目次

略号一覧表 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析方法 4
2.6.4.2.1 血漿中 FVIII 活性の測定 4
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.3.1 血友病 A イヌ及びカニクイザルへの単回投与 5
2.6.4.3.2 カニクイザルへの反復投与 8
2.6.4.4 分布 10
2.6.4.5 代謝 10
2.6.4.6 排泄 10
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 10
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 10
2.6.4.9 考察及び結論 10

表

表 2.6.4.2-1 OSCA 及び発色合成基質法の再現性 5
表 2.6.4.3-1 血友病 A イヌに TAK-672 又は Hyate:C を静脈内投与したときの 最高血漿中 FVIII 濃度 6
表 2.6.4.3-2 血友病 A イヌに TAK-672 又は Hyate:C を単回静脈内投与したときの FVIII の薬物動態パラメータ 6
表 2.6.4.3-3 カニクイザルに TAK-672 又は Hyate:C を単回静脈内投与したときの FVIII の薬物動態パラメータ（平均値±SD）（発色合成基質法） 8
表 2.6.4.3-4 カニクイザルに TAK-672 又は Hyate:C を反復投与したときの定常状態（Day 4）におけるベースライン値補正後の FVIII の薬物動態パラメータ（平均値±SD）（発色合成基質法） 9
表 2.6.4.9-1 イヌ、サル及びヒトに TAK-672 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの比較（発色合成基質法） 11

図

図 2.6.4.3-1 TAK-672（OBI-1）又は Hyate:C（3、25 又は 100 U/kg）を静脈内投与したときの血漿中 FVIII 濃度推移（発色合成基質法） 5
図 2.6.4.3-2 カニクイザルに TAK-672（OBI-1）又は Hyate:C を静脈内投与したときの 血漿中 FVIII 濃度推移（FVIII ベースライン値補正後）（発色合成基質法） 7

図 2.6.4.3-3　カニクイザルに TAK-672（OBI-1）又は Hyate:C を静脈内投与したときの 血漿中 FVIII 濃度推移（ベースライン値補正後）（発色合成基質法） 9

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	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	plasma clearance	血漿クリアランス
C_{max}	peak plasma level	最高血漿中濃度
FVIII	coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
OSCA	one-stage coagulation assay	凝固一段法
pFVIII	porcine coagulation factor VIII	ブタ血液凝固第 VIII 因子
rpFVIII	recombinant porcine coagulation factor VIII	遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子
SD	standard deviation	標準偏差
TAK-672	Product code name for rpFVIII; formerly OBI-1, BAX801, BAX802, and SHP672	rpFVIII の製品コード名（旧称：OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672）
U	unit(s)	単位
V_{dss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

TAK-672〔遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（rpFVIII）、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672〕を血友病 A イヌ及びカニクイザルに単回又は反復投与し、TAK-672 の薬物動態を Hyate:C と比較し評価した。これらの動物種は、TAK-672 の有効性及び毒性の評価にも用いた。実験動物における血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性の測定に凝固一段法（OSCA）及び発色合成基質法を用いた。

血友病 A イヌに TAK-672 又は Hyate:C〔3、25 及び 100 単位（U）/kg〕を単回静脈内投与したとき、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は用量比をやや下回って増加した。同用量で投与したとき、TAK-672 の方が Hyate:C より曝露量〔最高血漿中濃度（C_{max}）、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）〕が高く、血漿中 FVIII 活性もより長時間測定可能であったことから、TAK-672 の方がバイオアベイラビリティは高いことが示唆された。

カニクイザルを用いた試験でもイヌの試験と同様に、血漿クリアランス（CL）は Hyate:C より TAK-672 で低かったため、TAK-672（49.5 又は 77 U/kg 単回投与）の血漿中曝露量は Hyate:C（100 U/kg）の血漿中曝露量より高かった。

カニクイザルに TAK-672 を反復静脈内投与したとき、1 日 2 回投与では Day 4（8 回目の投与）まで、1 日 1 回投与では Day 7（7 回目の投与）まで、FVIII 活性の上昇がみられた。TAK-672 の反復投与後には抗 FVIII 中和抗体の産生がみられた。90 日間反復投与毒性試験では、ブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）に対する中和抗体が産生され、Day 28 及び 90 までに血漿中 FVIII 活性は顕著に低下した。

2.6.4.2 分析方法

2.6.4.2.1 血漿中 FVIII 活性の測定

PCD-101 試験、添付資料番号 4.2.2.1-1（4.2.1.1-2 と同一）（参考）
PCM-104 試験、添付資料番号 4.2.2.1-2（4.2.3.1-2 と同一）（参考）
PCM-105 試験、添付資料番号 4.2.2.1-3（4.2.3.7.2-3 と同一）（参考）
PCM-102 試験、添付資料番号 4.2.2.1-4（4.2.3.2-2 と同一）（参考）

