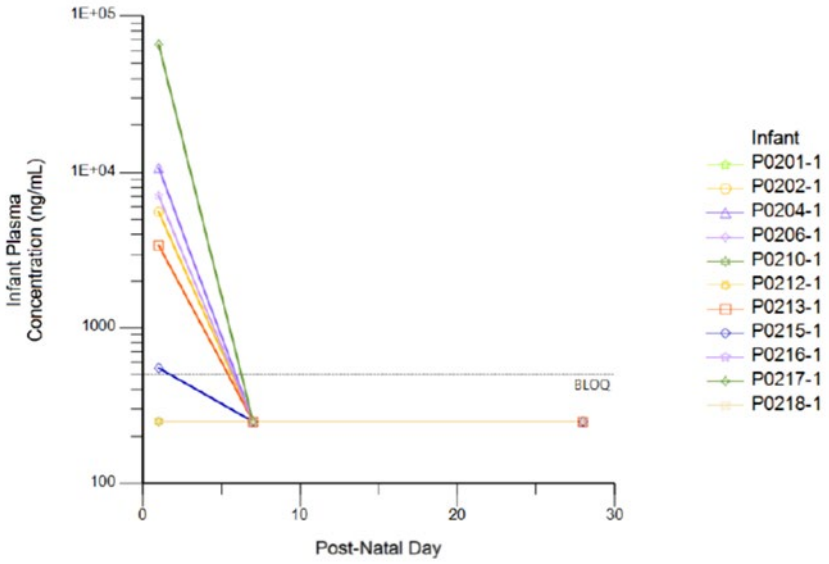



GD=妊娠日齢

出産後、母動物の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は出産後 1 日目までは比較的変化がなく、50mg/kg 投与群では 7 日目までにすべての母動物で定量下限未満（BLOQ）となり、150mg/kg 投与群では定量可能であった。

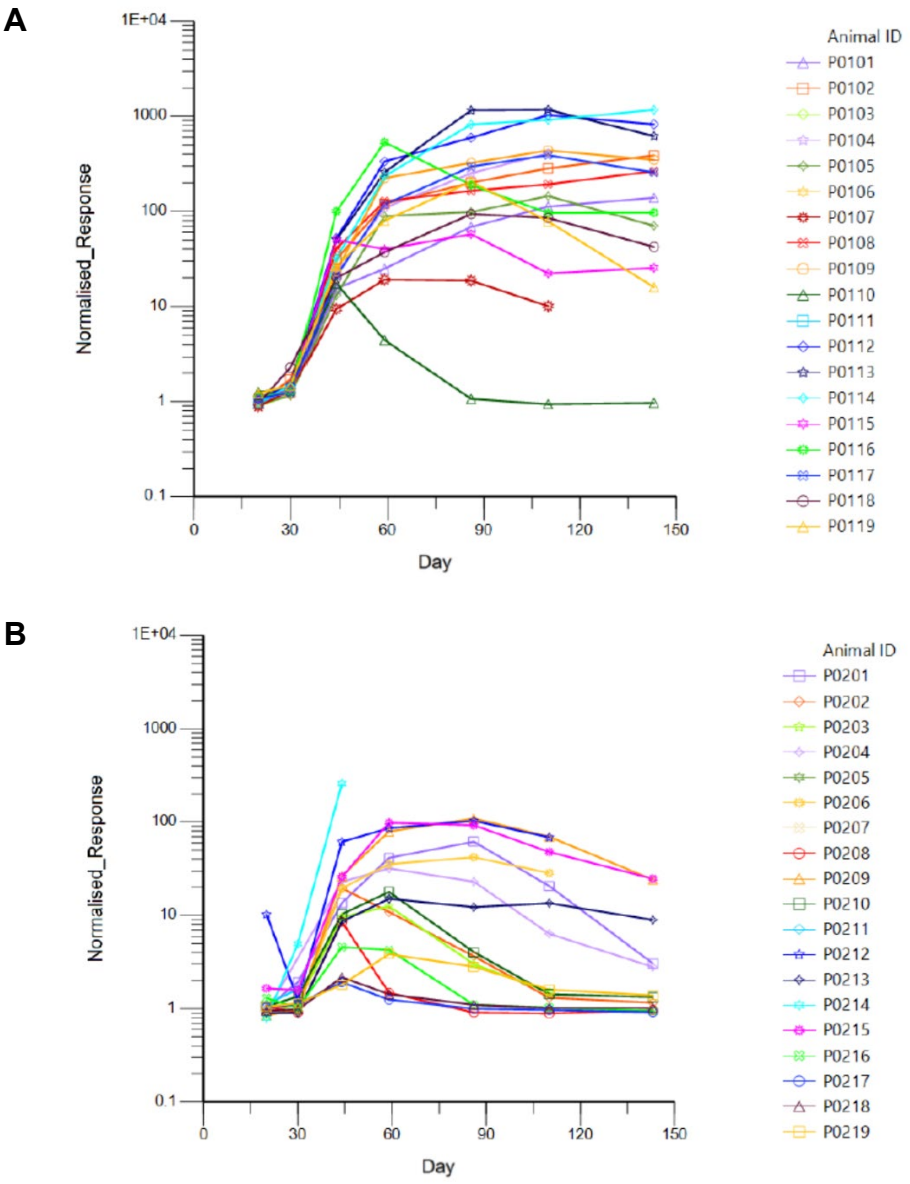
出生児のロザノリキシズマブ濃度は、溶媒対照群と 50mg/kg 投与群で検出できなかった。150mg/kg 投与群では、出生児 6 例が出生後 1 日目（PND1）で検出可能な濃度であったが、いずれの動物でも PND7 の時点では検出できなかった（図 8-14）。母動物及び出生児の比較は 150mg/kg 投与群でのみ実施し、1 日目の濃度平均値は出生児より母動物が約 63 倍高かった。

