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 5
2.6.4.2.1 カニクイザル血漿中クロバリマブ濃度の測定 6
2.6.4.2.2 カニクイザル血漿中抗薬物抗体の測定 6
2.6.4.2.3 カニクイザル血漿中総 C5 濃度の測定 6
2.6.4.2.4 カニクイザル血漿中遊離型 C5 濃度の測定 6
2.6.4.2.5 探索的な生体試料測定法 7
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.3.1 単回投与時の薬物動態 7
2.6.4.3.2 反復投与時の薬物動態 9
2.6.4.3.2.1 反復静脈内投与時の薬物動態 10
2.6.4.3.2.1.1 2 週間反復静脈内投与（カニクイザルを用いた 2 週間静脈内及び皮下投与毒性試験（用量設定試験）） 10
2.6.4.3.2.1.2 4 週間反復静脈内投与（カニクイザルを用いた 4 週間静脈内及び 21 週間皮下投与毒性試験） 11
2.6.4.3.2.1.3 26 週間反復静脈内投与（カニクイザルを用いた 26 週間皮下及び静脈内投与毒性試験） 12
2.6.4.3.2.2 反復皮下投与時の薬物動態 13
2.6.4.3.2.2.1 4 週間反復静脈内投与（カニクイザルを用いた 4 週間静脈内及び 21 週間皮下投与毒性試験） 13
2.6.4.3.2.2.2 26 週間反復皮下投与（カニクイザルを用いた 26 週間皮下及び静脈内投与毒性試験） 15
2.6.4.3.2.3 カニクイザルを用いた ePPND 試験における薬物動態評価 16
2.6.4.4 分布 18
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 18
2.6.4.6 排泄 18
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 18
2.6.4.7.1 低分子薬物との薬物相互作用 19
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 19
2.6.4.8.1 カニクイザルを用いた単回投与時の標的捕捉率と補体活性の評価 19
2.6.4.8.2 カニクイザルにおける反復投与時の標的捕捉率と補体活性の評価 20
2.6.4.9 考察及び結論 22
2.6.4.10 図表 22
2.6.4.11 参考文献 22

表一覧

表 2.6.4.3.1-1 カニクイザルに単回静脈内投与したときのクロバリマブの平均 PK パラメータ 7
表 2.6.4.3.1-2 カニクイザルに単回皮下投与したときのクロバリマブの平均 PK パラメータ 8
表 2.6.4.3.2-1 単回投与 PK 試験，反復投与毒性試験及び ePPND 試験における ADA 発現の概要 9
表 2.6.4.3.2.1.1-1 カニクイザルに隔週で2回反復静脈内投与したときのクロバリマブの TK パラメータ 11
表 2.6.4.3.2.1.2-1 カニクイザルに週1回，4週間反復静脈内投与したときのクロバリマブの TK パラメータ 12
表 2.6.4.3.2.1.3-1 カニクイザルにおける26週間静脈内投与したときの TK パラメータ 13
表 2.6.4.3.2.2.1-1 カニクイザルにおける100 mg/kg の用量で初回静脈内投与後，21週間週1回皮下投与したときの TK パラメータ 14
表 2.6.4.3.2.2.1-2 カニクイザルにおける100 mg/kg の用量で初回静脈内投与後，21週間週1回皮下投与したときのトラフ時における血漿中クロバリマブ濃度 14
表 2.6.4.3.2.2.2-1 カニクイザルに100 mg/kg の用量で初回静脈内投与後，26週間反復皮下投与したときの TK パラメータ 16
表 2.6.4.3.2.3-1 100 mg/kg の用量で初回静脈内投与後，妊娠27日目から約160日目まで週1回妊娠カニクイザルに皮下投与したときの TK パラメータ 17
表 2.6.4.3.2.3-2 カニクイザルにクロバリマブを100 mg/kg の用量で初回静脈内投与後，妊娠27日から160日まで週1回皮下投与したときの出生後28日目の母動物及び出生児の血漿中クロバリマブ濃度 18

図一覧

図 2.6.4.3.1-1 カニクイザルにおけるクロバリマブ単回静脈内及び皮下投与後の血漿中濃度推移 8
図 2.6.4.8.1-1 雄カニクイザルにおける単回静脈内投与後の平均総 C5濃度，遊離型 C5濃度及び補体活性 19
図 2.6.4.8.2-1 カニクイザルを用いた4週間反復静脈内投与/5カ月間反復皮下投与毒性試験における平均総 C5濃度及び遊離型 C5濃度 20
図 2.6.4.8.2-2 カニクイザルを用いた反復静脈内投与後の回復期間における平均総 C5濃度及び遊離型 C5濃度 22

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}7d}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 7 days	投与後 7 日までの AUC
$AUC_{0\text{-}14d}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 14 days	投与後 14 日までの AUC
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後無限大時間まで外挿した AUC
C_0	initial plasma concentration at time 0 calculated by extrapolation	外挿より算出した時間 0 における初期血漿中濃度
C5	complement component 5	補体第 5 成分
CL	total clearance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{trough}	trough plasma concentration	トラフ時における血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
ECLIA	electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ePPND	enhanced pre- and postnatal development	拡充型出生前及び出生後の発生
F	bioavailability	生物学的利用率
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
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
IgG	immunoglobin G	免疫グロブリン G
IV	intravenous	静脈内
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出せず
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
SC	subcutaneous	皮下

略語	英名	和名
SMART-Ig	Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology Immunoglobulin	Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology Immunoglobulin
$t_{1/2}$	half-life	半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

クロバリマブ（遺伝子組換え）（以降，本薬又はクロバリマブ）の薬物動態（PK）を評価するため，血漿中補体第5成分（C5）濃度がヒト[1)]と同程度であり交差反応性を示すカニクイザルを用いて単回及び反復投与試験を実施した。投与経路は，臨床投与経路である静脈内投与及び皮下投与とした。

PK 評価は本薬の血漿中濃度及び抗薬物抗体（ADA）の発現率に基づいて実施した。標的捕捉率（target engagement）は，血漿中の総 C5濃度測定法（本薬に結合した C5と結合していない C5の総和を測定），遊離型 C5濃度測定法（本薬に結合していない C5を測定）を用い，同時に補体活性機能を評価するニワトリ赤血球溶血試験を実施し間接的に評価した。

雄カニクイザルに本薬を0.8，4及び20 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，血漿中濃度推移は二相性を示し，薬物クリアランス（CL）は2.66～2.86 mL/day/kg，半減期（$t_{1/2}$）は約12～20日であった。定常状態分布容積（V_{ss}）は69.5～71.8 mL/kg であり，サル血漿容量[2)]を上回り一部は組織に分布していることが示唆された。雄カニクイザルに本薬を4 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は1～3日で吸収は緩やかであり，生物学的利用率（F）は69.1%（4 mg/kg 投与時）であった。

本薬の反復投与後のトキシコキネティクス（TK）は，カニクイザルの反復静脈内及び反復皮下投与毒性試験として実施した3試験で評価した（静脈内投与：最高用量160 mg/kg/週，皮下投与：最高用量40 mg/kg/週）。また，カニクイザルにおける拡張型出生前及び出生後の発生毒性試験（ePPND，皮下投与：最高用量100 mg/kg/週）における TK ついても評価した。

雌雄カニクイザルの4週間反復静脈内投与（用量：10，40及び160 mg/kg，週1回投与）試験における，本薬の初期血漿中濃度（C_0）及び血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）は，概ね用量比例的に増加した。21週間反復皮下投与試験（用量：40 mg/kg，週1回投与）では，投与回数を重ねるごとに最高血漿中濃度（C_{max}）及び AUC は増加し投与11回目までにほぼ定常状態に到達した。いずれの TK パラメータにも明らかな性差は認められなかった。ePPND 試験においては，出生児の血漿中に本薬が検出されたことから本薬の妊娠動物における胎盤通過性が確認された。

雄カニクイザルに本薬を単回静脈内（用量：0.8，4及び20 mg/kg）及び単回皮下投与（用量：4 mg/kg）を実施し PK/薬力学（PD）評価を実施した。血漿中総 C5濃度，遊離型 C5濃度の測定及び投与動物の血漿試料を用いたニワトリ赤血球溶血試験において補体活性評価を行った。補体活性をベースライン値の約20%以下に完全に阻害した期間は，4及び20 mg/kg の単回投与で14日間から35日間まで用量依存的に延長し，本薬の血漿中濃度の低下により，補体活性が回復した。

カニクイザルにおける本薬の PK 評価は，曝露量が ADA の影響を受けなかった個体の結果に基づいている。ADA は大部分の動物で認められ，CL の上昇及び補体活性阻害の消失が生じた例が認められた。カニクイザルで認められた免疫原性はヒトにおける免疫原性を予測するものではない[3)]。

カニクイザルにおける本薬の PK は，採用した SMART-Ig（Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology-Immunoglobulin：すなわち，pH 依存的に抗原と結合し抗原抗体複合体が内在化した後，抗体のみの効率的なリサイクリングを可能とする技術）の特性と一致した[4)]。結果として，本薬の分子数と比較して抗原の分子数が過剰となる低用量においても顕著な抗原依存的な消失は認められなかった。更に，胎児性 Fc 受容体（FcRn）に対する酸性条件下での親和性を高めたことにより，典型的な免疫グロブリン G（IgG）製剤と比較して，本薬の CL は低い傾向を示した[5)]。

2.6.4.2 分析法

カニクイザルにおける本薬の血漿中濃度，総 C5濃度，遊離型 C5濃度及び ADA の検出はリガンド結合法によって測定した。試験の必要性に応じて測定法は探索的な方法，部分バリデートさ

れた方法，若しくはフルバリデートされた方法を用いた。バリデーション試験における真度，精度，選択性，特異性，安定性の基準に関しては国際的な生体試料中薬物濃度分析法のガイドラインに沿って設定した。

2.6.4.2.1 カニクイザル血漿中クロバリマブ濃度の測定

（資料番号 4.2.2.1-1）

本薬のカニクイザル血漿中濃度は，酵素免疫測定法（ELISA）で測定した。本 ELISA は本薬[redacted]定量範囲は0.05～3.2 µg/mL であった。日内及び日間再現性の真度はそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であり，精度はそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であった（表2.6.5.2-1）。

2.6.4.2.2 カニクイザル血漿中抗薬物抗体の測定

（資料番号 4.2.2.1-2）

カニクイザル血漿中の ADA は，電気化学発光免疫測定法（ECLIA）によるスクリーニング試験及び確認試験で ADA の有無（陽性・陰性）を判定後，ADA 陽性試料については力価を測定した。

ADA を[redacted]標識した本薬及び[redacted]標識した本薬と反応させ，ADA の濃度に応じて形成される免疫複合体を[redacted]で捕捉する ECLIA にて測定した。[redacted]を用いた。測定系の適切な感度を確認するため低濃度の陽性対照の濃度は[redacted]µg/mL に設定した。[redacted]ADA 陽性試料が本薬に特異的な反応性を持つか否かを確認した。

スクリーニング試験における最小希釈倍率は[redacted]倍であり，陽性対照（低濃度[redacted] µg/mL 及び高濃度[redacted] µg/mL）の日内及び日間再現性の精度はそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であった（表2.6.5.2-1）。

ePPND 試験において，ADA 測定法はフルバリデートされた方法を機器変更に関する事項を部分的にバリデートした ECLIA 法で評価した。

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適合の4週間反復静脈内投与及び5カ月間反復皮下投与 GLP 試験，並びに26週間反復投与 GLP 試験においては，ADA を検出する方法として高い薬物寛容性を有する探索的な免疫複合体法も用いて実施した。

2.6.4.2.3 カニクイザル血漿中総 C5濃度の測定

（資料番号4.2.2.1-3）

カニクイザル血漿中総 C5濃度は，ELISA を用いて測定した。血漿中総 C5は[redacted]を用いることで血漿中総 C5濃度を測定した。定量範囲は6.25～400 µg/mL であった。日内及び日間再現性の真度はそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であり精度はそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であった（表2.6.5.2-1）。

