サノフィ株式会社

サリルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Date: Total number of pages: 38

目　　次

1　まとめ 7

2　分析法 10

2.1　ラット血清中遊離型サリルマブ濃度の測定 10

2.2　サル血清中総サリルマブ濃度の測定 10

2.3　サル血清中抗サリルマブ抗体の検出 11

2.4　マウス血清中総 REGN844 濃度の測定 14

3　吸収 15

3.1　ラットにおける遊離型サリルマブの薬物動態 22

3.2　サルにおける総サリルマブの薬物動態及びトキシコキネティクス 23

3.2.1　サルにおける薬物動態 23

3.2.2　サルにおけるトキシコキネティクス 25

3.3　マウスにおける総 REGN844 のトキシコキネティクス 26

4　分布 28

4.1　サリルマブをカニクイザルに静脈内投与したときの胚・胎児並びに出生前及び出生後の発生に関する試験 28

5　代謝 29

6　排泄 30

7　免疫原性 31

8　薬物動態学的薬物相互作用 34

9 その他の薬物動態試験 35

9.1 サリルマブ製剤間での比較 35

9.1.1 ラットにおけるサリルマブ製剤間での比較 35

9.1.2 サルにおけるサリルマブ製剤間での比較 36

10 考察及び結論 38

表　目　次

表 1 - 遊離型及び総サリルマブ、抗サリルマブ抗体及び総 REGN844 の分析方法の要約 13

表 2 - ラットにおける遊離型サリルマブの薬物動態パラメータ（平均値） 16

表 3 - サルにおける総サリルマブの薬物動態パラメータ（平均値） 18

表 4 - サルにおける総サリルマブのトキシコキネティクスの概要 20

表 5 - マウスにおける総 REGN844 のトキシコキネティクスの概要 21

表 6 - サルにおけるサリルマブの免疫原性の要約 32

図　目　次

図 1 - サリルマブを雌ラットに単回静脈内又は皮下投与したときの血清中遊離型サリルマブ濃度（平均値 + 標準偏差） 23

図 2 - サリルマブをサルに単回静脈内又は皮下投与したときの血清中総サリルマブ濃度（平均値 + 標準偏差、雌雄を統合したデータ） 25

図 3 - 雌ラットにサリルマブを単回静脈内又は皮下投与したときの遊離型サリルマブの血清中濃度推移（平均値 + 標準偏差） 36

図 4 - サルにサリルマブを単回皮下投与したときの総サリルマブ血清中濃度（平均+標準偏差） 37

略号と用語の定義

AUC:	Area under the serum concentration-time curve（血清中濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0-\infty}$:	Area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity（無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{0-t}:	Area under the serum concentration-time curve from time zero to time t（投与開始から t 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{all}:	Area under the serum concentration-time curve from time zero to the last observation（投与開始から最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}:	Area under the serum concentration-time curve from time zero to the real time corresponding to the last concentration above lower limit of quantification（投与開始から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積）
Bio-サリルマブ:	Biotinylated sarilumab（ビオチン化サリルマブ）
CL:	Total body clearance for intravenous administration（静脈内投与時の全身クリアランス）
CL/F:	Total body clearance for extravascular administration（静脈内以外の投与経路での見かけの全身クリアランス）
C_{max}:	Maximum serum concentration（最高血清中濃度）
C_{trough}:	Trough concentration（反復投与時のトラフ濃度）
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
F:	Bioavailability（バイオアベイラビリティ）
GLP:	Good laboratory practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
IgG:	Immunogloblin G（免疫グロブリン G）
IL-6:	Interleukin-6（インターロイキン-6）
IL-6Rα:	Interleukin-6 receptor alpha subunit（インターロイキン-6 受容体 α サブユニット）
LLOD:	Lower limit of detection（検出下限）
LLOQ:	Lower limit of quantification（定量下限）
MRT_{INF}:	Mean residence time extrapolated to infinity（投与開始から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間推移より算出した平均滞留時間）
MRT_{last}:	Mean residence from time zero to the last measurable concentration（投与開始から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血清中濃度-時間推移より算出した平均滞留時間）
PK:	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
QC:	Quality control（品質管理）
Ru-サリルマブ:	Ruthenium-labeled sarilumab（ルテニウム標識サリルマブ）

