トルツ皮下注80 mg シリンジ
トルツ皮下注80 mg オートインジェクター

2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1　まとめ 1
2.6.4.2　分析法 1
2.6.4.2.1　イキセキズマブの分析法 1
2.6.4.2.2　抗イキセキズマブ抗体の分析法 2
2.6.4.3　吸収 3
2.6.4.3.1　単回投与時の薬物動態 3
2.6.4.3.2　トキシコキネティクス 3
2.6.4.3.3　妊娠動物におけるトキシコキネティクス 6
2.6.4.4　分布 8
2.6.4.5　代謝 8
2.6.4.6　排泄 8
2.6.4.7　薬物動態学的相互作用 8
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 8
2.6.4.9　考察及び結論 8
2.6.4.10　図表 9
2.6.4.11　参考文献 9

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

イキセキズマブ（添付資料中では LY2439821 又は LA426-3C3 と表記）はヒトインターロイキン-17A（IL-17A）に特異的なヒト化免疫グロブリン G4（IgG4）モノクローナル抗体である。イキセキズマブはヒト及びカニクイザルの IL-17A に交差反応するが、ウサギ IL-17A に対する結合親和性は低く、マウス及びラット IL-17A には結合しないため、薬物動態、トキシコキネティクス（TK）及び毒性評価にはカニクイザルを用いた。単回投与薬物動態試験及び TK 試験の成績に基づいてイキセキズマブの吸収を評価したほか、胎児移行及び乳汁移行を評価した。試料中イキセキズマブ濃度の分析には酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いた。試験結果を以下に要約する。

- カニクイザルにイキセキズマブを単回静脈内投与及び皮下投与したときの消失半減期（$t_{1/2}$）は、それぞれ 156 時間（約 7 日）及び 246 時間（約 10 日）であった。皮下投与時のバイオアベイラビリティは高かった。
- カニクイザルの 8 週間反復投与毒性試験（静脈内投与）及び 39 週間反復投与毒性試験（皮下投与）において、初回投与後の最高血清中濃度（C_{max}）及び血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168hr}$）は用量にほぼ比例して増加し、また週 1 回反復投与による蓄積が認められた。39 週間反復投与毒性試験において、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）は 40～102 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168hr}$ に明らかな性差は認められなかった。
- 雌カニクイザルにイキセキズマブを妊娠 20 日から 139 日まで週 1 回、皮下投与したとき、帝王切開日（妊娠 140～142 日）における胎児血清中イキセキズマブ濃度は母動物血清中濃度の約 22%であった。
- 雌カニクイザルにイキセキズマブを妊娠 20～22 日から分娩まで週 1 回、皮下投与したとき、少なくとも分娩後 56 日まで乳汁中にイキセキズマブが検出された。
- 毒性試験における抗イキセキズマブ抗体の発現頻度は低かった。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　イキセキズマブの分析法

（添付資料 4.2.2.1.1、1515 試験）
（添付資料 4.2.2.1.2、4306 試験）

単回投与薬物動態試験（6180-791 試験）における血漿試料中イキセキズマブ濃度分析には、イーライリリー・アンド・カンパニーでバリデーションされた ELISA を用いた。本分析法の定量範囲は 0.4～6.4 ng/mL であった。

毒性試験における血清試料中イキセキズマブ濃度分析には、[redacted] でバリデーションされた ELISA（1515 試験法）を用いた。本分析法の定量範囲は 7.5～90 ng/mL であり（表 2.6.4-1）、事前に設定した incurred sample reanalysis（ISR）の許容基準を満たした。乳汁試料中イキセキズマブ濃度分析は非 GLP 適用下で実施し、[redacted] でバリデーションされた ELISA（4306 試験法）を用いた。本分析法

の定量範囲は 0.5～20 ng/mL であった（表 2.6.4-2）。羊水試料中イキセキズマブ濃度の分析は非 GLP 適用下で実施し、1515 試験法を用いた。

