目次

略語・略号一覧 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　分析法 5
2.6.4.2.1　薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験（非 GLP）を裏付ける分析法 5
2.6.4.2.2　反復投与時のトキシコキネティクス試験（GLP 適用）を裏付ける分析法 5
2.6.4.3　吸収 6
2.6.4.3.1　単回静脈内投与した時の薬物動態 6
2.6.4.3.1.1　ラットにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の薬物動態 6
2.6.4.3.1.2　サルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の薬物動態 7
2.6.4.3.2　サルにテプロツムマブを反復静脈内投与した時のトキシコキネティクス 10
2.6.4.3.2.1　サルの 13 日間反復投与毒性試験 10
2.6.4.3.2.2　サルの 7 週間反復投与毒性試験 11
2.6.4.3.2.3　サルの 13 週間反復投与毒性試験 12
2.6.4.3.2.4　サルの 39 週間反復投与毒性試験 13
2.6.4.3.2.5　幼若動物の 13 週間反復投与毒性試験 14
2.6.4.3.2.6　胚・胎児発生に関する試験 15
2.6.4.4　分布 15
2.6.4.5　代謝 15
2.6.4.6　排泄 15
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 15
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 16
2.6.4.9　考察及び結論 16
2.6.4.10　図表 16
2.6.4.11　参考文献 17

表目次

表 2.6.4-1 ラットにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の PK パラメータ平均値.....7
表 2.6.4-2 サルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の PK パラメータ平均値.....9
表 2.6.4-3 雌雄サルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の平均曝露量の比較.....9
表 2.6.4-4 雄サルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の PK パラメータ平均値.....10
表 2.6.4-5 サルにおけるテプロツムマブの TK パラメータ平均値（13 日間反復投与毒性試験）.....11
表 2.6.4-6 サルにおけるテプロツムマブの TK パラメータ平均値（7 週間反復投与毒性試験）.....12
表 2.6.4-7 サルにおけるテプロツムマブの TK パラメータ平均値（13 週間反復投与毒性試験）.....13
表 2.6.4-8 サルにおけるテプロツムマブの TK パラメータ平均値（39 週間反復投与毒性試験）.....14
表 2.6.4-9 幼若カニクイザルにおけるテプロツムマブの TK パラメータ平均値（13 週間反復投与毒性試験）.....15

図目次

図 2.6.4-1 雄ラットにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の平均血清中濃度推移.....7
図 2.6.4-2 サルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の平均血清中濃度推移.....8

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the concentration-time curve	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	clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定（法）
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
IGF	insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
IGF-1R	insulin-like growth factor-1 receptor	インスリン様成長因子 1 受容体
ISR	incurred sample reanalysis	定量値の再現性確認のため、異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
SP2/0	murine myeloid cells	マウス骨髄細胞
$t_{1/2}$	terminal half-life	終末相の消失半減期
TED	thyroid eye disease	甲状腺眼症
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
V_{ss}	apparent volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

テプロツムマブ（遺伝子組換え）（HZN-001、RV001 とも表記されている）は、ヒトインスリン様成長因子 1 受容体（IGF-1R）に対するモノクローナル抗体（mAb）であり、甲状腺眼症（TED）患者の治療を目的として開発中の薬剤である。IGF-1R は、チロシンキナーゼ共役型細胞表面受容体であり、インスリン受容体と全アミノ酸配列で約 50～60%の相同性を有する。インスリン様成長因子の IGF-1 及び IGF-2 が結合して IGF-1R が活性化されると、IGF-1R は細胞の増殖、分化及び炎症応答に作用する。

ヒトで予定されている投与経路は静脈内投与であることから、ラット及びサルにテプロツムマブを静脈内投与した時の薬物動態（PK）を評価した。テプロツムマブの単回投与した時の PK はラット及びサルを用いて評価した。また、カニクイザルを用いた週 2 回（最長 7 週間）又は週 1 回（最長 39 週間）投与毒性試験の一部として、反復投与した時のトキシコキネティクス（TK）を評価した。加えて、カニクイザルの胚・胎児発生に関する試験及び幼若サルの 13 週間反復投与毒性試験で TK を評価した。一般的に、抗体の代謝はより小さなペプチド及びアミノ酸に分解されることが知られている（Ryman and Meibohm 2017）。したがって、典型的な生体内代謝試験は実施しなかった。

ラット及びサルにテプロツムマブを静脈内投与した時の全身クリアランス（CL）は小さく、終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）は長いことが示され、mAb の PK の特徴と一致した。また、両動物種において検討した用量で明確な性差は認められなかった。

ラットにテプロツムマブの 3、15 又は 50 mg/kg を単回静脈内投与した時の曝露量［AUC（濃度－時間曲線下面積）及び最高濃度（C_{max}）］は投与量にほぼ比例して増加した。テプロツムマブの CL は 0.56～0.75 mL/h/kg と小さく、$t_{1/2}$ は 128～172 時間と長く、定常状態の分布容積（V_{ss}）は 82～128 mL/kg であった。

成熟サルでは、検討した用量範囲（3～150 mg/kg）でテプロツムマブの PK は非線形を示したことから、テプロツムマブの CL は受容体を介さない非特異的クリアランス及び受容体を介した飽和性のクリアランスの両方からなることが示唆された。テプロツムマブの曝露量は 3～15 mg/kg の用量範囲で用量比をわずかに上回る増加を示し、15～150 mg/kg の用量範囲では用量にほぼ比例して増加したことから、15 mg/kg 以上の用量では標的を介した PK の飽和が示唆された。テプロツムマブを週 2 回（最大 7 週間）又は週 1 回（最大 39 週間）静脈内投与した時には、軽度から中等度の薬物の蓄積が認められた。

若齢サルでのテプロツムマブの PK は成熟サルの PK とほぼ一致した。テプロツムマブを単回投与した時の曝露量は 3～75 mg/kg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加し、週 1 回投与で軽度から中等度の薬物の蓄積が認められた。成熟及び若齢のサルに同用量のテプロツムマブを投与した時の曝露量は成熟動物と若齢動物の間でほぼ同程度であることが確認された。

サルの 39 週間反復投与毒性試験及び幼若サルの 13 週間反復投与毒性試験では、テプロツムマブを投与した動物の一部のサンプルで抗薬物抗体（ADA）の産生が確認され、これにより、ADA 陽性の動物でのテプロツムマブの CL は増加した。