SD:	Standard deviation（標準偏差）
sIL-6Rα:	Soluble interleukin-6 receptor α subunit（可溶性インターロイキン-6 受容体 α サブユニット）
$t_{1/2}$:	Half-life（消失半減期）
TK:	Toxicokinetic(s)（トキシコキネティクス）
t_{max}:	Time of occurrence of maximum serum concentration（最高血清中濃度到達時間）
V_{ss}:	Volume of distribution at steady-state（定常状態での分布容積）
V_z:	Volume of distribution based on the terminal phase（最終相における分布容積）

1　まとめ

サリルマブはヒトインターロイキン-6 受容体 α サブユニット（IL-6Rα）に結合するヒト型免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体であり、IL-6Rα とインターロイキン-6（IL-6）の結合を阻害することで、膜結合型 IL-6Rα を介したシスシグナリング及び可溶性 IL-6Rα（sIL-6Rα）を介したトランスシグナリングをいずれも阻害する。本モジュールでは INN 名のサリルマブを使用し、その呼称である SAR153191（サノフィ社での開発コード）又は REGN88（リジェネロン社での開発コード）は用いない。

In vitro 結合試験において、サリルマブはヒト及びカニクイザルの IL-6Rα に高い親和性で結合するが、げっ歯類の IL-6Rα には結合しないことが示された（[M2.6.2 の 2.1.1 項]、REGN88-MX-07016 試験 [M4.2.1.1-1]）。カニクイザルを用いてサリルマブの非臨床薬物動態（PK）試験及びトキシコキネティクス（TK）を評価する毒性試験を実施した。サリルマブの PK プロファイル及びバイオアベイラビリティを評価するため、ラットを用いた PK 試験も実施した。マウスを用いてマウス IL-6Rα に対する相同抗体 REGN844 の TK を評価する毒性試験も実施した。

臨床試験におけるサリルマブの投与経路を考慮し、PK 及び TK 試験においては皮下及び静脈内投与経路を選択した。

ラット PK 試験における血清中の遊離型サリルマブ濃度を qualify された酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により測定した。サリルマブはラット IL-6Rα と結合しないため、ラット血清試料中の sIL-6Rα はサリルマブの検出を妨害することはない。サル及びマウスを用いて実施した PK 及び TK 試験で得られたそれぞれの動物種の総サリルマブ及び総 REGN844 の血清中濃度（遊離型薬物及び IL6-Rα と複合体を形成した薬物の合計濃度）をバリデーション済みの ELISA により測定した。サル血清中の抗薬物抗体（ADA）を電気化学発光法を用いたイムノアッセイにより検出した。

非臨床試験を通して、いずれの動物種においてもサリルマブの PK 又は TK に対する性差は認められなかったことから、本モジュールでは適宜、雌雄の値を区別せずに併合して提示した。

サリルマブを 1～15 mg/kg の用量でカニクイザルに単回静脈内又は皮下投与したときの総サリルマブの PK を評価した（3.2.1項）。サル血清中の総サリルマブは 5 mg/kg 未満の用量で非線形の PK を示した。これは、低濃度においては標的分子を介した飽和性の消失過程が主要なクリアランスメカニズムになるためである。このような非線形 PK は、サリルマブと高い親和性で結合する標的分子（サル IL-6Rα）を有する動物種で観察されうるものである。サルにおける総サリルマブの血清中濃度-時間推移には、静脈内投与後の初期分布相又は皮下投与後の吸収相に続いて、長い β 消失相及び標的分子を介したより速い最終消失相からなる二相性の消失が認められる。サル血清中のサリルマブ濃度が標的分子である IL-6Rα との結合を飽和させる濃度（7～39 µg/mL）より高いとき、総サリルマブの平均消失半減期（$t_{1/2}$）は 113～233 時間（4.71～9.71 日）であった。サリルマブの血清中濃度が低く、標的分子を介した消失が主要なクリアランスメカニズムとなったときの平均 $t_{1/2}$ は、35.6～69.9 時間（1.48

～2.91 日）とより短かった。サルに皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 77%を上回っており、高かった。

