目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1　まとめ 4
2.6.4.2　分析法 5
2.6.4.2.1　放射能濃度の測定法 5
2.6.4.2.2　アバシンカプタド　ペゴル濃度の測定法 5
2.6.4.3　吸収 6
2.6.4.3.1　単回投与 6
2.6.4.3.2　反復投与 9
2.6.4.4　分布 9
2.6.4.4.1　硝子体内投与後の組織分布 9
2.6.4.4.2　ヒト血漿蛋白結合 11
2.6.4.5　代謝 11
2.6.4.5.1　In Vitro 代謝 11
2.6.4.6　排泄 13
2.6.4.6.1　尿及び糞中排泄 13
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 14
2.6.4.7.1　CYP 阻害作用 14
2.6.4.7.2　CYP 誘導作用 15
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 15
2.6.4.9　考察及び結論 15
2.6.4.10　図表 16
2.6.4.11　参考文献 16

表

表 2.6.4- 1　ARC187 及びアバシンカプタド　ペゴルを雌マウスに 10 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ 7
表 2.6.4- 2　アバシンカプタド　ペゴル及び 17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴルを雄ラットに 10 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ 7
表 2.6.4- 3　雄ラットに 17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴルの 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの血液及び血漿中総放射能濃度並びに血液／血漿濃度比，及びア

バシンカプタド　ペゴルの 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度 8
表 2.6.4- 4　17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴル（10 mg/kg）をラットに単回静脈内投与したときの糞及び尿中放射能排泄 13
表 2.6.4- 5　アバシンカプタド　ペゴルのヒト CYP 酵素活性阻害作用 14

図

図 2.6.4- 1　アバシンカプタド　ペゴルの 3 mg／眼を雄ウサギ（DB）に単回硝子体内投与したときの平均アバシンカプタド　ペゴル濃度 10
図 2.6.4- 2　アバシンカプタド　ペゴルの 3 mg／眼を雄ウサギ（DB）に単回硝子体内投与したときの平均血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度 10
図 2.6.4- 3　アバシンカプタド　ペゴルと対照化合物ラベタロール及びベラパミルのヒト肝ミクロソーム中の安定性 12
図 2.6.4- 4　S9 補充の有無によるアバシンカプタド　ペゴルのヒト肝 S9 画分中代謝安定性 13
図 2.6.4- 5　17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴル（10 mg/kg）をラットに単回静脈内投与したときの各採取時間における尿中放射能回収率 14

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
AGP	α_1-acid glycoprotein：α_1-酸性糖蛋白
ARC1905	アバシンカプタド　ペゴルナトリウム
ARC187	アバシンカプタド　ペゴルナトリウムと異なる供給元の分岐 PEG が，同じオリゴヌクレオチドに結合した PEG 共役アプタマー
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to time infinity：投与後無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from the time of dosing up to the time of the last measurable concentration：投与後最終測定可能時点までの濃度－時間曲線下面積
CL	total clearance after intravenous dosing：静脈内投与後の全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration：最高濃度
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DB	Dutch-Belted
HPLC-UV	high performance liquid chromatography with ultraviolet detection：高速液体クロマトグラフィー―紫外線吸収
HRP	horseradish peroxidase：ホースラディッシュペルオキシダーゼ
HSA	human serum albumin：ヒト血清アルブミン
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
K_i	inhibition constant：阻害定数
K_d	dissociation constant：解離定数
LLOQ	lower limit of quantitation：定量下限
LSC	liquid scintillation counting：液体シンチレーションカウンター
NZW	New Zealand White
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
S9	9000 x *g* supernatant：9000 x *g* 上清画分
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life：消失半減期
TK	toxicokinetic：トキシコキネティクス
t_{last}	time of the last measurable concentration：最終測定可能時点
t_{max}	time of the maximum concentration：最高濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態での分布容積

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

アバシンカプタド　ペゴルナトリウム（ARC1905，以下，アバシンカプタド　ペゴル）の吸収，分布，代謝及び排泄の特徴を明らかにするために，放射性標識体及び非標識体を使用して，マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びカニクイザルにおいて一連の in vivo 試験並びに in vitro 試験を実施した。

アバシンカプタド　ペゴルは，修飾 RNA オリゴヌクレオチドを分岐 PEG に結合させたアプタマー複合体である。アバシンカプタド　ペゴルの濃度及び用量はすべて PEG を除いたオリゴヌクレオチドの質量として表記した。

分析法

生体試料中の放射能濃度は LSC 法で測定した。血漿，硝子体液，房水及び網膜中のアバシンカプタド　ペゴル濃度は，HPLC-UV 法若しくはハイブリダイゼーション法により測定した。

吸収

アバシンカプタド　ペゴルをマウス，ラット及びカニクイザルに静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は，それぞれ 2.23，4.5～25.7 及び 41.0～68.7 h であった。ウサギ（NZW）及びイヌに反復硝子体内投与したときのアバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度は低かったが，投与量に依存して増加した。ウサギ（NZW）では反復投与による血漿中濃度への影響は認められなかったが，イヌでは 1 回及び 3 回投与後の血漿中濃度に比べて 10 回投与後で顕著に高かった。両動物種ともに，アバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。

分布

ウサギ（DB）にアバシンカプタド　ペゴル（3 mg／眼）を硝子体内投与したとき，アバシンカプタド　ペゴルは少なくとも最終測定時間である投与後 30 日まで血漿，硝子体液，房水及び網膜で検出された。アバシンカプタド　ペゴル濃度は，房水や網膜よりも硝子体液で顕著に高く，投与されたアプタマーの大部分が長期間にわたって硝子体に滞留した。硝子体液における $t_{1/2}$ は約 4 日であり，投与後 30 日のアバシンカプタド　ペゴル濃度は 11.4 µg/mL であった。アバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度は，硝子体液，房水及び網膜中濃度と比較して顕著に低かった。アバシンカプタド　ペゴルは硝子体液から網膜を含む他の眼組織に移行した後，血漿中へ緩徐に排出されると考えられた。

潜在的光干渉を用いて，アバシンカプタド　ペゴルの HSA 及び AGP への結合を評価したところ，アバシンカプタド　ペゴルの HSA 及び AGP への弱い結合が確認された。蛍光干渉効果により明確な解釈は困難であったが，アバシンカプタド　ペゴルの血漿蛋白結合は最小限であると考えられた。

代謝

アバシンカプタド　ペゴルのラット，カニクイザル及びヒト血清（ヌクレアーゼを含む）における代謝は非常に遅かった。アバシンカプタド　ペゴルはヒト肝ミクロソームにおいてほとんど代謝されなかった。アバシンカプタド　ペゴルをヒト，カニクイザル及びラット肝 S9 とインキュベーションしたところ，ヒトにおける 24 h 後の残存率はインキュベーション開始後の S9 の追加補充の有無にかかわらず 48%であった。カニクイザル及びラットにおける 6 h 後の残存率は，S9 の追加補充の有無にかかわらず 0%であった。アバシンカプタド　ペゴルは S9 画分に存在する細胞ヌクレアーゼにより主に代謝されると推察された。

排泄

17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴル（10 mg/kg）をラットに単回静脈内投与したとき，放射能は主に尿中に排泄され，糞中では検出されなかったことから，アバシンカプタド　ペゴルの主排泄経路は尿中排泄と考えられた。