テプロツムマブはマウス骨髄細胞（SP2/0）株の SP2/0-Ag14 及びチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株の CHO-DG44 で製造した。現行の製剤は CHO 細胞株のテプロツムマブである。サルに 2 種類の異なる細胞株（SP2/0 株及び CHO 細胞株）で製造したテプロツムマブを投与した時の曝露量（AUC 及び C_{max}）の差は 15%以下であり、2 種類の臨床製剤の PK プロファイルは同程度であることが確認された。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験（非 GLP）を裏付ける分析法

試験番号[08864]（非 GLP）、CTD: 4.2.2.2-1
試験番号[09009]（非 GLP）、CTD: 4.2.2.1-1

ラット血清中のテプロツムマブ及び ADA の分析（試験番号[08864]）は酵素免疫測定（法）（ELISA）で行った。本法は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）下では実施していない。また、本法の定量下限（血清中テプロツムマブ濃度：25.0 ng/mL、ADA：30.0 ng/mL）は in vivo 試験の報告書に記載されている。サル血清中のテプロツムマブ（試験番号[6131-471]及び[AGD00037]）の分析は ELISA（定量下限：25.0 ng/mL）で行い、ADA の分析は ELISA 又は電気化学発光免疫測定法（ECLIA）で行った（定量下限 5.0～30.0 ng/mL）。カニクイザルの 13 日間反復投与毒性試験は予備試験であり、TK のサンプル分析に使用したテプロツムマブ濃度測定法は参考にしなかった（試験番号[2136-005]、非 GLP）。試験終了日に基づき、血清サンプルの分析のためにバリデートされたテプロツムマブ濃度測定の ELISA（試験番号[09009]、定量下限：25.0 ng/mL）が使用された可能性は低いと考えられる。

2.6.4.2.2 反復投与時のトキシコキネティクス試験（GLP 適用）を裏付ける分析法

試験番号[09009]（非 GLP）、CTD: 4.2.2.1-1
試験番号[10338]（非 GLP）、CTD: 4.2.2.1-2
試験番号[1028362]（非 GLP）、CTD: 4.2.2.1-3
試験番号[10405]（非 GLP）、CTD: 4.2.2.1-4

カニクイザル血清中のテプロツムマブの TK 分析（試験番号[6131-477]、[AGD00022]、[AGD00061]、[AGD00065]及び[AGD00071]）では、バリデーション実施済みの ELISA（試験番号[09009]及び[10338]）を使用した。バリデーションのパラメータには、検量線、日間及び日内の真度及び精度、選択性、感度、薬物抗体共存の影響、プロゾーン効果、マトリックス効果、凍結融解時の安定性、ベンチトップでの安定性及び長期安定性が含まれた。毒性試験（試験番号[AGD00022]、[AGD00061]及び[AGD00065]）の期間中にサンプルの定量値の再現性確認のため、異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること（ISR）を行い、本測定法の再現性を確認した。

カニクイザル血清中の ADA の分析（試験番号[AGD00061]、[AGD00065]及び[AGD00071]）については、バリデーション実施済みの ECLIA を使用した（試験番号[10405]）。本法の定量下限は 16.0 ng/mL であった。バリデーションのパラメータには、陰性対照の設定、カットポイント及び標準化因子の決定、感度、抗体価算出、日間及び日内の真度及び精度、マトリックス効果、薬剤耐性、プレートの位置効果、プロゾーン効果、凍結融解時の安定性、ベンチトップでの安定性及び長期安定性が含まれた。

カニクイザルの 13 週間反復投与毒性試験（試験番号[AGD00022]）での ADA の測定（バリデーション未実施）には ECLIA（試験番号[1028362]）を使用した。ADA の分析結果から、抗体産生が無毒性量（カニクイザルの成熟動物に 75 mg/kg/week 及び幼若動物に 15 mg/kg/week を投与した時の最高用量）での曝露量に有意な影響を及ぼさなかったことが確認され、試験の全体的な解釈に影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.4.3 吸収

