目次

略語・略号一覧 2
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
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.4 分布 12
2.6.4.5 代謝 12
2.6.4.6 排泄 13
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 13
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 13
2.6.4.9 考察及び結論 13
2.6.4.10 図表 13

表 目次

表 2.6.4-1 薬物動態試験一覧 4
表 2.6.4-2 血漿中ガラダシマブ濃度測定法及び ADA 測定法 6
表 2.6.4-3 カニクイザルにおけるガラダシマブ（VR115-G4）投与試験のデザイン 7

図 目次

図 2.6.4-1 カニクイザルにおけるガラダシマブ（VR115-G4）の薬物動態プロファイル 8
図 2.6.4-2 aPTT 及び PT の評価 9
図 2.6.4-3 FXIIa 活性測定 9
図 2.6.4-4 用量の異なるガラダシマブを静脈内投与した後の平均血漿中濃度推移 10
図 2.6.4-5 用量の異なるガラダシマブを皮下投与した後の平均血漿中濃度推移 10
図 2.6.4-6 雄ウサギにおけるガラダシマブ皮下投与後の血漿中濃度（100 mg/mL 製剤：batch no. [redacted] 170 mg/mL 製剤： batch no. [redacted]） 12
図 2.6.4-7 雌ウサギにおけるガラダシマブ皮下投与後の血漿中濃度（100 mg/mL 製剤：batch no. [redacted] 170 mg/mL 製剤： batch no. [redacted]） 12

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under the plasma concentration time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tlast}$	AUC from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{tlast\text{-}Inf}$	AUC from the last measurable concentration to infinity	最終定量可能時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CSL312	garadacimab; Factor XIIa inhibitor monoclonal antibody	ガラダシマブ、抗活性化第 XII 因子モノクローナル抗体
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
FXIIa	Activated coagulation Factor XII, (Hageman factor)	活性化第 XII 因子(ハーゲマン因子)
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
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期

表記規則

これまでの開発期間を通じて、CSL312（ガラダシマブ）は「FXIIa antagonist monoclonal antibody（抗第 XIIa 因子モノクローナル抗体）」と記載されており、過去の関連する記録及び連絡文書でこの用語が使用されている。CSL312 は遺伝子組換え完全ヒト型 IgG4/λ モノクローナル抗体であり、血漿タンパク質 FXIIa の触媒ドメインに結合し、その触媒活性を強力に阻害する。CSL312 は FXIIa の活性部位に結合することでそのプロテアーゼ活性を阻害するもの（inhibitor）であり、アゴニストの結合を阻害するもの（antagonist）ではない。したがって、CSL312 は antagonist より inhibitor と識別するほうが科学的に正確である。この用語の改訂は、製品の活性や作用機序の理解の変更ではない。本文書では、ガラダシマブの正確な記述として、「FXIIa inhibitor monoclonal antibody（抗活性化第 XII 因子モノクローナル抗体）」を使用する。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ガラダシマブ（garadacimab）の PK を評価するため、カニクイザルを用いて単回静脈内投与 PK/PD 試験並びに単回静脈内及び皮下投与 PK 試験を実施した。またウサギを用いて、ガラダシマブの 100 mg/mL 製剤と 170 mg/mL 製剤を比較するために、単回皮下投与 PK 試験を実施した。両製剤の添加剤の含量は同じであった。

入手可能な in vitro 及び非臨床 in vivo PD データに基づいて、非臨床試験に用いるげっ歯類及び非げっ歯類種としてマウス、ウサギ及びカニクイザルを選択した。ガラダシマブはこれらの種において薬理活性を示した。ガラダシマブはヒト、カニクイザル、ウサギ及びマウス血漿中の FXIIa 活性を阻害したが、ラット血漿中の FXIIa 活性を阻害しなかった。したがって、ラットは薬理学的に適切な動物種ではなく、ラットを用いた in vivo 毒性試験は実施しなかった（詳細は 2.6.2.2.11 参照）。

注：さらなる PK 評価を、マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験、ウサギを用いた雌雄受胎能及び初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生に関する試験の一環として実施した。それぞれの試験の詳細を 2.6.6 に示す。

PK 試験の概要を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1 薬物動態試験一覧

Study Type	Study No	Batch No	Product used	GLP Status
Single-dose PK / PD, cynomolgus monkey	REP-21281 / HDE0006-00	Research material	garadacimab	No
Single-dose PK, cynomolgus monkey	APQ0062	[redacted]	garadacimab	No
Single-dose PK, rabbits	37761	[redacted] (100 mg/mL) [redacted] (170 mg/mL)	garadacimab	Yes

2.6.4.2 分析法

カニクイザル、ウサギ及びマウス血漿試料中のガラダシマブ濃度及び抗ヒト FXIIa 抗体に対する ADA を測定した。

- APQ0062、APQ0055、APQ0058 及び TH43GT 試験におけるカニクイザル血漿中ガラダシマブ濃度の測定に、以下の試験でバリデート済みの ELISA を使用した。
  試験番号 15060：Validation of an ELISA method for the determination of anti-human factor Xlla antibodies in monkey plasma
- 37761、8408860、8399537 及び 8410864 試験におけるウサギ血漿中ガラダシマブ濃度の測定に、以下の試験でバリデート済みの ELISA を使用した。
  試験番号 REP-001685 (020200097_r) and Amendment 1.0 REP-001902：ELISA for quantitative determination of garadacimab in rabbit plasma samples
- APQ0056 及び APQ0061 試験におけるマウス血漿中ガラダシマブ濃度の測定に、以下の試験でバリデート済みの ELISA を使用した。
  試験番号 15059: Validation of an ELISA method for the determination of anti-human factor XIIa antibodies in mouse plasma
  注：REP-21281 試験における血漿中ガラダシマブ濃度の測定には、適格性が確認された測定法を使用した。