2.6.4.2.4 カニクイザル血漿中遊離型 C5濃度の測定

（資料番号4.2.2.1-4）

カニクイザル血漿中遊離型 C5濃度は，ECLIA にて測定した。[redacted]定量範囲は0.039～160 µg/mL であった。日内及び日間再現性の真度は，それぞれ[redacted]%及び[redacted]

-[redacted]%であり精度は，それぞれ[redacted]～[redacted]%及び[redacted]～[redacted]%であった（表2.6.5.2-1）。

2.6.4.2.5 探索的な生体試料測定法

カニクイザル2週間用量設定反復投与毒性試験における血漿中本薬濃度測定法，ADA 測定法，総 C5濃度測定法及び遊離型 C5濃度測定法は探索的な方法を用いた。血漿中本薬濃度は ELISA 法を用い測定し，ADA は ECLIA 及び免疫複合体法を用いて測定した。総 C5濃度及び遊離型 C5濃度は ELISA 及び ECLIA で測定した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与時の薬物動態

（資料番号4.2.2.2-1）

カニクイザルに本薬を0.8，4及び20 mg/kg の用量で急速静脈内投与又は4 mg/kg の用量で皮下投与をしたときの PK を評価した。投与14日目までに16例中6例で ADA が検出された。最終採血日である投与84日目には，大半の個体（16例中15例）が ADA 陽性と判定された。ADA の産生により，多くの個体で薬物 CL の上昇とその後の補体活性阻害の消失につながった。ADA 陰性の個体及び ADA による PK への影響が確認されなかった個体（16例中6例）における，PK パラメータの平均値を算出した。急速静脈内投与後の AUC は0.8 mg/kg 投与時の305 μg•day/mL から20 mg/kg 投与時の7040 μg•day/mL まで用量に比例して増加した（表 2.6.4.3.1-1）。静脈内投与後又は皮下投与後の平均本薬血漿中濃度時間推移を図 2.6.4.3.1-1に示す。0.8及び20 mg/kg の用量で単回静脈内投与をしたとき，CL は2.66～2.86 mL/kg/day と低値であり，$t_{1/2}$は約12～20日であった。4 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき，本薬の F は69.1%となり，T_{max} は投与後1～3日であった。分布容積は血漿容量[2)]を上回り一部は組織に分布していることが示唆された（表 2.6.4.3.1-1，表 2.6.4.3.1-2）。

本薬はカニクイザルにおいて免疫原性を示し ADA の発現が認められた。本薬はヒト化抗ヒト C5抗体であり，カニクイザルにおける免疫原性がヒトにおける潜在的な免疫原性を予測するものではないと考えられる。

本薬を0.8 mg/kg の用量で静脈内投与した後の血漿中濃度は21.5 μg/mL を超えず，この用量では血漿中の遊離型 C5の分子数が本薬の分子数と比較して過剰な条件であると考えられる。しかしながら，0.8 mg/kg の用量で静脈内投与したときの本薬の CL は高用量で投与した後の CL とほぼ同等であることから抗原依存的な薬物の消失の寄与は大きくないことが示唆された。

表 2.6.4.3.1-1 カニクイザルに単回静脈内投与したときのクロバリマブの平均 PK パラメータ

用量 (mg/kg)	C_0 (μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)	AUC_{inf} (μg•day/mL)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
0.8	19.1	19.9	305	2.66	71.8
4	NC	NC	NC	NC	NC
20	457	12.0	7040	2.86	69.5

ADA = 抗薬物抗体，AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{inf} = 投与後無限大時間まで外挿した AUC，CL = クリアランス，C_0 = 外挿より算出した時間0における初期血漿中濃度，NC = 算出せず，$t_{1/2}$ = 半減期，V_{ss} = 定常状態分布容積

各 PK パラメータは，ADA による PK への影響が認められなかった個体又は ADA 陰性の個体の測定結果から算出した（n = 2）。

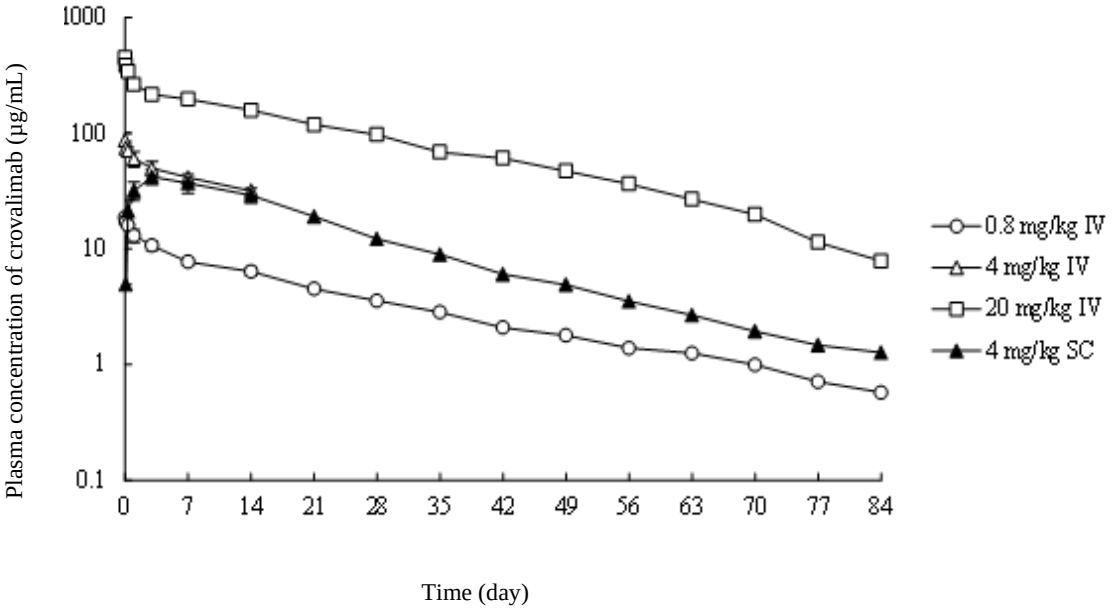
[4.2.2.2-1 Table 3-2改変]

表 2.6.4.3.1-2　カニクイザルに単回皮下投与したときのクロバリマブの平均 PK パラメータ

用量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	AUC_{inf} (μg•day/mL)	CL/F (mL/day/kg)	F (%)
4	41.9	2	15.0	1010	4.15	69.1

ADA = 抗薬物抗体，AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{inf} = 投与後無限大時間まで外挿した AUC，CL = クリアランス，C_{max} = 最高血漿中濃度，F = 生物学的利用率，$t_{1/2}$ = 半減期，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
各 PK パラメータは， ADA による PK への影響が認められなかった個体又は ADA 陰性の個体の測定結果から算出した（n = 2）。
[4.2.2.2-1 Table 3-2改変]

図 2.6.4.3.1-1　カニクイザルにおけるクロバリマブ単回静脈内及び皮下投与後の血漿中濃度推移



各時点はクロバリマブの曝露に ADA の影響が認められなかった個体又は ADA 陰性の個体の平均値±標準偏差を示す (0.8 mg/kg IV: n = 2-4, 4 mg/kg IV: n = 2 or 4, 20 mg/kg IV: n = 2 or 4, 4 mg/kg SC: n = 2-4)。
IV=静脈内，SC=皮下
[4.2.2.2-1 Figure 2-1改変]

2.6.4.3.2 反復投与時の薬物動態

各試験と ADA 発現の概要を表 2.6.4.3.2-1に示す。

表 2.6.4.3.2-1 単回投与 PK 試験，反復投与毒性試験及び ePPND 試験における ADA 発現の概要

試験	用量 (mg/kg)	投与法	ADA 発現率	評価
単回投与 PK 試験	0.8	IV，単回	3/4	2/4 例曝露低下
	4	IV，単回	4/4	全例曝露低下
	20	IV，単回	4/4	2/4 例で曝露低下
	4	SC，単回	4/4	2/4 例で曝露低下
2 週間用量設定毒性試験	4	IV，隔週	4/4	全例曝露低下
	100	IV，隔週	4/4	全例曝露低下
	4	SC，週 1 回	2/2	未評価
	40	SC，週 1 回	2/2	未評価
4 週間静脈内/5 カ月間反復皮下投与毒性試験	10	IV，週 1 回 (計 5 回投与)	5/12[a], 5/6[b]	少数例で曝露低下
	40	IV，週 1 回 (計 5 回投与)	2/12[a], 4/6[b]	少数例で曝露低下
	160	IV，週 1 回 (計 5 回投与)	1/12[a], 2/6[b]	顕著な影響なし
	40	SC，週 1 回 (計 22 回投与)	3/6[a]	顕著な影響なし

ADA = 抗薬物抗体，IV=静脈内，SC=皮下

[a]:投与期間中の ADA 陽性例

[b]:休薬期間中の ADA 陽性例

表 2.6.4.3.2-1 単回投与 PK 試験，反復投与毒性試験及び ePPND 試験における ADA 発現の概要（続）

試験	用量 (mg/kg)	投与法	ADA 出現率	評価
26 週間反復投与毒性試験	100 (IV), 10 (SC)	IV 単回,負荷用量	4/10[a],	顕著な影響なし
		SC，週 1 回 (計 26 回投与)	3/4[b]	
	100 (IV), 40 (SC)	IV 単回,負荷用量	1/10[a],	
		SC，週 1 回 (計 26 回投与)	3/4[b]	
	100 (IV), 100 (SC)	IV 単回,負荷用量	1/10[a],	
		SC，週 1 回 (計 26 回投与)	0/4[b]	
	160	IV，隔週 (計 14 回投与)	1/10[a], 0/4[b]	
ePPND	100 (IV), 10 (SC)	IV，単回 (妊娠 20 日), SC 週 1 回 (妊娠 27-160 日)	半数以下の個体[c]	顕著な影響なし
	100 (IV), 100 (SC)	IV，単回 (妊娠 20 日), SC 週 1 回 (妊娠 27-160 日)	半数以下の個体[c]	

ADA = 抗薬物抗体，IV = 静脈内，SC = 皮下

[a]:投与期間中の ADA 陽性例

[b]:休薬期間中の ADA 陽性例

[c]:母動物及び胎児血漿において1つ若しくは複数の時点で約半数の ADA 陽性反応を示した。対照群における ADA 陽性反応，用量依存性の欠如及び ADA 産生の時系列の不整合からこれらの反応は本薬の投与との関連性は無いと考えられた。

2.6.4.3.2.1 反復静脈内投与時の薬物動態

雌雄カニクイザルにおける反復静脈内投与及び反復皮下投与後の PK を GLP 非適合の2週間静脈内及び皮下投与毒性試験（用量設定試験），GLP 適合の4週間静脈内及び21週間皮下投与毒性試験，並びに26週間皮下及び静脈内投与毒性試験において評価した。

また，本薬を妊娠したカニクイザルに妊娠20日から出産まで反復投与した際の PK を ePPND 試験において評価した。

2.6.4.3.2.1.1 2週間反復静脈内投与（カニクイザルを用いた2週間静脈内及び皮下投与毒性試験（用量設定試験））

（資料番号 4.2.3.2-1）

雌雄カニクイザルに本薬を4，100 mg/kg で2週間に1回（計2回）静脈内投与，又は4，40 mg/kg で週1回（計3回）皮下投与を行った。雌雄各静脈内投与群において1例は2回目投与後すぐに安楽死処置し，もう1例は $t_{1/2}$を推定するために投与後最大196日まで血漿を採取した。$t_{1/2}$は28.7～38.8日であった。C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加し，性差は認められなかった（表 2.6.4.3.2.1.1-1）。

初回投与後14日までにすべての動物が ADA 陽性と判定された（表 2.6.4.3.2-1）。

表 2.6.4.3.2.1.1-1 カニクイザルに隔週で2回反復静脈内投与したときのクロバリマブの TK パラメータ

投与	用量 (mg/kg)	雄				雌			
		n[a]	C_0/C_{5min} (μg/mL)	AUC_{0-14d} (μg· day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	n[a]	C_0/C_{5min} (μg/mL)	AUC_{0-14d} (μg· day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
初回	4	2	95.1	636	NC	1	94.6	558	NC
	100	2	2350	14800	NC	2	2360	14300	NC
2回	4	1	115	NC	NC	1	155	NC	NC
	100	1	4560	NC	28.7	1	3440	NC	38.8

