目次

略号一覧表 2
2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 3
2.6.4.2.1 FRETS-VWF73 アッセイを用いた ADAMTS13 活性測定のバリデーション 4
2.6.4.2.2 ELISA を用いた ADAMTS13 タンパク質（抗原）分析のバリデーション 4
2.6.4.2.3 TAK-755 に対する抗体分析のバリデーション 5
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.3.1 単回投与試験 5
2.6.4.3.2 反復投与試験 13
2.6.4.4 分布 16
2.6.4.4.1 ラットを用いた胎盤通過試験 17
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 17
2.6.4.6 排泄 17
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 17
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 17
2.6.4.9 考察及び結論 18
2.6.4.10 参考文献一覧 18

表

表 2.6.4.3-1 雌雄 ADAMTS13 KO マウスに TAK-755 を単回 IV 投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の血漿中 PK パラメータの平均値（雌雄合算） 6
表 2.6.4.3-2 雌雄 SD ラットに TAK-755 を単回 IV 投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の血漿中 PK パラメータの平均値（雌雄合算） 8
表 2.6.4.3-3 雌雄カニクイザルに TAK-755 を単回 IV 投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の血漿中 PK パラメータの平均値（雌雄合算） 10
表 2.6.4.3-4 雄 Göttingen ミニブタに TAK-755 を単回 IV 又は SC 投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の血漿中 PK パラメータの平均値 12

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ADAMTS13	a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	total clearance after intravenous administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
cTTP	congenital thrombotic thrombocytopenic purpura	先天性血栓性血小板減少性紫斑病
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FRETS-VWF73	fluorescence resonance energy transfer substrate composed of 73 amino acids from the A2 domain of von Willebrand factor	VWF の A2 ドメインの 73 個のアミノ酸から構成される蛍光共鳴エネルギー転移基質
GD	Gestation Day	妊娠日数
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
IV	intravenous(ly)	静脈内
KO	knock-out	ノックアウト
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NZW	New Zealand white	New Zealand white
OD	optical density	光学密度
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
Q3D	once every third day	3 日に 1 回
QD	once daily	1 日 1 回
QW	once weekly	週 1 回
rADAMTS13	recombinant a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13	ADAMTS13（遺伝子組換え）
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SD	Sprague Dawley	－
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life	終末相における消失半減期
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
V_{ss}	volume of distribution at steady state after intravenous administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration	定常状態における分布容積
VWF	von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子
w/w	weight per weight	重量／重量

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番（ADAMTS13）（遺伝子組換え）（rADAMTS13、以下、TAK-755、別名 SHP655 又は BAX930）は、先天性血栓性血小板減少性紫斑病〔先天性 TTP（cTTP）、ADAMTS13 の先天性欠乏症〕患者に対する酵素補充療法として開発中である。TAK-755 の臨床予定投与経路は静脈内（IV）投与である。ADAMTS13 は、フォン・ヴィレブランド因子（VWF）を切断して、VWF マルチマーのサイズを調節する[1]。cTTP 患者では、VWF の切断作用が低下していることにより、微小血管系の血栓性疾患である TTP を発症しやすくなる。

TAK-755 は、ADAMTS13 ノックアウト（KO）マウス、モルモット、サル及びミニブタの内因性 VWF の切断作用を有し、これは TAK-755 の有効性を評価した非臨床薬理試験で確認された（2.6.2）。また、Sprague Dawley（SD）ラット及びカニクイザルは TAK-755 の毒性試験に使用した動物種である。非臨床薬理試験、薬物動態（PK）試験及び毒性試験では、被験物質を凍結乾燥して滅菌水で溶解し、IV 又は皮下（SC）投与した。ラットを用いた生殖発生毒性及び胎盤通過試験の 1 試験では、TAK-755 をヒスチジン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、スクロース、マンニトール及び 0.05%ポリソルベート 80（pH 7.0）で調製した。

ADAMTS13 KO マウス、SD ラット、カニクイザル及び Göttingen ミニブタに TAK-755 を IV 投与したときの TAK-755 の PK プロファイルを評価した。さらに、Göttingen ミニブタに TAK-755 を IV 及び SC 投与したときのバイオアベイラビリティを評価した。ウサギは、毒性、抗薬物抗体（ADA）の発現及び薬理学的意義の欠如により更なる評価には適していないと考えられたため、PK 試験には使用しなかった（2.6.6.3.5）。

TAK-755 を反復投与したときのトキシコキネティクス（TK）及び ADA の評価を、SD ラット、New Zealand white（NZW）ウサギ及びカニクイザルを用いた反復 IV 投与毒性試験、並びにラットを用いた生殖発生毒性試験で実施した〔2.6.7（2.6.7.2、2.6.7.3.1、2.6.7.3.2、2.6.7.13）〕。すべての試験で結合 ADA 及び中和 ADA を評価した。

全体的に、ADAMTS13 KO マウス、SD ラット、カニクイザル及び Göttingen ミニブタに、TAK-755 を 40 U/kg（マウス）（臨床予定用量）から 1,790 U/kg（サル）の用量範囲で単回 IV 投与したとき、TAK-755 の曝露が認められた。

2.6.4.2 分析法

バリデートされた VWF の A2 ドメインの 73 個のアミノ酸から構成される蛍光共鳴エネルギー転移基質（FRETS-VWF73）アッセイ（2.6.5.2.1、4.2.2.1-1 又は 2.6.5.2.1、4.2.2.1-2）により、ADAMTS13 KO マウス、ラット及びカニクイザルから採取したクエン酸添加血漿中の ADAMTS13 活性を評価した。4.2.2.1-1 は PK 試験及び規制対象安全性試験（吸収、反復投与毒性試験、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験）を裏付けており、定量下限（LLOQ）は 0.005 U/mL であった。ADAMTS13 活性を測定するための生体試料分析法は、直線性、真度、精度及び回収率について基準を満たすことが示された。

バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により、ADAMTS13 KO マウス、SD ラット及びカニクイザルのクエン酸添加血漿中の ADAMTS13 タンパク質（抗原）を測定し

た（LLOQ はそれぞれ 6.25、2.50 及び 250 ng/mL）（2.6.5.2.1、4.2.2.1-3、4.2.2.1-4、4.2.2.1-5）。TAK-755 の血漿中濃度を測定する生体試料分析法は、感度、直線性、真度及び精度についてすべての基準を満たすことが示され、PK 試験及び規制対象安全性試験（吸収、反復投与毒性試験、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験）を裏付けた。ADAMTS13 KO マウス、ラット及びサルの血漿中の TAK-755 の測定法の直線性は、それぞれ 6.25～187.50 ng/mL、2.50～75.00 ng/mL 及び 250.00～3750.00 ng/mL の範囲で認められた。

ADAMTS13 KO マウス、SD ラット及びカニクイザルを用いた吸収試験で、TAK-755 の生体試料分析法の感度、直線性、真度及び精度について基準への適合性を評価した（4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.3.1-1）。ミニブタを用いた試験で、生体試料中の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）を測定した（4.2.2.2-3、4.2.2.2-4）。

TAK-755 を反復投与した試験において、SD ラット及びカニクイザルでは TAK-755 に対する結合抗体（以下、結合 ADA）のバリデートされたアッセイ（ELISA）を使用し、SD ラット、NZW ウサギ及びカニクイザルでは TAK-755 に対する中和抗体（以下、中和 ADA）のバリデートされたアッセイ（Bethesda 様アッセイ）を用いた（2.6.4.2.3）。

2.6.4.2.1 FRETS-VWF73 アッセイを用いた ADAMTS13 活性測定のバリデーション

：添付資料番号 4.2.2.1-1（参考）、4.2.2.1-2（参考）

FRETS-VWF73 は、ADAMTS13 の切断部位をカバーする VWF の A2 ドメインの 73 個のアミノ酸から構成される合成蛍光ペプチドであり、ADAMTS13 活性測定用の基質として使用される[2]。試料を希釈して[redacted]に移し、基質（100 µL FRETS-VWF73、最終濃度 2 µM）を添加して反応を開始した。[redacted]を用い、[redacted]で蛍光を測定した結果、試料中の ADAMTS13 活性濃度に比例して蛍光強度が増加した。[redacted]を[redacted]～[redacted] mU/mL（[redacted]～[redacted] U/mL）に段階希釈した検量線を用いて試料中濃度を測定した。正常なヒト血漿中の活性は 1 U/mL とみなした。活性は U/mL で表示した。

2.6.4.2.2 ELISA を用いた ADAMTS13 タンパク質（抗原）分析のバリデーション

：添付資料番号 4.2.2.1-3（評価）、4.2.2.1-4（評価）、4.2.2.1-5（評価）

ADAMTS13 タンパク質（抗原）は ELISA を用いて測定した。モルモット抗 ADAMTS13 抗体を 96 ウェルマイクロタイタープレートにコートし、非特異的タンパク質でブロックした。TAK-755 を用いて標準試料及び品質管理試料を調製し、指定のサンプルウェルに添加した。その後、抗ヒト rADAMTS13 抗体、セイヨウワサビペルオキシダーゼ結合抗ウサギ IgG 及び発色基質を添加することで、アッセイを可視化した。この反応の生成物を分光光度計で検出した。TAK-755 の試料中濃度を検量線から逆計算し、ADAMTS13 タンパク質（抗原）を µg/mL で表示した。