薬物動態学的薬物相互作用

アバシンカプタド　ペゴルの CYP に対する IC_{50} 値は約 4 µmol/L（CYP1A2 及び CYP2D6）又は 4 µmol/L 以上（CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4）であった。また，ヒト肝細胞を 1 日 1 回 3 日間 6 濃度（0.3 から 100 µmol/L）のアバシンカプタド　ペゴルで処理したところ，CYP1A2 に対しては 3 例中 2 例で，CYP2B6 及び CYP3A4 に対しては 3 例中 1 例で 2 倍以上の mRNA の上昇が認められた（最大誘導倍率: CYP1A2 2.32 倍，CYP2B6 2.07 倍，CYP3A4 2.15 倍）。2 倍以上の上昇が認められた最低濃度は，CYP1A2 では 1 µmol/L，CYP2B6 及び CYP3A4 では 3 µmol/L であった。硝子体内投与後の低い血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度を考慮すると，CYP 阻害及び誘導を介した薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　放射能濃度の測定法

ラットの血漿，血液，糞及び尿中の放射能濃度の測定には LSC を使用した。放射能の測定値は，^{33}P の崩壊率（半減期 = 25.4 日）を用いて補正した。

2.6.4.2.2　アバシンカプタド　ペゴル濃度の測定法

2.6.4.2.2.1　HPLC-UV 法

添付資料 4.2.2.1-1 (参)，4.2.2.1-2

ラット及びカニクイザル血漿中のアバシンカプタド　ペゴル濃度は，部分的にバリデートされた HPLC-UV 法（検量線範囲 0.82～410 µg/mL）により測定した（100598 及び 140460 試験）。

2.6.4.2.2.2　ハイブリダイゼーション—比色検出法

添付資料 4.2.2.1-3，4.2.2.1-4，4.2.2.1-5

ウサギ（DB）の血漿，硝子体液，房水及び網膜中のアバシンカプタド　ペゴル濃度は，バリデートされたハイブリダイゼーション—比色検出法により測定した（209N-0609 試験）。本測定法の LLOQ は約 2 ng/mL であった。本測定法では，ビオチン標識検出オリゴヌクレオチドにハイブリダイズしたアバシンカプタド　ペゴルをプレート上に固相化した捕捉オリゴヌクレオチドで捕捉し，HRP 標識ストレプトアビジンを用いた比色検出法により検出した。本測定法は，ウサギ（DB）の全てのマトリクス（血漿，硝子体液，房水，網膜ホモジネート）中のアバシンカプタド　ペゴルの定量において，マトリクスの影響を受けることなく，高感度かつ正確であり，再現性が確認された。

イヌ及びウサギ（NZW）血漿中のアバシンカプタド　ペゴル濃度も，バリデートされたハイブリダイゼーション—比色検出法を用いて測定した（259-0702 及び 259-0701 試験）。

2.6.4.2.2.3　ハイブリダイゼーション—電気化学発光検出法

添付資料 4.2.2.1-6，4.2.2.1-7

妊娠ラット及び妊娠ウサギにおける血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度は，バリデートされたハイブリダイゼーション—電気化学発光検出法により測定した（NEBA/MTL015 及び NEBA/MTL014 試験）。これらの測定法の LLOQ は約 4 ng/mL であった。これらの測定法は，電気化学発光検出を目的として Sulfo-TAG 標識ストレプトアビジンが使用されたことを除いて，上記の比色検出法と同様であった。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与

2.6.4.3.1.1　マウス

添付資料 4.2.2.2-1 (参)

ARC187 及びアバシンカプタド　ペゴルを単回静脈内投与したときの薬物動態及び生物学的同等性を，マウスを用いて評価した（C5-PK-001-05 試験）。ARC187 及びアバシンカプタド　ペゴルは，同じ修飾 RNA オリゴヌクレオチドを異なる供給元の分岐 PEG に結合させたアプタマー複合体である。

アバシンカプタド　ペゴルをマウスに単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは，ARC187 と類似しており，両アプタマー複合体間に大きな差は認められなかった（表 2.6.4- 1）。

表 2.6.4- 1　　ARC187 及びアバシンカプタド　ペゴルを雌マウスに 10 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameter	Unit	ARC187	Avacincaptad Pegol
C_{max}	µg/mL	210	260
$t_{1/2}$	h	2.68	2.23
AUC_{last}	µg·h/mL	880	913
AUC_{inf}	µg·h/mL	881	913
CL	mL/h/kg	11.35	10.95
V_{ss}	mL/kg	45.19	37.53

Values were estimated from the mean plasma concentration-time profiles.
Source: Study C5-PK-001-05

2.6.4.3.1.2　ラット

添付資料 4.2.2.2-2 (参), 4.2.3.1-1 (参)

アバシンカプタド　ペゴル及び 17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴルを単回静脈内投与したときの薬物動態を，ラットを用いて評価した（C5-PK-002-05 試験）。アバシンカプタド　ペゴル及び 17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴルを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4- 2 に，血液及び血漿中総放射能濃度，血液／血漿濃度比並びに血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度を表 2.6.4- 3 に示す。

血漿中のアバシンカプタド　ペゴル及び総放射能濃度は 1 相性の消失を示し，投与後 4 h までは同等であったが，72 h ではアバシンカプタド　ペゴル濃度は検出下限未満となり，総放射能濃度は 144 h まで検出された。最初の試料採取時点（0.5 h，t_{max}）での平均濃度は，それぞれ 239 µg/mL 及び 204 µg eq./mL と同程度であり，総放射能の AUC はアバシンカプタド　ペゴルの約 1.5 倍であった。アバシンカプタド　ペゴル及び 17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴル投与群の V_{ss} は，ラットの血液量（54 mL/kg）［Davies & Morris, 1993］とほぼ同程度から 2 倍未満であった。

表 2.6.4- 2　　アバシンカプタド　ペゴル及び 17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴルを雄ラットに 10 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameter	Unit	Mean (SD)	
		Avacincaptad Pegol	17-[^{33}P]-Avacincaptad Pegol
$t_{1/2}$	h	5.6 (0.28)	16.6 (3.63)
t_{max}	h	0.5 (0.00)	0.5 (0.00)
C_{max}	µg or µg eq./mL	239 (20.0)	204 (4.6)
t_{last}	h	48.0 (0.00)	120.7 (42.15)
AUC_{last}	µg or µg eq.·h/mL	1461 (134.5)	2143 (100.5)
AUC_{inf}	µg or µg eq.·h/mL	1464 (134.8)	2162 (105.4)
CL	mL/h/kg	6.9 (0.60)	4.6 (0.23)
V_{ss}	mL/kg	43 (2.4)	76 (7.9)

Values represent the mean of 3 animals.
eq.: equivalent.
Source: Study C5-PK-002-05

血漿と異なり，血液中総放射能濃度の消失は 2 相性であった。血液の平均総放射能濃度は投与後 24 h までは血漿よりも低かったが，血液／血漿濃度比は投与後 144 h で 19 まで増加した（表 2.6.4- 3）。

表 2.6.4- 3　　雄ラットに 17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴルの 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの血液及び血漿中総放射能濃度並びに血液／血漿濃度比，及びアバシンカプタド　ペゴルの 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度

Time (h)	17-[^{33}P]-avacincaptad pegol (µg eq./mL)		Blood to Plasma Ratio of 17-[^{33}P]-avacincaptad pegol	Avacincaptad Pegol (µg/mL)
	Plasma	Blood		Plasma
Pre-dose	0.00	0.00	0	0.000
0.5	204	101	0.50	239
1	153	90.0	0.59	202
2	153	44.8	0.29	158
4	104	45.1	0.44	101
8	76.1	39.4	0.52	55.2
12	45.9	30.8	0.67	33.4
24	21.2	19.0	0.90	4.82
48	6.66	17.9	2.7	0.348
72	2.64	13.0	4.9	ND
144	0.178	3.30	19	ND