ADA = 抗薬物抗体，AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{0-14d} = 投与後14日までの AUC，C_0 = 外挿より算出した時間0における初期血漿中濃度，NC = 算出せず，$t_{1/2}$ = 半減期

[a]:1個体/群は2回目投与後すぐに安楽死処置した。

備考：初回投与後14日までにすべての動物が ADA 陽性と判定された。

[4.2.3.2-1 Attachment 3 Table 15改変]

2.6.4.3.2.1.2 4週間反復静脈内投与（カニクイザルを用いた4週間静脈内及び21週間皮下投与毒性試験）

（資料番号 4.2.3.2-2）

雌雄カニクイザルに本薬を10，40，160 mg/kg で週1回4週間静脈内投与した後，最終投与後17週間の回復期間を設けた。

本薬の曝露（C_0及び AUC）は10～160 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加し，性差は認められなかった（表 2.6.4.3.2.1.2-1）。

初回投与後と比較して4回目投与後の本薬の曝露は1.7倍から4.1倍に増加した。回復期間中の$t_{1/2}$は22.3～35.2日であった。

表 2.6.4.3.2.1.2-1　カニクイザルに週1回，4週間反復静脈内投与したときのクロバリマブの TK パラメータ

投与	用量 (mg/kg)		雄			雌		
			n[a]	C_0 (μg/mL)	AUC_{0-7d} (μg•day/mL)	n[a]	C_0 (μg/mL)	AUC_{0-7d} (μg•day/mL)
初回	10	平均値	4	235	846	5	196	729
		SD		39	127		23	80
	40	平均値	5	940	3330	5	811	3010
		SD		90	300		60	230
	160	平均値	6	3300	12200	6	2740	10300
		SD		290	1300		280	700
4 回	10	平均値	4	449	2310	3	380	1940
		SD		51	310		41	90
	40	平均値	5	1630	7740	5	1750	8340
		SD		130	1030		90	500
	160	平均値	6	5800	29900	5	5690	29100
		SD		630	4100		640	1000

ADA = 抗薬物抗体，AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{0-7d} = 投与後7日までの AUC，C_0 = 外挿より算出した時間0における初期血漿中濃度

[a]:n = 6/雌雄/群．すべての動物でクロバリマブが曝露されているが，パラメータの平均値は ADA 陰性動物の結果に基づいて算出した。

[4.2.3.2-2 Attachment 4 Table 1-4改変]

2.6.4.3.2.1.3　26週間反復静脈内投与（カニクイザルを用いた26週間皮下及び静脈内投与毒性試験）

（資料番号 4.2.3.2-3）

雌雄カニクイザルに本薬を2週に1回26週間静脈内投与した後，26週間の回復期間を設けた。TK パラメータは雌雄で同等であり，9回目投与後の曝露は初回投与後と比較して増加していた。9回目投与後に曝露は定常状態に達したと考えられた（表 2.6.4.3.2.1.3-1）。

表 2.6.4.3.2.1.3-1　カニクイザルにおける26週間静脈内投与したときの TK パラメータ

用量 (mg/kg)	投与		雄				雌			
			n[a]	C_0 (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg•d/mL)	$t_{1/2}$ (day)	n[a]	C_0 (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg •d/mL)	$t_{1/2}$ (day)
160	初回	平均値	5	3720	23900	—	5	2910	19000	—
		SD		490	1900	—		390	1600	—
	5 回	平均値	5	5610	55600	—	5	6060	54400	—
		SD		1150	17300	—		1080	13100	—
	9 回	平均値	5	7070	63600	—	4	6710	66300	—
		SD		1070	15200	—		280	7200	—
	13 回	平均値	5	8180	68300	—	4	7570	69100	—
		SD		2360	17700	—		510	9200	—
	休薬期間	平均値	2	—	—	77.3	2	—	—	37.6
		SD		—	—	NC		—	—	NC

ADA = 抗薬物抗体，AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}14d}$ = 投与後14日までの AUC，C_0 = 外挿より算出した時間0における初期血漿中濃度，NC = 算出せず，$t_{1/2}$ = 半減期

[a]:n = 5/雌雄/群．すべての動物でクロバリマブが曝露されているが，パラメータの平均値は ADA 陰性動物の結果に基づいて算出した。

[4.2.3.2-3 Attachment 4 Table 19-25改変]

2.6.4.3.2.2　反復皮下投与時の薬物動態

2.6.4.3.2.2.1　4週間反復静脈内投与（カニクイザルを用いた4週間静脈内及び21週間皮下投与毒性試験）

（資料番号4.2.3.2-2）

雌雄各カニクイザルに，本薬を40 mg/kg で週1回21週間皮下投与を行った。

本薬の曝露（C_{max} 及び AUC）に明らかな性差は認められなかった。

本薬の曝露は投与回数に従って増加し11回目投与後と21回目投与後の曝露がほぼ同等でありトラフ濃度が一定に推移したことから，11回目投与後以降は定常状態に達したと考えられた（表 2.6.4.3.2.2.1-1，表 2.6.4.3.2.2.1-2）。

T_{max} は0.7～7.0日であり典型的な IgG 製剤の吸収プロファイルと考えられた。投与期間中に6例中3例の動物が ADA 陽性と判断された（表 2.6.4.3.2-1）。

表 2.6.4.3.2.2.1-1 カニクイザルにおける100 mg/kg の用量で初回静脈内投与後，21週間週1回皮下投与したときの TK パラメータ

用量 (mg/kg)	投与		雄				雌			
			n[a]	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-7d} (μg•day/mL)	n[a]	T_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-7d} (μg•day/mL)
40	初回	平均値	1	3.0	452	2930	3	3.0	384	2200
		SD		NC	NC	NC		0	25	80
	11 回	平均値	2	3.0	2070	14100	3	2.0	1450	9330
		SD		NC	NC	NC		1.7	490	3140
	21 回	平均値	1	7.0	2160	14500	2	0.7	1680	9700
		SD		NC	NC	NC		NC	NC	NC

ADA = 抗薬物抗体，AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{0-7d} = 投与後7日までの AUC，C_{max} = 最高血漿中濃度，NC = 算出せず，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

[a]:n = 3/雌雄．すべての動物でクロバリマブが曝露されているが，パラメータの平均値は ADA 陰性動物の結果に基づいて算出した。

[4.2.3.2-2 Attachment 4 Table 9-13改変]

表 2.6.4.3.2.2.1-2 カニクイザルにおける100 mg/kg の用量で初回静脈内投与後，21週間週1回皮下投与したときのトラフ時における血漿中クロバリマブ濃度

用量 (mg/kg)	投与		雄		雌	
			n[a]	C_{trough} (μg/mL)	n[a]	C_{trough} (μg/mL)
40	4 回	平均値	1	1000	3	842
		SD		NC		97
	8 回	平均値	1	1640	3	1260
		SD		NC		310
	11 回	平均値	1	1960	3	1270
		SD		NC		530
	14 回	平均値	1	2430	2	1670
		SD		NC		NC
	18 回	平均値	1	2090	2	1360
		SD		NC		NC
	21 回	平均値	1	1930	2	1380
		SD		NC		NC

ADA = 抗薬物抗体，C_{trough} = トラフ時における血漿中濃度，NC = 算出せず

[a]:n = 3/雌雄/群．すべての動物でクロバリマブが曝露されているが，パラメータの平均値は ADA 陰性動物の結果に基づいて算出した。

[4.2.3.2-2 Attachment 4 Table 10-13を一部改変]

2.6.4.3.2.2.2 26週間反復皮下投与（カニクイザルを用いた26週間皮下及び静脈内投与毒性試験）

（資料番号4.2.3.2-3）

雌雄カニクイザルに本薬を10，40及び100 mg/kg で週1回26週間皮下投与した後，26週間の回復期間を設けた。初回に100 mg/kg を静脈内投与した後，2回目から皮下投与を行った。

TK パラメータは雌雄で同等であった。40及び100 mg/kg 投与群では9回目投与後以降，初回静脈内投与後の曝露を上回り定常状態に達した（表 2.6.4.3.2.2.1-1）。血漿中本薬濃度は休薬期間中に徐々に減少し，$t_{1/2}$は30.9～53.2日であった。

ADA 陽性個体においては血漿中本薬濃度が ADA 陰性の動物と比較してわずかに低下している例が認められた。

最高用量である100 mg/kg の用量で26週間週1回反復皮下投与したときの，最終投与後の C_{max} は雄及び雌でそれぞれ5430及び4960 μg/mL，並びに $AUC_{0\text{-}7d}$ は雄及び雌でそれぞれ36100及び31600 μg•day/mL であった。

表 2.6.4.3.2.2.2-1　カニクイザルに100 mg/kg の用量で初回静脈内投与後，26週間反復皮下投与したときの TK パラメータ

用量 (mg/kg)	投与		雄			雌		
			n[a]	C_{max}/C_0[b] (μg/mL)	AUC_{0-7d} (μg•day/mL)	n[a]	C_{max}/C_0[b] (μg/mL)	AUC_{0-7d} (μg•day/mL)
10	初回	平均値	4	2270	10600	5	1820	8470
		SD		400	1700		130	1150
	2 回	平均値	4	1030	6370	5	967	6070
		SD		200	720		90	620
	9 回	平均値	3	877	5390	5	834	4580
		SD		37	510		104	560
	18 回	平均値	2	995	6060	3	874	5200
		SD		NC	NC		93	150
	26 回	平均値	2	1070	6610	3	786	5180
		SD		NC	NC		84	480
40	初回	平均値	5	2130	9730	5	1570	7880
		SD		310	2040		90	580
	2 回	平均値	5	1230	7900	5	1050	6660
		SD		180	1190		140	960
	9 回	平均値	5	1900	11900	4	1950	11700
		SD		710	4100		310	2500
	18 回	平均値	5	2580	16000	4	2290	14400
		SD		820	4200		250	2100
	26 回	平均値	5	2500	16400	4	2370	14700
		SD		420	2700		100	800
100	初回	平均値	4	2390	10800	5	1830	8480
		SD		300	900		190	490
	2 回	平均値	4	1600	9780	5	1680	10500
		SD		80	280		30	200
	9 回	平均値	4	4550	29800	5	4160	25400
		SD		750	4000		600	3300
	18 回	平均値	4	5700	36800	5	4050	26200
		SD		700	4400		560	4400
	26 回	平均値	4	5430	36100	5	4960	31600
		SD		660	4900		1060	5300

ADA = 抗薬物抗体，AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積，AUC_{0-7d} = 投与後7日までの AUC，C_{max} = 最高血漿中濃度，C_0 = 外挿より算出した時間0における初期血漿中濃度

[a]:n = 5/雌雄/群．すべての動物でクロバリマブが曝露されているが，パラメータの平均値は ADA 陰性動物の結果に基づいて算出した。

[b]:静脈内投与の場合は C_0，皮下投与の場合は C_{max}

[4.2.3.2-3 Attachment 4 Table 1-16を一部改変]

2.6.4.3.2.3　カニクイザルを用いた ePPND 試験における薬物動態評価

（資料番号 4.2.3.5.3-1）

妊娠雌カニクイザルに，本薬を100 mg/kg の用量で初回（妊娠20日目）に静脈内投与した後，10，100 mg/kg の用量で週1回出産まで皮下投与した。

妊娠139日目の曝露量はほぼ用量に比例していたが，投与初期における曝露量は初回用量として100 mg/kg の急速静脈内投与をした結果，両群間で同程度であった。C_{max} 及び投与後7日目までの AUC は妊娠90日と妊娠139日で同等であったことから，妊娠90日目までに定常状態に達したと考えられた（表 2.6.4.3.2.3-1）。

みかけの $t_{1/2}$は10 mg/kg 投与群で21.1日であり100 mg/kg 投与群では19.8日であったが，授乳期間中の数例の ADA 陽性例の影響によりわずかに過小評価された可能性が考えられた。

分娩後28日における本薬の血漿中濃度は，全体的に母動物と比較して低いものの大部分の出生児で観察され，妊娠動物において本薬が胎盤を通過することが示唆された（表 2.6.4.3.2.3-2）。出生後観察期間における出生児でのみかけの平均 $t_{1/2}$は約24日で母動物とほぼ同程度であった。