サルを用いた毒性試験において、サリルマブを 0.5～50 mg/kg/週の用量で最長 26 週間反復静脈内投与又は2～100 mg/kg/週の用量で最長 13 週間反復皮下投与したときの TK 及び免疫原性を評価した（3.2.2 項）。サリルマブを 15～50 mg/kg/週の用量で最長 26 週間静脈内投与又は 30～100 mg/kg/週の用量で最長 13 週間皮下投与したいずれの試験においても、すべてのサルにおいて定量下限を上回る総サリルマブへの持続的な曝露を受けていることが観察された。また、このときサリルマブの血清中濃度は標的分子である IL-6Rα との結合を飽和させる濃度を上回っていた。0.5～10 mg/kg/週の用量では定量下限を上回る総サリルマブへの持続的な曝露がみられなかったが、これは ADA 発現あるいは標的分子を介したクリアランスによる血中からの速やかな消失に起因すると考えられた。全体として、5～100 mg/kg/週の用量では、総サリルマブ曝露量の用量に比例した増加がみられた。サルに反復投与したときにみられた反復回数に伴う総サリルマブの濃度増加は、その $t_{1/2}$ 及び投与間隔から推察されたとおりであった。

拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験の一環としてサリルマブを妊娠 20 日から自然分娩まで 50 mg/kg/週までの用量で持続静注した妊娠サルにおいて、総サリルマブの TK プロファイル及び分布を評価した（4.1項）。本試験において、サリルマブを妊娠 20/22 日（第 1 トリメスター）から妊娠 165 日（第 3 トリメスター）まで週 1 回投与した母動物からの出生児において薬物濃度が測定可能であったことから、サリルマブは胎盤通過することが示された。妊娠中にサリルマブを投与した母動物から生まれたすべての出生児の血清中において、生後 30 日（剖検日）まで総サリルマブが検出され、その血清中濃度は対応する母動物への用量に依存した。

サリルマブを 0.5～2 mg/kg/週の用量で週 1 回反復静脈内又は皮下投与したサルの大部分において、サリルマブに対する ADA 発現が認められ、それに伴って血清中総サリルマブ濃度が著しく減少した。ADA の発現率は用量に逆相関した。15 mg/kg/週以上の用量を静脈内又は皮下投与したときには ADA はほとんど検出されなかった。

サリルマブ 0.5～5 mg/kg を Sprague Dawley ラットに単回静脈内又は皮下投与したときの遊離型サリルマブの PK を評価した（3.1項）。ラットがサリルマブに高親和性で結合する標的分子を有しない動物種であることから推察されるとおり、ラット血清中における遊離型サリルマブは線形かつ用量に比例した動態を示した。ラットにおける遊離型サリルマブの血清中濃度-時間推移の特徴は、静脈内投与後の初期分布相又は皮下投与後の吸収相に続いて一相性の消失相が認められることである。ラットにおける遊離型サリルマブの平均 $t_{1/2}$ は 134～199 時間（5.58～8.29 日）の範囲であり、静脈内投与と皮下投与で同程度であった。ラットに皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 77%以上と高かった。

サリルマブの臨床開発をサポートするためのサルを用いた追加試験を実施し、異なる製造工程で製造されたわずかに処方が異なるサリルマブを静脈内又は皮下投与したときの TK プロファイル及び免疫原性を比較した。また、薬物製造工程又は細胞株の変更が曝露量及びバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価するためにラット PK 試験を追加で実施した。それぞれの試験で使用した種々の製剤

を、[M2.6.5.3] に示す。サル 2 試験及びラット 1 試験からなる 3 試験のいずれにおいても、新たな製剤と既存の製剤の間で、皮下投与後の曝露量に違いが認められた。曝露量の違いが報告されたものの、個体間のばらつきを反映した可能性がある。毒性所見（9.1.2項及び REGN88-TX-09053 試験 [M4.2.3.7.7-2]）はいずれの製剤についても類似しており、他の反復投与毒性試験とも一致していた（[M2.6.6 の 8.2 項] ）。また、臨床 PK 試験で異なる製造工程又は細胞株由来の製剤を比較したとき、類似した PK プロファイルがみられた（[M2.7.1 の 2.2 項]、TDU11373 試験 [M5.3.3.1-1]及び PKM12058 試験 [M5.3.3.2-5]）。

成熟マウス及び幼若マウスを用いた毒性試験において、マウス相同抗体 REGN844 を 10～200 mg/kg/週の用量で反復静脈内及び皮下投与したときの TK を評価した（3.3項）。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の一環として、REGN844 を 200 mg/kg/週までの用量で雌雄のマウスに皮下投与したときの総 REGN844 の TK プロファイルも評価した（3.3項）。