ヒトで予定されている投与経路は静脈内投与であることから、動物を用いた PK 試験は静脈内投与のみで実施した。なお、吸収パラメータは得られていない。

2.6.4.3.1 単回静脈内投与した時の薬物動態

2.6.4.3.1.1 ラットにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の薬物動態

試験番号[08864]（非 GLP）、概要表[2.6.5.3]、CTD: 4.2.2.2-1

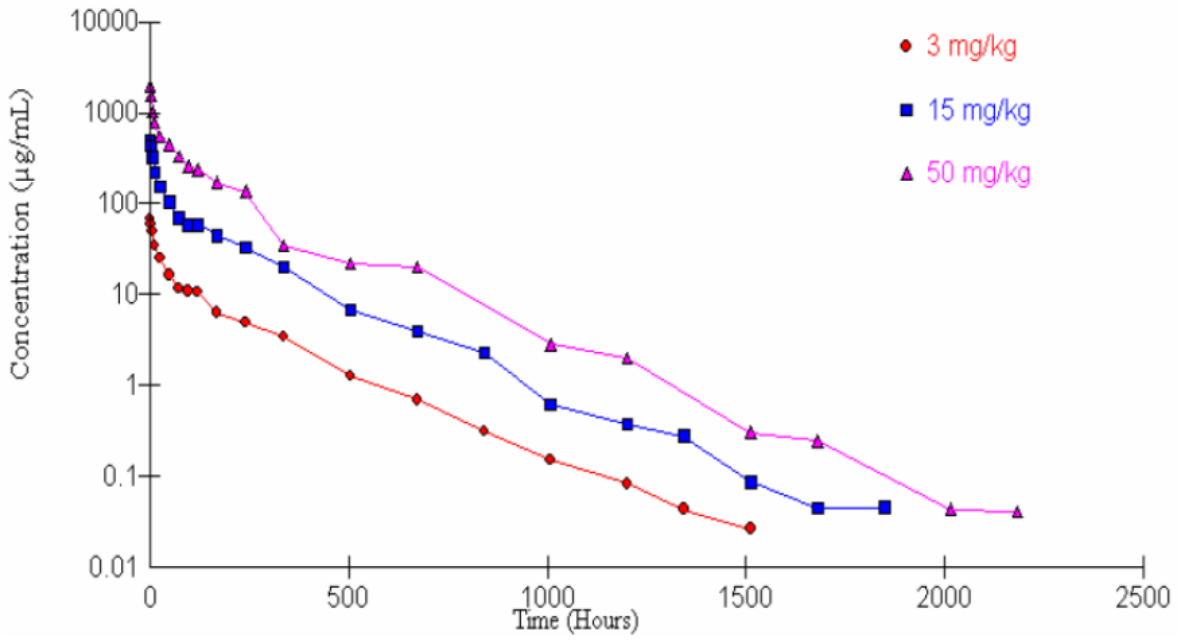
材料と方法

ラットにテプロツムマブ（SP2/0 株由来）を単回静脈内投与した時の PK プロファイルを評価した。本試験では、雄ラット（投与時の体重 : 219～277 g）にテプロツムマブを 3、15 又は 50 mg/kg の用量で尾静脈から単回静脈内投与した。投与後の血液サンプルは、ラット（3 匹/時点/群）の 1～56 日目の投与前、投与後 20 分、2、6、12、24、48、72、96、120、168、240、336、504、672、840、1008、1200 及び 1344 時間に後眼窩静脈叢から採血した。その後、血液サンプルは 133 日目まで毎週（168 時間毎）採取した。これらの血液サンプルを用いて、血清中テプロツムマブ濃度及び ADA を測定した。

結果

ラットにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の平均血清中濃度推移を図 2.6.4-1 に示す。ラットにテプロツムマブを 3、15 又は 50 mg/kg の用量で単回静脈内投与した時の終末相は並行しており、$t_{1/2}$ は類似した。対応する非コンパートメント解析（AUC 及び C_{max}）及びコンパートメント解析（CL、$t_{1/2}$ 及び V_{ss}）の PK パラメータを表 2.6.4-1 に示す。ラットに静脈内投与した時のテプロツムマブの曝露量（$AUC_{0.33h-t}$ 及び C_{max}）は投与量にほぼ比例して増加し、テプロツムマブは検討した用量範囲で CL は 0.56～0.75 mL/h/kg と小さく、$t_{1/2}$ は 128～172 時間と長かった。また、V_{ss} は 82～128 mL/kg であった。
ADA プロファイルは、高濃度のテプロツムマブが測定を妨害したため、評価できなかった。

図 2.6.4-1 雄ラットにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の平均血清中濃度推移



Source: Study No. [08864]

表 2.6.4-1 ラットにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の PK パラメータ平均値

PK parameter	Single IV dose (mg/kg)		
	3	**15**	**50**
$AUC_{0.33h-t}$ (µg•h/mL)	4250	26,200	97,800
C_{max} (µg/mL)	67.9	489	1980
$t_{1/2}$ (h)	146	128	172
V_{ss} (mL/kg)	128	93	82
CL (mL/h/kg)	0.75	0.61	0.56

Source: Study No. [08864]
$AUC_{0.33h-t}$ = area under the concentration-time curve from 0.33 hours post dose to time of last measurable concentration (t=1512, 1848, and 2184 hours for 3, 15, and 50 mg/kg, respectively); CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; IV = intravenous; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

2.6.4.3.1.2 サルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の薬物動態

試験番号[6131-471]（非 GLP）、概要表[2.6.5.3]、CTD: 4.2.2.2-2
試験番号[AGD00037]（非 GLP）、概要表[2.6.5.3]、CTD: 4.2.2.2-3

カニクイザルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の PK プロファイルを評価した。以下に結果を示す。

試験番号 6131-471

材料と方法

雌雄カニクイザル（雌雄各 12 匹、3 匹/性/群）にテプロツムマブ（SP2/0 株由来）を 3、15、50 又は 150 mg/kg の用量で伏在静脈から単回静脈内投与（10 分間）した。血液サンプルを特定の時点ですべての動物から採取（投与 20 分及び 2、6、12、24、48、72、78、84、96、120、336、504、

672、840、1008 及び 1176 時間後）し、血清中テプロツムマブ濃度及び ADA を測定した。

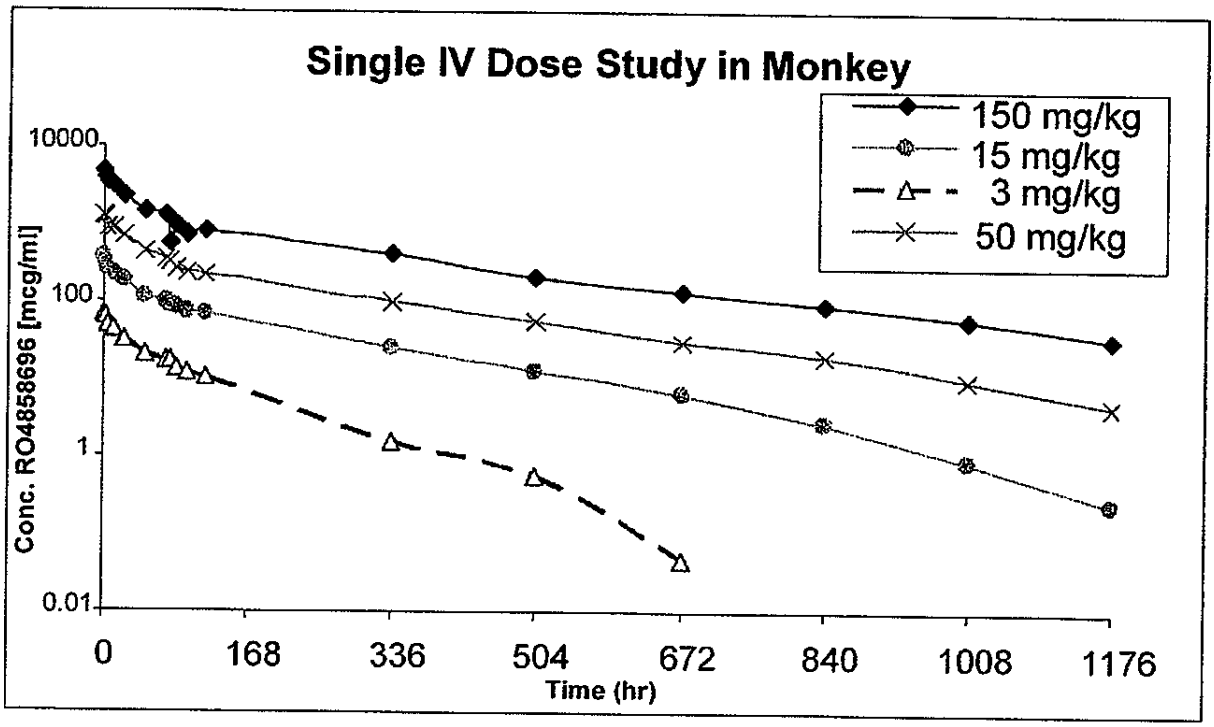
結果

サルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の平均血清中濃度推移を図 2.6.4-2 に示す。血清中テプロツムマブ濃度は 2 相性を示して消失し、低濃度（約 1 μg/mL 以下）では急激に低下したことから、標的を介した薬物消失の寄与が示唆された。