Values represent the mean of 3 animals.
eq.: equivalent; ND: not detectable.
Source: Study C5-PK-002-05

アバシンカプタド　ペゴルをラットに単回静脈内投与したときの TK を評価した（KSH00038 試験）。アバシンカプタド　ペゴルの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は投与量に依存して増加したが，その増加は用量比を下回っていた。$t_{1/2}$ は 4.5～25.7 h であった。CL 及び V_{ss} は，それぞれ 8.5～15 mL/h/kg 及び 62～156 mL/kg であった。V_{ss} は，ラットの血液量（54 mL/kg）とほぼ同程度から 3 倍未満であった。TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。

2.6.4.3.1.3　カニクイザル

添付資料 4.2.3.1-2 (参)

アバシンカプタド　ペゴルをカニクイザルに単回静脈内投与したときの TK を評価した（KSH00033 試験）。アバシンカプタド　ペゴルの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は，用量の増加に比例して増加した。$t_{1/2}$ は 41.0～68.7 h であった。CL 及び V_{ss} は，それぞれ 3.1～8.0 mL/h/kg 及び 90～200 mL/kg であった。V_{ss} は，サルの血液量（約 73 mL/kg）［Davies & Morris, 1993］とほぼ同程度から 3 倍未満であった。TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。

2.6.4.3.2　反復投与

添付資料 4.2.3.2-1，4.2.3.2-2

アバシンカプタド　ペゴルをウサギ（NZW）及びイヌに反復硝子体内投与したときの TK を評価した（XGL00005 及び XGL00006 試験）。

ウサギ（NZW）及びイヌにアバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与したときの血漿中濃度は低かったが，用量依存的に増加した。血漿中濃度は，概して投与後 8～24 h で最大となった。両動物種ともに，アバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。ウサギでは反復投与による血漿中濃度への影響は認められなかったが，イヌでは 1 回及び 3 回投与後の血漿中濃度に比べて 10 回投与後で高く，t_{max} は早かった。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　硝子体内投与後の組織分布

添付資料 4.2.2.3-1

アバシンカプタド　ペゴルを硝子体内に投与したときの血漿，硝子体液，房水及び網膜組織における分布を，ウサギ（DB）を用いて評価した（C5-PK-001-07 試験）。

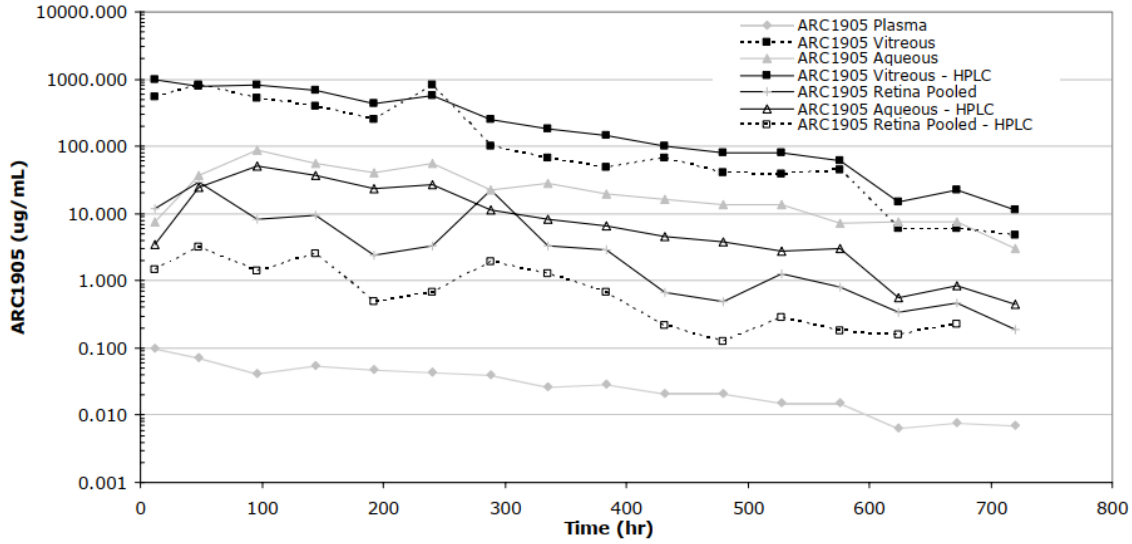
ウサギ（DB）の両眼にアバシンカプタド　ペゴル（3 mg／眼）を単回硝子体内投与したとき，アバシンカプタド　ペゴルの血漿，硝子体液，房水及び網膜からの消失は 1 相性であり，少なくとも最終測定時間である投与後 30 日まで各組織で検出された。

血漿における C_{max} 及び $t_{1/2}$ は，それぞれ 0.1 µg/mL 及び 181 h であった。血漿における長い $t_{1/2}$ は，アバシンカプタド　ペゴルの硝子体から全身循環への遅い移行時間を反映していると考えられた。CL は 233 mL/h/kg であった。

硝子体液における C_{max}，$t_{1/2}$，CL 及び V_{ss} は，それぞれ 1001 µg/mL，103 h，0.03 mL/h/kg 及び 4.55 mL/kg であった。房水における C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$ 及び CL は，それぞれ 50 µg/mL，96 h，94 h 及び 0.61 mL/h/kg であった。網膜における C_{max} 及び t_{max} は，それぞれ 2.44 µg/mL 及び 48 h であった。

アバシンカプタド　ペゴル濃度は，房水や網膜よりも硝子体液で顕著に高く，投与されたアプタマーの大部分が長期間に渡って硝子体に滞留した（図 2.6.4- 1）。硝子体における $t_{1/2}$ は約 4 日であり，投与後 30 日のアバシンカプタド　ペゴル濃度は 11.4 µg/mL（885 nmol/L）であった。アバシンカプタド　ペゴルは硝子体液から網膜を含む他の眼組織に移行したのち血漿中へ緩徐に排出されると考えられた（図 2.6.4- 1 及び図 2.6.4- 2）。

図 2.6.4- 1　　アバシンカプタド　ペゴルの 3 mg／眼を雄ウサギ（DB）に単回硝子体内投与したときの平均アバシンカプタド　ペゴル濃度

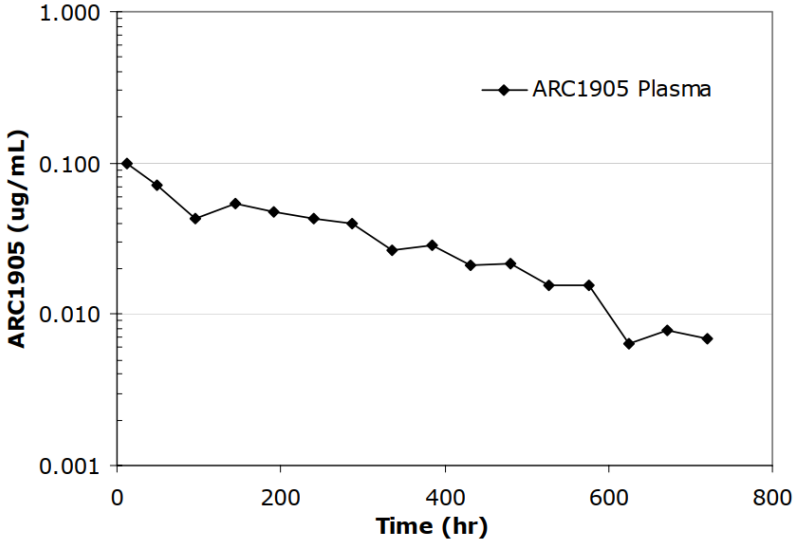


Each point represents the mean of 2 animals measured by colorimetric hybridization assay or HPLC using UV detection.