- TH43GT 試験におけるカニクイザル血漿中の抗ヒト FXIIa 抗体（ガラダシマブ）に対する ADA の測定に、以下の試験でバリデート済みの ELISA を使用した。
  試験番号 15069：Validation of an ELISA method for the determination of anti-drug antibodies against human factor Xlla antibodies (CSL312) in monkey plasma
- 8408860 及び 8399537 試験におけるウサギ血漿中の抗ヒト FXIIa 抗体に対する ADA の測定に、以下の試験でバリデート済みの測定法を使用した。
  試験番号 020200096_r：Determination of anti-CSL312 antibodies in citrated rabbit plasma using [redacted]
- 8410864 試験におけるウサギ血漿中の抗ヒト FXIIa 抗体に対する ADA の測定に、以下の試験でバリデート済みの測定法を使用した。
  試験番号 REP-016203：Determination of Anti-drug antibodies (ADA) against CSL312 in rabbit citrated plasma (Biotin-drug Extraction and Acid Dissociation (BEAD) assay)
- APQ0061 試験におけるマウス血漿中の抗ヒト FXIIa 抗体に対する ADA の測定に、以下の試験でバリデート済みの ELISA を使用した。
  試験番号 15068：Validation of an ELISA method for the determination of anti-drug antibodies against anti-human factor XIIa antibodies (CSL312) in mouse plasma

非臨床 PK 試験に使用した分析法を表 2.6.4-2 に示す。

表 2.6.4-2 血漿中ガラダシマブ濃度測定法及び ADA 測定法

Report Number	Study Name	Methods	Ranges & LLOQ
REP-21281	A single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic study of CSL312 administered intravenously to cynomolgus monkeys	Plasma samples were analyzed using the qualified enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The ELISA was developed using human factor alpha-XIIa to coat standard 96-well plates and a [redacted] goat anti-human antibody was used for detection of garadacimab.	Standards Range: 9000 ng/mL to 0.412 ng/ml LLOQ: 256 ng/mL
15060	Validation of an ELISA method for the determination of anti-human factor XIIa antibodies in monkey plasma	Validation of a GLP-compliant ELISA to determine garadacimab levels in cynomolgus monkey plasma.	Calibration range: 406 to 12500 ng/mL LLOQ: 500 ng/mL
REP-001685 (020200097_r) and Amendment 1.0 REP-001902	ELISA for quantification of CSL312 in citrate plasma of rabbits	Validation of the ELISA assay for quantitation of garadacimab in rabbit plasma samples.	Calibration range: 500 ng/mL to 8000 ng/mL CSL312 in plasma LLOQ: 500 ng/mL
15059	Validation of an ELISA method for the determination of anti-human factor XIIa antibodies in mouse plasma	Validation of a GLP-compliant ELISA to determine garadacimab levels in mouse plasma.	Calibration range 500 – 11000 ng/mL CSL312 in plasma LLOQ: 500 ng/mL
15069	ELISA for the determination of anti-drug antibodies against anti-human factor XIIa antibodies (CSL312) in monkey plasma	Validation of the ELISA assay for determination of anti-drug antibodies against anti-human factor XIIa antibodies in monkey plasma.	Calibration range 1.95×10^{-03} – 1.00×10^{-01} ADA dilution factor in 100% plasma LLOQ: 1.95×10^{-03} ADA dilution factor in 100% plasma
020200096_r	Determination of antibodies against CSL312 in citrated plasma of rabbits using [redacted]	Validation of the immunogenicity assay using a bridging assay format coupled with electrochemiluminescence (ECL) detection using the system [redacted] for detection of garadacimab ADAs in citrated plasma samples.	Range: Fixed Cut-Off 202 RU Normalization factor (NF) 1.79 Sensitivity: 10 ng/ml

Report Number	Study Name	Methods	Ranges & LLOQ
REP-016203	Determination of anti-drug antibodies (ADA) against CSL312 in rabbit citrated plasma (BEAD Assay)	Validation of a qualitative immunogenicity assay for the detection of ADAs directed against garadacimab in rabbit plasma samples using BEAD (Biotin Extraction and Acid Disassociation Assay).	Sensitivity: 100 ng/mL
15068	Validation of an ELISA method for the determination of anti-drug antibodies against anti-human factor XIIa antibodies (CSL312) in mouse plasma	Validation of an ELISA method for the determination of ADAs against anti-human factor XIIa antibodies in mouse plasma	Calibration range 1.95×10^{-03} – 1.00×10^{-01} ADA dilution factor in 100% plasma LLOQ: 1.95×10^{-03} ADA dilution factor in 100% plasma

Abbreviations: ADA = Anti-drug antibody; BEAD = Biotin Extraction and Acid Disassociation Assay; ECL = Electrochemiluminescence; ELISA= enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = good laboratory practice; LLOQ = lower limit of quantification.

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 カニクイザルに CSL312 を単回静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学試験（試験番号 REP-21281 / HDE0006-00）

本試験の目的は、雄カニクイザルにガラダシマブ（VR115-G4：研究用サンプル）を点滴静注したときの PK プロファイルを評価することである。未処置の雄カニクイザル（3 例／群）に、ガラダシマブを 3、9 及び 27 mg/kg の用量、かつ 6 mL/kg の投与容量で、30 分かけて点滴静注した（表 2.6.4-3）。

