シムジア皮下注 200mg シリンジ

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 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.3 吸収 14
2.6.4.4 分布 23
2.6.4.5 代謝 26
2.6.4.6 排泄 26
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 28
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 28
2.6.4.9 考察及び結論 31
2.6.4.10 図表 34
2.6.4.11 参考文献 34

略語及び名称一覧

略語（略称）	内容
AUC	濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	投与間隔（τ）当たりの AUC
AUC_{0-t}	最終測定時点までの AUC
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの AUC
BSA	ウシ血清アルブミン
C_{max}	最高濃度
C_{min}	トラフ濃度（定常状態時の最低濃度）
CL	クリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
cTN3 PF	PEG 化抗マウス TNFα Fab'（CDP870 の相同分子）
CV	変動係数
DMEM	Dulbecco's modified eagle medium
EASIA	Enzyme amplified sensitivity immunoassay
EDTA	エチレンジアミン 4 酢酸
ELISA	酵素結合免疫吸着法
Fab'	ヒンジ部を含む免疫グロブリンの抗原結合領域フラグメント（Fragment, antigen binding）
gHTNF40	CDP870 のヒト化 IgG 親分子
HRP	Horseradish peroxidase
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
IL-6	インターロイキン 6
KBq	キロベクレル
mHTNF40	CDP870 のマウス IgG 親分子
MRT	平均滞留時間
NMR	核磁気共鳴
PBS	リン酸緩衝化生理食塩液
PEG	ポリエチレングリコール
rhTNFα	遺伝子組換えヒト TNFα
SD	標準偏差
SDS-PAGE	SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
TK	トキシコキネティクス
TMB	3, 3', 5, 5'-tetramethylbenzidine
TNFα	腫瘍壊死因子アルファ
$t_{1/2}$	終末相半減期
$t_{1/2\alpha}$	分布相における半減期（コンパートメント法）
$t_{1/2\beta}$	消失相における半減期（コンパートメント法）
V_z	終末相における分布容積

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

(1)　薬物動態試験の概略

CDP870 はカニクイザルで交差反応性を有し、毒性試験でも使用していることから、主要な薬物動態試験はカニクイザルを用いて実施した。その他、CDP870 に対する交差反応性を有さないラットを用いた薬物動態試験も実施した。これらの試験の多くは CDP870 の開発の初期に実施された。

CDP870 の吸収については、カニクイザルを用いて単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの血漿中動態を検討した。また、単回静脈内投与又は反復皮下投与したときの血漿中動態をトキシコキネティクス (TK) 試験の成績から評価した。さらに、カニクイザルを用いた異なる製法の原薬から製剤化した CDP870（旧液剤及び 2 種類の凍結乾燥製剤）の薬物動態学的同等性/同質性に関する試験を行った。

分布については、ラットに ^{125}I-CDP870 を単回静脈内投与したときの放射能の分布を評価した。また、ラットを用いた CDP870 又は cTN3 PF［PEG 化抗マウス TNFα Fab’（CDP870 の相同分子）、ラット TNFα に対する交差反応性を有する］投与後の吸収、分布並びに乳汁及び胎児移行性に関する試験を実施した。

代謝については、CDP870 の Fab’フラグメントは通常の抗体たん白と同様に代謝され、PEG は代謝を受けずに尿中排泄されると考えられたことから、試験を実施しなかった。

排泄については、ラットに CDP870 を単回静脈内又は皮下投与したときの PEG 含有物質の尿中排泄について評価した。

その他の薬物動態試験として、カニクイザルを用いた薬物動態及び TK 試験における抗 CDP870 抗体の発現頻度に関する検討、カニクイザル抗 CDP870 抗体のエピトープマッピングを実施した。

薬物動態試験の一覧を概要表 2.6.5.1 に示した。

なお分析法については、1) 血漿中 CDP870、2) 血漿中抗 CDP870 抗体、3) 抗 CDP870 抗体の特性の確認（エピトープマッピング）、4) 抗 CDP870 抗体の TNFα 中和活性、及び 5) 尿中 PEG 含有物質に関する測定法バリデーションを実施した後、種々の非臨床及び臨床試験で使用した（分析法の詳細は、2.6.4.2）。また、試料中の CDP870、抗 CDP870 抗体及び PEG 含有物質の安定性についても確認した。

(2)　吸収

カニクイザルを用いて、^{125}I-CDP870（ヒト化抗ヒト TNFα Fab’フラグメントの 40 キロダルトン PEG 結合物）、^{125}I-gHTNF40 Fab’-PEG 25 キロダルトン（ヒト化抗ヒト TNFα Fab’フラグメントの 25 キロダルトン PEG 結合物）及び ^{125}I-gHTNF40（ヒト化抗ヒト TNFα IgG：CDP870 のヒト化 IgG 親分子）の 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態を検討した。^{125}I-CDP870 及び ^{125}I-gHTNF40 Fab’-PEG 25 キロダルトンの AUC は、^{125}I-gHTNF40 の AUC のそれぞれ 77.8 及び 29.6%であり、^{125}I-gHTNF40 に比べて分布相における血液中からの消失が速かった。^{125}I-CDP870、^{125}I-gHTNF40 Fab’-PEG 25 キロダルトン及び ^{125}I-gHTNF40 の消失相における半減期（$t_{1/2\beta}$）は、それぞれ 7.9、6.1 及び 6.1 日であり、ほぼ同様であった。このことから、ヒト化抗ヒト TNFα の Fab’フラ

グメントに 40 キロダルトンの PEG を結合した CDP870 では、25 キロダルトンの PEG を結合した化合物に比べて、AUC が高くなることが示された。

カニクイザルに CDP870 の 50、100 及び 400 mg/kg を単回静脈内投与（TK 試験）、又は 3 及び 31 mg/kg を単回皮下投与したとき、C_{max} 及び AUC は用量に比例した。両試験の血漿中濃度推移に性差はないと考えられた。単回皮下投与時の終末相半減期（$t_{1/2}$）は 7.5～9.4 日であった。

CDP870 の製法の異なる原薬を用いた製剤（旧液剤及び凍結乾燥製剤）の薬物動態学的同等性/同質性を確認するため、カニクイザルに単回皮下投与したときの薬物動態を比較した。各製剤の薬物動態パラメータに明らかな差は認められず、薬物動態が同等/同質であることが確認された。

カニクイザルに CDP870 の 50 及び 100 mg/kg を週 1 回、52 週間反復皮下投与（TK 試験）したとき、C_{max} 及び AUC に性差は認められず、約 42 日で定常状態に到達した。

カニクイザルに 13 及び 26 週間反復皮下投与した TK 試験（投与量 10 及び 100 mg/kg/週）及び上記の 52 週間反復皮下投与試験から得られたデータを併合し、一次吸収を含む 1-コンパートメントモデルによる薬物動態パラメータの解析を行った結果、10～100 mg/kg の用量範囲で、定常状態における AUC_τ（$\tau = 4$ 週間）及びトラフ濃度（C_{min}）はほぼ線形であることが確認された。また、カニクイザル試験の最高用量（100 mg/kg/週）及びヒトに 400 mg を投与したときの薬物動態データから算出したカニクイザルの曝露はヒトに比して、AUC_τ（$\tau = 4$ 週間）で 35 倍であった。

ラットに ^{125}I-gHTNF40 Fab'を投与したとき、^{125}I-gHTNF40（完全な IgG 分子）に比べて血中半減期が著しく短縮し、AUC も低下したが、gHTNF40 Fab'に 40 キロダルトンの PEG を結合させた ^{125}I-CDP870 では、血中半減期及び AUC が ^{125}I-gHTNF40 Fab'に比べて顕著に増加した。^{125}I-CDP870、^{125}I-gHTNF40 Fab'及び ^{125}I-gHTNF40 の $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ 45.8、22.7 及び 104 時間であり、^{125}I-gHTNF40 の AUC に対する ^{125}I-CDP870 及び ^{125}I-gHTNF40 Fab'の AUC の比率は、それぞれ 51 及び 3.7%であった。

ラットに CDP870 を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態は、雌雄で類似し、皮下投与で血漿中半減期のわずかな延長が認められた（10 mg/kg の静脈内及び皮下投与時の $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.2 及び 3.1 日）。

ラットに CDP870 の 1、10 又は 100 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中 PEG 含有物質の $t_{1/2}$ は用量に応じた延長を示し、1、10 及び 100 mg/kg でそれぞれ 4.5、6.6 及び 9.5 日であった。ELISA により測定した血漿中 CDP870 濃度の推移と比較すると、投与後 10 日以降においては、血漿中 CDP870 の消失に比して、血漿中 PEG 含有物質の消失は遅いことが確認された。

ラットに CDP870 を週 2 回、4 週間反復皮下投与したときの C_{max} 及び AUC は、投与 1 日目に比べて 26 日目で低い傾向が認められ、一部の動物では抗 CDP870 抗体の産生が認められた。

(3) 分布

ラットに ^{125}I-CDP870、^{125}I-gHTNF40 及び ^{125}I-gHTNF40 Fab'を単回静脈内投与したときの放射能の組織分布を比較した。^{125}I-CDP870 の分布は、^{125}I-gHTNF40 の分布と同様であり、組織中放射能量は血液で最も高く、次いで肺、腎臓、肝臓及び脾臓の順に高かった。^{125}I-CDP870 では、^{125}I-gHTNF40 に比べて投与 3 時間後の腎臓中の放射能量がわずかに高かったが、その他の組織における放射能量は同様であった。

ラットにCDP870の100 mg/kg又はcTN3 PF［PEG化抗マウスTNFα Fab'（CDP870の相同分子）、ラットTNFαに対する交差反応性を有する］の100 mg/kgを単回皮下投与したときのPEG含有物質の組織内濃度は、CDP870又はcTN3 PF投与群のいずれにおいても脾臓で最も高く、次いで血漿、肝臓、肺、腎臓が高かった。また、PEG含有物質の組織内半減期は、CDP870及びcTN3 PFでそれぞれ16.0～27.7及び9.4～26.8日で、各臓器で類似した。

妊娠ラットにcTN3 PFを投与したTK試験において、妊娠20日目の胎児血漿プール試料中にcTN3 PFが検出されたが、その濃度は母体における血漿中濃度の0.26%であった。また、授乳期のラットにcTN3 PFを投与したとき、乳汁中にcTN3 PFが検出されたが、その濃度は、母体における血漿中濃度の約10%であった。一方、出生児（授乳21日目）では、血漿中cTN3 PFは検出されなかった。

生物蛍光法を用い、CDP870の正常及びコラーゲン誘発性関節炎を発症したマウスにおける分布を調べたところ、関節炎を発症した後足の蛍光強度が正常と比較して3.8倍高かった。また、薬剤の組織分布について、CDP870とアダリムマブ、インフリキシマブを比較した結果、これら3薬剤はいずれも正常組織と比べ炎症組織により効果的に分布したが、関節炎組織への集積比（炎症：正常）はCDP870がアダリムマブ及びインフリキシマブと比べて有意に高かった。

（4） 代謝

CDP870のFab'フラグメントは、たん白分解反応を受けてアミノ酸となり、最終的に尿素として尿中に排泄されると考えられた。またPEGについては、ほとんど代謝を受けずに尿中排泄されることが知られており、ラットを用いたCDP870の排泄試験においても、尿中には40キロダルトンのPEGのみが検出された。PEGとFab'フラグメントとを結合するマレイミドリンカーは、Fab'フラグメント内のシステイン残基と結合してシステイン-コハク酸イミド複合体として存在する。システイン-コハク酸イミド複合体の代謝の詳細は明らかではないが、PEGと結合したまま排泄されるものと推測された。

（5） 排泄

ラットにCDP870の10及び100 mg/kgを単回静脈内投与したときの投与後28日までのPEG含有物質（CDP870に由来するPEGの複合体）の累積尿中排泄率はそれぞれ21.0及び10.9%であった。また、400 mg/kgを単回皮下投与したときの投与後84日までのPEG含有物質の累積尿中排泄率は65%であり、尿中PEG含有物質濃度の消失相を無限大時間まで外挿すると、その累積尿中排泄率は72～73%であった。なお、ラットにCDP870を単回静脈内投与したときの尿試料をSDS-PAGEにより分析した結果、40キロダルトンのPEGのみが検出され、CDP870の未変化体は検出されなかった。

(6) その他の薬物動態試験

薬物動態及びTK試験においてCDP870を投与したカニクイザルの138例中23例で血漿中に抗CDP870抗体が検出された。抗体陽性動物のうち、2例で血漿中CDP870のクリアランスが増加したことから、これらについては薬物動態の解析から除外した。その他、抗体陽性の1例を除き、抗CDP870抗体の産生による薬物動態への影響は認められなかった。

カニクイザルの抗CDP870抗体について、エピトープマッピングを実施した結果、この抗体はCDP870のイディオタイプに特異的であり、PEGを含む他の部位に対して特異的結合性を有さないと考えられた。また、抗CDP870抗体は、早期には主にIgMとして認められたが、その後はIgGがより多く出現した。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識体

(1) 被験物質及び定量法（4.2.2.2.1a、4.2.2.2.1b、4.2.2.3.1 及び参考 4.2.2.2.6、報告書番号 40000824、40000825、40000836 及び 40000881）

CDP870原薬をボルトン・ハンター試薬を用いて^{125}I標識した後、ゲルろ過法により遊離の^{125}Iを除去した。遊離の^{125}Iの除去はSDS-PAGE-オートラジオグラフィーで確認した。^{125}I-CDP870の比活性は1.11～26.3 kBq/μgであった。同様の方法で^{125}I-gHTNF40（CDP870のヒト化IgG親分子）、^{125}I-gHTNF40 Fab'及び^{125}I-gHTNF40 Fab'-PEG 25キロダルトンも調製した。比活性はそれぞれ1.11～19.6 kBq/μg、5.92～9.62 kBq/μg及び1.11 kBq/μgであった。

試料中放射能はガンマシンチレーションカウンターにより測定した。

2.6.4.2.2 非標識体

(1) 血漿中CDP870濃度測定法（4.2.2.1.1、4.2.2.1.2a、参考 4.2.2.1.3、4.2.2.1.4 及び 4.2.2.1.5、報告書番号 40001476、40001266、40001523、40001525 及び 40001537）

血漿中CDP870の定量は、サンドイッチELISAにより実施した。この方法はTNFαで捕捉したCDP870を、抗ヒトκ鎖抗体で検出するものである。

遺伝子組換えヒトTNFα (rhTNFα) でコーティングしたマイクロタイタープレートにあらかじめ100倍に希釈した血漿試料を添加した。次に、HRP標識ヤギ抗ヒトポリクローナルκ鎖抗体を試料中のCDP870に結合させた。この試料に、HRP基質 (TMB) を加え、450 nm（対照630 nm）の吸光度を測定した。