ARC1905: avacincaptad pegol; DB: Dutch-Belted; HPLC: high performance liquid chromatography; hr: hour; UV: ultra violet.

Source: Study C5-PK-001-07

図 2.6.4- 2　　アバシンカプタド　ペゴルの 3 mg／眼を雄ウサギ（DB）に単回硝子体内投与したときの平均血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度



Each point represents the mean of 2 animals.

ARC1905: avacincaptad pegol; DB: Dutch-Belted; hr: hour.

Source: Study C5-PK-001-07

2.6.4.4.2　ヒト血漿蛋白結合

添付資料 4.2.2.3-2 (参)，4.2.2.3-3 (参)

超遠心法を用いた結合実験により，アバシンカプタド　ペゴルとヒト血漿蛋白質との結合能を評価した（KSH00062 試験）。しかしながら，アバシンカプタド　ペゴルは超遠心分離後の溶液中に留まらず，沈殿した。したがって，超遠心法は評価方法として適切ではないと考えられた。

潜在的光干渉を用いた結合実験により，アバシンカプタド　ペゴルと HSA 及び AGP との結合能を評価した（KSH00061 試験）。蛍光プローブと内因性トリプトファン蛍光を使用して，アバシンカプタド　ペゴルと対照結合化合物の HSA 及び AGP への結合を判定した。アバシンカプタド　ペゴルと対照結合化合物において，蛍光測定値から IC_{50} 及び K_i を求め，これらの数値に基づいて，K_d，%蛋白結合及び蛍光干渉を計算した。その結果，アバシンカプタド　ペゴルは 15.6 µmol/L（201 µg/mL）以上の濃度において HSA 及び AGP への弱い結合が確認されたが，蛍光干渉効果により，データの明確な解釈が困難であった。一方，対照結合化合物である iophenoxate 及びクロルプロマジンでは，それぞれ HSA 及び AGP への強い結合が確認された。これらの結果から，アバシンカプタド　ペゴルの血漿蛋白質への結合は最小限であると考えられた。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　In Vitro 代謝

2.6.4.5.1.1　ラット，カニクイザル及びヒト血清中代謝安定性

添付資料 4.2.2.4-1 (参)

ラット，カニクイザル及びヒト血清中におけるアバシンカプタド　ペゴルの in vitro 代謝安定性を評価した（C5-MS-001-05 試験）。アバシンカプタド　ペゴル（1，10 及び 100 µmol/L）を，ラット，カニクイザル及びヒト血清中で，4°C，室温（約 24°C）又は 37°C でインキュベーションした。

推定代謝半減期は，ラット血清 37°C で 45 h（1 µmol/L）及び 133 h（100 µmol/L），サル血清 37°C で 105 h（10 µmol/L），ヒト血清 37°C で 72 h より長かった。

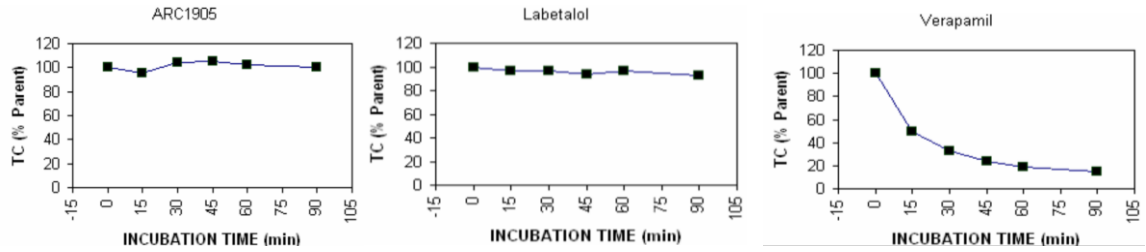
ラット，カニクイザル及びヒト血清中において，37°C で 24 h を超えてインキュベーションした際に，UV クロマトグラムにおいて，明らかな代謝あるいは分解物ピークが検出された。この代謝あるいは分解物ピークの未変化体ピークに対する面積比は，カニクイザルで，インキュベーション 24，48 及び 72 h において，それぞれ 9%，12%及び 14%であった。ラット及びヒトではそれぞれ 0%，6%及び 6%であった。

2.6.4.5.1.2　ヒト肝ミクロソーム中代謝安定性

添付資料 4.2.2.4-2 (参)

ヒト肝ミクロソームを用いてアバシンカプタド　ペゴルの代謝安定性を評価した（KSH00057 試験）。ヒト肝ミクロソームと 90 分までインキュベーションした際に，アバシンカプタド　ペゴルの減少は確認されなかった（図 2.6.4- 3）。対照化合物のベラパミル及びラベタロールの半減期は，それぞれ 27 分及び 90 分以上であり，想定通りの結果であった。上記結果と一致して，UV クロマトグラムにおいて，アバシンカプタド　ペゴルの代謝あるいは分解物ピークは検出されなかった。

図 2.6.4- 3　　アバシンカプタド　ペゴルと対照化合物ラベタロール及びベラパミルのヒト肝ミクロソーム中の安定性



ARC1905: avacincaptad pegol; TC: test compound.
Source: Study KSH00057

2.6.4.5.1.3　ヒト，カニクイザル及びラット肝 S9 画分中代謝安定性

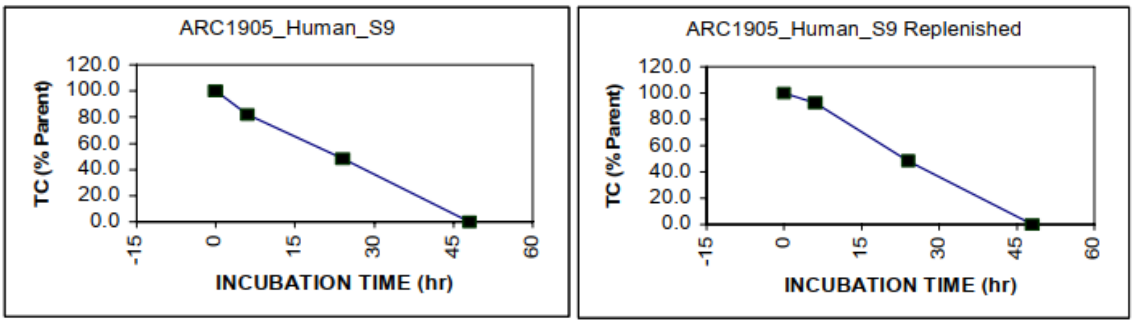
添付資料 4.2.2.4-3 (参)

ヒト，カニクイザル及びラット肝 S9 画分（9000 x *g* 上清画分）を用いて，アバシンカプタド ペゴルの代謝安定性を評価した（KSH00065 試験）。

ヒト肝 S9 では，S9 補充（インキュベーション開始後 2 及び 4 h に S9 を追加で添加）の有無にかかわらず，アバシンカプタド　ペゴルの残存率は 24 h で 48%であった（図 2.6.4- 4）。CYP 酵素などの特定の代謝酵素は，約 2 h 後に活性レベルが大幅に低下すると予想されるため，6，24 及び 48 h の時点（S9 補充なし）での残存率の低下から，これらの条件下でのアバシンカプタド ペゴルの変換に他の代謝酵素が関与している可能性が示唆された。ヒト肝 S9 で認められたアバシンカプタド　ペゴルの顕著な減少と一致して，6 及び 24 h インキュベーション後の試料の UV クロマトグラムには，複数のピーク（代謝物あるいは分解生成物など）が確認された。なお，これらのピークの化学構造は不明である。

カニクイザル及びラット肝 S9 では，6 及び 24 h のインキュベーション後にアバシンカプタド ペゴルはほとんど検出されず，複数のピークが検出された。これらのピークの多くは，ヒト肝 S9 で検出されたピークとほぼ同じ保持時間であった。