2.6.4.2.3 TAK-755 に対する抗体分析のバリデーション

：添付資料番号 4.2.2.1-6（参考）、4.2.2.1-7（参考）、4.2.2.1-8（評価）、4.2.2.1-9（参考）、4.2.2.1-10（参考）、4.2.2.1-11（参考）、4.2.2.1-12（参考）

血漿中の結合 ADA の免疫原性評価は、ヒト rADAMTS13 に特異的な IgG 抗体を検出するバリデートされた ELISA を用いて実施した〔2.6.5.2.2、4.2.2.1-6、4.2.2.1-7、4.2.2.1-8（ラット）、4.2.2.1-9（サル）〕。薬物耐性がみられた ADAMTS13 の血漿中濃度は、4.2.2.1-6 及び 4.2.2.1-8 で、それぞれ 12.5 及び 28 µg/mL であった。4.2.2.1-7 及び 4.2.2.1-9 では、陽性対照物質は陽性と判定され（抗体価はそれぞれ 6 及び 4）、陽性対照物質を ADAMTS13 100 µg/mL とプレインキュベーションしたとき、光学密度（OD）値は 0.300 未満（スクリーニング試験のカットポイント）となり、陰性と判定された。この結果は 3 以上の抗体価低下と相関していた。

血漿中の中和 ADA の免疫原性評価は、FRETS-VWF73 ADAMTS13 活性アッセイを用いた改良 Bethesda 法に基づくアッセイを用いて実施した〔2.6.5.2.2、4.2.2.1-10（SD ラット）、4.2.2.1-11（ラット、カニクイザル及び NZW ウサギ）〕。この測定法は血漿中の中和 ADA を測定するのに適切であると考えられ、4.2.2.1-10 及び 4.2.2.1-11 における LLOQ はそれぞれ 0.7 及び 0.4 BU/mL であった。

カニクイザルにおける血漿中の抗チャイニーズハムスター卵巣（CHO）タンパク質に対する結合 ADA の免疫原性評価は、CHO タンパク質に特異的な IgG 抗体を検出するバリデートされた ELISA を用いて実施した（2.6.5.2.2、4.2.2.1-12）。陽性対照物質（抗体価は 4）を CHO タンパク質 100 µg/mL とプレインキュベーションしたとき、OD 値は 0.300 未満となり、陰性と判定された。この結果は 4 以上の抗体価低下と相関していた。

上記の ADA 分析から得られたすべての実験結果から、精度、特異性、直線性及び堅牢性の観点で試験方法の正確性が示された。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与試験

2.6.4.3.1.1 雌雄 ADAMTS13 KO マウスに TAK-755 を単回 IV 投与したときの TAK-755 の PK 評価

：添付資料番号 4.2.2.2-1（評価）

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用下で、雌雄 ADAMTS13 KO マウスに TAK-755 を単回 IV 投与したときの TAK-755 の PK プロファイルを評価した（2.6.5.3、4.2.2.2-1）。TAK-755 の投与量は 40、80 及び 200 U/kg であり、これらは臨床予定用量（40 IU/kg）に相当する用量並びその 2 倍及び 5 倍の用量であった。本試験は、3 用量群及びベースライン対照としての無処置群 1 群（10 匹）で構成された。TAK-755 を投与後 5 分、3、6、10、14、24、30、38 及び 42 時間に、各時点 10 匹（雌雄各 5 匹）から麻酔下で心臓穿刺により採血し、血漿中の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）を測定した。

雌雄 ADAMTS13 KO マウスに TAK-755（40、80 及び 200 U/kg）を投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の血漿中 PK パラメータを、雌雄合算した PK パラメータとして表 2.6.4.3-1 に示す。

表 2.6.4.3-1　雌雄 ADAMTS13 KO マウスに TAK-755 を単回 IV 投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の血漿中 PK パラメータの平均値（雌雄合算）

	PK パラメータ												
	用量 (U/kg)	実際の投与量 (a)	実際の AUC_{last} (b)	実際の AUC_{∞} (b)	用量で補正した AUC_{last} (c)	用量で補正した AUC_{∞} (c)	MRT (h)	$t_{1/2z}$ (h)	C_{max} (d)	IVR (%)	IR (e)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
ADAMTS13 活性	40	41.4～44.3	4.21	5.16	0.098	0.120	13.6	10.0	0.478	56.3	0.012	8.3	113
	80	79.6～85.6	10.3	11.9	0.125	0.144	19.4	15.9	1.03	62.8	0.013	7.0	135
	200	229～267	27.2	32.4	0.110	0.131	21.1	17.3	2.44	51.9	0.011	7.6	161
ADAMTS13 タンパク質（抗原）	40	19.0～23.3	2.56	2.94	0.121	0.139	19.0	15.4	0.245	63.2	0.013	7.2	136
	80	40.1～40.9	4.34	4.98	0.107	0.123	18.9	16.1	0.484	58.9	0.012	8.1	154
	200	110～123	12.1	14.8	0.104	0.127	22.7	20.2	1.15	51.1	0.010	7.9	178

出典：4.2.2.2-1

ADAMTS13：トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス（AUC_{∞}を用いて算出）、C_{max}：最高血漿中濃度、IR：増分回収率、IV：静脈内、IVR：in vivo 回収率、KO：ノックアウト、MRT：平均滞留時間、PK：薬物動態、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{last}：最終定量可能時点、V_{ss}：定常状態における分布容積

(a)　実際の投与量の単位は、活性では U/kg、タンパク質（抗原）では μg/kg とした（各群雌雄各 5 匹）。値は実際の投与量の範囲を示す。

(b)　AUC の単位は、活性では h*U/mL、タンパク質（抗原）では h*μg/mL とした。実際の AUC は、用量で補正した AUC に実際の投与量の平均値を乗じることにより事後に概算した。t_{last} は 42 時間であった。

(c)　用量で補正した AUC の単位は、活性では h*U/mL/(U/kg)、タンパク質（抗原）では h*μg/mL/(μg/kg)とした。t_{last} は 42 時間であった。

(d)　C_{max} の単位は、活性では U/mL、タンパク質（抗原）では μg/mL とした。

(e)　IR の単位は、活性では U/mL/(U/kg)、タンパク質（抗原）では μg/mL/(μg/kg)とした。

ADAMTS13 KO マウスに TAK-755 を 40、80 及び 200 U/kg の用量で単回 IV 投与したとき、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の曝露量〔最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）〕は、用量の増加に伴って概ね用量に比例して増加した。ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の終末相における消失半減期（$t_{1/2z}$）はそれぞれ 10.0～17.3 時間及び 15.4～20.2 時間であり、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は用量にかかわらず 5 分であった。ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の 3 用量での定常状態における分布容積（V_{ss}）は 113～178 mL/kg であった。

2.6.4.3.1.2 雌雄 SD ラットに TAK-755 を単回 IV 投与したときの TAK-755 の PK 評価

：添付資料番号 4.2.2.2-2（評価）

GLP 適用下で、雌雄 SD ラット（雌雄各 5 匹／群）に TAK-755 を単回 IV 投与したときの TAK-755 の PK プロファイルを評価した（2.6.5.3、4.2.2.2-2）。TAK-755 の投与量は 80、200 及び 400 U/kg であり、臨床予定用量（40 IU/kg）のそれぞれ 2 倍、5 倍及び 10 倍であった。ベースライン時、投与後 5 分、3、8、14、24、32、48、60、72 及び 80 時間の時点で連続的に血液を採取し、血漿中の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）を測定した。

雌雄 SD ラットに TAK-755（80、200 及び 400 U/kg）を投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の血漿中 PK パラメータを、雌雄合算した PK パラメータとして表 2.6.4.3-2 に示す。

表 2.6.4.3-2　雌雄 SD ラットに TAK-755 を単回 IV 投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の血漿中 PK パラメータの平均値（雌雄合算）

	PK パラメータ												
	用量 (U/kg)	実際の投与量 (a)	実際の AUC_{last} (b)	実際の AUC_{∞} (b)	用量で補正した AUC_{last} (c)	用量で補正した AUC_{∞} (c)	MRT (h)	$t_{1/2z}$ (h)	C_{max} (d)	IVR (%)	IR (e)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
ADAMTS13 活性	80	75.2	24.5	25.9	0.326	0.344	22.8	16.7	1.45	60.2	0.019	2.9	66.3
	200	183	70.1	77.6	0.384	0.425	30.8	25.6	3.74	64.1	0.020	2.4	72.6
	400	339	155	170	0.458	0.502	29.9	24.0	7.11	65.7	0.021	2.0	59.6
ADAMTS13 タンパク質（抗原）	80	45.0	13.6	14.7	0.301	0.327	28.3	23.5	0.822	57.1	0.018	3.1	86.4
	200	113	32.2	35.2	0.285	0.312	29.7	24.0	1.76	48.7	0.016	3.2	95.0
	400	239	67.8	74.0	0.283	0.309	29.1	23.9	4.11	53.7	0.017	3.2	93.9

