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
2.6.4.1.1 IGI, 10% 4
2.6.4.1.2 rHuPH20 5
2.6.4.1.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用 5
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.2.1 IgG 7
2.6.4.2.2 ヒアルロニダーゼ 7
2.6.4.2.3 抗 rHuPH20 抗体 8
2.6.4.2.4 中和抗体 8
2.6.4.3 吸収 8
2.6.4.3.1 IGI, 10% 8
2.6.4.3.2 rHuPH20 9
2.6.4.3.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用 18
2.6.4.4 分布 21
2.6.4.4.1 IGI, 10% 21
2.6.4.4.2 rHuPH20 21
2.6.4.4.3 胎盤通過性及び乳汁移行性 22
2.6.4.5 代謝 23
2.6.4.6 排泄 23
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 23
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 23
2.6.4.9 考察及び結論 23
2.6.4.9.1 IGI, 10% 23
2.6.4.9.2 rHuPH20 23
2.6.4.9.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用 24
2.6.4.10 図表 24
2.6.4.11 参考文献一覧 24

表

表 2.6.4.1-1 IGI, 10%の PK 試験の概要 4
表 2.6.4.1-2 rHuPH20 の PK 及び TK 試験の概要 5
表 2.6.4.1-3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用の PK 試験の概要 6
表 2.6.4.3-1 ラットにおける IGI, 10%及び GAMMAGARD S/D の PK パラメータ （各ロット中央値の範囲） 9

表 2.6.4.3-2 マウスに 2 種類の世代の rHuPH20 を静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の PK パラメータ（平均値）.....9
表 2.6.4.3-3 試験デザイン（R07060 試験）..... 10
表 2.6.4.3-4 サルに rHuPH20 を静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の PK パラメータ（ノンコンパートメントモデル解析）..... 11
表 2.6.4.3-5 サルに rHuPH20 を皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の PK パラメータ（ノンコンパートメントモデル解析）..... 11
表 2.6.4.3-6 サルに rHuPH20 を静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の PK パラメータ（1-コンパートメントモデル解析）..... 12
表 2.6.4.3-7 サルに rHuPH20 を皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の PK パラメータ（1-コンパートメントモデル解析）..... 13
表 2.6.4.3-8 高い抗体価を示した動物での抗 rHuPH20 抗体アイソタイプの同定..... 15
表 2.6.4.3-9 サルに rHuPH20 を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内又は皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の TK パラメータ..... 15
表 2.6.4.3-10 サルに rHuPH20 を 2.0 mg/kg の用量で週 1 回 39 週間皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の TK パラメータ..... 16
表 2.6.4.3-11 rHuPH20 を併用又は非併用でウサギに IGI, 10%を単回皮下投与後の血清中ヒト IgG の PK パラメータ..... 19
表 2.6.4.3-12 rHuPH20 を併用又は非併用でイヌに Carimune を単回投与後の血漿中ヒト IgG の PK パラメータ..... 21

図

図 2.6.4.3-1 サルに rHuPH20 を静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性推移（平均値）..... 12
図 2.6.4.3-2 サルに rHuPH20 を皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性推移（平均値）..... 13
図 2.6.4.3-3 マウスの抗 rHuPH20 抗体価..... 14
図 2.6.4.3-4 投与量及び試験日別のサル血漿中抗 rHuPH20 抗体価（中央値）..... 17
図 2.6.4.3-5 投与量及び試験日別のサル血漿中中和抗体価（中央値）..... 17
図 2.6.4.3-6 サルに rHuPH20 を 2.0 mg/kg の用量で反復皮下投与後の個体ごとの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）と中和抗体価の相関..... 18
図 2.6.4.3-7 rHuPH20 を併用又は非併用でイヌに Carimune を単回皮下投与後の血漿中ヒト IgG 濃度推移..... 20
図 2.6.4.4-1 マウスに rHuPH20 を単回皮内投与後の皮膚注射部位中ヒアルロニダーゼ活性..... 22
図 2.6.4.4-2 マウスに rHuPH20 を単回皮内投与後のリンパ節中ヒアルロニダーゼ活性..... 22

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from dosing until the last quantifiable concentration	0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from dosing until the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from dosing until infinity	0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
ECLIA	Electrochemiluminescent immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児 Fc 受容体
GD	Gestation day	妊娠日
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IGI, 10%	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution	免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%
IGI, 10% with rHuPH20 (=TAK-771)	Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution with Recombinant Human Hyaluronidase PH20	免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（TAK-771）
IVR	In vivo recovery	生体内回収率
PID	Primary immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
rHuPH20	Recombinant human hyaluronidase PH20	遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20
rRbPH20	Recombinant rabbit hyaluronidase PH20	遺伝子組換えウサギヒアルロニダーゼ PH20
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
U	Units	単位

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

TAK-771 は原発性免疫不全症候群（PID）の治療薬として開発され、免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%（IGI, 10%）が 1 バイアルと、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20［rHuPH20、一般名：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］が 1 バイアルの計 2 バイアルで構成されている。

IGI, 10%はヒト血漿から精製した内因性のヒト IgG を有効成分とする製剤であり、補充療法として使用される。IGI, 10%は国内では未承認であるが、海外では PID 及び特定の自己免疫疾患を含む様々な免疫不全症に対する治療薬として販売（販売名：KIOVIG 又は GAMMAGARD LIQUID）されている。IGI, 10%の製造工程は、[redacted]以外、当社の国内既承認品である皮下注用免疫グロブリン（ヒト）20%製剤（販売名：キュービトル 20%皮下注）の製造工程と同等である。IGI, 10%はキュービトル 20%皮下注と同じ製品特性（抗体スペクトラム、分子サイズ分布、サブクラス分布など）を有している。

rHuPH20 は投与部位のゲル状ヒアルロン酸を脱重合し、皮下組織の浸透性を高める。皮膚内でのヒアルロン酸のターンオーバーは速やかであるため[1]、rHuPH20 は TAK-771 の構成成分であるヒト IgG の拡散吸収を一時的に促進する。実際、rHuPH20 は注入された治療薬の拡散と吸収を促進させることが報告されている[2]。rHuPH20 を併用投与する皮下注用製剤が海外では複数承認されており、国内ではダラキューロ配合皮下注（製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社）及びフェスゴ配合皮下注（製造販売元：中外製薬株式会社）が承認されている。

2.6.4.1.1 IGI, 10%

IGI, 10%を用いた薬物動態（PK）試験を表 2.6.4.1-1 に示す。ラットに IGI, 10%を単回静脈内投与後のヒト IgG の PK は、IGI, 10%の先行品（凍結乾燥品）である GAMMAGARD S/D[1]と類似していた。

なお、本試験結果はキュービトル 20%皮下注の承認申請時に提出済みである（2023 年 9 月 25 日承認）。

表 2.6.4.1-1　IGI, 10%の PK 試験の概要

試験の種類	試験内容	試験番号	投与経路 及び投与量	GLP
ラットに単回投与時の吸収	ラット PK (a)	PV0290101	静脈内： 1000 mg/kg	適用

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、PK：薬物動態
(a) GAMMAGARD S/D を比較対照として使用した。

[1] 日本では、ガンマガード静注用2.5gが1986年から、ガンマガード静注用5gが2019年から販売され、ガンマガード静注用2.5gは2020年に承認整理された。

2.6.4.1.2 rHuPH20

rHuPH20 を用いた PK 及びトキシコキネティクス（TK）試験を表 2.6.4.1-2 に示す。rHuPH20 の投与量（mg/kg）は、rHuPH20 の平均比活性（110000 U/mg）を用いて U/kg に適宜換算した。

マウス PK 試験では、2 種類の世代［第 1 世代製造工程（HZ201）由来及び第 2 世代製造工程（HZ202）由来］の rHuPH20 を用いた。マウスに rHuPH20（HZ201）又は rHuPH20（HZ202）を静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性は両世代ともに速やかに低下して消失半減期（$t_{1/2}$）は 5 分未満であり、その他の PK パラメータにも世代間で顕著な差は認められなかった。その他の PK 及び TK 試験ではいずれも rHuPH20（HZ202）のみを用いた。サルに rHuPH20 を単回皮下投与後の全身曝露量は 3～30 mg/kg の範囲で概ね用量比例的に増加し、バイオアベイラビリティは 1.5%～4%と低かった。また、サルに rHuPH20 を 0.02、0.2 又は 2.0 mg/kg の用量で週 1 回 39 週間反復皮下投与後、0.02 及び 0.2 mg/kg 群では試験期間を通じて血漿中ヒアルロニダーゼ活性は定量下限未満であった。2.0 mg/kg 群では長期間の反復投与により血漿中ヒアルロニダーゼ活性の低下が認められ、中和抗体との関連が考えられた。マウスに rHuPH20 を単回皮内投与後の組織内分布を評価した結果、皮膚注射部位での分布は一時的であり、全身曝露は認められなかったため、rHuPH20 は広範に分布しないと考えられた。

表 2.6.4.1-2　rHuPH20 の PK 及び TK 試験の概要

試験の種類	試験内容	試験番号	投与経路及び投与量	GLP
吸収	マウス PK	R09023	静脈内： 0.4 mg/kg	非適用
	サル PK	R07060	静脈内： 0.3、3、15 及び 30 mg/kg 皮下： 1、3、10 及び 30 mg/kg	非適用
生殖発生毒性試験	マウス胚・胎児発生毒性試験	R08176	皮下： 3、9 及び 18 mg/kg	適用
反復投与毒性試験	サル 7 日間反復静脈内及び皮下投与毒性試験	R08056	静脈内： 5 mg/kg 皮下： 5 mg/kg	適用
	サル 39 週間反復皮下投与毒性試験	R09050	皮下： 0.02、0.2 及び 2 mg/kg	適用
分布	マウス組織内分布	R08127	皮内： 0.73 µg/匹	非適用

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

2.6.4.1.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用

IGI, 10%及び rHuPH20 併用の PK 試験を表 2.6.4.1-3 に示す。PK 試験ではウサギ及びイヌを用いた。イヌはキュービトル 20%皮下注の PK 試験でも用いられたため、免疫グロブリンを皮下投与時の PK 評価に重要な動物種と考えられた。ウサギは概して長期にわたり単回投与時の PK 評価に適切な動物種であったため、TAK-771 の PK 評価にあたり第 2 の動物種として選択した。いずれの PK 試験でも rHuPH20（HZ201）を用いたが、PK 及び薬理学的特性ともに世代間（HZ201 及び HZ202）で顕著な差が認められなかったことを踏まえると（2.6.4.3.2.1

項、2.6.2.2.2.1 項及び 2.6.2.2.2.2 項）、rHuPH20（HZ201）の結果は TAK-771 の評価に利用可能と考えられる。

IGI, 10%投与時のヒト IgG の PK プロファイルに対する rHuPH20 の作用を評価するため、ウサギに rHuPH20 又は陰性対照である等張食塩水を前処置として単回皮下投与した直後、IGI, 10%を単回皮下投与した。その結果、rHuPH20 の前処置はいずれの PK パラメータにも影響を及ぼさなかった。また、Carimune［CSL Behring 社の免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%］投与時のヒト IgG の PK プロファイルに対する rHuPH20 の作用を評価するため、イヌに Carimune を様々な用量の rHuPH20 と併用又は非併用で単回皮下投与した。その結果、Carimune 単独皮下投与と比較して、Carimune 及び rHuPH20（100 U/mL を 100 mL）併用皮下投与時には最高濃度到達時間（T_{max}）の短縮及び最高濃度（C_{max}）の増加が認められた一方、rHuPH20（150 U/mL を 1 mL）との併用では T_{max} の短縮のみで C_{max} の増加は認められず、rHuPH20（1.5 U/mL を 100 mL）との併用投与では C_{max} 及び T_{max} ともに有意な変化は認められなかった。いずれの rHuPH20 併用群にも 0 時間から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）に統計学的有意差はみられなかった。

以上のとおり、非臨床 PK 試験では rHuPH20 が併用薬の吸収を促進する作用は明確には認められなかった。この理由として、哺乳類間での皮膚構造の種差や正常動物におけるヒト IgG の PK は TAK-771 の対象である免疫不全患者における低ガンマグロブリン血症の状況を反映していない可能性が挙げられる。一方、臨床では rHuPH20 の併用により IgG 皮下投与時のバイオアベイラビリティが約 20%増加することが報告されている[3]。

表 2.6.4.1-3　IGI, 10%及び rHuPH20 併用の PK 試験の概要

試験の種類	試験内容	試験番号	投与経路及び投与量	GLP
吸収	ウサギ PK	KU0106W01	皮下： IGI, 10% 500 mg/kg IGI, 10% 500 mg/kg 及び rHuPH20 20 又は 500 U/kg	非適用
	イヌ PK	R06019	静脈内： Carimune (a) 1000 mg/kg 皮下 Carimune (a) 1000 mg/kg Carimune (a)1000 mg/kg 及び rHuPH20 10000 U/匹（100 U/mL を 100 mL）	非適用
	イヌ PK	R06025	皮下： Carimune (a) 1000 mg/kg 及び rHuPH20 150 U/匹（1.5 U/mL を 100 mL 又は 150 U/mL を 1 mL）	非適用

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20
(a) CSL Behring 社製の免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 IgG

2.6.4.2.1.1 比濁法

（試験番号 CDSVM_007-SOP QS5201、添付資料番号 4.2.2.1-1、参考資料）

ラットを用いた IGI, 10%単回投与試験（2.6.4.3.1.1 項）でのヒト IgG 測定のため、比濁法によるラット血清中ヒト IgG 濃度測定の分析法バリデーション試験を実施した。ヒト IgG は 0.5～50 mg/mL の範囲で適切にバリデートされ、いずれの評価項目も基準を満たした（2.6.5.2.1 項）。緩衝液中ヒト IgG は凍結融解 5 回まで安定であることが確認された。なお、本試験結果はキュービトル 20%皮下注の承認申請時に提出済みである（2023 年 9 月 25 日承認）。

また、ウサギを用いた IGI, 10%及び rHuPH20 併用の単回投与試験（2.6.4.3.3.1 項）でも、同じ比濁法により血清中ヒト IgG 濃度を測定した。

2.6.4.2.1.2 ELISA

イヌを用いた Carimune 及び rHuPH20 併用の単回投与試験（2.6.4.3.3.2 項）では酵素免疫測定法（ELISA）により血漿中ヒト IgG 濃度を測定した。

2.6.4.2.2 ヒアルロニダーゼ

2.6.4.2.2.1 ELISA

（試験番号 R09017、添付資料番号 4.2.2.1-2、参考資料）

マウスを用いた生殖発生毒性試験（2.6.4.3.2.3 項）でのヒアルロニダーゼ活性測定のため、ELISA によるマウス血漿中ヒアルロニダーゼ活性測定の分析法バリデーション試験を実施した。分析法は 0.00625～0.200 U/mL の範囲で適切にバリデートされ、いずれの評価項目も基準を満たした（2.6.5.2.2 項）。マウス血漿中では-70°C で 73 日間、凍結融解 3 回まで安定であることが確認された。

2.6.4.2.2.2 比濁法

（試験番号 R05094、添付資料番号 4.2.2.1-3、参考資料）
（試験番号 10213、添付資料番号 4.2.2.1-4、参考資料）
（試験番号 R06037、添付資料番号 4.2.2.1-5、参考資料）