表 2.6.4-3 カニクイザルにおけるガラダシマブ（VR115-G4）投与試験のデザイン

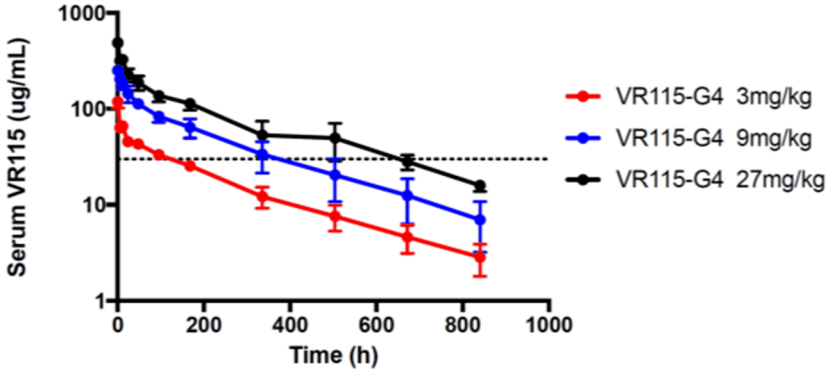
Group	Test Substance	Dose (mg/kg)	Dose Route	Number of Animals
1	VR115-G4	3	IV	3
2		9		3
3		27		3

試験期間中、すべての動物について投与に対する反応がないか注意深く観察した。体重を投与前及び試験終了時に測定し記録した。摂餌量は毎日測定した。血液生化学、血液学、血液凝固及び PK の特性を分析するために、血液を計画された時点に採取した。

本試験中にガラダシマブ投与に関連すると思われる一般状態及び血液学的変化は認められなかった。体重プロファイルは正常範囲内であった。

ガラダシマブ投与後、Day -7 及び Day 1（投与前、投与後 1、6 及び 12 時間）、2、3、5、8、15、22、29 及び 36 日に PK 解析用の血液を採取し、ガラダシマブの濃度を測定した（図 2.6.4-1）。PK の分析は、報告書 REP-21281 に記載した方法で実施した。なお、一般状態及び血液学的変化に関する評価は報告書 HDE0006-00 に記載した。

図 2.6.4-1　カニクイザルにおけるガラダシマブ（VR115-G4）の薬物動態プロファイル



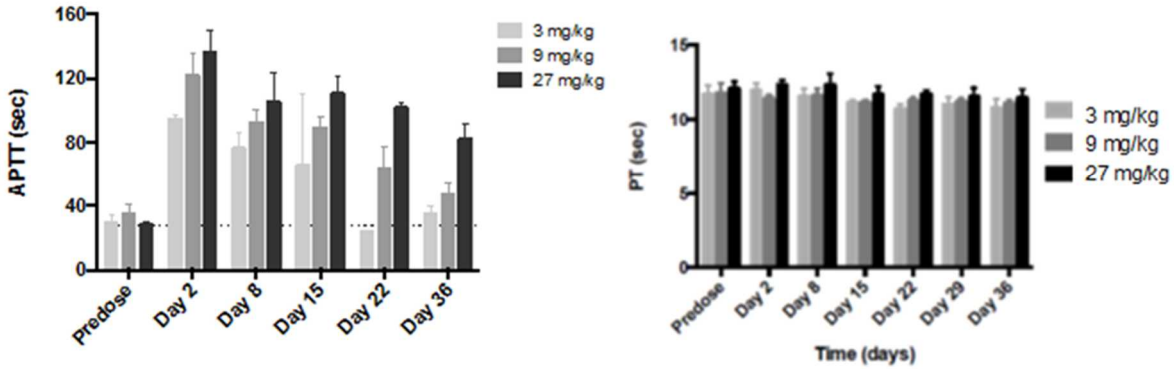
略語: h＝時間

カニクイザルに全身投与後、ガラダシマブはモノクローナル抗体に典型的な二相性の挙動を示し、分布相が比較的速く、その後消失相が遅かった。PK パラメータは、ノンコンパートメント解析により計算し、$t_{1/2}$ の平均値は約 9.7 日であった。ANOVA で解析したところ、いずれのパラメータも用量範囲（3、9 及び 27 mg/kg）で有意な非線形性を示さなかった。

用量に関連した唯一の注目すべき傾向は初期分布容積である。3、9 及び 27 mg/kg でそれぞれ 21、35 及び 59 mL/kg であった。抗体の分布容積は通常 40～60 mL/kg の範囲にあるため、21 mL/kg だけは典型的な値ではなかった。

ガラダシマブを投与した動物において、aPTT の用量依存的な増加が認められた（図 2.6.4-2）。対照の [redacted] 抗体を投与した動物ではこのような影響はみられなかった（本項ではデータを表示しない）。9 mg/kg 以上の用量のガラダシマブを投与した動物は、36 日間の評価期間中、aPTT の延長を示した。ガラダシマブは、いずれの用量においても PT を増加させなかった。

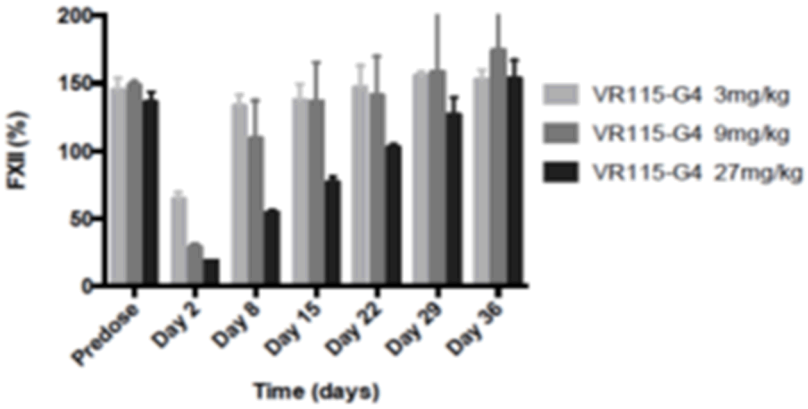
図 2.6.4-2　aPTT 及び PT の評価



略語：aPTT＝活性化部分トロンボプラスチン時間；PT＝プロトロンビン時間

また、ガラダシマブを投与した動物において、用量依存的な FXIIa 活性の阻害が認められた（図 2.6.4-3）。

図 2.6.4-3　FXIIa 活性測定



略語：FXIIa＝活性化第 XII 因子

以上をまとめると、雄カニクイザルにガラダシマブを 3、9 及び 27 mg/kg の用量で点滴静注したところ、$t_{1/2}$ は約 9.7 日（平均値）であり、血液凝固パラメータに対する薬理作用を示した。