表 2.6.4-1　　カニクイザル血清試料中イキセキズマブ濃度の分析法バリデーション

分析法番号（添付資料番号） バリデーション実施日 バリデーション実施施設	毒性試験番号 （添付資料番号）	定量範囲 測定間精度（RSD） 測定間真度（RE） 希釈倍率	安定性
1515（4.2.2.1.1） [redacted]年[redacted]月 22 日 [redacted]	6180-918（4.2.3.2.1） 7608-478（4.2.3.2.2） 20003965（4.2.3.5.1.1） [redacted].010.15（4.2.3.5.2.1） 20018253（4.2.3.5.3.1）	7.5～90 ng/mL [a] 11.5%～25.9% −21.6%～−3.8% 256000 倍	室温 4 時間 凍結/融解 5 回 −20°C 6 ヵ月間 −70°C 287 日間

略語：RSD = 相対標準偏差、RE = 相対誤差
[a] 10 ng/mL Quality Control（QC）試料の 25%範囲である 7.5 ng/mL を定量下限に、75 ng/mL QC 試料の 20%範囲である 90 ng/mL を定量上限に設定した。

表 2.6.4-2　　カニクイザル乳汁試料中イキセキズマブ濃度の分析法バリデーション

分析法番号（添付資料番号） バリデーション実施日 バリデーション実施施設	毒性試験番号 （添付資料番号）	定量範囲 測定間精度（RSD） 測定間真度（RE）	安定性
4306 [a]（4.2.2.1.2） [redacted]年[redacted]月 6 日 [redacted]	20018253（4.2.3.5.3.1）	0.5～20 ng/mL 7.6%～16.7% −7.3%～1.7%	室温 4 時間 凍結/解凍 5 回 −70°C 4 ヵ月間

略語：RSD = 相対標準偏差、RE = 相対誤差
[a] 非 GLP 適用下で実施した。

2.6.4.2.2　抗イキセキズマブ抗体の分析法

（添付資料 4.2.2.1.3、IMT-IMG-15.1 試験）
（添付資料 4.2.2.1.4、AR2201 試験）

毒性試験における抗イキセキズマブ抗体の発現を評価するため、ビオチン結合イキセキズマブを用いて抗イキセキズマブ抗体を捕捉し、ELISA で検出する手法を開発した。スクリーニングでは血清試料を段階希釈し（n = 2）、2 倍希釈試料の平均吸光度が事前に設定したカットオフ値以下である場合を陰性と判定した。スクリーニングで陰性と判定されなかった試料は、抗体価を算出するために 3 倍ずつ段階希釈して吸光度を測定した。吸光度がカットオフ値を上回り、かつ投与前試料の値を上回る場合を陽性と判定した。抗体価は陽性と判定された最も高い希釈倍率の逆数として算出した。

分析法のバリデーションは 2 施設で実施した。8 週間反復投与毒性試験（6180-918 試験）には、イーライリリー・アンド・カンパニーでバリデーションされた分析法（IMT-IMG-15.1 試験法）を用いた。本分析法の感度は 0.678 µg/mL であり、抗イキセキズマブ抗体の検出に干渉しない試料中イキセキズマブの許容濃度は 10 µg/mL 以下であった。39 週間反復投与毒性試験（7608-478 試験）及び胚・胎児発生に関する試験（[redacted].010.15 試験）には、[redacted] でバリデーションされた方法（AR2201 試験法）を用いた。本分析法の感度は 0.7 µg/mL であり、試料中イキセキズマブの許容濃度は 100 µg/mL 以下であった。

2.6.4.3 吸収

カニクイザルを用いた単回投与薬物動態試験及び毒性試験の TK に基づいて、イキセキズマブの薬物動態を評価した。反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験では、抗イキセキズマブ抗体の発現を評価した。

2.6.4.3.1 単回投与時の薬物動態

（添付資料 4.2.2.2.1、6180-791 試験）

雄カニクイザルにイキセキズマブを 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与又は皮下投与し、薬物動態を評価した。静脈内投与時の $t_{1/2}$ は 156 時間、定常状態の分布容積（V_{ss}）は 87.0 mL/kg と算出された（表 2.6.4-3）。皮下投与時の T_{max} は 72 時間であり、$t_{1/2}$ は 246 時間であった。皮下投与時のバイオアベイラビリティは高かった。

表 2.6.4-3 カニクイザルにイキセキズマブを単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ（6180-791 試験）

	投与経路及び用量	
パラメータ	静脈内投与（1 mg/kg）	皮下投与（1 mg/kg）
C_{max} (µg/mL)	21.1	11.1
$AUC_{0\text{-}672hr}$ (µg•hr/mL)	2253	3314
T_{max} (時間)	NA	72
$t_{1/2}$ (時間)	156	246
CL (mL/hr/kg)	0.448	0.262
V_{ss} (mL/kg)	87.0	NA
例数	2	2