非コンパートメント解析による PK パラメータの平均値を表 2.6.4-2 に示す。テプロツムマブの C_{max} の平均値は 3～150 mg/kg の間で用量にほぼ比例して増加した。$AUC_{0.33h\text{-}t}$ の平均値は 3～15 mg/kg では用量比をわずかに上回る増加を示し、15～150 mg/kg の用量範囲では用量にほぼ比例して増加したことから、15 mg/kg 以上の用量では標的を介した PK の飽和が示唆された。テプロツムマブの CL の平均値は小さく、用量依存的であり、3 mg/kg 群の 0.71 mL/h/kg から 150 mg/kg 群では 0.34 mL/h/kg に減少した。$t_{1/2}$ の平均値はいずれの用量群でも長く、用量の増加に伴い 3 mg/kg 群の 81 時間から、150 mg/kg 群では 242 時間に延長した。V_{ss} は 75～99 mL/kg であった。曝露量（$AUC_{0.33h\text{-}t}$ 及び C_{max}）に明確な性差は認められなかった（表 2.6.4-3）。

ADA プロファイルは、高濃度のテプロツムマブが測定を妨害したため、評価できなかった。

図 2.6.4-2 サルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の平均血清中濃度推移



Source: Study No. [6131-471]
RO4858696 = Teprotumumab

表 2.6.4-2 サルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の PK パラメータ平均値

PK parameter	Single IV dose (mg/kg)			
	3	15	50	150
$AUC_{0.33h-t}$ (μg•h/mL)	4250	31,900	117,000	449,000
C_{max} (μg/mL)	68.9	383	1310	4720
$t_{1/2}$ (h)	81	143	200	242
V_{ss} (mL/kg)	75	88	98	99
CL (mL/h/kg)	0.71	0.48	0.42	0.34

Source: Study No. [6131-471]
$AUC_{0.33h-t}$ = area under the concentration-time curve from 0.33 hours post dose to time of last measurable concentration (t varied from 336 to 1176 hours); CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; IV = intravenous; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state
Note: N = 3/sex/group

表 2.6.4-3 雌雄サルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の平均曝露量の比較

Dose (mg/kg)	3	15	50	150
AUC_{male}/AUC_{female}	1.01	0.876	0.991	0.915
$C_{max\ male}/C_{max\ female}$	0.962	0.846	0.977	0.903

Source: Study No. [6131-471]
AUC = area under the concentration-time curve in female or male; C_{max} = maximum concentration in female or male
Note: N = 3/sex/group

試験番号 AGD00037

材料と方法

カニクイザルを用いて 2 種類の細胞株（SP2/0 株及び CHO 細胞株）で製造した臨床製剤のテプロツムマブの PK プロファイルを評価した。雄サルにテプロツムマブを 3 又は 50 mg/kg［2 匹/群（CHO 細胞株）］、15 mg/kg［6 匹/群（SP2/0 株及び CHO 細胞株）］の用量で単回静脈内投与した。血液サンプルは、様々な時点（投与前、投与後 10、24、48、72、96 及び 168 時間、その後は週 1 回）で投与後 35 日まで採取した。

結果

テプロツムマブを単回静脈内投与した時のコンパートメント解析した PK パラメータの平均値を表 2.6.4-4 に示す。テプロツムマブ（CHO 細胞株）の PK は、6131-471 試験と本試験（SP2/0 株）の間でほぼ一致し、非線形であることが確認された。テプロツムマブの C_{max} の平均値は 3～15 mg/kg の用量範囲で用量比をわずかに上回る増加を示したが、15～50 mg/kg の用量範囲では用量にほぼ比例して増加した。$AUC_{10-840h}$ の平均値は 3～50 mg/kg の用量範囲で用量比を上回って増加した。CL の平均値は用量に依存し、3 mg/kg 群の 0.426 mL/h/kg から 50 mg/kg 群の 0.170 mL/h/kg に減少した。$t_{1/2}$ は長く、テプロツムマブの投与により、3 mg/kg 群の 85.6 時間から 50 mg/kg 群では 397 時間に延長した。V_{ss} は 52～70 mL/kg であった。
サルに 2 種類の細胞株（SP2/0 株及び CHO 細胞株）で製造したテプロツムマブを 15 mg/kg の用量で投与した時の曝露量（$AUC_{10-840h}$ 及び C_{max}）の差は 15%以内であったことから、PK プロファイルは 2 種類の臨床製剤で同程度であることが確認された。

3 mg/kg 群のほとんどのサンプル及び 2 種類の細胞株で製造した 15 mg/kg 群の少数のサンプル（合計 12 匹のうちの 3 匹で ADA 陽性）で ADA 産生が確認された。ADA の陽性と陰性のサンプルの間のテプロツムマブ濃度に明らかな差はみられなかった。また、50 mg/kg 群ではテプロツムマブ濃度が高かったことから、ADA 産生は評価できなかった。

表 2.6.4-4 雄サルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の PK パラメータ平均値

PK parameter	Dose (mg/kg) of Teprotumumab (CHO cell line derived)			Dose (mg/kg) of Teprotumumab (SP2/0 line derived)
	3	15	50	15
$AUC_{10\text{-}840h}$ (µg•h/mL)	7170	55,500 (12,800)	304,000	63,800 (13,500)
C_{max} (µg/mL)	58.2	589 (213)	1520	517 (82.9)
$t_{1/2}$ (h)	85.6[a]	175 (36.2)	397	204 (53.3)
V_{ss} (mL/kg)	51.6	59.2 (11.1)	70.2	58.6 (7.60)
CL (mL/h/kg)	0.426	0.284 (0.0734)	0.170	0.245 (0.0552)

Source: Study No. [AGD00037]
$AUC_{10\text{-}840h}$ = area under the concentration-time curve from 10 to 840 hours post dose; CHO = Chinese hamster ovary; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; SP2/0 = murine myeloid cells; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state
a) The data was fitted with a 1-compartmental model.
Note: N = 2 for the 3 and 50 mg/kg groups; N = 6 for the 15 mg/kg group; standard deviation values (presented in parentheses) were only calculated for 15 mg/kg.

