2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 3
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.4 分布 9
2.6.4.5 代謝 9
2.6.4.6 排泄 9
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 9
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 10
2.6.4.9 考察及び結論 10
2.6.4.10 図表 10
2.6.4.11 参考文献 10

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
AUC	area under plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-t}：時間 0 から検出可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$：時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CL	total clearance：全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
DT	diphtheria toxin：ジフテリア毒素
ECL	electrochemiluminescence：電気化学発光
ECL-IA	electrochemiluminescence-immunoassay：電気化学発光免疫測定
IL-3	interleukin-3：インターロイキン-3
PK	pharmacokinetics：薬物動態
Vz	volume of distribution：分布容積

2.6.4.1 まとめ

カニクイザルを用いてタグラキソフスプの吸収（血漿中濃度推移）及び免疫原性を評価した。投与経路は臨床投与経路と同じ静脈内投与とした。試験では凍結溶液製剤を主に使用し、一部試験では凍結乾燥製剤は凍結溶液製剤との比較試験にのみ使用した。投与後の血漿中タグラキソフスプ濃度並びに血清中の抗薬物抗体（ADA）濃度は、バリデートした電気化学発光免疫測定（ECL-IA）法にて分析した。

なお、タグラキソフスプはジフテリア毒素（DT）とヒトインターロイキン-3（IL-3）の遺伝子組換え融合タンパク質であり、ICH S6 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」について、平成 24 年 3 月 23 日付 薬食審査発 0323 第 1 号）が適用されること等から、分布、代謝及び排泄に関する試験は実施しなかった。

（1） 吸収

カニクイザルにタグラキソフスプを反復投与した際、血漿中タグラキソフスプ濃度はサイクルを経るごとに減少した。タグラキソフスプの半減期はいずれのサイクルでも約 0.5 時間で顕著な変化はなかったが、全身クリアランス（CL）及び分布容積（Vz）はともに増加した。溶媒対照群では ADA は検出されなかったが、タグラキソフスプ投与群では一部個体で ADA が検出された。

（2） 分布

該当試験なし。

（3） 代謝

該当試験なし。

（4） 排泄

該当試験なし。

（5） 薬物動態学的薬物相互作用

該当試験なし。

（6） その他の薬物動態試験

凍結溶液製剤または凍結乾燥製剤をカニクイザルに単回投与した際、両製剤でタグラキソフスプの全身曝露量に顕著な差はなかった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 分析法の概観

カニクイザルを用いた 4 件の非臨床試験で血漿中のタグラキソフスプ濃度を測定し、タグラキソフスプの薬物動態（PK）を評価した。これらの試験においては、抗凝固剤として EDTA-カリウムを用いた。別途、ADA の存在を評価するために血清を採取した。

タグラキソフスプの毒性および PK を評価するために、ADA の存在を試験開始前にスクリーニングをすることにより、ADA 陰性が確認できたカニクイザルのみを試験に組み込んだ。また、試験期間中に ADA を測定することにより、免疫原性を評価した。

非臨床試験で用いた分析法を表 2.6.4.2.1-1 に示す。

表 2.6.4.2.1-1 血漿中タグラキソフスプ及び ADA 測定法バリデーション試験の一覧

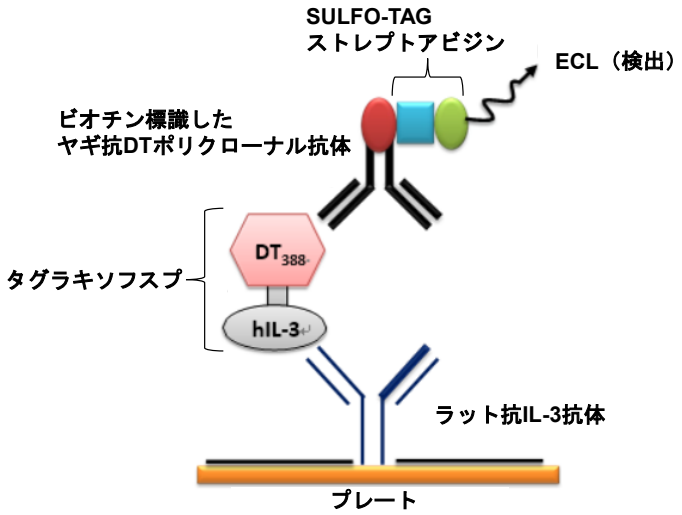
測定対象	測定法	マトリックス	定量範囲	試験番号	CTD 記載箇所
タグラキソフスプ	ECL-IA	カニクイザル血漿	1～100 ng/mL	11-144	4.2.2.1-1（評価資料）
抗タグラキソフスプ抗体	ECL-IA	カニクイザル血清	―	12-129	4.2.2.1-2（評価資料）

2.6.4.2.2 血漿中タグラキソフスプ分析法

非競合サンドイッチ酵素結合免疫吸着測定法を開発し、カニクイザルの血漿中タグラキソフスプ濃度の定量のためにバリデーション試験を実施した。なお、分析感度を最大化するため、電気化学発光（ECL）をタグラキソフスプ濃度の検出に用いた。また、定量下限は 1.0 ng/mL であった。