略語：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、CL = クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、NA = 該当せず、$t_{1/2}$ = 消失半減期、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、V_{ss} = 定常状態の分布容積

2.6.4.3.2 トキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.2.1、6180-918 試験）
（添付資料 4.2.3.2.2、7608-478 試験）
（添付資料 4.2.3.5.1.1、20003965 試験）

雌雄カニクイザルを用いた 8 週間反復投与毒性試験（6180-918 試験）、39 週間反復投与毒性試験（7608-478 試験）及び雌雄の生殖能に関する試験（20003965 試験）において TK を評価した。8 週間反復投与毒性試験では、イキセキズマブを 5、15 及び 50 mg/kg の用量で週 1 回、8 週間静脈内投与し、初回投与後の TK を全用量群で、試験 57 日の TK を 50 mg/kg 群で評価した。39 週間反復投与毒性試験では、イキセキズマブを 0.5、5 及び 50 mg/kg の用量で週 1 回、39 週間皮下投与し、初回投与後の TK を全用量群で、試験 267 日の TK を 50 mg/kg 群で評価した。雌雄の生殖能に関する試験では、イキセキズマブを 50 mg/kg の用量で週 1 回、13 週間皮下投与し、初回投与後及び試験 85 日に TK を評価した。また、各試験でトラフ濃度を経時的に測定した。

8 週間及び 39 週間反復投与毒性試験において、初回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168hr}$ は用量にほぼ比例して増加した（表 2.6.4-4 及び表 2.6.4-5）。雌雄の生殖能に関する試験における曝露量は、39 週間反復投与毒性試験の同用量群と同程度であった（表 2.6.4-6）。8 週間反復投与毒性試験において、トラフ濃度は反復静脈内投与により増加し、試験 29

日までに定常状態に達した。39 週間反復投与毒性試験において、初回投与後及び試験 267 日の T_{max} は 40～102 時間であり、50 mg/kg 群の試験 267 日の $t_{1/2}$ は雄で 337 時間、雌で 188 時間であった。いずれの試験においても、反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168hr}$ は初回投与後よりも高値を示し、またトラフ濃度は反復投与により増加したことから、週 1 回静脈内投与又は皮下投与による蓄積が示された。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168hr}$ に明らかな性差は認められなかった。

8 週間及び 39 週間反復投与毒性試験の 50 mg/kg 群で抗イキセキズマブ抗体の分析を実施した結果、多くの試料においてイキセキズマブ濃度が抗イキセキズマブ抗体の検出に干渉しない許容濃度を超えたため、正確な分析はできなかった。しかしながら、8 週間反復投与毒性試験ではいずれの個体も抗イキセキズマブ抗体が陰性と判定され、また抗イキセキズマブ抗体の発現を示唆する曝露量の減少も認められなかった。39 週間反復投与毒性試験では、雌 2 例で抗イキセキズマブ抗体が検出された。うち 1 例（I03269）では試験 267 日に曝露量の減少が認められ、抗イキセキズマブ抗体の分析において陽性と判定された。また、別の 1 例（I03265）では試験 22 日以降に曝露量の減少が認められ、高い抗イキセキズマブ抗体の抗体価を示したものの、投与前試料が得られなかったため陽性判定の確定はできなかった。

表 2.6.4-4 カニクイザルを用いた 8 週間反復静脈内投与毒性試験のトキシコキネティクス（6180-918 試験）

	用量（mg/kg）					
	5		15		50	
パラメータ 性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
初回投与後						
C_{max} (μg/mL)	104	110	463	507	1700 [a]	1670 [a]
SD C_{max}	1.53	14.6	73.1	87.5	262	257
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (μg•hr/mL)	7160	8580	30100	35100	104000 [a]	109000 [a]
SD $AUC_{0\text{-}168hr}$	359	995	5370	5610	11600	16700
試験 57 日						
C_{max} (μg/mL)	NA	NA	NA	NA	2610	1900
SD C_{max}	NA	NA	NA	NA	81.4	356
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (μg•hr/mL)	NA	NA	NA	NA	241000	180000
SD $AUC_{0\text{-}168hr}$	NA	NA	NA	NA	25400	4000
$t_{1/2}$ (hr)	NA	NA	NA	NA	303	276
SD $t_{1/2}$	NA	NA	NA	NA	71.6	61.5