血漿中CDP870濃度測定法のバリデーション結果を表2.6.4.2-1に示した。

表 2.6.4.2-1　血漿中 CDP870 濃度測定法のバリデーション結果

動物種	試料	定量範囲 (μg/mL)	精度 (%CV)	真度 (%bias)	実施施設	記載箇所 (報告書番号)
カニクイザル	ヘパリンリチウム添加血漿	いずれの製法も 0.823～100	原薬の製法 3：2.70～6.88 原薬の製法 6：3.77～7.07 原薬の製法 7：4.08～5.82	原薬の製法 3：−16.0～6.16 原薬の製法 6：−17.6～6.55 原薬の製法 7：−11.3～5.28	[redacted]	4.2.2.1.1 (40001476)
ヒト ラット	血漿	0.41～33.3 a)	13～22	NC b)	UCB Celltech	4.2.2.1.2a (40001266)
ヒト	血漿	0.41～100 a)	11.4～13.5	−6.7～19.0	[redacted]	参考 4.2.2.1.3 (40001523)
ヒト	EDTA-カリウム添加血漿	0.412～100 a)	7.42～9.64	−3.0～11.0	[redacted]	4.2.2.1.4 (40001525)
ヒト	ヘパリンリチウム添加血漿	0.412～100 a)	6.10～10.8	−0.5～5.0	[redacted]	4.2.2.1.5 (40001537)

a) 100 倍希釈を考慮して 100 倍で表示

b) 算出せず

CDP870 の定量において試料希釈のロボット化（参考 4.2.2.1.6、報告書番号 40001087）についてのバリデーションも行った。さらに、標準物質及び試験間対照に 1%正常ヒト血漿（NHP）を使用した ELISA 法のバリデーションを実施した（参考 4.2.2.1.7、報告書番号 40001538）。

[redacted]研究施設と UCB Celltech 研究施設との施設間バリデーション（参考 4.2.2.1.8、報告書番号 40001524）、[redacted]研究施設と [redacted]研究施設との施設間バリデーション（参考 4.2.2.1.9、報告書番号 40001526）及び UCB Celltech 研究施設と [redacted]研究施設との施設間バリデーション（参考 4.2.2.1.10、報告書番号 40001473）を行い、両施設間での同等性を確認した。

血漿中 CDP870 濃度測定のためのもう一つのアッセイ法として、TNFα で捕捉した CDP870 を抗 PEG マウス抗体で検出する方法を開発した。UCB Celltech 社と [redacted]社による施設間バリデーションを実施し、CDP870-004 試験の臨床試料について、抗 PEG マウス抗体を用いた本アッセイ法と抗ヒトκ鎖抗体を用いた先のアッセイ法とで同様の結果が得られた（参考 4.2.2.1.11、報告書番号 40001517）。

(2)　抗CDP870 抗体濃度測定法（4.2.2.1.12、参考 4.2.2.1.13 及び 4.2.2.1.14、報告書番号 40001265、40001527 及び 40001529）

血漿中の抗 CDP870 抗体の定量は、ELISA により実施した。

CDP870 をコーティングしたマイクロタイタープレートに 10 倍希釈した血漿試料を添加した。次に、ビオチン化 CDP870 を添加して捕捉された抗 CDP870 抗体に結合させた。この試料に、ストレプトアビジン-HRP を添加した後、HRP 基質 (TMB) を加え、450 nm（対照 630 nm）の吸光度を測定した。結果は units/mL で表示した。精製したウサギ抗 CDP870 抗体を用いて検量線を作成し、定量値を得た。ウサギ標準品による抗 CDP870 抗体の 1 μg/mL に相当する量 1 units/mL と定義した。

血漿中抗CDP870濃度測定法のバリデーション結果を表2.6.4.2-2に示した。なお、資料4.2.2.1.12において当初定量下限値を0.3 units/mLとしたが、変動係数が許容範囲外であったため、後に定量下限値を0.6 units/mLに変更した。

表2.6.4.2-2　血漿中抗CDP870濃度測定法のバリデーション結果

動物種	試料	定量範囲 (units/mL)	精度 (%CV)	真度 (%bias)	実施施設	記載箇所 (報告書番号)
ヒト	血漿	0.6～10 a)	6.4～8.1	NC b)	UCB Celltech	4.2.2.1.12 (40001265)
ヒト ラット	血漿	ヒト、ラット： 0.63～20 a)	ヒト： 4.42～6.29 ラット： 7.05～15.1	ヒト： −4.0～11 ラット： −9.3～8.0	[redacted]	参考 4.2.2.1.13 (40001527)
ヒト	EDTA-カリウム添加血漿	0.63～20	4.32～25.2	−40.1～−13.9	[redacted]	4.2.2.1.14 (40001529)

a) 10倍希釈を考慮して10倍で表示

b) 算出せず

[redacted]研究施設とUCB Celltech研究施設との施設間バリデーションを行い、両施設での同等性を確認した（参考4.2.2.1.15、報告書番号40001528］。UCB Celltech研究施設と[redacted]研究施設との施設間バリデーションも行い、両施設間での同等性を確認した（参考4.2.2.1.16、報告書番号40001384］。

[redacted]研究施設でさらにバリデーションを実施し、同じアッセイ法を用いた単位/mL（検量線）による結果と抗体価（段階希釈）による結果を比較した（参考4.2.2.1.17、報告書番号40001485］。

非臨床薬物動態及びTK試験で使用した血漿中CDP870及び血漿中抗CDP870抗体測定法については、表2.6.4.2-3にまとめた。

表 2.6.4.2-3　非臨床薬物動態及びトキシコキネティクス試験で使用した血漿中 CDP870 及び血漿中抗 CDP870 抗体測定法

報告書番号	試験内容	分析法				
		CDP870				抗 CDP870 抗体 ELISA [d]
		総放射能	UCB Celltech 社 ELISA [a]	[redacted]社 ELISA [b]	[redacted]社 ELISA [c]	
40000824, 40000825	カニクイザルに ^{125}I-CDP870 を単回静脈内投与したときの吸収	○	○			○ [e]
40000998, 40001080	カニクイザルに CDP870 を単回皮下投与したときの吸収		○			○
40000836	ラットにおける ^{125}I-CDP870 の分布	○				
40000881	ラットに ^{125}I-CDP870 を単回静脈内投与したときの吸収	○				
40001360	ラットに CDP870 を単回静脈内投与又は皮下投与したときの吸収			○		
40001359	ラットに CDP870 を反復皮下投与したときの吸収			○		○
40001393	CDP870 の旧液剤及び凍結乾燥製剤の薬物動態学的同等性/同質性（カニクイザル）				○	
40000922, 40000966	カニクイザル単回静脈内投与毒性試験		○			○
40001074, 40001020	カニクイザル 28 日間反復静脈内投与毒性試験		○			○
40001545, 40001586, 40001077	カニクイザル 13 及び 26 週間反復皮下投与毒性試験		○			○
40000999, 40001081	ラット単回皮下投与局所刺激性試験 －旧液剤－		○			
RRLE06E1024	カニクイザル 52 週間反復皮下投与毒性試験		○			○
40000932, 40000934	ラット 5 日間反復静脈内投与毒性試験		○			

a) バリデーション報告書 40001266

b) バリデーション報告書 40001523（参考資料）

c) バリデーション報告書 40001476

d) バリデーション報告書 40001265

e) 分析法バリデーション未実施

(3) 抗CDP870抗体のエピトープマッピング（4.2.2.1.18、報告書番号40001445）

カニクイザル及びヒトにおける抗CDP870抗体の特性を確認するため、以下の方法によるエピトープマッピングを実施した。

CDP870でコーティングしたマイクロタイタープレートに、10倍希釈した試料を添加した。次に、ビオチン化CDP870及びPBS/1%BSA/0.1%Tween 20（対照試料）又はビオチン化CDP870及び各種競合分子（ビオチン化CDP870の100倍の濃度）の混合物を添加した。この試料にストレプトアビジン-HRPを加えてCDP870-ビオチン複合体に結合させた後、HRP基質(TMB)を添加し、450 nm（対照630 nm）の吸光度を測定した。

ウサギ高力価血清及び関節リウマチ患者におけるCDP870の第II相試験（CDP870-004試験）で得られた抗CDP870抗体陽性患者のプール血漿を用いてエピトープマッピングのバリデーションを実施した。競合分子としてPBS/1%BSA/0.1%Tween 20（対照試料）、CDP870及びmHTNF40（CDP870のマウスIgG親分子）を使用した。血漿中抗CDP870抗体のエピトープマッピングのバリデーション結果を表2.6.4.2-4に示した。

表2.6.4.2-4　血漿中抗CDP870抗体のエピトープマッピングのバリデーション結果

試料	被験物質（競合分子）	精度(%CV)	実施施設	記載箇所（報告書番号）
ウサギ高力価血清	対照試料 CDP870 mHTNF40	14.0 7.7 3.5	UCB Celltech	4.2.2.1.18 (40001445)
抗CDP870抗体陽性血漿	対照試料 CDP870 mHTNF40	5.0 3.0 6.4		

対照試料：PBS/1%BSA/0.1%Tween 20

本アッセイ法を[redacted]社に移管し、そこでCDP870-004試験で得られた試料の一部を分析した（参考4.2.2.1.19、報告書番号40001516）。

(4) 抗CDP870抗体の中和活性測定法（4.2.2.1.20、報告書番号40001530）

CDP870-004試験等の臨床試験において、抗CDP870抗体のCDP870に対する中和活性の測定を行った。

抗CDP870抗体のCDP870に対する中和活性は、HeLa細胞を用いたrhTNFαの誘発によるインターロイキン-6 (IL-6)産生を指標として測定した。

CDP870は、*in vitro*においてrhTNFα誘発によるHeLa細胞からのIL-6産生を阻害する。中和活性を有する抗CDP870抗体が被験試料（ヒト血漿又は血清）中に存在すると、本試験系においてこの中和抗体はCDP870と競合し、その結果、遊離のrhTNFαがHeLa細胞を活性化し、培養上清中にIL-6を産生させる。本試験系において、rhTNFαは、HeLa細胞からのIL-6産生の最大量の約80～95%を誘導する1 ng/mLの濃度を使用し、CDP870は、このIL-6産生の80～95%を阻害する25 ng/mLの濃度を使用した。また、中和活性を有する抗CDP870抗体の標準品として、高力価のウサ

ギ抗 CDP870 抗体を用いた。培養上清中の IL-6 濃度は、市販のキット［固相化 enzyme amplified sensitivity immunoassay（EASIA）法］を用いて測定した。

抗 CDP870 抗体の CDP870 に対する中和活性は、上記の *in vitro* 試験において、被験試料を添加したときに産生される IL-6 濃度と、rhTNFα/CDP870 のみの存在下で産生される IL-6 濃度の比を用いて評価した。算出された IL-6 の産生比が、CDP870 の投与前の血漿又は血清における IL-6 産生比の平均値＋2 標準偏差の値を超えたとき、中和活性陽性と判断した。各被験試料は 30、300 及び 3000 倍希釈して測定を行い、中和力価は陽性を示した最大希釈倍数で表示した。

抗CDP870 抗体の中和活性測定法のバリデーション結果（EASIA法によるIL-6 の測定及びIL-6 産生比を指標とした抗CDP870 抗体の測定）を表 2.6.4.2-5及び表 2.6.4.2-6に示した。

表 2.6.4.2-5　抗 CDP870 抗体の中和活性測定法のバリデーション結果：EASIA 法による IL-6 の測定

動物種	試料	定量範囲 (pg/mL)	精度 (%CV)	実施施設	記載箇所 (報告書番号)
ヒト	培養上清（rhTNFα 添加）	19～2350	36.4	[redacted]	4.2.2.1.20 (40001530)
	培養上清（rhTNFα/CDP870 添加）		31.6		
	培養上清（DMEM/3.3%EDTA-カリウム血漿添加）		38.4		
	EDTA-カリウム血漿		26.0～38.4		
	ヘパリンリチウム血漿		29.4～41.5		

表 2.6.4.2-6　抗 CDP870 抗体の中和活性測定法のバリデーション結果：IL-6 産生比を指標とした抗 CDP870 抗体の測定

動物種	試料	抗 CDP870 抗体の定量範囲 a) (μg/mL)	IL-6 産生比の平均値（許容範囲）	IL-6 産生比の精度 (%CV)	実施施設	記載箇所 (報告書番号)
ヒト	EDTA-カリウム血漿	1～40	1.2～6.4 (0.5～9.0)	12.0～21.1	[redacted]	4.2.2.1.20 (40001530)
	ヘパリンリチウム血漿		1.5～5.9 (1.2～8.7)	5.0～15.9		

a) 高力価の抗 CDP870 抗体を含むウサギ血清における定量範囲を示す。

(5)　NMR法によるPEG含有物質の測定法（4.2.2.1.21、報告書番号 40001587）

CDP870 に由来する PEG 含有物質濃度の測定を ^{1}H-NMR 法により実施した。

測定試料は遠心分離後、精製水で希釈し、分画分子量 30 キロダルトンのフィルターを用いて限外ろ過した。次いで、限外ろ過膜を重水で洗浄し、回収した洗浄液に内部標準物質を添加後、NMR にて測定を行った。尿中 PEG 含有物質濃度は、既知の濃度の PEG を添加したラット尿標準品の検量線から算出した。なお、本分析法による PEG 含有物質濃度は CDP870 及び CDP870 由来の遊離の PEG も含まれる。

ラット尿を用いたバリデーション結果を表 2.6.4.2-7に示した。本測定法は、ラットにCDP870 を皮下投与したときのPEG含有物質の尿中排泄（2.6.4.6.2）において使用した。なお、本バリデーシ

ョンの実施前に行った各種試料中のPEG含有物質の測定（2.6.4.6.1、2.6.4.3.8及び2.6.4.4.2）についても、限外ろ過による前処理を除き、同様の方法で調整した試料を用いて測定を行った。

表 2.6.4.2-7　ラット尿を用いた PEG 含有物質濃度測定法のバリデーション結果

動物種	試料	定量範囲 (μM)	精度 (%CV)	真度 (%bias)	実施施設	記載箇所（報告書番号）
ラット	尿	0.05～2.5	4.3～11.5	−8.2～2.9	UCB Celltech	4.2.2.1.21 (40001587)

2.6.4.2.3　**試料中の安定性**［4.2.2.1.1、4.2.2.1.2b、4.2.2.1.5、4.2.2.1.12、4.2.2.1.14、4.2.2.1.21、4.2.2.1.22 及び 4.2.2.1.23、報告書番号 40001476、40001266 (Stability)、40001537、40001265、40001529、40001587、40001536 及び 40001215］

試料中の CDP870、抗 CDP870 抗体及び PEG 含有物質の安定性について、種々の温度で短期間又は長期間保存した場合、並びに凍結/融解サイクルを繰り返した場合の影響を検討した。

CDP870 は、ヘパリンリチウム添加ヒト血漿及び EDTA 添加ヒト血漿において、−20 及び−70°C で 2 年間［報告書番号 40001266 (Stability)］、ヘパリンリチウム添加ヒト全血及びヒト血漿において、37°C、室温及び 2～8°C で 48 時間（報告書番号 40001215）、EDTA カリウム添加ヒト血漿において、−60～−90°C で 12 ヵ月間、−10～−30°C で 6 ヵ月間、2～8°C で 1 ヵ月間、室温で 4 時間～1 日間（報告書番号 40001536）安定であった。また、ヘパリンリチウム添加カニクイザル血漿において、室温で 4 時間安定であった（報告書番号 40001476）。ヒト及びカニクイザル血漿中の CDP870 は、3～15 回の凍結融解の繰り返し後も安定であった（報告書番号 40001536 及び 40001537）。

抗 CDP870 抗体は、ヘパリンリチウム添加ヒト全血及びヒト血漿において、37°C、室温及び 2～8°C で 48 時間安定であり（報告書番号 40001215）、3～5 回までの凍結/融解の繰り返し後も安定であった（報告書番号 40001265）。また、EDTA カリウム添加ヒト血漿（−60～−90°C 保存試料）において、溶解後、室温で 24 時間安定であり、3 回までの凍結/融解の繰り返し後も安定であった（報告書番号 40001529）。

ラット尿中の PEG 含有物質は、−70°C で 39 日間安定であり、2 回までの凍結/融解の繰り返し後も安定であり、前処理後試料は室温で 5 日間安定であった（報告書番号 40001587）。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 カニクイザルに ^{125}I-CDP870 を単回静脈内投与したときの吸収（4.2.2.2.1a及び 4.2.2.2.1b、報告書番号 40000824 及び 40000825）