出典：4.2.2.2-2

ADAMTS13：トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス（AUC_{∞}を用いて算出）、C_{max}：最高血漿中濃度、IR：増分回収率、IV：静脈内、IVR：in vivo 回収率、MRT：平均滞留時間、PK：薬物動態、SD：Sprague Dawley、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{last}：最終定量可能時点、V_{ss}：定常状態における分布容積

(a)　実際の投与量の単位は、活性では U/kg、タンパク質（抗原）では μg/kg とした（各群雌雄各 5 匹）。

(b)　AUC の単位は、活性では h*U/mL、タンパク質（抗原）では h*μg/mL とした。実際の AUC は、用量で補正した AUC に実際の投与量の平均値を乗じることにより事後に概算した。t_{last} は 80 時間であった。

(c)　用量で補正した AUC の単位は、活性では h*U/mL/(U/kg)、タンパク質（抗原）では h*μg/mL/(μg/kg)とした。t_{last} は 80 時間であった。

(d)　C_{max} の単位は、活性では U/mL、タンパク質（抗原）では μg/mL とした。

(e)　IR の単位は、活性では U/mL/(U/kg)、タンパク質（抗原）では μg/mL/(μg/kg)とした。

SD ラットに TAK-755 を 80、200 及び 400 U/kg の用量で単回 IV 投与したとき、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量の増加に伴って増加した。ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の $t_{1/2z}$ はそれぞれ 16.7～25.6 時間及び 23.5～24.0 時間であり、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の t_{max} は用量にかかわらず 5 分であった。ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の 3 用量での V_{ss} は、それぞれ 59.6～72.6 mL/kg 及び 86.4～95.0 mL/kg であった。

2.6.4.3.1.3 用量漸増投与毒性試験における雌雄カニクイザルに単回 IV 投与したときの TAK-755 の PK 評価

：**添付資料番号 4.2.3.1-1（評価）**

本試験は GLP 適用の用量漸増投与毒性試験であった。本試験の目的は、反復投与に適した用量を決定すること及び雌雄カニクイザル（雌雄各 4 匹）に TAK-755 を低速で単回 IV 投与したときの TAK-755 の PK プロファイルを評価することであった（2.6.5.3、4.2.3.1-1）。Day 1 に TAK-755 200 U/kg を投与し、14 日間休薬した後、Day 15 に 1,790 U/kg を投与した。用量漸増期の投与量は、予想される血漿中濃度を活性アッセイで測定可能な用量を最小用量（200 U/kg）、サルにおいて投与可能な最大推奨容量に対応する用量を最大用量（1,790 U/kg ; 5 mL/kg）とした。最小用量 200 U/kg は、臨床予定用量（40 IU/kg）の 5 倍である。ベースライン時、並びに Day 1 及び Day 15 の投与後 5、30 分、1、6、12、20、36、48 及び 60 時間の時点で連続的に血液を採取し、血漿中の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の PK プロファイルを評価した。Day 0、Day 14 及び Day 18 の投与前に血漿を採取し、ADA を評価した。

雌雄カニクイザルに対する TAK-755 の投与の影響を 2.6.6.2.1 に示す。雌雄カニクイザルに TAK-755（200 及び 1,790 U/kg）を投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の血漿中 PK パラメータを、雌雄合算した PK パラメータとして表 2.6.4.3-3 に示す。

表 2.6.4.3-3　雌雄カニクイザルに TAK-755 を単回 IV 投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の血漿中 PK パラメータの平均値（雌雄合算）

	PK パラメータ(a)														
	用量 (U/kg)	時点	実際の投与量 (b)	実際の AUC_{60} (c)	実際の AUC_{∞}(c)	用量で補正した AUC_{60} (d)	用量で補正した AUC_{∞} (d)	MRT (h)	$t_{1/2z}$ (h)	C_{max} (e)	IVR (%)	IR (f)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
ADAMTS13 活性	200	Day 1	185	69.9	82.3	0.377	0.444	29.6	24.6	4.17	90.0	0.023	2.3	66.7
	1,790	Day 15	1,630	654	825 (g)	0.401	0.506	36.2	27.9	33.0	80.9	0.020	2.0	71.5
ADAMTS13 タンパク質（抗原）	200	Day 1	140	39.0	50.0 (g)	0.279	0.358	34.6	27.4	2.58	73.9	0.018	2.8	96.7
	1,790	Day 15	1,260	371	460 (g)	0.295	0.366	33.2	24.6	23.4	74.5	0.019	2.7	90.8

出典：4.2.3.1-1

ADAMTS13：トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{60}：投与後 0 から 60 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス（AUC_{∞}を用いて算出）、C_{max}：最高血漿中濃度、IR：増分回収率、IV：静脈内、IVR：in vivo 回収率、MRT：平均滞留時間、PK：薬物動態、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、V_{ss}：定常状態における分布容積

(a)　Day 1 に TAK-755 200 U/kg を投与し、14 日間休薬後、Day 15 に TAK-755 1,790 U/kg を投与した。

(b)　実際の投与量の単位は、活性では U/kg、タンパク質（抗原）では μg/kg とした（各群雌雄各 4 匹）。

(c)　AUC の単位は、活性では h*U/mL、タンパク質（抗原）では h*μg/mL とした。実際の AUC は、用量で補正した AUC に実際の投与量の平均値を乗じることにより事後に概算した。

(d)　用量で補正した AUC の単位は、活性では h*U/mL/(U/kg)、タンパク質（抗原）では h*μg/mL/(μg/kg)とした。

(e)　C_{max} の単位は、活性では U/mL、タンパク質（抗原）では μg/mL とした。

(f)　IR の単位は、活性では U/mL/(U/kg)、タンパク質（抗原）では μg/mL/(μg/kg)とした。

(g)　AUC_{∞}は外挿した AUC の 20%超と推定された。

カニクイザルに TAK-755 を Day 1 に 200 U/kg、Day 15 に 1,790 U/kg の用量で単回 IV 投与したとき、TAK-755 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量の増加に伴って用量に比例して増加した。ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の $t_{1/2z}$ は両用量で 24.6～27.9 時間であった。雌雄合算した ADAMTS13 活性の C_{max} は Day 1 で 4.17 U/mL、Day 15 で 33.0 U/mL であった。

カニクイザルの血漿中の結合 ADA の log2 抗体価は、初回投与前で 0 であり、TAK-755 を 200 U/kg の用量で初回投与後、Day 14 で 0～6 の範囲であり、TAK-755 を 1,790 U/kg の用量で投与（Day 15）後、Day 18 で 0～5.5 の範囲であった。2 log2 を超える抗体価の増加が 8 匹中 2 匹でみられたため、結合 ADA 陽性と評価された。

カニクイザルの血漿中の中和 ADA の抗体価は、初回投与前の 8 匹中 2 匹で 2.1 及び 4.5 BU/mL であり、2 BU/mL 超であった。しかし、TAK-755 を 200 U/kg の用量で初回投与後の Day 14 での血漿中の中和 ADA の抗体価は全動物 8 匹で 2 BU/mL 未満であり、TAK-755 を 1,790 U/kg の用量で投与（Day 15）後の Day 18 での血漿中の中和 ADA の抗体価も全動物 8 匹で 2 BU/mL 未満であった。

ADA 陽性動物で、全身クリアランス（CL）又は AUC に対する影響は認められなかった。CHO タンパク質に対する抗体はいずれの動物及びいずれの時点においても認められなかった。

2.6.4.3.1.4 雄 Göttingen ミニブタに単回 IV 投与又は SC 投与したときの TAK-755 の PK 評価

：添付資料番号 4.2.2.2-3（参考）、4.2.2.2-4（参考）

雄 Göttingen ミニブタ（4 匹／群）に TAK-755 を単回 IV 投与又は SC 投与したときの TAK-755 の PK プロファイルを評価した（GLP 非適用）（2.6.5.3、4.2.2.2-3）。TAK-755 を 200 U/kg の用量で単回 IV 投与又は 1,000 U/kg の用量で SC 投与した。ベースライン時並びに投与後 5 分、1、3、6、9、24、32、48、56 及び 72 時間の時点で連続的に血液を採取し、血漿中の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）を測定した。TAK-755 を SC 投与したとき、TAK-755 の t_{max} の中央値は、ADAMTS13 活性で 24 時間、ADAMTS13 タンパク質（抗原）で 28 時間であった。TAK-755 の血漿中濃度は 72 時間の観察期間中に十分に低下しなかったため、TAK-755 の血漿中濃度の消失相は十分に確認されていない。したがって、PK パラメータの推定については慎重に検討し、追加試験を実施した。