構築した電気化学発光免疫測定法の概略図を図 2.6.4.2.2-1 に示す。

ヒト IL-3 に対するラットモノクローナル抗体でコートしたプレート上にタグラキソフスプを捕捉した。捕捉したタグラキソフスプに DT に対するビオチン標識したヤギポリクローナル抗体を添加し複合体を形成させた後、複合体を SULFO-TAG ストレプトアビジンを用いて検出した。ECL-IA で分析する前に、緩衝液でカニクイザル血漿を 1 : 4（必要最小希釈率）に希釈した。血漿中タグラキソフスプ濃度が定量上限を超えた血漿サンプルは、検量線範囲に入るようにカニクイザルのブランク血漿で希釈し、更に緩衝液で 1 : 4 に希釈した。本測定法についてバリデーション試験を実施し、妥当性を確認した（2.6.5.2 項参照）。



hIL-3：ヒト IL-3

図 2.6.4.2.2-1 タグラキソフスプ測定に用いる非競合サンドイッチ ECL-IA 法

タグラキソフスプは DT_{388}（DT の Q388R 変異体）とヒト IL-3 の遺伝子融合タンパク質である。

2.6.4.2.3 血清中 ADA 分析法

ブリッジング ECL-IA 法を開発し、カニクイザル血清中の ADA の検出とその性質の判断のための測定法を構築した。

原理の概略は以下の通りである。

最初に、ビオチン標識及びルテニウム標識したタグラキソフスプを血清サンプルとインキュベートした。血清中に ADA が存在する場合、ADA-タグラキソフスプ複合体はストレプトアビジンでコートしたプレート上に捕捉され、ECL により ADA の検出と力価の定量が可能となる。

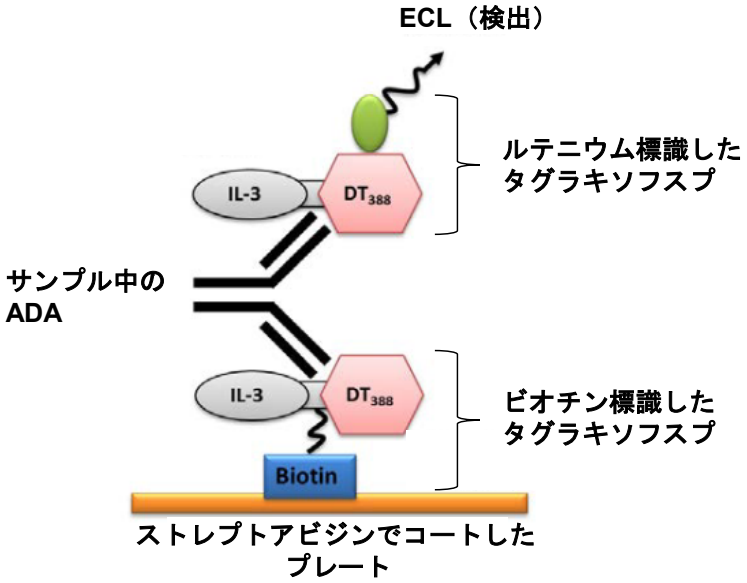


図 2.6.4.2.3-1 ADA 測定に用いるブリッジング ECL-IA 法

タグラキソフスプは DT_{388}（DT の Q388R 変異体）とヒト IL-3 の遺伝子融合タンパク質である。

図 2.6.4.2.3-2 に示すように、段階的な試験フローを用いて ADA の分析を実施した。

Tier 1 では、カニクイザル血清サンプルを用いた ECL-IA 法による測定結果が、算出したカットポイント以上であれば、ADA 陽性の可能性ありと分類した。

Tier 2a では確認カットポイント以上のタグラキソフスプによる阻害が示された場合に、そのサンプルが ADA 陽性であることが確認されたことと判断し、ADA 陽性と分類した。

Tier 2b では ADA 陽性サンプルについてドメイン選択性を検討した。等モル濃度の DT 又は IL-3 の添加によって生じる結合阻害によって、抗タグラキソフスプ抗体及び抗 IL-3 抗体のいずれかに分類した。