カニクイザル（各群雄 2 例）に ^{125}I-CDP870、^{125}I-gHTNF40（CDP870 のヒト化 IgG 親分子）又は ^{125}I-gHTNF40 Fab'-PEG 25 キロダルトン（gHTNF40 Fab'フラグメントの 25 キロダルトン PEG 結合物）の 1 mg/kg を単回静脈内投与した。

各投与動物の全血中放射能濃度の推移を図 2.6.4.3-1に、ELISAにより測定した各被験物質の血漿中濃度の推移を図 2.6.4.3-2に示した。また、全血中放射能濃度から算出した薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3-1 に示した。

いずれの被験物質も投与後二相性の消失を示した。^{125}I-gHTNF40 は、投与後 1 日間の分布相（$t_{1/2\alpha}$は 0.2 日）の後、投与後 10 日まで、6.1 日の $t_{1/2\beta}$で消失した。しかし、10 日後以降は抗体産生がみられたため、全血中濃度は急速に低下した。

gHTNF40 Fab'フラグメントに 40 キロダルトンの PEG を結合させた ^{125}I-CDP870 及び 25 キロダルトンの PEG を結合させた ^{125}I-gHTNF40 Fab'-PEG 25 キロダルトンでは、3 又は 4 日間の分布相（$t_{1/2\alpha}$はそれぞれ 0.5 及び 0.6 日）に続き、それぞれ 7.9 及び 6.1 日の $t_{1/2\beta}$で消失した。これらの物質に対する抗イディオタイプ抗体の産生はみられなかった。このことから、PEG 化した Fab'フラグメントは、完全な IgG 分子に比べて分布相の時間が長いものの、消失相の半減期は同程度であることが示された。

^{125}I-gHTNF40 の $AUC_{0-\infty}$（投与後 10 日目までのデータから算出）に対する ^{125}I-CDP870 及び ^{125}I-gHTNF40 Fab'-PEG 25 キロダルトンの $AUC_{0-\infty}$の比率を算出すると、それぞれ 77.8 及び 29.6%であった。

なお、ELISA による血漿中の各被験物質の濃度についても、全血中放射能濃度の推移とほぼ同様の結果が得られた。

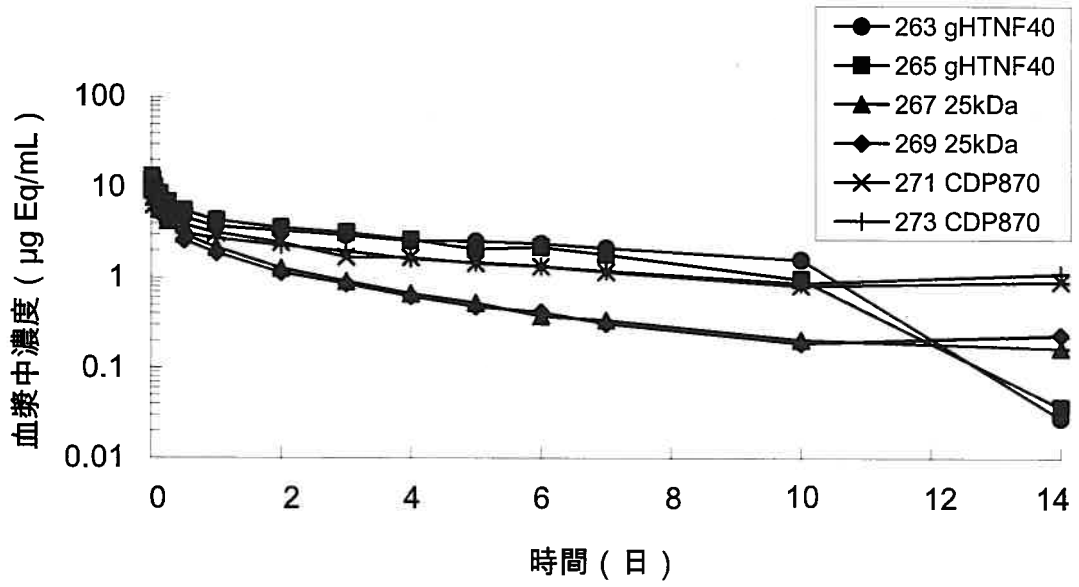

図 2.6.4.3-1　カニクイザルに ^{125}I-CDP870 の 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの全血中放射能濃度推移

番号は個体識別番号を示す。

gHTNF40：^{125}I-gHTNF40、25 kDa：^{125}I-gHTNF40 Fab'-PEG 25 キロダルトン、CDP870：^{125}I-CDP870

（報告書番号 40000825、Figure 1 より一部改変）

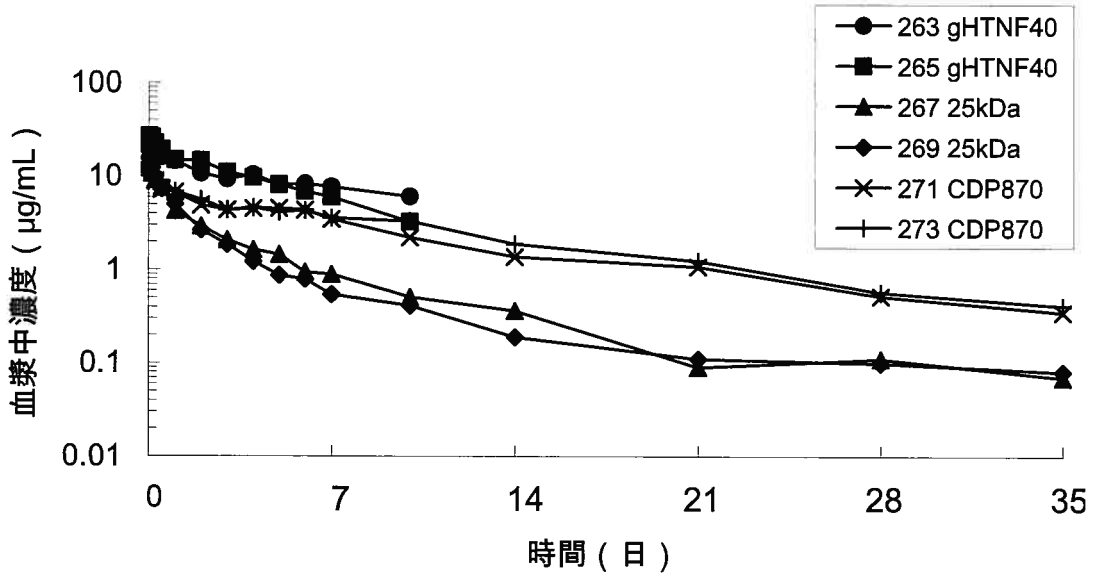

図 2.6.4.3-2　カニクイザルに ^{125}I-CDP870 の 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中 CDP870 濃度推移（ELISA による測定）

番号は個体識別番号を示す。

gHTNF40：^{125}I-gHTNF40、25 kDa：^{125}I-gHTNF40 Fab'-PEG 25 キロダルトン、CDP870：^{125}I-CDP870

図中の動物番号 263 及び 265 では、投与後 14 日以降の血漿中濃度は定量下限値未満であった。

（報告書番号 40000825、Figure 2 より一部改変）

2.6.4.3.2　カニクイザルにCDP870 を単回静脈内投与したときの吸収（TK試験）（4.2.3.1.1b、報告書番号 40000966）

カニクイザル（各群雌雄各 2 例）に CDP870 の 50、100 及び 400 mg/kg を単回静脈内投与した。血漿中 CDP870 濃度は ELISA により測定した。

血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-3に、薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3-2 に示した。

血漿中濃度推移に性差は認められなかった。C_{max} の平均値（雌雄平均）は 50、100 及び 400 mg/kg でそれぞれ 1288、2420 及び 9009 μg/mL であり、用量に比例した増加が認められた。AUC_{0-t} の平均値（雌雄平均）はそれぞれ 166748、334073 及び 1227133 μg･h /mL であり、同様に用量に比例した増加が確認された。

$t_{1/2}$ は 6.9～7.7 日（雌雄平均）であった。

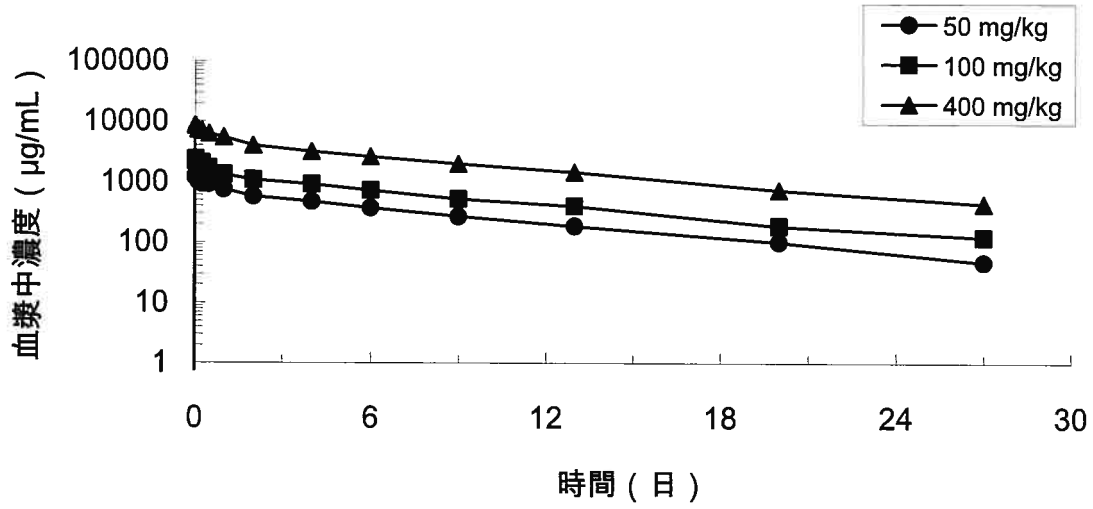

図 2.6.4.3-3　カニクイザルに CDP870 を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移
データは幾何平均値を示す。n=4（雌雄各 2 例）
（報告書番号 40000966、Figure 2 より一部改変）

2.6.4.3.3　カニクイザルにCDP870 を単回皮下投与したときの吸収（4.2.2.2.2a 及び 4.2.2.2.2b、報告書番号 40000998 及び 40001080）

カニクイザル（各群雌雄各 2 例）に CDP870 の 3 及び 31 mg/kg を単回皮下投与した。

血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-4に、薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3-3 に示した。

血漿中濃度推移に性差は認められなかった。C_{max} は投与後 1～2 日の間にみられ、3 mg/kg 投与の雄及び雌でそれぞれ 30.6 及び 41.0 μg/mL、31 mg/kg 投与の雄及び雌でそれぞれ 344.3 及び 480.4 μg/mL であった。AUC_{0-t} は、3 mg/kg 投与の雄及び雌でそれぞれ 8991 及び 12937 μg･h /mL、31

mg/kg 投与の雄及び雌でそれぞれ 102724 及び 120040 μg･h /mL であった。C_{max} 及び AUC は用量に比例した増加が認められた。

$t_{1/2}$ は 7.5～9.4 日であった。

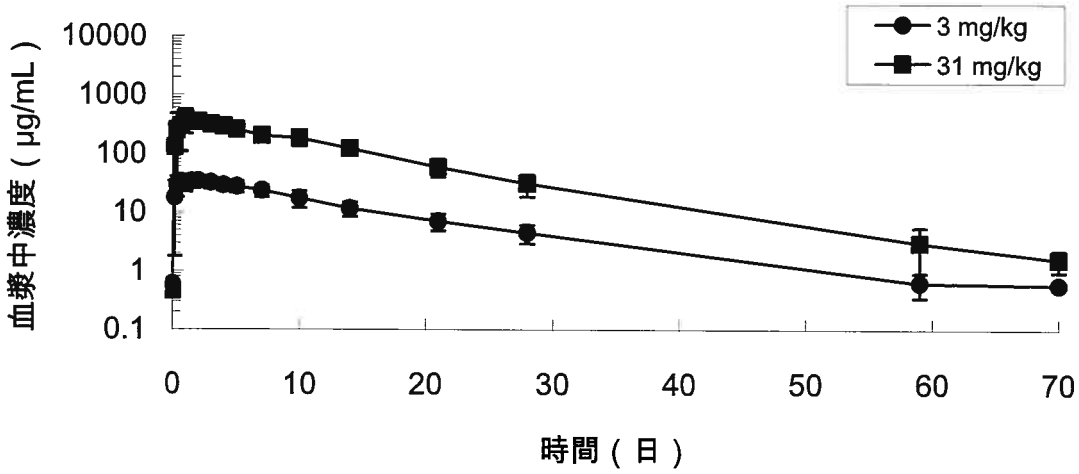

図 2.6.4.3-4　カニクイザルに CDP870 を単回皮下投与したときの血漿中濃度推移
データは平均値 ± SD を示す。n=4（雌雄各 2 例）
報告書中のデータから再計算して作図した。

2.6.4.3.4　カニクイザルにCDP870 を単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態に関する追加解析（4.2.2.2.3、報告書番号 40001733）

カニクイザルに CDP870 を単回静脈内（4.2.3.1.1b）又は単回皮下（4.2.2.2.2 b）投与したときのデータを用いて追加解析を実施した（表 2.6.4.3-1）。

CDP870 の 50、100 及び 400 mg/kg を単回静脈内投与したときのクリアランス（CL）はそれぞれ 0.282、0.279 及び 0.329 mL/h/kg であり、静脈内投与の平均クリアランスは 0.287 mL/h/kg（95%信頼区間：0.251 – 0.329 mL/h/kg）であった。この用量でクリアランスはほぼ一定であり、AUC は用量に比例していた。C_{max} を用量で除した値は 50、100 及び 400 mg/kg でそれぞれ 25.8、24.0 及び 22.2 μg/mL/(mg/kg)であり、クリアランス同様にほぼ一定の値を示した。終末相における分布容積（Vz）は 73.3 mL/kg（95%信頼区間：65.2 – 82.3 mL/kg）であり、半減期（$t_{1/2}$）は、177 h（95%信頼区間：163 – 192 h）（7.4 日、6.8 – 8.0 日）であった。

CDP870 の 3 及び 31 mg/kg を単回皮下投与したときのみかけの全身クリアランス（CL/F）はそれぞれ 0.247 及び 0.275 mL/h/kg であり、皮下投与の平均クリアランスは 0.261 mL/h/kg（95%信頼区間：0.223 – 0.305 mL/h/kg）であった。C_{max} を用量で除した値は 3 及び 31 mg/kg でそれぞれ 11.8 及び 12.6 μg/mL/(mg/kg)であった。分布容積（Vz）は 74.6 mL/kg（95%信頼区間：61.8 – 90.1 mL/kg）であり、半減期（$t_{1/2}$）は、198 h（95%信頼区間：167 – 236 h）（8.3 日、7.0 – 9.8 日）であった。

CDP870 を静脈内投与したとき、雄及び雌の AUC を用量で除した値はそれぞれ 4025 及び 3006 μg･h/mL/(mg/kg)で、C_{max} を用量で除した値はそれぞれ 26.2 及び 21.9 μg/mL/(mg/kg)であり、暴露量は雌に比して雄でわずかに高値であった。一方、皮下投与のときは、雄及び雌の AUC を用量で除した値はそれぞれ 3515 及び 4186 μg･h/mL/(mg/kg)で、C_{max} を用量で除した値はそれぞれ 10.5 及び 14.1 μg/mL/(mg/kg)であった。これらのことから、明白な雌雄差は認められなかった。