追加で実施した GLP 非適用試験では、雄 Göttingen ミニブタ（IV 投与：3 匹及び SC 投与：5 匹）に TAK-755 を単回 IV 投与又は SC 投与したときの TAK-755 の PK プロファイルを評価した（2.6.5.3、4.2.2.2-4）。TAK-755 を 200 U/kg の用量で IV 及び SC 投与した。ベースライン時並びに投与後 5 分、1、2、5、6、23、30、47、54、71、78、95 及び 102 時間の時点で連続的に血液を採取し、血漿中の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）を測定した。

雄 Göttingen ミニブタに TAK-755（200 U/kg）を投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の血漿中 PK パラメータを表 2.6.4.3-4 に示す。

表 2.6.4.3-4　雄 Göttingen ミニブタに TAK-755 を単回 IV 又は SC 投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の血漿中 PK パラメータの平均値

	PK パラメータ(a)												
	投与経路	用量 (U/kg)	実際の投与量 (b)	実際の AUC_{last} (c) (d)	実際の AUC_{∞} (d)	$t_{1/2z}$ (h)	MRT 又は MTT (h) (e)	t_{max} (h)	C_{max} (f)	IVR (%)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	バイオアベイラビリティ (%) (i)
ADAMTS13 活性	IV	200	190	68.3	88.0	47.0	64.1	0.083	2.90	61.0	2.16	139	NA
	SC	200	190	47.2	81.6	56.8	104	30	0.618	13.0	1.61 (g)	NA	69.1
ADAMTS13 タンパク質（抗原）	IV	200	154	39.8	51.3	48.8	66.3	0.083	1.76	45.6	3.01	200	NA
	SC	200	154	26.2	35.7	41.3	77.5	30	0.369	9.56	2.85 (h)	NA	65.9

出典：4.2.2.2-4

ADAMTS13：トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス（AUC_{∞}を用いて算出）、C_{max}：最高血漿中濃度、IV：静脈内、IVR：in vivo 回収率、MRT：平均滞留時間、MTT：平均通過時間、NA：該当せず、PK：薬物動態、SC：皮下、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_{ss}：定常状態における分布容積

(a)　PK パラメータは平均値で示すが、t_{max} は中央値で示す。
(b)　実際の投与量の単位は、活性では U/kg、タンパク質（抗原）では μg/kg とした。
(c)　最終定量可能時点は 102 時間であった。
(d)　AUC の単位は、活性では h*U/mL、タンパク質（抗原）では h*μg/mL とした。
(e)　IV 投与後の MRT 及び SC 投与後の MTT をそれぞれ推定した。
(f)　C_{max} の単位は、活性では U/mL 及びタンパク質（抗原）では μg/mL とした。
(g)　AUC_{last} の値に基づき、バイオアベイラビリティを 69.1%と仮定して算出した。
(h)　AUC_{last} の値に基づき、バイオアベイラビリティを 65.9%と仮定して算出した。
(i)　（AUC_{last} SC/AUC_{last} IV）×100 により算出。

TAK-755 を SC 投与したときのバイオアベイラビリティは、投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）に基づくと、ADAMTS13 タンパク質（抗原）で 65.9%、ADAMTS13 活性で 69.1%であった。ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の AUC_{last} は、その差が IV 投与と SC 投与で 2 倍未満であり、同程度であったが、ADAMTS13 の活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の C_{max} は IV 投与したときで SC 投与したときよりも約 5 倍高かった。ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の t_{max} の中央値は IV 投与したときで 5 分、SC 投与したときで 30 時間であった。ADAMTS13 活性の $t_{1/2z}$ は、IV 投与及び SC 投与したときでそれぞれ 47.0 時間及び 56.8 時間、ADAMTS13 タンパク質（抗原）の $t_{1/2z}$ は、IV 投与及び SC 投与したときでそれぞれ 48.8 時間及び 41.3 時間であった。

2.6.4.3.2 反復投与試験

SD ラット、NZW ウサギ及びカニクイザルを用いた反復 IV 投与毒性試験並びにラットを用いた生殖発生毒性試験で TAK-755 の TK プロファイルを評価した（2.6.7.2、2.6.7.3.1、2.6.7.3.2 及び 2.6.7.13）。使用した投与レジメンは、1 日 1 回（QD）投与、3 日に 1 回（Q3D）投与、週 1 回（QW）投与を含む、臨床での予防治療で適用予定の複数の投与レジメンをカバーした。いずれの試験でも、凍結乾燥した TAK-755 を注射用水で溶解した。溶媒対照は TAK-755 の製剤緩衝液〔L-ヒスチジン（20 mM）、塩化カルシウム（2 mM）、マンニトール〔3%重量／重量（w/w）〕、スクロース（1% w/w）、ポリソルベート 80（0.05% w/w、0.442 mg/mL）、最終的な緩衝液の pH は pH 6.9～7.1〕とした。すべての試験で結合 ADA 及び中和 ADA を評価した。ラットを用いた試験の一部で結合 ADA 及び中和 ADA が認められたが、TAK-755 の曝露量の減少は認められなかった。しかし、ウサギ及びサルを用いた試験では、TAK-755 の曝露量に影響を及ぼす結合 ADA 及び中和 ADA が認められた。動物における抗体発現は、ヒトにおける抗体発現を予測するものではないと考えられる。したがって、非臨床試験からヒトにおける TAK-755 の免疫原性を予測することはできないと考えられた。

2.6.4.3.2.1 雌雄 SD ラットに TAK-755 を IV 投与した GLP 適用 5 日間毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-1（評価）

GLP 適用下で、雌雄 SD ラット（7～8 週齢、TK 群では、TAK-755 群：雌雄各 9 匹／群、溶媒対照群：雌雄各 3 匹／群）に TAK-755 を 0（製剤緩衝液、溶媒対照）、80、200 又は 400 U/kg QD で、5 日間連続で IV 投与し、Day 1 及び Day 5 の TAK-755 の全身曝露量を測定した（2.6.6.3.1、4.2.3.2-1）。

TAK-755 の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量の増加に伴って増加した。TAK-755 の全身曝露量に蓄積又は性差は認められなかった。反復投与したときの TAK-755 の曝露量は全体的に Day 5 の方が Day 1 よりも高かったが、検体採取期間の TAK-755 の曝露量の一貫した差を結論付けるエビデンスは不十分であった。遅延した TAK-755 の消失が 24 時間の検体採取期間にわたって認められたため、ADAMTS13 の $t_{1/2z}$、CL（Day 1）及び分布容積について信頼性の高い推定はできなかった。

TAK-755 に対する抗体は、評価したいずれの検体においても認められなかった。したがって、すべての動物で TAK-755 に関連した抗体発現は認められなかった。

2.6.4.3.2.2 雌雄 SD ラットに TAK-755 を IV 投与した GLP 適用 28 日間毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-2（評価）

GLP 適用下で、雌雄 SD ラット（8～10 週齢、TK 群では、TAK-755 群：雌雄各 9 匹／群、溶媒対照群：雌雄各 3 匹／群）に TAK-755 を 0（製剤緩衝液、溶媒対照）、80、400 又は 800 U/kg Q3D で、28 日間 IV 投与し、Day 1 及び Day 28 の投与後 0 から 72 時間までの TAK-755 の全身曝露量を測定した（2.6.6.3.2、4.2.3.2-2）。

TAK-755 の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、用量の増加に伴って、用量にほぼ比例して増加した。Day 1 及び Day 28 で投与後 0 から 72 時間までの C_{max} 及び AUC に 2 倍未満の差が認められたものの、TAK-755 の全身曝露量に蓄積及び性差は認められなかった。

投与前、Day 29 及び Day 42（休薬後）に結合 ADA 及び中和 ADA を評価した（雌雄各 5 匹／群）。TAK-755 を反復投与したとき、結合 ADA の用量依存的な発現の傾向が認められた。結合 ADA は 80 U/kg 群の 10 匹中 1 匹（Day 29 及び Day 42）及び 400 U/kg 群の 10 匹中 3 匹（Day 29 に 2 匹、Day 42 に 3 匹）で認められ、結合 ADA が認められた動物では中和 ADA も認められた。結合 ADA は 800 U/kg 群の 10 匹中 7 匹（Day 29 に 4 匹、Day 42 に 7 匹）で認められ、この 7 匹中 3 匹で中和 ADA も認められた。中和 ADA の発現による TAK-755 の曝露量の減少は認められなかった。

2.6.4.3.2.3 雌雄 SD ラットに TAK-755 を IV 投与した GLP 適用 30 日間毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-4（評価）