サルを用いた単回投与 PK 試験（2.6.4.3.2.2 項）、7 日間反復投与毒性試験（2.6.4.3.2.4 項）及び 39 週間反復投与毒性試験（2.6.4.3.2.5 項）でのヒアルロニダーゼ活性測定のため、比濁法によるサル血漿中ヒアルロニダーゼ活性測定の分析法バリデーション試験を実施した。分析法は 10～100 U/mL の範囲で適切にバリデートされ、いずれの評価項目も基準を満たした（2.6.5.2.3 項）。サル血漿中では-20°C で 27 日間、-70°C で 304 日間、凍結融解 7 回まで安定であることが確認された。

2.6.4.2.3 抗 rHuPH20 抗体

2.6.4.2.3.1 ECLIA

（試験番号 13072、添付資料番号 4.2.2.1-6、参考資料）

ウサギを用いたその他の毒性試験（2.6.6.8.1.1 (2) 項及び 2.6.6.8.1.1 (3) 項）での抗 rHuPH20 抗体測定のため、電気化学発光免疫測定法（ECLIA）によるウサギ血漿中抗 rHuPH20 抗体測定の分析法バリデーションを実施した。分析法は適切にバリデートされ、いずれの評価項目も基準を満たした（2.6.5.2.4 項）。ウサギ血漿中では 2～8°C 及び 15～30°C で 24 時間、凍結融解 8 回まで安定であることが確認された。

また、マウスを用いた生殖発生毒性試験（2.6.4.3.2.3 項）でも ECLIA によりマウス血漿中抗 rHuPH20 抗体を測定した。

2.6.4.2.3.2 ELISA

（試験番号 R09059、添付資料番号 4.2.2.1-7、参考資料）

サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験（2.6.4.3.2.5 項）での抗 rHuPH20 抗体測定のため、ELISA によるサル血漿中抗 rHuPH20 抗体測定の分析法バリデーション試験を実施した。分析法は適切にバリデートされ、いずれの評価項目も基準を満たした（2.6.5.2.5 項）。サル血漿中では室温で 24 時間、凍結融解 5 回まで安定であることが確認された。

2.6.4.2.4 中和抗体

2.6.4.2.4.1 比濁法

（試験番号 13083、添付資料番号 4.2.2.1-8、参考資料）
（試験番号 13163、添付資料番号 4.2.2.1-9、参考資料）
（試験番号 R09061、添付資料番号 4.2.2.1-10、参考資料）

ウサギを用いたその他の毒性試験（2.6.6.8.1.1 (2) 項及び 2.6.6.8.1.1 (3) 項）での抗 rHuPH20 中和抗体及び抗遺伝子組換えウサギヒアルロニダーゼ PH20（rRbPH20）中和抗体測定のため、比濁法によるウサギ血漿中中和抗体測定の分析法の適格性を検証した（2.6.5.2.6 項及び 2.6.5.2.7 項）。

また、サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験（2.6.4.3.2.5 項）での抗 rHuPH20 中和抗体活性測定のため、比濁法によるサル血漿中中和抗体活性測定の分析法の適格性を検証した（2.6.5.2.8 項）。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 IGI, 10%

2.6.4.3.1.1 ラットを用いた IGI, 10%と GAMMAGARD S/D の静脈内投与 PK 比較試験

（試験番号 PV0290101、添付資料番号 4.2.2.2-1、評価資料）

ラットに IGI, 10%又は GAMMAGARD S/D を 1000 mg/kg の用量で数秒間にわたり単回静脈内ボーラス投与し、IgG の PK を特徴付けるパラメータとして通常用いられている生体内回収率（IVR）及び $t_{1/2}$ について比較する PK 試験を実施した。

雄ラット（6 匹／群）に IGI, 10%（3 ロット）又は GAMMAGARD S/D（2 ロット）を 10 mL/kg の容量で静脈内投与した。投与 1 週間前並びに投与 1、4、8、24、48、72、96 及び 168 時間

後に、麻酔下で各動物の尾静脈から採血し、血清中ヒト IgG を比濁法により測定した。IVR 及び $t_{1/2}$ を個体ごとに算出した。各ロット中央値の範囲を被験物質ごとに表 2.6.4.3-1 に要約する。

IGI, 10%と GAMMAGARD S/D で各ロット中央値の範囲は非常に類似していた。また、IVR 並びに α 相及び β 相の $t_{1/2}$ に関して、被験物質間及びロット間のいずれにおいても統計学的有意差は認められなかった。

表 2.6.4.3-1　ラットにおける IGI, 10%及び GAMMAGARD S/D の PK パラメータ（各ロット中央値の範囲）

被験物質	生体内回収率（%）	消失半減期（hr）	
		α 相	β 相
IGI, 10 %	74.8 – 80.1	21.2 – 23.5	138.4 – 147.4
GAMMAGARD S/D	69.7 – 78.3	22.8 – 23.7	136.7 – 166.4

出典：PV0290101 試験報告書　Table 1, 3 and 5
IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、PK：薬物動態
IGI, 10%（3 ロット）及び GAMMAGARD S/D（2 ロット）について、各ロットで 6 匹の個別値の中央値を算出し、中央値の範囲（最小値及び最大値）を示した。

2.6.4.3.2 rHuPH20

2.6.4.3.2.1 マウスを用いた 2 種類の世代の rHuPH20 の単回静脈内投与 PK 比較試験（試験番号 R09023、添付資料番号 4.2.2.2-2、参考資料）

マウスに 2 種類の世代（HZ201 又は HZ202）の rHuPH20 を静脈内投与後の PK プロファイルを評価した。

雄 CD-1 マウス（6 匹／時点）に rHuPH20（HZ201 又は HZ202）を約 0.4 mg/kg（44000 U/kg）の用量で 30 秒間にわたり静脈内投与した。投与 1、5、10 及び 30 分後並びに 1、2 及び 3 時間後に採血し、血漿中ヒアルロニダーゼ活性を酵素活性アッセイにより測定した。ノンコンパートメントモデル解析により算出した PK パラメータを表 2.6.4.3-2 に示す。

表 2.6.4.3-2　マウスに 2 種類の世代の rHuPH20 を静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の PK パラメータ（平均値）

被験物質	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (U/mL)	C_0 (U/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (U·hr/mL)	V_z (mL/kg)	CL (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V_{ss} (mL/kg)
rHuPH20 (HZ201)	0.045	126	233	8.3	339	5248	0.027	140
rHuPH20 (HZ202)	0.038	129	217	8.8	296	5440	0.030	160

出典：R09023 試験報告書　Table 4
$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、C_0：0 時間まで逆外挿した濃度、CL：クリアランス、C_{max}：最高濃度、HZ201：第 1 世代製造工程由来、HZ202：第 2 世代製造工程由来、$t_{1/2}$：消失半減期、MRT：平均滞留時間、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、V_{ss}：定常状態における分布容積、V_z：消失相における分布容積
平均比活性（110000 U/mg）を用いて C_{max}、C_0 及び $AUC_{0-\infty}$を算出した。

両世代ともに血漿中ヒアルロニダーゼ活性は速やかに低下して、投与 30 分後までに定量下限（0.625 U/mL）未満となり、$t_{1/2}$ は 5 分未満であった。また、その他の PK パラメータについても両世代で同程度であった。さらに、用量補正した全身曝露量［0 時間から無限大時間

までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び C_{max}］並びに投与 1、5 及び 10 分後の血漿中濃度の比較においても両世代で顕著な差は認められなかった。

2.6.4.3.2.2 サルを用いた rHuPH20 の単回静脈内又は皮下投与 PK 試験

（試験番号 R07060、添付資料番号 4.2.2.2-3、参考資料）

サルに rHuPH20 を単回静脈内又は皮下投与後の PK プロファイルを評価した。

雌カニクイザルを 2 群（3 匹／群）に割り付け、A～D の 4 段階で rHuPH20 を投与した（表 2.6.4.3-3）。静脈内投与前並びに投与 1、2.5、5、10、15、30 及び 60 分後又は皮下投与前、投与 15 及び 30 分後並びに投与 1、4、8、24 及び 48 時間後に採血し、血漿中ヒアルロニダーゼ活性をバリデートされた比濁法（2.6.4.2.2.2 項）により測定した。

表 2.6.4.3-3　試験デザイン（R07060 試験）

投与段階	群	投与経路	投与日 [a]	投与量（mg/kg）	投与量（U/kg）	サルの個体番号
A	1	静脈内	Day 1	0.3	33000	1, 3, 5
	2	静脈内	Day 1	3	330000	7, 9, 11
B	1	静脈内	Day 2	30	3300000	1, 3, 5
	2	静脈内	Day 2	15	1650000	7, 9, 11
C	1	皮下	Day 3	1	110000	1, 3, 5
	2	皮下	Day 3	3	330000	7, 9, 11
D	1	皮下	Day 5	10	1100000	1, 3, 5
	2	皮下	Day 5	30	3300000	7, 9, 11

出典：R07060 試験 Pharmacokinetic Analysis Report　Table 1
a 投与日は Day 1 から連続してカウントした。

ノンコンパートメントモデル解析により算出した、静脈内及び皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の PK パラメータをそれぞれ表 2.6.4.3-4 及び表 2.6.4.3-5 に示す。静脈内投与では C_{max} は用量比例的に増加した一方で、クリアランス（CL）が低下したことから、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量比を上回る増加を示した。CL は最低用量である 0.3 mg/kg で最も大きく、用量増加に伴い低下傾向を示したことから、消失過程が飽和して非線形性を示したことが示唆された。一方、皮下投与では最低用量の 1 mg/kg 群において大部分の血漿中ヒアルロニダーゼ活性は定量下限（10 U/L）未満であった。C_{max} 及び AUC ともに 3～30 mg/kg の範囲で概ね用量比例的に増加した。同じ投与量において、皮下投与時の C_{max} は静脈内投与時と比較して 100 倍以上低かった。

表 2.6.4.3-4　サルに rHuPH20 を静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の PK パラメータ（ノンコンパートメントモデル解析）

	投与量（mg/kg）			
PK パラメータ	0.3	3	15	30
C_{max} (U/mL)	1242.50	13393.33	60700.00	129750.00
AUC_{0-t} (U·hr/mL)	174.48	6724.03	43997.29	106166.67
$AUC_{0-\infty}$ (U·hr/mL)	177.91	7201.32	93194.93	290481.31
CL (mL/hr/kg)	207.7	49.1	19.0	12.3
V_z (mL/kg)	24.6	16.4	29.4	26.4
V_{ss} (mL/kg)	23.4	19.4	29.3	26.5
MRT (hr)	0.12	0.40	1.55	2.17

出典：R07060 試験 Pharmacokinetic Report　Table 4
AUC_{0-t}：0 時間から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、C_{max}：最高濃度、MRT：平均滞留時間、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、V_{ss}：定常状態における分布容積、V_z：消失相における分布容積
結果は平均値で示した。

表 2.6.4.3-5　サルに rHuPH20 を皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の PK パラメータ（ノンコンパートメントモデル解析）

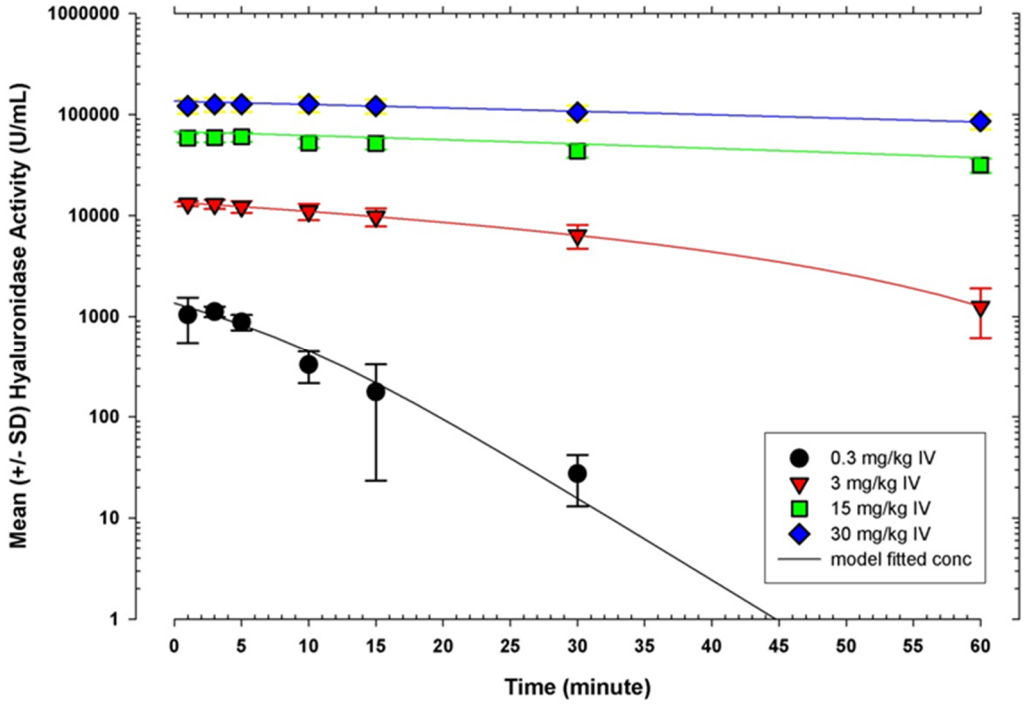
	投与量（mg/kg）			
PK パラメータ	1	3	10	30
C_{max} (U/ml)	10.97	26.40	140.50	480.20
T_{lag} (hr)	NC	0.13	0.08	0.00
T_{max} (hr)	2.5	3.3	4.3	4.0
$AUC_{0-\infty}$ (U·hr/mL)	NC	561.56	1584.76	6101.82
CL/F (mL/hr/kg)	NC	639.5	748.8	615.1
$t_{1/2}$ (hr)	NC	15.7	11.8	10.3
V_z/F (mL/kg)	NC	13171	11827	9614
MRT (hr)	NC	22.9	17.7	13.9

出典：R07060 試験 Pharmacokinetic Report　Table 7
$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高濃度、MRT：平均滞留時間、NC：算出せず、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{lag}：吸収ラグ時間、T_{max}：最高濃度到達時間、V_z/F：消失相における見かけの分布容積
結果は平均値で示した。

静脈内投与後の消失過程に非線形性が示唆されたことを踏まえ、線形及び非線形の CL を考慮した 1-コンパートメントモデルを構築し、PK データを解析した。CL は以下の式で記述した：$CL = [Vmax/(Km + C)]+CL_2$（Vmax：非線形消失過程の CL の最大速度、Km：ミカエリス・メンテン定数、C：血漿中ヒアルロニダーゼ活性、CL_2：線形消失過程の CL）。1-コンパートメントモデルでフィッテングした、rHuPH20 を静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性推移を図 2.6.4.3-1 に、1-コンパートメントモデル解析により算出した PK パラメータを表 2.6.4.3-6 に示す。また、1-コンパートメントモデルでフィッテングした、rHuPH20 を皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性推移を図 2.6.4.3-2 に、1-コンパートメントモデル解析により算出した PK パラメータを表 2.6.4.3-7 に示す。いずれの用量においても皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の推移は一次吸収並びに線形及び非線形消失過程を有する 1-コンパートメントモデルで表され、血漿中ヒアルロニダーゼ活性は Km（1118 U/mL）を大きく下回った。