図 2.6.4- 4　　S9 補充の有無によるアバシンカプタド　ペゴルのヒト肝 S9 画分中代謝安定性



ARC1905: avacincaptad pegol; hr: hour; S9: 9000 x *g* supernatant.
Source: Study KSH00065

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　尿及び糞中排泄

添付資料 4.2.2.5-1 (参)

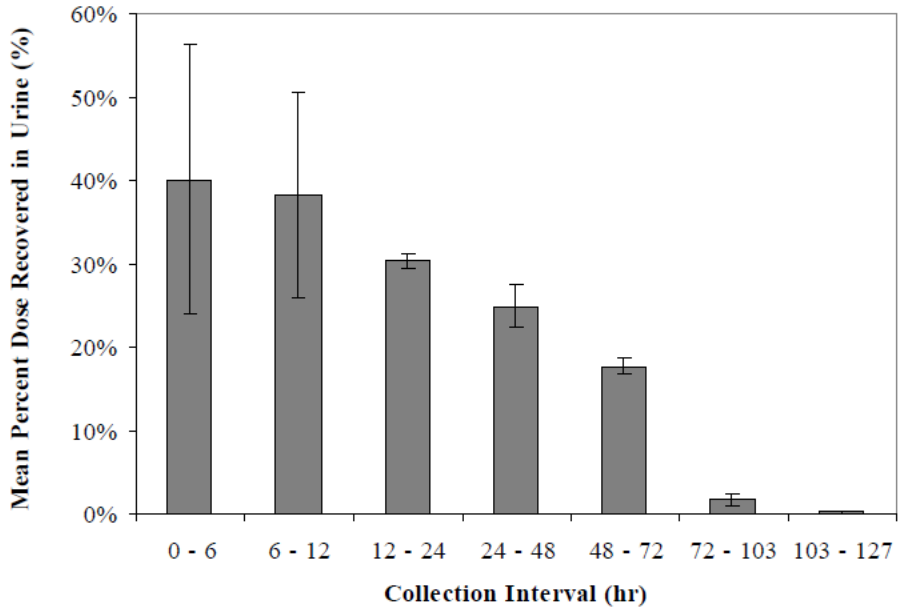
アバシンカプタド　ペゴルの排泄経路を，ラットを用いて評価した（C5-BD-002-05 試験）。雄ラットに 17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴル（10 mg/kg）を単回静脈内投与した後，尿及び糞中の放射能排泄量を測定した。投与された放射能の約 78%が投与後 12 h 以内に尿中に回収され，投与後 127 h までに完全に回収された。投与後 127 h までに尿中に回収された平均放射能は 153%であり（表 2.6.4- 4 及び図 2.6.4- 5），糞便及び屍体から放射能は検出されなかった。これらの結果から，アバシンカプタド　ペゴル由来放射能の主排泄経路は尿中排泄であることが示唆された。

表 2.6.4- 4　　17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴル（10 mg/kg）をラットに単回静脈内投与したときの糞及び尿中放射能排泄

Time (h)	Percentage of Administered Dose		
	Urine	Feces	Total
0-12	78%	0%	78%
0-127	153%	0%	153%

Values represent the mean of 3 animals.
Source: Study C5-BD-002-05

図 2.6.4- 5　　17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴル（10 mg/kg）をラットに単回静脈内投与したときの各採取時間における尿中放射能回収率



Each point represents the mean ± SD of 3 animals.
Source: Study C5-BD-002-05

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　CYP 阻害作用

添付資料 4.2.2.6-1 (参)

アバシンカプタド　ペゴルのヒト CYP 酵素活性に対する阻害作用を，ヒト組み換え CYP 酵素を用いて評価した（KSH00058 試験）。アバシンカプタド　ペゴルの添加濃度は 0.203 nmol/L から 4 µmol/L の 10 濃度とした。アバシンカプタド　ペゴルは 4 µmol/L で CYP2D6 と CYP1A2 を阻害し，それぞれ阻害率は 47%及び 46%であった（表 2.6.4- 5）。CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4 に対する IC_{50} 値はいずれも 4 µmol/L 超であった。

表 2.6.4- 5　　アバシンカプタド　ペゴルのヒト CYP 酵素活性阻害作用

CYP Isozyme	Substrate	IC_{50} (µmol/L) of Control Inhibitor	Avacincaptad Pegol Concentration at ~50% Inhibition
CYP1A2	Phenacetin	Fluvoxamine: 0.24 µmol/L	46% at 4 µmol/L
CYP2C9	Diclofenac	Sulfaphenazole: 1.6 µmol/L	>4 µmol/L
CYP2C19	Mephenytoin	Omeprazole: 3.1 µmol/L	>4 µmol/L
CYP2D6	Dextromethorphan	Quinidine: 0.037 µmol/L	47% at 4 µmol/L
CYP3A4	Midazolam	Ketoconazole: 0.53 µmol/L	>4 µmol/L
CYP3A4	Testosterone	Ketoconazole: 0.069 µmol/L	>4 µmol/L

CYP: cytochrome P450; IC_{50}: half maximal inhibitory concentration.
Source: Study KSH00058

2.6.4.7.2　CYP 誘導作用

添付資料 4.2.2.6-2

アバシンカプタド　ペゴルのヒト CYP mRNA に対する誘導作用を，3 例のドナー由来のヒト肝細胞を用いて評価した（3021-ME-0001 試験）。肝細胞を 1 日 1 回 3 日間 6 濃度（0.3 から 100 µmol/L）のアバシンカプタド　ペゴルで処理したところ，CYP1A2 に対しては 3 例中 2 例で，CYP2B6 及び CYP3A4 に対しては 3 例中 1 例で 2 倍以上の mRNA の上昇が認められた（最大誘導倍率: CYP1A2 2.32 倍，CYP2B6 2.07 倍，CYP3A4 2.15 倍）。2 倍以上の上昇が認められた最低濃度は，CYP1A2 では 1 µmol/L，CYP2B6 及び CYP3A4 では 3 µmol/L であった。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

アバシンカプタド　ペゴルに関するその他の薬物動態試験は実施されていない。

2.6.4.9　考察及び結論

ウサギにおいて硝子体内投与されたアバシンカプタド　ペゴル（3 mg／眼）は，主に硝子体内に局在した。アバシンカプタド　ペゴルの硝子体液中濃度の $t_{1/2}$ は約 4 日であり，投与後 30 日でも検出された（11.4 µg/mL）。硝子体における長い滞留性は，アプタマーの PEG 化に起因すると考えられた。房水中のアバシンカプタド　ペゴル濃度は硝子体液中よりもはるかに低く，投与後 96 h に最大となった。アバシンカプタド　ペゴルは投与後 30 日でも網膜で検出され，投与後 48 h に最大濃度（2.44 µg/mL）となった。アバシンカプタド　ペゴルの血漿中 C_{max} はわずか 0.1 µg/mL であり，硝子体内投与後の全身曝露は非常に低いことが示された。アバシンカプタド　ペゴルは硝子体から網膜を含む他の眼組織に移行したのち血漿へ緩徐に排出されると考えられた。以上の結果から，月 1 回以下の頻度の硝子体内投与により，眼内のアバシンカプタド　ペゴルの有効濃度の維持が十分である可能性が示唆された。

アバシンカプタド　ペゴルの血漿蛋白に対する結合については明確な情報は得られなかったが，アバシンカプタド　ペゴルの血漿蛋白に対する結合は最小限であると考えられた。

ラットに 17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴルを静脈内投与したときの血液／血漿濃度比は，投与後 24 h までは 1 以下であったのに対し，144 h には 19 まで増加した。アバシンカプタド　ペゴルの血球移行率は低い一方で，アバシンカプタド　ペゴルの代謝物は血球移行性が高い可能性が示唆された。