略語：AUC = 血清中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血清中濃度、NA = 該当せず、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 消失半減期

雌雄カニクイザルにイキセキズマブを週 1 回、8 週間静脈内投与し、血清中濃度を評価した。特に記載しない限り、3 例/性/群。

[a] 6 例/性/群

表 2.6.4-5　カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験のトキシコキネティクス（7608-478 試験）

	用量（mg/kg）					
	0.5		5		50	
パラメータ　性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
初回投与後						
C_{max} (μg/mL)	5.11	4.62	43.9	45.8	423 [a]	450 [a]
SD C_{max}	0.58	0.34	5.1	3.2	59	60
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (μg•hr/mL)	705	615	6043	6166	57160 [a]	58312 [a]
SD $AUC_{0\text{-}168hr}$	89	30	698	268	7322	4249
T_{max} (hr)	96.0	102	72.0	66.0	52.0 [a]	40.0 [a]
SD T_{max}	27.7	53	0.0	12.0	9.8	12.4
試験 267 日						
C_{max} (μg/mL)	NA	NA	NA	NA	1215 [b]	855 [b,c]
SD C_{max}	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (μg•hr/mL)	NA	NA	NA	NA	168595 [b]	119305 [b,c]
SD $AUC_{0\text{-}168hr}$	NA	NA	NA	NA	NA	NA
T_{max} (hr)	NA	NA	NA	NA	48.0 [b]	48.0 [b,c]
SD T_{max}	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (hr)	NA	NA	NA	NA	337 [b]	188 [b,c]
SD $t_{1/2}$	NA	NA	NA	NA	NA	NA

略語：AUC = 血清中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血清中濃度、NA = 該当せず、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 消失半減期、T_{max} = 最高血清中濃度到達時間

雌雄カニクイザルにイキセキズマブを週 1 回、39 週間皮下投与し、血清中イキセキズマブ濃度を評価した。特に記載しない限り、4 例/性/群。

[a] 6 例/性/群

[b] 2 例/性/群

[c] 1 例（I03269）が抗イキセキズマブ抗体陽性と判定され、試験 267 日の曝露量が減少した。

表 2.6.4-6　カニクイザルを用いた雌雄の生殖能に関する試験のトキシコキネティクス（20003965 試験）

	用量（mg/kg）	
	50	
パラメータ　性	雄	雌
初回投与後		
C_{max} (μg/mL)	426	456
SD C_{max}	63.9	60.6
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (μg•hr/mL)	59995	63398
SD $AUC_{0\text{-}168hr}$	10771	6686
T_{max} (hr)	60.0	48.0
SD T_{max}	29.4	26.3
試験 85 日		
C_{max} (μg/mL)	1238	1073
SD C_{max}	259	125
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (μg•hr/mL)	179279	153865
SD $AUC_{0\text{-}168hr}$	40962	18128
T_{max} (hr)	40.0	36.0
SD T_{max}	29.1	13.1

略語：AUC = 血清中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血清中濃度、SD = 標準偏差、T_{max} = 最高血清中濃度到達時間

雌雄カニクイザルにイキセキズマブを週 1 回、13 週間皮下投与し、血清中イキセキズマブ濃度を評価した。
6 例/性/群。

2.6.4.3.3　妊娠動物におけるトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.5.2.1、[redacted].010.15 試験）
（添付資料 4.2.3.5.3.1、20018253 試験）

胚・胎児発生に関する試験において（[redacted].010.15 試験）、雌カニクイザルにイキセキズマブを 5 及び 50 mg/kg の用量で妊娠 20 日から 139 日まで週 1 回、皮下投与し、血清中イキセキズマブ濃度推移を評価した。また、帝王切開日（最終投与の 24～72 時間後：妊娠 140～142 日）における母動物血清中、胎児血清中（臍帯血中）及び羊水中イキセキズマブ濃度の測定並びに抗イキセキズマブ抗体の分析を行った。