2.6.4.3.2　　カニクイザルに CSL312 を単回静脈内及び皮下投与したときの薬物動態試験（試験番号 APQ0062）

本試験の目的は、雄カニクイザルにガラダシマブを単回静脈内及び皮下投与後の PK を評価することである。

雄カニクイザル（3 例／群）に、それぞれ 0.5、1 及び 3 mg/kg のガラダシマブを単回静脈内投与、又は 6 及び 20 mg/kg のガラダシマブを単回皮下投与した。各々のサルから 57 日間にわたっ

て血液を採取し、処理したのち血漿とした。サル血漿中のガラダシマブ濃度の定量は、バリデート済みの ELISA を用いて実施した。

ガラダシマブの投与後、注射部位における局所刺激性や処置による他の有害事象は観察されなかった。

測定したガラダシマブの血漿中濃度は、静脈内及び皮下投与の両方でガラダシマブの用量の増加に伴って増加した（図 2.6.4-4 及び図 2.6.4-5）。このため、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ も同様に増加した。

図 2.6.4-4　用量の異なるガラダシマブを静脈内投与した後の平均血漿中濃度推移

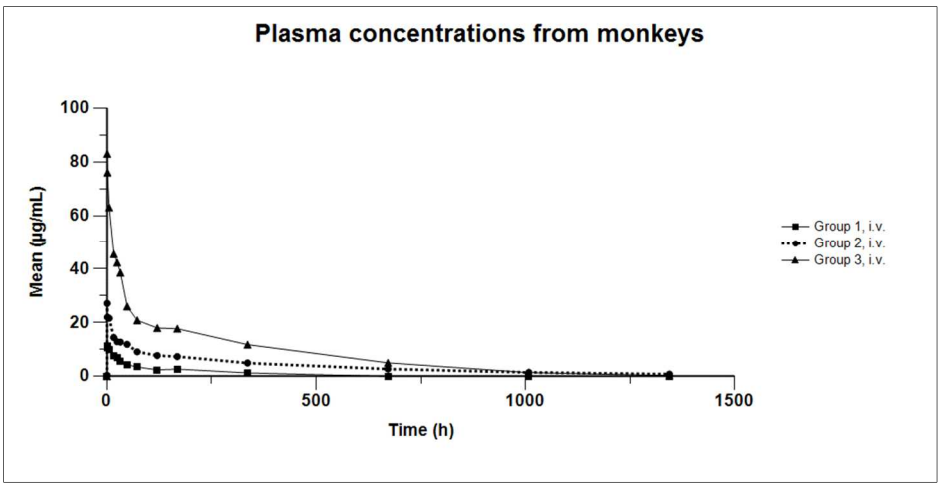
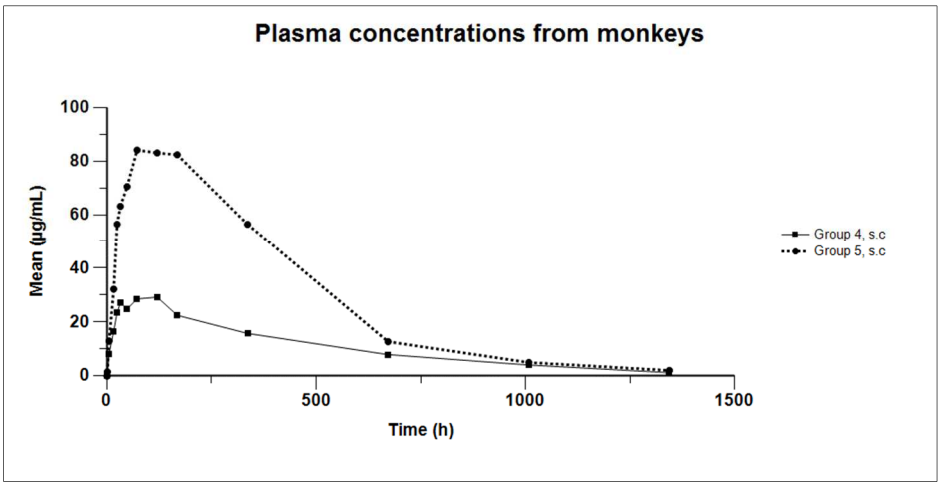


図 2.6.4-5　用量の異なるガラダシマブを皮下投与した後の平均血漿中濃度推移



個々の $t_{1/2}$ は、静脈内投与では 147～581 時間、皮下投与では 206～424 時間であった。両投与経路において、これらの $t_{1/2}$ は投与量とは無関係であった。第 4 群（投与量：6 mg/kg、皮下投

与）のバイオアベイラビリティは約 66%と算出された。第 5 群（投与量：20 mg/kg、皮下投与）については、$AUC_{tlast\text{-}Inf}$ %が $AUC_{0\text{-}inf}$ の 20%を超えたため、バイオアベイラビリティを算出しなかった。

aPTT は、ガラダシマブ投与後に用量依存的に増加しており、カニクイザルにおいてガラダシマブは検討した用量範囲内で薬理活性を示した。さらに、PT については、ガラダシマブ投与による影響は全くみられなかった。