2.6.4.3.2 サルにテプロツムマブを反復静脈内投与した時のトキシコキネティクス

試験番号[2136-005]、CTD: 4.2.3.2-1
試験番号[6131-477]、CTD: 4.2.3.2-2
試験番号[AGD00022]、CTD: 4.2.3.2-3
試験番号[AGD00061]、CTD: 4.2.3.2-4
試験番号[AGD00071]、CTD: 4.2.3.5.4-1
試験番号[AGD00065]、CTD: 4.2.3.5.2-1

カニクイザルにテプロツムマブを反復静脈内投与した時の TK は 13 日間反復投与毒性試験（試験番号[2136-005]）、7 週間反復投与毒性試験（試験番号[6131-477]）、13 週間反復投与毒性試験（試験番号[AGD00022]）、39 週間反復投与毒性試験（試験番号[AGD00061]）、胚・胎児発生に関する試験（試験番号[AGD00065]）及び幼若動物の 13 週間反復投与毒性試験（試験番号[AGD00071]）の一部として評価した。

2.6.4.3.2.1 サルの 13 日間反復投与毒性試験

試験番号[2136-005]（非 GLP）、概要表[2.6.7.6]、CTD: 4.2.3.2-1

材料と方法

カニクイザルを用いた 13 日間投与毒性試験では、テプロツムマブを 15 mg/kg の用量で週 2 回 13 日間急速静脈内投与した。雌雄各 1 匹のサルにテプロツムマブの 15 mg/kg を 1、4、7 及び 11 日目に投与した。TK 測定用の血漿サンプルを 1、4 及び 11 日目の 0 時間（投与前）、並びに 1 及び

11 日目の投与後 10 分、2、8、24 及び 48 時間後に採取した。

結果

テプロツムマブの TK パラメータ平均値を表 2.6.4-5 に示す。サルに 15 mg/kg の用量で週 2 回 13 日間静脈内投与した時の $t_{1/2}$ は長く、曝露量の蓄積（1 日目に対する 11 日目の割合）は投与後 10 分の濃度（C_{10min}）では約 1.5 倍であり、AUC_{0-48h} では約 7.7 倍であった。また、曝露量に明確な性差は認められなかった。

表 2.6.4-5 サルにおけるテプロツムマブの TK パラメータ平均値（13 日間反復投与毒性試験）

Teprotumumab (mg/kg)	AUC_{0-48h} (µg•h/mL)		C_{10min} (µg/mL)	
	Day 1	Day 11	Day 1	Day 11
15	12,209	93,511	444	685

Source: Study No. [2136-005]
AUC_{0-48h} = area under the concentration-time curve from 0 to 48 hours; C_{10min} = concentration at 10 minutes post dose
Note: N = 2 (1 male and 1 female)

2.6.4.3.2.2 サルの 7 週間反復投与毒性試験

試験番号[6131-477]（GLP 適用）、概要表[2.6.7.7.1]、CTD: 4.2.3.2-2

材料と方法

カニクイザルを用いた 7 週間投与毒性試験では、各群雌雄各 5 匹にテプロツムマブを 0（対照）、7.5、25 又は 75 mg/kg/dose の用量で週 2 回 7 週間急速静脈内投与し、8 週間の回復期間を設けた。試験の初回投与（1 日目）は、負荷用量として倍量の 0、15、50 又は 150 mg/kg の用量で投与した。血清中テプロツムマブ濃度及び ADA を測定するために、各動物から 1、22 及び 43 日目の 0 時間（投与前）、投与後 24、72 時間（週 2 回目の投与前）、76、96 及び 144 時間（次回投与の直前）に血液サンプルを採取した。回復期間中の 57、64、71、78、85、92、99 及び 106 日目に追加して血液サンプルを採取した。

結果

テプロツムマブの TK パラメータの平均値を表 2.6.4-6 に示す。テプロツムマブを 15、50 又は 150 mg/kg/dose の用量で単回投与した時の 1 日目の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、7.5、25 又は 75 mg/kg/dose の用量で週 2 回反復投与した時の 22 及び 43 日目と同様に用量にほぼ比例して増加した。用量比例的な PK から、検討した用量範囲で線形動態及び受容体結合の飽和が示唆された（Cohen et al. 2005）。7 週間投与期の 22 及び 43 日目の 25 mg/kg/dose の曝露量は用量増加の割合をわずかに上回って増加した。テプロツムマブを週 2 回投与した時の 22 及び 43 日目の曝露量は 1 日目と比べて、軽度から中等度の薬物の蓄積（1.4～3.1）が確認された。また、曝露量に明確な性差は認められなかった。

7 週間投与期の ADA プロファイルは、テプロツムマブが高濃度であったことから、評価できなかった。また、高濃度のテプロツムマブは 8 週間の回復期間に渡り継続した。

表 2.6.4-6 サルにおけるテプロツムマブの TK パラメータ平均値（7 週間反復投与毒性試験）

Teprotumumab (mg/kg/dose)	Sex	AUC (µg•h/mL)			C_{max} (µg/mL)		
		Day 1	Day 22	Day 43	Day 1	Day 22	Day 43
7.5	Male	29,300	52,700	78,000	374	475	808
	Female	27,100	38,400	55,200	306	427	621
25	Male	116,000	284,000	356,000	1160	2960	4070
	Female	108,000	267,000	247,000	1440	2700	2870
75	Male	263,000	597,000	793,000	3320	7190	12,700
	Female	276,000	579,000	613,000	3460	6720	8670

Source: Study No. [6131-477]
AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum concentration
AUC = $AUC_{24\text{-}144h}$ for Day 1 and $AUC_{0\text{-}144h}$ for Day 22 and Day 43
$AUC_{24\text{-}144h}$ = area under the concentration-time curve from 24 to 144 hours post dose; $AUC_{0\text{-}144h}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 144 hours
Note: N = 5/sex/group

2.6.4.3.2.3 サルの 13 週間反復投与毒性試験

試験番号[AGD00022]（GLP 適用）、概要表[2.6.7.7.2]、CTD: 4.2.3.2-3

材料と方法

カニクイザルを用いた 13 週間投与毒性試験では、各雌雄各 5 匹の成熟動物にテプロツムマブを 0（対照）、3、15 又は 75 mg/kg/week、若齢動物に 0（対照）又は 15 mg/kg/week の用量で週 1 回 13 週間急速静脈内投与し、12 週間の回復期間を設けた。TK 測定及び ADA の評価のため、1 及び 85 日目の投与前及び投与後の様々な時点、並びに 2～12 週目の投与前の時点で血液サンプルを採取し、回復期間中も毎週採取した。