母動物の血清中イキセキズマブ濃度は用量に比例して増加した（表 2.6.7.13）。妊娠 34、48 及び 76 日の C_{48hr} は同程度であったことから、妊娠 34 日（3 回投与後）以降、母動物の曝露量は定常状態に達したと考えられた。胎児血清中イキセキズマブ濃度は母動物血清中イキセキズマブ濃度の約 22%（5 mg/kg 群：25%、50 mg/kg 群：18%）であり、胎盤を介した胎児へのイキセキズマブの移行が示された（表 2.6.4-7）。羊水中イキセキズマブ濃度は母動物血清中イキセキズマブ濃度の約 2%（5 mg/kg 群：2.6%、50 mg/kg 群：1.6%）であり、羊水へのイキセキズマブの移行は胎児血清中と比較してわずかであった。5 mg/kg 及び 50 mg/kg 群の 12 例中各 5 例で抗イキセキズマブ抗体が陽性と判定されたが、その抗体価は 162 以下と低かった。50 mg/kg 群の多くの試料においてイキセキズマブ濃度が抗イキセキズマブ抗体の検出に干渉しない許容濃度を超えたため、正確な分析はできなかったものの、著しい抗イキセキズマブ抗体の発現は認められなかったと判断した。

表 2.6.4-7　カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験における母動物血清中、胎児血清中（臍帯血中）及び羊水中イキセキズマブ濃度（[redacted].010.15 試験）

用量	妊娠日数	母動物血清（μg/mL）	胎児血清（μg/mL）	羊水（μg/mL）
5 mg/kg				
平均値±SD	140～142 [a]	78.655±16.579	19.973±6.690	2.086±1.701
例数		11	10	10
50 mg/kg				
平均値±SD	140～142 [a]	835.909±202.042	153.670±32.978	13.565±12.051
例数		11	10	10

略語：SD = 標準偏差
[a] 最終投与（妊娠 139 日）の 24～72 時間後に帝王切開して試料中イキセキズマブ濃度を測定した。

出生前及び出生後の発生に関する試験において（20018253 試験）、雌カニクイザルにイキセキズマブを 5 及び 50 mg/kg の用量で妊娠 20～22 日から分娩まで週 1 回、皮下投与し、母動物血清中、F1 児血清中及び母動物乳汁中イキセキズマブ濃度推移を評価した。

母動物の妊娠 20～22、70 及び 140 日における血清中イキセキズマブ濃度は用量に比例して増加し、50 mg/kg 群の曝露量は 5 mg/kg 群よりも約 10 倍高かった（表 2.6.4-8）。両群とも、妊娠 70 及び 140 日の母動物血清中イキセキズマブ濃度は同程度であり、妊娠 70 日以降、曝露量は定常状態に達したと考えられた。F1 児の生後 7 日における血清中イキセキズマブ濃度は 50 mg/kg 群において 5 mg/kg 群よりも約 20 倍高く、また曝露量に明

らかな性差は認められなかった（表 2.6.7.14）。5 mg/kg 群では分娩後（生後）84 日まで、50 mg/kg 群では分娩後（生後）205 日（最終測定日）まで、母動物及び F1 児の血清中にイキセキズマブが検出された（表 2.6.4-9、表 2.6.7.14）。また、5 及び 50 mg/kg 群において、分娩後 14～56 日の期間を通して乳汁中にイキセキズマブが検出され、その濃度は経時的に減少した（表 2.6.4-9、表 2.6.7.14）。乳汁中イキセキズマブ濃度は母動物血清中イキセキズマブ濃度の 0.095%～0.26%であった（表 2.6.4-10）。

表 2.6.4-8　カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験における母動物血清中イキセキズマブ濃度（20018253 試験）

	母動物血清中濃度（μg/mL）					
	妊娠 20～22 日		妊娠 70 日		妊娠 140 日	
用量	投与前	48 時間	投与前	48 時間	投与前	48 時間
5 mg/kg						
平均値±SD	ND	49.5±12.8	60.0±29.7	82.2±35.5	62.4±27.8	79.7±34.6
例数	ND	18	16	16	15	15
50 mg/kg						
平均値±SD	ND	592±142	683±242	946±285	700±298	967±298
例数	ND	18	18	18	16	16

略語：SD = 標準偏差、ND = 測定せず

表 2.6.4-9　カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験における F1 児血清中イキセキズマブ濃度の対母動物血清比及び対乳汁比（20018253 試験）