最後に、Tier 3 で ADA 陽性サンプルについて ADA の力価を測定した。

なお、本測定法についてバリデーション試験を実施し、妥当性を確認した（2.6.5.2 項参照）。

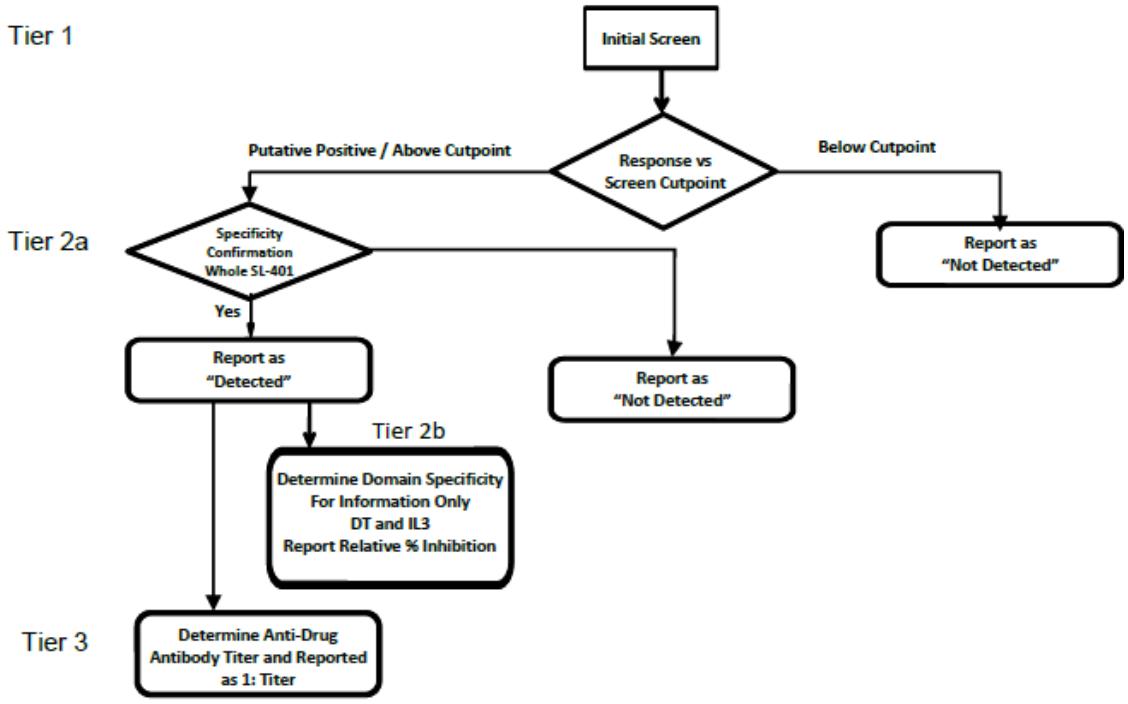


図 2.6.4.2.3-2　非臨床における免疫原性の段階的な試験フロー

DT：ジフテリア毒素、IL3：インターロイキン-3、SL-401：タグラキソフスプ

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　カニクイザルにおける 5 日間静脈内投与毒性試験での薬物動態（試験番号 2231-001、資料番号 4.2.3.2-1、参考資料）

雌雄カニクイザル（各 n=1）にタグラキソフスプを 40、60 及び 80 μg/kg/日で、5 日間反復投与したときの PK を評価した。投与は 1 日 1 回、5 分間かけて静脈内投与した。

初日と最終日の PK プロファイルに顕著な差は無く、性差も認められなかった。最高血漿中濃度（C_{max}）（平均値）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）（平均値）は、40～80 μg/kg/日の投与量の範囲で概ね投与量に比例して増加した。

2.6.4.3.2　カニクイザルにおける 5 日間静脈内投与毒性試験及び 3 週間回復性試験での薬物動態（試験番号 2231-002、資料番号 4.2.3.2-3、評価資料）

雌雄カニクイザルにタグラキソフスプを 30 μg/kg/日（各 n=3）及び 60 μg/kg/日（各 n=5）で、5 日間反復投与したときの PK を評価した。投与は 1 日 1 回、5 分間かけて静脈内投与した。

概ね投与量に比例した曝露量（C_{max}、$AUC_{0-\infty}$）の増加が認められた。PK プロファイルに顕著な性差は無かったが、投与 5 日目では投与 1 日目と比較してわずかに CL が低下し、半減期が延長した（表 2.6.4.3.2-1）。

表 2.6.4.3.2-1 雌雄カニクイザルにタグラキソフスプを投与した際の PK パラメータ

	30 μg/kg/日		60 μg/kg/日	
	投与1日目	投与5日目	投与1日目	投与5日目
C_{0min} (ng/mL)	731 ± 89.1	637 ± 65.6	1370 ± 138	1230 ± 180
C_{max} (ng/mL)	602 ± 67.4	566 ± 61.7	1170 ± 115	1110 ± 159
$AUC_{0-\infty}$ (μg·min/mL)	22.8 ± 4.26	26.7 ± 4.77	44.8 ± 6.60	65.3 ± 22.9
V_z (mL/kg)	49.6 ± 6.02	50.6 ± 7.15	50.1 ± 5.79	50.0 ± 9.29
CL (mL/min/kg)	1.35 ± 0.259	1.15 ± 0.198	1.37 ± 0.242	1.02 ± 0.339
$t_{1/2}$ (min)	26.0 ± 4.44	30.8 ± 3.20	25.7 ± 1.90	36.0 ± 7.93

各値は平均値 ± 標準偏差 (n=6～10、雌雄合算)

C_{0min}：投与 0 分後の血漿中濃度、$t_{1/2}$：消失半減期

［4.2.3.2-3 Appendix L Table1-4 を改変］

動物は投与前に ADA 陰性であることを確認した後、試験に組み入れた。回復群における ADA について、溶媒対照群では ADA が陰性であった。一方、60 μg/kg/日投与群の 4 例のうち生存した 3 例については、投与 14 及び 28 日目のいずれにおいても ADA 陽性であった。ADA 陽性試料の力価は 1/32～1/1024 であり、抗タグラキソフスプ抗体及び抗 IL-3 抗体のいずれも認められた（表 2.6.4.3.2-2）。

表 2.6.4.3.2-2 60 μg/kg/日投与の回復群における ADA 陽性結果の内訳

		Tier 3	Tier 2b	
			阻害率（%）	
性	測定時期	力価	DT	ヒトIL-3
雌	投与14日目	1/1024	13.4	1.3
	投与28日目	1/512	23.5	42.9
雄	投与14日目	1/64	94.2	14.4
	投与28日目	1/32	85.4	11.8
雄	投与14日目	1/256	15.3	33.3
	投与28日目	1/1024	7.7	75.9

測定時期は、投与開始日を起点（1 日目）としてカウント

［4.2.3.2-3 Appendix J Table 5 を改変］

2.6.4.3.3 カニクイザルにおける 3 ヵ月間静脈内投与毒性試験での薬物動態（試験番号 2231-007、資料番号 4.2.3.2-4、評価資料）

雌雄カニクイザル（各 n=3）にタグラキソフスプを 35 及び 45 μg/kg/日で反復投与した際の PK を評価した。投与は 1 日 1 回、5 分間かけて静脈内投与し、「5 日間連続投与＋21～22 日間休薬」を 1 サイクルとし、3 サイクル実施した。全てのサイクルにおける投与 1 日目と 5 日目の PK を評価した。また、投与 14、26、53 及び 68 日目における血清中 ADA を評価した。