大部分のマウスにおいて、定量下限を上回るサリルマブのマウス相同抗体である REGN844 への持続的曝露が認められた。REGN844 への曝露量は、10～50 mg/kg/週では用量比をやや上回って増加し、50～200 mg/kg/週ではほぼ用量に比例して増加した。幼若マウス及び成熟マウスに週 1 回又は週 2 回、最長 9 週間投与した試験においてそれぞれの C_{max} 及び C_{trough} 値が同程度であったことから、REGN844 の曝露量は幼若マウス及び成熟マウスで同程度であったと考えられる。

単回投与 PK 試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び製造工程の異なる製剤の比較試験を含めて、サルにおける総サリルマブ及びマウスにおける総 REGN844 の評価は GLP 適用で実施したが、例外として、サル及びマウスを用いた探索的 4 週間反復投与毒性試験は非 GLP 適用で実施した。ラット PK 試験は非 GLP 適用で実施したが、いずれも GLP の原則に従って実施した。これらの試験において、試験の信頼性に影響を及ぼした可能性のある予見できない状況はみられず、試験実施中に記録された逸脱はいずれも軽微なものであり、試験の信頼性や結果の解釈に誤った影響を及ぼしたとは考えられなかった。すべての非臨床 PK 試験の概要及びその GLP 適用の有無を[M2.6.5.1] に示す。

ラットを用いた最初の試験（PK06006-88 試験 [M4.2.2.2-1]）を除き、非臨床試験では類似した添加物を含んだサリルマブ製剤を使用した。すなわち、[redacted]～[redacted] mmol/L ヒスチジン、[redacted]～[redacted]%（w/v）ポリソルベート 20 及び [redacted]～[redacted]%（w/v）スクロースを含有する水溶液（pH 6.0）を使用した。マウスを用いた REGN844 の試験では、[redacted] mmol/L ヒスチジン、[redacted]%（w/v）スクロース、[redacted]%（w/v）ポリソルベート 20 を含有する同一の REGN844 製剤（pH 6.0）を使用した。非臨床試験で使用した製剤中の添加物は、最終臨床製剤（[redacted] mmol/L ヒスチジン、0.2%（w/v）ポリソルベート 20、5%（w/v）スクロース及び [redacted] mmol/L アルギニンを含有するサリルマブ水溶液、pH 6.0）に含まれるものと類似していた。

サリルマブについて得られた非臨床 PK データは、すべての試験を通して一貫していた。サリルマブの反復投与時の動態は単回投与時のデータから予測可能なものであり、サルに反復投与した際の投与回数に伴う濃度増加は、$t_{1/2}$ 及び反復投与時の投与間隔から予測可能なものであった。要約すると、サル、ラット及びマウスを用いて実施した非臨床 PK 及び TK 試験は、サリルマブの製造販売承認申請を支持するものであった。

2　分析法

ELISA を用いて、ラット及びサルの血清中におけるサリルマブの定量又はマウス血清中におけるマウス相同抗体 REGN844 の定量を行った。遊離型サリルマブ又は総サリルマブの分析を qualify 又はバリデートされた生体試料分析法を用いて実施した。それぞれの測定法の定量下限（LLOQ）は 1.56 及び 3.13 ng/mL であった。

遊離型サリルマブの測定法では、ラット血清中の非結合型サリルマブ及びサリルマブと IL-6Rα が 1:1 で結合した複合体の濃度が検出されるが、サリルマブの 2 箇所の結合部位とも IL-6Rα が結合した複合体（サリルマブと IL-6Rα が 1:2 で結合した複合体）は検出されない。なお、サリルマブはラット IL-6Rα と結合しないため、ラット血清試料中に存在する sIL-6Rα がサリルマブの検出を妨害することはない。遊離型サリルマブの測定法では、臨床試験における機能性サリルマブの測定法と同様の標的を捕捉している。総サリルマブ及び総 REGN844 の測定法では、サル及びマウスの血清中における遊離型薬物及び IL-6Rα との複合体中に存在する薬物の合計濃度が測定される。