用量 (mg/kg)	5		50	
F1 児血清中濃度	対 母動物血清比	対 乳汁比	対 母動物血清比	対 乳汁比
分娩後（生後）7 日	0.286	ND	0.607	ND
分娩後（生後）14 日	0.588	277	0.705	799
分娩後（生後）28 日	0.523	283	1.75	1310
分娩後（生後）42 日	0.746	277	4.59	1140
分娩後（生後）56 日	0.928	402	13.9	1120
分娩後（生後）84 日	1.17	ND	1.88	ND
分娩後（生後）205 日	NC	ND	0.518	ND

略語： NC = 算出できず、ND = 測定せず
各個体の濃度比の平均値を示す。

表 2.6.4-10　カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験における乳汁中イキセキズマブ濃度の対母動物血清比（20018253 試験）

用量 (mg/kg)	5	50
分娩後 14 日	0.0018	0.0011
分娩後 28 日	0.0019	0.0012
分娩後 42 日	0.0026	0.00095
分娩後 56 日	0.0019	0.0020

各個体の濃度比の平均値を示す。

2.6.4.4 分布

通常の分布試験は、放射性同位体で標識された薬物を用いて実施される。しかしながら、放射性標識タンパク質は in vivo での代謝が速く放射標識結合が不安定であり、また分解されたアミノ酸が他のタンパク質やペプチドに再利用されて取り込まれることがあるため、放射能測定又はオートラジオグラフィーの成績に基づく組織分布の解釈は困難であると考えられた。したがって、イキセキズマブの分布に関する試験は実施しなかった。カニクイザルにイキセキズマブを単回静脈内投与したときの V_{ss} は 87.0 mL/kg であり（CTD 第 2.6.4.3.1 項）、血漿容積（約 45 mL/kg）よりもやや大きかった（Davies 1993）。したがって、イキセキズマブは主に循環血液中に分布すると考えられた。

胎児移行及び胎盤通過性に関する成績は CTD 第 2.6.4.3.3 項に記載した。

2.6.4.5 代謝

イキセキズマブはヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、タンパク質の異化経路によりアミノ酸及びペプチド成分に分解されて体内から消失すると考えられる。したがって、代謝に関する試験は実施しなかった。

2.6.4.6 排泄

イキセキズマブはヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、タンパク質の異化経路によりアミノ酸及びペプチド成分に分解されて体内から消失すると考えられる。したがって、排泄に関する試験は実施しなかった。

乳汁移行に関する成績は CTD 第 2.6.4.3.3 項に記載した。

2.6.4.7 薬物動態学的相互作用

イキセキズマブは分子量が大きいため未変化体として腎排泄されず、またチトクローム P450 等の一般的な代謝酵素は IgG の分解に関与しないと考えられる。IL-17A はチトクローム P450 の発現及び活性に影響を与えないことが in vitro で示されていることから（CTD 第 2.7.2.2.1 項）、イキセキズマブと腎排泄型薬剤又はチトクローム P450 代謝型薬剤との薬物動態学的相互作用は起こらないと考えられ、薬物動態学的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

実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

カニクイザルを用いた単回投与薬物動態試験及び TK 試験の成績に基づいてイキセキズマブの薬物動態を評価した。試料中イキセキズマブ濃度の分析には ELISA を用いた。

カニクイザルにイキセキズマブを単回静脈内投与及び反復皮下投与したときの $t_{1/2}$ はそれぞれ 156 時間及び 246 時間であった。反復投与毒性試験において、C_{max} 及び AUC_{0-}

$_{168hr}$は用量にほぼ比例して増加し、週 1 回反復投与による蓄積が認められた。C_{max}及び$AUC_{0\text{-}168hr}$に明らかな性差は認められなかった。

雌カニクイザルにイキセキズマブを妊娠 20 日から 139 日まで週 1 回、皮下投与したとき、胎児血清中濃度は母動物血清中濃度の約 22%であり、胎盤を介した胎児へのイキセキズマブの移行が示された。また、雌カニクイザルにイキセキズマブを妊娠 20～22 日から分娩まで週 1 回、皮下投与したとき、生後 205 日まで F1 児の血清中にイキセキズマブが検出され、少なくとも分娩後 56 日まで乳汁中に検出された。

反復投与による抗イキセキズマブ抗体の発現頻度は低かった。39 週間反復投与毒性試験の 50 mg/kg 群の雌 2 例で抗イキセキズマブ抗体の発現及び曝露量の低下が認められたが、その他の個体では試験期間を通して毒性評価のために十分な曝露が得られた。

2.6.4.10　図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11　参考文献

1. Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10:1093-1095.