授乳期間中の出生児の血漿中濃度から，本薬が投与された大部分の動物で ADA が検出されたが本薬の胎盤通過性には影響は認められなかった（表 2.6.4.3.2.3-2）。

表 2.6.4.3.2.3-1　100 mg/kg の用量で初回静脈内投与後，妊娠27日目から約160日目まで週1回妊娠カニクイザルに皮下投与したときの TK パラメータ

投与日	用量 (mg/kg)		雌			
			n	T_{max}[a] (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg•day/mL)
妊娠 20 日	10	平均値	16	0.0035-0.333	2400[b]	9950
		SD		NA	577	1700
	100	平均値	16	0.0035-0.333	2550[b]	10700
		SD		NA	650	2460
妊娠 27 日	10	平均値	16	0-3	1210	7160
		SD		NA	207	1370
	100	平均値	16	1-7	1910	11000
		SD		NA	414	3390
妊娠 90 日	10	平均値	12[c]	0-7	614	3800
		SD		NA	137	753
	100	平均値	14[c]	1-3	3470	21500
		SD		NA	1650	10800
妊娠 139 日	10	平均値	13[c]	0-7	613	3580
		SD		NA	165	666
	100	平均値	13[c]	0-7	4310	26400
		SD		NA	1550	9620

AUC = 血漿中濃度-時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}7d}$ = 投与後7日までの AUC，C_{max} = 最高血漿中濃度，NA = 該当せず，T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

[a]:範囲を示す。

[b]:100 mg/kg の初回静脈内投与の C_0を反映している。

[c]:n = 16/群．中絶した動物はその後の血液サンプル採取から除外した。

[4.2.3.5.3-1 Table 3.1-3.8を一部改変]

表 2.6.4.3.2.3-2　カニクイザルにクロバリマブを100 mg/kg の用量で初回静脈内投与後，妊娠27日から160日まで週1回皮下投与したときの出生後28日目の母動物及び出生児の血漿中クロバリマブ濃度

投与期間	動物種	雌雄	用量 (mg/kg)	血漿中濃度[e] (μg/mL)
妊娠20日目から分娩まで(妊娠約160日目)	カニクイザル，出生児	6雄＋5雌	10	5.15 (1.20)[a]/6.40 (2.95)[b]
		5雄 ＋6雌	100	118 (27.6)[b]/89.4 (50.5)[c]
	カニクイザル，母動物	出生児に対応する母動物	10	205 (89.1)[a]/225 (65.5)[b]
			100	1976 (713)/1079 (971)[d]

ADA = 抗薬物抗体

[a]:6 例中 2 例 ADA 陽性，[b]:5 例中 1 例 ADA 陽性，[c]:6 例中 4 例 ADA 陽性，[d]:6 例中 2 例 ADA 陽性

[e]: 雄/雌血漿中濃度を示し，括弧内は SD を示す

[4.2.3.5.3-1 Table 3.11-3.12を一部改変]

2.6.4.4　分布

本薬の分布を検討するための特化した試験は実施していない。本薬をカニクイザルに単回静脈内投与したときの V_{ss} は，69.5～71.8 mL/kg であった。V_{ss} は IgG 抗体として典型的な範囲内であり，血漿容量[2)]を上回り，一部は組織に分布していることが示唆された。

本薬を10又は100 mg/kg の用量で妊娠中のカニクイザルに週1回投与した後，出生児の血漿中に本薬が検出されたことから妊娠動物における胎盤通過性が示唆された。

バイオテクノロジー応用医薬品（以下，バイオ医薬品）は分子量の小さいペプチド及びアミノ酸に分解され，一部はアミノ酸プールに組み込まれることが知られている[3), 6)]。放射性同位元素で標識したタンパク質医薬品を用いた組織分布試験の実施には既知の限界があることを考慮し，動物倫理における Replacement，Reduction 及び Refinement（3R）の原則に従って，組織分布に特化した試験は実施しなかった。

2.6.4.5　代謝（動物種間の比較）

本薬の代謝の検討に特化した試験は実施していない。バイオ医薬品であるモノクローナル抗体の代謝は，通常，分子量の小さいペプチド及びアミノ酸への分解であり，その代謝経路は一般的によく分かっているとされている[3)]。本薬は，通常のモノクローナル抗体と同様の代謝経路により分解されると予想される。

一般に IgG は，細胞表面受容体への結合後に，あるいは飲作用による取込みにより，細胞内に移行する。細胞内で FcRn（Brambell 受容体とも呼ばれる）に結合すると，IgG は異化から保護され，循環血中へとリサイクルされる[7)]。

2.6.4.6　排泄

本薬の排泄の検討に特化した試験は ICHS6ガイドラインに従って実施していない[3)]。一般的に IgG 製剤は，リソソームによるタンパク質分解により消失し，未変化のタンパク質は尿中や胆汁中にほとんど排泄されない[8), 9)]。

分解により断片化したペプチド及びアミノ酸は尿中に腎排泄されるかアミノ酸プールに加えられる。本薬の体内からの消失は他の IgG 製剤と同様と考えられた。

本薬の乳汁移行性は検討していない。本薬の乳汁移行性は他の IgG 製剤と同様と考えられた[10)]。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

本薬の薬物動態学的相互作用を検討するための試験は実施していない。

2.6.4.7.1　低分子薬物との薬物相互作用

本薬はモノクローナル抗体であることから異化が主な消失経路であり，チトクロムP450(CYP)や薬物トランスポーターは本薬の消失に関与しておらず，低分子薬物の併用によりPK が変化する可能性は低いと考えられた[7]。また，本薬はサイトカイン調節物質ではないことから，間接的に CYP や薬物トランスポーターの発現に影響を与える可能性は低いため，in vitroの薬物相互作用試験はガイドライン[11), 12)]に従って実施しなかった。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

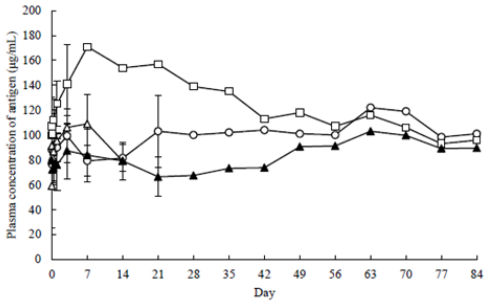
2.6.4.8.1　カニクイザルを用いた単回投与時の標的捕捉率と補体活性の評価

（資料番号 4.2.2.2-1）

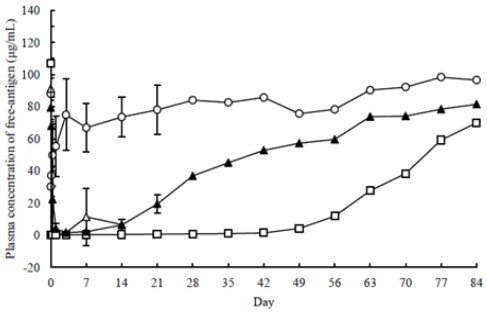
カニクイザルを用いて単回投与試験を実施し，PK／PD の統合評価を行った。血漿中総 C5濃度及び遊離型 C5濃度を測定することにより，本薬の C5に対する標的捕捉率（target engagement）を間接的に評価した。更にニワトリ赤血球溶血試験を実施し，投与動物の血漿試料で補体活性を評価した。投与前の C5濃度は67.9～157 μg/mL であり，平均濃度は91.5 μg/mL であった。20 mg/kg までの単回投与では，ベースライン濃度の最高156.6%までの平均総 C5濃度の蓄積が認められた。これは可溶性分子を標的とする抗体に共通して認められる現象であり[13)]，本薬と結合した不活性型の C5濃度を反映している。0.8 mg/kg の用量で静脈内投与した後の遊離型 C5濃度はベースライン濃度の33.7%まで低下したが補体活性の意味のある阻害に繋がらなかった。4 mg/kg の用量で静脈内投与した後の遊離型 C5濃度はベースライン値の0.4%まで低下した。補体活性をベースライン値の約20%以下に完全に阻害した期間は，4及び20 mg/kg の単回投与で14日間から35日間まで用量依存的に延長し，本薬の血漿中濃度の低下により，補体活性が回復した。標的捕捉率と補体活性阻害の程度は静脈内投与と皮下投与で同等であった（図 2.6.4.8.1-1）。

図 2.6.4.8.1-1　雄カニクイザルにおける単回静脈内投与後の平均総 C5濃度，遊離型 C5濃度及び補体活性

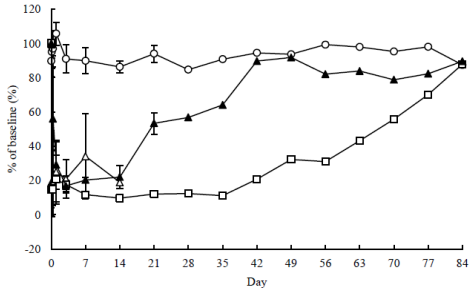
A) 総 C5濃度（μg/mL）



B) 遊離型 C5濃度（μg/mL）



C) 補体活性（赤血球溶血試験）（投与前値からの変化率）



○: 0.8 mg/kg 静脈内投与，△: 4 mg/kg 静脈内投与，□: 20 mg/kg 静脈内投与，▲: 4 mg/kg 皮下投与

[4.2.2.2-1 Figure 3-2, Figure 4-1, Figure 5-1 を改変]

2.6.4.8.2　カニクイザルにおける反復投与時の標的捕捉率と補体活性の評価

（資料番号4.2.3.2-1，4.2.3.2-2，4.2.3.2-3）

以下の試験において総 C5濃度及び遊離型 C5濃度を基に C5と本薬の標的捕捉率を間接的に評価した。

2週間用量設定毒性試験では，雌雄カニクイザルに本薬を4，100 mg/kg で2週間に1回（計2回）静脈内投与，又は4，40 mg/kg で週1回（計3回）皮下投与を行った。

すべての投与群において総 C5濃度は反復投与により用量依存的に蓄積する傾向が認められた一方，遊離型 C5濃度は減少していく傾向が認められた。すべての投与群において，ニワトリに感作した赤血球溶血試験において補体活性は阻害されていた。100 mg/kg の用量で静脈内投与をした群では休薬期間中も補体活性は低値に抑制されていた。休薬期間の終盤に4 mg/kg 投与群の雌雄及び100 mg/kg 投与群の雄の1例で最終投与後28日若しくは投与後8週目までに遊離型 C5濃度の上昇傾向と補体活性の回復傾向が認められた。

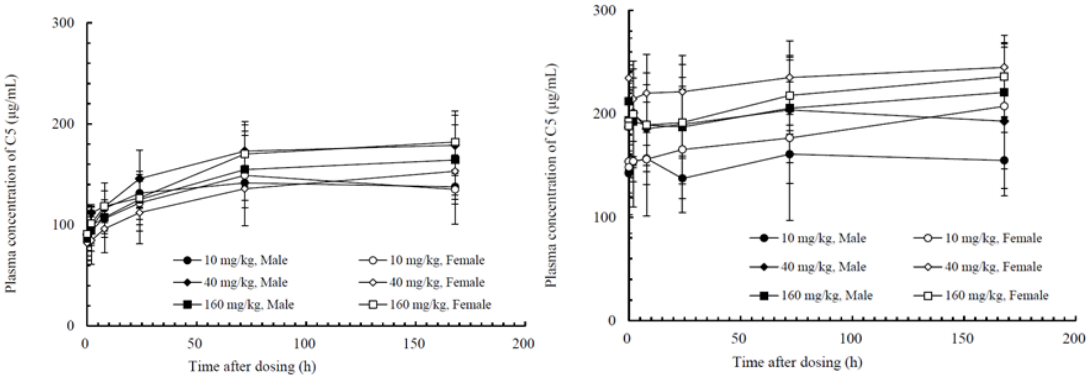
雌雄カニクイザルにおける4週間静脈内及び21週間皮下投与毒性試験では，本薬を10，40及び160 mg/kg で週1回4週間静脈内投与，又は40 mg/kg で週1回21週間皮下投与を行った。