**図 8-14　母動物にロザノリキシズマブ 150mg/kg を投与したときの出生児におけるロザノリキシズマブの曝露量**




50mg/kg 投与群では母動物 5 例が妊娠中及び授乳期に ADA 陽性反応を全く示さないか低値であり、14 例は中等度又は高い ADA 陽性反応を示した。この群の出生児 15 例のうち 4 例は低い ADA 陽性反応を示し、10 例は中等度又は高い ADA 陽性反応を示した。150mg/kg 投与群では母動物 12 例が妊娠中及び授乳期に ADA 陽性反応が全く示さないか低値であり、7 例が中等度又は高い ADA 陽性反応を示した。この群の出生児 11 例のうち 9 例は低い ADA 陽性反応を示し、2 例は中等度の ADA 陽性反応を示した（図 8-15）。

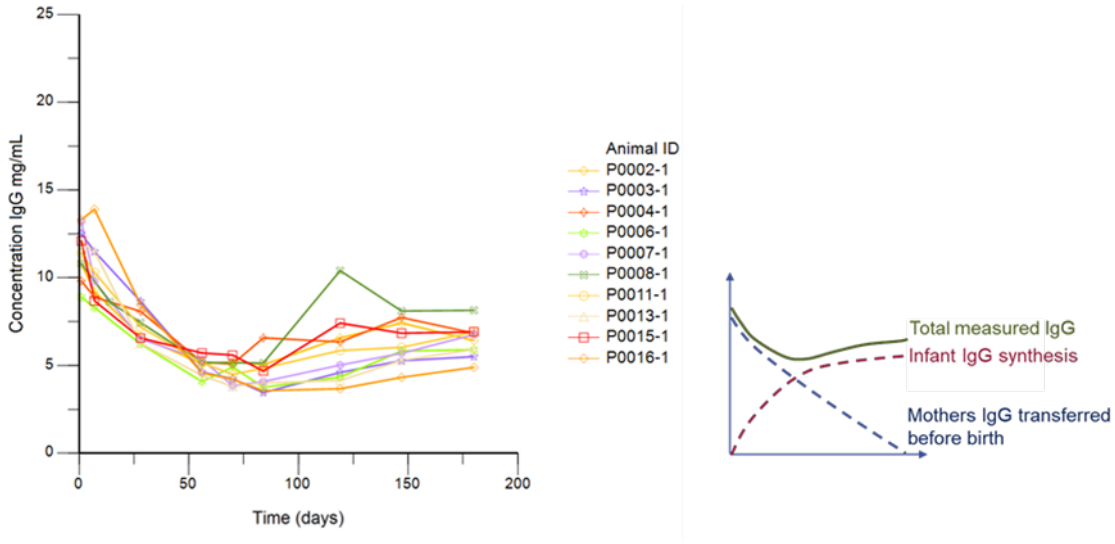
**図 8-15　投与期間中における 50mg/kg 投与群（A）及び 150mg/kg 投与群（B）の母動物の抗薬物抗体**




ロザノリキシズマブは FcRn に結合することで FcRn を介した抗体リサイクル機構を阻害する。内因性 IgG 濃度は母動物及び出生児の両方の薬理作用として本試験中で評価した。