35 μg/kg/日投与時の PK パラメータを表 2.6.4.3.3-1 に、45 μg/kg/日投与時の PK パラメータを表 2.6.4.3.3-2 に示す。ばらつきが大きく、雄は雌よりも曝露量が大きい傾向にあるものの、顕著な性差は認められなかった。45 μg/kg/日投与群では 35 μg/kg/日投与群に比べ、平均血漿中タグラキソフスプ濃度が高かった。また、投与量に関わらず、血漿中タグラキソフスプ濃度はサイクルを経るごとに減少し、サイクル 3 の投与 5 日目（試験 58 日目）には、1 例を除く全例で定量下限未満となった。タグラキソフスプの半減期はいずれのサイクルでも約 0.5 時間で顕著な変化はなかったが、CL および Vz はともに増加した。

ADA について、溶媒対照群では検出されなかったが、タグラキソフスプ投与群では 44 検体中 7 検体で検出された。

表 2.6.4.3.3-1 雌雄カニクイザルにタグラキソフスプ 35 μg/kg を静脈内投与した際の PK パラメータ

サイクル/測定日 [a]		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/min/kg)	V_Z (mL/kg)
サイクル 1/1 日目	N	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	543	NC	326	327	0.474	2.02	82.3
	中央値	528	0.17	344	345	0.463	1.70	67.9
	CV%	23.1	NC	31.6	31.5	11.3	46.6	45.5
サイクル 1/5 日目	N	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	309	NC	275	281	0.504	2.33	102
	中央値	329	0.58	314	322	0.510	1.82	81.5
	CV%	23.7	NC	31.3	31.4	3.23	42.6	43.4
サイクル 2/27 日目	N	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	252	NC	154	158	0.587	6.05	315
	中央値	204	0.17	104	106	0.659	5.56	178
	CV%	72.2	NC	78.6	79.3	29.0	66.4	84.9
サイクル 2/31 日目	N	2	2	2	1	1	1	1
	平均値	16.4	NC	18.3	28.9	0.606	20.2	1060
	中央値	16.4	0.58	18.3	28.9	0.606	20.2	1060
	CV%	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
サイクル 3/54 日目	N	3	3	3	2	2	2	2
	平均値	9.33	NC	3.47	3.40	0.343	176	5110
	中央値	6.58	0.17	3.29	3.40	0.343	176	5110
	CV%	66.1	NC	34.5	NC	NC	NC	NC

各パラメータは雌雄合算した値で示す

NC：Not calculated（算出せず）、$t_{1/2}$：消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

a：サイクル 1 の投与開始日を起点（1 日目）としてカウントした

［4.2.3.2-4 Appendix M Table7-1～7-5 を改変］

表 2.6.4.3.3-2 雌雄カニクイザルにタグラキソフスプ 45 μg/kg を投与した際の PK パラメータ

サイクル/測定日 [a]		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (mL/min/kg)	V_Z (mL/kg)
サイクル 1/	N	6	6	6	6	6	6	6
1 日目	平均値	665	NC	436	438	0.512	1.76	77.6
	中央値	666	0.17	459	460	0.521	1.63	74.0
	CV%	7.76	NC	16.9	16.9	6.33	17.9	17.5
サイクル 1/	N	6	6	6	6	6	6	6
5 日目	平均値	439	NC	386	395	0.482	1.91	79.3
	中央値	434	0.58	381	390	0.501	1.93	80.5
	CV%	5.91	NC	8.04	8.58	9.98	8.14	7.42
サイクル 2/	N	4	4	4	4	4	4	4
27 日目	平均値	451	NC	347	352	0.762	7.21	513
	中央値	431	0.17	323	330	0.831	5.29	380
	CV%	97.8	NC	96.7	96.2	20.0	106	109
サイクル 2/	N	3	3	3	1	1	1	1
31 日目	平均値	85.9	NC	96.9	283	0.537	2.65	123
	中央値	12.6	0.58	11.2	283	0.537	2.65	123
	CV%	157	NC	160	NC	NC	NC	NC
サイクル 3/	N	4	4	4	3	4	4	3
54 日目	平均値	12.7	NC	9.34	13.1	0.603	151	4790
	中央値	7.06	0.17	4.71	6.57	0.568	137	5840
	CV%	109	NC	123	98.7	21.8	76.5	54.2

各パラメータは雌雄合算した値で示す

NC：Not calculated（算出せず）、$t_{1/2}$：消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

a：サイクル 1 の投与開始日を起点（1 日目）としてカウントした

［4.2.3.2-4 Appendix M Table7-1～7-5 を改変］

2.6.4.4 分布

該当試験なし。

2.6.4.5 代謝

該当試験なし。

2.6.4.6 排泄

該当試験なし。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当試験なし。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 カニクイザルを用いた製剤比較試験（試験番号 2231-006、資料番号 4.2.2.7-1、参考資料）

雌性カニクイザルに凍結溶液製剤または凍結乾燥製剤のタグラキソフスプを静脈内投与した際の PK パラメータを比較した。雌性カニクイザル（各 n=8）にタグラキソフスプの凍結溶液製剤あるいは凍結乾燥製剤のいずれかを 30 µg/kg で 5 分かけて静脈内投与した後、48 時間後に他方の製剤を同様に投与した。製剤の投与順序は無作為に割り付け、クロスオーバーで実施した。