本薬の投与によりすべての投与群において用量依存的な遊離型 C5濃度の急激な低下(定量限界以下)が認められた（図 2.6.4.8.2-1）。10及び40 mg/kg 投与群では遊離型 C5濃度の部分的な回復が休薬期間中に認められた（図 2.6.4.8.2-2）。本薬を反復投与した後，約3倍程度の総 C5濃度の蓄積が認められたが，10 mg/kg 投与群では休薬期間中に徐々に蓄積の程度は低下した。

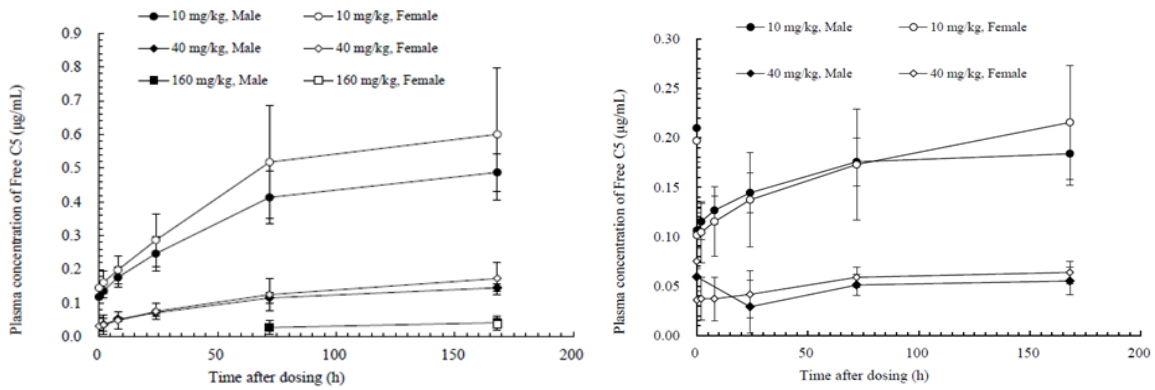
補体活性は投与期間中すべての群で低値を示したが，10 mg/kg 投与群の雄2例及び雌2例，40 mg/kg 投与群の雄1例は最終投与後119日目までに補体活性の回復傾向が認められた。

図 2.6.4.8.2-1　カニクイザルを用いた4週間反復静脈内投与/5カ月間反復皮下投与毒性試験における平均総 C5濃度及び遊離型 C5濃度

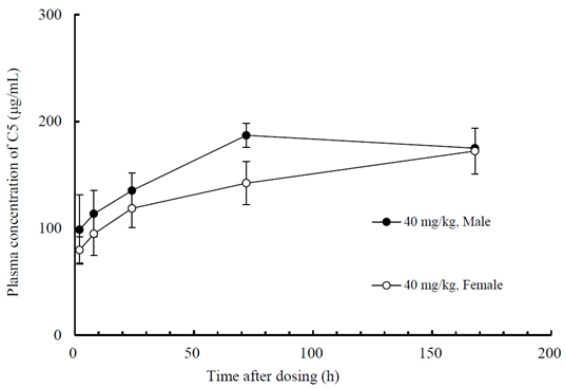
A) 初回静脈内投与後の総 C5濃度（μg/mL）　B) 4回目静脈内投与後の総 C5濃度（μg/mL）



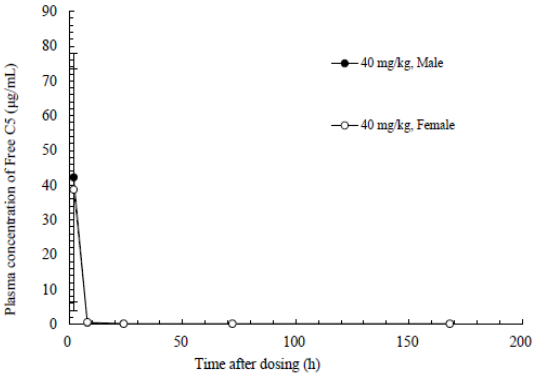
C) 初回静脈内投与後の遊離型 C5濃度（μg/mL）　D) 4回目静脈内投与後の遊離型 C5濃度（μg/mL）



E) 初回皮下投与後の総 C5濃度（μg/mL）



F) 初回皮下投与後の遊離型 C5濃度（μg/mL）



[4.2.3.2-2 Attachment 5 Figure 11, Figure 12, Figure 20, Attachment 6 Figure 10, Figure 11, Figure 19を改変]

26週間反復投与毒性試験においては雌雄各カニクイザルに本薬を10，40及び100 mg/kg で週1回26週間皮下投与及び160 mg/kg で2週に1回26週間静脈内投与した。皮下投与群については初回に100 mg/kg を静脈内投与した後，2回目から皮下投与を行った。

すべての投与群において本薬反復投与後の総 C5濃度は約3～4倍に蓄積した。10及び40 mg/kg 皮下投与群においては休薬期間中に総 C5濃度は徐々に低下したが100 mg/kg 皮下投与群及び160 mg/kg 静脈内投与群では休薬期間中の明らかな総 C5濃度の変化は認められなかった。本試験では遊離型 C5濃度は評価していない。

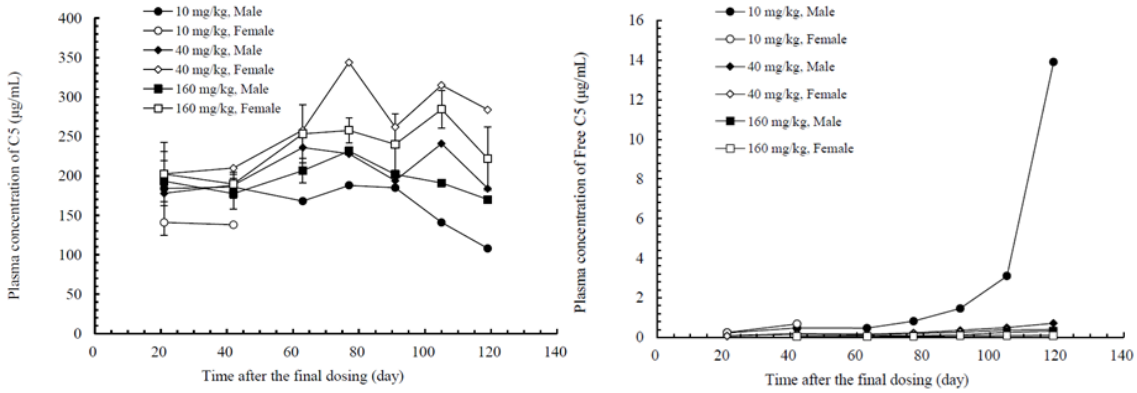
補体活性は投与期間中すべての群で低値を示したが，10 mg/kg 皮下投与群の雄1例及び雌2例，40 mg/kg 皮下投与群の雌2例は最終投与後182日目までに補体活性の回復傾向が認められた。

すべての PK／PD 評価を通じて投与量に関わらず4～160 mg/kg の用量範囲で投与期間中及び休薬期間の一部で完全な補体活性阻害が認められた。すべての投与群において，本薬投与後に遊離型 C5濃度の急激な低下が認められた。遊離型 C5濃度の阻害の程度と持続時間は投与量に依存した。本薬反復投与後に総 C5濃度の蓄積が認められ，特に低用量投与群において休薬期間中に遊離型 C5濃度の上昇に伴って総 C5濃度の蓄積は徐々に減少した。

これらの結果は本薬の薬理作用が可逆的な作用（すなわち，C5の開裂の可逆的阻害及び C5に可逆的に非共有結合することで補体活性を阻害すること）であることを示唆している。

図 2.6.4.8.2-2　カニクイザルを用いた反復静脈内投与後の回復期間における平均総 C5濃度及び遊離型 C5濃度

A) 総 C5濃度（μg/mL）　　B) 遊離型 C5濃度（μg/mL）



[4.2.3.2-2 Attachment 5 Figure 13, Attachment 6 Figure 12を改変]

2.6.4.9　考察及び結論

カニクイザルにおける本薬の PK 特性は2相性の血漿中濃度推移を示し，CL は投与量によらず一定であり V_{ss} は血漿容量を上回り組織に一部分布していることが示唆された。本薬は胎盤を通じて胎児に移行することが示唆された。本薬は CL が2.66～2.86 mL/day/kg であり，平均 $t_{1/2}$が約12～20日であった。カニクイザルに4 mg/kg の用量で皮下投与したときの F は69.1%であり T_{max} は1～3日であった。

本薬の PK は0.8から160 mg/kg の用量範囲で線形性を示し，AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加した。

単回及び反復投与期間中，PK パラメータに明らかな性差は認められなかった。

カニクイザルに単回及び反復投与後の本薬の血漿中濃度，総 C5濃度，遊離型 C5濃度と赤血球溶血活性との関連性を検討した。本薬投与後に遊離型 C5濃度は急激に低下し補体活性の阻害が認められた。総 C5濃度の蓄積が低下するに従って遊離型 C5濃度及び補体活性阻害は回復傾向を示した。補体活性阻害の程度及び持続時間は，本薬の投与用量及び濃度に依存した。カニクイザルにおいて本薬は免疫原性を示し，ADA 産生した個体では薬物の消失が加速する例が認められた。本薬はヒト化抗 C5抗体であるため，カニクイザルにおける免疫原性からヒトにおける免疫原性は予測できない。

カニクイザルにおける本薬の PK は，採用した SMART-Ig の特性と一致した。すなわち，pH 依存的な抗原結合及び FcRn に対する酸性条件下での親和性を高めたことにより，本薬による効率的な遊離型 C5濃度の減少及び半減期の延長により補体活性阻害の延長を達成した。

2.6.4.10　図表

図表は必要に応じ本文中に記載した。

2.6.4.11　参考文献

1) Sissons JG, Liebowitch J, Amos N, et al. Metabolism of the fifth component of complement, and its relation to metabolism of the third component, in patients with complement activation. J Clin Invest 1977;59(4):704-15.
2) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993; 10: 1093-5.

3) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. ICH Guidance S6(R1), Step 4, June 2011.
4) Fukuzawa T, Sampei Z, Haraya K, et al. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. Sci Rep 2017;7(1):1080.
5) Deng R, Iyer S, Theil FP, et al. Projecting human pharmacokinetics of therapeutic antibodies from nonclinical data: what have we learned? MAbs 2011;3(1):61-6.
6) Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci 2004;93(11):2645-68.
7) Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2013;52(2):83-124.
8) Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49(10):633-59.
9) Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49(8):493-507.
10) Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. Vaccine 2003;21(24):3374-6.
11) European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins. CHMP/EWP/89249/2004, July 2007.
12) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Reserach (CBER). Draft Guidance for Industry. Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins. August 2020.
13) Dudal S, Subramanian K, Flandre T, et al. Integrated pharmacokinetic, pharmacodynamic and immunogenicity profiling of an anti-CCL21 monoclonal antibody in cynomolgus monkeys. MAbs 2015;7(5):829-37.