トルツ皮下注80 mg シリンジ
トルツ皮下注80 mg オートインジェクター

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary 1
2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview 1
2.6.5.2 Analytical Methods and Validation Reports 2
2.6.5.3 Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose 3
2.6.5.4 Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Doses 4
2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution – Not Applicable 4
2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding – Not Applicable 4
2.6.5.7 Pharmacokinetics: Studies in Pregnant Animals – Not Applicable 4
2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Studies – Not Applicable 4
2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo – Not Applicable 4
2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro – Not Applicable 4
2.6.5.11 Pharmacokinetics: Possible Metabolic Pathways – Not Applicable 4
2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Total Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes – Not Applicable 4
2.6.5.13 Pharmacokinetics: Excretion – Not Applicable 4
2.6.5.14 Pharmacokinetics: Excretion into Bile – Not Applicable 4
2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions – Not Applicable 4
2.6.5.16 Pharmacokinetics: Other – Not Applicable 4

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary

2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Absorption					
Single-dose PK	Monkey	Intravenous and Subcutaneous	[redacted]	6180-791	4.2.2.2.1
Repeat-dose, 8-week with 6-week recovery phase	Monkey	Intravenous	[redacted]	6180-918	4.2.3.2.1
Repeat-dose, 39-week with 16-week recovery phase	Monkey	Subcutaneous	[redacted]	7608-478	4.2.3.2.2
Repeat-dose fertility, 13-week	Monkey	Subcutaneous	[redacted]	20003965	4.2.3.5.1.1
Repeat-dose embryo fetal, 18-week	Monkey	Subcutaneous	[redacted]	[redacted].010.15	4.2.3.5.2.1
Repeat-dose pre- and postnatal reproductive and developmental, including maternal function	Monkey	Subcutaneous	[redacted]	20018253	4.2.3.5.3.1
Distribution – Not Applicable					
Metabolism – Not Applicable					
Excretion – Not Applicable					
Pharmacokinetic Drug Interactions – Not Applicable					
Other Studies – Not Applicable					

2.6.5.2　Analytical Methods and Validation Reports

See the Pharmacokinetics Written Summary, Section 2.6.4.

2.6.5.3　Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose

Sample: Plasma
Analyte: LA426-3C3 (Ixekizumab)
Species / Strain: Monkey / Cynomolgus
Sex / Number of animals: Male / 4
Feeding condition: NR

Document ID: 6180-791
Location in CTD: 4.2.2.2.1
Vehicle / Formulation: Phosphate buffered saline, pH 7.4/Solution
Route: Intravenous (IV), Subcutaneous (SC)
Dose: 1.0 mg/kg (IV), 1.0 mg/kg (SC)
Assay: Antigen capture ELISA

Mean PK parameters	IV	SC
C_{max} (µg/mL)	21.1	11.1
$AUC_{0\text{-}672hr}$ (µg•hr/mL)	2253	3314
T_{max} (hr)	ND	72
$t_{1/2}$ (hr)	156	246
CL (mL/hr/kg)	0.448	0.262
V_{ss} (mL/kg)	87.0	ND
n	2	2

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}672hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero to 672 hr, C_{max} = maximum observed plasma concentration, CL = clearance, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, n = number of animals, ND = not determined, NR = not reported, $t_{1/2}$ = half-life, T_{max} = time to C_{max}, V_{ss} = volume of distribution at steady state.

2.6.5.4 Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Doses

See the Toxicology Tabulated Summary, Section 2.6.7.

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution – Not Applicable

2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding – Not Applicable

2.6.5.7 Pharmacokinetics: Studies in Pregnant Animals – Not Applicable

2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Studies – Not Applicable

2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo – Not Applicable

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro – Not Applicable

2.6.5.11 Pharmacokinetics: Possible Metabolic Pathways – Not Applicable

2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Total Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes – Not Applicable

2.6.5.13 Pharmacokinetics: Excretion – Not Applicable

2.6.5.14 Pharmacokinetics: Excretion into Bile – Not Applicable

2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions – Not Applicable

2.6.5.16 Pharmacokinetics: Other – Not Applicable