赤血球及び白血球パラメータはいずれも、試験期間を通じて概ね投与前値の範囲内で推移し、投与による影響は認められなかった。血小板数に対する影響も認められなかった。

本試験で検討したすべての用量のガラダシマブは、FXIIa を介した血漿カリクレイン活性に対して阻害作用を有することが示された。ガラダシマブの用量の増加に伴って阻害作用が大きくなる傾向が認められた。皮下投与と静脈内投与との間で、最大薬力学効果が得られるまでの時間及びこの効果の持続性に差があることが示された。

2.6.4.3.3　ウサギに 2 つの CSL312 製剤を皮下投与したときの局所刺激性及び生物学的同等性試験（試験番号 37761）

本試験の目的は、雌雄ウサギにガラダシマブの 2 製剤（100 及び 170 mg/mL）を 20 mg/kg の用量で単回皮下投与した後の PK 特性を評価することである。

ガラダシマブの C_{max} は、投与後 24 又は 48 時間に観察された。ウサギの血漿試料の分析から、両群ともよく似たガラダシマブの濃度プロファイルを示した（図 2.6.4-6 及び図 2.6.4-7）。

両製剤の C_{max} 及び AUC は類似していた。第 1 群（Group 1：100 mg/mL 製剤群）の雄で認められた C_{max} 及び AUC のわずかな低値は、各群の動物数（各時点あたり 3 例のみ）からは通常の変動の範囲内であると考えられ、特に雄 1 例に起因していた。また、雌動物では第 1 群と第 2 群（Group 2：170 mg/mL 製剤群）の間に差は認められなかった。ガラダシマブの平均 $t_{1/2}$ は両製剤で同等であり、第 1 群の雄では 49.47～117.05 時間、第 2 群の雄では 88.03～114.94 時間、第 1 群の雌では 90.71～93.19 時間、第 2 群の雌では 66.03～137.39 時間であった。その他いずれの PK パラメータについても有意な性差は認められなかった。両製剤間の PK におけるわずかな差をさらに評価したが、各群の動物数（各性及び各時点あたり 3 例）からは通常の変動の範囲内であると判断した。

図 2.6.4-6　雄ウサギにおけるガラダシマブ皮下投与後の血漿中濃度（100 mg/mL 製剤：batch no. [redacted]、170 mg/mL 製剤：batch no. [redacted]）

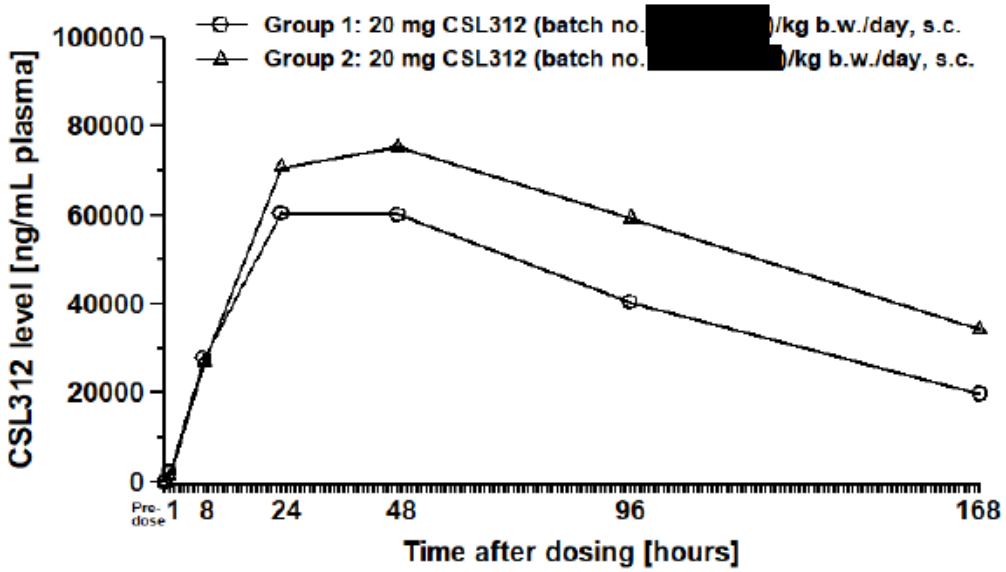
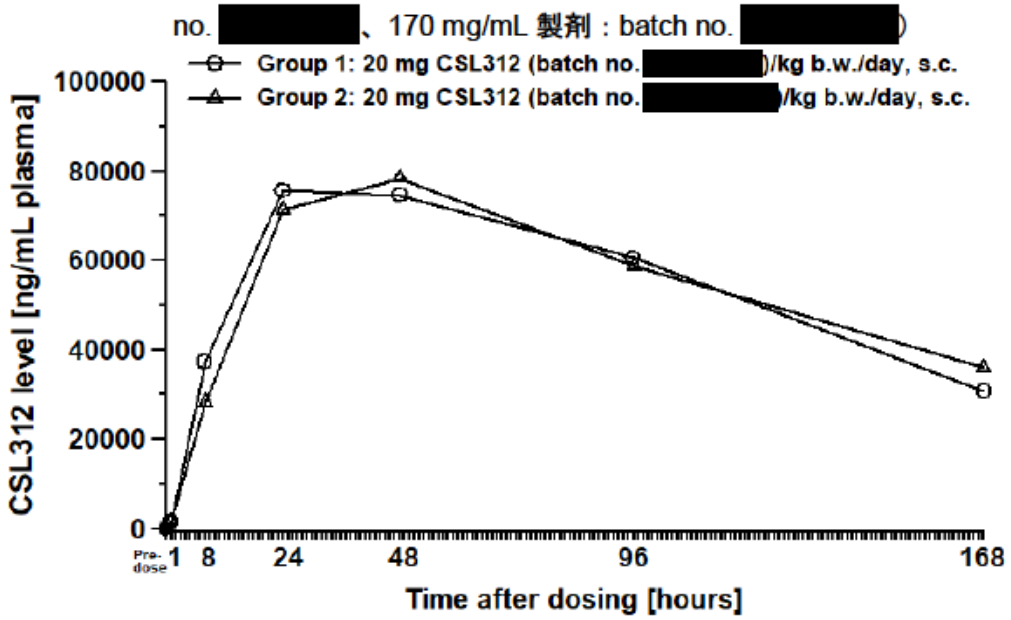