1-コンパートメントモデル解析により算出した、同じ投与量における静脈内及び皮下投与後の $AUC_{0-\infty}$に基づく rHuPH20 皮下投与時のバイオアベイラビリティは 1.5%～4.0%であり、皮下投与後の全身曝露はわずかであった。

図 2.6.4.3-1　サルに rHuPH20 を静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性推移（平均値）



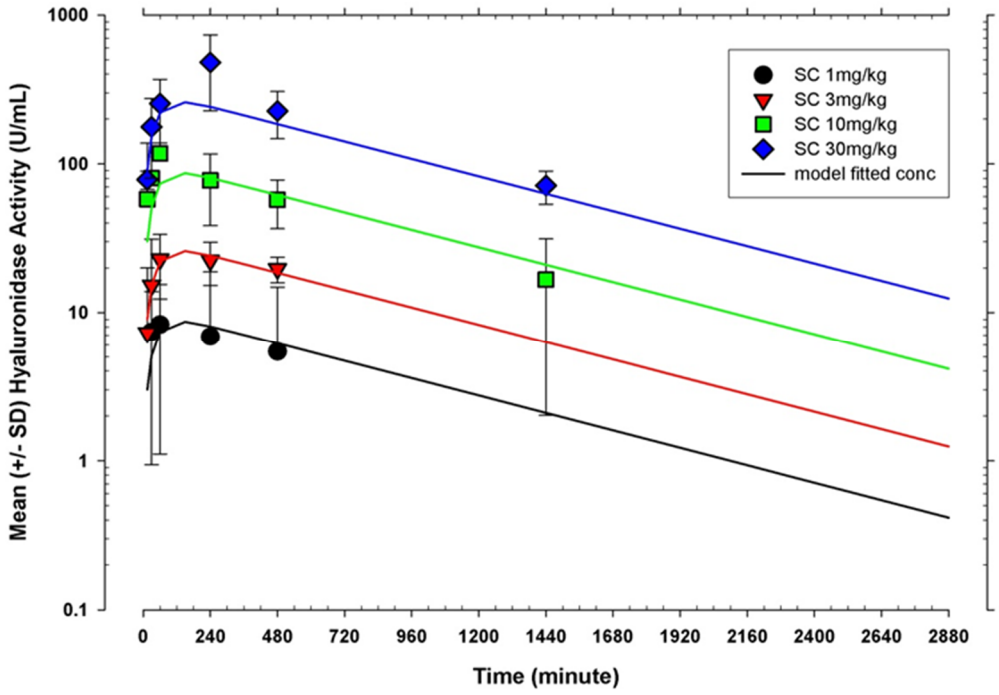
出典：R07060 試験 Pharmacokinetic Report　Figure 1
IV：静脈内投与、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

表 2.6.4.3-6　サルに rHuPH20 を静脈内投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の PK パラメータ（1-コンパートメントモデル解析）

CL_2 (mL/hr/kg)	9.29
Vmax (1/hr)	2.68
Km (U/mL)	1118
V (mL/kg)	25.68

出典：R07060 試験 Pharmacokinetic Report　Table 3
CL_2：線形消失経路のクリアランス、Km：ミカエリス・メンテン定数、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、V：分布容積、V_{max}：最大速度
結果は平均値で示した。

図 2.6.4.3-2　サルに rHuPH20 を皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性推移（平均値）



出典：R07060 試験 Pharmacokinetic Report　Figure 4
rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SC：皮下投与

表 2.6.4.3-7　サルに rHuPH20 を皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の PK パラメータ（1-コンパートメントモデル解析）

CL/F (mL/hr/kg)	775.94
kel (1/hr)	0.067
ka (1/hr)	1.43
$t_{1/2}$ (hr)	10.31
$t_{1/2abs}$ (hr)	0.48

出典：R07060 試験 Pharmacokinetic Report　Table 6
CL/F：見かけのクリアランス、ka：吸収速度定数、kel：消失速度定数、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、$t_{1/2}$：消失半減期、$t_{1/2abs}$：吸収半減期
結果は平均値で示した。

2.6.4.3.2.3 マウス胚・胎児発生毒性試験における rHuPH20 皮下投与時の TK

（試験番号 R08176、添付資料番号 4.2.3.5.2-2、評価資料）

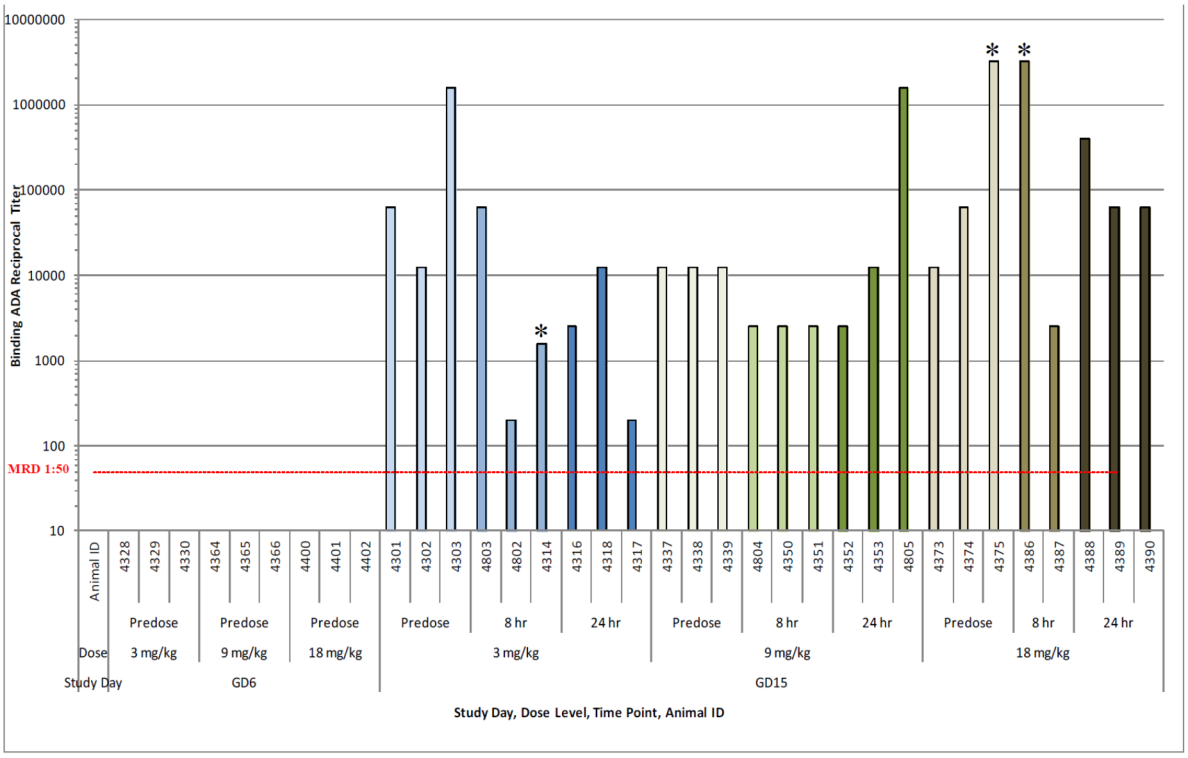
マウス胚･胎児発生試験の一環として、Crl:CD1（ICR）妊娠雌マウス（3 匹／時点）に rHuPH20 を 3、9 又は 18 mg/kg/日（330000、990000 又は 1980000 U/kg）の用量で推定される妊娠日（GD）6～15 に 1 日 1 回皮下投与し、GD 6 及び 15 の TK プロファイルを検討した。GD 6 及び 15 の投与前、投与 30 分後並びに 2、4、8 及び 24 時間後に採血し、血漿中ヒアルロニダーゼ活性をバリデートされた ELISA（2.6.4.2.2.1 項）により測定した。また、GD 6 の投与前、GD 15 の投与前並びに投与 8 及び 24 時間後に採血し、抗 rHuPH20 抗体価を ECLIA により測定した。

GD 6 における 3、9 及び 18 mg/kg/日群の C_{max} はそれぞれ 3.44、30.5 及び 49.6 U/mL、0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）はそれぞれ 5.45、45.3 及び 120 U·hr/mL であった。GD 15 における 3、9 及び 18 mg/kg/日群の C_{max} はそれぞれ 20.9、17.1 及び 99.2 U/mL、

$AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 55.1、79.0 及び 363 U·hr/mL であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ ともに概して用量依存的に増加した。

抗 rHuPH20 抗体価の測定値を図 2.6.4.3-3 に示す。GD 6 の投与前では全ての動物で陰性（抗体価 50 未満）であった。GD 15 では全ての時点及び動物で陽性であり、抗体価は 200～3200000 であった。

図 2.6.4.3-3　マウスの抗 rHuPH20 抗体価



出典：R08176 試験 Final Report Amendment No. 3　Figure 1
rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20
*再測定用の試料がなく、正確な抗体価は測定できていない。

産生した抗 rHuPH20 抗体が胎盤通過性を示す可能性があるアイソタイプであるかを評価するため、高い抗体価（50000 超）を示した 5 試料（個体番号 4301、4303、4805、4375 及び 4386）を用いてアイソタイプ解析を実施した結果を表 2.6.4.3-8 に示す。5 試料ともに 4 種類の IgG サブタイプ（1、2a、2b 及び 3）に対して陽性であった。また、5 試料ともに IgM はわずかに検出された一方、IgA は検出されなかった。胎児で抗 rHuPH20 抗体は測定していないが、IgG はマウスの胎盤を通過できること[4]及び血漿中抗 rHuPH20 抗体価が高かったことを踏まえると、本試験において発生過程の胚は IgG アイソタイプの抗 rHuPH20 抗体に曝露された可能性が高いと考えられる。

表 2.6.4.3-8　高い抗体価を示した動物での抗 rHuPH20 抗体アイソタイプの同定

			抗 rHuPH20 抗体アイソタイプの検出結果					
投与群	測定時点	個体番号	IgG_1	IgG_{2a}	IgG_{2b}	IgG_3	IgM	IgA
3mg/kg	GD 15 投与前	4301	+	+	+	+	+/-	-
3mg/kg	GD 15 投与前	4303	+	+	+	+	+/-	-
9mg/kg	GD 15 投与 24 時間後	4805	+	+	+	+	+/-	-
18mg/kg	GD 15 投与前	4375	+	+	+	+	+/-	-
18mg/kg	GD 15 投与 8 時間後	4386	+	+	+	+	+/-	-

出典：R08176 試験 Final Report Amendment No. 3　Table 3
GD：妊娠日、IgA：免疫グロブリン A、IgG：免疫グロブリン G、IgM：免疫グロブリン M、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

2.6.4.3.2.4 サル 7 日間反復投与毒性試験における rHuPH20 静脈内及び皮下投与時の TK（試験番号 R08056、添付資料番号 4.2.3.2-1、評価資料）

サル 7 日間反復投与毒性試験の一環として、カニクイザル（雌雄各 2 例／群）に rHuPH20 を 5 mg/kg（550000 U/kg）の用量で 1 日 1 回 7 日間反復静脈内又は皮下投与し、Day 1 及び 7 の TK プロファイルを検討した。Day 1 及び 7 の静脈内投与 1、5、10、30、60、120 及び 240 分後又は皮下投与 0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後に採血し、血漿中ヒアルロニダーゼ活性をバリデートされた比濁法（2.6.4.2.2.2 項）により測定した。ノンコンパートメントモデル解析から算出した血漿中ヒアルロニダーゼ活性の TK パラメータを表 2.6.4.3-9 に示す。

表 2.6.4.3-9　サルに rHuPH20 を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内又は皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の TK パラメータ

	投与量（mg/kg）／投与経路							
	5/IV				5/SC			
	Day 1		Day 7		Day 1		Day 7	
TK パラメータ [a]	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$AUC_{0\text{-}t}$ (U·min/mL)	810000	606500	538500	509500	48400	36900	34250	26000
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (U·min/mL)	810500	616500	544500	511000	NC	NC	NC	NC
CL (mL/min/kg)	0.726	0.948	1.08	1.14	NC	NC	NC	NC
V_{ss} (mL/kg)	15.9	18.2	16.9	16.5	NC	NC	NC	NC
$t_{1/2}$ (min)	10.0	10.8	8.6	6.9	NC	NC	NC	NC
C_{max} (U/mL)	NC	NC	NC	NC	170	230	80	150
T_{max} (min)	NC	NC	NC	NC	45	61	149.5	45

出典：R08056 試験 Toxicokinetic Report　Table 1、2、3 及び 4
$AUC_{0\text{-}t}$：0 時間から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}\infty}$：0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、C_{max}：最高濃度、IV：静脈内、NC：算出せず、TK：トキシコキネティクス、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、SC：皮下、T_{max}：最高濃度到達時間、V_{ss}：定常状態における分布容積
a T_{max} は中央値、$t_{1/2}$ は調和平均値、それ以外は算術平均値で示した。

単回及び反復投与にかかわらず、rHuPH20 を皮下投与時の全身曝露量は静脈内投与時と比較して顕著に低かった。また、TK パラメータに一貫した性差は認められなかった。

2.6.4.3.2.5 サル 39 週間反復投与毒性試験における rHuPH20 皮下投与後の TK
（試験番号 R09050、添付資料番号 4.2.3.2-2、評価資料）

サル 39 週間反復投与毒性試験の一環として、カニクイザル（雌雄各 6 匹／群）に rHuPH20 を 0.02、0.2 又は 2.0 mg/kg（2200、22000 又は 220000 U/kg）の用量で週 1 回 39 週間反復皮下投与し、Day 1、85、183 及び 267 の TK プロファイルを検討した。Day 1、13 週（Day 85）、27 週（Day 183）及び 39 週（Day 267）の投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、4、6、12 及び 16 時間後（Day 1 のみ）、3 週の最後（Day 21）の投与 2 時間後に採血し、血漿中ヒアルロニダーゼ活性をバリデートされた比濁法（2.6.4.2.2.2 項）により測定した。また、Day 7、14、42、70、95、123、140、154、182、210、238、266、274、295 及び 302 に採血し、抗 rHuPH20 抗体価及び中和抗体価をバリデートされた分析法（2.6.4.2.3.2 項及び 2.6.4.2.4.1 項）により測定した。

Day 1 の投与前に定量下限（10 U/mL）以上の血漿中ヒアルロニダーゼ活性（約 10～25 U/mL）が認められたため、各個体における投与前値をその後の全ての時点での値から差し引いて補正した。その結果、rHuPH20 0.02 又は 0.2 mg/kg の皮下投与 2 時間後の平均値は定量下限未満であったため、これらの群では TK パラメータを算出しなかった。

最高用量群（2.0 mg/kg）での血漿中ヒアルロニダーゼ活性の TK パラメータを表 2.6.4.3-10 に示す。血漿中ヒアルロニダーゼ活性は Day 1 から Day 85 に上昇し、雌雄ともに C_{max} は Day 85 に試験期間を通じて最高値に達した後、雌雄でそれぞれ Day 267 及び 183 に低下が認められた。Day 267 では雄の値は定量下限未満となり、雌の値も Day 1 より低値であった。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に基づく曝露量は雄と比較して雌で高値を示したが、比較するために十分な例数ではないため性差に関する明確な結論は得られなかった。