GLP 適用下で、雌雄 SD ラット（8～9 週齢、TK 群では、TAK-755 群：雌雄各 6 匹／群、溶媒対照群：雌雄各 3 匹／群）に TAK-755 を 0（製剤緩衝液、溶媒対照）、800 又は 1,820 IU/kg QD で、30 日間 IV 投与し、Day 1 及び Day 30 の投与後 0 から 24 時間までの TAK-755 の全身曝露量を測定した（2.6.6.3.3、4.2.3.2-4）。

実際の投与量に基づく TAK-755 の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、用量の増加に伴って増加した。TAK-755 を反復投与したとき、800 IU/kg の用量で C_{max} 及び AUC は約 2.2 倍増加し、1,820 IU/kg の用量で AUC は 2.4 倍及び C_{max} は 2.7 倍増加した。TAK-755 の全身曝露量に性差は認められなかった。

投与前、Day 33 及び Day 44（休薬後）に結合 ADA 及び中和 ADA を評価した（雌雄各 5 匹／群）。結合 ADA は、休薬期間終了後（Day 44）、800 IU/kg 群の 10 匹中 1 匹及び 1,820 IU/kg 群の 10 匹中 3 匹で認められた。中和 ADA は、結合 ADA が認められた 1,820 IU/kg 群の 3 匹で認められた。結合 ADA が認められた 800 IU/kg 群の 1 匹については、投与前から休薬終了時までの中和 ADA の軽微な増加が認められたが、試験法のばらつきの範囲内であることから重要な変化ではないと判断された。1,820 IU/kg 群の少数例で結合 ADA 及び中和 ADA の発現が認められたものの、TAK-755 1,820 IU/kg を投与した TK 群の各個体で TAK-755 の血漿中濃度推移に大きな変化はみられなかったことから、結合 ADA 及び中和 ADA の発現は TAK-755 の曝露量に影響を及ぼさないと結論付けた。

2.6.4.3.2.4 雌雄 SD ラットに TAK-755 を IV 投与した GLP 適用 26 週間毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-5（評価）

GLP 適用下で、雌雄 SD ラット（7～8 週齢、TK 群では、TAK-755 群：雌雄各 6 匹／群、溶媒対照群：雌雄各 3 匹／群）に TAK-755 を 0（製剤緩衝液、溶媒対照）、80、200 又は 400 U/kg Q3D で、26 週間 IV 投与し、Day 1、Day 91 及び Day 181 の投与後 0 から 72 時間までの TAK-755 の全身曝露量を測定した（2.6.6.3.4、4.2.3.2-5）。

TAK-755 の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、用量の増加に伴って、用量にほぼ比例して増加した。TAK-755 を 80、200 及び 400 U/kg の基準投与量で投与したとき、Day 181 に投与後の AUC は、Day 1 に投与後の AUC と比較して、それぞれ約 1.8 倍、約 1.8 倍及び約 1.8 倍増加し、蓄積比は雌雄ともに 2 未満であった。TAK-755 の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）に蓄積又は性差は認められなかった。

投与前、Week 13、Week 26 及び Week 30（休薬後）に結合 ADA 及び中和 ADA を評価した（雌雄各 5 匹／群）。結合 ADA（結合）は、Week 13、Week 26 及び Week 30（休薬後）に 200 U/kg 群の 10 匹中 1 匹で、400 U/kg 群の 10 匹中 2 匹〔Week 13 及び Week 30（休薬後）に 1 匹及び Week 26 に 1 匹〕で認められた。結合 ADA が認められたすべての動物で中和 ADA は認められなかった。TK 群の各個体で TAK-755 の血漿中濃度推移に大きな変化はみられなかったことから、結合 ADA 又は中和 ADA は TAK-755 の曝露量に影響を及ぼさないと結論付けた。

2.6.4.3.2.5 雌ウサギに TAK-755 を IV 投与した GLP 非適用 2 週間毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-6（参考）

雌 NZW ウサギ（4 匹／群）に TAK-755 を 0（製剤緩衝液、溶媒対照）、80、400 又は 800 U/kg Q3D で、2 週間 IV 投与し、Day 1 の投与後 0 から 72 時間まで及び Day 13 の投与後 0 から 24 時間までの TAK-755 の全身曝露量を測定した（GLP 非適用）（2.6.6.3.5、4.2.3.2-6）。

初回投与後の TAK-755 の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、用量の増加に伴って、用量にほぼ比例して増加した。Day 13 の TAK-755 の 5 回目の投与後、12 匹中 11 匹で評価可能な濃度が得られた時点数が 3 未満であったため、TK プロファイルの評価を完了できなかった。

投与前、Day 8 及び Day 14 に結合 ADA 及び中和 ADA を評価した。TAK-755 を反復投与後、結合 ADA の時間及び用量依存的な発現が認められた。投与期間終了時には、TAK-755 を投与したすべての動物のすべての検体で結合 ADA が認められた。低及び中用量群（80 及び 400 U/kg 群）の 4 匹中 3 匹、高用量群（800 U/kg 群）の 4 匹中 4 匹で中和 ADA が認められた。したがって、Day 13 の TAK-755 の 5 回目の投与後の TAK-755 の曝露量は ADA 発現により低くなっており、TK プロファイルは初回投与後にのみ評価可能であると考えた。

2.6.4.3.2.6 雌雄カニクイザルに TAK-755 を IV 投与した GLP 適用 4 週間毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-7（評価）

GLP 適用下で、雌雄カニクイザル（4～5 歳、TK 群では、雌雄各 3 匹／群）に TAK-755 を 0（製剤緩衝液、溶媒対照）、80、200 及び 400 U/kg QW で、29 日間 IV 投与し、Day 1 及び Day 29 の投与後 0 から 70 時間後までの TAK-755 の全身曝露量を測定した（2.6.6.3.7、4.2.3.2-7）。

Day 1 の初回投与後の TAK-755 の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）〔ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）で評価〕は、用量に伴って増加し、Day 1 及び Day 29 のいずれにおいても用量にほぼ比例して増加した。しかし、Day 1 から Day 29 の間に、ADAMTS13 活性の用量で補正した AUC_{last} にすべての用量で明らかな低下が認められた。また、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の C_{max} に明らかな低下が認められた。

投与前、Day 14、Day 32 及び Day 46（休薬後）に結合 ADA 及び中和 ADA を評価した（雌雄各 5 匹／群）。結合 ADA は、低用量群（80 /kg 群）の 10 匹中 4 匹、中用量群（200 U/kg 群）の 10 匹中 7 匹及び高用量群（400 U/kg 群）の全動物で認められ、用量依存的な傾向が認められた。中和 ADA は、Day 46 までに低、中及び高用量群のそれぞれ 1 匹、6 匹及び 8 匹で認められた。Day 29 までに中和 ADA が発現した結果、すべての用量群で、Day 1 と比較して、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 タンパク質（抗原）の AUC 及び C_{max} が減少したと考えられた。CHO タンパク質に対する抗体はいずれの動物及びいずれの時点においても認められなかった。

2.6.4.3.2.7 雌 SD ラットに TAK-755 を IV 投与した GLP 適用 2 週間受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

：**添付資料番号 4.2.3.5.1-2（評価）**

GLP 適用下で、雌 SD ラット（8～9 週齢、20 匹／群）に TAK-755 を 0（製剤緩衝液、溶媒対照）、80、200 又は 400 U/kg Q3D で、交配前 2 週間、交配期間中及びおよそ妊娠日数（GD）16 まで IV 投与し、Day 22 及び Day 31/34（GD 16）の投与後 0 から 54 時間までの TAK-755 の全身曝露量を測定した（2.6.6.6.1、4.2.3.5.1-2）。

TAK-755 の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量の増加に伴って増加し、80 U/kg と 200 U/kg の間では用量比をわずかに下回って増加し、200 U/kg と 400 U/kg の間では用量に比例して増加した。反復投与後の TAK-755 の全身曝露量は、Day 22 と Day 31/34 で概ね同程度であった。

投与前及び GD 20（およそ Day 35）に結合 ADA を評価した。試験期間中、いずれの動物においても結合 ADA は認められなかった。

2.6.4.4 分布

SD ラットに TAK-755 を単回 IV 投与したときの胎盤通過を評価した（2.6.4.4.1）。TAK-755 の分布、代謝及び排泄に関するその他の試験は実施しなかった。他の外因性タンパク質と同様に、組換えタンパク質の最終的な消失経路は個々の構成アミノ酸への分解であり、これが通常のタンパク質プールに再度取り込まれると考えられる。また、TAK-755 の動物での吸収に関する薬物動態試験は、ADAMTS13 KO マウス（4.2.2.2-1）、ラット（4.2.2.2-2）及びカニクイザル（4.2.3.1-1）を用いて実施され、V_{ss} は、ADAMTS13 KO マウスでは ADAMTS13 活性で 113～161 mL/kg、ADAMTS13 タンパク質（抗原）で 136～178 mL/kg、ラットでは ADAMTS13 活性で 59.6～72.6 mL/kg、ADAMTS13 タンパク質（抗原）で 86.4～95.0 mL/kg、カニクイザルでは ADAMTS13 活性で 66.7～71.5 mL/kg、ADAMTS13 タンパク質（抗原）で 90.8～96.7 mL/kg であった。上記試験で得られた V_{ss} は低値であることから、TAK-755 の大部分は、血液以外の諸器官・組織に分布することなく循環血中に留まると推測される。TAK-755 の大部分が循環血中に留まる可能性は、ラット及びカニクイザルを用いた毒性試験からも示