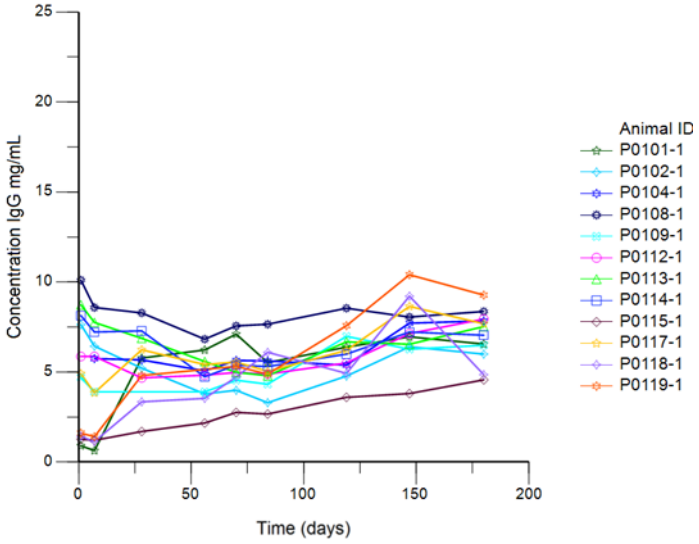
溶媒対照群では、出生児の内因性総 IgG 濃度は出生後約 70 日まで低下を続け、それ以降は安定して増加する二相性の推移を示した（図 8-16）。これは、出生児の血液中に母体から移行した高濃度の IgG が存在することで説明でき、抗体で一般的にみられることであるが、時間の経過と共に IgG 濃度は指数関数的に減少し、その後、出生児による IgG の生合成が開始される。採用した測定方法では母体の IgG と出生児の IgG を区別できないため、出生児の総カニクイザル IgG 濃度を測定する場合、図 8-16 に示すように、これら 2 つのプロセスが組み合わさり二相性曲線を形成するものと考えられる。

**図 8-16　溶媒対照群の出生児における出生後の経時的総 IgG 濃度推移**



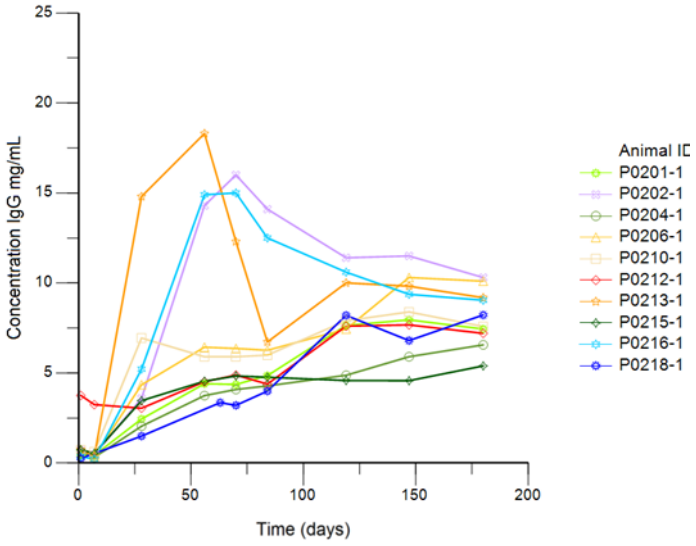

50mg/kg 投与群の出生児の出生後の総 IgG 濃度を測定したところ（図 8-17）、母動物の ADA の影響の有無によってさまざまな影響が明らかとなった。50mg/kg 投与群では 2 つのサブグループが存在する可能性がある：ひとつは母動物が高レベルの ADA の影響でロザノリキシズマブの曝露がなくなり、総 IgG 濃度推移が溶媒対照群と同様に見える動物（例：出生児 114-1）、もう一方は母動物がロザノリキシズマブの顕著な曝露量を維持している動物である。これらの動物では胎盤での母体 IgG の移行が阻害されるため初期の総 IgG 濃度が非常に低値であり、出生児自身の IgG 産生が進むにつれて徐々に増加する（例：出生児 115-1）。両サブグループの動物では、既出の TK データ及び ADA データ（図 8-12 及び図 8-15）から、妊娠中母動物に ADA が産生されるとロザノリキシズマブの曝露量が消失すると結論付けることができ、胎盤を介した胎児への母動物の IgG の正常な移行につながる。ロザノリキシズマブが有効濃度の動物においては、ロザノリキシズマブが母動物の IgG の胎児への胎盤移行も顕著に妨げることをこのデータは示している。

**図 8-17　50mg/kg 投与群の出生児における出生後の総 IgG 濃度推移**



150mg/kg 投与群の出生児は 1 例（出生児 P0212-1）を除きすべての動物で出生時に非常に低い IgG 濃度を示し、胎盤を介した母体の IgG 移行が完全に阻害されていることが示された。母動物 P0212 は、顕著な ADA レベル（図 8-15B）、PD 消失及び曝露量への影響を示し、出生児 P0212-1 の IgG プロファイルを説明するのに役立つと考えられた（図 8-18）。

**図 8-18　150mg/kg 投与群の出生児における出生後の総 IgG 濃度推移**




## 9.　考察及び結論

ロザノリキシズマブの非臨床薬物動態及び薬力学は、カニクイザル及びアカゲザルにおいて単回及び反復の静脈内及び皮下投与により広範囲の投与量で検討した。

全般的に、ロザノリキシズマブの薬物動態は、霊長類において細胞表面に豊富に存在する標的に対する高親和性ヒトモノクローナル抗体の動態（TMDD）と一致している。ロザノリキシズマブの薬物動態は、自身の薬理作用、つまり FcRn 阻害がロザノリキシズマブの非特異的（FcRn 介在）クリアランスを加速することによりさらなる影響を受ける可能性がある。そのため、他の典型的なモノクローナル抗体と比較して迅速にロザノリキシズマブが消失し、30mg/kg 静脈内投与後 6 日以内に血漿中濃度が定量限界を下回った。ロザノリキシズマブは FcRn との結合が飽和するまで投与量に対する曝露量が比例性を超えて増加し、事実上非線形クリアランスを示す。予想した通り、セントラルコンパートメントの分布容積は初期分布が血漿容積に制限される高分子と一致する。