実験動物における FVIII 活性の測定には、OSCA 及び発色合成基質法を用いた。

有効性評価にも用いた血友病 A イヌでの試験開始前に、OSCA 及び発色合成基質法の測定特性及び再現性を評価した（PCD-101 試験）。

分析対象である FVIII 活性の測定で用いる標準曲線は、Hyate:C の測定では Hyate:C、TAK-672 の測定では TAK-672 とした。FVIII の標準血漿を対照として、TAK-672 及び Hyate:C の標準試料を測定した。これらの試験における値は、TAK-672 で 1.03 U/mL、Hyate:C で 0.96 U/mL であった。

FVIII 活性は、用量及び測定方法を問わず、Hyate:C より TAK-672 で高かった。発色合成基質法を用いた方が概ね変動が小さかった（表 2.6.4.2-1）。

表 2.6.4.2-1　OSCA 及び発色合成基質法の再現性

	測定方法による変動	
被験物質	OSCA	発色合成基質法
TAK-672	7% - 10%	2% - 3%
Hyate:C	8% - 13%	5% - 9%

OSCA：凝固一段法

カニクイザルを用いた試験（PCM-104 試験及び PCM-105 試験）では、発色合成基質法を用いて血漿中 FVIII 活性を測定した。カニクイザルの 90 日間反復投与毒性試験（PCM-102 試験）では、バリデーション済みの OSCA 及びバリデーション済みの発色合成基質法を用いて血漿中 FVIII 活性を測定した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 血友病 A イヌ及びカニクイザルへの単回投与

2.6.4.3.1.1 血友病 A イヌ

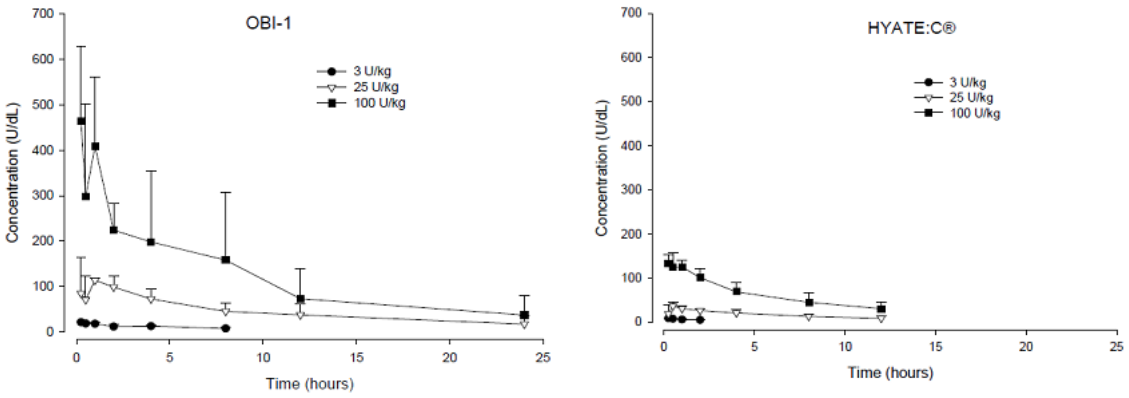
[redacted]/PKR/019 報告書、添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）

重症血友病 A イヌに単回静脈内投与したときの TAK-672 及び Hyate:C の薬物動態を比較した（PCD-101 試験の薬物動態データ解析）。

血友病 A イヌに TAK-672 及び Hyate:C の 3 用量（3、25 又は 100 U/kg）を投与した。「TAK-672 を投与後に Hyate:C を投与する群」又は「Hyate:C を投与後に TAK-672 を投与する群」のいずれかに無作為に割り付け、各用量を投与した。

FVIII 活性は OSCA 及び発色合成基質法で測定した。

TAK-672 及び Hyate:C 投与後の血漿中 FVIII 濃度推移（発色合成基質法）を図 2.6.4.3-1 に示した。



平均値±SD（n=2～4）
FVIII：血液凝固第 VIII 因子、SD：標準偏差、U：単位

図 2.6.4.3-1　TAK-672（OBI-1）又は Hyate:C（3、25 又は 100 U/kg）を静脈内投与したときの血漿中 FVIII 濃度推移（発色合成基質法）