アバシンカプタド　ペゴルはヒト肝ミクロソーム中で代謝的に安定であったが，ヒト肝 S9 画分中では代謝され，代謝物あるいは分解物が生成することが確認された。これらの結果は，細胞質画分（S9 画分）に存在する細胞ヌクレアーゼにより代謝される一方で，ミクロソームに存在する CYP では代謝されないというオリゴヌクレオチドの一般的な特徴と一致するものであった［Migliorati et al, 2022; Shadid et al, 2021］。

ラットのマスバランス試験の結果から，静脈内投与後のアバシンカプタド　ペゴルの主排泄経路は尿中排泄であった。

アバシンカプタド　ペゴルの CYP に対する阻害及び誘導作用はわずかであり，硝子体内投与後の低い血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度を考慮すると，CYP 阻害及び誘導を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

以上をまとめると，アバシンカプタド　ペゴルをウサギに硝子体内投与したとき，アバシンカプタド　ペゴルの全身曝露は極めて低かった。また，アバシンカプタド　ペゴルは硝子体内に長期間滞留し，網膜を含む眼組織へ持続的に曝露されると考えられた。アバシンカプタド　ペゴルは，主に肝 S9 画分に存在する細胞ヌクレアーゼにより代謝されることが示唆された。アバシンカプタド　ペゴルは，ラットにおいて主に尿中に排泄されることが示唆された。

2.6.4.10 図表

図表は，各項の本文中の適切な場所に挿入した。

2.6.4.11 参考文献

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.

Migliorati JM, Liu S, Liu A, Gogate A, Nair S, Bahal R, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of US Food and Drug Administration–approved antisense oligonucleotide drugs. Drug Metab Dispos. 2022;50:888-97.

Shadid M, Badawi M, Abulrob A. Antisense oligonucleotides: absorption, distribution, metabolism, and excretion. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2021;17(11):1281-92.

目次

2.6.5　薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 4
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 5
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 6
2.6.5.6　薬物動態試験：蛋白結合 7
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 8
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 9
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In vivo 10
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In vitro 11
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 14
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 15
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 16
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄・胆汁中 17
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 阻害作用） 18
2.6.5.16　薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 誘導作用） 19
2.6.5.17　薬物動態試験：その他 20

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	CTD Number
Absorption					
Pharmacokinetics and bioequivalence of 2'-F anti-C5 aptamer ARC187 and avacincaptad pegol; single dose	Mouse	Intravenous	Archemix	C5-PK-001-05	4.2.2.2-1 (参)
Pharmacokinetics of avacincaptad pegol and 17-[^{33}P]-avacincaptad pegol; single dose	Rat	Intravenous	Archemix	C5-PK-002-05	4.2.2.2-2 (参)
Toxicokinetics of avacincaptad pegol; single dose	Rat	Intravenous	Charles River Laboratories	KSH00038	4.2.3.1-1 (参)
Toxicokinetics of avacincaptad pegol; single dose	Cynomolgus monkey	Intravenous	Charles River Laboratories	KSH00033	4.2.3.1-2 (参)
Toxicokinetics of avacincaptad pegol; repeated dose	Rabbit	Intravitreal	Charles River Laboratories	XGL00005	4.2.3.2-1
Toxicokinetics of avacincaptad pegol; repeated dose	Beagle dog	Intravitreal	Charles River Laboratories	XGL00006	4.2.3.2-2
Distribution					
Pharmacokinetics of avacincaptad pegol in plasma, vitreous humor, aqueous humor and retinal tissue	Rabbit	Intravitreal	Charles River Laboratories	C5-PK-001-07	4.2.2.3-1
Binding of avacincaptad pegol to plasma proteins	PBS and human plasma	In vitro	Charles River Laboratories	KSH00062	4.2.2.3-2 (参)
Binding of avacincaptad pegol to human serum albumin and α_1-acid glycoprotein	Isolated human plasma proteins	In vitro	Charles River Laboratories	KSH00061	4.2.2.3-3 (参)
Metabolism					
Stability of avacincaptad pegol in serum	Human, rat and cynomolgus monkey sera	In vitro	Archemix	C5-MS-001-05	4.2.2.4-1 (参)
Stability of avacincaptad pegol in liver microsomes	Human liver microsomes	In vitro	Charles River Laboratories	KSH00057	4.2.2.4-2 (参)
Stability of avacincaptad pegol in liver S9	Human, cynomolgus monkey and rat liver S9	In vitro	Charles River Laboratories	KSH00065	4.2.2.4-3 (参)
Excretion					
Elimination of 17-[^{33}P]-avacincaptad pegol-derived radioactivity in urine and feces	Rat	Intravenous	Archemix	C5-BD-002-05	4.2.2.5-1 (参)
Pharmacokinetic Drug Interactions					
Effect of avacincaptad pegol on human CYPs (CYP inhibition)	Recombinant human CYP isozymes	In vitro	Charles River Laboratories	KSH00058	4.2.2.6-1 (参)
Effect of avacincaptad pegol on human CYPs (CYP induction)	Human hepatocytes	In vitro	Sekisui Medical	3021-ME-0001	4.2.2.6-2

CYP: cytochrome P450; PBS: phosphate buffered saline; S9: 9000 x *g* supernatant (S9 fraction) from liver

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

Study Number	100598	140460	209N-0609	259-0702	259-0701	NEBA/MTL015	NEBA/MTL014
CTD Number	4.2.2.1-1 (参)	4.2.2.1-2	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4	4.2.2.1-5	4.2.2.1-6	4.2.2.1-7
Species	Sprague-Dawley Rat	Cynomolgus Monkey	Dutch-Belted Rabbit	Beagle Dog	New Zealand White Rabbit	Sprague-Dawley Rat	New Zealand White Rabbit
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma, vitreous humor, aqueous humor and retina	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Testing Facility	Charles River Laboratories	Charles River Laboratories	QPS	QPS	QPS	NorthEast BioAnalytical Laboratories	NorthEast BioAnalytical Laboratories
Assay Type	HPLC using UV detection	HPLC using UV detection	Colorimetric Hybridization	Colorimetric Hybridization	Colorimetric Hybridization	Electrochemiluminescent Hybridization	Electrochemiluminescent Hybridization
LLOQ (ng/mL)	820	820	2.419[a]	2.0	3.4	3.95	3.95
Qualification Range (ng/mL)	820 to 410000	820 to 410000	2.419 to 400[a]	2.0 to 120.0	3.4 to 120.0	3.95 to 250.00	3.95 to 250.00
Intra-assay Accuracy (RE)	-1.0% to 1.1%	-5.8% to 1.4%	1.4% to 16.3%[a]	-10.9% to 0.9%	-12.2% to 7.0%	-11.1% to 15.7%[b]	-16.1% to -4.0%[b]
Intra-assay Precision (CV)	1.1% to 1.5%	1.1% to 1.4%	2.1% to 8.1%[a]	5.6% to 9.7%	5.4% to 10.1%	3.2% to 21.3%[b]	2.4% to 6.4%[b]
Inter-assay Accuracy (RE)	NR[c]	NR[c]	2.4% to 10.0%[a]	-10.5% to -6.9%	-7.2% to -2.0%	-0.1%[b]	-8.9%[b]
Inter-assay Precision (CV)	NR[c]	NR[c]	3.7% to 7.2%[a]	4.5% to 9.5%	6.5% to 15.2%	13.2%[b]	6.7%[b]
Long Term Stability	121 days at -20°C	121 days at -20°C	NR	137 days at -80°C	145 days at -80°C	NR	NR

CV: coefficient of variation; HPLC: high performance liquid chromatography; LLOQ: lower limit of quantitation; NR: not reported; QPS: Quest Pharmaceutical Services; RE: relative error; UV: ultraviolet.