反復投与によりロザノリキシズマブの薬物動態が変化するエビデンスはないが、薬物動態に対する ADA の影響が反復投与した動物の大半でみられたことから得られた情報は限定的であり、反復投与したときの薬物動態を評価することは困難であった。

ロザノリキシズマブの薬物動態を雌雄動物で評価したところ、本質的な差はみられなかった。全般的に、薬物動態の個体間変動は低～中等度であり、ロザノリキシズマブの初回投与時の薬物動態パラメータの CV 値は 40%未満であった。ほとんどの反復投与試験では個体間のばらつきが反復投与により増加し、ADA 産生が原因と考えられた。

ロザノリキシズマブ投与は、その作用機序に合致して血漿中総 IgG 濃度を低下させる。薬理作用の程度及び持続時間は投与量及び投与方法に依存する。血漿中総 IgG 濃度は、投与後迅速に減少して約 7～10 日以内に最小濃度に達する。観察された最大の影響はベースライン濃度からの約 80%減少で、30mg/kg 単回静脈内投与でみられた。3 日毎 50 又は 150mg/kg 反復投与したとき、大多数の動物で血漿中総 IgG 濃度が持続的に低下した。

抗ロザノリキシズマブ抗体の存在は、アカゲザルで実施した試験（NCD2617）を除き、すべての既報試験で評価した。ADA 産生は中等度から高度であり、4、13 及び 26 週毒性試験並びに ePPND 試験においてロザノリキシズマブ投与動物の 23/26、35/44、9/14 及び 33/38 が ADA 陽性を示した（NCD2447、NCD2448、NCD2553 及び NCD3001）。PK/PD 試験（8274072、8.2.1 項）においても抗ロザノリキシズマブ抗体を検討したが、本モジュールに記載した同試験の単回投与群の結果に影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。ロザノリキシズマブ曝露又は薬理作用の減少と抗ロザノリキシズマブ抗体との間の関連性は一貫していなかった。

非臨床試験動物におけるロザノリキシズマブ皮下投与時のバイオアベイラビリティについては厳密な評価は実施していない。評価に適したデータは 150mg/kg 投与群から得られたデータ（NCD2447 及び NCD2448）のみであり、それらのデータから算出したバイオアベイラビリティは約 55～65%と推定された。FcRn は IgG 吸収に重要な役割を果たすと考えられており（Richter et al, 2012）、ロザノリキシズマブのバイオアベイラビリティは注射部位における濃度に強く依存する可能性が高いため、このデータの解釈には注意が必要である。

要約すると、ロザノリキシズマブの薬物動態は、霊長類において細胞表面に豊富に存在する標的に対して高親和性を示すヒトモノクローナル抗体の動態（TMDD）と一致している。ロザノリキシズマブ投与により、その作用機序に合致して血漿中総 IgG 濃度が低下する。薬理作用の程度及び持続時間は投与量及び投与方法に依存し、最大効果はベースラインから約 80%減少した。

## 10. 図表

図表は本文中に示した。

## 11. 参考文献

Richter WF, Bhansali SG, Morris ME. Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following sc administration. AAPS J. 2012;14:559-70.

目次

1. 薬物動態試験：一覧表 2
2. 分析方法及びバリデーション試験 3
3. 薬物動態試験：吸収：単回投与 6
4. 薬物動態試験：吸収：反復投与 7
5. 薬物動態試験：分布 12
6. 薬物動態試験：たん白結合 12
7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 12
8. 薬物動態試験：その他の分布試験 13
9. 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 13
10. 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 13
11. 薬物動態試験：推定代謝経路 13
12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 13
13. 薬物動態試験：排泄 14
14. 薬物動態試験：胆汁中排泄 14
15. 薬物動態試験：薬物相互作用 14
16. 薬物動態試験：その他 14

## 1. 薬物動態試験：一覧表

被験物質：ロザノリキシズマブ

| 試験 | GLP[a] | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 | 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 吸収 | | | | | | |
| サルにおける薬物動態／薬力学 | 不適 | カニクイザル | 静脈内及び皮下 | [redacted] | 8274072 | 4.2.2.2 |
| サルにおける 4 週間毒性試験（8 週間回復期間） | 適 | カニクイザル | 静脈内及び皮下 | [redacted] | NCD2447 | 4.2.3.2 |
| サルにおける 13 週間毒性試験（8 週間回復期間） | 適 | カニクイザル | 静脈内及び皮下 | [redacted] | NCD2448 | 4.2.3.2 |
| サルにおける 26 週間毒性試験（8 週間回復期間） | 適 | カニクイザル | 皮下 | [redacted] | NCD2553 | 4.2.3.2 |
| ePPND 試験 | 適 | カニクイザル | 皮下 | [redacted] | NCD3001 | 4.2.3.5 |
| アカゲザルに静脈内投与したときの毒性試験 | 不適 | アカゲザル | 静脈内 | [redacted] | NCD2617 | 4.2.3.2 |
| 分布 | | | | | | |
| 実施せず | | | | | | |
| 代謝 | | | | | | |
| 実施せず | | | | | | |
| 排泄 | | | | | | |
| 実施せず | | | | | | |