結果

テプロツムマブの TK パラメータの平均値を表 2.6.4-7 に示す。1 及び 85 日目の曝露量は用量増加の割合をわずかに上回って、又は用量にほぼ比例して増加した。週 1 回静脈内投与した時の曝露量は検討した用量範囲で雌雄いずれも軽度から中等度の薬物の蓄積（1.45～2.95 倍）が認められた。また、曝露量に明確な性差は認められなかった。成熟及び若齢のサルにテプロツムマブの 15 mg/kg の同用量を投与した時の曝露量はほぼ同程度であることが確認された。
ADA 産生はテプロツムマブ投与群のほとんどのサンプルで確認された。反復投与時の ADA 産生のため、蓄積の程度はテプロツムマブの $t_{1/2}$ に基づく予測よりも低かった。ADA 産生のため、3 mg/kg/week の雄 2 匹及び雌 1 匹の 15 日目以降に測定可能な血清中濃度が認められず、若齢サルの 15 mg/kg/week の雌 1 匹は 71～84 日目以降に測定可能な濃度が得られなかった。その結果として、これらの動物は TK 分析から除外した。

表 2.6.4-7 サルにおけるテプロツムマブの TK パラメータ平均値（13 週間反復投与毒性試験）

Age	Teprotumumab (mg/kg/week)	Sex	$AUC_{10\text{-}168h}$ (μg•h/mL)		C_{max} (μg/mL)	
			Day 1	Day 85	Day 1	Day 85
Adult 4.6-6.3 years old	3	Male	4010	13,000	57.1	145
		Female	4180	12,500	55.2	121
	15	Male	28,000	61,100	374	641
		Female	24,600	44,400	288	502
	75	Male	151,000	283,000	2110	3560
		Female	146,000	213,000	1710	2650
Juvenile 1.9-2.3 years old	15	Male	22,100	40,900	317	404
		Female	23,000	45,700	290	492

Source: Study No. [AGD00022]
$AUC_{10\text{-}168h}$ = area under the concentration-time curve from 10 to 168 hours post dose; C_{max} = maximum concentration
Note: N = 5/sex/group, but 2 males and 1 female in the 3 mg/kg/week and 1 female in the juvenile group were excluded due to ADA formation.

2.6.4.3.2.4 サルの 39 週間反復投与毒性試験

試験番号[AGD00061]（GLP 適用）、概要表[2.6.7.7.3]、CTD: 4.2.3.2-4

材料と方法

カニクイザルを用いた 39 週間投与毒性試験では、各群雌雄各 6 匹にテプロツムマブを 0（対照）、3、15 又は 75 mg/kg/week の用量で週 1 回 39 週間急速静脈内投与し、24 週間の回復期間を設けた。TK 測定のために、-1 日目の 0 時間（投与開始前）、1、85 及び 267 日目の投与後 24、72、120 及び 168 時間、84 及び 266 日目の投与前、4、8、16、20、24、28、32 及び 36 週目の投与前、回復期間の 44、48、52、56、60 週目及び 62 週目の回復期間終了時付近に血液サンプルを採取した。

結果

テプロツムマブの TK パラメータの平均値を表 2.6.4-8 に示す。1 及び 267 日目のテプロツムマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max}）は用量にほぼ比例して増加した。ほとんどの動物で 85 日目の曝露量は用量増加の割合をわずかに上回って増加した。1、85 及び 267 日目の曝露量は、用量にほぼ比例して増加したことから、全体的には用量比例性が示されたと考えられた。
検討した用量範囲で 85 及び 267 日目の曝露量は、1 匹（3 mg/kg/week の雄 1 匹）を除き、軽度から中等度の薬物の蓄積（1.3～3.3 倍）が確認された。これらの結果はテプロツムマブの長い $t_{1/2}$ と一致した。また、曝露量に明確な性差は認められなかった。回復期間終了時の曝露量は、いずれの用量群でも定量下限未満であった。
一部のサンプルで ADA 産生が確認され、その結果としてテプロツムマブの CL が増加した。

表 2.6.4-8 サルにおけるテプロツムマブの TK パラメータ平均値（39 週間反復投与毒性試験）

Teprotumumab (mg/kg/week)	Sex	$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg•h/mL)			C_{max} (µg/mL)		
		Day 1	Day 85	Day 267	Day 1	Day 85	Day 267
3	Male	5440	9790	14,300	56.9	87.2	117
	Female	5900	10,600	18,700	59.8	85.7	137
15	Male	31,300	82,800	72,500	310	698	611
	Female	31,000	101,000	84,500	300	785	647
75	Male	189,000	449,000	399,000	1990	3690	3520
	Female	196,000	367,000	314,000	1960	3490	2900

Source: Study No. [AGD00061]
$AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 168 hours; C_{max} = maximum concentration
Note: N = 6/sex/group, except for 5 females at 15 mg/kg/week as one animal (3501) was identified as a male with a congenital defect of penoscrotal transposition at the time of necropsy and was excluded from analysis.

2.6.4.3.2.5 幼若動物の 13 週間反復投与毒性試験

試験番号[AGD00071]（GLP 適用）、概要表[2.6.7.15.1]、CTD: 4.2.3.5.4-1

材料と方法

幼若カニクイザルを用いた 13 週間投与毒性試験では、各群雌雄各 5 匹にテプロツムマブを 0（対照）、3、15 又は 75 mg/kg の用量で週 1 回 13 週間急速静脈内投与し、13 週間の回復期間を設けた。血液サンプルは投与期間（-1、2、4、8、42、84、86、88 及び 92 日目）及び回復期間（99、113、127、141、155、169 及び 182 日目）の様々な時点で TK 測定及び ADA 分析のため採取した。