凍結溶液製剤及び凍結乾燥製剤投与時の C_{max}（平均値）はそれぞれ 440 及び 465 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$（平均値）は 269 及び 285 ng·hr/mL であり、両製剤でカニクイザルの全身曝露は類似していた（表 2.6.4.8.1-1）。

表 2.6.4.8.1-1 雌性カニクイザルにタグラキソフスプを投与した際の PK パラメータ

	凍結溶液製剤（30 µg/kg）	凍結乾燥製剤（30 µg/kg）
	単回投与（n=8）	単回投与（n=8）
C_{max} (ng/mL)	440 ± 99.9	465 ± 76.0
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	269 ± 74.7	285 ± 80.8

各値は平均値 ± 標準偏差 (n=8)

［4.2.2.7-1 Appendix A Table1,2 を改変］

2.6.4.9 考察及び結論

カニクイザルを用いてタグラキソフスプの PK（血漿中濃度推移）を評価した。投与経路は臨床投与経路と同じ静脈内投与とした。試験では凍結溶液製剤を主に使用し、一部の試験では凍結乾燥製剤を使用した。投与後の血漿中タグラキソフスプ濃度並びに血清中の ADA 濃度は、バリデートした ECL-IA 法にて分析した。

カニクイザルにタグラキソフスプを反復投与した際、血漿中タグラキソフスプ濃度はサイクルを経るごとに減少した。タグラキソフスプの半減期はいずれのサイクルでも約 0.5 時間で顕著な変化はなかったが、CL および Vz はともに増加した。溶媒対照群では ADA は検出されなかったが、タグラキソフスプ投与群では一部個体で ADA が検出された。

また、凍結溶液製剤または凍結乾燥製剤を単回投与した場合のカニクイザルのタグラキソフスプの全身曝露量に顕著な差はなかった。

本剤は ICH S6 ガイドラインが適用されること等から、組織分布、代謝及び排泄に関する検討を実施していない。

2.6.4.10 図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

該当なし。

2.6.5 薬物動態試験概要表

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 1
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 5
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 6
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 11
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 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：代謝：*In Vivo* 11
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 11
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 11
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄：胆汁中 11
2.6.5.14 薬物動態試験：その他 12
2.6.5.15 参考文献 13

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

一覧表

被験物質：tagraxofusp

試験の種類		試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
分析法 / バリデーション		血漿中薬物濃度 / ECL-IA		[redacted] [a]（米国）	11-144	4.2.2.1-1（評価資料）
		血清中抗薬物抗体 / ECL-IA		[redacted]（米国）	12-129	4.2.2.1-2（評価資料）
吸収	血漿中濃度（反復）	カニクイザル	静脈内	[redacted] [b]（米国）	2231-001	4.2.3.2-1（参考資料）
	血漿中濃度（反復）	カニクイザル	静脈内	[redacted] [b]（米国）	2231-002	4.2.3.2-3（評価資料）
	血漿中濃度（反復）	カニクイザル	静脈内	[redacted] [b]（米国）	2231-007	4.2.3.2-4（評価資料）
分布		該当試験なし				
代謝		該当試験なし				
排泄		該当試験なし				
薬物相互作用		該当試験なし				
その他の試験（製剤比較試験）		カニクイザル	静脈内	[redacted] [b]（米国）	2231-006	4.2.2.7-1（参考資料）

ECL-IA：電気化学発光免疫測定

a：現[redacted]（米国）

b：現[redacted]（米国）

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

バリデーション試験

被験物質：tagraxofusp

測定試料	測定対象	測定法	検量線範囲	バリデーション結果	試験番号	CTD 記載箇所
カニクイザル血漿	タグラキソフスプ	ECL-IA	1～100 ng/mL	直線性：真度±20%以内（定量下限及び定量上限は±25%以内）、精度 15%以下（定量下限及び定量上限は 20%以下）の基準内 真度及び精度： Total error：30%以下（定量下限及び定量上限は 40%以下）の基準内 分析単位内及び分析単位間変動：真度±20%以内（定量下限及び定量上限は±25%以内）、精度 20%以下（定量下限及び定量上限は 25%以下）の基準内 頑健性及び堅牢性：精度 30%以下［特定のプレートのロット（21C27A）を除く］の基準内（プレートの新ロットは事前評価を行う） 希釈直線性：5000 倍希釈、濃度 10,000 ng/mL まで可能 選択性：個体別マトリックスにおいてプールマトリックスとの差が±20%以内のサンプルが 80%以上の基準内 バッチサイズ：3 プレート 安定性：室温（20～25°C）又は冷蔵（2~8°C）24 時間、凍結（−85～−60°C）・融解（室温）4 回繰り返し、凍結（−85～−60°C）752 日間	11-144	4.2.2.1-1