結論として、CDP870 はカニクイザルの皮下投与において、雌雄差がなく、投与量に比例するほぼ 100%のバイオアベイラビリティーを示すことが確認された。

表 2.6.4.3-1　カニクイザルに CDP870 を単回静脈内又は単回皮下投与したときの薬物動態パラメーター

パラメーター	CL (/F) (mL/h/kg)	Vz (/F) (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC/用量 (μg･h/mL/(mg/kg))
静脈内投与（95%信頼区間）	0.287 (0.251 – 0.329)	73.3 (65.2 – 82.3)	177 (163 – 192)	3516
皮下投与（95%信頼区間）	0.261 (0.223 – 0.305)	74.6 (61.8 – 90.1)	198 (167 – 236)	3851

2.6.4.3.5　CDP870 の旧液剤及び凍結乾燥製剤の薬物動態学的同等性/同質性（4.2.2.2.4、報告書番号 40001393）

カニクイザル（各群雄 4 例）にCDP870 の旧液剤（原薬の製法 3）又は凍結乾燥製剤（原薬の製法 6 及び 7）の 10 mg/kgを単回皮下投与したときの薬物動態を比較した。血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-5に、薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3-4 に示した。

3 種の製剤における血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータに差は認められなかった。

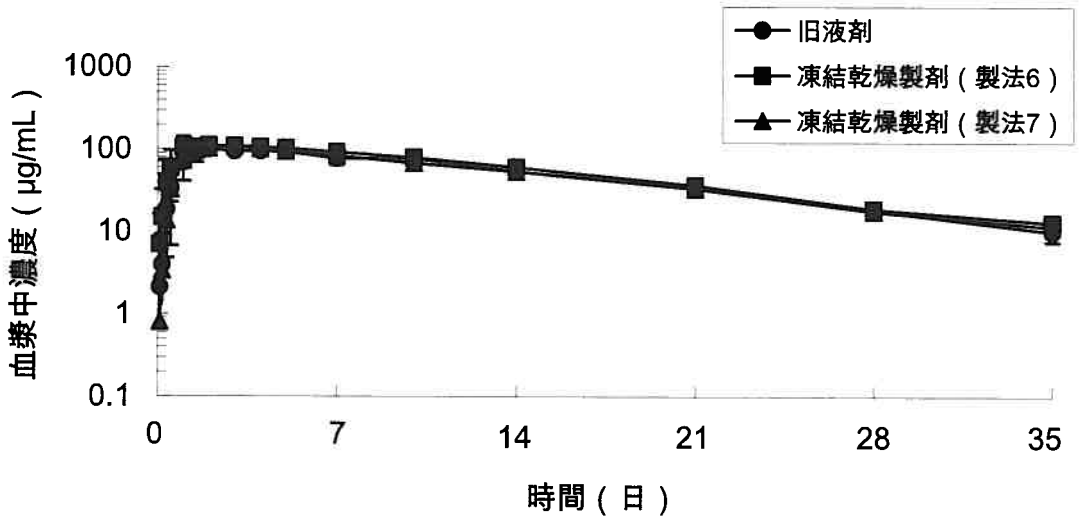

図 2.6.4.3-5　カニクイザルに CDP870 の旧液剤及び凍結乾燥製剤を単回皮下投与したときの血漿中 CDP870 濃度推移

データは平均値 ± SD を示す。n=4（雄）

（報告書番号 40001393、Figure 1 より）

2.6.4.3.6　ラットに ^{125}I-CDP870 を単回静脈内投与したときの吸収（4.2.2.2.6、報告書番号 40000881）

Wistar 系ラット（各群雄 6 例）に ^{125}I-CDP870、^{125}I-gHTNF40（CDP870 のヒト化 IgG 親分子）、又は ^{125}I-gHTNF40 Fab'の 20 μg/例を単回静脈内投与した。薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3-5 に示した。

各投与群の血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-6に示した。

^{125}I-gHTNF40 Fab'は、短い半減期（$t_{1/2\alpha}$及び $t_{1/2\beta}$はそれぞれ 0.33 及び 22.7 時間）で速やかに消失したのに対し、^{125}I-CDP870 の $t_{1/2\alpha}$及び $t_{1/2\beta}$はそれぞれ 5.60 及び 45.8 時間であり、消失時間の延長が認められた。^{125}I-gHTNF40 の $t_{1/2\alpha}$及び $t_{1/2\beta}$はそれぞれ 5.81 及び 104 時間であった。

また、^{125}I-gHTNF40 の AUC に対する、^{125}I-CDP870 及び ^{125}I-gHTNF40 Fab'の AUC の比率は、それぞれ 51 及び 3.7%であった。

以上の結果から、gHTNF40 Fab'を PEG 化した CDP870 では、gHTNF40 Fab'に比べて半減期が延長し、AUC も増加することが示された。

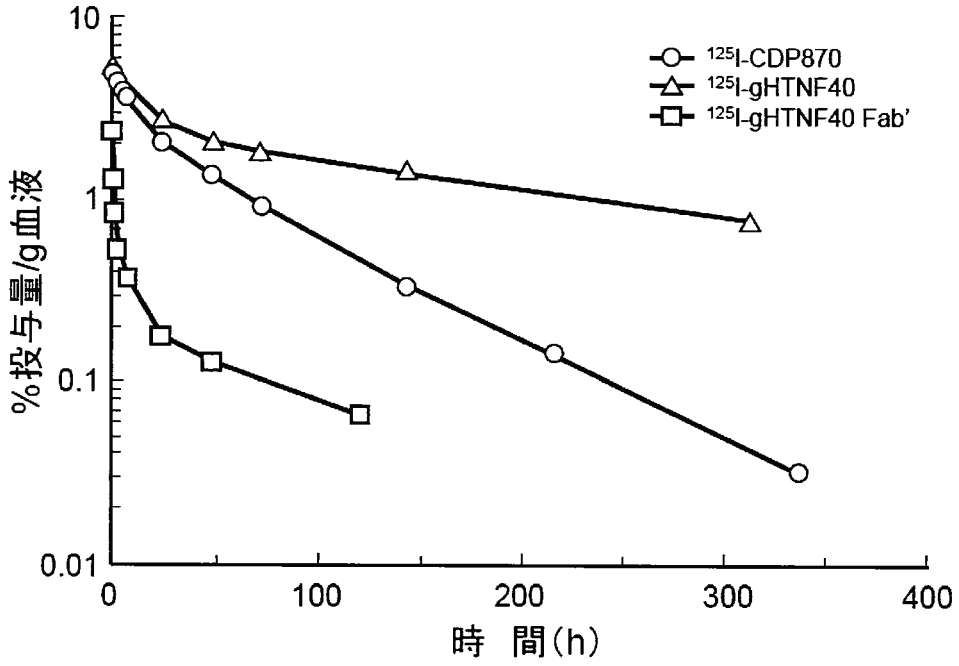

図 2.6.4.3-6　ラットに ^{125}I-CDP870 を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移
データは平均値を示す。n=6（雄）

［報告書番号 40000881、Figure 1 (p9) より一部改変］

2.6.4.3.7　ラットにCDP870 を単回静脈内投与又は皮下投与したときの吸収（4.2.2.2.7、報告書番号 40001360）

Sprague-Dawley 系ラット（各群雌雄各 11～12 例）に CDP870 の 10 mg/kg を単回静脈内投与、又は 10 及び 100 mg/kg を単回皮下投与した。薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3-6 に示した。

投与後の血漿中濃度推移に明らかな性差は認められず、皮下投与時の血漿中濃度は、用量に応じて増加した。10 mg/kg における $t_{1/2}$ は、静脈内及び皮下投与でそれぞれ 2.2 及び 3.1 日（雌雄平均）であり、皮下投与時のバイオアベイラビリティは 29.9%（雌雄平均）であった。

2.6.4.3.8　ラットにCDP870 を単回静脈内投与したときのPEG含有物質の吸収（4.2.2.2.8、報告書番号 40001512）

Lewis系ラット（各群雄 4 例）にCDP870 の 1、10 又は 100 mg/kgを単回静脈内投与したときのPEG含有物質の吸収について検討した。血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-7に、薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.3-7 に示した。

PEG 含有物質の血漿中濃度はほぼ二相性の消失を示し、ノンコンパートメントモデル解析により算出した $t_{1/2}$ は、1、10 及び 100 mg/kg でそれぞれ 4.5、6.6 及び 9.5 日と用量に応じた延長を示した。また、血漿中 PEG 含有物質の分布容積は小さい (28～53 mL/kg) ことも確認された。

一方、投与後 1～10 日の $t_{1/2}$ は、10 mg/kg 群で 2.9 日であり、これは ELISA により測定した CDP870 の血漿中半減期［2.2 日、2.6.4.3.7］と同様であった。このことから、投与後 10 日以降においては、血漿中 CDP870 の消失に比して、血漿中 PEG 含有物質の消失は遅いと考えられた。

なお、投与後 28 日の 100 mg/kg 群における血漿中 PEG 含有物質濃度及び定常状態における分布容積から算出した、ラット体内に残留する CDP870 由来の PEG 含有物質の量は 1435～3184 μg/kg であり、投与量に対する残存率は 2.1%（4 例の幾何平均値）であった。

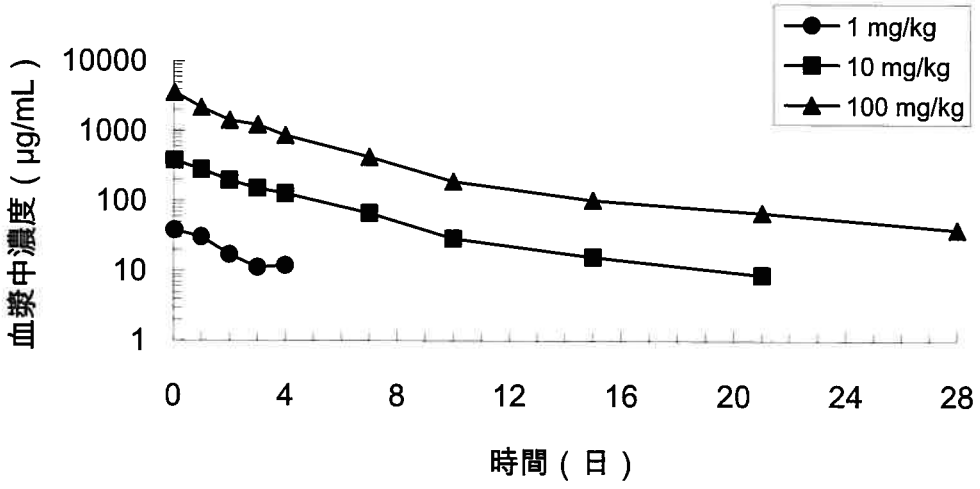

図 2.6.4.3-7　ラットに CDP870 を単回静脈内投与したときの血漿中 PEG 含有物質濃度推移
データは幾何平均値を示す。n=4（雄）

（報告書番号 40001512、Figure 12:2 より）

2.6.4.3.9　カニクイザルにCDP870 を反復皮下投与したときの吸収（TK試験）（4.2.3.2.2c及び 4.2.3.2.3、報告書番号 40001077 及びRRLE06E1024）

カニクイザル（各群雌雄各 3～4 例）を用いたCDP870 の 13 及び 26 週間反復皮下投与毒性試験（投与量 10 及び 100 mg/kg/週）及び 52 週間反復皮下投与毒性試験（投与量 50 及び 100 mg/kg/週）のTK試験から得られた薬物動態パラメータを概要表 2.6.5.4-1 に示し、52 週間反復皮下投与毒性試験におけるTK試験の血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-8に示した。

C_{max} 及び AUC_{0-t}（概要表 2.6.5.4-1）に性差は認められず、10～100 mg/kg の用量範囲で、ほぼ線形の薬物動態を示すことが確認された。

また、52 週間反復皮下投与毒性試験において、血漿中 CDP870 濃度は投与開始後約 42 日で定常状態に到達した。

投与期間終了後の血漿中 CDP870 濃度の $t_{1/2}$ は、13、26 及び 52 週間投与のいずれの用量においても約 9～13 日であった。

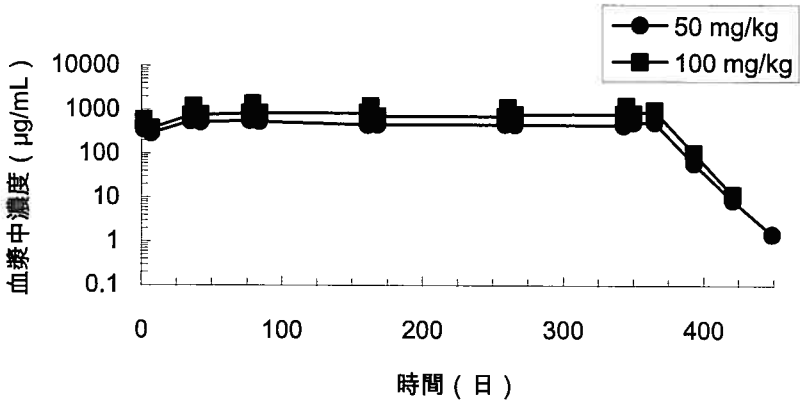

図 2.6.4.3-8　カニクイザルに CDP870 を 52 週間反復皮下投与したときの血漿中濃度推移移

データは幾何平均値を示す。n=6～19（雄 3～10 例及び雌 3～9 例）

（報告書番号 RRLE06E1024、Appendix 16, Figure 1 より一部改変）

2.6.4.3.10　カニクイザル反復皮下投与毒性試験における全身曝露の再評価（4.2.2.2.5、報告書番号 40001590）

CDP870 のヒト臨床用量における安全性を推定するため、カニクイザルに反復皮下投与したときの薬物動態データを再評価し、定常状態の AUC の比率に基づいた安全域の推定を行った。

カニクイザルのデータは、13 及び 26 週間反復皮下投与毒性試験及び 52 週間反復皮下投与毒性試験のデータを併合し、1 次吸収を含む 1-コンパートメントモデル解析から、みかけの全身クリアランス (CL/F)、AUC（μg·日/mL）及び C_{min} を算出した。

10～100 mg/kg の用量範囲で、AUC 及び定常状態におけるトラフ濃度 (C_{min}) はほぼ線形であった（概要表 2.6.5.4-2）。

カニクイザル毒性試験の最高用量（100 mg/kg/週）及び健康成人に 400 mgを投与したときの薬物動態データから算出したカニクイザル/ヒトの曝露比は、AUC_{τ}（τ＝4 週間）で 35 倍であった（表 2.6.4.3-2）。

表 2.6.4.3-2　カニクイザル反復皮下投与毒性試験及び健康成人に 400 mg を投与したときの薬物動態データから算出したカニクイザル/ヒトの曝露比

パラメータ	カニクイザル		ヒト		カニクイザル：ヒトの比率
AUC_{τ} (μg·日/mL)	τ＝1 週間での値	τ＝4 週間での推定値	τ＝4 週間での推定値 (μg·hr/mL)	τ＝4 週間での推定値 (μg·日/mL)	
	10402[a)] (5467～19790)	41607	28752 [b)]	1198	35

AUC_{τ}：定常状態における投与間隔 τ あたりの AUC

a) カニクイザルにおける AUC_{τ}は、100 mg/kg におけるパラメータの加重平均であり、95%信頼区間を併記した。

b) 白人における 400 mg/kg の単回投与によるデータ（CDP870-024 試験）

2.6.4.3.11　ラットにCDP870 を反復皮下投与したときの吸収（参考 4.2.2.2.9、報告書番号 40001359）

Sprague-Dawley 系ラット（各群雌雄各 9 例）に CDP870 の 10 及び 200 mg/kg を 4 週間にわたり週 2 回（各週の 1 及び 5 日目）反復皮下投与した。

薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-3、概要表 2.6.5.4-3 に示した。

C_{max}は、雄では用量にほぼ比例した増加がみられたが、雌では用量比以上の増加が認められた。AUC は雌雄とも用量に応じて増加したものの、その増加量は用量比よりも低かった。26 日目（最終）の投与後の C_{max}及び AUC は、1 日目の投与後に比べて低い傾向が認められたが、最終投与後の 24 例中 7 例で抗 CDP870 抗体が陽性であったことから、抗体の反応により最終投与後の CDP870 の消失が早まった可能性が考えられた。

表 2.6.4.3-3　ラットに CDP870 を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

性別	用量 (mg/kg)	評価時期	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
雄	10	1 日目 [a)]	22	3740	124
		26 日目 [b)]	11	2110	104
	200	1 日目 [a)]	405	47800	68
		26 日目 [b)]	248	29300	64
雌	10	1 日目 [a)]	20	3080	95
		26 日目 [b)]	15	3090	155
	200	1 日目 [a)]	620	38700	32
		26 日目 [b)]	443	37400	59

データは平均値を示す。

a) 各パラメータは初回投与後 0～96 時間のデータに基づく。

b) 各パラメータは 8 回目投与後 0～360 時間のデータに基づく。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　ラットにおける ^{125}I-CDP870 の分布（4.2.2.3.1、報告書番号 40000836）

Wistar 系ラット（各群雄 6 例）に ^{125}I-CDP870、^{125}I-gHTNF40（CDP870 のヒト化 IgG 親分子）及び ^{125}I-gHTNF40 Fab'の 20 μg/例を単回静脈内投与したときの生体内分布を比較した。

臓器 1 g中の放射能の投与量に対する比率を図 2.6.4.4-1に、血液及び腎臓における（湿重量あたり）の放射能量の投与量に対する比率を概要表 2.6.5.5-1 に示した。

いずれの被験物質においても、放射能は時間の経過と共に血液及び組織中から消失した。^{125}I-gHTNF40 Fab'では、投与 24 時間後の血液中残存量は 0.07%（%投与量/g 組織）であり、主な分布臓器は腎臓のみであった。

gHTNF40 Fab'に 40 キロダルトンの PEG を結合させた ^{125}I-CDP870 の分布は、^{125}I- gHTNF40 の分布と同様であり、血液で最も高く、次いで肺、腎臓、肝臓及び脾臓の順に分布量が高かった。^{125}I-CDP870 では、^{125}I-gHTNF40 に比べて投与 3 時間後の腎臓における放射能量がわずかに高かった［放射能量（%投与量/g 組織）及び放射能量の腎臓/血液比は、^{125}I-CDP870 で 2.29 ± 0.11 及び 0.49、^{125}I-gHTNF40 で 1.08 ± 0.27 及び 0.20］が、その他の組織における放射能量は同様であった。一方、投与 144 時間後の血液における放射能量は、^{125}I-CDP870 の方が ^{125}I-gHTNF40 に比べて明らかに低く［それぞれ 0.50 ± 0.08 及び 1.84 ± 0.26（%投与量/g 組織）］、この時点における ^{125}I-CDP870 の体内分布量は、^{125}I-gHTNF40 に比べて少ないものと考えられた。

なお、各投与動物の屠殺 15 分前に静脈内投与した ^{131}I-標識ラット血清アルブミンの生体内分布は、いずれの投与群においても同一であったことから、CDP870 が含有する 40 キロダルトンの PEG は、組織中の血液分布の変化や血漿の漏出を引き起こさないことが示唆された。

以上の結果から、ラットにおける CDP870 の体内分布は、gHTNF40 と類似しており、臓器中の残存もないことが明らかとなった。一方、gHTNF40 Fab'の分布は CDP870 及び gHTNF40 と明らかに異なり、主に腎臓を介して速やかに排泄されることが示唆された。

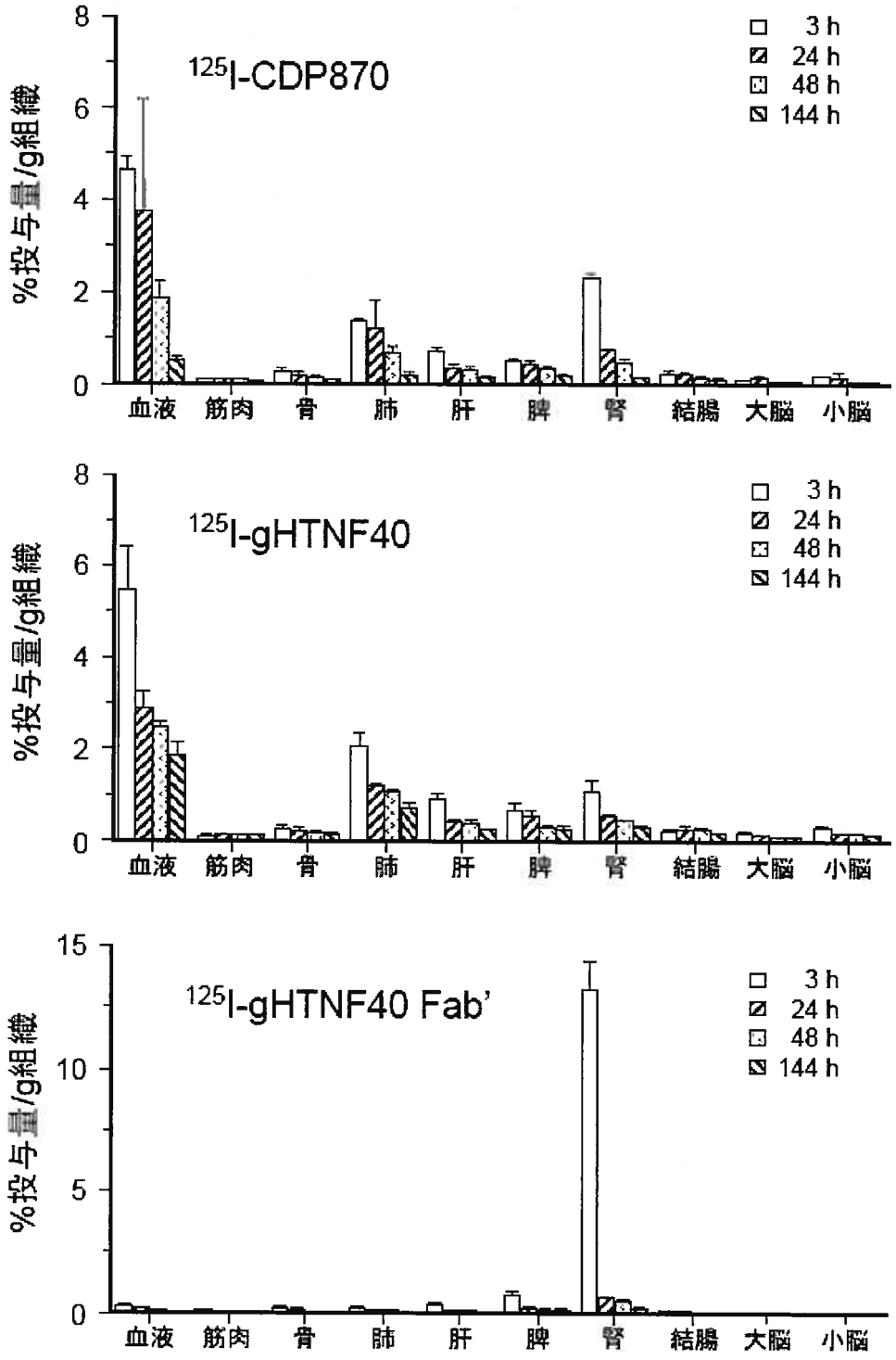

図 2.6.4.4-1　ラットに ^{125}I-CDP870 を単回静脈内投与したときの生体内分布

データは平均値 ± SD を示す。n=6（雄）

（報告書番号 40000836、Figure 1 より）

2.6.4.4.2 ラットにCDP870又はcTN3 PFを単回皮下投与したときのPEG含有物質の分布（4.2.2.3.2、報告書番号 40001588）

Lewis系ラット（各群雌4例/時点）にCDP870の100 mg/kg又はcTN3 PF［PEG化抗マウスTNFα Fab'（CDP870の相同分子）、ラットTNFαに対する交差反応性を有する］の100 mg/kgを単回皮下投与した。投与後3、7、14、28、56及び84日目に投与動物を屠殺し、摘出した組織中のPEG含有物質濃度を測定した。

経時的に測定した各組織中のPEG含有物質濃度から算出したAUC_{0-t}及び組織内濃度の$t_{1/2}$を、概要表2.6.5.5-2に示した。CDP870及びcTN3 PFの血漿中濃度はELISAでも測定した。

CDP870を投与したラットでは、脾臓におけるPEG含有物質のAUC_{0-t}が最も大きく（152.9 μM·日）、次いで血漿、肝臓、肺、腎臓の順に高かった。各臓器における$t_{1/2}$は16.0～27.7日で類似した。cTN3 PFを投与したときの脾臓のAUC_{0-t}は120.7 μM·日、各臓器の$t_{1/2}$は9.4～26.8日であり、CDP870を投与したときとほぼ同様であった。脳からも投与後3及び7日にわずかなPEG含有物質が検出された。

PEG含有物質の血漿中半減期は、CDP870及びcTN3 PFでそれぞれ18.5及び22.1日であり、ELISAにより測定したCDP870及びcTN3 PFの血漿中半減期（それぞれ2.0及び2.2日）よりも長かった。

以上の結果から、ラットTNFαに対し交差反応性を有さないCDP870及び交差反応性を有するcTN3 PFをラットに投与したときの主要臓器における分布並びに臓器からの消失はほぼ同様であり、CDP870及びcTN3 PFに由来するPEG含有物質の標的分子に対する特異的な分布はないことが示された。

2.6.4.4.3 妊娠ラットにcTN3 PFを反復静脈内投与したときの乳汁及び胎児移行性（TK試験）（4.2.3.5.2.1a、4.2.3.5.2.1b及び4.2.3.5.3.1、報告書番号 40001271、40001119及び40001534）

Sprague-Dawley系ラットの妊娠動物にcTN3 PFの100 mg/kgを妊娠6、9、13及び16日に静脈内投与したとき、妊娠20日の胎児血漿中のcTN3 PF濃度は0.25 μg/mLであった。この濃度は、母体における血漿中濃度（96.75 μg/mL）の0.26%であった（概要表2.6.7.13）。

Sprague-Dawley系ラットの妊娠動物にcTN3 PFの30及び100 mg/kgを妊娠6日から授乳20日まで週2回静脈内投与したとき、授乳22日目における乳汁中cTN3 PF濃度はそれぞれ17.94及び69.16 μg/mLであった。この濃度は、母体における血漿中濃度（30及び100 mg/kg群でそれぞれ225.48及び702.79 μg/mL）の約10%であった。一方、出生児では、離乳時（授乳21日目）及び出生後9週目において血漿中cTN3 PFは検出されなかった（概要表2.6.7.14）。

2.6.4.4.4　生物蛍光法を用いたコラーゲン誘発性関節炎発症マウスの炎症組織におけるCDP870の分布（参考 4.2.2.3.3、報告書番号JIM. 2009;348:36-41）

新規な非侵襲性の生物蛍光法を用い、TNF-α阻害薬であるCDP870、アダリムマブ及びインフリキシマブの正常組織と炎症組織における分布を調べた。これら3薬剤は低分子量のAlexa 680で標識し、正常及びコラーゲン誘発性関節炎を発症したマウスにそれぞれ2 mg/kgを静脈投与した。これらTNF-α阻害薬のマウスの後足における投与後26時間までの各時点の濃度分布の測定には、Xenogen IVIS200生物蛍光撮像装置を用いた。

正常及びコラーゲン誘発性関節炎を発症したマウスにCDP870を投与し、ROIツールにより後足の蛍光強度を測定したところ、関節炎を発症した後足が正常と比較して3.8倍高かった。CDP870の組織分布について、CDP870とアダリムマブ、CDP870とインフリキシマブをそれぞれ比較した結果、これら3薬剤はいずれも正常組織と比べ炎症組織により効果的に分布したが、関節炎後足への集積比（炎症：正常）はCDP870がアダリムマブ及びインフリキシマブと比べて有意に高かった［アダリムマブに対して投与後1、3、6、26時間の各時点で有意差あり（投与後1時間：$P<0.01$、投与後3、6、26時間：$P<0.001$）、インフリキシマブに対して投与後3、6、26時間の各時点で有意差あり（投与後3、26時間：$P<0.001$、投与後6時間：$P<0.05$）、Bonferroni's post-test］。さらに、炎症組織での高い集積比はCDP870がアダリムマブ及びインフリキシマブと比較して長期間持続した。また、関節炎の重症度と薬剤集積の関係に関しては、重症度が高いほど、CDP870はアダリムマブ及びインフリキシマブと比較して正常組織に対する炎症組織への集積比が増加した。

以上のようなCDP870の組織分布の特性にはPEG化が関与しているものと考えられた。

2.6.4.5　代謝

CDP870の代謝に関する試験は実施しなかった。CDP870のFab'フラグメントは、たん白分解反応を受けてアミノ酸となり、またPEGについては、ほとんど代謝を受けずに、いずれも尿中に排泄されると考えられた。CDP870の代謝に関する考察（文献などの情報も含む）は、2.6.4.9 (3)に記載した。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラットにCDP870を単回静脈内投与したときのPEG含有物質の尿中排泄（4.2.2.5.1、報告書番号 40001513）

Lewis系ラット（各群雄4例）にCDP870の10及び100 mg/kgを単回静脈内投与したときのPEG含有物質（CDP870に由来するPEGの複合体）の尿中排泄を検討した。尿中PEG含有物質は、NMR法により測定した。

試験結果を概要表2.6.5.13-1に示した。

PEG含有物質の尿中排泄は、28日間の尿採取期間を通じて持続的に認められた。投与後28日間のPEG含有物質の投与量に対する平均累積尿中排泄率は、10及び100 mg/kgでそれぞれ21.0及び

10.9%であった。投与後4週目において、投与量に対する平均1日排泄率は、10及び100 mg/kgでそれぞれ0.7及び0.3%であった。

また、SDS-PAGEによる尿分析の結果、100 mg/kg群の尿中には40キロダルトンのPEGのみが認められ、CDP870は検出されなかった。したがって、CDP870は主に40キロダルトンのPEGとして尿中排泄され、未変化体は排泄されないことが示唆された。

2.6.4.6.2　ラットにCDP870を単回皮下投与したときのPEG含有物質の尿中排泄（4.2.2.5.2、報告書番号 40001589）

Lewis系ラット（雌9例）にCDP870の400 mg/kgを単回皮下投与したときのPEG含有物質の尿中排泄を検討した。尿中PEG含有物質は、バリデートしたNMR法[2.6.4.2.2 (5)]により測定した。

尿中のPEG含有物質濃度の推移を図2.6.4.6-1に、投与後84日までの累積尿中排泄率を概要表2.6.5.13-2に示した。

PEG含有物質の尿中濃度は投与7日目まで増加し、その後減少する傾向を示した。投与21日目以降の尿中濃度は指数関数的に減少し、その半減期は23.4日であった。投与後84日までのPEG含有物質の累積尿中排泄率は65%であり、消失相を無限大時間まで外挿した場合、尿中に72～73%が排泄されることが示された。