図 2.6.4-7　雌ウサギにおけるガラダシマブ皮下投与後の血漿中濃度（100 mg/mL 製剤：batch no. [redacted]、170 mg/mL 製剤：batch no. [redacted]）



2.6.4.4　分布

該当する試験は実施しなかった。

2.6.4.5　代謝

該当する試験は実施しなかった。

2.6.4.6 排泄

該当する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

該当する試験は実施しなかった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

カニクイザルにガラダシマブを単回静脈内投与した PK/PD 試験（REP-21281 / HDE0006-00）において、ガラダシマブ投与に関連すると考えられる一般状態及び血液学的変化は認められなかった。また、本試験の PK 評価において、ガラダシマブの PK は典型的なモノクローナル抗体の挙動を示し、二相性の消失曲線を示した。終末相の半減期は約 9.7 日（平均値）であった。いずれのパラメータも用量範囲（3、9 及び 27 mg/kg）で有意な非線形性を示さなかった。さらに、投与に関連した PD 効果（すなわち、aPTT の延長及び FXIIa 活性の阻害）が観察され、ガラダシマブの薬理活性が確認された。

次の試験（APQ0062）では、カニクイザルにガラダシマブを単回静脈内投与（0.5、1 及び 3 mg/kg）及び皮下投与（6 及び 20 mg/kg）したときの PK プロファイルを評価した。投与後に投与による有害事象は観察されなかった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ は静脈内投与と皮下投与の両方でガラダシマブの用量の増加に伴って増加した。個々の $t_{1/2}$ は、静脈内投与では 147～581 時間、皮下投与では 206～424 時間であった。バイオアベイラビリティは約 66%（投与量：6 mg/kg、皮下投与）と算出された。また、本試験では、投与に関連した PD 効果（すなわち、aPTT の延長及び FXIIa 活性の阻害）が観察され、ガラダシマブの薬理活性が確認された。

単回投与薬物動態試験（37761）では、ウサギに 20 mg/kg のガラダシマブを単回皮下投与したときの 2 種類の製剤の薬物動態（100 及び 170 mg/mL）を評価した。ガラダシマブの C_{max} は、投与後 24 又は 48 時間に観察された。両製剤の C_{max} 及び AUC は類似していた。ガラダシマブの平均 $t_{1/2}$ は両製剤で同等であった。いずれの PK パラメータについても、著しい性差は認められなかった。両製剤間のわずかな PK における差をさらに評価したが、各群の動物数（各性及び各時点あたり 3 例）からは通常の変動の範囲内であると判断した。

以上をまとめると、非臨床 PK 試験では、カニクイザルにおけるガラダシマブの適切な PK/PD プロファイルとウサギにおける適切な PK プロファイルが示された。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

目次

略語・略号一覧 2
2.6.5 薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 7
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 11
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 11
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 11
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 11
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 11
2.6.5.9 薬物動態試験：In Vivo における代謝 11
2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝 11
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 11
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 12
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 12
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 12
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 12
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 12

表 目次

表 2.6.5-1 薬物動態試験一覧 4
表 2.6.5-2 分析方法及びバリデーション試験 5
表 2.6.5-3 カニクイザルに CSL312 を単回静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学試験（REP-21281 / HDE0006-00） 7
表 2.6.5-4 カニクイザルに CSL312 を単回静脈内及び皮下投与したときの薬物動態試験 8
表 2.6.5-5 ウサギに 2 つの CSL312 製剤を皮下投与したときの局所刺激性及び生物学的同等性試験 10

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	Area under the plasma concentration time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tlast}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the last measurable concentration	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{tlast\text{-}Inf}$	Area under the plasma concentration-time curve from the last measurable concentration to infinity	最終定量可能時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
b.w.	Bodyweight	体重
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CSL312	garadacimab; Factor XIIa inhibitor monoclonal antibody	ガラダシマブ、抗活性化第 XII 因子モノクローナル抗体
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
F	Bioavailability	生物学的利用率
FXIIa	Activated coagulation factor XII	活性化第 XII 因子
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
h	hour	時間
IV	Intravenous	静脈内
IVR	In vivo recovery	生体内回収率
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
M	Male	雄
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
T_{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_Z	Volume of distribution during terminal phase	終末相の分布容積

表記規則

これまでの開発期間を通じて、CSL312（ガラダシマブ）は「FXIIa antagonist monoclonal antibody（抗第 XIIa 因子モノクローナル抗体）」と記載されており、過去の関連する記録及び連絡文書でこの用語が使用されている。CSL312 は遺伝子組換え完全ヒト型 IgG4/λ モノクローナル抗体であり、血漿タンパク質 FXIIa の触媒ドメインに結合し、その触媒活性を強力に阻害する。CSL312 は FXIIa の活性部位に結合することでそのプロテアーゼ活性を阻害するもの（inhibitor）であり、アゴニストの結合を阻害するもの（antagonist）ではない。したがって、CSL312 は antagonist より inhibitor と識別するほうが科学的に正確である。この用語の改訂は、製品の活性や作用機序の理解の変更ではない。本文書では、ガラダシマブの正確な記述として、「FXIIa inhibitor monoclonal antibody（抗活性化第 XII 因子モノクローナル抗体）」を使用する。