結果

テプロツムマブの TK パラメータの平均値を表 2.6.4-9 に示す。1 日目の曝露量は用量にほぼ比例して増加したが、85 日目では用量増加の割合を上回って増加した。反復投与時の蓄積（1 日目に対する 85 日目の割合）は、$AUC_{0\text{-}168h}$ では 1.87～2.79、C_{max} では 1.34～1.84 であった。また、いずれの用量群及び投与期間においても曝露量に明確な性差は認められなかった。
数匹の動物（3 及び 15 mg/kg/week 群）で投与期間及び回復期間に ADA 産生が確認され、テプロツムマブの CL が増加した。3 mg/kg/week 群の動物（3 匹）は、ADA 産生により血清中テプロツムマブ濃度が有意に低下したことから、85 日目の TK 分析から除外した。

表 2.6.4-9 幼若カニクイザルにおけるテプロツムマブの TK パラメータ平均値（13 週間反復投与毒性試験）

Teprotumumab (mg/kg/week)	Sex	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg•h/mL)		C_{max} (μg/mL)	
		Day 1	Day 85	Day 1	Day 85
3	Male	3530	6440	42.0	62.3
	Female	3920	7810	48.9	68.3
15	Male	23,000	64,000	249	448
	Female	23,000	55,600	244	446
75	Male	128,000	250,000	1500	2470
	Female	147,000	274,000	1620	2710

Source: Study No. [AGD00071]
$AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 168 hours; C_{max} = maximum concentration
Note: N = 5/sex/group; 2 males and 1 female from 3 mg/kg/week group were excluded on Day 85.

2.6.4.3.2.6 胚・胎児発生に関する試験

試験番号[AGD00065]（GLP 適用）、概要表[2.6.7.13.1]、CTD: 4.2.3.5.2-1

材料と方法

胚・胎児発生に関する試験では、各群 6～7 匹の妊娠カニクイザルにテプロツムマブを 0（対照）又は 75 mg/kg/dose の用量で、妊娠 20 日～妊娠 142±1 日の帝王切開まで週 1 回急速静脈内投与した（最大 18 回投与）。

結果

反復投与により軽度の薬物蓄積（約 2 倍）が認められた（妊娠 20 及び 105 日の $AUC_{0\text{-}168h}$ は、それぞれ 190,000 及び 385,000 μg•h/mL）。テプロツムマブは胎盤を通過し、妊娠 142±1 日に胎児の血清中濃度は母動物の 8.5～16%の範囲であった。テプロツムマブを投与した雌から投与前に採取した 1 サンプル以外では、投与期間中は本薬を投与したいずれの妊娠動物でも ADA 陽性のサンプルは確認されなかった。胎児のサンプルでは ADA の測定を実施しなかった。

2.6.4.4 分布

テプロツムマブは抗体の性質を有することから、分布に関する試験は実施していない。

2.6.4.5 代謝

テプロツムマブは抗体の性質を有すること、抗体の代謝は、一般的により小さなペプチド及びアミノ酸に分解されることが知られていることから、典型的な生体内代謝試験は実施していない。

2.6.4.6 排泄

テプロツムマブは抗体の性質を有することから、排泄に関する試験は実施していない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

テプロツムマブは抗体の性質を有すること、シトクロム P450 は抗体の代謝に関与していないことから、薬物動態学的薬物相互作用に関する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 PK 試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

テプロツムマブの PK プロファイルはラット及びサルの単回静脈内投与試験（3 試験）で評価した。反復投与した時の TK は、カニクイザルを用いた週 2 回（最長 7 週間）又は週 1 回（最長 39 週間）投与毒性試験の一部、並びにカニクイザルの胚・胎児発生に関する試験及び幼若サルの 13 週間反復投与毒性試験で評価した。ヒトで予定されている投与経路は静脈内投与であることから、in vivo PK 試験及び TK 試験では、テプロツムマブを静脈内投与した。一般的に、抗体の代謝はより小さなペプチド及びアミノ酸に分解されること（Ryman and Meibohm 2017）から、典型的な生体内代謝試験は実施しなかった。

ラット及びサルにテプロツムマブを静脈内投与した時の CL は小さく、$t_{1/2}$ は長いことが示された。これは mAb の PK の特徴と一致している。また、両動物種において、検討した用量で明確な性差は認められなかった。

ラットにテプロツムマブの 3、15 又は 50 mg/kg を単回静脈内投与した時の曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量にほぼ比例して増加した。テプロツムマブの CL は 0.56～0.75 mL/h/kg と小さく、$t_{1/2}$ は 128～172 時間と長く、V_{ss} は 82～128 mL/kg であった。

サルでは、検討した用量範囲（3～150 mg/kg）でテプロツムマブの PK は非線形性を示したことから、テプロツムマブの CL は受容体を介さない非特異的クリアランス及び受容体を介した飽和性のクリアランスの両方からなることが示唆された。テプロツムマブの曝露量は、3～15 mg/kg の用量範囲で用量比をわずかに上回る増加を示し、15～150 mg/kg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加したことから、15 mg/kg 以上の用量では標的を介した PK の飽和が示唆された。テプロツムマブを週 2 回（最長 7 週間）又は週 1 回（最長 39 週間）静脈内投与した時には、軽度から中等度の薬物の蓄積が認められた。

若齢サルでのテプロツムマブの PK は成熟サルとほぼ一致した。テプロツムマブの 3～75 mg/kg を単回投与した時の曝露露は、用量にほぼ比例して増加し、週 1 回の投与で軽度から中等度の薬物の蓄積が認められた。成熟及び若齢のサルに同用量を投与した時のテプロツムマブの曝露量は成熟動物と若齢動物の間でほぼ同程度であることが確認された。

サルの 39 週間反復投与毒性試験及び幼若サルの 13 週間反復投与毒性試験において、テプロツムマブを投与した動物の一部のサンプルで ADA 産生が確認された。ADA 陽性はテプロツムマブの CL を増加させた。

サルに 2 種類の異なる細胞株（SP2/0 株及び CHO 細胞株）で製造したテプロツムマブを投与した時の曝露量（$AUC_{10\text{-}840h}$ 及び C_{max}）の差は 15%以下であり、2 種類の臨床製剤の PK プロファイルは同程度であることが確認された。

以上のことから、テプロツムマブの PK プロファイルは非臨床試験で十分に特徴付けられていると考えられる。

2.6.4.10 図表

すべての図表は前述した。

2.6.4.11 参考文献

Cohen, B. D., D. A. Baker, C. Soderstrom, G. Tkalcevic, A. M. Rossi, P. E. Miller, M. W. Tengowski, F. Wang, A. Gualberto, J. S. Beebe, and J. D. Moyer. 2005. "Combination therapy enhances the inhibition of tumor growth with the fully human anti-type 1 insulin-like growth factor receptor monoclonal antibody CP-751,871." Clin Cancer Res 11 (5):2063-73. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-04-1070.