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 分析方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 12
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 24
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 24
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 25
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 29
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 29
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 29
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 29
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 29
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 29
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 29
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 29
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 29

表一覧

表 2.6.5.2-1 分析方法及びバリデーション試験結果 5
表 2.6.5.3-1 単回投与試験 7
表 2.6.5.4-1 2週間反復投与試験 12
表 2.6.5.4-2 4週間反復静脈内投与及び5カ月間反復皮下投与試験 15
表 2.6.5.4-3 26週間反復投与試験 19
表 2.6.5.7-1 妊娠カニクイザルへの反復皮下投与 25

略語一覧

略語	英名	和名
3R	Replacement, Reduction, and Refinement	Replacement, Reduction 及び Refinement
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}7d}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 7 days	投与後 7 日までの AUC
$AUC_{0\text{-}14d}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 14 days	投与後 14 日までの AUC
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後無限大時間まで外挿した AUC
C_0	initial plasma concentration at time 0 calculated by extrapolation	外挿より算出した時間 0 における初期血漿中濃度
C5	complement component 5	補体第 5 成分
CL	total clearance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
ECLIA	electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ePPND	enhanced pre- and postnatal development	拡充型出生前及び出生後の発生
F	bioavailability	生物学的利用率
F	female	雌
GD	gestation day	妊娠日
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	静脈内
LD	lactation day	授乳日
M	male	雄
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出せず
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PND	postnatal day	産後日
QW	weekly	週 1 回
QOW	every other week	隔週 1 回
SC	subcutaneous	皮下
$t_{1/2}$	half-life	半減期
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態分布容積

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

Test Article: crovalimab

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Location in CTD [Report No]
Absorption: single dose	Cynomolgus monkey	IV/SC	[redacted] ([redacted], Japan)	4.2.2.2-1 [ADM[redacted]-0052]
2-weeks repeat dose TK (dose-range finding study)	Cynomolgus monkey	IV/SC	[redacted] ([redacted], Japan)	4.2.3.2-1 [TOX[redacted]-0032]
4-weeks IV/ 5-months SC repeat dose TK	Cynomolgus monkey	IV/SC	[redacted] ([redacted], Japan)	4.2.3.2-2 [TOX[redacted]-0091[a)]]
26-weeks repeat dose TK	Cynomolgus monkey	IV/IV loading+SC	[redacted] ([redacted], Japan)	4.2.3.2-3 [TOX[redacted]-0016[a)]]
Repeat dose TK in pregnant animals (ePPND)	Cynomolgus monkey	IV loading+SC	[redacted] ([redacted], Germany)	4.2.3.5.3-1 [1084916[a)]]

ePPND = enhanced pre- and postnatal development, IV = intravenous, SC = subcutaneous

[a] GLP (Good Laboratory Practice) study

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2-1 分析方法及びバリデーション試験結果

Test Article: crovalimab

Analyte	**Assay**	**Species/ Matrix**	**Range of Quantitation (µg/mL)**	**Key results**	**Location in CTD [Report No]**
Validated Methods					
Crovalimab	ELISA	Cyno/plasma	0.05–3.2	Pretreatment: [redacted] dilution Within-run reproducibility: Precision (%): [redacted]% to [redacted]%, Accuracy (%): [redacted]% to [redacted]% Between-run reproducibility: Precision (%): [redacted]% to [redacted]%, Accuracy (%): [redacted]% to [redacted]% Stability: [redacted] at room temperature, [redacted] days at -80°C and -20°C Freeze (-80°C) and thaw (room temperature) stability: up to [redacted]cycles	4.2.2.1-1 [TOX[redacted]-0045]
ADA	ECLIA	Cyno/plasma	NA	Pretreatment: 10-fold dilution Within-run reproducibility: Precision (%): [redacted]% to [redacted]% Between-run reproducibility: Precision (%): [redacted]% to [redacted]% Stability: [redacted]h at room temperature, [redacted] days at -80°C Freeze (-80°C) and thaw (room temperature) stability: up to [redacted] cycles	4.2.2.1-2 [TOX[redacted]-0046]

表 2.6.5.2-1　分析方法及びバリデーション試験結果（続）

Test Article: crovalimab

Analyte	**Assay**	**Species/ Matrix**	**Range of Quantitation (µg/mL)**	**Key results**	**Location in CTD [Report No]**
Total C5	ELISA	Cyno/ plasma	6.25-400	Pretreatment: [redacted] dilution Within-run reproducibility: Precision (%): [redacted]% to [redacted]%, Accuracy (%): [redacted]% to [redacted]% Between-run reproducibility: Precision (%): [redacted]% to [redacted]%, Accuracy (%): [redacted]% to [redacted]% Stability: [redacted]h at room temperature, [redacted] days at -80°C Freeze (-20°C/-80°C) and thaw (room temperature) stability: up to [redacted] cycles	4.2.2.1-3 [TOX[redacted]-0047]
Free C5	ECLIA	Cyno/ plasma	0.039-160	Pretreatment: [redacted] dilution Within-run reproducibility: Precision (%): [redacted]% to [redacted]%, Accuracy (%): [redacted]% to [redacted]% Between-run reproducibility: Precision (%): [redacted]% to [redacted]%, Accuracy (%): [redacted]% to [redacted]% Stability: [redacted]h at room temperature, [redacted] days at -80°C Freeze (-20°C/-80°C) and thaw (room temperature) stability: up to [redacted] cycles	4.2.2.1-4 [TOX[redacted]-0050]

C5 = complement component 5, ECLIA = electro-chemiluminescence immunoassay, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assa, NA = not applicable

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

表 2.6.5.3-1 単回投与試験

Test Article: crovalimab

Species:	Cynomolgus monkey	Doses (mg/kg):	0.8, 4, 20 mg/kg (IV), 4 mg/kg (SC)
Sex (M)/No. of animals:	4 animals/group	Sample:	Plasma
Vehicle/Formulation:	[redacted] mmol/L histidine-aspartate buffer containing [redacted] mmol/L arginine aspartate, pH 6.0	Sampling time:	IV: 5 min, 2, 8 h, 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, and 84 days postdose SC: 2, 8 h, 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, and 84 days postdose
Method of administration:	IV/SC	Analyte:	Crovalimab, total C5, free C5
Feeding condition:	Fasted	Assay:	Crovalimab, total C5: ELISA, ADA, free C5: ECLIA, hemolytic activity: Absorbance

表 2.6.5.3-1 単回投与試験（続）

Test Article: crovalimab

PK parameters:[a]	IV			SC
	0.8 mg/kg (n = 2)[b]	4 mg/kg (n = 0)[b]	20 mg/kg (n = 2)[b]	4 mg/kg (n = 2)[b]
T_{max} (day)	NA	NA	NA	2
C_0 or C_{max} (µg/mL)	19.1	NC	457	41.9
$t_{½}$ (day)	19.87	NC	11.98	15.02
AUC_{inf} (µg·day/mL)	305	NC	7040	1010
CL/F (mL/min/kg)	NA	NA	NA	4.15
CL (mL/day/kg)	2.66	NC	2.86	NA
V_{ss} (mL/kg)	71.8	NC	69.5	NA
MRT (day)	27.41	NC	24.47	21.97
F (%)	NA	NA	NA	69.1
Additional information: Linear PK profile in the dose range of 0.8 to 20 mg/kg was observed. The duration of complement inhibition increased in a dose-dependent manner from 14 to 35 days after single administration of 4 mg/kg and 20 mg/kg				

ADA = anti-drug antibody, AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity, CL = total clearance, C5 = complement component 5, C_{max} = maximum plasma concentration, C_0 = initial plasma concentration at time 0 calculated by extrapolation, ECLIA = electro-chemiluminescence immunoassay, ELISA = enzyme-linked imunosorbent assay, F = bioavailability, IV = intravenous, MRT = mean residence time, NA = not applicable, NC = not calculated, PK = pharmacokinetic, SC = subcutaneous, $t_{1/2}$ = half-life, T_{max} = time to reach C_{max}, V_{ss} = volume of distribution at steady state

[a] PK parameters were calculated from animals with antibody exposure not affected by ADA or ADA negative animals

[b] n = 4, Number of animals in parenthesis were used for calculation of PK parameters

表 2.6.5.3-1 単回投与試験（続）

Test Article: crovalimab

Total C5 concentration

		Plasma concentration of total C5 (μg/mL)[a]																			
	Day	-14	-7	Pre	0			1	3	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
Group/Dose/Route	Time				5 min	2 h	8 h														
0.8 (mg/kg)	Mean	96.6	79.4	88.0	77.2	76.2	86.3	90.0	99.3	79.2	81.5	103	100	102	104	101	100	122	119	98.3	101
Intravenous	±SD	14.7	9.2	10.1	7.6	6.7	13.9	11.4	21.5	12.3	11.1	29	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4 (mg/kg)	Mean	95.4	87.3	91.3	59.1	82.3	86.7	95.3	106	109	78.9	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Intravenous	±SD	19.7	18.2	18.8	34.1	8.1	7.6	5.4	10	24	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
20 (mg/kg)	Mean	100	114	107	99.7	101	112	125	141	171	154	157	139	135	113	118	107	116	106	93.0	95.9
Intravenous	±SD	18	32	23	15.0	16	17	18	32	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4 (mg/kg)	Mean	81.6	77.5	79.5	NA	72.1	73.5	76.1	87.3	83.8	79.2	66.3	67.4	73.2	73.7	90.6	91.2	103	99.7	89.1	89.5
Subcutaneous	±SD	9.8	7.8	8.6	NA	9.0	11.8	20.8	22.4	21.3	15.0	15.9	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
All animals	Mean	93.4	89.6	91.5																	
	±SD	16.0	23.0	18.0																	
	Max	117	157	134																	
	Min	71.3	67.9	69.6																	
	CV (%)	17.2	25.7	19.7																	

ADA = anti-drug antibody, C5 = complement component 5, NA = not applicable, NC = not calculated

Pre : Pre-dosing value (Mean of the values obtained in antigen analyses on Days -14 and -7)

[a] Not used to calculate mean and SD if ADA was positive with antibody exposure clearly affected

表 2.6.5.3-1 単回投与試験（続）

Test Article: crovalimab

Free C5 concentration

		Plasma concentration of free C5 (μg/mL)[a]																	
	Day	Pre	0			1	3	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
Group/Dose/Route	Time		5 min	2 h	8 h														
0.8 (mg/kg)	Mean	88.0	30.3	37.2	49.9	55.4	75.0	67.0	73.6	78.1	84.1	82.7	85.8	75.8	78.4	90.4	92.3	98.5	96.6
Intravenous	±SD	10.1	11.9	12.9	19.4	18.9	22.2	15.3	12.4	15.2	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4 (mg/kg)	Mean	91.3	0.345	0.408	0.532	0.827	1.62	11.4	6.64	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Intravenous	±SD	18.8	0.069	0.076	0.104	0.173	0.53	17.9	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
20 (mg/kg)	Mean	107	0.0773	0.0869	0.109	0.155	0.246	0.351	0.417	0.667	0.87	1.04	1.47	4.27	11.9	27.8	38.4	59.3	70.0
Intravenous	±SD	23	0.0106	0.0144	0.013	0.018	0.038	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4 (mg/kg)	Mean	79.5	NA	68.0	22.4	4.08	1.66	2.21	6.42	19.5	37.0	45.2	52.9	57.3	59.7	73.9	74.2	78.5	81.6
Subcutaneous	±SD	8.6	NA	17.9	20.5	3.21	0.55	0.98	3.34	5.5	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

ADA = anti-drug antibody, C5 = complement component 5, NA = not applicable, NC = not calculated

Pre : Pre-dosing value (Mean of the values obtained in antigen analyses on Days -14 and -7)

[a] Not used to calculate mean and SD if ADA was positive with antibody exposure clearly affected

表 2.6.5.3-1 単回投与試験（続）

Test Article: crovalimab

The relative rate of hemolytic activity

Group/Dose/Route	Day	The relative rate of hemolytic activity (% of day 0)[a]																
	Time	Pre	0			1	3	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84
			5 min	2 h	8 h														
0.8 (mg/kg)	Mean	100	89.8	95.1	96.9	105.7	91.0	89.9	86.3	94.0	84.7	90.8	94.5	93.7	99.3	97.9	95.3	98.0	87.4
Intravenous	±SD	0	9.0	9.7	10.6	6.8	8.3	7.7	3.4	5.0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4 (mg/kg)	Mean	100	18.6	18.2	19.0	25.1	20.9	34.1	18.9	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Intravenous	±SD	0	18.9	19.3	18.7	17.6	11.1	24.8	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
20 (mg/kg)	Mean	100	14.6	15.6	14.8	20.6	17.6	11.7	9.7	12.1	12.4	11.1	20.7	32.3	31.0	43.2	55.8	70.1	87.9
Intravenous	±SD	0	10.5	9.8	9.7	14.2	5.0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4 (mg/kg)	Mean	100	NA	99.3	56.1	29.2	16.8	20.3	22.0	53.4	56.8	64.1	89.7	91.8	82.1	83.9	78.8	82.3	89.6
Subcutaneous	±SD	0	NA	7.9	36.5	14.2	3.3	1.6	6.6	6.3	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

ADA = anti-drug antibody, NA = not applicable, NC = not calculated

Pre : Pre-dosing value (Mean of the values obtained in antigen analyses on Days -14 and -7)