バリデーション試験（続き）

測定試料	測定対象	測定法	検量線範囲	バリデーション結果	試験番号	CTD 記載箇所
カニクイザル血清	抗タグラキソフスプ抗体及び抗 IL-3 抗体	ECL-IA	定性的	選択性：個体別マトリックスでコントロールとの差が±30%以内のサンプルが 80%以上の基準を満たした バッチサイズ：3 プレート カットポイント及び normalization factor（NF）： NF は 3.11 とした。Floating cut point を採用し、カットポイントは各バッチの陰性対照のシグナル平均値を NF で補正したものとした 精度 分析単位内及び分析単位間変動：抗 DT 抗体を陽性対象としたとき精度 30%以下（floating cut point）の基準を満たした 阻害率（特異性カットポイント）：阻害率 80.7%をカットポイントとした 頑健性及び堅牢性：精度 25%以下の基準を満たした 溶血及び高脂肪血清の影響：コントロールとの差が±30%以内の基準を満たした 感度：抗 DT 抗体を陽性対象としたとき 21.8 ng/mL 抗 IL-3 抗体を陽性対象としたとき 4.0 ng/mL Drug tolerance：500 ng/mL のタグラキソフスプ共存下で 1:50 希釈（高濃度）の抗 DT 抗体を検出できる 242.6 ng/mL のタグラキソフスプ共存下で 250 ng/mL の抗 IL-3 抗体を検出できる 安定性：室温（15～30°C）又は冷蔵（2~8°C）24 時間、凍結（−85～−60°C）・融解（室温）8 回繰り返し、凍結（−85～−60°C）12 か月（抗 DT 抗体）／9 か月（抗 IL-3 抗体） ドメイン選択性：抗 DT 陽性対照は、DT 阻害に対し 61%の陽性対照がカットポイント（80.7%）以上の阻害率を示し、IL-3 阻害に対してカットポイント以上の阻害率を示したサンプルは無かった。 抗 IL-3 陽性対照は、IL-3 阻害に対し 89%がカットポイント（80.7%）以上の阻害率を示し、DT 阻害に対してカットポイント以上のタグラキソフスプ阻害率を示したサンプルは無かった。	12-129	4.2.2.1-2

DT：ジフテリア毒素、ECL-IA：電気化学発光免疫測定、IL-3：インターロイキン-3

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

該当試験なし。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 カニクイザルにおける 5 日間静脈内投与毒性試験

被験物質：tagraxofusp
CTD における記載箇所：4.2.3.2-1
試験番号：2231-001

動物種	カニクイザル											
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 1						雌 / 1					
摂餌条件	非絶食											
溶媒/投与形態	リン酸緩衝生理食塩液											
投与方法	5 分間かけて静脈内投与											
投与量（μg/kg/日）	40		60		80		40		60		80	
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿											
測定時点	投与前、投与終了後 1, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 分											
定量（対象）物質	タグラキソフスプ											
定量法	ECL-IA											
PK パラメータ	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
C_{max} (ng/mL)	666	621	1314	1080	1222	1270	626	517	1049	787	1217	1482
t_{max} (min)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AUC_{0-last} (ng·min/mL)	25920	20486	49104	47887	51631	47995	20214	21496	40642	36719	40748	42061
$AUC_{0-\infty}$ (ng·min/mL)	26917	21187	52012	53231	54623	53766	20736	23028	43459	40352	42739	64598
λ_z (1/min)	0.267	0.0292	0.0244	0.0193	0.0241	0.0236	0.0309	0.0227	0.0235	0.0198	0.0262	0.0235
$t_{1/2}$ (min)	25.9	23.7	28.4	36.0	28.8	29.4	22.4	30.6	29.5	34.9	26.5	29.5
CL (mL/min/kg)	1.49	1.89	1.15	1.13	1.46	1.49	1.93	1.74	1.38	1.49	1.87	1.24
Vz (mL/kg)	55.6	64.5	47.2	58.5	60.8	63.0	62.3	76.6	58.8	74.9	71.5	52.6
Vss (mL/kg)	56.3	64.5	47.5	58.8	60.7	62.3	62.2	77.1	59.3	74.9	71.8	52.8

AUC_{0-last} = area under the curve from the end of the infusion at time t=0 to the time of the last sample, $AUC_{0-\infty}$= area under the curve from time t=0 to infinity, CL = clearance, C_{max} = maximum observed concentration, ECL-IA = electrochemiluminescence immunoassay, λ_z = lambda Z or elimination rate constant, t_{max} = time of the maximum observed concentration, $t_{1/2}$ = terminal-elimination-phase half-life, Vss = volume of distribution (steady-state), Vz = volume of distribution (elimination phase)