以上より、カニクイザルに rHuPH20 を週 1 回 39 週間反復皮下投与後の全身曝露量は限定的であることが示された。

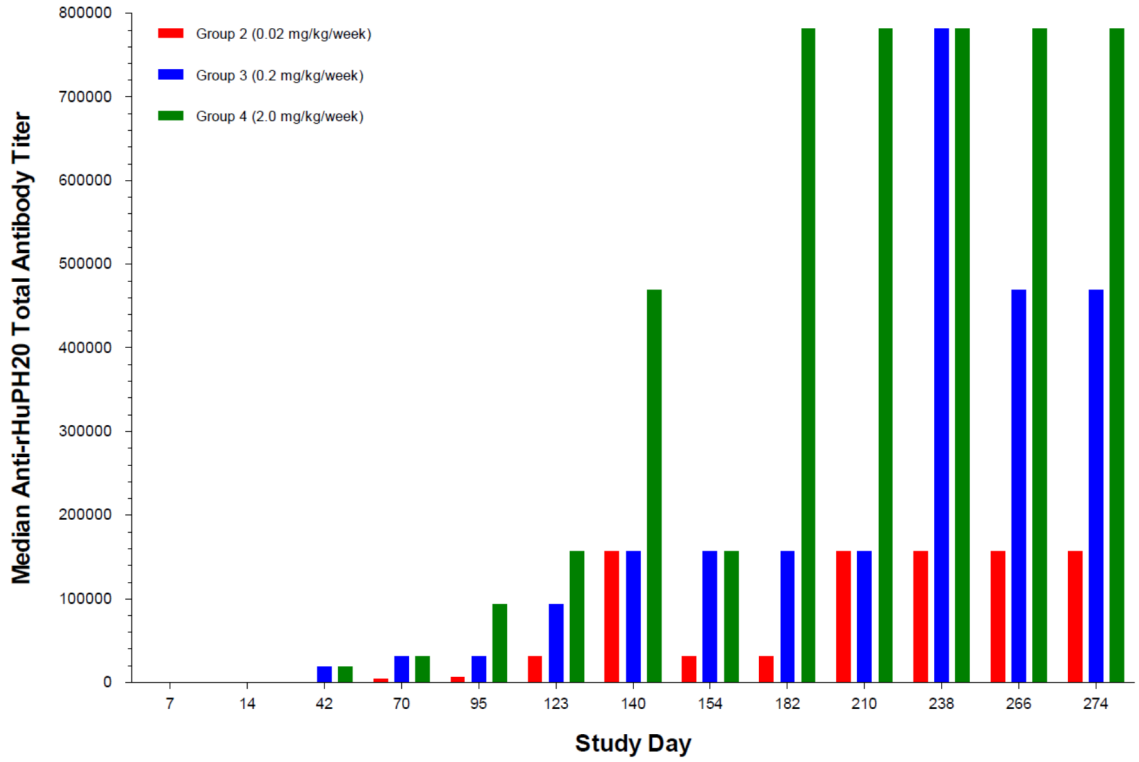
表 2.6.4.3-10　サルに rHuPH20 を 2.0 mg/kg の用量で週 1 回 39 週間皮下投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性の TK パラメータ

	雄				雌			
TK パラメータ	Day 1	Day 85	Day 183	Day 267	Day 1	Day 85	Day 183	Day 267
$AUC_{0\text{-}t}$ (U·hr/mL)	20.5	177	89.6	NC	47.8	395	467	56.2
C_{max} (U/mL)	12.5	28.8	12.0	NC	20.8	64.7	64.2	10.0
T_{max} (hr)	2.00	6.00	4.00	NC	2.00	4.00	4.00	4.00

出典：R09050 試験 Toxicokinetic Report　Table 8
$AUC_{0\text{-}t}$：0 時間から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、NC：算出せず、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、TK：トキシコキネティクス、T_{max}：最高濃度到達時間
T_{max} は中央値、それ以外は算術平均値で示した。

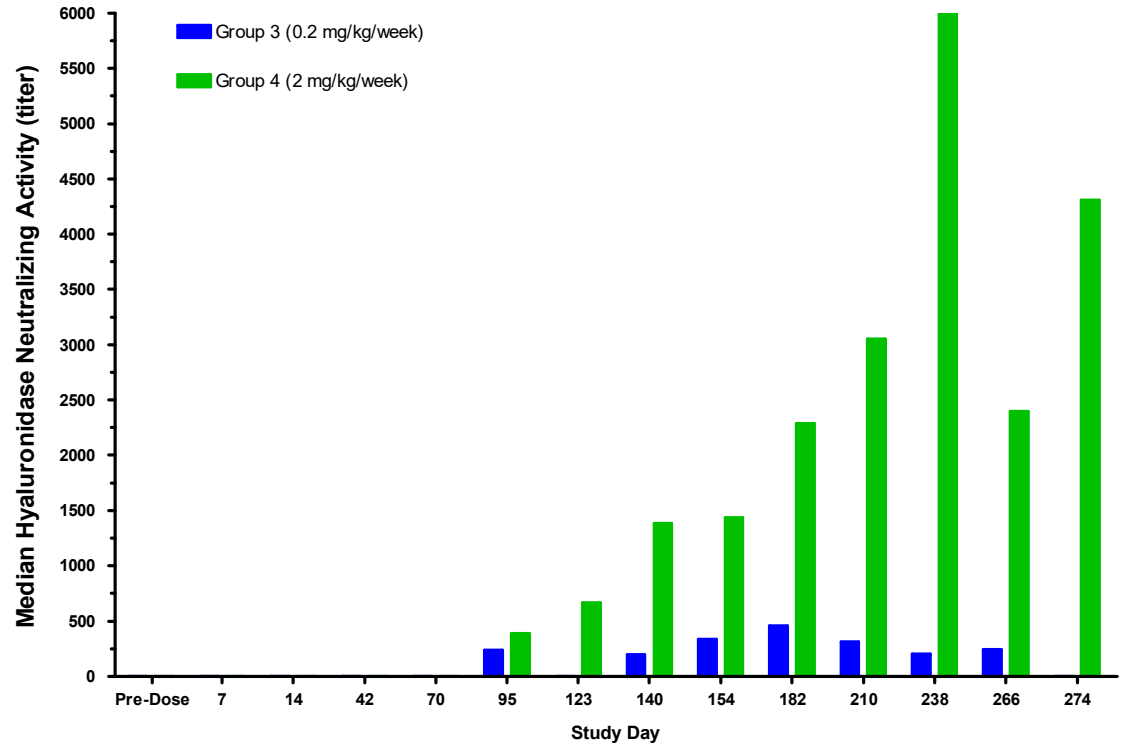
抗 rHuPH20 抗体価推移及び中和抗体価推移をそれぞれ図 2.6.4.3-4 及び図 2.6.4.3-5 に示す。抗 rHuPH20 抗体価及び中和抗体価ともに概して rHuPH20 の投与量及び反復投与に伴い増加した。2.0 mg/kg 群では投与開始 6 週間後に 12 例中 11 例で抗 rHuPH20 抗体（抗体価 1000 超）が検出された。また、2.0 mg/kg 群では Day 238 までに 6 例で中程度の中和抗体価（10000 未満）、5 例で強力な中和抗体価（10000 超）が検出された。

図 2.6.4.3-4　投与量及び試験日別のサル血漿中抗 rHuPH20 抗体価（中央値）



出典：R09050 試験報告書　Figure 3
rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

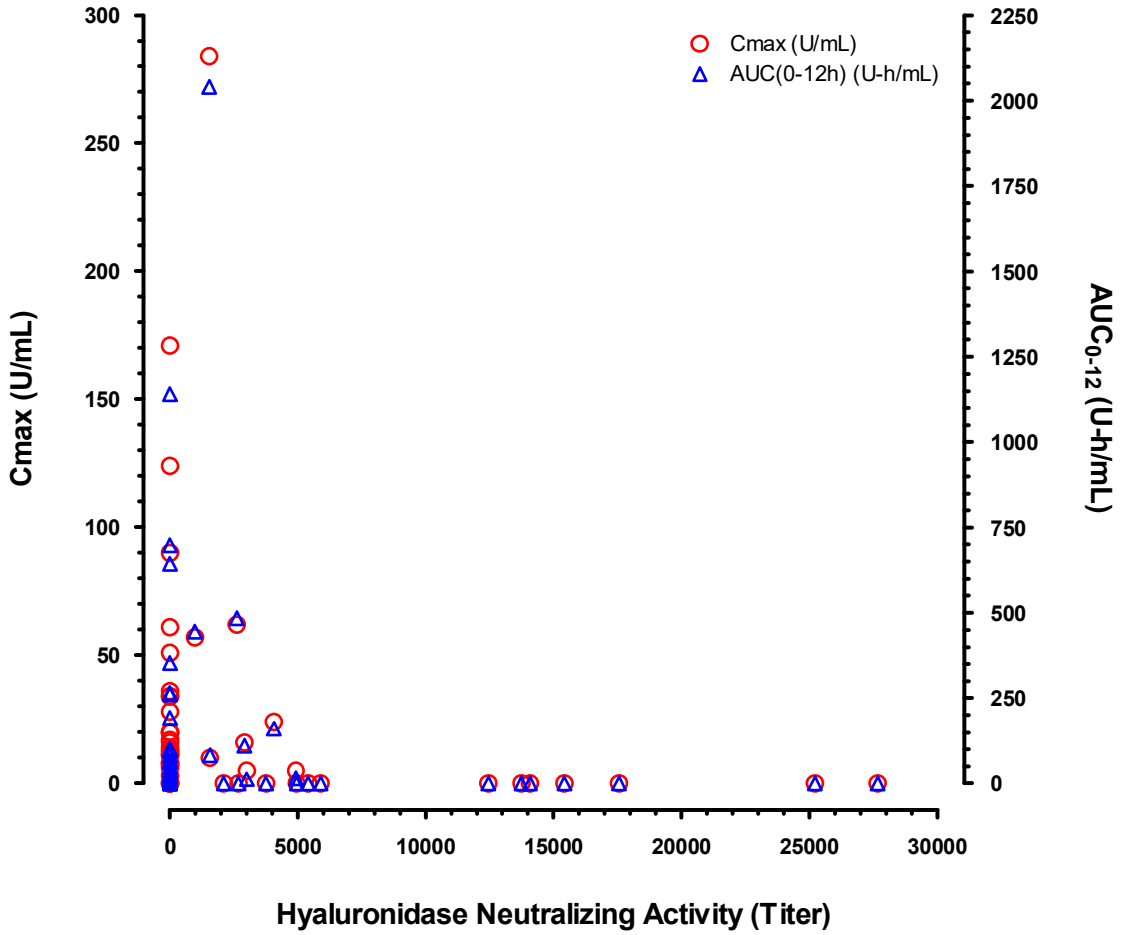
図 2.6.4.3-5　投与量及び試験日別のサル血漿中中和抗体価（中央値）



出典：R09050 試験報告書　Figure 2
0.02 mg/kg/週群では全時点で中央値が 0 であったため、結果を図示しなかった。

rHuPH20 を 2.0 mg/kg の用量で反復皮下投与後に認められた曝露量の減少は、中和抗体価の増加と相関していた（図 2.6.4.3-6）。

図 2.6.4.3-6　サルに rHuPH20 を 2.0 mg/kg の用量で反復皮下投与後の個体ごとの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）と中和抗体価の相関



出典：R09050 試験報告書　Figure 1
AUC_{0-12h}：0 時間から 12 時間までの濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20
Day 266 で中和抗体価を算出できなかった 4 匹（個体番号 39、42、43 及び 47）については、代わりに Day 238 の中和抗体価を用いた。また、Day 182 で中和抗体価を算出できなかった 1 匹（個体番号 47）については、代わりに Day 210 の中和抗体価を用いた。

2.6.4.3.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用

2.6.4.3.3.1 ウサギを用いた IGI, 10%及び rHuPH20 併用皮下投与 PK 試験

（試験番号 KU0106W01、添付資料番号 4.2.2.2-4、評価資料）

ウサギに IGI, 10%を単回皮下投与後の PK プロファイルに対する rHuPH20 の作用を評価した。

本試験は各群 6 匹（雌雄各 3 匹）から成る 3 群で構成された。2 濃度の rHuPH20（20 又は 500 U/kg）又は rHuPH20 の陰性対照である等張食塩水を前処置として単回皮下投与した直後、IGI, 10%を 500 mg/kg の用量で単回皮下投与した。被験物質又は対照物質の投与直前、投与 1、4、8、24、48、72、96、144、192、240、312、360、408、480 及び 528 時間後に中央耳動脈

から採血し、血清中ヒト IgG を比濁法により測定した。ノンコンパートメントモデル解析により算出したヒト IgG の PK パラメータを表 2.6.4.3-11 に示す。rHuPH20 はいずれの PK パラメータに対しても顕著な作用を示さなかった。3 群間で $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ を比較した結果、両側検定の調整 p 値はいずれも 0.05 を超えており、統計学的有意差は認められなかった。

表 2.6.4.3-11　rHuPH20 を併用又は非併用でウサギに IGI, 10%を単回皮下投与後の血清中ヒト IgG の PK パラメータ

PK パラメータ	IGI, 10% 500 mg/kg 及び rHuPH20 500 U/kg	IGI, 10% 500 mg/kg 及び rHuPH20 20 U/kg	IGI, 10% 500 mg/kg 及び 等張食塩水 0.15 mL/kg
AUC_{0-t} (g·day/L)	34.2	32.1	32.7
$AUC_{0-\infty}$ (g·day/L)	36.7	35.3	35.7
$t_{1/2}$ (days)	3.4	3.9	3.8
CL (mL/day/kg)	11.3	11.7	11.6
V_{ss} (mL/kg)	75.0	74.9	83.4
C_{max} (g/L)	4.59	4.21	3.86
t_{max} (days)	2.0	2.0	2.0

出典：KU0106W01 試験報告書　Table I
AUC_{0-t}：0 時点から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$：0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積、CL：クリアランス、C_{max}：最高濃度、IGI, 10%：免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：最高濃度到達時間、V_{ss}：定常状態における分布容積

要約すると、rHuPH20 は IGI, 10%の PK プロファイルに影響を及ぼさなかった。しかしながら、皮膚の構造及び生理学は哺乳類間で異なり、ウサギはヒトと直接比較できないことはよく知られている[5]。すなわち、ヒアルロン酸を分解するための rHuPH20 の投与はウサギにおける IGI, 10%の分散及び吸収の促進にはさほど関係していなかった可能性がある。また、正常動物を用いて、TAK-771 の対象である免疫不全患者におけるヒト IgG の代謝／異化を模倣することは困難である。ヒトにおいて新生児 Fc 受容体（FcRn）は IgG の代謝に重要であり、リソソーム分解から保護する役割を果たす。生体内での IgG 濃度が低いとき、IgG と結合可能な FcRn が多く存在するため、IgG は FcRn に結合できる。一方、生体内での IgG 濃度が高くなると FcRn との結合は飽和し、リソソームにより分解される IgG の割合が増加する[6]。正常なウサギにヒト IgG を投与すると高ガンマグロブリン血症の状態となり、IgG と FcRn との結合は飽和し、IgG はより分解されるようになる。これは TAK-771 の対象である免疫不全患者における低ガンマグロブリン血症の状況を反映するものではなく、したがって、ウサギの PK プロファイルは臨床と異なる可能性がある。