[a] Not used to calculate mean and SD if ADA was positive with antibody exposure clearly affected

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

表 2.6.5.4-1 2週間反復投与試験

Test Article: crovalimab

Species:	Cynomolgus monkey	Doses (mg/kg):	0, 4, 100 mg/kg 2 wks QOW (IV), 4, 40 mg/kg 2 wks QW (SC)
Sex (M/F)/No. of animals:	2M+2F(1M+1F for recovery)/group (IV), 1M+1F/group (SC) animals/group	Sample:	Plasma
Vehicle/Formulation:	■ mmol/L histidine-aspartate buffer containing ■ mmol/L arginine aspartate, pH6.0	Sampling time:	IV:1st dosing: 5 min, 8 h, 1, 3, 7 days postdose 2nd dosing: pre, 5 min, 8 h postdose 2nd dosing (recovery group): pre, 5 min, 8 h, 1, 3, 14, 28, 35, 42, 49, 56, 84, 112, 140, 154, 161, 168, 175, 182, 189, 196 days postdose SC:1st dosing: 8 h, 1, 3, 7 days postdose final dosing: pre, 8 h, 1 day postdose
Method of administration:	IV/SC	Analyte:	Crovalimab, total C5, free C5
Feeding condition:	Fasted	Assay:	Crovalimab, total C5: ELISA, ADA, free C5: ECLIA

表 2.6.5.4-1 2週間反復投与試験（続）

Test Article: crovalimab

PK parameters:[a]	1st dosing		2nd dosing	
	M (IV:4 mg/kg, n = 2)	F (IV:4 mg/kg, n = 1)	M (IV:4 mg/kg, n = 0)	F (IV:4 mg/kg, n = 0)
C_0 (μg/mL)	95.1	94.6	NC	NC
$t_{½}$ (day)	NA	NA	NC	NC
$AUC_{0\text{-}14d}$ (day·μg/mL)	636	558	NC	NC
	1st dosing		2nd dosing	
	M (IV:100 mg/kg, n = 2)	F (IV:100 mg/kg, n = 2)	M (IV:100 mg/kg, n = 1)	F (IV:100 mg/kg, n = 1)
C_0 (μg/mL)	2350	2360	4560	3440
$t_{½}$ (day)	NA	NA	28.7	38.8
$AUC_{0\text{-}14d}$ (day·μg/mL)	14800	14300	NC	NC
Additional information: Plasma total C5 concentration was not changed after 4 mg/kg IV administration. Plasma free C5 concentration decreased immediately after 4 mg/kg IV administration, it tended to increase after 14 days after 2nd IV administration. Plasma total C5 concentration tended to accumulate up to 2.65-fold of baseline after 100 mg/kg IV administration. Free C5 concentration maintained low level 5 months or more after 2nd dosing of 100 mg/kg IV administration				

ADA = anti-drug antibody, $AUC_{0\text{-}14d}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 14 days, C5 = complement component 5, C_0 = initial plasma concentration at time 0 calculated by extrapolation, ECLIA = electro-chemiluminescence immunoassay, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, F = female, IV = intravenous, M = male, NA = not applicable, NC = not calculated, PK = pharmacokinetic, QOW = every other week, QW = weekly, SC = subcutaneous, $t_{1/2}$ = half-life

[a] PK parameters were calculated from the animals with antibody exposure not affected by ADA or ADA-negative animals. Number of animals in parenthesis were used for calculation of PK parameters. Free C5 concentration and ADA were not measured for 0 mg/kg dosing group

表 2.6.5.4-1 2週間反復投与試験（続）

Test Article: crovalimab

PK parameters:[a]	1st dosing		3rd dosing	
	M (SC:4 mg/kg, n = 1)	F (SC:4 mg/kg, n = 1)	M (SC:4 mg/kg, n = 1)	F (SC:4 mg/kg, n = 1)
T_{max} (day)	3	3	NA	NA
C_{max} (μg/mL)	46.3	42.8	NA	NA
C_{8h} (μg/mL)	12.3	23.9	121	84.0
$t_{½}$ (day)	NA	NA	NA	NA
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day·μg/mL)	277	266	NA	NA
	1st dosing		3rd dosing	
	M (SC:40 mg/kg, n = 1)	F (SC:40 mg/kg, n = 1)	M (SC:40 mg/kg, n = 1)	F (SC:40 mg/kg, n = 1)
T_{max} (day)	3	1	NA	NA
C_{max} (μg/mL)	427	343	NA	NA
C_{8h} (μg/mL)	95.7	150	1020	702
$t_{½}$ (day)	NA	NA	NA	NA
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day·μg/mL)	2670	2170	NA	NA
Additional information: Plasma total C5 concentration was not changed after 4 mg/kg SC administration, however it tended to accumulate after 2nd or 3rd dosing of 100 mg/kg SC. Plasma free C5 concentration decreased immediately after 4 and 100 mg/kg SC administration, and it maintained low level during the study.				

ADA = anti-drug antibody, AUC = area under the plasma concentration-time curve, C_{max} = maximum plasma concentration, F = female, M = male, NA = not applicable, PK = pharmacokinetic, SC = subcutaneous, T_{max} = time to reach C_{max}, $t_{1/2}$ = half-life

[a] PK parameters were calculated from the animals with antibody exposure not affected by ADA or ADA-negative animals

表 2.6.5.4-2　4週間反復静脈内投与及び5カ月間反復皮下投与試験

Test Article: crovalimab

Species:	Cynomolgus monkey	Doses (mg/kg):	0, 10, 40, 160 mg/kg, 4 wks QW (IV)., 40 mg/kg, 21 wks QW (SC)
Sex (M/F)/No. of animals:	6M+6F(3M+3F for recovery)/group (IV), 3M+3F/group (SC) animals/group	Sample:	Plasma
		Sampling time:	IV:1st dosing: 5 min, 2, 8 h, 1, 3, 7 days postdose 4th dosing: pre, 5 min, 2, 8 h, 1, 3, 7 days postdose final dosing: 1 day postdose final dosing (recovery group): 1, 21, 42, 63, 77, 91, 105, 119 days postdose SC:1st dosing: 2, 8 h, 1, 3, 7 days postdose 4th, 8th,14th, 18th dosings: pre, 3 days postdose 11th, 21st dosings: pre, 2, 8 h, 1, 3, 7 days postdose final dosing: 1 day postdose
Vehicle/Formulation:	[redacted] mmol/L histidine-aspartate buffer containing [redacted] mmol/L arginine-aspartate and [redacted] mg/mL poloxamer 188, pH 6.0		
Method of administration:	IV/SC	Analyte:	Crovalimab, total C5, free C5
Feeding condition:	Fasted	Assay:	Crovalimab, total C5: ELISA, ADA, free C5: ECLIA

表 2.6.5.4-2 4週間反復静脈内投与及び5カ月間反復皮下投与試験（続）

Test Article: crovalimab

PK parameters:[a]	1st dosing		4th dosing	
	M (IV:10 mg/kg, n = 4)[b]	F (IV:10 mg/kg, n = 5)[b]	M (IV:10 mg/kg, n = 4)[b]	F (IV:10 mg/kg, n = 3)[b]
C_0 (µg/mL)	235	196	449	380
t½ (day)	NA	NA	25.3 (n = 1)[c]	NC
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day·µg/mL)	846	729	2310	1940
PK parameters:[a]	1st dosing		4th dosing	
	M (IV:40 mg/kg, n = 5)[b]	F (IV:40 mg/kg, n = 5)[b]	M (IV:40 mg/kg, n = 5)[b]	F (IV:40 mg/kg, n = 5)[b]
C_0 (µg/mL)	940	811	1630	1750
$t_{½}$ (day)	NA	NA	22.3 (n = 1)[c]	35.2 (n = 1)[c]
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day·µg/mL)	3330	3010	7740	8340
PK parameters:[a]	1st dosing		4th dosing	
	M (IV:160 mg/kg, n = 6)[b]	F (IV:160 mg/kg, n = 6)[b]	M (IV:160 mg/kg, n = 6)[b]	F (IV:160 mg/kg, n = 5)[b]
C_0 (µg/mL)	3300	2740	5800	5690
$t_{½}$ (day)	NA	NA	22.8 (n = 1)[c]	35.0 (n = 3)[c]
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day·µg/mL)	12200	10300	29900	29100

ADA = anti-drug antibody, $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 7 days, C5 = complement component 5, C_0 = initial plasma concentration at time 0 calculated by extrapolation, ECLIA = electro-chemiluminescence immunoassay, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, F = female, IV = intravenous, M = male, NA = not applicable, NC = not calculated, PK = pharmacokinetic, QW = weekly, SC = subcutaneous, $t_{1/2}$ = half-life

ADA were not measured for 0 mg/kg dosing group.

[a] PK parameters were calculated after excluding ADA-positive animals

[b] n = 6, Number of animals in parenthesis were used for calculation of C_{max} and $AUC_{0\text{-}7d}$

[c] n = 3, Number of animals in parenthesis were used for calculation of $t_{½}$

表 2.6.5.4-2 4週間反復静脈内投与及び5カ月間反復皮下投与試験（続）

Test Article: crovalimab

PK parameters:[a]	1st dosing		11th dosing		21st dosing	
	M (SC:40 mg/kg, n = 1)[b]	F (SC:40 mg/kg, n = 3)[b]	M (SC:40 mg/kg, n = 1)[b]	F (SC:40 mg/kg, n = 3)[b]	M (SC:40 mg/kg, n = 1)[b]	F (SC:40 mg/kg, n = 2)[b]
T_{max} (day)	3	3	3	2	7	0.7
C_{max} (μg/mL)	452	384	2070	1450	2160	1680
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day·μg/mL)	2930	2200	14100	9330	14500	9700

ADA = anti-drug antibody, $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 7 days, C_{max} = maximum plasma concentration, F = female, M = male, NA = not applicable, SC = subcutaneous, PK = pharmacokinetic, T_{max} =time to reach C_{max}

[a] PK parameters were calculated after excluding ADA-positive animals

[b] n = 3, Number of animals in parenthesis were used for calculation of PK parameters

表 2.6.5.4-2 4週間反復静脈内投与及び5カ月間反復皮下投与試験（続）

Test Article: crovalimab

IV		Crovalimab concentration (μg/mL)[a]		Total C5 concentration (μg/mL)[a]		Free C5 concentration (μg/mL)[a]	
Sex	Dose (mg/kg)	1st dose	4th dose	1st dose	4th dose	1st dose	4th dose
M	0	NC	NC	107	96.8	NA	NA
F		NC	NC	98.3	84.6	NA	NA
M	10	103[c]	311[c]	138[c]	155[c]	0.488	0.184[c]
F		83.0[b]	247[d]	135[b]	207[d]	0.600	0.216[d]
M	40	388[b]	1010[b]	179[b]	193[b]	0.146[b]	0.0552[b]
F		360[b]	1060[b]	153[b]	245[b]	0.173[b]	0.0639[b]
M	160	1460	3750	164	221	0.0420	NC
F		1220	3660[b]	182	236[b]	0.0373	NC

ADA = anti-drug antibody, C5 = complement component 5, F = female, IV = intravenous, M = male, NA = not applicable, NC = not calculated

[a] n = 6, mean concentration was calculated after excluding ADA positive

[b] n = 5

[c] n = 4

[d] n = 3

表 2.6.5.4-3 26週間反復投与試験

Test Article: crovalimab

Species:	Cynomolgus monkey	Doses (mg/kg):	SC: 0, 10, 40, 100 mg/kg, 26 wks QW (100 mg/kg IV loading for 1st dosing), IV: 160 mg/kg 26 wks QOW
Sex (M/F)/No. of Animals:	5M+5F (2M+2F for recovery)/group	Sample:	Plasma
Vehicle/Formulation:	■ mmol/L histidine-aspartate buffer containing ■ mmol/L arginine-aspartate and ■ mg/mL poloxamer 188, pH 6.0	Sampling time:	SC:1st dosing: 5 min, 2 h, 7 days postdose SC: 2nd dosing: 2, 8 h, 1, 3, 7 days postdose SC: 6th, 12th, 15th, 21st, 24th dosings: pre, 3 days postdose SC: 9th, 18th, 26th dosings: pre, 2, 8 h, 1, 3, 7 days postdose SC (recovery group): 21, 42, 63, 84, 105, 126, 147, 168, 182 days postdose IV: 1st dosing: 5 min, 2, 8 h, 1, 3, 7, 14 days postdose IV: 3rd, 7th, 11th dosings: pre, 5 min postdose IV: 5th, 9th, 13th dosings: pre, 5 min, 2, 8 h, 1, 3, 7, 14 days postdose IV (recovery group): 21, 42, 63, 84, 105, 126, 147, 168, 182 days postdose
Method of Administration:	IV/IV loading+SC	Analyte:	Crovalimab, total C5
Feeding condition:	Fasted	Assay:	Crovalimab, total C5: ELISA, ADA: ECLIA,