OSCA 及び発色合成基質法のいずれにおいても、同用量で投与したときの血漿中 FVIII 濃度は、Hyate:C よりも TAK-672 で一貫して高かった（表 2.6.4.3-1）。3 用量の FVIII を投与したとき、いずれの用量でも FVIII 濃度に個体間で顕著なばらつきがみられた。

検討した例数が少なかったため、TAK-672 と Hyate:C の薬物動態パラメータの統計的比較は行わなかった（表 2.6.4.3-2）。TAK-672 及び Hyate:C の投与後 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（$AUC_{0-\infty}$）は用量にしたがって増加したが、用量比をやや下回った。曝露量は Hyate:C より TAK-672 で高いことが示された。CL 及び定常状態における分布容積（V_{dss}）は Hyate:C より TAK-672 で低かった。両製剤の半減期に顕著な差はみられなかった。

表 2.6.4.3-1　血友病 A イヌに TAK-672 又は Hyate:C を静脈内投与したときの最高血漿中 FVIII 濃度

		OSCA		発色合成基質法	
		血漿中 FVIII 最高値 (U/mL)			
用量 (U/kg)	性別	TAK-672	Hyate:C	TAK-672	Hyate:C
3	雌	0.05	0.04	0.191	0.091
	雌	0.11	-	0.214	-
	雄	0.21	0.14	0.223	0.082
25	雌	1.08	0.60	1.413	0.427
	雄	0.64	0.26	1.099	0.330
100	雄	2.3	1.63	3.970	1.490
	雄	5.13	2.26	6.530	1.494
	雄	4.98	1.81	3.740	1.328
	雌	5.24	2.11	3.670	1.387

FVIII ベースライン値で補正した。
FVIII：血液凝固第 VIII 因子、OSCA：凝固一段法、U：単位

表 2.6.4.3-2　血友病 A イヌに TAK-672 又は Hyate:C を単回静脈内投与したときの FVIII の薬物動態パラメータ

パラメータ	TAK-672 (U/kg)			Hyate:C (U/kg)		
	3（3 例）	25（2 例）	100（4 例）	3（2 例）	25（2 例）	100（4 例）
AUC_{0-t} (U.h/dL)	94±18	726, 1635	3205±2532	11, 64	170, 358	1152±511
$AUC_{0-\infty}$ (U.h/dL)	157±49.97	762, 1950	3399±2569	22.1, 104	206, 425	1220±506
C_{max} (U/dL)	20.9 ±1.65	110, 141	466±162	8.20, 9.10	33.0, 42.7	143±5.65
T_{max} (h)	0.27 (0.25 - 0.50)	0.25, 1.0	0.25 (0.23 - 0.40)	0.25, 0.25	0.25, 0.50	0.38 (0.25 - 0.50)
CL (dL/kg)/h	0.023±0.01	0.014, 0.036	0.049±0.04	0.029, 0.136	0.059, 0.121	0.092±0.034
V_{dss} (dL/kg)	0.184±0.02	0.275, 0.284	0.429±0.19	0.359, 0.380	0.758, 0.872	1.048±0.31
$t_{1/2}$ (h)	5.874±1.97	5.785, 13.58	8.409±1.90	1.839, 8.677	5.077, 9.079	9.257±1.28

3 例以上：平均値±SD（ただし T_{max} は中央値及び値域）。2 例：各個体の値。薬物動態パラメータは発色合成基質法で得られたデータから算出した。
$AUC_{0-\infty}$：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_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：血漿クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、FVIII：血液凝固第 VIII 因子、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、U：単位、V_{dss}：定常状態における分布容積

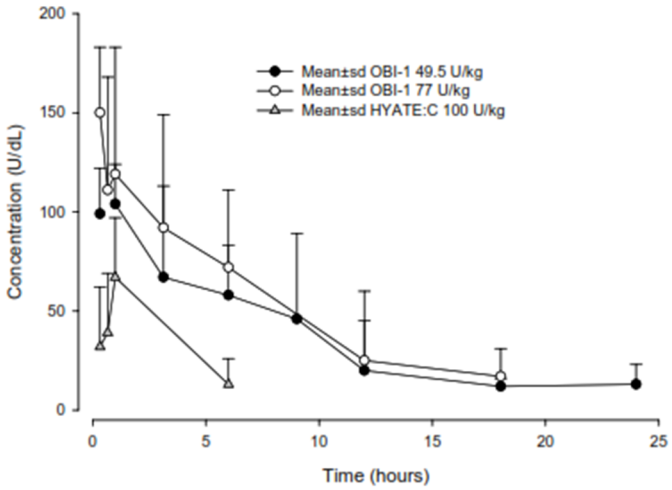
2.6.4.3.1.2 カニクイザル

[redacted]/PKR/018 報告書、添付資料番号 4.2.2.2-2（参考）

カニクイザルに単回静脈内投与したときの TAK-672 及び Hyate:C の薬物動態を比較した（PCM-104 試験の薬物動態データ解析）。

薬剤投与歴のあるカニクイザルに TAK-672（49.5 又は 77 U/kg、雄 4 例／群）又は Hyate:C（100 U/kg、雄 3 例/群）を単回静脈内投与した。