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

表 2.6.5-1 薬物動態試験一覧

Overview			Test Article: garadacimab		
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location**
Absorption					
Single Dose	Monkey / Cynomolgus	IV	[redacted]	REP-21281 / HDE0006-00	4.2.2.2
Single Dose	Monkey / Cynomolgus	IV/SC	[redacted]	APQ0062	4.2.2.2
Single Dose	Rabbit / New Zealand White	SC	[redacted]	37761	4.2.3.6
Distribution					
-	-	-	-	-	-
Metabolism					
-	-	-	-	-	-
Excretion					
-	-	-	-	-	-
Pharmacokinetic Drug Interactions					
-	-	-	-	-	-
Other					
-	-	-	-	-	-

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5-2 分析方法及びバリデーション試験

Species/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay	Method Utilized	Noteworthy Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study Number
Cynomolgus monkey / plasma	garadacimab	Calibration range 406 – 12500 ng/mL garadacimab in plasma, LLOQ at 500 ng/mL garadacimab in plasma	Method validation	ELISA	The mean intra- and inter-day accuracy and precision values, when measuring garadacimab in monkey plasma, were in accordance with the acceptance criteria.	Yes	Validation report 15060 (Study APQ0062, APQ0055, APQ0058 and TH43GT)
Rabbit / plasma	garadacimab	Calibration range 500 – 8000 ng/mL garadacimab in plasma LLOQ: 500 ng/mL	Method validation	ELISA	Pre-defined acceptance criteria for accuracy, repeatability and intermediate precision were fulfilled	Yes	Validation report REP-001685 (020200097_r) and Amendment 1.0 REP-001902 (Study 37761, 8408860, 8399537, and 8410864)
Mouse / plasma	garadacimab	Calibration range 500 – 11000 ng/mL CSL312 in plasma LLOQ: 500 ng/mL	Method validation	ELISA	The mean intra- and inter-day accuracy and precision values, when measuring garadacimab in mouse plasma, were in accordance with the acceptance criteria.	Yes	Validation report 15059 (Study APQ0056 and APQ0061)

Species/ Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay	Method Utilized	Noteworthy Findings (Precision and Accuracy Validation)	GLP Compliance	Study Number
Cynomolgus monkey / plasma	garadacimab	Standards Range: 9000 ng/ml to 0.412 ng/ml LLOQ: 256 ng/mL	Method qualification	ELISA	N/A	No	Study REP-21281 / HDE0006-00
Cynomolgus monkey / plasma	anti-drug antibodies (ADA) against anti-human factor XIIa antibodies (garadacimab)	Calibration range 1.95×10^{-03} – 1.00×10^{-01} ADA dilution factor in 100% plasma LLOQ: 1.95×10^{-03} ADA dilution factor in 100% plasma	Method validation	ELISA	The mean intra- and inter-assay accuracy and precision values when measuring ADAs in monkey plasma, were in accordance with the acceptance criteria.	Yes	Validation report 15069 (Study TH43GT)
Rabbit / plasma	anti-drug antibodies against anti-human factor XIIa antibodies (garadacimab)	Range: Fixed Cut-Off 202 RU Normalisation factor （NF) 1.79 Sensitivity: l0 ng/mL	Method validation	[redacted]	All predefined acceptance criteria were met.	Yes	Validation report 020200096_r (Study 8408860 and 8399537)
Rabbit / plasma	anti-drug antibodies against anti-human factor XIIa antibodies (garadacimab)	Sensitivity: 100 ng/mL	Method validation	(Biotin-drug Extraction and Acid Dissociation (BEAD) assay)	All predefined acceptance criteria were met.	Yes	Validation report REP-016203 (Study 8410864)
Mouse / plasma	anti-drug antibodies against anti-human factor XIIa antibodies (garadacimab)	Calibration range 1.95×10^{-03} – 1.00×10^{-01} ADA dilution factor in 100% plasma LLOQ: 1.95×10^{-03} ADA dilution factor in 100% plasma	Method validation	ELISA	The mean intra- and inter-assay accuracy and precision values, when measuring ADAs in mouse plasma, were in accordance with the acceptance criteria.	Yes	Validation report 15068 (Study APQ0061)

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

表 2.6.5-3 カニクイザルに CSL312 を単回静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学試験（REP-21281 / HDE0006-00）

			Test Article: garadacimab		
			Location in CTD: 4.2.2.2		
			Study No. REP-21281 / HDE0006-00		
Species	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey	-	-
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3	M/3	M/3	-	-
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed	-	-
Vehicle/Formulation:	Saline	Saline	Saline	-	-
Method of Administration:	IV (infusion)	IV (infusion)	IV (infusion)	-	-
Dose (mg/kg):	3	9	27	-	-
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):	Serum	Serum	Serum	-	-
Analyte:	VR115-G4 (garadacimab)	VR115-G4 (garadacimab)	VR115-G4 (garadacimab)	-	-
Assay:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
PK parameters:	Mean[a]	Mean[a]	Mean[a]	-	-
C_{max} (µg/mL)	142.6 (SD = 20.1)	259.6 (SD = 14.7)	496.9 (SD = 157.3)	-	-
T_{max} (h)	-	-	-	-	-
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (h*µg/mL)	-	-	-	-	-
AUC (h*µg/mL)	$1.42x10^4$ ($SD = 2.21x10^3$)	$3.79x10^4$ ($SD = 9.62x10^3$)	$6.77x10^4$ ($SD = 1.18x10^4$)		
$AUC_{tlast\text{-}Inf}$ (h*µg/mL)	-	-	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	204 (SD = 26.4)	204 (SD = 43.2)	290.4 (SD = 96)		
CL (mL/h/kg)	0.21 (SD = 0.03)	0.25 (SD = 0.07)	0.39 (SD = 0.06)		
Vd (mL/kg)	21.4	34.7	59.1		
IVR (%)	-	-	-	-	-
F (%)	-	-	-	-	-
Additional Information: -					