[a]: Values represent the data in plasma. Absolute value expressed for RE.

[b]: Values represent the data at the LLOQ.

[c]: Inter-assay accuracy and precision were evaluated in Study 140303.

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

被験物質：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

Study Number	C5-PK-001-05		C5-PK-002-05		
CTD Number	4.2.2.2-1 (参)		4.2.2.2-2 (参)		
Species/Strain	Mouse/CD-1		Rat/Sprague-Dawley		
Gender	Female		Male		
Feeding Condition	NR		NR		
Vehicle/Formulation	NR		Saline/Solution		
Method of Administration	Intravenous		Intravenous		
Number of Animals	3 per time point		3		
Dose (mg/kg)	10		10		
Administered Drug	ARC187	Avacincaptad pegol	Avacincaptad pegol	17-[^{33}P]-avacincaptad pegol	
Analyte	ARC187	Avacincaptad pegol	Avacincaptad pegol	Total radioactivity	
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Blood
Assay	HPLC		HPLC	LSC	
C_{max} (µg or µg eq./mL)	210	260	239	204	101
AUC_{last} (µg or µg eq.·h/mL)	880	913	1461	2143	NR
AUC_{inf} (µg or µg eq.·h/mL)	881	913	1464	2162	NR
$t_{1/2}$ (h)	2.68	2.23	5.6	16.6	NR
CL (mL/h/kg)	11.35	10.95	6.9	4.6	NR
V_{ss} (mL/kg)	45.19	37.53	43	76	NR
Additional Information	ARC187 and avacincaptad pegol have the same modified RNA oligonucleotide but are conjugated to different PEGs (ARC187: from Nektar Therapeutics; avacincaptad pegol: from NOF).		The blood to plasma ratio was < 1 up to 24 h post-dose and then increased up to 19 at 144 h post-dose.		

Pharmacokinetic parameters were estimated from the mean plasma concentration-time profiles in mice and represent the mean in rats.

eq.: equivalent; HPLC: high performance liquid chromatography; LSC: liquid scintillation counting; NR: not reported; PEG: polyethylene glycol.

Toxcokinetics in rats [Study KSH00038] and cynomongus monkeys [Study KSH00033] are presented in [Module 2.6.7 Toxicology Tabulated Summary].

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

ウサギ及びイヌに反復硝子体内投与したときのトキシコキネティックスは，それぞれ XGL00005 及び XGL00006 試験で評価した［2.6.7 毒性試験概要表］。

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

被験物質：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

Study Number	C5-PK-001-07						
CTD Number	4.2.2.3-1						
Species/Strain	Rabbit/Dutch-Belted						
Gender	Male						
Feeding Condition	Fed						
Administered Drug	Avacincaptad pegol						
Vehicle/Formulation	Saline/Solution						
Method of Administration	Intravitreal (both eyes/animal)						
Number of Animals	34						
Dose (mg/eye)	3						
Sampling Time	Predose, 12, 48, 96, 144, 192, 240, 288, 336, 384, 432, 480, 528, 576, 624, 672 and 720 h						
Analyte	Avacincaptad pegol						
Assay	**Hybridization**						
Tissues/Organs	**C_{max} (µg/mL)**	**t_{max} (h)**	**AUC_{last} (µg· h/mL)**	**AUC_{inf} (µg· h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**V_{ss} (mL/kg)**	**CL (mL/h/kg)**
Plasma	0.10	12.00	23.89	25.72	181.41	65849.64	233.29
Vitreous	829.77	240.00[a]	165787.02	166429.01	91.94	5.97	0.04
Aqueous	88.14	96.00	19114.56	20508.83	147.10	80.24	0.29
Retina Left	28.48	48.00	3753.66	3797.41	NC	NC	NC
Retina Right	38.51	48.00	5340.72	5359.32	NC	NC	NC
Retina Pooled	29.58	48.00	4305.42	4336.58	NC	NC	NC
Assay	**HPLC**						
Tissues/Organs	**C_{max} (µg/mL)**	**t_{max} (h)**	**AUC_{last} (µg· h/mL)**	**AUC_{inf} (µg· h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**V_{ss} (mL/kg)**	**CL (mL/h/kg)**
Vitreous	1000.95	12.00	228795.59	230483.03	102.62	4.55	0.03
Aqueous	50.26	96.00	9780.06	9839.41	93.50	118.97	0.61
Retina Left	1.70	48.00	406.50	459.88	NC	NC	NC
Retina Right	3.01	48.00	602.04	638.63	NC	NC	NC
Retina Pooled	2.44	48.00	577.14	622.15	NC	NC	NC
Additional Information: None.							

Pharmacokinetic parameters are estimated from the mean concentration-time profiles.

HPLC: high performance liquid chromatography; NC: not calculable.

[a]: t_{max} value is an outlier. C_{max} occurs at ~48 h post dose.

2.6.5.6　薬物動態試験：蛋白結合

被験物質：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

Study Number	KSH00062	KSH00061
CTD Number	4.2.2.3-2 (参)	4.2.2.3-3 (参)
Study System	In vitro	In vitro
Method	Binding of avacincaptad pegol to plasma proteins using ultracentrifugation	Binding of avacincaptad pegol to plasma proteins HSA and AGP using fluorescence probes
Species	PBS and human plasma	Human serum
Concentration Tested	10 µmol/L	0-125 µmol/L
% Bound	Not determined[a]	Not determined[b]

AGP: α_1-acid glycoprotein; HSA: human serum albumin; PBS: phosphate buffered saline.

[a]: Avacincaptad pegol did not remain in solution following ultracentrifugation but underwent sedimentation. It was concluded that the method was not appropriate.

[b]: No indication for significant binding to either HSA or AGP, but fluorescence interference effects prevent unambiguous interpretation of the data.

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In vivo

該当なし

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro

2.6.5.10.1 血清中代謝安定性

被験物質：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

Study Number	C5-MS-001-05									
CTD Number	4.2.2.4-1 (参)									
Type of Study	Stability of avacincaptad pegol (1, 10 and 100 µmol/L) incubated in rat, cynomolgus monkey and human serum at either 4, 24 or 37°C for 0, 0.5, 2, 4, 7, 24, 48 and 72 h.									
Study System	Rat, cynomolgus monkey and human serum									
Analyte	Avacincaptad pegol									
Assay	HPLC-UV									
	Mean Percent of Avacincaptad Pegol Remaining After Incubation									
Temperature	**37°C**								**24°C**	**4°C**
Time (h)	**0**	**0.5**	**2**	**4**	**7**	**24**	**48**	**72**	**72**	**72**
Test Article Conc.	**Rat**									
1 µmol/L	100	141	129	103	86	74	51	41	58	86
10 µmol/L	100	102	101	90	88	76	61	82	77	77
100 µmol/L	100	104	99	104	96	96	86	67	92	100
	Cynomolgus Monkey									
1 µmol/L	100	110	93	107	98	92	87	81	90	107
10 µmol/L	100	99	98	85	91	75	68	62	93	99
100 µmol/L	100	106	114	102	107	91	93	88	95	102
	Human									
1 µmol/L	100	104	122	95	120	95	100	90	82	106
10 µmol/L	100	84	75	92	60	86	121	83	101	96
100 µmol/L	100	133	100	191	142	172	97	121	104	100
Additional Information: The metabolic half-life of avacincaptad pegol at 37°C was 45 (1 µmol/L) and 133 h (100 µmol/L) in rat serum, about 105 h in monkey serum (10 µmol/L) and estimated to be >72 h in human serum. For other concentrations at 37°C and at other temperatures the metabolic half-life of avacincaptad pegol in rat, monkey and human sera was not calculable; except for 94 h (1 µmol/L) at 24°C in rat serum.										