血漿中 FVIII 濃度の平均値は、TAK-672 の 2 用量群で同程度であった（図 2.6.4.3-2）。TAK-672 投与後の血漿中 FVIII 濃度の平均値は Hyate:C 投与後より高く、また投与 24 時間後でもベースラインより高値で維持された。



平均値±SD（n=3～4）
FVIII：血液凝固第 VIII 因子、SD：標準偏差、U：単位

図 2.6.4.3-2　カニクイザルに TAK-672（OBI-1）又は Hyate:C を静脈内投与したときの血漿中 FVIII 濃度推移（FVIII ベースライン値補正後）（発色合成基質法）

Hyate:C 群では、1 例で血漿中 FVIII 濃度が非常に低かったため、3 例中 2 例の薬物動態パラメータを算出した（表 2.6.4.3-3）。

TAK-672（49.5 又は 77 U/kg）単回静脈内投与後の FVIII の CL の平均値〔標準偏差（SD）〕は、それぞれ 0.056（0.02）及び 0.085（0.05）(dL/kg)/h であり、これらは Hyate:C（100 U/kg）静脈内投与後の FVIII の CL である 0.107 及び 1.09 (dL/kg)/h（個別値）より低かった。TAK-672（49.5 又は 77 U/kg）静脈内投与後の投与後 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（$AUC_{0-\infty}$）の平均値（SD）は、それぞれ 944（276）及び 1443（1390） U.h/dL であり、これらは Hyate:C（100 U/kg）静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$である 91.8 及び 934 U.h/dL（個別値）より高かった。

表 2.6.4.3-3　カニクイザルに TAK-672 又は Hyate:C を単回静脈内投与したときの FVIII の薬物動態パラメータ（平均値±SD）（発色合成基質法）

被験物質	TAK-672 (4 例／投与群)		Hyate:C (3 例)[b]
用量 (U/kg)	49.5	77	100
薬物動態パラメータ（FVIII ベースライン値で補正した。）			
$AUC_{0\text{-}t}$ (U.h/dL)	826±298	1011±710	255±213
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (U.h/dL)	944±276	1443±1390	91.8, 934[c]
C_{max} (U/dL)	107±22.6	169±32.2	78.7±20.4
T_{max} (h)[a]	0.98 (0.33 - 1.00)	0.33 (0.33 - 0.87)	0.70 (0.33 - 1.20)
CL (dL/kg)/h	0.056±0.02	0.085±0.05	0.107, 1.09[c]
V_{dss} (dL/kg)	0.576±0.33	0.806±0.26	1.54, 3.21[c]
$t_{1/2}$ (h)	6.71±3.61	8.33±5.09	1.32, 18.7[c]

$AUC_{0\text{-}\infty}$：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、$AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL：血漿クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、FVIII：血液凝固第 VIII 因子、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、U：単位、V_{dss}：定常状態における分布容積

a. T_{max} は中央値及び値域で示した。

b. 1 例のサルの濃度が不十分であったため、3 例中 2 例から薬物動態パラメータを算出した（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} 以外は個々の値を示した）。

c. このサルの $AUC_{0\text{-}\infty}$ は 20%超高い。

CL は Hyate:C より TAK-672 で低かったため、カニクイザルに TAK-672（49.5 又は 77 U/kg）又は Hyate:C（100 U/kg）を単回静脈内投与したときの血漿中曝露量は、Hyate:C より TAK-672 で高かった。