Ryman, J. T., and B. Meibohm. 2017. "Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies." CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 6 (9):576-88. doi: 10.1002/psp4.12224.

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：吸収：単回投与 4
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 6
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 6
2.6.5.6　薬物動態試験：タンパク結合 6
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 6
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 6
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In Vivo 6
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro 6
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 6
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 6
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 6
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 6
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 6
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 6

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: Teprotumumab

Type of Study	Test System	Route of Administration	Dose (mg/kg)	Testing Facility	Study No.	CTD Document No.
Pharmacokinetics	Rat	IV bolus	3, 15, 50	[redacted] USA	[08864]	4.2.2.2-1
Pharmacokinetics	Cynomolgus monkey	IV bolus	3, 15, 50, 150	[redacted] USA	[6131-471]	4.2.2.2-2
Pharmacokinetics	Cynomolgus monkey	IV bolus	3, 15, 50	[redacted] USA	[AGD00037]	4.2.2.2-3
Toxicokinetics	Cynomolgus monkey	IV bolus	15	[redacted] Germany	[2136-005]	4.2.3.2-1
Toxicokinetics	Cynomolgus monkey	IV bolus	0, 7.5, 25, 75	[redacted] USA	[6131-477]	4.2.3.2-2
Toxicokinetics	Cynomolgus monkey	IV bolus	0, 3, 15, 75	[redacted] USA	[AGD00022]	4.2.3.2-3
Toxicokinetics	Cynomolgus monkey	IV bolus	0, 3, 15, 75	[redacted] USA	[AGD00061]	4.2.3.2-4
Embryo-fetal development	Cynomolgus monkey	IV bolus	0, 75	[redacted] USA	[AGD00065]	4.2.3.5.2-1
Juvenile toxicokinetics	Cynomolgus monkey	IV bolus	0, 3, 15, 75	[redacted] USA	[AGD00071]	4.2.3.5.4-1

IV = intravenous; No. = number

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Matrix	Analyte	Analytical method	Study No.	CTD Document No.
Rat serum	Teprotumumab	ELISA	[08864]	4.2.2.2-1
Cynomolgus monkey serum			[09009]	4.2.2.1-1
			[10338]	4.2.2.1-2
Cynomolgus monkey serum	Anti-Teprotumumab	ECLIA	[1028362]	4.2.2.1-3
			[10405]	4.2.2.1-4

ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; No. = number

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

Test Article: Teprotumumab

Study No.:	[08864]	[6131-471]	[AGD00037]
CTD Document No.:	4.2.2.2-1	4.2.2.2-2	4.2.2.2-3
Species:	Rat	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey
Age:	8-9 weeks	young adult/adult	4.3-5.9 years
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3/time point/dose	3/sex/dose	M/2/dose for 3 and 50 mg/kg M/6/dose for 15 mg/kg
Feeding Condition:	Not fasted	Not fasted	Not fasted
Vehicle/Formulation:	10 mmol/L histidine, 150 mmol/L NaCl, pH 6.0	10 mmol/L histidine, 150 mmol/L NaCl, pH 6.0	SP2/0: 140 mmol/L NaCl, 20 mmol/L histidine, 0.01% polysorbate 20, pH 6.0 CHO: 250 mmol/L trehalose, 20 mmol/L histidine, 0.01% polysorbate 20, pH 5.5
Method/Frequency of Administration:	IV bolus/single dose	IV bolus (10 minutes)/single dose	IV bolus (5 minutes 40 seconds to 7 minutes 30 seconds)/single dose
Dose (mg/kg):	3, 15, 50	3, 15, 50, 150	3, 15, 50
Cell line origin:	SP2/0	SP2/0	CHO: 3, 15, 50 mg/kg SP2/0: 15 mg/kg
Sample:	Serum	Serum	Serum
Analyte:	Teprotumumab	Teprotumumab	Teprotumumab
Assay:	ELISA	ELISA	ELISA

Study No.:	[08864]			[6131-471]				[AGD00037]			
Pharmacokinetic Metrics:											
Dose (mg/kg)	**3**	**15**	**50**	**3**	**15**	**50**	**150**	**3 (CHO)**	**15 (CHO)**	**50 (CHO)**	**15 (SP2/0)**
AUC (µg•h/mL)	4250	26,200	97,800	4250	31,900	117,000	449,000	7170	55,500	304,000	63,800
C_{max} (µg/mL)	67.9	489	1980	68.9	383	1310	4720	58.2	589	1520	517
CL (mL/h/kg)	0.75	0.61	0.56	0.71	0.48	0.42	0.34	0.426	0.284	0.170	0.245
V_{ss} (mL/kg)	128	93	82	75	88	98	99	51.6	59.2	70.2	58.6
$t_{1/2}$ (h)	146	128	172	81	143	200	242	85.6	175	397	204

AUC = area under the concentration-time curve; CHO = Chinese hamster ovary; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; NaCl = sodium chloride; No. = number; SP2/0 = murine myeloid cells; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state

Note: AUC = $AUC_{0.33h-t}$ for Study 08864 and Study 6131-471; $AUC_{10-840h}$ for Study AGD00037.

$AUC_{0.33h-t}$ = area under the concentration-time curve from 0.33 hours post dose to time of last measurable concentration; $AUC_{10-840h}$ = area under the concentration-time curve from 10 to 840 hours post dose

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

安全性評価及びトキシコキネティクスを評価するための反復投与試験の結果は[2.6.7]に記載した。

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

分布試験は実施しなかった。

2.6.5.6　薬物動態試験：タンパク結合

タンパク結合試験は実施しなかった。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

妊娠又は授乳動物における試験は実施しなかった。妊娠中の動物のトキシコキネティクスは試験番号[AGD00065]及び CTD 4.2.3.5.2-1 に記載した。これらのデータは[2.6.7]に示した。

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

その他の分布試験は実施しなかった。

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In Vivo

In vivo 代謝試験は実施しなかった。

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro

In vitro 代謝試験は実施しなかった。

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

推定代謝経路の試験は実施しなかった。

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

薬物代謝酵素の誘導／阻害の試験は実施しなかった。

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

排泄試験は実施しなかった。

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

胆汁中排泄試験は実施しなかった。

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

薬物相互作用の試験は実施しなかった。

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

その他の試験は実施しなかった。