唆されている。すなわち、ラットを用いた IV 投与毒性試験では、TAK-755 を最高用量 800 U/kg Q3D で 28 日間反復投与（4.2.3.2-2）及び最高用量 400 U/kg Q3D で 26 週間反復投与（4.2.3.2-5）によっても、諸器官・組織に異常所見は認められなかった。また、カニクイザルを用いた IV 投与毒性試験でも、TAK-755 を漸増後に最高用量 1,790 U/kg で単回投与及び最高用量 800 U/kg QW で 4 週間反復投与（4.2.3.1-1）、並びに最高用量 400 U/kg QW で 4 週間反復投与（4.2.3.2-7）したときにも、同様に諸器官・組織に異常所見は観察されなかった。このことから、複数の試験条件下でラット又はカニクイザルに TAK-755 を最高用量で投与したとき、毒性変化を引き起こすような TAK-755 の諸器官・組織への分布は認められないと考えられる。さらに、ヒトについても、TAK-755 の母集団薬物動態解析の結果、TAK-755 の分布容積は 6.40 L と算出され、これは体重が 68.7 kg の被験者の血液量（0.075 L/kg）と同等であった（5.3.3.5-1）。それに加えて、諸器官・組織での有害作用に着目した副作用情報から安全性プロファイルに特段の懸念はないと考えられ、非臨床試験成績と併せ、TAK-755 の生体内分布は限定的であると考える。以上から、TAK-755 は循環血中に留まると考えられ、安全性所見のエビデンス又はその他の懸念がないことから、追加の分布評価は実施しなかった。

2.6.4.4.1 ラットを用いた胎盤通過試験

：**添付資料番号 4.2.3.5.1-1（参考）**

交配後の雌 SD ラット（6 匹／群）に TAK-755 を GD 21 に単回 IV 投与したときの TAK-755 の胎盤通過を評価した（GLP 非適用）（2.6.5.7、2.6.7.11、4.2.3.5.1-1）。TAK-755 を 0（製剤緩衝液、溶媒対照）又は 3,200 U/kg〔すなわち、臨床予定用量（40 IU/kg）の 80 倍〕で投与し、投与後 30 分に胎盤通過を評価した。投与の忍容性は良好であり、TAK-755 に関連した有害な一般状態の変化及び剖検所見は認められなかった。

ADAMTS13 タンパク質（抗原）は、対照群の母動物及び胎児の血清中では検出されなかった（0.0031 µg/mL 未満）。TAK-755 を 3,200 U/kg の用量で単回投与したとき、投与後 30 分の血清中 ADAMTS13 タンパク質（抗原）濃度は、母動物で 19.62～37.09 µg/mL、胎児で 0.01～0.12 µg/mL であり、母体の血清中 ADAMTS13 タンパク質（抗原）濃度に対する胎児の血清中 ADAMTS13 タンパク質（抗原）濃度は最高で 0.6%であった。

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

2.6.4.4 参照。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.4 参照。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

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

ADAMTS13 KO マウス、SD ラット、カニクイザル及び Göttingen ミニブタに TAK-755 を単回 IV 投与したとき並びに Göttingen ミニブタに TAK-755 を単回 SC 投与したときの TAK-755 の PK プロファイルを評価した。また、SD ラット、NZW ウサギ及びカニクイザルに TAK-755 を反復 IV 投与した反復投与毒性試験並びにラットを用いた生殖発生毒性試験で TAK-755 の TK プロファイルを評価した。

TAK-755 を同程度の用量で IV 投与したときの TAK-755 の曝露量（AUC）は、ラット、ミニブタ及びサルで同程度であった。In vivo 回収率はサルでラット及びミニブタよりも高かったが、平均滞留時間（MRT）、C_{max}、CL、V_{ss}、$t_{1/2z}$ 及び増分回収率は、個体間変動を考慮すると、ラットとサルで同程度の範囲内であった。MRT 及び V_{ss} はミニブタでサル及びラットよりも高値であり、$t_{1/2z}$ はミニブタでラット及びサルよりも約 2 倍長かった。C_{max} 及び CL はミニブタとラット及びサルで同程度であった。ラットを用いた胎盤通過試験において、交配後の雌 SD ラットに TAK-755 を GD 21 に単回 IV 投与したとき、胎児の血清中に検出された ADAMTS13 タンパク質（抗原）濃度は母動物の 1%未満であった。早産児、新生児及び母動物の ADAMTS13 タンパク質（抗原）濃度は同程度であることから、ADAMTS13 タンパク質（抗原）の母動物から胎児へのごく少量の移行は生物学的に重要ではないと考えられた[3][4]。ミニブタに TAK-755 を SC 投与したときの IV 投与したときに対するバイオアベイラビリティは、ADAMTS13 タンパク質（抗原）及び ADAMTS13 活性でそれぞれ 65.9%及び 69.1%であった。

ADAMTS13 KO マウスでは、他の動物種と比較して AUC は低く、CL 及び V_{ss} は高値であったことから、ADAMTS13 KO 動物種では TAK-755 の消費量が増加することが示唆された。

TAK-755 の反復投与試験の投与レジメンは、QD 投与、Q3D 投与及び QW 投与を含む、臨床での予防治療で適用予定の複数の投与レジメンをカバーした。全体的に、TAK-755 の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量の増加に伴って増加し、反復投与による蓄積は 2 倍未満であり、TAK-755 の全身曝露量に性差は認められなかった。ラットを用いた一部の試験では結合 ADA 及び中和 ADA が認められたが、結合 ADA 及び中和 ADA の発現は TAK-755 の曝露量に影響を及ぼさないと結論付けた。しかし、ウサギ及びサルでは結合 ADA 及び中和 ADA が認められ、反復投与後の TAK-755 の曝露量に影響を及ぼした。

全体的に、TAK-755 の非臨床試験から、cTTP 患者における TAK-755 の使用を裏付ける許容可能な PK プロファイルが示された。

2.6.4.10 参考文献一覧

[1] Gao W, Anderson PJ, Sadler JE. Extensive contacts between ADAMTS13 exosites and von Willebrand factor domain A2 contribute to substrate specificity. Blood. 2008;112(5):1713-9.

[2] Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRETS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. Br J Haematol. 2005;129(1):93-100.（添付なし）

[3] Rieger M, Ferrari S, Kremer Hovinga JA, Konetschny C, Herzog A, Koller L, et al. Relation between ADAMTS13 activity and ADAMTS13 antigen levels in healthy donors and patients with thrombotic microangiopathies (TMA). Thromb Haemost. 2006;95(2):212-20.

[4] Strauss T, Elisha N, Ravid B, Rosenberg N, Lubetsky A, Levy-Mendelovich S, et al. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full term neonates. Blood Cells Mol Dis. 2017;67:14-7.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.2.1 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.2.2 分析方法及びバリデーション試験（抗薬物抗体） 4
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 5
2.6.5.3.1 薬物動態試験：単回投与後の吸収（活性） 5
2.6.5.3.2 薬物動態試験：単回投与後の吸収（抗原） 7
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 9
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 9
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 9
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 10
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 11
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 11
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 11
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 11
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 11
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 11
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 11
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 11
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 11

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

Test Article: TAK-755

Type of Study	Test System	Method of Administration	GLP	Testing Facility	Report	添付資料番号	区分
Absorption							
Single dose	ADAMTS13 KO mouse	IV	Yes	[redacted]	PV2521007 [a]	4.2.2.2-1	評価
Single dose	Sprague Dawley rat	IV	Yes		PV2531005 [a]	4.2.2.2-2	評価
Single (escalating) dose	Cynomolgus monkey	IV	Yes		8234215 [a]	4.2.3.1-1	評価
Single dose	Göttingen minipig	IV, SC	No		WH0411	4.2.2.2-3	参考
Single dose	Göttingen minipig	IV, SC	No		WH0811	4.2.2.2-4	参考
Distribution							
Placental transfer feasibility	Sprague Dawley rat	IV	No	[redacted]	495388 [b]	4.2.3.5.1-1	参考
Metabolism							
None							
Excretion							
None							
Pharmacokinetics Drug-Drug Interactions							
None							
Others							
None							

Additional Information:

ADAMTS13: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; GLP: Good Laboratory Practice; IV: intravenous(ly); KO: knock-out; SC: subcutaneous(ly).

[a] Study was GLP compliant.