2.6.4.3.2 カニクイザルへの反復投与

2.6.4.3.2.1 カニクイザル

[redacted]/PKR/017 報告書、添付資料番号 4.2.2.2-3（参考）

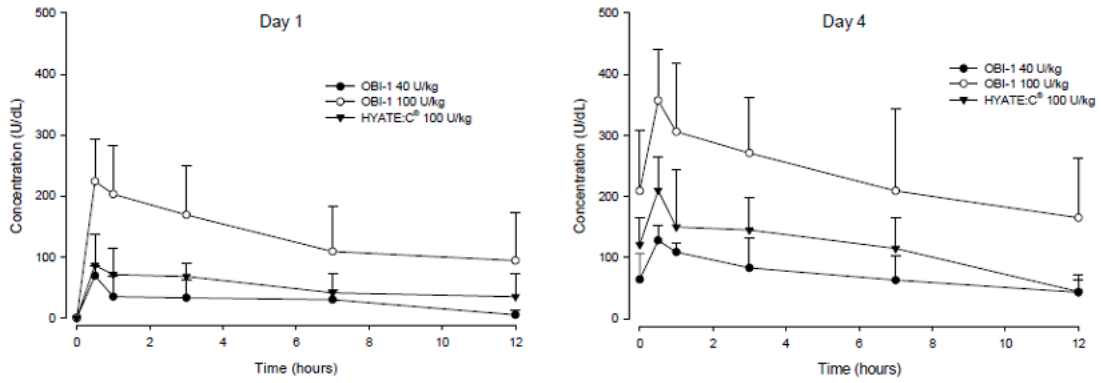
カニクイザルを用いて TAK-672 及び Hyate:C の免疫原性を比較し、薬物動態パラメータも評価した（PCM-105 試験の薬物動態データ解析）。

試験は薬剤投与歴のある雌雄のカニクイザルを用いて実施した。各個体に 12 時間ごとに 1 回、4 日間にわたって合計 8 回静脈内投与した。TAK-672 の用量は 40 又は 100 U/kg、Hyate:C の用量は 100 U/kg とした。FVIII 測定用の血液試料を、Day 1 及び 4 に採取した。

Day 1 及び 4 における血漿中 FVIII 濃度推移を図 2.6.4.3-3 に示した。

TAK-672（40 又は 100 U/kg）又は Hyate:C（100 U/kg）を静脈内投与したとき、Day 1 及び 4 のいずれにおいても、血漿中薬物濃度は検討したすべての個体で投与 12 時間後まで検出可能であった。

TAK-672 又は Hyate:C を同用量で投与したとき、Day 1 及び 4 のいずれにおいても、血漿中 TAK-672 曝露量は血漿中 Hyate:C 曝露量より高かった。



平均値±SD (n=5～6)
FVIII：血液凝固第 VIII 因子、SD：標準偏差、U：単位、

図 2.6.4.3-3　カニクイザルに TAK-672（OBI-1）又は Hyate:C を静脈内投与したときの血漿中 FVIII 濃度推移（ベースライン値補正後）（発色合成基質法）

定常状態である Day 4 の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-4 に示した。

反復静脈内投与後の定常状態における FVIII の CL は、Hyate:C より TAK-672 で低かった。そのため、同用量で投与したときの曝露量は Hyate:C より TAK-672 で高かった。

表 2.6.4.3-4　カニクイザルに TAK-672 又は Hyate:C を反復投与したときの定常状態（Day 4）におけるベースライン値補正後の FVIII の薬物動態パラメータ（平均値±SD）（発色合成基質法）

被験物質	TAK-672		Hyate:C
動物の例数	5 例	5 例	6 例
用量 (U/kg)	40	100	100
AUC_{τ} (U.h/dL)	835±342	2743±1241	1372±507
C_{max} (U/dL)	131±22.3	362±90.5	210±53.5
C_{min} (U/dL)	23±26.2	142±95.0	40±32.4
C_{avg} (U/dL)	70±28.5	229±103	114±42.3
CL (dL/kg)/h	0.067±0.06	0.042±0.02	0.085±0.04
V_{dss} (dL/kg)	0.575±0.31	0.566±0.09	1.038±0.53
Peak trough fluctuation (%)[a]	214±189	110±45.9	161±67.6

AUC_{τ}：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{avg}：定常状態における平均血漿中濃度、CL：定常状態における血漿クリアランス、C_{max}：定常状態における最高血漿中濃度、C_{min}：定常状態における最低血漿中濃度、FVIII：血液凝固第 VIII 因子、SD：標準偏差、U：単位、V_{dss}：定常状態における分布容積
a.　ピーク時の値とトラフ時の値を比較したときの変動率

カニクイザルに TAK-672 又は Hyate:C を 1 日 2 回 4 日間投与したとき、定常状態における曝露量は Hyate:C より TAK-672 の方が高いことが示された。

2.6.4.3.2.2 カニクイザル

PCM-102 試験、添付資料番号 4.2.2.2-4（4.2.3.2-2 と同一）（参考）

カニクイザルの 90 日間反復投与毒性試験において、TAK-672 のトキシコキネティクスを検討した。

試験の詳細については、毒性試験の概要文（2.6.6）及び概要表（2.6.7）に示した。

各動物に、TAK-672（82.5、247.5 又は 825 U/kg）又は対照物質（Hyate:C 100 U/kg 又は TAK-672 の溶媒）のいずれかを、1 日 1 回、緩徐（2 分以内）に最大 90 日間にわたって静脈内ボーラス投与した。トキシコキネティクス解析用の血液試料は、Day 1 及び 7 の投与前、並びに投与 1 及び 6 時間後の 3 時点で、また採血可能な個体からは Day 28 及び 90 にも同 3 時点で採取した。