なお、本試験では投与動物の糞も採取し、PEG含有物質の糞中排泄についても検討した。投与後84日までの累積糞中排泄率は18%であったが、採取した糞試料に尿の混入がしばしば認められたことと、PEGの糞中排泄は2%前後であることが文献的に報告されている[1]ことから、検出されたPEG含有物質の多くは尿中排泄物に由来するものであり、実験に使用した代謝ケージにおいて尿糞の分離が不十分であったことが原因と考えられた。

本試験におけるPEG含有物質の総排泄量は、CDP870投与量の83%であり、消失相を無限大時間まで外挿した場合の総排泄量は、90～91%であった。

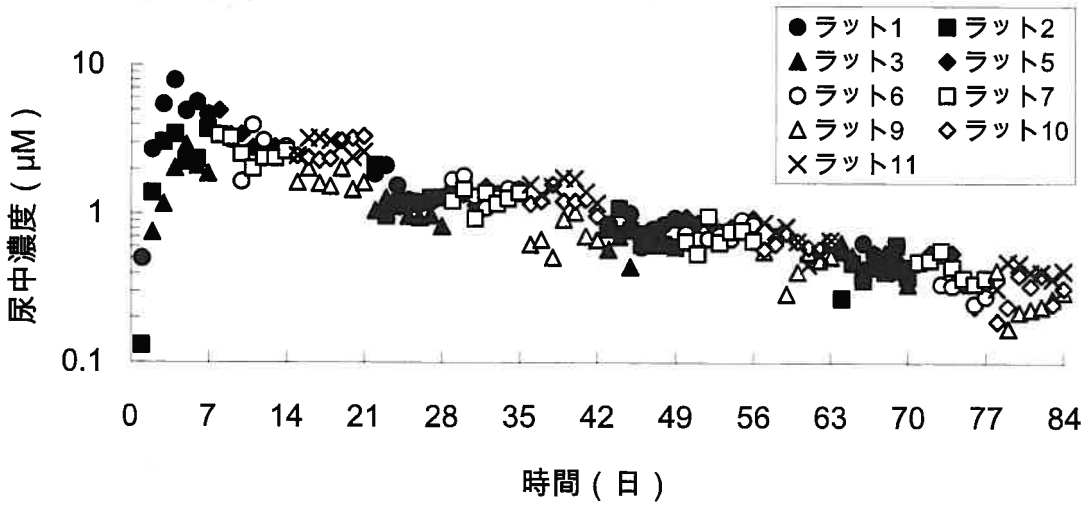

図 2.6.4.6-1　ラットに CDP870 を単回皮下投与したときの尿中 PEG 含有物質濃度推移

尿中排泄は、12 例の動物を 4 例ずつの 3 群に分け、各群 3 例には CDP870 を投与し、他の 1 例は無処置とした。各群について、7 日間の尿試料採取を交替して行い、累積尿中排泄率などのデータ解析は、CDP870 を投与した 3 例ずつのデータを用いて行った。

（報告書番号 40001589、Figure 12:1 より）

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用に関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

2.6.4.8.1　非臨床試験における抗CDP870 抗体の発現

（1）　カニクイザルにおける抗CDP870 抗体の発現頻度

カニクイザルを用いた薬物動態及び毒性試験における抗CDP870 抗体の発現頻度を表 2.6.4.8-1に示し、また、個々の動物における血漿中抗CDP870 抗体濃度を概要表 2.6.5.16-1 に示した。

なお、抗 CDP870 抗体の測定は、ヒト血漿を用いてバリデートした方法（2.6.4.2.2 (2)、報告書番号 40001265）により行った。

各試験において、一部の動物に抗 CDP870 抗体の発現が認められ、13 及び 26 週間反復皮下投与毒性試験の 10 mg/kg 群の雌 2 例では、抗体産生に伴う CDP870 のクリアランスの増加が認められたため、薬物動態の評価から除外した。

表 2.6.4.8-1　カニクイザルを用いた薬物動態及び毒性試験における抗 CDP870 抗体の発現頻度

試験の詳細	抗体検出 (0.6 units/mL 以上) (N/n) [a]	CDP870 の薬物動態に対する抗 CDP870 抗体の影響	記載箇所 (報告書番号)
単回静脈内投与 (^{125}I-CDP870) 用量：1 mg/kg 観察期間：35 日間	0/2	抗体は検出されなかった	4.2.2.2.1b (40000825)
単回静脈内投与 用量：50、100、400 mg/kg 観察期間：28 日間	1/12 50 mg/kg の雌 1 例	影響なし	4.2.3.1.1b (40000966) [TK 試験]
単回皮下投与 用量：3 又は 31 mg/kg 観察期間：10 週間	1/8 31 mg/kg の雄 1 例	影響なし	4.2.2.2.2b (40001080)
反復静脈内投与（週 1 回、4 週間） 用量：50、100、400 mg/kg 休薬期間：28 日間	4/30 50 mg/kg の雌 1 例、100 mg/kg の雄 2 例及び雌 1 例	100 mg/kg では影響なし 50 mg/kg の雌でクリアランスが増加	4.2.3.2.1b (40001020) [TK 試験]
反復皮下投与 （週 1 回、13 及び 26 週間） 用量：10、100 mg/kg 休薬期間：13 週間	10/52 10 mg/kg の雄 2 例及び雌 4 例、100 mg/kg の雄 1 例及び雌 3 例	10 mg/kg の雌 2 例で 9 週目からクリアランスが増加（薬物動態の評価から除外）	4.2.3.2.2c (40001077) [TK 試験]
反復皮下投与（週 1 回、52 週間） 用量：50、100 mg/kg 休薬期間 26 週間	7/34 50 mg/kg の雄 3 例及び雌 1 例、100 mg/kg の雄 2 例及び雌 1 例	影響なし [b]	4.2.3.2.3 (RRLE06E1024)
合計	23/138	3/23	

a) CDP870 の投与により抗 CDP870 抗体反応 (0.6 units/mL 以上) が認められた動物数 (N) / 当該試験において CDP870 を投与した動物数 (n)

b) 50 mg/kg の雄 1 例でクリアランスが増加したが、抗体は検出されなかった。

(2)　カニクイザルの抗CDP870 抗体の特性（4.2.2.7.1、報告書番号 40000941）

カニクイザルにおける抗 CDP870 抗体の特性を確認するため、単回及び反復静脈内投与試験（TK 試験）で得られた抗 CDP870 抗体陽性血漿を用いてエピトープマッピングを実施した。また、抗 CDP870 抗体の免疫グロブリンのクラス（IgM 及び IgG）についても検討した。

エピトープマッピングは、CDP870 でコーティングしたプレートに血漿試料を添加して抗 CDP870 抗体を結合させた後、ビオチン化 CDP870 及び競合分子（ビオチン化 CDP870 の 100 倍の濃度）の混合物を添加し競合反応させた。次いでストレプトアビジン-HRP、HRP 基質 (TMB) を順次添加して 450 nm（対照 630 nm）の吸光度を測定した。競合分子として、対照試料 (PBS/1%BSA/0.1%Tween 20)、CDP870、gHTNF40（CDP870 のヒト化 IgG 親分子）、mHTNF40（CDP870 のマウス IgG 親分子、イディオタイプが CDP870 と同一）、マレイミドリンカーを有する PEG、CDP860［フレームワーク構造、C_K 部分、C_{H1}（重鎖定常領域 1）部分及び PEG が CDP870 と同一であるが、イディオタイプは異なる］、CDP571（ヒト化抗体のイディオタイプの対照）、CB0006（マウス抗体のイディオタイプの対照）を用いた。

抗 CDP870 抗体のクラス分類については、CDP870 をコーティングしたプレートに抗 CDP870 抗体を含む血漿試料を加えて結合させ、次いで HRP-抗ヒト IgG 又は IgM 抗体及び TMB を添加し、450 nm（対照 630 nm）の吸光度を測定することにより評価した。

エピトープマッピングの結果を表 2.6.4.8-2に、抗CDP870 抗体の免疫グロブリンクラスの結果を表 2.6.4.8-3に示した。

エピトープマッピングは、28 日間反復静脈内投与試験の 50 mg/kg 群の雌 1 例の血漿を用いて行った。CDP870 と共通のイディオタイプを持つ競合分子は、抗 CDP870 抗体に対するビオチン化 CDP870 の結合を 90%以上阻害した。一方、PEG を含む他の部位にエピトープを有する競合分子のいずれもが、ビオチン化 CDP870 の結合をほとんど妨害しなかった。このことから、試験に用いたカニクイザル抗 CDP870 抗体は、CDP870 のイディオタイプに特異的であると考えられた。

また、単回静脈内投与試験の 50 mg/kg 群の雌 1 例及び 28 日間反復静脈内投与試験の 50 mg/kg 群の雌 1 例の血漿を用いて抗 CDP870 抗体の免疫グロブリンクラスを検討した結果、単回投与後 13 日では、抗 CDP870 抗体はほぼ IgM であったが、単回投与後 27 日及び反復投与試験の初回投与後 56 日目では、IgG がより多く認められた。

表 2.6.4.8-2　エピトープマッピング

競合分子	450 nm の吸光度	対照試料に対する比率 (%)
対照試料 (PBS/1%BSA/0.1%Tween 20)	0.90	100.00
CDP870	0.05	5.49
gHTNF40	0.02	2.49
mHTNF40	0.04	4.93
マレイミドリンカーを有する PEG	0.83	91.57
CDP860	0.88	97.17
CDP571	0.90	99.61
CB0006	0.92	101.88

表 2.6.4.8-3　抗 CDP870 抗体の免疫グロブリンクラス

Ig クラス	IgM				IgG			
採血時点	投与前	単回投与後 13 日	単回投与後 27 日	初回投与後 56 日	投与前	単回投与後 13 日	単回投与後 27 日	初回投与後 56 日
単回投与試験	0.02	0.35	0.16	—	0.00	0.01	0.68	—
反復投与試験	0.08	—	—	0.27	0.03	—	—	1.22

—：データなし

結果は 450 nm の吸光度で示した（30 倍希釈血漿の結果）。

2.6.4.9　考察及び結論

(1)　吸収

CDP870のカニクイザル単回静脈内投与及び皮下投与試験で得られた成績を用いて、ノンコンパートメントモデル解析を行った結果、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の用量比例性が確認された。また、クリアランス（CL）、終末相における分布容積（Vz）及び半減期（$t_{1/2}$）は、静脈内投与でそれぞれ0.287 mL/hr/kg、73.3 mL/kg及び177 h [7.4日]、皮下投与でそれぞれ0.261 mL/hr/kg、74.6 mL/kg及び198 h [8.3日]と算出され（いずれも雌雄の幾何平均値）、CDP870の投与によるVzは投与経路にかかわらず血漿の体積とほぼ一致した。

C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$が用量に比例し、CL、Vz、及び$t_{1/2}$は各用量間で類似していたことから、CDP870の薬物動態は線形と考えられた。また、静脈内投与及び皮下投与におけるCL、Vz、及び$t_{1/2}$が類似していたことから、皮下投与時のバイオアベイラビリティはほぼ100%であることが示唆された。

CDP870を反復皮下投与した場合（TK試験）においても、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は10～100 mg/kgの範囲でほぼ線形であることが確認された。52週間反復皮下投与毒性試験において、血漿中CDP870濃度は投与開始後約42日で定常状態に到達した。また、投与期間終了後の血漿中CDP870濃度の$t_{1/2}$は、13、26及び52週間投与のいずれの用量においても約9～13日であり、単回投与したときの$t_{1/2}$と比べて明らかな延長は認められなかった。

CDP870をラットに単回静脈内投与又は皮下投与したときの$t_{1/2}$は、2.2～3.1日であり、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約30%であった。

CDP870をラットに単回静脈内したときの血漿中PEG含有物質は、ほぼ二相性の消失を示し、投与後10日までの$t_{1/2}$は、ELISAにより定量したCDP870の$t_{1/2}$とほぼ同様であった。しかし、投与後10日以降のPEG含有物質の血漿中からの消失は、CDP870の消失と比較して遅延した。このことから、CDP870はたん白部分が分解された後もPEG含有物質として血漿中に存在し、その後消失するものと考えられた。

CDP870をラットに反復皮下投与したときの26日目のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、1日目よりも低下する傾向を示した。本試験では、CDP870を投与した24例中7例に抗CDP870抗体の出現が認められた。

(2)　分布

ラットにおける^{125}I標識体を用いた限定的な体内分布試験において、Fab'フラグメントにPEGを結合させたCDP870の組織内分布は、IgG親分子と同様に主に血液に分布し、次いで肺及び腎臓に分布が認められた。CDP870の明らかな組織内残留はみられなかった。

ラットにCDP870を皮下投与したとき、組織内に分布したPEG含有物質は、16～28日の組織内半減期で消失することが示された。また、ラットTNFαに交差反応性を有するCDP870の相同分子であるcTN3 PFもCDP870と同様の組織分布及び消失を示した。このことから、ラットにおいて、

抗 TNFα 抗体の組織中分布及び消失に影響を及ぼす、組織特異的かつ恒常的な TNFα の発現はないものと考えられた。

妊娠ラットに cTN3 PF を静脈内投与したとき、胎児血漿プール試料中に cTN3 PF が検出されたが、その濃度は母体における血漿中濃度の 0.26%未満であった。また、授乳中ラットに cTN3 PF を投与したとき、乳汁中に cTN3 PF が検出されたが、その濃度は母体における血漿中濃度の約 10%であった。cTN3 PF の乳汁移行が認められたものの、出生児の血漿中には cTN3 PF は検出されなかったことから、母動物中の cTN3 PF は乳汁を介して出生児へは取り込まれないことが示唆された。

生物蛍光法を用い、CDP870 の正常及びコラーゲン誘発性関節炎を発症したマウスにおける分布を調べたところ、関節炎を発症した後足の蛍光強度が正常と比較して 3.8 倍高かった。また、薬剤の組織分布について、CDP870 とアダリムマブ、インフリキシマブを比較した結果、これら 3 薬剤はいずれも正常組織と比べ炎症組織により効果的に分布したが、関節炎組織への集積比（炎症：正常）は CDP870 がアダリムマブ及びインフリキシマブと比べて有意に高かった。

(3) 代謝

CDP870 の代謝に関する試験は実施せず、その代謝については、文献などの情報により考察した。

CDP870 は、ヒト化 IgG 抗体の Fab'フラグメントと分子量 40 キロダルトンの PEG を化学的に結合させたものである。Fab'フラグメントと PEG はマレイミドリンカーを介して結合し、マレイミドリンカーは、Fab'フラグメントのシステイン残基に結合している。CDP870 の分子量は約 90 キロダルトンである。

Fab'の代謝：CDP870 の Fab'部分はたん白分子であり、生体における通常のたん白分解過程を経て、尿中に排泄されると考えられた。

PEG の代謝：PEG の代謝に関する文献情報 [1,2]から、CDP870 の PEG 部分は、主に腎臓を介して尿中に排泄されると考えられた。高分子量の PEG は主に血管内に分布することが知られており、CDP870 の PEG 部分の内臓器官への分布量は少ないと考えられる。また、CDP870 に含まれるものと同程度の分子量サイズの PEG の代謝は、無視できるほど小さいことが報告されている [1,2]。

CDP870 をラットに単回静脈内投与したとき、尿中に検出された PEG 含有物質の分子量は約 40 キロダルトンであった（2.6.4.6.1）ことから、CDP870 に含まれる PEG は、ほとんど代謝されずに尿中に排泄されると考えられた。また、二つの 20 キロダルトン PEG の間のリンカーによる結合も維持されていると考えられた。CDP870 のたん白部分の分解の際には、マクロファージ及び組織球などの高分子処理細胞によって取り込まれることが予想され、細胞内でのたん白部分の分解後に残った PEG（及びリンカー）は、細胞から放出され、尿中に排泄されると考えられた。ラットにおいては、尿中 PEG 含有物質の半減期は、23.4 日であった。また、CDP870 と cTN3 PF［PEG 化抗マウス TNFα Fab'（CDP870 の相同分子）、ラット TNFα に対する交差反応性を有する］の肝臓及び腎臓における消失プロファイルはほぼ同様であった。