2.6.5.4.2 カニクイザルにおける 5 日間静脈内投与毒性試験及び 3 週間回復性試験

被験物質：tagraxofusp
CTD における記載箇所：4.2.3.2-3
試験番号：2231-002

動物種	カニクイザル							
性別（雄/雌）/ 動物数	雄 / 3		雄 / 5		雌 / 3		雌 / 5	
摂餌条件	非絶食							
溶媒/投与形態	5%ブドウ糖液							
投与方法	5 分間かけて静脈内投与							
投与量（μg/kg/日）	30		60		30		60	
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿							
定量（対象）物質	タグラキソフスプ、抗タグラキソフスプ抗体							
測定時点	タグラキソフスプ： 投与前、投与終了後 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 分 抗タグラキソフスプ抗体： 試験前、Day 14、28							
定量法	電気化学発光免疫測定法							
PK パラメータ [a]	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
C_{0min} (ng/mL)	806 ± 41.6	628 ± 94.9	1360 ± 97.8	1270 ± 207	655 ± 31.6	645 ± 39.6	1390 ± 181	1190 ± 159
C_{max} (ng/mL)	655 ± 48.3	563 ± 90.7	1160 ± 114	1150 ± 177	550 ± 26.8	568 ± 35.7	1180 ± 129	1060 ± 144
t_{max} (min)	5.22 (5.13, 5.32)	5.22 (4.33, 5.23)	5.13 (4.28, 6.68)	4.87 (4.47, 5.38)	4.80 (4.47, 6.95)	4.78 (4.50, 5.13)	4.68 (4.43, 4.93)	5.12 (4.98, 5.58)
$AUC_{0–last}$ (ng·min/mL)	26100 ± 2460	28500 ± 6130	45600 ± 6860	68500 ± 25800	19300 ± 1980	24600 ± 2420	43800 ± 6910	59800 ± 18100
$AUC_{0-\infty}$(ng·min/mL)	26200 ± 2460	28700 ± 6190	45700 ± 6890	70000 ± 27700	19300 ± 1960	24700 ± 2490	43900 ± 6950	60500 ± 18800
λ_z (1/min)	0.0236 ± 0.000749	0.0212 ± 0.000576	0.0270 ± 0.00193	0.0191 ± 0.00391	0.0313 ± 0.00466	0.0242 ± 0.00298	0.0273 ± 0.00230	0.0209 ± 0.00402
$t_{1/2}$ (min)	29.4 ± 0.942	32.7 ± 0.877	25.7 ± 1.71	37.8 ± 9.37	22.5 ± 3.51	28.9 ± 3.78	25.6 ± 2.27	34.3 ± 6.77
CL (mL/min/kg)	1.15 ± 0.115	1.08 ± 0.261	1.34 ± 0.249	0.959 ± 0.340	1.56 ± 0.167	1.22 ± 0.121	1.40 ± 0.261	1.08 ± 0.367
Vz (mL/kg)	48.9 ± 6.46	50.6 ± 10.8	49.2 ± 5.33	49.0 ± 8.79	50.3 ± 6.88	50.6 ± 3.42	51.0 ± 6.71	51.0 ± 10.7
Vss (mL/kg)	42.6 ± 4.19	47.4 ± 8.15	43.5 ± 2.29	46.7 ± 6.82	45.2 ± 4.53	46.9 ± 4.60	44.1 ± 4.98	48.8 ± 7.85
抗タグラキソフスプ抗体 [b] 陽性例数	未測定		試験前：0/2 Day14：2/2 Day28：2/2		未測定		試験前：0/1 Day14：1/1 Day28：1/1	

AUC_{0-last} = area under the curve from the end of the infusion at time t=0 to the time of the last sample, $AUC_{0-\infty}$ = area under the curve from time t=0 to infinity, CL = clearance, C_{max} = maximum observed concentration, C_{0min} = estimated maximum plasma concentration at the end of the timed IV bolus dose, ECL-IA = electrochemiluminescence immunoassay, λ_z = lambda Z or elimination rate constant, t_{max} = time of the maximum observed concentration, $t_{1/2}$ = terminal-elimination-phase half-life, Vss = volume of distribution (steady-state), Vz = volume of distribution (elimination phase)

a：各値は平均値 ± 標準偏差、ただし、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）

b：回復群に割り当てられた個体（溶媒対照群及び 60 μg/kg 投与群の雌雄各 2 例）のうち生存した個体について実施。なお、溶媒対照群では検出されなかった。

2.6.5.4.3　カニクイザルにおける 3 ヵ月間静脈内投与毒性試験

被験物質：tagraxofusp
CTD における記載箇所：4.2.3.2-4
試験番号：2231-007

動物種		カニクイザル							
性別（雄/雌）/ 動物数		雄 / 3				雌 / 3			
摂餌条件		非絶食							
溶媒/投与形態		生理食塩液							
投与方法		5 分間かけて静脈内投与							
投与量（μg/kg）		35		45		35		45	
試料（全血、血漿、血清、その他）		血漿							
定量（対象）物質		タグラキソフスプ、抗タグラキソフスプ抗体							
測定時点		タグラキソフスプ： サイクル 1～3 の投与 1 日目：投与前、投与終了後 0.0833, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4 時間 サイクル 1,2 及び 3 の投与 5 日目：投与前、投与終了後 0.5, 1, 2, 3 時間(サイクル 1,2 及び 3 の投与 5 日目) 抗タグラキソフスプ抗体： 試験前、Day 14、26、53、68							
定量法		ECL-IA							
PK パラメータ [a]		1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
サイクル 1	C_{max} (ng/mL)	551 (6.99)	339 (5.92)	655 (5.26)	437 (8.06)	535 (36.4)	278 (36.3)	676 (10.6)	441 (4.72)
	t_{max} (hr)	0.17 (0.17, 0.17)	0.58 (0.58, 0.58)	0.17 (0.17, 0.17)	0.58 (0.58, 0.58)	0.17 (0.17, 0.17)	0.58 (0.58, 0.58)	0.17 (0.17, 0.17)	0.58 (0.58, 0.58)
	AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	401 (8.68)	321 (4.95)	486 (8.36)	401 (9.12)	250 (35.7)	230 (47.9)	387 (17.4)	372 (5.63)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	403 (8.66)	328 (4.72)	488 (8.46)	412 (9.34)	251 (35.7)	235 (48.0)	388 (17.4)	378 (6.02)
	$t_{1/2}$ (hr)	0.474 (5.22)	0.505 (4.58)	0.512 (3.75)	0.515 (2.41)	0.473 (17.1)	0.503 (2.21)	0.512 (9.27)	0.448 (10.5)
	CL (mL/min/kg)	1.46 (8.74)	1.78 (4.80)	1.55 (8.16)	1.83 (8.90)	2.59 (43.1)	2.87 (43.3)	1.97 (15.9)	1.99 (6.12)
	Vz (mL/kg)	59.7 (10.1)	77.9 (8.43)	68.3(6.46)	81.6 (7.07)	105 (42.0)	126 (44.4)	86.9 (15.5)	77.0 (7.94)