[b] 4.2.3.5.1-1 is a reproductive toxicity and placental transfer feasibility study.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 分析方法及びバリデーション試験

Test Article: TAK-755

Species	Matrix	Method	Analyte	Sample Volume (µL)	Linear Range (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	Intra Day Accuracy	Intra Day Precision	Report	添付資料番号	区分
ADAMTS13 KO mouse	Plasma	ELISA	ADAMTS13	20	[redacted] to [redacted]	6.25	88.2% to 97.6%	3.4% to 5.1%	8217985	4.2.2.1-3	評価
Sprague Dawley rat	Plasma	ELISA	ADAMTS13	40	[redacted] to [redacted]	2.50	95.4% to 120.4%	3.2% to 4.9%	8217984	4.2.2.1-4	評価
Rat	Plasma	FRETS-VWF73	ADAMTS13 activity	100	[redacted] to [redacted] IU/mL	0.1 IU/mL	104.9 to 111.3%	1.1 to 4.6%	S01-102-02-VR	4.2.2.1-2	参考
Cynomolgus monkey	Plasma	ELISA	ADAMTS13	10	[redacted] to [redacted] [a]	250.00 [b]	82.0% to 90.4% [c]	3.5% to 11.3% [c]	8215236	4.2.2.1-5	評価
ADAMTS13 KO mouse, rat, and cynomolgus monkey	Plasma	FRETS-VWF73	ADAMTS13 activity	NA	[redacted] to [redacted] U/mL	0.050 U/mL[d]	NA	NA	OR-13-00589	4.2.2.1-1	参考

Additional Information:

ADAMTS13: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; FRETS: fluorescence resonance energy transfer substrate; KO: knock-out; LLOQ: lower limit of quantitation; NA: not applicable; VWF73: von Willebrand factor peptide substrate composed of 73 amino acid residues.

[a] Calibration standards prepared in buffer due to presence of endogenous analyte.

[b] Measured in matrix.

[c] Matrix blank corrected.

[d] Includes minimum dilution factor of 1:10.

2.6.5.2.2 分析方法及びバリデーション試験（抗薬物抗体）

Test Article: TAK-755

Species	Matrix	Method	Analyte	LLOQ (BU/mL)	Drug Tolerance (µg/mL)	Cut Point (OD)	Report	添付資料番号	区分
Rat	Plasma	ELISA	ADAMTS13 binding ADA	NA	12.5	0.300	[redacted]-20[redacted]-A-[redacted]-[redacted]	4.2.2.1-6	参考
Rat	Plasma	ELISA	ADAMTS13 binding ADA	NA	NA	0.300	IMM-VR-04411	4.2.2.1-7	参考
Sprague Dawley rat	Plasma	ELISA	ADAMTS13 binding ADA	NA	28	0.300	MV0091615	4.2.2.1-8	評価
Sprague Dawley rat	Plasma	Modified Bethesda method	ADAMTS13 neutralizing ADA	0.7	NA	NA	S01-103-02-VR	4.2.2.1-10	参考
Rat, New Zealand White rabbits [a], cynomolgus monkey	Plasma	Bethesda-like assay	ADAMTS13 neutralizing ADA	0.4	NA	NA	OR-13-00588-01-VB.01	4.2.2.1-11	参考
Monkey	Plasma	ELISA	ADAMTS13 binding ADA	NA	NA	0.300	IMM-VR-04010	4.2.2.1-9	参考
Cynomolgus monkey	Plasma	ELISA	CHO protein binding ADA	NA	NA	0.300	IMM-VR-02110	4.2.2.1-12	参考

Additional Information:

ADA: antidrug antibodies; ADAMTS13: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; CHO: Chinese hamster ovary; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ: lower limit of quantitation; NA: not applicable; OD: optical density.

[a] Plasma samples from the exploratory study in New Zealand White rabbits (4.2.3.2-6) were evaluated in accordance with the assay and sample validity criteria outlined in 4.2.2.1-11.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 薬物動態試験：単回投与後の吸収（活性）

Test Article: TAK-755

Report	PV2521007			PV2531005			8234215		WH0411		WH0811	
添付資料番号	4.2.2.2-1			4.2.2.2-2			4.2.3.1-1		4.2.2.2-3		4.2.2.2-4	
Species	ADAMTS13 KO Mouse			Sprague Dawley Rat			Cynomolgus Monkey		Göttingen Minipig		Göttingen Minipig	
Sex (M/F)/ Number of Animals:	M/5/group, F/5/group			M/5/group, F/5/group			M/4, F/4		M/4/group		M/3 (IV); M/5 (SC)	
Feeding Condition:	Standard chow for rodents and water; ad libitum			Standard chow for rodents and water; ad libitum			Pellet diet for primates, twice daily; supplemented by fresh fruit and bread		Complete food for minipigs (unfasted); water (ad libitum)		Complete food for minipigs (unfasted); water (ad libitum)	
Vehicle/ Formulation:	Sucrose, mannitol, calcium, sodium, chloride, histidine, polysorbate 80			Sucrose, mannitol, calcium, sodium, chloride, histidine, polysorbate 80			Sucrose, mannitol, calcium, sodium, chloride, histidine, polysorbate 80		Sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80 (pH 7.0)		Sucrose, mannitol, calcium, sodium, chloride, histidine, polysorbate 80	
Method of Administration:	IV			IV			IV		IV	SC	IV	SC
Dose (U/kg):	40	80	200	80	200	400	200 (Day 1) [a]	1790 (Day 15)	200	1000	200	200
Actual Dose (U/kg):	41.41-44.27	79.64-85.59	229.41-266.98	75.19	182.66	338.94	185.34	1630.60	199.78	1071.77	190.21	190.21
Sample:	Plasma			Plasma			Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	ADAMTS13 Activity			ADAMTS13 Activity			ADAMTS13 Activity		ADAMTS13 Activity		ADAMTS13 Activity	
Assay:	FRETS-VWF73			FRETS-VWF73			FRETS-VWF73		FRETS-VWF73		FRETS-VWF73	
PK Parameters: [b]												
t_{max} (h)	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	24	0.083	30
C_{max} (U/mL)	0.478	1.025	2.44	1.447	3.738	7.114	4.172	32.980	2.766	3.671	2.902	0.618
Actual AUC_{last} (h*U/mL)	4.207 [c]	10.317 [c]	27.249 [c]	24.51 [c]	70.14 [c]	155.23 [c]	69.87 [c]	653.87 [c]	NA	NA	68.25	47.16
Actual AUC_{∞} (h*U/mL)	5.156 [c]	11.878 [c]	32.449 [c]	25.87 [c]	77.63 [c]	170.15 [c]	82.29 [c]	825.08 [c]	NA [d]	NA [d]	87.99	81.63
Dose-adjusted AUC_{last} (h*U/mL/U/kg)	0.09821	0.12488	0.10979	0.326	0.384	0.458	0.377	0.401	0.306	0.198	NA	NA
Dose-adjusted AUC_{∞} (h*U/mL/U/kg)	0.12036	0.14377	0.13074	0.344	0.425	0.502	0.444	0.506	NA [d]	NA [d]	NA	NA

2.6.5.3.1 薬物動態試験：単回投与後の吸収（活性）（続き）

Test Article: TAK-755

Report	PV2521007			PV2531005			8234215		WH0411		WH0811	
添付資料番号	4.2.2.2-1			4.2.2.2-2			4.2.3.1-1		4.2.2.2-3		4.2.2.2-4	
Species	ADAMTS13 KO Mouse			Sprague Dawley Rat			Cynomolgus Monkey		Göttingen Minipig		Göttingen Minipig	
MRT (h)	13.6	19.4	21.1	22.8	30.8	29.9	29.6	36.2	NA [d]	NA [d]	64.08	104.2 [e]
$t_{1/2}$ (h)	10.0	15.9	17.3	16.7	25.6	24.0	24.6	27.9	6.1 [f]	149.6 [f]	46.96	56.76
IVR (%)	56.3	62.8	51.9	60.2	64.1	65.7	90.0	80.9	55.8	13.8	61.02	13.00
IR (U/mL/U/kg)	0.01155	0.01287	0.01064	0.019	0.020	0.021	0.023	0.020	0.014	0.003	NA	NA
CL (mL/h/kg)	8.3	7.0	7.6	2.9	2.4	2.0	2.3	2.0	NA [d]	NA [d]	2.162	1.610 [g]
V_{ss} (mL/kg)	113.1	134.9	161.4	66.3	72.6	59.6	66.7	71.5	NA [d]	NA [d]	138.5	NA

Additional Information:

ADAMTS13: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; AUC: area under the concentration-time curve; AUC_{∞}: area under the concentration-time curve from time 0 to infinity,; AUC_{last}: area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CL: total clearance after intravenous administration, calculated using AUC_{∞}; C_{max}: maximum observed concentration; F: female(s); FRETS: fluorescence resonance energy transfer substrate; IR: incremental recovery; IV: intravenous(ly); IVR: in vivo recovery; KO: knock-out; M: male(s); MRT: mean residence time; MTT: mean transit time; NA: not applicable; PK: pharmacokinetic(s); rADAMTS13: recombinant a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; SC: subcutaneous(ly); $t_{1/2}$: half-life; t_{max}: time of first occurrence of C_{max}; V_{ss}: volume of distribution at steady state after intravenous administration; VWF73: von Willebrand factor peptide substrate composed of 73 amino acid residues.