ePPND=拡充型出生前及び出生後の発生

[a] 「適」は試験の GLP 適合証明が含まれる

## 2. 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：ロザノリキシズマブ

| 動物種／試験マトリックス | 分析対象物質 | 試験方法 | 検量範囲 | 前処理方法 | 精度及び真度 | GLP | 試験番号 | 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| カニクイザル／血漿 | ロザノリキシズマブ | 標的捕捉リガンド結合法 | NA | NA | NA | 不適 | NA | NA |
| カニクイザル／血漿 | ロザノリキシズマブ | 標的捕捉リガンド結合法 | 313～20,000ng/mL | Biotinylated FcRn を固定化したウェルに添加し sulfo-TAG 標識ヤギ抗ヒトκ鎖抗体とインキュベーション | 4 濃度（313、3000、8000 及び 20,000ng/mL）のバリデーション用検体のアッセイ内の真度（%RE）は-7.3～10.0%であったが、625ng/mL の検体のアッセイ内の真度は 30.1%であった。アッセイ内の精度（%CV）は 4.8%以下であった。<br>同じ濃度のバリデーション用検体のアッセイ間の真度（%RE）は-14.4～3.7%であったが、625ng/mL の検体のアッセイ間の真度は 25.4%であった。アッセイ間の精度（%CV）は 15.9%以下であった。 | 適 | [redacted]256184QB02 | 4.2.2.1 |
| カニクイザル／血漿 | 抗ロザノリキシズマブ抗体 | ブリッジングアッセイ | NA | NA | NA | 不適 | NA | NA |
| カニクイザル／血漿 | 抗ロザノリキシズマブ抗体 | ブリッジングアッセイ | 1.37～1000ng/mL | Biotinylated-ロザノリキシズマブ及び sulfo-TAG-ロザノリキシズマブと共にインキュベートし、streptavidin 結合 MSD プレートに添加する。 | 5 濃度（1.37、30、100、600 及び 1000ng/mL）のバリデーション用検体のアッセイ内の真度（%RE）は-3.6～14.2%であった。アッセイ内の精度（%CV）は 6.4%以下であった。<br>同じ濃度のバリデーション用検体のアッセイ間の真度（%RE）は 10.0～21.9%であった。アッセイ間の精度（%CV）は 17.0%以下であった。 | 適 | [redacted]256185QB02 | 4.2.2.1 |

| 動物種／試験マトリックス | 分析対象物質 | 試験方法 | 検量範囲 | 前処理方法 | 精度及び真度 | GLP | 試験番号 | 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| カニクイザル／血漿 | 抗ロザノリキシズマブ抗体 | ブリッジングアッセイ | 15.4～10,000ng/mL | Biotinylated-ロザノリキシズマブ及び sulfo-TAG-ロザノリキシズマブと共にインキュベートし、streptavidin 結合 MSD プレートに添加する。 | 5 濃度（15.4、27.5、100、1000 及び 10,000ng/mL）のバリデーション用検体のアッセイ内の精度（%CV）は 4.8%以下であった。<br>同じ濃度のバリデーション用検体のアッセイ間の精度（%CV）は 18.4%以下であった。 | 適 | [redacted]306205QB10 | 4.2.2.1 |
| カニクイザル／血漿 | ロザノリキシズマブ | ブリッジングアッセイ | 500～100,000ng/mL | Gyrolab xP イムノアッセイを使用し、血漿試料を biotinylated FcRn を固定化したカラムに添加し AlexaFluor-647 結合ヤギ抗ヒトκ鎖抗体とインキュベーションする。 | 6 濃度（500、1500、5000、75,000、100,000 及び 3,540,000ng/mL）の精度管理用検体のアッセイ内の真度（%RE）は-8.0～13.3%であった。5 濃度（1500、5000、75,000、100,000 及び 3,540,000ng/mL）のアッセイ内の精度（%CV）は 11.0%以下であったが、500ng/mL の検体のアッセイ内の精度は 20.3%であった。<br>同じ濃度の精度管理用検体のアッセイ間の真度（%RE）は-2.4～7.3%であった。アッセイ間の精度（%CV）は 8.6%以下であった。 | 適 | [redacted]306205QB11 | 4.2.2.1 |