(4) 排泄

ラットにCDP870を単回皮下投与したときのPEG含有物質の尿中排泄について検討した結果、投与後84日までの累積尿中排泄率は65%であり、尿中PEG含有物質濃度の消失相を無限大時間まで外挿すると累積尿中排泄率は 72～73%であった。また、尿試料の SDS-PAGE による分析の結果、40キロダルトンのPEGのみが検出され、CDP870の未変化体は検出されなかった。

(3)代謝の項に記載したとおり、CDP870は、Fab'部分はたん白分解酵素により最終的に尿素まで分解されて排泄され、PEG部分は代謝を受けずに尿中に排泄され、またリンカー部分はシステイン-コハク酸イミド複合体としてPEGに結合したまま排泄されると推測された。

(5) その他の薬物動態試験

カニクイザルから得られた抗CDP870抗体の特性を確認するため、CDP870のエピトープを有する競合分子を用いたエピトープマッピングを実施した。CDP870のイディオタイプを持つが定常領域が異なるgHTNF40及びmHTNF40は、抗CDP870抗体に対するCDP870の結合をほぼ完全に阻害したことから、この抗CDP870抗体は、イディオタイプに対して直接反応するものと考えられた。また、CDP860（対照Fab' PEG）又はマレイミドリンカーと結合した40キロダルトンPEGはCDP870の結合を阻害しなかったことから、この抗CDP870抗体はPEG、マレイミドリンカー及びCDP870のフレームワーク領域に対する反応性を有さず、CDP870のイディオタイプに特異的であることが示唆された。またCDP870の投与により産生された抗CDP870抗体は、投与後早期は主にIgMであったが、その後はIgGがより多く認められた。

(6) 結論

カニクイザルにCDP870を単回皮下投与したときの半減期は約8日であった。反復皮下投与したときの半減期は約9～13日であり、単回投与したときの半減期と比べて明らかな延長は認められなかった。また、単回及び反復投与においてC_{max}及びAUCは用量に比例し、血漿中濃度推移に性差はみられなかった。ラットに^{125}I-CDP870を単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度は、血液で最も高く、次いで肺及び腎臓で高かった。組織中からの消失は比較的速やかで、長期間の残留は認められず、いずれの臓器においても類似した消失パターンを示した。投与されたCDP870は、主にFab'フラグメントとマレイミドリンカーを含むPEGに分解され、Fab'フラグメントはたん白分解反応により分解され尿中に排泄されると考えられた。なお、カニクイザルでは、抗CDP870抗体の発現率及び抗CDP870抗体の薬物動態への影響は小さかった。

2.6.4.10 図表

本文中の該当箇所に挿入した。

2.6.4.11 参考文献

1) Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: Evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab Dispos 2007;35:9-16.

2) Wolfreys A. Literature review on the fate of PEG following sc administration. UCB Celltech 社報告書; 2007. Report No.: 40001594.

シムジア皮下注 200mg シリンジ

2.6.5 薬物動態試験の概要表

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 (1/2)

試験の種類	試験系	投与条件				実施施設	報告書番号	CTD記載箇所
		被験物質	投与方法	投与量	投与回数			
吸収	カニクイザル	^{125}I-CDP870	静脈内	1 mg/kg	単回	[redacted]	40000824	4.2.2.2.1a (評価)
						UCB Celltech	40000825	4.2.2.2.1b (評価)
吸収 (TK)	カニクイザル	CDP870	静脈内	50、100、400 mg/kg	単回	[redacted]	40000966	4.2.3.1.1b (評価)
						UCB Celltech	40001733	4.2.2.2.3 (評価)
吸収	カニクイザル	CDP870	皮下	3、31 mg/kg	単回	[redacted]	40000998	4.2.2.2.2a (評価)
						UCB Celltech	40001080	4.2.2.2.2b (評価)
						UCB Celltech	40001733	4.2.2.2.3 (評価)
吸収	カニクイザル	CDP870	皮下	10 mg/kg	単回	[redacted]	40001393	4.2.2.2.4 (評価)
吸収 (TK)	カニクイザル	CDP870	皮下	50、100 mg/kg	52 回 b)	[redacted]	RRLE06E1024	4.2.3.2.3 (評価)
吸収 (TK a))	カニクイザル	CDP870	皮下	10、50、100 mg/kg	13、26、52 回 b)	UCB Celltech	40001590	4.2.2.2.5 (評価)
吸収	ラット	^{125}I-CDP870	静脈内	20 μg/例	単回	UCB Celltech	40000881	4.2.2.2.6 (参考)
吸収	ラット	CDP870	静脈内、皮下	10、100 mg/kg	単回	[redacted]	40001360	4.2.2.2.7 (参考)
吸収	ラット	CDP870	静脈内	1、10、100 mg/kg	単回	UCB Celltech	40001512	4.2.2.2.8 (評価)
吸収	ラット	CDP870	皮下	10、200 mg/kg	8 回 c)	[redacted]	40001359	4.2.2.2.9 (参考)
分布	ラット	^{125}I-CDP870	静脈内	20 μg/例	単回	UCB Celltech	40000836	4.2.2.3.1 (評価)
分布	ラット	CDP870	皮下	100 mg/kg	単回	UCB Celltech	40001588	4.2.2.3.2 (評価)
分布	ラット	cTN3 PF	静脈内	30、100 mg/kg	週 2 回 e)	UCB Celltech	40001534	4.2.3.5.3.1 (評価)
分布	マウス	CDP870	静脈内	2 mg/kg	単回	UCB	JIM. 2009;348:36-41 d)	4.2.2.3.3 (参考)
排泄	ラット	CDP870	静脈内	10、100 mg/kg	単回	UCB Celltech	40001513	4.2.2.5.1 (評価)
排泄	ラット	CDP870	皮下	400 mg/kg	単回	UCB Celltech	40001589	4.2.2.5.2 (評価)

a) CDP870 による全身曝露の再評価
b) 週 1 回投与
c) 週 2 回投与
d) J. Immunol.Methods. 2009;348:36-41
e) 投与期間：妊娠 6 日～授乳 20 日

2.6.5.1 薬物動態試験

一覧表 (2/2)

試験内容	投与条件				実施施設	報告書番号	CTD記載箇所
	被験物質	投与方法	投与量	投与回数			
その他の薬物動態試験							
カニクイザルにおける抗CDP870抗体の特性	CDP870	静脈内	50、100、400 mg/kg	単回及び4回 a)	UCB Celltech	40000941	4.2.2.7.1 (評価)

a) 週1回投与

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

概要文中に記載した。

2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収

表 2.6.5.3-1　薬物動態試験：カニクイザルにおける単回静脈内投与後の吸収

動物種	カニクイザル		
被験物質	^{125}I-CDP870	^{125}I-gHTNF40	^{125}I-gHTNF40 Fab'-PEG 25 キロダルトン
性別/動物数	雄/2	雄/2	雄/2
給餌	摂食		
溶媒/投与形態	50 mM 酢酸緩衝液		
投与方法	静脈内		
投与量 (mg/kg)	1	1	1
試料	全血、血漿		
定量（対象）物質	^{125}I（総放射能）、CDP870	^{125}I（総放射能）、gHTNF40	^{125}I（総放射能）、gHTNF40 Fab'-PEG 25 キロダルトン
定量法	ガンマカウンター、ELISA		
放射線核種	^{125}I		
比放射能 (kBq/μg)	1.11	1.11	1.11
薬物動態パラメータ [a)]	^{125}I（総放射能）		
$t_{1/2\alpha}$ (h)	12.0［0.5 日］	4.0［0.2 日］	15.3［0.6 日］
$t_{1/2\beta}$ (h)	188.9［7.9 日］	145.4［6.1 日］	147.3［6.1 日］
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	734	943	279
^{125}I-gHTNF40 の $AUC_{0-\infty}$に対する比率 (%)	77.8	100	29.6
報告書番号	40000824、40000825		
CTD における記載箇所	4.2.2.2.1a、4.2.2.2.1b		

a) 報告書中の個体別データから平均値を算出して記載した。
ELISA により測定した各被験物質の薬物動態パラメータは算出しなかった。

表 2.6.5.3-2　薬物動態試験：カニクイザルにおける単回静脈内投与後の吸収（TK 試験）

動物種	カニクイザル					
被験物質	CDP870					
性別/動物数	雄/2	雌/2	雄/2	雌/2	雄/2	雌/2
給餌	摂食					
溶媒/投与形態	50 mM 酢酸緩衝液					
投与方法	静脈内					
投与量 (mg/kg)	50		100		400	
試料	血漿					
定量（対象）物質	CDP870					
定量法	ELISA					
薬物動態パラメータ [a)]						
C_{max} (μg/mL)	1294	1283	2693	2147	10364	7653
（雌雄平均）	1288		2420		9009	
$t_{1/2}$ (h)	159.5	172.5	191.6	179.6	188.4	176.9
（雌雄平均）	166.0［6.9 日］		185.6［7.7 日］		182.7［7.6 日］	
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	172745	160752	412326	255819	1432696	1021570
（雌雄平均）	166748		334073		1227133	
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	183038	173758	457410	283124	1607448	1115622
（雌雄平均）	178398		370267		1361535	
報告書番号	40000966（TK 試験）					
CTD における記載箇所	4.2.3.1.1b					

a) 報告書に記載された個体別データから平均値を算出した。

表 2.6.5.3-3　薬物動態試験：カニクイザルにおける単回皮下投与後の吸収

動物種	カニクイザル			
被験物質	CDP870			
性別/動物数	雄/2	雌/2	雄/2	雌/2
給餌	摂食			
溶媒/投与形態	50 mM 酢酸緩衝液			
投与方法	皮下			
投与量 (mg/kg)	3		31	
試料	血漿			
定量（対象）物質	CDP870			
定量法	ELISA			
薬物動態パラメータ a)				
t_{max} (h)	42［1.8 日］	30［1.3 日］	42［1.8 日］	36［1.5 日］
C_{max} (μg/mL)	30.6	41.0	344.3	480.4
$t_{1/2}$ (h)	225.6［9.4 日］	207.8［8.7 日］	180.5［7.5 日］	194.1［8.1 日］
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	8991	12937	102724	120040
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	10397	13470	104457	120424
MRT (h)	228.7［9.5 日］	255.6［10.7 日］	260.6［10.9 日］	279.4［11.6 日］
報告書番号	40000998、40001080			
CTD における記載箇所	4.2.2.2.2a、4.2.2.2.2b			

a) 報告書に記載された個体別データから平均値を算出した。

表 2.6.5.3-4　薬物動態試験：CDP870 の旧液剤及び凍結乾燥製剤における薬物動態学的同等性/同質性

動物種	カニクイザル		
被験物質	CDP870 旧液剤（原薬の製法 3）	CDP870 凍結乾燥製剤（原薬の製法 6）	CDP870 凍結乾燥製剤（原薬の製法 7）
性別/動物数	雄/ 4	雄/ 4	雄/ 4
給餌	摂食		
溶媒/投与形態	50 mM 酢酸緩衝液	乳酸 (0.9 mg/mL)、スクロース (100 mg/mL) 及びポリソルベート 20 (0.1 mg/mL) を含む溶液 (pH 5.2)	
投与方法	皮下		
投与量 (mg/kg)	10		
試料	血漿		
定量（対象）物質	CDP870		
定量法	ELISA		
薬物動態パラメータ			
t_{max} (h)	66.0 (36.0)	54.0 (23.0)	60.0 (13.9)
t_{max}（日）	2.8	2.3	2.5
C_{max} (μg/mL)	107 (10)	124 (25)	112 (11)
$t_{1/2}$ (h)	208 (24)	225 (25)	218 (34)
$t_{1/2}$（日）	8.7	9.4	9.1
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	40074 (3911)	44727 (5546)	40253 (4430)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	43146 (4549)	49024 (6405)	44003 (5794)
報告書番号	40001393		
CTD における記載箇所	4.2.2.2.4		

平均値（標準偏差）

表 2.6.5.3-5　薬物動態試験：ラットに ^{125}I-CDP870 を単回静脈内投与したときの吸収

動物種	Wistar 系ラット		
被験物質	^{125}I-CDP870	^{125}I-gHTNF40	^{125}I-gHTNF40Fab'
性別/動物数	雄/ 6	雄/ 6	雄/ 6
給餌	不明		
溶媒/投与形態	酢酸緩衝液、pH 5.5		
投与方法	静脈内（尾部）		
投与量 (μg/例)	20		
試料	全血		
定量（対象）物質	総放射能、^{125} I		
定量法	液体シンチレーションカウンター		
薬物動態パラメータ			
$t_{1/2}$ α（h）	5.6	5.81	0.33
$t_{1/2}$ β（h）	45.8	104	22.7
AUC% of IgG	51	100	3.7
報告書番号	40000881		
CTD における記載箇所	4.2.2.2.6		

表 2.6.5.3-6　薬物動態試験：ラットに CDP870 を単回静脈内投与又は皮下投与したときの吸収

動物種	SD 系ラット		
被験物質	CDP870		
性別/動物数	雄/ 12、雌／11	雄/ 12、雌／12	雄/ 12、雌／11
給餌	摂食		
溶媒/投与形態	酢酸緩衝液		
投与方法	静脈内	皮下	
投与量 (mg/kg)	10	10	100
試料	血漿		
定量（対象）物質	CDP870		
定量法	ELISA		
薬物動態パラメータ [a)]			
C_{max}（μg/mL）	173（$C_{5\,min}$）	23.9	223
$t_{1/2}$（h）	53.4	73.6	62.8
$AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL）	9060	2720	22800
Vd_{ss}（mL/kg）	81.6	435	529
バイオアベイラビリティ（%）	—	30.0	25.2
報告書番号	40001360		
CTD における記載箇所	4.2.2.2.7		

a）雌雄合計の平均値

表 2.6.5.3-7　薬物動態試験：ラットに CDP870 を単回静脈内投与したときの PEG 含有物質の吸収

動物種	Lewis 系ラット		
被験物質	CDP870		
性別/動物数	雄/ 4	雄/ 4	雄/ 4
給餌	不明		
溶媒/投与形態	10 mM 酢酸緩衝液		
投与方法	静脈内		
投与量 (mg/kg)	1	10	100
試料	血漿		
定量（対象）物質	PEG 含有物質		
定量法	NMR [c]		
薬物動態パラメータ [a]			
$t_{1/2}$（日）	4.5 (70)	6.6 (27)	9.5 (23)
$t_{1/2}$（1～10 日目）（日）[b]	3.3 (74)	2.9 (2)	2.7 (7)
$AUC_{0\text{-}28\,日}$（μg·日/mL）	116 (41)	1527 (10)	11701 (10)
$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg·日/mL）	209 (38)	1623 (11)	12287 (11)
CL（mL/kg/日）	4.8 (38)	6.2 (11)	8.1 (11)
V_{ss}(mL/kg)	28 (67)	36 (20)	53 (7)
報告書番号	40001512		
CTD における記載箇所	4.2.2.2.8		

a) ノンコンパートメントモデル解析による幾何平均値 (%CV) を示す。

b) 1～10 日目までの濃度を用いて算出した消失速度定数から外挿して算出

c) バリデートしていない測定法

2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収

表 2.6.5.4-1　薬物動態試験：カニクイザルにおける反復皮下投与後の吸収（TK 試験）

動物種		カニクイザル					
被験物質		CDP870					
投与量 (mg/kg)［週 1 回投与］		10		50		100	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
薬物動態パラメータ							
C_{max} (μg/mL)	13 週間	252	247	—	—	2644	2556
	26 週間	257	198	—	—	2101	2291
	52 週間	—	—	908	952	1742	1689
t_{max}（日）	52 週間	—	—	161	247	200	174
$t_{1/2}$（日）［休薬期間］	13 週間	NC	NC	—	—	10.2	8.6
	26 週間	NC	NC	—	—	8.7	9.3
	52 週間	—	—	9.5	9.6	9.5	13.2
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	13 週間	312890	257164	—	—	3222375	3063902
	26 週間	578081	497400	—	—	5154713	5144325
	52 週間	—	—	4314628	4457592	8119496	6201004
報告書番号		40001077 [a]、RRLE06E1024 [b]					
CTD における記載箇所		4.2.3.2.2c、4.2.3.2.3					