2.6.4.3.3.2 イヌを用いた Carimune 及び rHuPH20 併用皮下投与 PK 試験

（試験番号 R06019、添付資料番号 4.2.2.2-5、参考資料）
（試験番号 R06025、添付資料番号 4.2.2.2-6、参考資料）

R06019 試験及び R06025 試験では、イヌに Carimune［CSL Behring 社の免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%］を単回皮下投与後の PK プロファイルに対する rHuPH20 の作用を評価した。

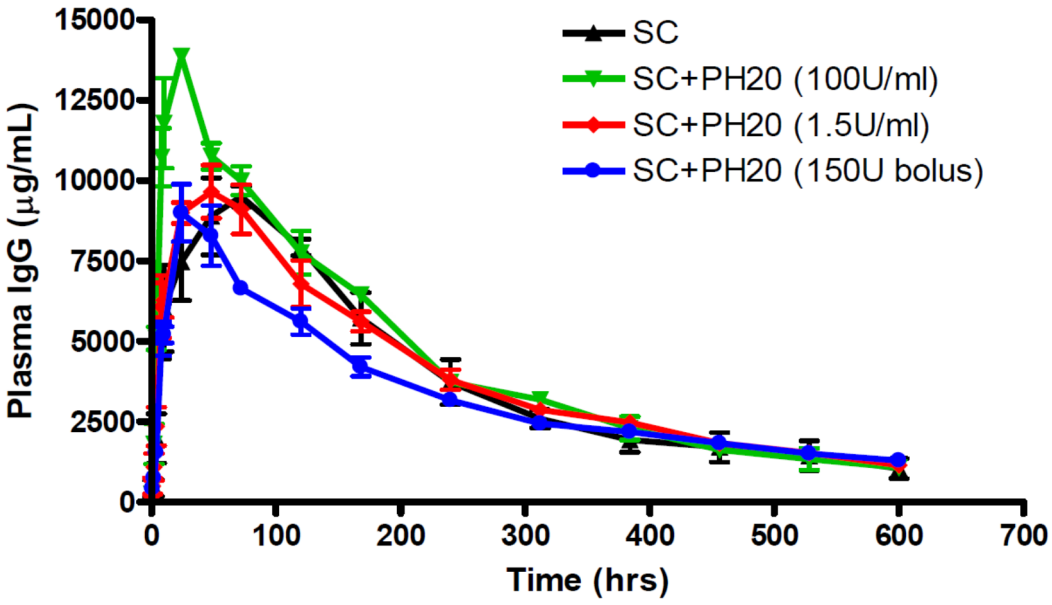
R06019 試験は各群雄 3 匹から成る 3 群で構成された。Carimune 単独を 1000 mg/kg の用量で約 50 分にわたり静脈内投与、Carimune 単独を 1000 mg/kg の用量で約 40 分にわたり皮下投与又は rHuPH20（100 U/mL を 100 mL、総投与量：10000 U）とともに Carimune を 1000 mg/kg の用量で約 30 分にわたり皮下投与した。投与 0.08、1、2、4、8 及び 10 時間後並びに 1、2、

3、5、7、10、13、16、19、22 及び 25 日後に採血し、血漿中ヒト IgG 濃度を ELISA により測定した。ノンコンパートメントモデル解析により PK パラメータを算出した。

R06025 試験は各群雄 3 匹から成る 2 群で構成された。第 1 群では rHuPH20（1.5 U/mL を 100 mL、総投与量：150 U）とともに Carimune を 1000 mg/kg の用量で約 60 分にわたり皮下投与、第 2 群では rHuPH20（150 U/mL を 1 mL、総投与量：150 U）をボーラス皮下投与した後に Carimune を 1000 mg/kg の用量で約 30 分にわたり皮下投与した。投与終了から 0.08、1、2、4、8 及び 10 時間後並びに 1、2、3、5、7、10、13、16、19、22 及び 25 日後に採血し、血漿中ヒト IgG 濃度を ELISA で測定した。

両試験における血漿中ヒト IgG 濃度推移を図 2.6.4.3-7 に、算出した PK パラメータを表 2.6.4.3-12 に示す。Carimune 単独皮下投与と比較して、Carimune 及び rHuPH20（100 U/mL）併用皮下投与では T_{max} が 56 時間から 19 時間に短縮し、C_{max} は 9693 µg/mL から 13953 µg/mL に上昇した。両側 t 検定を実施した結果、C_{max} の差は統計学的に有意であった（$p = 0.001$）。また、Carimune 単独投与と比較して、rHuPH20（150 U/mL）のボーラス皮下投与により T_{max} が 56 時間から 32 時間に短縮したが C_{max} に顕著な増加は認められなかった。一方で、rHuPH20（1.5 U/mL）との併用投与では、Carimune 単独投与と比較して C_{max} 及び T_{max} ともに顕著な変化は認められなかった。いずれの rHuPH20 併用群ともに $AUC_{0\text{-}t}$ に統計学的有意差はみられなかった。

図 2.6.4.3-7　rHuPH20 を併用又は非併用でイヌに Carimune を単回皮下投与後の血漿中ヒト IgG 濃度推移



出典：R06025 試験報告書　Figure 5

表 2.6.4.3-12　rHuPH20 を併用又は非併用でイヌに Carimune を単回投与後の血漿中ヒト IgG の PK パラメータ

被験物質	Carimune	Carimune	Carimune +rHuPH20 (100 U/mL)	Carimune +rHuPH20 (1.5 U/mL)	Carimune +rHuPH20 (150 U/mL)
投与経路	静脈内	皮下	皮下	皮下	皮下
C_{max} (µg/mL)	18482 ± 2833	9693 ± 716	13953 ± 532	10089 ± 792	9086 ± 1558
T_{max} (hr)	1 ± 1	56 ± 14	19 ± 8	40 ± 14	32 ± 14
C_{min} (µg/mL)	632 ± 451	1039 ± 542	1070 ± 397	1151 ± 405	1338 ± 191
$T_{1/2}$ (hr)	148 ± 39	224 ± 18	234 ± 26	223 ± 74	295 ± 70
V (mL)	829 ± 146	1304 ± 165	1100 ± 85	1125 ± 216	1617 ± 204
CL (mL/hr)	3.943 ± 0.3	3.721 ± 0.5	3.725 ± 0.3	3.604 ± 0.5	3.852 ± 0.4
AUC_{0-t} (µg·hr/L)	2396000 ± 77454	2350174 ± 373420	2701526 ± 110744	2413089 ± 166651	2047535 ± 38077
%BA	100 ± 3.2	98.1 ± 15.6	112.8 ± 4.6	101 ± 7.0	85.5 ± 1.6

出典：R06025 試験報告書　Table 7
AUC_{0-t}：0 時点から最終定量可能濃度時点までの濃度－時間曲線下面積、BA：バイオアベイラビリティ、CL：クリアランス、C_{max}：最高濃度、C_{min}：最低濃度、PK：薬物動態、rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：最高濃度到達時間、V：分布容積

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 IGI, 10%

IGI, 10%を用いた分布試験は実施しなかった。IGI, 10%に含まれる IgG は皮下投与後、全身循環系に移行し、主に血漿中に分布すると予想される。

2.6.4.4.2 rHuPH20

2.6.4.4.2.1 マウスを用いた rHuPH20 単回皮内投与分布試験

（試験番号 R08127、添付資料番号 4.2.2.3-1、参考資料）

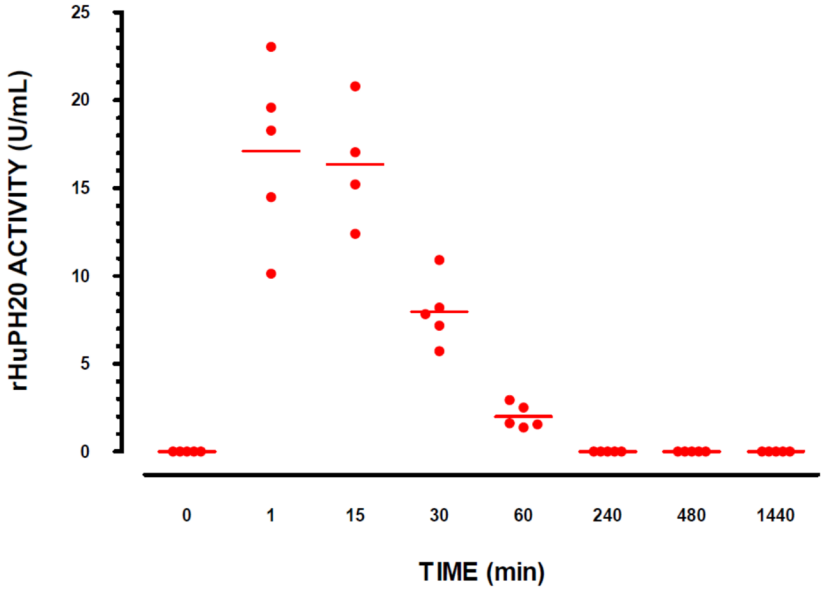
マウスに rHuPH20 を単回皮内投与後の組織内分布を評価した。

雌胸腺欠損 NCr-*nu/nu* マウス（5 匹／時点）に rHuPH20 を 0.73 µg/匹（80 U/匹）の用量で単回皮内投与した。投与 1、15、30、60、240、480 及び 1440 分後に血漿、局部リンパ節及び皮膚注射部位を採取した。酵素活性アッセイにより血漿又は組織中ヒアルロニダーゼ活性を測定した。

マウスに皮内投与後の皮膚注射部位及びリンパ節中ヒアルロニダーゼ活性推移をそれぞれ図 2.6.4.4-1 及び図 2.6.4.4-2 に示す。皮膚中の活性は投与 1 又は 15 分後に最高値（10.1～23.0 U/mL）に達した後に速やかに低下し、$t_{1/2}$ は 12.9 分であった。リンパ節では活性は一貫して低値（0.65～3.3 U/mL）を示した。血漿中での活性は、rHuPH20 を血管に直接投与したと疑われた 1 匹を除き、試験期間を通して全ての試料で定量下限（0.3 U/mL）未満であった。

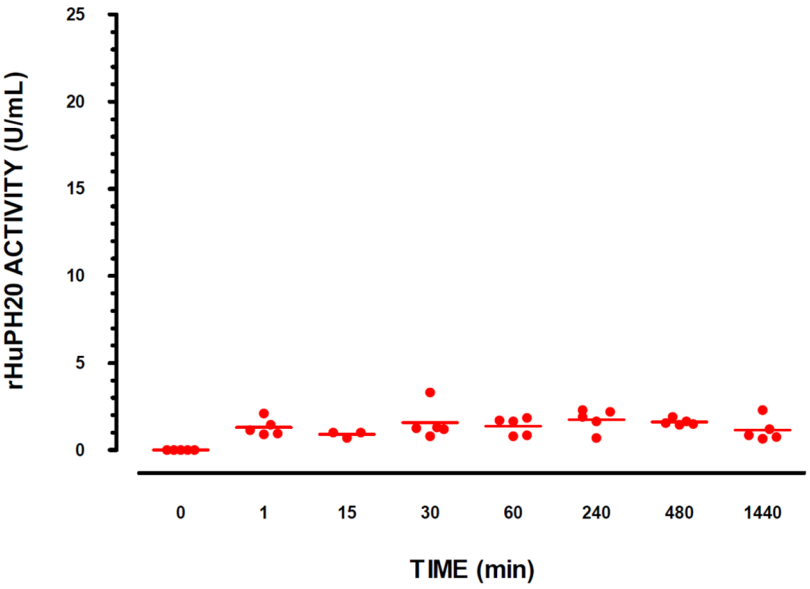
本試験の結果から、rHuPH20 の皮膚注射部位での分布は一時的であり、全身循環系への移行も認められなかった。

図 2.6.4.4-1　マウスに rHuPH20 を単回皮内投与後の皮膚注射部位中ヒアルロニダーゼ活性



出典：R08127 試験報告書　Figure 2
rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

図 2.6.4.4-2　マウスに rHuPH20 を単回皮内投与後のリンパ節中ヒアルロニダーゼ活性



出典：R08127 試験報告書　Figure 4
rHuPH20：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20

2.6.4.4.3 胎盤通過性及び乳汁移行性

rHuPH20 の胎盤通過性及び乳汁移行性は検討されていない。しかしながら、ヒトに rHuPH20 を 30000 U の用量で皮下投与したとき血清中 rHuPH20 濃度は定量下限未満であり [7]、臨床での TAK-771 の rHuPH20 の用量はそれよりはるかに低いことを踏まえると（2.6.1.3 項）、TAK-771 の皮下投与により rHuPH20 が胎盤を通過又は乳汁に移行する可能性は低いと考えられる。

2.6.4.5 代謝

IGI, 10%、rHuPH20 又は IGI, 10%及び rHuPH20 を用いた代謝試験は実施しなかった。

IGI, 10%の代謝及び排泄は、IgG の代謝及び排泄に重要な役割を果たす FcRn を介すると考えられる。また、医薬品規制調和国際会議（ICH）S6（R1）ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に基づき、IGI, 10%及び rHuPH20 ともに小さなペプチド及びアミノ酸に分解されると予想される。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.5 項に記載のとおり、生体内での IgG 及び rHuPH20 の消失機構は十分に明らかとなっているため、IGI, 10%、rHuPH20 又は IGI, 10%及び rHuPH20 を用いた排泄試験は実施しなかった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

IGI, 10%、rHuPH20 又は IGI, 10%及び rHuPH20 を用いた薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。IGI, 10%に含まれる IgG は内因性ヒトタンパク質であり、シトクロム P450 の阻害薬／誘導薬及びトランスポーターの基質／阻害薬とはならないと予想される。

rHuPH20 は局所的かつ一過性に作用し、全身曝露はわずかで短時間であるため、IGI, 10%に対する吸収促進以外の薬物動態学的薬物相互作用が生じることはないと予想される。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

IGI, 10%、rHuPH20 又は IGI, 10%及び rHuPH20 を用いたその他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1 IGI, 10%

ラットに IGI, 10%を単回静脈内投与後のヒト IgG の PK は、GAMMAGARD S/D と類似していた。

2.6.4.9.2 rHuPH20

マウスに rHuPH20（HZ201）又は rHuPH20（HZ202）を静脈内投与し、PK を評価した。両世代とも投与後の血漿中ヒアルロニダーゼ活性は速やかに低下し、$t_{1/2}$ は 5 分未満であり、その他の PK パラメータにも世代間で顕著な差は認められなかった。サルに rHuPH20 を単回皮下投与後の全身曝露量は 3～30 mg/kg の範囲で概ね用量比例的に増加し、バイオアベイラビリティは 1.5%～4%と低かった。また、サルに rHuPH20 を 0.02、0.2 又は 2.0 mg/kg の用量で週 1 回 39 週間反復皮下投与後、0.02 及び 0.2 mg/kg 群では試験期間を通じて血漿中ヒアルロニダーゼ活性は定量下限未満であった。2.0 mg/kg 群では長期間の反復投与により血漿中ヒアルロニダーゼ活性の低下が認められ、中和抗体の産生が関連していると考えられた。マウスに rHuPH20 を単回皮内投与後の組織内分布を評価した結果、皮膚注射部位での分布は一時的であり、全身循環系への移行も認められなかったため、rHuPH20 は広範に分布しないと考えられた。