| 動物種／試験マトリックス | 分析対象物質 | 試験方法 | 検量範囲 | 前処理方法 | 精度及び真度 | GLP | 試験番号 | 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| カニクイザル／血漿 | ロザノリキシズマブ | 質量分析 | 10～1000µg/mL | 検体をトリス（2-カルボキシエチル）ホスフィンにより変性させた後、ヨードアセトアミドを加え、さらに過剰なヨードアセトアミドを除去するためにL-システインを加える。その後、トリプシンで一晩消化する。 | 8濃度（10、20、40、65、160、400、900及び1000µg/mL）の検量線用検体のアッセイ内の精度（%CV）は6.1%以下であった。アッセイ内の真度（%Bias）は0.5～3.4%であった。<br>同じ濃度の検量線用検体のアッセイ間の精度（%CV）は5.0%以下であった。アッセイ間の真度（%Bias）は-3.0～2.8%であった。 | 適 | NCD2494 | 4.2.2.1 |
| カニクイザル／血漿 | 総IgG | 質量分析 | 0.1023～15.345mg/mL | NA | 8濃度（0.1023、0.2046、0.4092、1.023、2.5575、6.138、12.7875及び15.345mg/mL）の検量線用検体のアッセイ内の精度（%CV）は2.2%以下であった。アッセイ内の真度（%Bias）は-0.9～6.1%であった。<br>4濃度（0.1023、0.3069、1.5345及び11.7645mg/mL）のバリデーション用検体のアッセイ間の精度（%CV）は5.7%以下であった。アッセイ間の真度（%Bias）は-6.5～-0.9%であった。 | 不適 | QAM-BM-MS-Total IgG-v3.1 | 4.2.2.1 |
| アカゲザル／血清 | ロザノリキシズマブ | 標的捕捉リガンド結合法 | NA | NA | NA | 不適 | NA | NA |

NA=該当なし

## 3. 薬物動態試験：吸収：単回投与

単回投与薬物動態試験は実施しなかった。単回投与時の薬物動態は、単回投与を含む反復投与試験の中で評価した。

## 4. 薬物動態試験：吸収：反復投与

**表 4-1　雄性カニクイザルに静脈内投与したときの薬物動態／薬力学試験**

被験物質：ロザノリキシズマブ、1519g57 Fab'、MMF

| 動物種： | カニクイザル | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別（雄／雌）／動物数： | 雄性 4 例（雄性 3 例 [a]） | | | | | | | | |
| 試験番号： | 8274072 | | | | | | | | |
| 試験期： | 1[b] | 2[c] | 2[d] | 2<br>延長試験 [d] | 3[e] | | 3<br>延長試験 [f] | | 4[g] |
| 群： | 1 | 2 | 3 | 2 | 4 | 5 | 4 | | 6 |
| 投与方法： | 静脈内 | 静脈内 | 静脈内 | 静脈内 | 皮下 | 皮下 | 静脈内 | 皮下 | 静脈内 |
| 被験物質： | ロザノリキシズマブ | ロザノリキシズマブ | ロザノリキシズマブ | ロザノリキシズマブ | ロザノリキシズマブ | 1519g57 Fab' | ロザノリキシズマブ | ロザノリキシズマブ及び MMF | ロザノリキシズマブ |
| 投与量（mg/kg）： | 30 | 0 | Day1=30, Day2～42=5 | 5 | 5 | 5 | 30 | 20 | Day1=10, Day64=30, Day273=30 |
| 投与形態： | 30mg/kg×3 回（63 日間隔） | 5mg/kg×1 回 | 30mg/kg×1 回（負荷量）、5mg/kg×41 回（連日） | Day226 単回投与 | 5mg/kg×60 回（連日） | 5mg/kg×60 回（連日） | 静脈内 30mg/kg×2 回（86 日間隔）、MMF 併用投与は皮下 20mg×27 回（1 日 2 回） | | 10mg/kg×1 回及び 30mg/kg×1 回（63 日間隔） |
| 平均 IgG の最小値（減少率：%） | 76／55[h] | | 83 | 50 | 76 | 81 | 76 | 50／52[i] | 64／76[i] |
| 遊離体平均値（$AUC_{0\text{-}last}$）（μg·day/mL） | 854／NC[h] | | NC | 56.8 | NC | NC | NC | NC／NC[i] | 217／NC[i] |
| 遊離体平均値（$C_{max}$）（μg/mL） | 734／NC[h] | | NC | 85.7 | NC | NC | NC | NC／NC[i] | 266／NC[i] |

**表 4-1　雄性カニクイザルに静脈内投与したときの薬物動態／薬力学試験**

被験物質：ロザノリキシズマブ、1519g57 Fab'、MMF

| 動物種： | カニクイザル | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別（雄／雌）／動物数： | 雄性 4 例（雄性 3 例 [a]） | | | | | | | |
| 試験番号： | 8274072 | | | | | | | |
| 試験期： | 1[b] | 2[c] | 2[d] | 2<br>延長試験 [d] | 3[e] | | 3<br>延長試験 [f] | 4[g] |
| 群： | 1 | 2 | 3 | 2 | 4 | 5 | 4 | 6 |
| 特記すべき所見 | 総たん白質が Day1、64 及び 127 に一連の投与の進展に伴い減少 | 無し | 総たん白質が投与期間中に減少し、回復期にベースラインに回復 | 無し | 無し | 総たん白質が投与期間中に減少し、回復期にベースラインに回復 | 無し | 総たん白質が Day1 に減少し、Day13 までに完全に回復 |

AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、$C_{max}$=最高血漿中濃度、MMF=ミコフェノール酸モフェチル=免疫抑制剤、NC=計算せず

[a] 3 群の 3 回目の投与前に 1 例を試験から除外

[b] 6 群との間欠静脈内投与比較対照（単回／負荷用量）

[c] 反復投与（維持投与比較対照）

[d] 推定最小薬理作用量の評価

[e] 皮下投与量比較及び治療フォーマット比較（維持投与比較対照）

[f] 抗薬物抗体評価

[g] 1 群との間欠皮下投与比較対照（単回／負荷用量）

[h] 1 回目投与／3 回目投与

[i] 1 回目投与／2 回目投与

**表 4-2　雌雄カニクイザルに 3 日毎に静脈内又は皮下投与したときの 4 週間毒性試験（回復期間、最低 8 週間）**

被験物質：ロザノリキシズマブ

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物種： | カニクイザル | | | | | |
| 性別（雄／雌）／動物数： | 雄性 5 例（静脈内）、雄性 3 例（皮下）[a] | | | 雌性 5 例（静脈内）、雌性 3 例（皮下）[a] | | |
| 試験番号： | NCD2447 | | | | | |
| 投与方法： | 静脈内又は皮下 | | | | | |
| 投与量（mg/kg）： | 50（皮下） | 150（皮下） | 150（静脈内） | 50（皮下） | 150（皮下） | 150（静脈内） |
| 分析方法： | 標的補足リガンド結合法 | | | | | |
| 薬物動態パラメータ： | | | | | | |
| 試験日 | 1 | | | | | |
| $t_{max}$（h） | 24.0 | 24.0 | 0.167 | 16.0 | 21.6 | 1.73 |
| $C_{max}$（μg/mL）[b] | 418±84.4 | 2240±344 | 5790±414 | 456±87.8 | 1660±331 | 5060±639 |
| $AUC_{(0\text{-}72)}$（μg·h/mL）[b] | 24,000±4330 | 106,000±12,900 | 170,000±11,700 | 24,200±5150 | 79,000±20,100 | 164,000±17,400 |
| 試験日 | 28 | | | | | |
| $t_{max}$（h） | 13.3 | 16.8 | 0.167 | 13.3 | 24.0 | 0.167 |
| $C_{max}$（μg/mL）[b] | 112±190 | 1950±1240 | 6450±835 | 150±253 | 1750±1400 | 5460±990 |
| $AUC_{(0\text{-}72)}$（μg·h/mL）[b] | 7350[c] | 92,000±68,400 | 156,000±63,900 | 5730±9780 | 78,900±75,700 | 130,000±65,800 |

AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、$C_{max}$=最高血漿中濃度、$t_{max}$=最高薬物濃度到達時間

[a] 雌雄各 3 例に 3 日毎に 50mg/kg 皮下投与、残りの群は雌雄各 5 例の構成

[b] 平均値±標準偏差

[c] 標準偏差無し

**表 4-3　雌雄カニクイザルに 3 日毎に静脈内及び皮下投与したときの 13 週間毒性試験（回復期間、最低 8 週間）**

被験物質：ロザノリキシズマブ

| 動物種： | カニクイザル | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別（雄／雌）／動物数： | 雄性 6 例（静脈内）、雄性 4 例又は 6 例（皮下）[a] | | | | 雌性 6 例（静脈内）、雌性 4 例又は 6 例（皮下）[a] | | | |
| 試験番号： | NCD2448 | | | | | | | |
| 投与方法： | 静脈内又は皮下 | | | | | | | |
| 投与量（mg/kg）： | 150（静脈内） | 50（皮下） | 150（皮下） | 150（皮下）[b] | 150（静脈内） | 50（皮下） | 150（皮下） | 150（皮下）[b] |
| 分析方法： | 標的捕捉リガンド結合法 | | | | | | | |
| 薬物動態パラメータ： | | | | | | | | |
| 試験日 | 1 | | | | | | | |
| $t_{max}$（h） | 0.167 | 27.0 | 36.0 | 28.0 | 0.167 | 26.0 | 34.0 | 30.0 |
| $C_{max}$（μg/mL）[c] | 3850±423 | 427±71.4 | 1950±809 | 1750±265 | 4610±556 | 382±120 | 1610±420 | 1650±362 |
| $AUC_{(0\text{-}tau)}$（μg·day/mL）[c] | 5120±919 | 883±169 | 3930±1460 | 3780±424 | 5780±670 | 774±321 | 3550±760 | 3350±647 |
| 試験日 | 88 | | 64 | | 88 | | 64 | |
| $t_{max}$（h） | 0.167 | 29.0 | 30.0 | 32.0 | 0.167 | 16.0 | 23.3 | 28.0 |
| $C_{max}$（μg/mL）[c] | 5250±1200 | 217±215 | 1730±1060 | 1230±463 | 4490±743 | 18.2±35.8 | 1740±1030 | 1080±573 |
| $AUC_{(0\text{-}tau)}$（μg·day/mL）[c] | 6370±2070 | 395±438 | 3750±2420 | 2500±1070 | 4370±2070 | 58.1[d] | 3810±2390 | 2310±1460 |

AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、$C_{max}$=最高血漿中濃度、$t_{max}$=最高薬物濃度到達時間

[a] 雌雄各 4 例に 50mg/kg 皮下投与、雌雄各 6 例に 150mg/kg 皮下投与

[b] 1 週、6 週及び 10 週に 3 日毎の予備投与レジメン

[c] 平均値±標準偏差

[d] n=1

**表 4-4　カニクイザルにロザノリキシズマブを 3 日毎に皮下投与したときの 26 週間毒性試験（回復期間 8 週間）**

被験物質：ロザノリキシズマブ

| | | | |
|---|---|---|---|
| 動物種： | カニクイザル | | |
| 性別（雄／雌）／動物数： | 雄性 6 例／雌性 8 例 | | |
| 試験番号： | NCD2553 | | |
| 投与方法： | 皮下 | | |
| 投与量（mg/kg）： | 150 | | |
| 分析方法： | 標的捕捉リガンド結合法 | | |
| 薬物動態パラメータ: | | | |
| 試験日 | 1 | 92 | 183 |
| $t_{max}$（h） | 36 | 24 | 24 |
| $C_{max}$（μg/mL）[a] | 1280 (25.0) | 2230 (42.4) | 2370 (34.9) |
| $AUC_{(0\text{-}72)}$（μg·h/mL）[a] | 68,100 (23.7) | 121,000 (42.2) | 131,000 (37.7) |

AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、$C_{max}$=最高血漿中濃度、$t_{max}$=最高薬物濃度到達時間

[a]　平均値（変動係数%）

**表 4-5　アカゲザルにロザノリキシズマブを静脈内投与したときの毒性試験**

被験物質：ロザノリキシズマブ

| | |
|---|---|
| 動物種： | アカゲザル |
| 性別（雄／雌）／動物数： | 雄性 3 例 |
| 試験番号： | NCD2617 |
| 投与方法： | 静脈内 |
| 投与量（mg/kg）： | 150 |
| 投与スケジュール： | 3 日毎に 2 回投与 |
| 分析方法： | 標的捕捉リガンド結合法 |
| 薬物動態パラメータ： | 計算せず |

## 5. 薬物動態試験：分布

分布試験は実施しなかった。

## 6. 薬物動態試験：たん白結合

たん白結合試験は実施しなかった。

## 7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

**表 7-1 妊娠又は授乳動物における薬物動態試験**　被験物質：ロザノリキシズマブ

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号： | NCD3001 | | | | | |
| 動物種： | カニクイザル | | | | | |
| 溶媒／投与形態： | 30mM ヒスチジン、250mM プロリン、0.03%ポリソルベート 80、pH5.6 | | | | | |
| 投与方法： | 皮下 | | | | | |
| 投与量（mg/kg）： | GD20 から分娩まで 3 日毎に 50 又は 150mg/kg | | | | | |
| 分析対象物質： | ロザノリキシズマブ | | | | | |
| 分析方法： | Gyrolab イムノアッセイ | | | | | |
| 妊娠日齢： | 44 | | 86 | | 143 | |
| 投与量（mg/kg）： | 50 | 150 | 50 | 150 | 50 | 150 |
| 動物数 | 16 | 15～16 | 8～15 | 15 | 10～13 | 10～12 |
| $C_{max}$（μg/mL） | 112 | 972 | 112 | 1080 | 139 | 1500 |
| $AUC_{(0\text{-}tau)}$（μg·day/mL） | 132 | 1660 | 344 | 2010 | 247 | 3180 |
| 追記：出産後、母動物の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は出産後 1 日目までは比較的変化がなかったが、7 日目までに 50mg/kg 投与群ではすべての母動物で定量下限未満となり、一方、150mg/kg 投与群では定量可能であった。母動物及び出生児との比較は 150mg/kg 投与群でのみ実施し、1 日目の濃度平均値は出生児より母動物が約 63 倍高かった。 | | | | | | |

AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、$C_{max}$=最高血漿中濃度、GD=妊娠日齢

## 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。

## 9. 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

*In vivo* 試験は実施しなかった。

## 10. 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

*In vitro* 試験は実施しなかった。

## 11. 薬物動態試験：推定代謝経路

推定代謝経路の推定は実施しなかった。

## 12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

代謝酵素の誘導／阻害試験は実施しなかった。

## 13. 薬物動態試験：排泄

排泄試験は実施しなかった。

## 14. 薬物動態試験：胆汁中排泄

胆汁排泄試験は実施しなかった。

## 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。

## 16. 薬物動態試験：その他

その他の薬物動態試験は実施しなかった。