Day 1 及び 7 において、FVIII 活性は投与 1 時間後に上昇した。TAK-672 群及び Hyate:C 群のいずれにおいても、FVIII ベースライン値は Day 1 より Day 7 の方が高く、血中 FVIII の蓄積性が認められた。いずれの個体においても、Day 28 及び 90 までに血漿中 FVIII 活性は顕著に低下した。これは、抗 pFVIII 中和抗体が産生され、サルの内因性 FVIII と交差反応したことによるものである。

中和抗体の詳細については、毒性試験の概要文（2.6.6）及び概要表（2.6.7）に示した。

2.6.4.4 分布

分布を検討する特定の試験は実施していない。上述のイヌ及びカニクイザルを用いた吸収性評価試験で得られた V_{dss} の値は同程度であり、1 kg あたりの血液量にほぼ等しい。投与した TAK-672 の大部分は循環血中に存在し、それ以外の組織や臓器には分布しないと考えられる。

2.6.4.5 代謝

TAK-672 の代謝及び排泄を検討する試験は実施していない。他の外因性タンパク質を投与した場合と同様に、TAK-672 は最終的に各構成アミノ酸に代謝され、通常のタンパク質プールに取り込まれると考えられる。したがって、その代謝経路は一般に解明されており、生体内変化を評価する従来の試験を実施する必要はないと考えられる。

2.6.4.6 排泄

排泄試験は実施していない（2.6.4.5）。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

TAK-672 は単剤で投与されるため、薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

TAK-672 の薬物動態は、本被験物質の有効性及び潜在的な毒性の評価に使用した動物種である血友病 A イヌ及びカニクイザルを用いて評価した。FVIII 活性の測定は、標準的な測定法を各動物種の血漿中 pFVIII 活性の測定用に適応させて実施した。

単回静脈内投与後の TAK-672 の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、カニクイザルでは用量比例的に増加し、血友病 A イヌでは用量比をやや下回って増加した。

カニクイザルに TAK-672 を反復静脈内投与したとき、1 日 2 回投与では Day 4（8 回目の投与）まで、1 日 1 回投与では Day 7（7 回目の投与）まで、FVIII 活性の上昇がみられた。TAK-672 の反復投与後に抗 FVIII 中和抗体の産生がみられた。90 日間反復投与毒性試験では、抗 pFVIII 中和抗体が産生され、連日投与の Day 28 及び 90 までに血漿中 FVIII 活性が顕著に低下したことから、内因性 FVIII と交差反応することが示された。

サル及びイヌを用いた様々な非臨床試験で、一貫して Hyate:C と比較して TAK-672 の方が CL は低く、曝露量は高かった。サル、イヌ及びヒトに TAK-672 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの比較を表 2.6.4.9-1 に要約する。

表 2.6.4.9-1　イヌ、サル及びヒトに TAK-672 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの比較（発色合成基質法）

動物種	用量(U/kg)	パラメータ [a]	
		C_{max} (U/dL)	$AUC_{0-\infty}$ (U.h/dL)
イヌ [b]	100	466±162	3399±2569
サル [c]	77	169±32	1443±1390
ヒト [d]	100	151±32	1915±591

$AUC_{0-\infty}$：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、C_{max}：最高血漿中濃度、SD：標準偏差、U：単位

a. 平均値±SD
b. [redacted]/PKR/019 報告書（4.2.2.2-1）
c. [redacted]/PKR/018 報告書（4.2.2.2-2）
d. OBI-1-101 試験総括報告書（5.3.5.4-2）

結論として、薬物動態パラメータを動物種間で比較したところ、血友病 A イヌ、サル及びヒト血友病 A 患者の間に顕著な違いはみられなかった。このことから、カニクイザルを毒性試験で用いる非げっ歯類の動物種として選択することは妥当であると考えられる。

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
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 4
2.6.5.3.1 単回投与後の吸収：血友病 A イヌ 4
2.6.5.3.2 単回投与後の吸収：カニクイザル 5
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 6
2.6.5.4.1 反復投与後の吸収：カニクイザル 6
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 7
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合 7
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 7
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 7
2.6.5.9 薬物動態試験：in vivo における代謝 7
2.6.5.10 薬物動態試験：in vitro における代謝 7
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 7
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 8
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 8
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 8
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 8
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 8