結論として、rHuPH20 を皮下投与後の全身曝露はごくわずかであり、注射部位でのみ一過性のヒアルロニダーゼ活性が認められた。

2.6.4.9.3 IGI, 10%及び rHuPH20 併用

IGI, 10%投与時のヒト IgG の PK プロファイルに対する rHuPH20 の作用を評価するため、ウサギに rHuPH20 又は陰性対照である等張食塩水を前処置として単回皮下投与した直後、IGI, 10%を単回皮下投与した。その結果、rHuPH20 の前処置はいずれの PK パラメータにも影響を及ぼさなかった。また、Carimune［CSL Behring 社の免疫グロブリン（ヒト）注射剤 10%］投与時のヒト IgG の PK プロファイルに対する rHuPH20 の作用を評価するため、イヌに Carimune を様々な用量の rHuPH20 と併用又は非併用で単回皮下投与した。その結果、Carimune 単独の皮下投与と比較して、Carimune 及び rHuPH20（100 U/mL）併用皮下投与では T_{max} の短縮及び C_{max} の増加が認められた一方、rHuPH20（150 U/mL）との併用では T_{max} の短縮のみで C_{max} の増加は認められず、rHuPH20（1.5 U/mL）との併用投与では C_{max} 及び T_{max} ともに変化は認められなかった。いずれの rHuPH20 併用群ともに AUC_{0-t} に統計学的有意差は認められなかった。

以上のとおり、非臨床 PK 試験では rHuPH20 が併用薬の吸収を促進する作用は明確に認められなかった。この理由として、哺乳類間での皮膚構造の種差や、健康な動物でのヒト IgG の PK は TAK-771 の対象である免疫不全患者における低ガンマグロブリン血症の状況を反映していないと予想されることなどが挙げられる。一方、臨床では rHuPH20 の併用により IgG 皮下投与時のバイオアベイラビリティを約 20%増加させることが報告されている[3]。

2.6.4.10 図表

本文中の適切な箇所に示した。

2.6.4.11 参考文献一覧

[1] Hascall V, Esko JD. Hyaluronan. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Stanley P, Hart GW, Aebi M, et al., editors. Essentials of Glycobiology. Chapter 16 Hyaluronan. 3rd ed. Cold Spring Harbor (NY). Published online: 2017; doi: 10.1101/glycobiology.3e.016.

[2] Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, Zepeda ML, Keller GA, Lim JE, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. J Control Release. 2006;114(2):230-41.

[3] Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(4):951-7.e11.

[4] DeSesso JM, Williams AL, Ahuja A, Bowman CJ, Hurtt ME. The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. Crit Rev Toxicol. 2012;42(3):185-210.

[5] Wei JCJ, Edwards GA, Martin DJ, Huang H, Crichton ML, Kendall MAF. Allometric scaling of skin thickness, elasticity, viscoelasticity to mass for micro-medical device translation: from mice, rats, rabbits, pigs to humans. Sci Rep. 2017;7(1):15885.

[6] Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-25.

[7] Kirschbrown WP, Wynne C, Kågedal M, Wada R, Li H, Wang B, et al. Development of a Subcutaneous Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab: Results From the Phase Ib Dose-Finding Study. J Clin Pharmacol. 2019;59(5):702-16.

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
2.6.5.1.1 薬物動態試験の一覧表　被験物質：IGI, 10% 2
2.6.5.1.2 薬物動態試験の一覧表　被験物質：rHuPH20 3
2.6.5.1.3 薬物動態試験の一覧表　被験物質：IGI, 10%及び rHuPH20 併用 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.2.1 比濁法によるラット血清中ヒト IgG 濃度測定 5
2.6.5.2.2 ELISA によるマウス血漿中ヒアルロニダーゼ活性測定 6
2.6.5.2.3 比濁法によるサル血漿中ヒアルロニダーゼ活性測定 7
2.6.5.2.4 ECLIA によるウサギ血漿中抗 rHuPH20 抗体測定 8
2.6.5.2.5 ELISA によるサル血漿中抗 rHuPH20 抗体測定 10
2.6.5.2.6 比濁法による抗 rHuPH20 中和抗体活性測定 11
2.6.5.2.7 比濁法による抗 rRbPH20 中和抗体活性測定 12
2.6.5.2.8 比濁法によるサル血漿中抗 rHuPH20 中和抗体活性測定 13
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 14
2.6.5.3.1 薬物動態：ラットに IGI, 10%を単回投与後の吸収 14
2.6.5.3.2 薬物動態：マウスに rHuPH20 を単回投与後の吸収 15
2.6.5.3.3 薬物動態：サルに rHuPH20 を単回投与後の吸収 16
2.6.5.3.4 薬物動態：ウサギに IGI, 10%及び rHuPH20 を単回投与後の吸収 18
2.6.5.3.5 薬物動態：イヌに Carimune 及び rHuPH20 を単回投与後の吸収 20
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 21
2.6.5.4.1 薬物動態：マウスに rHuPH20 を反復投与後の吸収 21
2.6.5.4.2 薬物動態：サルに rHuPH20 を反復投与後の吸収 22
2.6.5.4.3 薬物動態：サルに rHuPH20 を反復投与後の吸収 23
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 24
2.6.5.5.1 薬物動態：マウスに rHuPH20 を単回投与後の組織内分布 24
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 25
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 26
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 27
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 28
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 30
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 31
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 32
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 33
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 34
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 35

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

2.6.5.1.1 薬物動態試験の一覧表　被験物質：IGI, 10%

Type of Study/Description	Test Article	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Absorption							
Single Dose	IGI, 10% GAMMAGARD S/D [b]	Yes	Rat	IV	[redacted] [c]	PV0290101	4.2.2.2-1
Distribution							
not conducted							
Metabolism							
not conducted							
Excretion							
not conducted							
Pharmacokinetic Drug Interactions							
not conducted							
Other							
not conducted							

CTD = Common Technical Document; GLP = Good laboratory practice; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; IV = intravenous

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

b. IGI, 10% was compared with GAMMAGARD S/D (lyophilized predecessor product of IGI, 10%, a trademark of Takeda). GAMMAGARD S/D was prepared at 10% before use.

c. [redacted] Austria

2.6.5.1.2 薬物動態試験の一覧表　被験物質：rHuPH20

Type of Study/Description	Test Article	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Absorption							
Single Dose	rHuPH20 (HZ201, HZ202)	No	Mouse	IV	[redacted] [b]	R09023	4.2.2.2-2
Single Dose	rHuPH20 (HZ202)	No	Monkey	IV and SC	[redacted] [c]	R07060	4.2.2.2-3
Embryo-fetal Development	rHuPH20 (HZ202)	Yes	Mouse	SC	[redacted] [d]	R08176	4.2.3.5.2-2
Repeat Dose: 7-Day Toxicity	rHuPH20 (HZ202)	Yes	Monkey	IV and SC	[redacted] [c]	R08056	4.2.3.2-1
Repeat Dose: 39-Week Toxicity	rHuPH20 (HZ202)	Yes	Monkey	SC	[redacted] [c]	R09050	4.2.3.2-2
Distribution							
Single Dose	rHuPH20 (HZ202)	No	Mouse	ID	[redacted] [e]	R08127	4.2.2.3-1
Metabolism, Excretion							
not conducted							
Pharmacokinetic Drug Interactions							
not conducted							
Other							
not conducted							

CTD = Common Technical Document; GLP = Good laboratory practice; HZ201 = first generation product; HZ202 = second generation product; ID = intradermal; IV = intravenous; SC = subcutaneous; rHuPH20 = Recombinant human hyaluronidase PH20

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

b. [redacted] USA

c. [redacted] USA

d. [redacted] USA

e. [redacted] USA

2.6.5.1.3 薬物動態試験の一覧表　被験物質：IGI, 10%及び rHuPH20 併用

Type of Study/Description	Test Article	GLP [a]	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Absorption							
Single Dose	IGI, 10% rHuPH20 (HZ201)	No	Rabbit	SC	[redacted] [b]	KU0106W01	4.2.2.2-4
Single Dose	Carimune [c] rHuPH20 (HZ201)	No	Dog	IV and SC	[redacted] [d]	R06019	4.2.2.2-5
Single Dose	Carimune [c] rHuPH20 (HZ201)	No	Dog	SC	[redacted] [d]	R06025	4.2.2.2-6
Distribution							
not conducted							
Metabolism							
not conducted							
Excretion							
not conducted							
Pharmacokinetic Drug Interactions							
not conducted							
Other							
not conducted							

CTD = Common Technical Document; GLP = Good laboratory practice; HZ201 = first generation product; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; IV = intravenous; SC = subcutaneous; rHuPH20 = Recombinant human hyaluronidase PH20

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

b. [redacted] Austria

c. 10% IGIV; CSL Behring

d. [redacted] USA

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 比濁法によるラット血清中ヒト IgG 濃度測定

Test Article: human IgG			
Study Number		CDSVM_007-SOP QS5201	
Location in CTD		4.2.2.1-1	
Species		Rat	
Parameter	Acceptance criterion	Concentration evaluated	Value determined
Accuracy in rat serum	80-120%	0.39, 0.79, 1.58, 3.95, 7.90, 15.79 and 39.48 mg/mL	101.5 to 132.6% [a]
Accuracy in dilution buffer	Same as above	Same as above	89.2 to 100.0%
Accuracy of the calibration of method	Same as above	9.68 mg/mL	96.2%
Reproducibility in rat serum	CV ≤ 15%	Seven concentrations ranged 0.5 to 50 mg/mL	1.6 to 3.8%
Intermediate precision in rat serum	Same as above	Above concentrations in at least duplicate determination on the same day	0.0 to 5.0%
Reproducibility in dilution buffer	Same as above	Seven concentrations ranged 0.5 to 50 mg/mL	1.4 to 5.4%
Intermediate precision in dilution buffer	Same as above	Above concentrations in a duplicate determination on the same day	1.9 to 8.3%
Linearity in rat serum	r > 0.99	0.5 to 50 mg/mL	$r^2 = 0.9999$
Linearity in dilution buffer	Same as above	0.5 to 50 mg/mL	$r^2 = 0.9994$
Effect of thawing/freezing in dilution buffer	No significant difference	0.5 and 40 mg/mL	Fulfilled by five times of thawing/freezing

CTD = Common Technical Document

a: Higher recoveries were seen at IgG concentrations < 1 mg/mL. The reason for the higher recovery seen at lower IgG concentrations was that an IgG content of < 0.2 mg/mL was found for native rat serum.

2.6.5.2.2 ELISA によるマウス血漿中ヒアルロニダーゼ活性測定

Test Article: hyaluronidase			
Study Number		R09017	
Location in CTD		4.2.2.1-2	
Species		Mouse	
Parameter	Acceptance criterion	Concentration evaluated	Value determined
Intraday Accuracy	%DEV within ± 20.0% (±25.0% at the LLOQ)	0.00625, 0.01875, 0.0800 and 0.160 U/mL	-9.89 to 5.66%
Interday Accuracy	%DEV within ± 20.0% (±25.0% at the LLOQ) from 6 validation runs	Same as above	-7.13 to 14.4%
Intraday Precision	%CV within 20.0% (25.0% at the LLOQ)	Same as above	5.75 to 13.3%
Interday Precision	%CV within 20.0% (25.0% at the LLOQ) from 6 validation runs	Same as above	6.04 to 7.21%
Dilution Integrity	%DEV within 20.0% %CV within 20.0%	0.160 and 0.500 U/mL	%DEV: -14.4 to -7.40% %CV: 3.67% and 6.64%
Thawed Sample Stability	%DEV within ± 20.0%	0.01875 and 0.160 U/mL	4 hours at room temperature
Freeze/Thaw Stability	Same as above	Same as above	Three times
Long-term Stability	Same as above	Same as above	73 days at -70°C

CTD = Common Technical Document; %CV = Percent Coefficient of Variation; % DEV = Percent Deviation of a Value from Theoretical; LLOQ = Lower Limit of Quantitation; U = Units

2.6.5.2.3 比濁法によるサル血漿中ヒアルロニダーゼ活性測定

Test Article: hyaluronidase			
Study Number		R05094, 10213 and R06037	
Location in CTD		4.2.2.1-3, 4.2.2.1-4 and 4.2.2.1-5	
Species		Monkey	
Parameter	Acceptance criterion	Concentration evaluated	Value determined
Intraday Accuracy	%DEV within ±15.0%	30, 50 and 80 U/mL	-2.5 to 0%
Intraday Precision	%CV within 15.0%	Same as above	0.6 to 2.2%
Thawed Sample Stability	%DEV within ± 15.0%	Same as above	7 hours at ambient temperature
Freeze/Thaw Stability	%DEV not less than -15.0%	Same as above	Seven times
Long-term Stability	Same as above	Same as above	27 days at -20°C, 304 days at -70°C

CTD = Common Technical Document; %CV = Percent Coefficient of Variation; % DEV = Percent Deviation of a value from theoretical; U = Units

2.6.5.2.4 ECLIA によるウサギ血漿中抗 rHuPH20 抗体測定

Test Article: Anti-rHuPH20 antibody			
Study Number		13072	
Location in CTD		4.2.2.1-6	
Species		Rabbit	
Parameter	Acceptance criterion	Concentration evaluated	Results
MRD	Not applicable	Not applicable	The MRD of 1:100 was found to give acceptable performance.
Cut Point Determination and NF	None	Not applicable	The method will employ a floating cut point using a tier 1 NF of 1.16. For tier 3 (titer) cut point, the NF of 1.16 or the alternate NF of 1.32 could be employed.
%Inhibition for Antibody Specificity	None	Not applicable	An inhibited sample must be at least 38.6% less than the respective uninhibited sample for the sample to be confirmed positive for anti-rHuPH20 antibodies.
Precision of Response for Samples	≤ 20% CV at all positive control concentration levels for both inter-assay and intra-assay.	5, 10 and 20 µg/mL	The intra-assay variability ranged from 8.0 to 9.8% CV. The inter-assay variability ranged from 23.8 to 26.3% CV.
Selectivity	≥ 80% of recovery samples must demonstrate a response level within ± 30% of the level determined in negative base pool.	5 and 20 µg/mL	Twenty nine of thirty (97%) observations were within ± 30% Recovery.