[a] TAK-755 was administered at 200 U/kg on Day 1, followed by a 14-day washout before administering 1790 U/kg on Day 15.

[b] PK parameters are presented as means, except for t_{max} values, which are presented as medians.

[c] Actual AUCs were approximated posthoc by multiplying the mean of the actual doses with the dose-adjusted AUCs.

[d] Since the plasma level of rADAMTS13 did not decline sufficiently during the observation period, the estimation of the terminal and initial half-lives and their dependent parameters has to be viewed with caution, may not be reliable, and are therefore not reported.

[e] MTT determined after SC administration.

[f] Value is initial, not terminal, half-life.

[g] Calculated assuming a bioavailability of 69.1% based on AUC_{last}.

2.6.5.3.2 薬物動態試験：単回投与後の吸収（抗原）

Test Article: TAK-755

Report	PV2521007			PV2531005			8234215		WH0411		WH0811	
添付資料番号	4.2.2.2-1			4.2.2.2-2			4.2.3.1-1		4.2.2.2-3		4.2.2.2-4	
Species	ADAMTS13 KO Mouse			Sprague Dawley Rat			Cynomolgus Monkey		Göttingen Minipig		Göttingen Minipig	
Sex (M/F)/ Number of Animals:	M/5/group, F/5/group			M/5/group, F/5/group			M/4, F/4		M/4/group		M/3 (IV); M/5 (SC)	
Feeding Condition:	Standard chow for rodents and water; ad libitum			Standard chow for rodents and water; ad libitum			Pellet diet for primates, twice daily; supplemented by fresh fruit and bread		Complete food for minipigs (unfasted); water (ad libitum)		Complete food for minipigs (unfasted); water (ad libitum)	
Vehicle/ Formulation:	Sucrose, mannitol, calcium, sodium, chloride, histidine, polysorbate 80			Sucrose, mannitol, calcium, sodium, chloride, histidine, polysorbate 80			Sucrose, mannitol, calcium, sodium, chloride, histidine, polysorbate 80		Sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80 (pH 7.0)		Sucrose, mannitol, calcium, sodium, chloride, histidine, polysorbate 80	
Method of Administration:	IV			IV			IV		IV	SC	IV	SC
Dose (U/kg):	40	80	200	80	200	400	200 (Day 1) [a]	1790 (Day 15)	200	1000	200	200
Actual Dose (U/kg):	18.96-23.32	40.12-40.88	110.16-122.68	45.04	112.96	239.43	139.62	1257.04	96.05	515.30	154.46	154.46
Sample:	Plasma			Plasma			Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	ADAMTS13 Protein (Antigen)			ADAMTS13 Protein (Antigen)			ADAMTS13 Protein (Antigen)		ADAMTS13 Protein (Antigen)		ADAMTS13 Protein (Antigen)	
Assay:	ELISA			ELISA			ELISA		ELISA		ELISA	
PK Parameters: [b]												
t_{max} (h)	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	28	0.083	30
C_{max} (µg/mL)	0.245	0.484	1.153	0.822	1.757	4.108	2.579	23.424	1.890	2.214	1.762	0.369
Actual AUC_{last} (h*µg/mL)	2.558 [c]	4.343 [c]	12.133 [c]	13.56 [c]	32.19 [c]	67.76 [c]	38.95 [c]	370.83 [c]	NA	NA	39.81	26.23
Actual AUC_{∞} (h*µg/mL)	2.944 [c]	4.976 [c]	14.825 [c]	14.73 [c]	35.24 [c]	73.98 [c]	49.98 [c]	460.08 [c]	NA [d]	NA [d]	51.26	35.74

2.6.5.3.2 薬物動態試験：単回投与後の吸収（抗原）（続き）

Test Article: TAK-755

Report	PV2521007			PV2531005			8234215		WH0411		WH0811	
添付資料番号	4.2.2.2-1			4.2.2.2-2			4.2.3.1-1		4.2.2.2-3		4.2.2.2-4	
Species	ADAMTS13 KO Mouse			Sprague Dawley Rat			Cynomolgus Monkey		Göttingen Minipig		Göttingen Minipig	
Dose-adjusted AUC_{last} (h*µg/mL/µg/kg)	0.12100	0.10723	0.10422	0.301	0.285	0.283	0.279	0.295	0.373	0.243	NA	NA
Dose-adjusted AUC_{∞} (h*µg/mL/µg/kg)	0.13925	0.12286	0.12734	0.327	0.312	0.309	0.358	0.366	NA [d]	NA [d]	NA	NA
MRT (h)	19.0	18.9	22.7	28.3	29.7	29.1	34.6	33.2	NA [d]	NA [d]	66.26	77.52 [e]
$t_{1/2}$ (h)	15.4	16.1	20.2	23.5	24.0	23.9	27.4	24.6	31.2	105.0	48.83	41.25
IVR (%)	63.2	58.9	51.1	57.1	48.7	53.7	73.9	74.5	79.3	17.3	45.64	9.563
IR (µg/mL/µg/kg)	0.01295	0.01207	0.01046	0.018	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.004	NA	NA
CL (mL/h/kg)	7.2	8.1	7.9	3.1	3.2	3.2	2.8	2.7	NA [d]	NA [d]	3.013	2.848 [f]
V_{ss} (mL/kg)	136.3	154.1	178.3	86.4	95.0	93.9	96.7	90.8	NA [d]	NA [d]	199.6	NA

ADAMTS13: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; AUC: area under the concentration-time curve; AUC_{∞}: area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}: area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; CL: total clearance after intravenous administration, calculated using AUC_{∞}; C_{max}: maximum observed concentration; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; F: female(s); IR: incremental recovery; IV: intravenous(ly); IVR: in vivo recovery; KO: knock-out; M: male(s); MRT: mean residence time; MTT: mean transit time; NA: not applicable; PK: pharmacokinetic(s); rADAMTS13: recombinant a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; SC: subcutaneous(ly); $t_{1/2}$: half-life; t_{max}: time of first occurrence of C_{max}; V_{ss}: volume of distribution at steady state after intravenous administration.

[a] TAK-755 was administered at 200 U/kg on Day 1, followed by a 14-day washout before administering 1790 U/kg on Day 15.

[b] PK parameters are presented as means, except for t_{max} values, which are presented as medians.

[c] Actual AUCs were approximated posthoc by multiplying the mean of the actual doses with the dose-adjusted AUCs.

[d] Since the plasma level of rADAMTS13 did not decline sufficiently during the observation period, the estimation of the terminal and initial half-lives and their dependent parameters has to be viewed with caution, may not be reliable, and are therefore not reported.

[e] MTT determined after SC administration.

[f] Calculated assuming a bioavailability of 65.9% based on AUC_{last}.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

該当する試験は実施していない。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当する試験は実施していない。

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

該当する試験は実施していない。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

Test Article: TAK-755
Report: 495388 [a]

Placental Transfer of TAK-755 in Rats — **Location in eCTD**: 4.2.3.5.1-1

Species: Sprague Dawley Rat
Gestation Day/Number of Animals: GD 21 /6F/group
Vehicle/Formulation: Sodium chloride, calcium chloride, histidine, sucrose, mannitol, polysorbate 80 (pH 7.0)
Method of Administration: IV
Dose (U/kg): 0, 3200
Analyte: ADAMTS13 protein (antigen)
Assay: ELISA

	ADAMTS13 Protein (Antigen) Concentration in Serum (µg/mL) (Individual data)			
Dose (U/kg)	**0**		**3200**	
GD 21 results – 30 min postdose	**Control Group - Adult**	**Control Group - Fetus**	**Treated Group - Adult**	**Treated Group - Fetus**
	<0.0031	<0.0031	24.2	0.027
	<0.0031	<0.0031	37.1	0.028
	<0.0031	<0.0031	25.8	0.121
	<0.0031	NA [b]	19.6	0.013
	<0.0031	<0.0031	22.5	0.010
	<0.0031	<0.0031	24.3	0.064

Additional Information:

ADAMTS13: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; F: female(s); GD: gestation day; IV: intravenous(ly); NA: not applicable.

[a] 4.2.3.5.1-1 is a single-dose placental transfer feasibility study with necropsy 30 minutes post-injection (see Tabulated Summary 2.6.7.11).

[b] Female not pregnant.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験は実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

該当する試験は実施していない。

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

該当する試験は実施していない。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当する試験は実施していない。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

該当する試験は実施していない。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

該当する試験は実施していない。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

該当する試験は実施していない。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。