－：データなし、NC：算出せず

a) 13 及び 26 週間反復皮下投与毒性試験

b) 52 週間反復皮下投与毒性試験

表 2.6.5.4-2　薬物動態試験：カニクイザルにおける反復皮下投与後の吸収
（TK 試験における全身曝露の再評価）

動物種	カニクイザル					
被験物質	CDP870					
性別/動物数	雌雄/ 9	雌雄/ 8	雌雄/ 8	雌雄/ 8	雌雄/ 16	雌雄/ 17
投与期間	12 週間 a)		24 週間 a)		52 週間	
投与量 (mg/kg)	10	100	10	100	50	100
薬物動態パラメータ b)						
CL/F（mL/日/kg）	7.3	7.1	7.8	8.4	10.6	13.3
AUC（μg·日/mL） c)	1369	14138	1288	11970	4723	7538
AUC/用量	136.9	141.4	128.8	119.7	94.5	75.4
定常状態における C_{min} (μg/mL)	102 (115)	1444 (34)	120 (28)	1223 (19)	494 (38)	787 (31)
報告書番号	40001590					
CTD における記載箇所	4.2.2.2.5					

a) 13 及び 26 週間反復皮下投与毒性試験の投与期間中の最終採血時点

b) 1-コンパートメントモデル解析における幾何平均値 (%CV) を示す。

c) 1 投与サイクル（1 週間）あたりの AUC（投与量を CL/F で除して算出）

表 2.6.5.4-3　薬物動態試験：ラットに CDP870 を反復皮下投与したときの吸収

動物種	SD 系ラット			
被験物質	CDP870			
性別/動物数	雄/ 9、雌／9		雄/ 9、雌／9	
給餌	摂食			
溶媒/投与形態	124mM NaCl を含む 50mM 酢酸緩衝液			
投与方法	皮下 a)			
投与量 (mg/kg)	10		200	
試料	血漿			
定量（対象）物質	CDP870			
定量法	ELISA			
薬物動態パラメータ b)	投与 1 日目	投与 26 日目	投与 1 日目	投与 26 日目
T_{max} (h)	48	48	24	24
C_{max} (μg/mL)	20.6	12.1	513	316
$t_{1/2}$ (h)	107	139	43.4	60.5
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	3360	2700	40800	33300
Vd_{ss} (mL/kg)	473	770	363	561
バイオアベイラビリティ (%)	—	29.8	—	18.4
報告書番号	40001359			
CTD における記載箇所	4.2.2.2.9			

a) 週 2 回、4 週間投与

b) 雌雄合計の平均値

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

表 2.6.5.5-1　薬物動態試験：ラットにおける ^{125}I-CDP870 の分布

動物種	Wistar 系ラット		
被験物質	^{125}I-CDP870	^{125}I-gHTNF40	^{125}I-gHTNF40 Fab'
性別/動物数	雄/ 6/時点	雄/ 6/時点	雄/ 6/時点
給餌	不明		
溶媒/投与形態	50 mM 酢酸緩衝液		
投与方法	静脈内		
投与量	20 μg/例		
定量法	ガンマカウンター		
放射線核種	^{125}I		
比放射能 (kBq/μg)	7.4	7.4	5.92
臓器/組織	放射能量（%投与量/g 組織）		
血液　3 時間後	4.67 (0.29)	5.43 (0.99)	0.18 (0.04)
24 時間後	3.73 (2.63)	2.85 (0.37)	0.07 (0.01)
144 時間後	0.50 (0.08)	1.84 (0.26)	NT
腎臓　3 時間後	2.29 (0.11)	1.08 (0.27)	13.1 (1.17)
24 時間後	0.70 (0.05)	0.52 (0.05)	0.47 (0.04)
放射能の腎臓/血液比			
3 時間後	0.49	0.20	72.78
24 時間後	0.19	0.18	6.71
報告書番号	40000836		
CTD における記載箇所	4.2.2.3.1		

データは平均値（標準偏差）を示す。NT：測定せず

筋肉、骨、肺、肝臓、脾臓、結腸、大脳及び小脳については、概要文中の図 2.6.4.4-1 参照（報告書に数値データなし）。

表 2.6.5.5-2　薬物動態試験：ラットに CDP870 又は cTN3 PF を単回皮下投与したときの PEG 含有物質の分布

動物種	Lewis 系ラット			
被験物質	CDP870		cTN3 PF	
性別/動物数	雌/ 4/時点		雌/ 4/時点	
給餌	不明			
溶媒/投与形態	乳酸 (0.9 mg/mL)、スクロース (100 mg/mL) 及びポリソルベート 20 (0.1 mg/mL) を含む溶液 (pH 5.2)			
投与方法	皮下			
投与量 (mg/kg)	100		100	
定量（対象）物質	PEG 含有物質、CDP870		PEG 含有物質、cTN3 PF	
定量法	NMR [a]、ELISA			
試料採取（測定）時点	投与後 3、7、14、28、56 及び 84 日（腎臓は 120 及び 123 日にも採取）			
臓器/組織	$AUC_{0\text{-}t}$（μM·日）[b]	$t_{1/2}$（日）[c]	$AUC_{0\text{-}t}$（μM·日）[b]	$t_{1/2}$（日）[c]
肝臓	47.3	16.0	40.0	9.4
脾臓	152.9	21.5	120.7	19.0
腎臓	41.6	23.7	32.3	26.8
心臓	30.8	27.7	21.5	18.4
肺	45.5	22.8	42.0	15.3
脳	0.13	—	0.05	—
腸間膜リンパ節	24.8	44.1	27.6	25.5
下顎リンパ節	12.0	25.8	11.4	21.7
血漿（PEG 含有物質）	74.6	18.5	56.8	22.1
血漿 (CDP870) [d]	22.1	2.0	19.3	2.2
報告書番号	40001588			
CTD における記載箇所	4.2.2.3.2			

－：データなし

a) バリデートしていない測定法

b) 最終測定時点（投与後 84 日）までの組織内濃度の AUC

c) 組織内濃度の半減期

d) 抗ヒト κ 鎖抗体 (CDP870) 又は抗マウス IgG 抗体 (cTN3 PF) を用いて定量

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

該当なし。

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：*in vivo*における代謝

該当なし。

2.6.5.10　薬物動態試験：*in vitro*における代謝

該当なし。

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

該当なし。

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

表 2.6.5.13-1　薬物動態試験：ラットに CDP870 を単回静脈内投与したときの PEG 含有物質の尿中排泄

動物種	Lewis 系ラット	
被験物質	CDP870	
性別/動物数	雄/ 4	雄/ 4
給餌	摂食	
溶媒/投与形態	10 mM 酢酸緩衝液	
投与方法	静脈内	
投与量 (mg/kg)	10	100
試料	尿	
定量（対象）物質	PEG 含有物質	
定量法	NMR [a)]	
累積尿中排泄率 (%) （投与後 28 日まで）	21.0	10.9
投与量に対する平均 1 日排泄率 (%) （投与後 4 週目）	0.7	0.3
報告書番号	40001513	
CTD における記載箇所	4.2.2.5.1	

a) バリデートしていない測定法

表 2.6.5.13-2　薬物動態試験：ラットに CDP870 を単回皮下投与したときの PEG 含有物質の尿中排泄

動物種	Lewis 系ラット
被験物質	CDP870
性別/動物数	雌/12 [a)]
給餌	摂食
溶媒/投与形態	乳酸 (0.9 mg/mL)、スクロース (100 mg/mL)、ポリソルベート 20 (0.1 mg/mL) を含む溶液 (pH 5.2)
投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	400
試料	尿
定量（対象）物質	PEG 含有物質
定量法	NMR [b)]
累積尿中排泄率 (%) [c)]	65 (72～73)
PEG 含有物質の総回収率 (%) [c)]	83 [d)] (90～91)
PEG 含有物質の尿中半減期（日）	23.4
報告書番号	40001589
CTD における記載箇所	4.2.2.5.2

a) 尿中排泄は、12 例の動物を 4 例ずつの 3 群に分け、各群 3 例には CDP870 を投与し、他の 1 例は無処置とした。各群について、7 日間の尿試料採取を交替して行い、累積尿中排泄率などのデータ解析は、CDP870 を投与した 3 例ずつのデータを用いて行った。

b) バリデートした測定法

c) 投与後 84 日までの測定値及び無限大時間の外挿値（括弧内の数字）を示す。

d) 投与後 84 日までの累積糞中排泄率は 18%であったが、採取した糞試料に尿の混入がしばしば認められたことと、PEG の糞中排泄は 2%前後であることが文献的に報告されていることから、検出された PEG 含有物質の多くは尿中排泄物に由来するものであり、実験に使用した代謝ケージにおいて尿糞の分離が不十分であったことが原因と考えられた。

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

該当なし。

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし。

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

表 2.6.5.16-1　薬物動態試験：その他（カニクイザルに CDP870 を投与したときの個々の動物における抗 CDP870 抗体の血漿中濃度 [a)]）

－単回又は 4 週間投与－

識別番号	性別	用量 (mg/kg)	測定時点	濃度 (units/mL)	報告書番号
単回静脈内投与：50、100、及び 400 mg/kg					
8	雌	50	投与後 13 日 投与後 20 日 投与後 27 日	0.8 0.9 ＜LLOQ	40000922、40000966（毒性試験）
単回皮下投与：3 及び 31 mg/kg					
4	雄	31	投与後 14 日 投与後 28 日 投与後 59 日 投与後 10 週	0.63 0.69 17.99 19.05	40000998、40001080
反復静脈内投与：50、100、及び 400 mg/kg（第 1、8、15、及び 22 日に投与）					
26	雌	50 [b)]	初回投与後 35 日（4 回目投与後 14 日） 初回投与後 42 日（4 回目投与後 21 日） 初回投与後 49 日（4 回目投与後 28 日） 初回投与後 56 日（4 回目投与後 35 日）	1.4 8.3 10.9 9.8	40001020、40001074（毒性試験）
32	雌	100 [b)]	初回投与後 21 日（4 回目投与前） 初回投与後 28 日（4 回目投与後 7 日）	0.8 ＜LLOQ	
12	雄	100 [b)]	初回投与後 14 日（3 回目投与前）	0.6	
14	雄	100 [b)]	初回投与後 14 日（3 回目投与前） 初回投与後 21 日（4 回目投与前） 初回投与後 28 日（4 回目投与後 7 日）	0.7 0.7 ＜LLOQ	

LLOQ：定量下限値

a) バリデートされた測定法（報告書番号 40001265）による［定量下限値 (LLOQ)：0.6 units/mL］。

b) 5 例/性/群（28 日間の無投与期間を設けた 1 例/性/群を含む）

表 2.6.5.16-1　薬物動態試験：その他（カニクイザルに CDP870 を投与したときの個々の動物における抗 CDP870 抗体の血漿中濃度 [a]）（続き）

－13 又は 26 週間投与－

識別番号	性別	用量 (mg/kg)（投与期間＋休薬期間）	測定時点	濃度 (units/mL)	報告書番号
反復皮下投与：10 及び 100 mg/kg（週 1 回）×13 週間又は 26 週間、及び 13 週間休薬					
2237	雌	10（13 週間）[b]	9 回目投与の前	3.71	40001545、40001586、40001077（毒性試験）
			9 回目投与後 7 日	5.87	
			12 回目投与の前	15.73	
			12 回目投与後 7 日	17.17	
			投与期間終了時（13 週）	5.86	
2239	雌	10（13 週間）[b]	5 回目投与後 7 日	0.78	
			9 回目投与の前	2.63	
			9 回目投与後 7 日	5.00	
			12 回目投与の前	6.70	
			12 回目投与後 7 日	8.69	
			投与期間終了時（13 週）	3.39	
2238	雌	10（13＋13 週間）[c]	初回投与後 17 週	0.95	
			初回投与後 21 週	8.05	
			休薬期間終了時（13＋13 週）	7.57	
2240	雌	10（13＋13 週間）[c]	初回投与後 17 週	5.83	
			初回投与後 21 週	11.86	
			休薬期間終了時（13＋13 週）	8.60	
2226	雄	10（13＋13 週間）[c]	初回投与後 21 週	0.73	
			休薬期間終了時（13＋13 週）	1.08	
2264	雌	100（13＋13 週間）[c]	休薬期間終了時（13＋13 週）	2.35	
2232	雄	10（26＋13 週間）[d]	初回投与後 34 週	2.09	
			休薬期間終了時（26＋13 週）	3.37	
2271	雌	100（26＋13 週間）[d]	休薬期間終了時（26＋13 週）	0.61	
2272	雌	100（26＋13 週間）[d]	休薬期間終了時（26＋13 週）	1.10	
2259	雄	100（26＋13 週間）[d]	休薬期間終了時（26＋13 週）	0.65	

a) バリデートされた測定法（報告書番号 40001265）による（定量下限値：0.6 units/mL）。

b) 雄 4 例及び雌 5 例は、13 週間の投与期間終了時に屠殺した。

c) 雄 2 例及び雌 2 例は、13 週間の投与期間及び 13 週間の休薬期間終了時（26 週）に屠殺した。

d) 雄 2 例及び雌 2 例は、26 週間の投与期間及び 13 週間の休薬期間終了時（39 週）に屠殺した。

表 2.6.5.16-1　薬物動態試験：その他（カニクイザルに CDP870 を投与したときの個々の動物における抗 CDP870 抗体の血漿中濃度 [a]）（続き）

—52 週間投与—

識別番号	性別	用量 (mg/kg)	測定時点	濃度 (units/mL)	報告書番号
反復皮下投与：50 及び 100 mg/kg（週 1 回）×52 週間、及び 26 週間休薬					
012-2M	雄	50	投与 12 週	0.7	RRLE06E1024（毒性試験）
			投与 24 週	0.6	
013-2M	雄	50	休薬 12 週	1.5	
			休薬 16 週	2.8	
			休薬 20 週	2.3	
			休薬 24 週	1.7	
			休薬 26 週	1.6	
014-2M	雄	50	休薬 8 週	3.5	
			休薬 12 週	5.9	
			休薬 16 週	6.6	
			休薬 24 週	4.9	
			休薬 26 週	5.4	
017-3M	雄	100	休薬 16 週	1.6	
			休薬 20 週	1.9	
			休薬 24 週	1.7	
			休薬 26 週	1.3	
020-3M	雄	100	休薬 16 週	2.3	
			休薬 20 週	2.0	
			休薬 24 週	2.0	
			休薬 26 週	2.0	
038-2F	雌	50	投与 24 週	1.9	
051-3F	雌	100	休薬 16 週	2.4	
			休薬 20 週	2.7	
			休薬 24 週	2.8	
			休薬 26 週	2.3	

a) バリデートされた測定法（報告書番号 40001265）による（定量下限値：0.6 units/mL）。