表 2.6.5.4-3　26週間反復投与試験（続）

Test Article: crovalimab

PK parameters:[a]	1st dosing		5th dosing		9th dosing		13th dosing	
IV:160 mg/kg	M (n = 5)	F (n = 5)	M (n = 5)	F (n = 5)	M (n = 5)	F (n = 4)	M (n = 5)	F (n = 4)
C_0 (μg/mL)	3720	2910	5610	6060	7070	6710	8180	7570
$t_{½}$ (day)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	77.32 (n = 2)[b]	37.62 (n = 2)[b]
$AUC_{0\text{-}14d}$ (day·μg/mL)	23900	19000	55600	54400	63600	66300	68300	69100

ADA = anti-drug antibody, $AUC_{0\text{-}14d}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 14 days, C5 = complement component 5, C_0 = initial plasma concentration at time 0 calculated by extrapolation, ECLIA = electro-chemiluminescence immunoassay, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, F = female, IV = intravenous, M = male, NC = not calculated, PK = pharmacokinetic, QOW = every other week, QW = weekly, SC = subcutaneous, $t_{1/2}$ = half-life

[a] PK parameters were calculated after excluding ADA-positive animals. Number of animals in parenthesis were used for calculation of PK parameters

[b] $t_{1/2}$ was calculated from terminal-phase during recovery period. Number of animals in parenthesis were used for calculation of $t_{1/2}$

表 2.6.5.4-3 26週間反復投与試験（続）

Test Article: crovalimab

PK parameters:[a]	2nd dosing		9th dosing		18th dosing		26th dosing	
SC:10 mg/kg	M (n = 4)	F (n = 5)	M (n = 3)	F (n = 5)	M (n = 2)	F (n = 3)	M (n = 2)	F (n = 3)
C_{max} (µg/mL)	1030	967	877	834	995	874	1070	786
T_{max} (day)	1.50	0.47	1.11	0.20	0.50	0.33	1.50	3.44
$t_{½}$ (day)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	41.26 (n = 1)[b]
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day·µg/mL)	6370	6070	5390	4580	6060	5200	6610	5180
	2nd dosing		9th dosing		18th dosing		26th dosing	
SC:40 mg/kg	M (n = 5)	F (n = 5)	M (n = 5)	F (n = 4)	M (n = 5)	F (n = 4)	M (n = 5)	F (n = 4)
C_{max} (µg/mL)	1230	1050	1900	1950	2580	2290	2500	2370
T_{max} (day)	3.40	2.20	2.40	1.92	1.33	1.75	1.60	1.10
$t_{½}$ (day)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	30.93 (n = 1)[b]
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day·µg/mL)	7900	6660	11900	11700	16000	14400	16400	14700
	2nd dosing		9th dosing		18th dosing		26th dosing	
SC:100 mg/kg	M (n = 4)	F (n = 5)	M (n = 4)	F (n = 5)	M (n = 4)	F (n = 5)	M (n = 4)	F (n = 5)
C_{max} (µg/mL)	1600	1680	4550	4160	5700	4050	5430	4960
T_{max} (day)	4.00	3.80	3.33	0.53	1.10	1.47	2.33	0.80
$t_{½}$ (day)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	53.2 (n = 2)[b]	38.46 (n = 2)[b]
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day·µg/mL)	9780	10500	29800	25400	36800	26200	36100	31600

ADA = anti-drug antibody, $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 7 days, C_{max} = maximum plasma concentration, F = female, M = male, NC = not calculated, T_{max} = time to reach C_{max}, PK = pharmacokinetics, SC = subcutaneous, $t_{1/2}$ = half-life

[a] PK parameters were calculated after excluding ADA-positive animals. Number of animals in parenthesis were used for calculation of PK parameters

[b] $t_{1/2}$ was calculated from terminal-phase during recovery period. Number of animals in parenthesis were used for calculation of $t_{1/2}$

表 2.6.5.4-3　26週間反復投与試験（続）

Test Article: crovalimab

Trough plasma concentration of crovalimab (7 days after each administration)

Plasma crovalimab concentration (μg/mL)[a]															
Sex	Route	Dose (mg/kg)	1st dose	2nd dose	5th dose	6th dose	9th dose	10th dose	11th dose	13th dose	14th dose	18th dose	20th dose	23th dose	26th dose
M	IV	160	1250	1860	3110	4150	3530	3330	NA	4100	NA	NA	NA	NA	NA
F			1040	1810	3250	3630[b]	3620[b]	4110[b]	NA	4090[b]	NA	NA	NA	NA	NA
M	SC	10	973[b]	814[b]	813[c]	NA	743[c]	NA	777[d]	NA	770[d]	840[d]	795[d]	872[d]	903[d]
F			838	807	697	NA	625	NA	656[b]	NA	684[b]	714[c]	800[c]	680[c]	708[c]
M	SC	40	901	1090	1320	NA	1670	NA	1730	NA	2110	2130	2270	2310	2300
F			798	901	1710[b]	NA	1610[b]	NA	1910[b]	NA	1870[b]	1920[b]	2090[b]	2260[b]	1900[b]
M	SC	100	968[b]	1470[b]	3450[b]	NA	4250[b]	NA	4740[b]	NA	5080[b]	5070[b]	5510[b]	5330[b]	5310[b]
F			846	1520	2740	NA	3450	NA	3850	NA	4420	3430	4220	3900	4200

ADA = anti-drug antibody, F = female, IV = intravenous, M = male, NA = not applicable, SC = subcutaneous

[a] n = 5, mean value calculated after excluding ADA positive

[b] n = 4

[c] n = 3

[d] n = 2

表 2.6.5.4-3　26週間反復投与試験（続）

Test Article: crovalimab

Trough plasma concentration of total C5 (7 days after each administration)

Plasma total C5 concentration (μg/mL)[a]									
Sex	Route	Dose (mg/kg)	1st dose	2nd dose	5th dose	9th dose	13th dose	18th dose	26th dose
M	IV	160	203	179	158	202	299	NA	NA
F			153	174	171	200	276	NA	NA
M	SC	0	77.8	75.2	NA	71.8	NA	79.7	107
F			72.0	70.3	NA	77.8	NA	77.4	109
M	SC	10	185	146	NA	160	NA	170	283
F			150	138	NA	147	NA	133	202
M	SC	40	189	176	NA	216	NA	203	307
F			152	134	NA	152	NA	172	278
M	SC	100	164	158	NA	209	NA	182	279
F			149	160	NA	218	NA	214	292

ADA = anti-drug antibody, C5 = complement component 5, F = female, IV = intravenous, M = male, NA = not applicable, SC = subcutaneous

[a] Mean value calculated after excluding ADA positive.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当なし

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

該当なし

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

表 2.6.5.7-1 妊娠カニクイザルへの反復皮下投与

Test Article: crovalimab

Species:	Cynomolgus monkey	Doses (mg/kg):	IV:100 mg/kg (GD20), SC: 0, 10, 100 mg/kg, QW (GD20 until approximately GD160)
Sex (M/F)/No. of Animals:	Pregnant females/16/group	Sample:	Plasma
Vehicle/Formulation:	■ mmol/L histidine-aspartate buffer containing ■ mmol/L arginine hydrochloride, ■ mmol/L sodium chloride and ■ mg/mL poloxamer 188, pH 5.8	Sampling time:	Maternal animals: GD20: pre, 5 min, 2, 8 h, 1, 3, 7 days postdose GD27: 2, 8 h, 1, 3, 7 days postdose GD90, 139: pre, 2, 8 h, 1, 3, 7 days postdose LD 1, 28, 42, 56, 70, 119, 154, 181±1 days Infants: PND28, 42, 56, 70, 119, 154, 181±1 days
Method of Administration:	IV (GD20)/SC (GD27 until delivery)	Analyte:	Crovalimab, total C5
Feeding condition:	Fasted	Assay:	Crovalimab, total C5: ELISA, ADA: ECLIA,

表 2.6.5.7-1 妊娠カニクイザルへの反復皮下投与（続）

PK parameters:			
Loading Dose (mg/kg) on GD 20, IV	0 (Control)	100	100
Weekly Dose (mg/kg) – starting on GD 27 until delivery, SC	0 (Control)	10	100
Toxicokinetics maternal animals			
Number of females	16	16	16
GD20			
C_{max} (µg/mL)	NA	2400	2550
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)	NA	9950	10700
GD27			
C_{max} (µg/mL)	NA	1210	1910
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)	NA	7160	11000
GD90			
C_{max} (µg/mL)	NA	614	3470
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)	NA	3800	21500
GD139			
C_{max} (µg/mL)	NA	613	4310
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)	NA	3580	26400

表 2.6.5.7-1 妊娠カニクイザルへの反復皮下投与（続）

Loading Dose (mg/kg) on GD 20, IV	0 (Control)	100	100
Weekly Dose (mg/kg) – starting on GD 27 until delivery, SC	0 (Control)	10	100
Determination of C5 Maternal Animals, During Gestation	Plasma concentration of C5 (µg/mL)		
GD20, 0 h	104	100	101
GD20, 168 h	105	218	230
GD27, 168 h	113	242	244
GD90, 168 h	91.0	207	224
GD139, 168 h	99.0	193	244
Determination of C5 Maternal Animals, During Lactation	Plasma concentration of C5 (µg/mL)		
LD1	106	204	255
LD28	101	174	194
LD42	105	165	195
LD56	101	143	163
LD70	90.8	130	165
LD119	100	109	147
LD154	97.2	94.5	122
LD181±1	95.8	102	107

$AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 7 days, C5 = complement component 5, C_{max} = maximum plasma concentration, ECLIA = electro-chemiluminescence immunoassay, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, GD = gestation day, IV = intravenous, LD = lactation day, NA = not applicable, PK = pharmacokinetic, QW = weekly, SC = subcutaneous

表 2.6.5.7-1 妊娠カニクイザルへの反復皮下投与（続）

PK parameters:			
Loading Dose (mg/kg) on GD 20, IV	0 (Control)	100	100
Weekly Dose (mg/kg) – starting on GD 27 until delivery, SC	0 (Control)	10	100
Toxicokinetics: infants			
Number of infants	NA	6 M / 5 F	5 M/ 6 F
C_{max} (µg/mL)	NA	5.15 / 6.40	118 / 89.4
$AUC_{PND28-181}$ (µg·day/mL)	NA	235 / 279	4540 / 4140
AUC_{total} (µg·day/mL)[a]	NA	494 / 658	10700 / 6700
Determination of C5, During Maturation: infants	Plasma concentration of C5 (µg/mL)		
PND28	65.5	68.0	109
PND42	60.9	68.1	92.4
PND56	57.3	57.8	78.5
PND70	57.3	56.5	73.7
PND119	55.5	58.9	57.9
PND154	54.1	57.7	52.9
PND181±1	55.8	59.6	63.4

$AUC_{PND28-181}$ = area under the plasma concentration-time curve from PND28 to PND181, C5 = complement component 5, C_{max} = maximum plasma concentration, F = female, GD = gestation day, IV = intravenous, LD = lactation day, M = male, NA = not applicable, PK = pharmacokinetic, PND = post natal day

[a] Calculated by linear trapezoidal rule from C_0 to last quantifiable time point, using the intravenous profile in infant animals

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験
該当なし

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝
該当なし

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝
該当なし

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路
該当なし

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害
該当なし

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄
該当なし

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄
該当なし

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用
該当なし

2.6.5.16 薬物動態試験：その他
該当なし