[a] values are derived from calculation based on report data

表 2.6.5-4　カニクイザルに CSL312 を単回静脈内及び皮下投与したときの薬物動態試験

			Test Article: garadacimab		
			Location in CTD: 4.2.2.2		
			Study No. APQ0062		
Species	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3	M/3	M/3	M/3	M/3
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	[redacted] mM L-Histidine [redacted] mM L-Arginine Monohydrochloride [redacted] mM L-Proline [redacted]% w/v Polysorbate 80 pH[redacted] 0.9% Isotonic Saline	[redacted] mM L-Histidine [redacted] mM L-Arginine Monohydrochloride [redacted] mM L-Proline [redacted]% w/v Polysorbate 80 pH[redacted] 0.9% Isotonic Saline	[redacted] mM L-Histidine [redacted] mM L-Arginine Monohydrochloride [redacted] mM L-Proline [redacted]% w/v Polysorbate 80 pH[redacted]	[redacted] mM L-Histidine [redacted] mM L-Arginine Monohydrochloride [redacted] mM L-Proline [redacted]% w/v Polysorbate 80 pH[redacted]	[redacted] mM L-Histidine [redacted] mM L-Arginine Monohydrochloride [redacted] mM L-Proline [redacted]% w/v Polysorbate 80 pH[redacted]
Method of Administration:	IV (bolus)	IV (bolus)	IV (bolus)	SC	SC
Dose (mg/kg):	0.5	1	3	6	20
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum):	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	garadacimab	garadacimab	garadacimab	garadacimab	garadacimab
Assay:	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
Species	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey
Method of Administration:	IV (bolus)	IV (bolus)	IV (bolus)	SC	SC
Dose (mg/kg):	0.5	1	3	6	20
PK parameters:	Mean	Mean	Mean	Mean	Mean
C_{max} (µg/mL)	11.72	27.15	83.00	30.23	90.67
T_{max} (h)	1.83	0.25	0.25	74.67	96.00
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (h*µg/mL)	1023.43	4999.24	11056.77	14138.93	35137.59
AUC_{inf} (h*µg/mL)	-	5962.59	11418.32	14982.06	-
$AUC_{tlast\text{-}Inf}$ (%)	-[a]	14.68	3.22	5.62	-[a]
$t_{1/2}$ (h)	-	386.08	226.99	290.63	344.72
CL (mL/h/kg)	-	0.21	0.27	-	-

			Test Article: garadacimab		
			Location in CTD: 4.2.2.2		
			Study No. APQ0062		
Vz (L/kg)	-	0.10	0.09	-	-
IVR (%)	93.78	108.60	110.67	20.16	18.13
F (%)	-	-	-	66	-[b]
Additional Information: -					

[a] The extrapolated $AUC_{tlast\text{-}Inf}$ % is >20%. Therefore, the values were not included in the statistics.

[b] No bioavailability was calculated for group 5 (dose level: 20 mg/kg, SC), since the AUC from the last measurable concentration extrapolated to infinity ($AUC_{tlast\ Inf}$) % was > 20% for this group.

表 2.6.5-5　ウサギに 2 つの CSL312 製剤を皮下投与したときの局所刺激性及び生物学的同等性試験

			Test Article: garadacimab		
			Location in CTD: 4.2.3.6		
			Study No. 37761		
Species	Rabbit/ NZW	Rabbit/ NZW	Rabbit/ NZW	Rabbit/ NZW	-
Gender (M/F)/Number of animals:	M/3	F/3	M/3	F/3	-
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed	Fed	-
Vehicle/Formulation:	0.9% NaCl solution	0.9% NaCl solution	0.9% NaCl solution	0.9% NaCl solution	-
Method of Administration:	SC	SC	SC	SC	-
Dose (mg/kg):	20[a]	20[a]	20[b]	20[b]	-
Sample (eg, whole blood, plasma, serum):	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	-
Analyte:	garadacimab, batch no. [redacted]	garadacimab, batch no. [redacted]	garadacimab, batch no. [redacted]	garadacimab, batch no. [redacted]	-
Assay:	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	-
PK parameters:	Mean	Mean	Mean	Mean	-
C_{max} (µg/mL)	63.46 ± 9.8	76.49 ± 3.2	75.76 ± 6.3	80.17 ± 20.8	-
T_{max} (h)	40.0 ± 13.9	40.0 ± 13.9	40.0 ± 13.9	40.0 ± 13.9	-
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (h*µg/mL)	6839.72 ± 1212.2	9379.07 ± 566.9	9223.49 ± 6646.0	9405.28 ± 3031.39	-
$AUC_{0\text{-}Inf}$ (h*µg/mL)	10096.83 ± 1356.2	13619.11 ± 915.4	14537.81 ± 1930.6	15563.27 ± 7312.1	-
$t_{1/2}$ (h)	83.26 ± 47.79	91.88 ± 1.25	104.44 ± 14.40	106.60 ± 36.67	-
Additional Information: Maximum plasma concentrations of garadacimab were generally observed at 24 or 48 hours post dosing. C_{max} and AUC for both formulations were similar. The mean terminal plasma elimination half-life (t½) of garadacimab was comparable across all treatments. No noteworthy gender differences were noted for any pharmacokinetic parameter.					

[a] Group 1 = test item concentration 100 mg/mL; application volume 0.2 mL/kg b.w

[b] Group 2 = test item concentration 170 mg/mL; application volume 0.12 mL/kg b.w.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当する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

該当する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

該当する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

該当する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

該当する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

該当する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

該当する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

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

該当する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

該当する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

該当する試験は実施しなかった。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当する試験は実施しなかった。