2.6.5.2.4 ECLIA によるウサギ血漿中抗 rHuPH20 抗体測定（続き）

Test Article: Anti-rHuPH20 antibody			
Study Number		13072	
Location in CTD		4.2.2.1-6	
Species		Rabbit	
Parameter	Acceptance criterion	Concentration evaluated	Results
Sensitivity	< 500 ng/mL sensitivity.	0.0, 0.195, 0.391, 0.781, 1.563, 3.125, 6.25, 12.5, 25.0, 50.0 and 100.0 µg/mL	The sensitivity was determined to be < 0.195 µg/mL (195 ng/mL) based upon the fact that all sensitivity sample responses are above the cut point value.
Drug Tolerance:	Determine the level of drug necessary to drop the response below the cut point.	0, 5, 10 and 20 µg/mL	This method can tolerate drug concentrations up to 102.4 µg/mL rHuPH20 (for tier 1) without decreasing the signal to below the cut point value for anti-rHuPH20-spiked rabbit K_2EDTA plasma samples.
Matrix Stability During Sample Processing	Within ± 25% Difference of the Reference sample and %CV between runs (if applicable) ≤ 20%.	Same as above	Stable for up to 24 hours at both 2 to 8°C and 15 to 30°C.
Freeze and Thaw Matrix Stability	Within ± 25% of the Reference sample (1X freeze/thaw sample) and %CV between runs (if applicable) ≤ 20%.	Same as above	Stable for up to 8 cycles.

CTD = Common Technical Document; %CV = Coefficient of variation, expressed as a percent; EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid; MRD = Minimum Required Dilution; NF = Normalization factor; rHuPH20 = Recombinant human hyaluronidase PH20

2.6.5.2.5 ELISA によるサル血漿中抗 rHuPH20 抗体測定

Test Article: Anti-rHuPH20 antibody		
Study Number	R09059	
Location in CTD	4.2.2.1-7	
Species	Monkey	
Parameter	Concentration evaluated	Results
MRD	Not applicable	1:10
Intra-Assay Variability of the Positive Control	12.5, 25 and 100 ng/mL	%CV: 5.0 to 8.4%
Inter-Assay Variability of the Positive Control	Same as above	%CV: 10.5 to 12.6%
Inter-Assay Variability of the Negative Control	Not applicable	%CV: 63.1%
Intra-Assay Variability of the Non-Specific Binding Control	Not applicable	%CV: 12.2%
Inter-Assay Variability of the Non-Specific Binding Control	Not applicable	%CV: 43.5%
Bench-Top Stability	12.5, 25 and 100 ng/mL	Stable for up to 24 hours at ambient temperature.
Freeze-Thaw Stability	Same as above	Stable for up to 5 cycles.
Dilution Effects	0.4, 0.8, 1.6, 3.1, 6.3, 12.5, 25, 50 and 100 ng/mL	As the dilution factor increases, the optical density decreases, demonstrating that a positive sample can be tiered to an endpoint.
Sensitivity	Same as above	The plate cutpoint was less than the OD of the positive control at 1.6 ng/mL. Assay sensitivity is 1.6 ng/mL.
Drug Interference	12.5, 25 and 100 ng/mL	There was almost complete reduction in signal with the addition of 400 ng/mL of rHuPH20 to the positive control at 100, 25 and 12.5 ng/mL. For the positive control at 100 ng/mL and 25 ng/mL, there was almost complete reduction in signal with the addition of 40 ng/mL of rHuPH20. For the positive control at 12.5 ng//mL there was a lower reduction in signal with the addition of 40 ng/mL of rHuPH20.
Specificity Cutpoint	Spiked with 5 µg/mL of rHuPH20 and tested in the assay at a 1:10 dilution both spiked and unspiked.	Specificity cutpoint will not be feasible for this bridging assay.

CTD = Common Technical Document; %CV = Percent coefficient of variation; OD = optical density; MRD = Minimum Required Dilution; rHuPH20 = Recombinant human hyaluronidase PH20

2.6.5.2.6 比濁法による抗 rHuPH20 中和抗体活性測定

Test Article: rHuPH20-neutralizing antibody			
Study Number		13083	
Location in CTD		4.2.2.1-8	
Species		Rabbit	
Parameter	Acceptance criterion	Concentration evaluated	Results
The first intraday precision/Regular samples	%CV within 5.00% for all samples except the no-hyaluronate controls, which give near-zero responses.	no-incubation control, no-enzyme control and blank plasma	0.368%, 0.709% and 2.64%
The first intraday precision/nAb Positive controls	Same as above	rHuPH20 nAb-spiked positive controls for the same samples	0.260%, 0.433% and 0.391%
The second intraday precision/Regular samples	Same as above	no-incubation control, no-enzyme control and blank plasma	0.508%, 0.814% and 1.57%
The second intraday precision/nAb Positive controls	Same as above	rHuPH20 nAb-spiked positive controls for the same samples	0.291%, 0.749% and 0.309%
Threshold and run acceptance	A run is considered acceptable if relative turbidities for samples without added rHuPH20 nAb remain below the threshold which was calculated from the relative turbidity of all rHuPH20 nAb positive controls during the qualification.	Not applicable	Threshold value was 96%. Relative turbidities for blank serum samples for the two intraday runs did not exceed 27%, indicating no nAb presence in the blank plasma, and therefore, the runs were acceptable.

CTD = Common Technical Document; %CV = Percent coefficient of variation; nAb = Neutralizing antibody; rHuPH20 = Recombinant human hyaluronidase PH20

2.6.5.2.7 比濁法による抗 rRbPH20 中和抗体活性測定

Test Article: rRbPH20-neutralizing antibody			
Study Number		13163	
Location in CTD		4.2.2.1-9	
Species		Rabbit	
Parameter	Acceptance criterion	Concentration evaluated	Results
The first intraday precision/Negative controls	%CV within 5.00% for all samples except the no-hyaluronate controls, which give near-zero OD640 responses.	non-spiked no-incubation control, no-enzyme control and blank plasma sample with rRbPH20 enzyme (20.0 U/mL)	1.10%, 0.688% and 3.79%
The first intraday precision/nAb Positive controls	Same as above	Anti-rRbPH20 IgG-spiked positive controls for the same samples	3.14%, 0.908% and 0.883%
The second intraday precision/Negative controls	Same as above	non-spiked no-incubation control, no-enzyme control and blank plasma sample with rRbPH20 enzyme (20.0 U/mL)	0.882%, 0.741% and 4.40%
The second intraday precision/nAb Positive controls	Same as above	Anti-rRbPH20 IgG-spiked positive controls for the same samples	0.583%, 0.756% and 1.14%
The third intraday precision/Negative controls	Same as above	non-spiked no-incubation control, no-enzyme control and blank plasma sample with rRbPH20 enzyme (20.0 U/mL)	0.670%, 0.786% and 2.58%
The third intraday precision/nAb Positive controls	Same as above	Anti-rRbPH20 IgG-spiked positive controls for the same samples	1.93%, 0.952% and 0.576%
Threshold and run acceptance	A run is considered acceptable if relative turbidities for the non-spiked (rRbPH20 enzyme) samples remain below the threshold, which was calculated from the relative turbidity of all anti-rRbPH20 IgG-spiked positive controls during the qualification.	Not applicable	Threshold value was 86%. Relative turbidities for blank serum samples for the three intraday runs did not exceed 48%, indicating no significant hyaluronidase-neutralizing activity presence in the blank plasma, and therefore, the runs were acceptable.

CTD = Common Technical Document; %CV = Percent coefficient of variation; IgG = Immunoglobulin G; nAb = Neutralizing antibody; OD = Optical density; rRbPH20 = Recombinant rabbit hyaluronidase PH20; U = Units

2.6.5.2.8 比濁法によるサル血漿中抗 rHuPH20 中和抗体活性測定

Test Article: rHuPH20-neutralizing antibody	
Study Number	R09061
Location in CTD	4.2.2.1-10
Species	Monkey
Parameter	Results
Cut-off value determination	The cut-off value was 0.691 in Experiment 1 and 0.670 in Experiment 2.
Precision of Titer Determination	The intra-assay precision of the neutralizing antibody IC_{50} titer determination in monkey antiserum ranged from 1.9 to 4.6% while that in rabbit antiserum ranged from 2.5 to 6.4%. The inter-assay precision of the neutralizing antibody titer in monkey and rabbit antisera was 11.4% and 3.9%, respectively.
Delayed Reading	The effect of a 10 minute delay in plate reading was evaluated. The IC_{50} titer values deviated -9.33% from the original values (no time delay) for monkey antiserum and 1.83% for rabbit antiserum. Thus, a 10 minute delay in plate reading did not adversely affect IC_{50} titer determination.

CTD = Common Technical Document; IC_{50} = the neutralizing titer; rHuPH20 = Recombinant human hyaluronidase PH20

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 薬物動態：ラットに IGI, 10%を単回投与後の吸収

	Test Article: IGI, 10% and GAMMAGARD S/D				
Study Number	PV0290101				
Location in CTD	4.2.2.2-1				
Species	Rat, Sprague-Dawley				
Gender (M/F) / N of Animals	M/6 per group				
Feeding Condition	ad libitum				
Vehicle/Formulation	final formulation				
Method of Administration	IV				
Dose (mg/kg)	1000				
Sample	Serum				
Analyte	Human IgG				
Assay	Nephelometry				
Sampling Time	1 week before application and 1, 4, 8, 24, 48, 72, 96 and 168 hr after injection				
	IGI, 10% Lot.[redacted]	IGI, 10% Lot.[redacted]	IGI, 10% Lot.[redacted]	GAMMAGARD S/D Lot.[redacted]	GAMMAGARD S/D Lot.[redacted]
in vivo Recovery (%)	80.1	79.3	74.8	69.7	78.3
Half-life (hr) α-phase	22.0	21.2	23.5	22.8	23.7
β-phase	138.4	147.4	146.4	166.4	136.7

CTD = Common Technical Document; F = Female; IGI, 10% = Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution; IgG = Immunoglobulin G; IV = intravenous; M = Male

Data are expressed as median.

2.6.5.3.2 薬物動態：マウスに rHuPH20 を単回投与後の吸収

Test Article: rHuPH20 (HZ201) and rHuPH20 (HZ202)		
Study Number: R09023		
Location in CTD: 4.2.2.2-2		
Species	Mouse, CD-1	
Gender (M/F)/Number of Animals	M/6 per time point	
Feeding Condition	ad libitum	
Vehicle/Formulation	rHuPH20 (HZ201): rHuPH20 0.9 mg/mL, 10 mmol/L HEPES, 130 mmol/L NaCl, pH 6.9 rHuPH20 (HZ202): rHuPH20 10 mg/mL, 10 mmol/L Histidine, 130 mmol/L NaCl, pH 5.9	
Method of Administration	IV	
Dose	0.4 mg (44000 U/kg)	
Sample	Plasma	
Analyte	Hyaluronidase activity	
Assay	Microplate-based high sensitivity assay for hyaluronidase activity using a biotinylated HA substrate	
	rHuPH20 (HZ201)	rHuPH20 (HZ202)
PK Parameters		
C_{max} (ng/mL)	1148	1176
C_0 (ng/mL)	2116	1975
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	74.1	77.9
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	75.8	79.6
CL (mL/hr/kg)	5248	5440
V_z (mL/kg)	339	296
V_{ss} (mL/kg)	140	160
MRT (hr)	0.027	0.030
$t_{1/2}$ (hr)	0.045	0.038
C_{max}/D (g/mL)	2.88	2.72
C_0/D (g/mL)	5.32	4.56
AUC_{0-t}/D (mg·hr/mL)	186.08	179.82
$AUC_{0-\infty}/D$ (mg·hr/mL)	190.55	183.83

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from dosing until the last quantifiable concentration; AUC_{0-t}/D = dose normalized AUC_{0-t}; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from dosing until infinity; $AUC_{0-\infty}/D$ = dose normalized $AUC_{0-\infty}$; C_0 = concentration extrapolated to time 0; C_0/D = dose normalized C_0; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; C_{max}/D = dose normalized C_{max}; CTD = Common Technical Document; F = female; HZ201 = first generation product; HZ202 = second generation product; IV = intravenous; M = male; MRT = mean residence time; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z = volume of distribution during the elimination phase

Data are expressed as mean.

2.6.5.3.3 薬物動態：サルに rHuPH20 を単回投与後の吸収

Test Article: rHuPH20 (HZ202)				
Study Number: R07060				
Location in CTD: 4.2.2.2-3				
Species	Monkey, Cynomolgus			
Feeding condition	ad libitum			
Vehicle/Formulation	rHuPH20 10 mg/mL, 10 mmol/L Histidine, 130 mmol/L NaCl, pH 6.0			
Method of Administration	IV and SC			
Sample	Plasma			
Analyte	Hyaluronidase activity			
Assay	Turbidimetric assay			
Dose	0.3 mg/kg IV (33000 U/kg)	3 mg/kg IV (330000 U/kg)	15 mg/kg IV (1650000 U/kg)	30 mg/kg IV (3300000 U/kg)
Gender (M/F)/Number of animals	F/3	F/3	F/3	F/3
PK parameters (non-compartmental)				
C_{max} (U/mL)	1242.50 ± 180.07	13393.33 ± 1160.06	60700.00 ± 6300.60	129750.00 ± 22551.33
AUC_{0-t} (U·hr/mL)	174.48 ± 47.38	6724.03 ± 1249.21	43997.29 ± 5722.37	106166.67 ± 17492.94
$AUC_{0-\infty}$ (U·hr/mL)	177.91 ± 49.48	7201.32 ± 1139.44	93194.93 ± 15961.02	290481.31 ± 59342.62
CL (mL/hr/kg)	207.7 ± 65.6	49.1 ± 7.3	19.0 ± 3.0	12.3 ± 2.5
V_z (mL/kg)	24.6 ± 4.6	16.4 ± 8.6	29.4 ± 3.9	26.4 ± 4.9
V_{ss} (mL/kg)	23.4 ± 2.4	19.4 ± 5.6	29.3 ± 3.8	26.5 ± 4.9
MRT (hr)	0.12 ± 0.03	0.40 ± 0.09	1.55 ± 0.14	2.17 ± 0.27
PK parameters (one-compartmental)				
CL_2 (mL/hr/kg)	9.29 ± 1.26			
Vmax (1/hr)	2.68 ± 0.14			
Km (U/mL)	1118 ± 146			
V (mL/kg)	25.68 ± 0.13			

2.6.5.3.3 薬物動態：サルに rHuPH20 を単回投与後の吸収（続き）

Dose:	1 mg/kg SC (110000 U/kg)	3 mg/kg SC (330000 U/kg)	10 mg/kg SC (1100000 U/kg)	30 mg/kg SC (3300000 U/kg)
Gender (M/F)/Number of animals	F/3	F/3	F/3	F/3
PK parameters (non-compartmental)				
C_{max} (U/mL)	10.97 ± 10.36	26.40 ± 5.76	140.50 ± 118.73	480.20 ± 252.93
T_{lag} (hr)	NC	0.00, 0.25	0.08 ± 0.14	0.00 ± 0.00
T_{max} (hr)	4, 1	3.3 ± 4.0	4.3 ± 3.5	4.0 ± 0.0
$AUC_{0-\infty}$ (U·hr/mL)	NC	462.64, 660.49	1584.76 ± 276.48	6101.82 ± 1980.63
CL/F (mL/hr/kg)	NC	752.2, 526.7	748.8 ± 145.0	615.1 ± 210.4
V_z/F (mL/kg)	NC	8338, 18004	11827 ± 9179	9614 ± 5866
MRT (hr)	NC	11.6, 34.2	17.7 ± 16.0	13.9 ± 4.3
$t_{1/2}$ (hr)	NC	7.7, 23.7	11.8 ± 10.0	10.3 ± 2.8
PK parameters (one-compartmental)				
CL/F (mL/h/kg)	775.94 ± 139.53			
kel (1/hr)	0.067 ± 0.017			
ka (1/hr)	1.43 ± 0.23			
$t_{1/2}$ (hr)	10.31 ± NC			
$t_{1/2abs}$ (hr)	0.48 ± NC			
Bioavailability	Overall SC bioavailability was low, ranging from 1.5 to 4%			

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from dosing until the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from dosing until infinity; CL_2 = clearance for the linear elimination pathway; CL = clearance, CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; HZ202 = second generation product; IV = intravenous; kel = elimination rate constant, Km = Michaelis-Menten constant; MRT = mean residence time; NC = not calculated; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = terminal half-life; $t_{1/2abs}$ = absorption half-life; T_{lag} = absorption lag time; T_{max} = time to maximum concentration; Vmax = maximal velocity; U = Units; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z = volume of distribution during the elimination phase; Vz/F = apparent volume of distribution during the elimination phase

Data are expressed as mean and standard deviation. Individual values are listed if n = 2.