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：TAK-672

試験の種類／内容	GLP [a]	動物種／系統	投与方法	実施施設	試験番号	添付資料番号
Absorption						
Cross over comparative pharmacokinetics of TAK-672 and Hyate:C (PK data analysis of study PCD-101)	Yes	Dog, hemophilia A	Intravenous	[redacted], [redacted], [redacted], Spain	[redacted]/PKR/019	4.2.2.2-1
Single dose pharmacokinetics (PK data analysis of study PCM-104)	Yes	Cynomolgus monkey	Intravenous	[redacted], [redacted], [redacted], Spain	[redacted]/PKR/018	4.2.2.2-2
Repeat dose (4 day) pharmacokinetics immunogenicity assessment included (PK data analysis of study PCM-105)	Yes	Cynomolgus monkey	Intravenous	[redacted], [redacted], [redacted], Spain	[redacted]/PKR/017	4.2.2.2-3
Repeat dose (90 days) toxicokinetics immunogenicity assessment included	Yes	Cynomolgus monkey	Intravenous	In life-phase: [redacted], [redacted], USA PK analysis, Inhibitory antibody analysis: [redacted], [redacted], [redacted], USA	PCM-102	4.2.2.2-4 (Same as 4.2.3.2-2)
Distribution	Not conducted					
Metabolism	Not conducted					
Excretion	Not conducted					

GLP: good laboratory practice; PK: pharmacokinetics; USA: United States of America

a. An entry of "Yes" indicates that the study includes a GLP compliance statement.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.4.2.1 に示した。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 単回投与後の吸収：血友病 A イヌ

Test Article:	Porcine Coagulation Factor VIII (Recombinant), TAK-672					
Study No. (Module 4 Section)	[redacted]/PKR/019 (4.2.2.2-1)					
GLP	yes					
Species	Hemophilia A dog					
Method of Administration	Single intravenous injection					
Sample	Plasma (blood samples for the measurement of factor VIII were collected before and at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 and 72 hours after administration)					
Analyte	Recombinant B-domain deleted porcine factor VIII, TAK-672 or plasma derived porcine factor VIII, Hyate:C					
Assay	Chromogenic Assay					
Test Article	TAK-672 (Lot [redacted]) [a]			Hyate:C ([redacted]) [a]		
Gender (M/F)/Number of Animals	1 M, 2 F	1 M, 1 F	3 M, 1 F	1 M, 1 F	1 M, 1 F	3 M, 1 F
Dose (U/kg)	3	25	100	3	25	100
PK Parameters						
$AUC_{0-\infty}$ (U.h/dL)	157±49.97	762, 1950	3399±2569	22.1, 104	206, 425	1220±506
C_{max} (U/dL)	20.9±1.65	110, 141	466±162	8.20, 9.10	33.0, 42.7	143±5.65
T_{max} (h)	0.27 (0.25-0.50)	0.25, 1.0	0.25 (0.23-0.40)	0.25, 0.25	0.25, 0.50	0.38 (0.25-0.50)
CL (dL/kg)/h	0.023±0.01	0.014, 0.036	0.049±0.04	0.029, 0.136	0.059, 0.121	0.092±0.034
V_{dss} (dL/kg)	0.184±0.02	0.275, 0.284	0.429±0.19	0.359, 0.380	0.758, 0.872	1.048±0.31
$t_{1/2}$ (h)	5.874±1.97	5.785, 13.58	8.409±1.90	1.839, 8.677	5.077, 9.079	9.257±1.28

$AUC_{0-\infty}$: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CL: plasma clearance; C_{max}: peak plasma level; F: female; GLP: good laboratory practice; M: male; PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: terminal half-life; T_{max}:time of peak plasma level; U: unit(s); V_{dss}: volume of distribution at steady state

a. Data represent mean±standard deviation when n≥3; Median and range for T_{max}. When n=4, individual values are shown.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.2 単回投与後の吸収：カニクイザル