（続き）

PK パラメータ [a]		1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
サイクル 2	C_{max} (ng/mL)	282 (48.1)	16.4[b]	573 (78.5)	85.9 (157)	221 (112)	-	84.7[c]	-
	t_{max} (hr)	0.17 (0.17, 0.17)	0.58[b] (0.58, 0.58)	0.17 (0.17, 0.17)	0.58 (0.58, 0.58)	0.17 (0.17, 0.17)	-	0.17[c]	-
	AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	183 (74.8)	18.3[b]	436 (79.8)	96.9 (160)	125 (99.3)	-	79.0[c]	-
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	189 (76.2)	28.9[b]	442 (79.3)	283[c]	127 (98.5)	-	80.8[c]	-
	$t_{1/2}$ (hr)	0.458 (32.6)	0.606[c]	0.741(24.2)	0.537[c]	0.716 (2.65)	-	0.827[c]	-
	CL (mL/min/kg)	4.25 (55.4)	20.2[c]	6.52 (142)	2.65[c]	7.85 (63.8)	-	9.29[c]	-
	Vz (mL/kg)	148 (35.1)	1060[c]	463 (146)	123[c]	482 (63.2)	-	665[c]	-
サイクル 3	C_{max} (ng/mL)	10.7[b]	-	19.6[b]	-	6.58[c]	-	5.78[b]	-
	t_{max} (hr)	0.17[b] (0.17, 0.17)	-	0.17[b] (0.17, 0.17)	-	0.17[c]	-	0.17[b] (0.17, 0.17)	-
	AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	3.56[b]	-	15.1[b]	-	3.29[c]	-	3.54[b]	-
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	2.84[c]	-	16.3[b]	-	3.97[c]	-	6.57[c]	-
	$t_{1/2}$ (hr)	0.292[c]	-	0.638[b]	-	0.395[c]	-	0.568[b]	-
	CL (mL/min/kg)	206[c]	-	92.9[b]	-	147[c]	-	208[b]	-
	Vz (mL/kg)	5190[c]	-	4270[b]	-	5020[c]	-	5840[c]	-
抗タグラキソフスプ抗体 [d] 陽性例数		Day14：1/3[e] Day26：2/3[e] Day53：0/3 Day68：0/3		Day14：1/3[e] Day26：1/3[e] Day53：1/3 Day68：0/3		Day14：1/3 Day26：0/3 Day53：0/3 Day68：0/3		Day14：0/2 Day26：0/2 Day53：0/2 Day68：0/2	

AUC_{0-last} = area under the curve from the end of the infusion at time t=0 to the time of the last sample, $AUC_{0-\infty}$ = area under the curve from time t=0 to infinity, CL = clearance, C_{max} = maximum observed concentration, ECL-IA = electrochemiluminescence immunoassay, t_{max} = time of the maximum observed concentration, $t_{1/2}$ = terminal-elimination-phase half-life, Vz = volume of distribution (elimination phase)

サイクル 3 では、1 例を除く全例で血漿中のタグラキソフスプ濃度は定量下限未満となった

-：算出不可（欠測値であった、又は十分なサンプル数でなかったため）

a：各値は平均値（CV%）、但し、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）

b：n=2

c：n=1

d：溶媒対照群では検出されなかった

e：35 μg/kg/日投与群及び 45 μg/kg/日投与群のそれぞれ雄 1 例は Day14 かつ Day 26 に抗体陽性であった

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当試験なし。

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

該当試験なし。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当試験なし。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当試験なし。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当試験なし。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当試験なし。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当試験なし。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当試験なし。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当試験なし。

2.6.5.14 薬物動態試験：その他

2.6.5.14.1 カニクイザルを用いた製剤比較試験

被験物質：tagraxofusp
CTD における記載箇所：4.2.2.7-1
試験番号：2231-006

動物種	カニクイザル	
性別（雄/雌）/ 動物数	雌 / 8[a]	
摂餌条件	絶食（投与後 4 時間で摂餌）	
溶媒/投与形態	生理食塩液 / 凍結溶液製剤	生理食塩液 / 凍結乾燥製剤
投与方法	5 分間かけて静脈内投与	
投与量（μg/kg）	30	
試料（全血、血漿、血清、その他）	血漿	
定量（対象）物質	タグラキソフスプ	
測定時点	投与前、投与終了後 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4 時間	
定量法	ECL-IA	
PK パラメータ [b]		
C_{max} (ng/mL)	440 ± 99.9	465 ± 76.0
t_{max} (hr)	0.0830 (0.0830, 0.0830)	0.0830 (0.0830, 0.0830)
$AUC_{0–last}$ (ng·hr/mL)	268 ± 74.7	284 ± 80.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	269 ± 74.7	285 ± 80.8
λ_z (1/hr)	1.68 ± 0.222	1.67 ± 0.199
$t_{1/2}$ (hr)	0.418 ± 0.0534	0.421 ± 0.0508
CL (mL/hr/kg)	122 ± 44.9	113 ± 31.9
Vz (mL/kg)	72.7 ± 25.7	66.9 ± 13.0
Vss (mL/kg)	73.0 ± 23.2	66.9 ± 13.0

$AUC_{0–last}$ = area under the curve from the end of the infusion at time t=0 to the time of the last sample, $AUC_{0-\infty}$ = area under the curve from time t=0 to infinity, CL = clearance, C_{max} = maximum observed concentration, ECL-IA = electrochemiluminescence immunoassay, λ_z = lambda Z or elimination rate constant, t_{max} = time of the maximum observed concentration, $t_{1/2}$ = terminal-elimination-phase half-life, Vss = volume of distribution (steady-state), Vz = volume of distribution (elimination phase)

a：2 群（各群 n=4）のクロスオーバーで実施

b：各値は平均値 ± 標準偏差、ただし、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）

2.6.5.15 参考文献

該当なし。