HPLC-UV: high performance liquid chromatography with ultraviolet detection.

2.6.5.10.2 肝ミクロソーム中代謝安定性

被験物質：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

Study Number	KSH00057					
CTD Number	4.2.2.4-2 (参)					
Type of Study	Metabolic stability of avacincaptad pegol (5 μmol/L) in the presence of pooled human liver microsomes (0.5 mg/mL) after incubation at 37°C for 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1 and 1.5 h.					
Study System	Human liver microsomes					
Analyte	Avacincaptad pegol					
Assay	HPLC-UV					
Incubation Time (h)	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5
% Remaining	100	95	104	105	103	100
Additional Information: Avacincaptad pegol demonstrated a human microsomal half-life of >90 minutes. No metabolite peaks detected by HPLC-UV.						

HPLC-UV: high performance liquid chromatography with ultraviolet detection.

2.6.5.10.3 肝 S9 中代謝安定性

被験物質：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

Study Number	KSH00065			
CTD Number	4.2.2.4-3 (参)			
Type of Study:	Metabolic stability of avacincaptad pegol (5 µmol/L) incubated at 37°C without any addition, with single addition (1.0 mg/mL), and with multiple additions (3 mg/mL) (replenished), of pooled human liver S9 fractions (+cofactors) for 0, 6, 24 and 48 h.			
Study System	Human liver S9			
Analyte	Avacincaptad pegol			
Assay	HPLC-UV			
	% (NSD) Remaining			
Incubation Time (h)	0	6	24	48
Without Human S9	100.0 (4.2)	98.5 (1.2)	96.1 (0.4)	114.8 (11.5)
With Human S9	100.0 (4.2)	81.9 (4.9)	48.2 (9.2)	0.0 (0.0)
With Human S9 Replenished	100.0 (4.2)	92.7 (5.1)	48.4 (12.1)	0.0 (0.0)
Additional Information: For both cynomolgus monkey and rat S9, regardless of S9 replenishment, no remaining avacincaptad pegol was detected (0% remaining) at the 6 h timepoint.				

HPLC-UV: high performance liquid chromatography with ultraviolet detection; NSD: normalized standard deviation; S9: 9000 x *g* supernatant (S9 fraction) from liver.

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

アバシンカプタド　ペゴルの CYP 阻害作用については 2.6.5.15 薬物相互作用に記載した。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

被験物質：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

Study Number		C5-BD-002-05		
CTD Number		4.2.2.5-1 (参)		
Species/Strain		Rat/Sprague-Dawley		
Gender		Male		
Feeding Condition		NR		
Administered Drug		17-[^{33}P]-avacincaptad pegol		
Vehicle/Formulation		Saline/Solution		
Method of Administration		Intravenous		
Number of Animals		3		
Dose (mg/kg)		10		
Analyte		Total Radioactivity		
Assay		LSC		
Excretion Route		**Urine**	**Feces**	**Total**
Time	**0-12 h**	78%	0%	78%
	0-127 h	153%	0%	153%
Additional Information: Following a single intravenous administration of 17-[^{33}P]-avacincaptad pegol in rats, no detectable fraction of the administered dose remained in the rat carcasses at 127 h post-dose.				

Values represent the mean.

LSC: liquid scintillation counting; NR: not reported.

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄・胆汁中

該当なし

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 阻害作用）

被験物質：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

Study Number	KSH00058		
CTD Number	4.2.2.6-1 (参)		
Type of Study	Effect of avacincaptad pegol on humanCYPs		
Method	Effect of avacincaptad pegol (0.203 to 4000 nmol/L) on human CYPs using established substrates and inhibition control inhibitors.		
Study System	Recombinant human CYP isozymes (supersomes)		
Analyte	Probe metabolites		
Assay	LC-MS/MS		
CYP Isozyme	**Substrate**	**IC_{50} (µmol/L) of Control Inhibitor**	**Avacincaptad Pegol Concentration at ~50% Inhibition**
CYP1A2	Phenacetin	Fluvoxamine: 0.24 µmol/L	46% at 4 µmol/L
CYP2C9	Diclofenac	Sulfaphenazole: 1.6 µmol/L	>4 µmol/L
CYP2C19	Mephenytoin	Omeprazole: 3.1 µmol/L	>4 µmol/L
CYP2D6	Dextromethorphan	Quinidine: 0.037 µmol/L	47% at 4 µmol/L
CYP3A4	Midazolam	Ketoconazole: 0.53 µmol/L	>4 µmol/L
CYP3A4	Testosterone	Ketoconazole: 0.069 µmol/L	>4 µmol/L
Additional Information: None of the CYP data sets for avacincaptad pegol met the criteria for curve fitting but all of the data sets for the control compounds did. In the case of the CYP3A4 assay using the midazolam substrate, apparent negative inhibition (i.e., stimulation) was observed.			

CYP: cytochrome P450; IC_{50}: half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry

2.6.5.16 薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 誘導作用）

被験物質：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

Study number	3021-ME-0001							
CTD number	4.2.2.6-2							
Study system	In vitro							
Material	Cryopreserved human hepatocytes (three individuals)							
Test substance	Avacincaptad pegol							
Analyte	mRNA							
Assay	RT-PCR							
CYP isoform	**Test compounds**	**Concentration (μmol/L)**	**Fold change to the corresponding control**			**% to positive control group (%)**		
			HC7-33	**HC10-42**	**HC10-52**	**HC7-33**	**HC10-42**	**HC10-52**
CYP1A2	Avacincaptad pegol	0.3	1.02	1.52	1.17	0.0	0.5	0.2
		1	1.46	1.63	2.11	0.7	0.6	1.1
		3	1.40	1.74	2.32	0.6	0.7	1.4
		10	1.25	1.75	1.65	0.4	0.7	0.7
		30	1.17	2.03	1.75	0.3	0.9	0.8
		100	0.725	1.66	1.59	−0.4	0.6	0.6
	Omeprazole	50	67.9	114	97.8	100.0	100.0	100.0
CYP2B6	Avacincaptad pegol	0.3	0.980	1.32	1.39	−0.1	1.3	1.5
		1	1.37	1.41	1.79	2.8	1.7	3.1
		3	1.04	1.60	2.07	0.3	2.4	4.2
		10	1.08	1.35	1.51	0.6	1.4	2.0
		30	0.865	1.33	1.48	−1.0	1.3	1.9
		100	0.499	1.13	1.43	−3.7	0.5	1.7
	Phenobarbital	1000	14.4	25.8	26.5	100.0	100.0	100.0
CYP3A4	Avacincaptad pegol	0.3	0.879	1.16	1.38	−0.8	0.4	2.8
		1	1.46	1.25	1.80	3.1	0.7	5.8
		3	1.17	1.41	2.15	1.1	1.1	8.4
		10	1.07	0.967	1.62	0.5	−0.1	4.5
		30	0.893	0.960	1.69	−0.7	−0.1	5.0
		100	0.630	0.966	1.54	−2.5	−0.1	3.9
	Rifampicin	10	16.0	38.0	14.7	100.0	100.0	100.0

Omeprazole, phenobarbital and rifampicin were used as a positive control for CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4, respectively.

CYP: Cytochrome P450; RT-PCR: Reverse transcription-polymerase chain reaction.

2.6.5.17 薬物動態試験：その他

該当なし