Test Article:	Porcine Coagulation Factor VIII (Recombinant), TAK-672		
Study No. (Module 4 Section)	[redacted]/PKR/018 (4.2.2.2-2)		
GLP	yes		
Species	Cynomolgus monkey (experimentally non-naïve)		
Feeding Condition	Fed		
Method of Administration	Single 2-minute intravenous infusion		
Sample	Plasma		
Analyte	Recombinant porcine factor VIII, TAK-672 or plasma derived porcine factor VIII, Hyate:C		
Assay	Chromogenic assay		
Test Article	TAK-672 (Lot No. [redacted])		Hyate:C (Lot No. [redacted], [redacted], [redacted])
Gender (M/F)/Number of Animals	M: 4	M: 4	M: 3 [b]
Dose (U/kg)	49.5	77	100
PK Parameters for baseline-corrected factor VIII			
AUC_{0-t} (U.h/dL)	826±298	1011±710	255±213
$AUC_{0-\infty}$ (U.h/dL)	944±276	1443±1390	91.8, 934 [c]
C_{max} (U/dL)	107±22.6	169±32.2	78.7±20.4
T_{max} (h) [a]	0.975 (0.33-1.00)	0.33 (0.33-0.87)	0.70 (0.33-1.20)
CL (dL/kg)/h	0.056±0.02	0.085±0.05	0.107, 1.09 [c]
V_{dss} (dL/kg)	0.576±0.33	0.806±0.26	1.54, 3.21 [c]
$t_{1/2}$ (h)	6.71±3.61	8.33±5.09	1.32, 18.7 [c]

$AUC_{0-\infty}$: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{0-t}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last experimental point; CL: plasma clearance; C_{max}: peak plasma level; F: female; GLP: good laboratory practice; M: male; PK: pharmacokinetics; $t_{1/2}$: terminal half-life; T_{max}: time of peak plasma level; U: unit(s); V_{dss}: volume of distribution at steady state

Values are mean and standard deviation when n≥3.

a. Median and range for T_{max}.

b. If PK parameters can be estimated in two of three animals because one monkey did not have sufficient concentration values, individual values are shown.

c. This monkey showed an extrapolated AUC higher than 20%.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1 反復投与後の吸収：カニクイザル

Test Article:	Porcine Coagulation Factor VIII (Recombinant), TAK-672					
Study No. (Module 4 Section)	[redacted]/PKR/017 (4.2.2.2-3)					
GLP	yes					
Species	Cynomolgus monkeys (experimentally non-naive)					
Feeding Condition	Fed					
Method of Administration	Intravenous injection twice daily every 12 hours over 4 days					
Sample collection	Blood samples were collected on day 1 and on day 4 at time points of pre-dose, 30 minutes post-dose, 1, 3, 7 and 12 hours post-dose					
Sample	Plasma					
Analyte	Porcine factor VIII: TAK-672 or Hyate:C					
Assay	Chromogenic assay					
Test Article	TAK-672 (Lot No. [redacted])		Hyate:C (Lot No. [redacted])	TAK-672 (Lot No. [redacted])		Hyate: (Lot No. [redacted])
Gender (M/F)/No of Animals	M: 2/F: 3	M: 3/F: 2	M: 3/F: 3	M: 2/F: 3	M: 3/F: 2	M: 3/F: 3
Dose (U/kg)	40	100	100	40	100	100
PK Parameters for baseline-corrected factor VIII Values are mean and standard deviation.						
	Day 1 (based on plasma levels up to 12 hours)			Day 4 [a]		
AUC_t (U.h/dL) (AUC_τ at day 4)	276±104	1585±865	574±321	835±342	2743±1241	1372±507
C_{max} (U/dL)	73±9.24	230±66.5	101±28	131±22.3	362±90.5	210±53.5
C_{min} (U/dL)	-	-	-	23±26.2	142±95.0	40±32.4
C_{avg} (U/dL)	-	-	-	70 ±28.5	229±103	114±42.3
T_{max} (h) [b]	0.50 (0.50-1.00)	0.50 (0.50-1.00)	0.50 (0.50-1.00)	-	-	-
CL (dL/kg)/h	-	-	-	0.067±0.06	0.042±0.02	0.085±0.04
V_{dss} (dL/kg)	-	-	-	0.575±0.31	0.566±0.09	1.038±0.53
Peak trough fluctuation (%)	-	-	-	214±189	110±45.9	161±67.6

AUC_t: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last experimental point; AUCτ: area under the plasma concentration-time during a dosage interval; C_{avg}: average plasma level at steady state; CL: plasma clearance at steady state; C_{max}: peak plasma level (C_{max} at steady state for Day 4); C_{min}: minimum plasma level at steady state; F: female; GLP: good laboratory practice; M: male; PK: pharmacokinetics; T_{max}: time of peak plasma level; U: unit(s); V_{dss}: volume of distribution at steady state

a. Steady state data are given.

b. T_{max} is described by the median and the range of values.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

2.6.5.4.1 反復投与後の吸収：カニクイザル（続き）

毒性試験概要表（2.6.7：PCM-102 試験）

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：血漿蛋白結合

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

該当なし。

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：累積排泄

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。