2.6.5.3.4 薬物動態：ウサギに IGI, 10%及び rHuPH20 を単回投与後の吸収

Test Article: IGI, 10%+rHuPH20 (HZ201)	
Study Number: KU0106W01	
Location in CTD: 4.2.2.2-4	
Species	Rabbit, New Zealand White
Gender (M/F) / Number of animals	M/3; F/3 per group
Feeding condition	ad libitum
Vehicle/Formulation	IGI, 10%: final formulation rHuPH20 (HZ201): rHuPH20 150 USP units/mL, 8.5 mg/mL NaCl, 1.8 mg/mL sodium phosphate dibasic dihydrate, 4.2 mg/mL sodium hydroxide, 1 mg/mL EDTA, 0.4 mg/mL calcium chloride dihydrate, 1.0 mg/mL human serum albumin
Method of Administration	SC
Sample	Serum
Analyte	IgG
Assay	Nephelometry

2.6.5.3.4 薬物動態：ウサギに IGI, 10%及び rHuPH20 を単回投与後の吸収（続き）

Dose	Group A: 500 mg/kg IGI, 10% + 500 U/kg rHuPH20	Group B: 500 mg/kg IGI, 10% + 20 U/kg rHuPH20	Group C: 500 mg/kg IGI, 10% + 0.15 mL/kg Isotonic Saline
PK parameters			
C_{max} (g/L)	4.59 (3.84 to 4.92)	4.21 (3.73 to 4.55)	3.86 (3.53 to 4.31)
T_{max} (days)	2.0 (1.0 to 2.0)	2.0 (1.0 to 2.0)	2.0 (2.0 to 3.0)
AUC_{0-t} (g·day/L)	34.2 (30.5 to 44.1)	32.1 (27.9 to 44.2)	32.7 (26.4 to 41.6)
$AUC_{0-\infty}$ (g·day/L)	36.7 (33.2 to 47.8)	35.3 (31.7 to 46.7)	35.7 (30.0 to 45.5)
CL (mL/day/kg)	11.3 (8.7 to 12.5)	11.7 (8.9 to 13.1)	11.6 (9.1 to 13.8)
$t_{1/2}$ (days)	3.4 (2.8 to 5.5)	3.9 (3.0 to 5.3)	3.8 (3.1 to 5.8)
V_{ss} (mL/kg)	75.0 (61.5 to 85.1)	74.9 (68.8 to 93.8)	83.4 (71.9 to 93.6)
Comparison of treatment regimes			
Parameter	Comparison	Unadjusted p-value	Adjusted p-value
$AUC_{0-\infty}$	Group A vs Group B	0.7783	1.0000
	Group A vs Group C	0.7400	1.0000
	Group B vs Group C	0.9597	1.0000
$t_{1/2}$	Group A vs Group B	0.6481	1.0000
	Group A vs Group C	0.7115	1.0000
	Group B vs Group C	0.9291	1.0000

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from dosing until the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from dosing until infinity; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; HZ201 = first generation product; M = male; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration; U = Units; V_{ss} = volume of distribution at steady state

Data are expressed as median (range). Male and female data are combined.

2.6.5.3.5 薬物動態：イヌに Carimune 及び rHuPH20 を単回投与後の吸収

Test Article: Carimune [a]+rHuPH20 (HZ201)					
Study Number: R06019 & R06025					
Location in CTD: 4.2.2.2-5 & 4.2.2.2-6					
Species	Dog, Beagle				
Gender (M/F) / Number of animals	M/3 per group				
Feeding condition	ad libitum				
Vehicle/Formulation	rHuPH20 8.9 mg/mL, 130 mmol/L NaCl, 10 mmol/L HEPES, pH 7.0				
Method of Administration	IV and SC				
Sample	Plasma				
Analyte	IgG				
Assay	ELISA				
Dose	Carimune 1000 mg/kg IV	Carimune 1000 mg/kg SC	Carimune 1000 mg/kg + rHuPH20 (100 U/mL) SC	Carimune 1000 mg/kg + rHuPH20 (1.5 U/mL) SC	Carimune 1000 mg/kg + rHuPH20 (150 U bolus) SC
PK parameters					
C_{max} (µg/mL)	18482 ± 2833	9693 ± 716	13953 ± 532	10089 ± 792	9086 ± 1558
T_{max} (hr)	1 ± 1	56 ± 14	19 ± 8	40 ± 14	32 ± 14
C_{min} (µg/mL)	632 ± 451	1039 ± 542	1070 ± 397	1151 ± 405	1338 ± 191
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	2396000 ± 77454	2350174 ± 373420	2701526 ± 110744	2413089 ± 166651	2047535 ± 38077
CL (mL/hr)	3.943 ± 0.3	3.721 ± 0.5	3.275 ± 0.3	3.604 ± 0.5	3.852 ± 0.4
V (mL)	829 ± 146	1304 ± 165	1100 ± 85	1125 ± 216	1617 ± 204
$t_{1/2}$ (hr)	148 ± 39	224 ± 18	234 ± 26	223 ± 74	295 ± 70
Statistical comparison [b]					
C_{max}	0.007	NA	0.001	0.556	0.573
T_{max}	0.002	NA	0.016	0.23	0.101
C_{min}	0.374	NA	0.889	0.789	0.417
AUC_{0-t}	0.845	NA	0.193	0.803	0.235
V	0.021	NA	0.129	0.318	0.107
$t_{1/2}$	0.037	NA	0.615	0.981	0.161

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from dosing until the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; C_{min} = minimum concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; HZ201 = first generation product; IV = intravenous; M = male; NA = Not applicable; SC = subcutaneous; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2}$ = terminal half-life; U = Units; V = volume of distribution

a. 10% IGIV; CSL Behring

b. Data from Carimune 1000 mg/kg SC group was compared to all others using two-tailed t test

Data are expressed as mean and standard deviation.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1 薬物動態：マウスに rHuPH20 を反復投与後の吸収

Test Article: rHuPH20 (HZ202)						
Study Number: R08176						
Location in CTD: 4.2.3.5.2-2						
Species	Mouse, Crl:CD1(ICR)					
Gender (M/F)/Number of Animals	F/3 per timepoint					
Feeding Condition	ad libitum					
Vehicle/Formulation	rHuPH20 9.72 mg/mL, 10 mmol/L Histidine, 130 mmol/L NaCl, pH 6.5					
Method of Administration	SC, once daily					
Sample	Plasma					
Analyte	Hyaluronidase activity and anti-rHuPH20 binding antibody					
Assay	Turbidimetric assay and ECLIA					
Dose	3 mg/kg (330000 U/kg)		9 mg/kg (990000 U/kg)		18 mg/kg (1980000 U/kg)	
Day	DG6	DG15	DG6	DG15	DG6	DG15
TK parameters						
C_{max} (U/mL)	3.44	20.9	30.5	17.1	49.6	99.2
T_{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	2.0	0.5	2.0
AUC_{0-24} (U·hr/mL)	5.45	55.1	45.3	79.0	120	363
Anti-rHuPH20 Binding Antibody Titers [a]	< 1:50	1:200 - 1:1600000	< 1:50	1:2500 - 1:1600000	< 1:50	1:2500 - ≥1:3200000
Anti-rHuPH20 Antibody Isotype Determination [b]						
IgG_1, IgG_{2a}, IgG_{2b}, IgG_3	NA	+, +, +, +	NA	+, +, +, +	NA	+, +, +, +
IgM	NA	+/-	NA	+/-	NA	+/-
IgA	NA	-	NA	-	NA	-

AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from dosing until 24 hours; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; DG = Day of (presumed) gestation; ECLIA = electrochemiluminescent immunoassay; F = female; HZ202 = second generation product; IgA = Immunoglobulin A; IgG = Immunoglobulin G; IgM = Immunoglobulin M; M = male; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetics; T_{max} = time to maximum concentration; U = Units

a. The level of anti-rHuPH20 (expressed as titer) and the isotype(s) of these antibodies were measured in toxicokinetics plasma samples.

b. Isotype analyses were performed on five DG 15 samples with high anti-rHuPH20 antibody titers (titers >1:50000)

TK parameters are calculated from mean concentrations.

2.6.5.4.2 薬物動態：サルに rHuPH20 を反復投与後の吸収

Test Article: rHuPH20 (HZ202)				
Study Number: R08056				
Location in CTD: 4.2.3.2-1				
Species	Monkey, Cynomolgus			
Gender (M/F)/Number of Animals	M/2, F/2 per group			
Feeding Condition	ad libitum			
Vehicle/Formulation	rHuPH20 10 mg/mL, 10 mmol/L Histidine, 130 mmol/L NaCl, pH 6			
Method of Administration	IV or SC, once daily			
Sample	Plasma			
Analyte	Hyaluronidase activity			
Assay	Turbidimetric assay			
Dose / Route	5 mg/kg (55000 U/kg) / IV		5 mg/kg (55000 U/kg) / SC	
Day	1	7	1	7
TK parameters				
AUC_{0-t} (U·min/mL)	708000 ± 148000	524000 ± 49200	38500 ± 8990	30100 ± 9890
$AUC_{0-\infty}$ (U·min/mL)	713000 ±141000	528000 ± 53100	NC	NC
CL (mL/min/kg)	0.836 ±0.156	1.11 ± 0.105	NC	NC
V_{ss} (mL/kg)	17.0 ±1.75	16.7 ± 0.996	NC	NC
$t_{1/2}$ (min)	10.3 ±1.11	7.53 ± 1.2	NC	NC
C_{max} (U/mL)	NC	NC	200 ± 45.4	115 ± 46.1
T_{max} (min)	NC	NC	60 (30 to 61)	60 (30 to 239)

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time dosing until the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from dosing until infinity; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; HZ202 = second generation product; IV = intravenous; M = male; NC = not calculated; SC = subcutaneous ; $t_{1/2}$ = terminal half-life; TK = toxicokinetics; t_{max} = Time to maximum concentration; U = Units; V_{ss} = volume of distribution at steady state

Combined male and female data (N=4 total)

Data are expressed as mean and standard deviation except for T_{max} which is expressed as median (range).

2.6.5.4.3 薬物動態：サルに rHuPH20 を反復投与後の吸収

Test Article: rHuPH20 (HZ202)								
Report Title: A 39-Week Toxicity Study of rHuPH20 Administered Subcutaneously in Cynomolgus Monkeys with a Recovery Phase								
Species/Strain: Monkey/ Cynomolgus	Duration of Dosing: 39 weeks				Study Number: R09050 Location in CTD: 4.2.3.2-2			
Initial Age: Approx. 4 to 7 years	Duration of Postdose: 4 weeks				Date of First Dose: 18 Sept 2007			
Method of Administration: SC, once weekly					GLP Compliance: Yes			
Vehicle/Formulation: rHuPH20 (HZ202; lot [redacted]): rHuPH20 11.00 mg/mL 10 mmol/L Histidine, 130 mmol/L NaCl, pH 6.0 in Sterile Water for Injection, USP rHuPH20 (HZ202; lot [redacted]): rHuPH20 10.38 mg/mL 10 mmol/L Histidine, 130 mmol/L NaCl, pH 6.0 in Sterile Water for Injection, USP								
Daily Dose	0 mg/kg (Control)		0.02 mg/kg (2200 U/kg)		0.2 mg/kg (22000 U/kg)		2.0 mg/kg (220000 U/kg)	
Number of Animals: Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Number of Animals: Recovery	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
TK parameters								
Day 1								
AUC_{0-t} (U·hr/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	20.5 ± 22.8	47.8 ± 34.2
C_{max} (U/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	12.5 ± 5.21	20.8 ± 9.54
T_{max} (hr)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	2.00 (2 to 2)	2.00 (0.25 to 2)
Day 85								
AUC_{0-t} (U·hr/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	177 ± 274	395 ± 433
C_{max} (U/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	28.8 ± 48.4	64.7 ± 61.1
T_{max} (hr)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	6.00 (4 to 6)	4.00 (2 to 4)
Day 183								
AUC_{0-t} (U·hr/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	89.6 ± 176	467 ± 795
C_{max} (U/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	12.0 ± 22.4	64.2 ± 110
T_{max} (hr)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	4.00 (4 to 6)	4.00 (4 to 4)
Day 267								
AUC_{0-t} (U·hr/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	56.2 ± 68.3
C_{max} (U/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	10.0 ± 11.2
T_{max} (hr)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	4.00 (4 to 6)

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from dosing until the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; GLP = Good laboratory practice; HZ202 = second generation product; M = male; NC = Not Calculable due to below baseline plasma levels; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetics; T_{max} = time to maximum concentration; U = Units; USP = United States Pharmacopeia

Data are expressed as mean and standard deviation except for T_{max} which is expressed as median (range).

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 薬物動態：マウスに rHuPH20 を単回投与後の組織内分布

Test Article: rHuPH20 (HZ202)		
Study Number: R08127		
Location in CTD: 4.2.2.3-1		
Species: Mouse NCr-nu/nu		
Gender (M/F) / Number of animals: F/5 per time point		
Feeding condition: Fed		
Vehicle/Formulation: rHuPH20 (HZ202): rHuPH20 2000 U/mL, 10 mmol/L Histidine, 130 mmol/L NaCl, 1 mg/mL Human Serum Albumin, pH 6.5		
Method of Administration: ID		
Dose: 0.73 µg/animal (80 U/animal)		
Analyte: Hyaluronidase activity		
Assay: Microplate-based high sensitivity assay for hyaluronidase activity using a biotinylated HA substrate		
Sampling time: 1, 15, 30, 60, 240, 480, 1440 min		
Tissue	C_{max} (U/mL)	$t_{1/2}$ (min)
Plasma	ND	ND
Lymph node	0.65 – 3.3	ND
Skin	10.1 – 23.0	12.9

C_{max} = maximum concentration; CTD = Common Technical Document; F = female; HZ202 = second generation product; ID = intradermal; M = male; ND = Not Determined; $t_{1/2}$ = terminal half-life; U = Units

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

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

試験は実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

試験は実施しなかった。

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

試験は実施しなかった。

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

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

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

試験は実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

試験は実施しなかった。

2.6.5.14 薬物動態試験：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

試験は実施しなかった。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

試験は実施しなかった。