サルから採取した血清試料を用いた ADA の検出を実施した。初期の試験（REGN88-TX-06037 試験 [M4.2.3.2-4]、REGN88-TX-06038 試験 [M4.2.3.2-5]及び REGN88-TX-06040 試験 [M4.2.3.2-3]）では、バリデーション済みの ELISA を用いて、サル血清中の ADA 濃度を測定した。後期の試験（REGN88-TX-08030 試験 [M4.2.3.5.3-1]、REGN88-TX-08031 試験 [M4.2.3.2-6]、REGN88-TX-09053 試験 [M4.2.3.7.7-2]及び REGN88-PK-09092 試験 [M4.2.2.2-6]）では、検出下限（LLOD）が 26.9 ng/mL であるバリデーション済みのブリッジングイムノアッセイを用いて、血清中の ADA 抗体価を測定した。

測定に用いられた分析法に関連する特性パラメータを表 1 に示す。

2.1　ラット血清中遊離型サリルマブ濃度の測定

ラット血清中の遊離型サリルマブ濃度を測定するため、qualify された直接 ELISA を開発した。この ELISA では、精製のために tag 配列を融合させたヒト IL-6Rα の細胞外ドメイン（IL-6R-GPG.myc.myc.His）を含有する遺伝子組換えタンパク質でコーティングしたマイクロタイタープレートを用い、サリルマブを標準試料として使用した。プレート上に捕捉されたサリルマブを、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）標識ヤギ抗ヒト IgG 抗体（Fc 特異的）を用いて検出した。遊離型サリルマブの濃度に比例するシグナル強度を得るため、ルミノールを主成分とするペルオキシダーゼの特異的基質を添加した。本測定法は 1%ラット血清の存在下で実施し、未希釈血清中での LLOQ は 156 ng/mL であった。

2.2　サル血清中総サリルマブ濃度の測定

バリデーション済みの直接 ELISA（REGN88-AV-07003 試験 [M4.2.2.1-1]）を用いて、サル血清中の総サリルマブ（非結合型サリルマブ及び結合型サリルマブを含む）を測定した。この ELISA では、ヤ

ギ抗ヒト IgG ポリクローナル抗体（サル IgG にも結合）を固相化したマイクロタイタープレートを用いて、サリルマブを標準試料として使用した。プレート上に捕捉されたサリルマブを、ヒト κ 軽鎖に特異的なビオチン標識ヤギポリクローナル抗体、次いで HRP 標識 NeutrAvidin で処理することにより検出した。総サリルマブの濃度に比例するシグナル強度を得るため、ルミノールを主成分としたペルオキシダーゼの特異的基質を添加した。本測定法は 2%サル血清存在下で実施し、未希釈血清中における LLOQ は 156.5 ng/mL であった。

2.3　サル血清中抗サリルマブ抗体の検出

初期の試験（REGN88-TX-06040 試験 [M4.2.3.2-3]、 REGN88-TX-06037 試験 [M4.2.3.2-4]及び REGN88-TX-06038 試験 [M4.2.3.2-5]）では、サル血清中の ADA を検出するため、バリデーション済みの ELISA（REGN88-AV-07006 試験 [M4.2.2.1-2]）を使用した。バリデーション済みの本 ELISA では、サリルマブを固相化したマイクロタイタープレートを用いて、サル抗ヒト IgG（Fc 特異的）ポリクローナル抗体を標準試料として使用した。プレート上に捕捉されたサル抗ヒト IgG ポリクローナル抗体を、HRP 標識ヤギ抗サル IgG ポリクローナル抗体を用いて検出した。サリルマブ反応性抗体の濃度に比例するシグナル強度を得るため、ルミノールを主成分としたペルオキシダーゼの特異的基質を添加した。本検出法は 1%サル血清存在下で実施し、未希釈血清中における感度は 5.27 µg/mL であった。

IgG 型 ADA のみを検出する ELISA から、すべての免疫グロブリン型を検出し、しかも業界標準であるブリッジングアッセイに移行するため、非定量的なブリッジングイムノアッセイを開発し、バリデーションを実施した（REGN88-AV-09011 試験 [M4.2.2.1-3]）。REGN88-TX-08031 試験 [M4.2.3.2-6]、REGN88-TX-08030 試験 [M4.2.3.5.3-1]、REGN88-TX-09053 試験 [M4.2.3.7.7-2]及び REGN88-PK-09092 試験[M4.2.2.2-6]では、新たに開発した検出法を用いてサル血清中の ADA を検出した。この検出法では、陰性対照に基づいて血清試料中の陽性反応のレベルを決定する浮動カットポイント値を用いた。陽性対照としてはマウス抗サリルマブモノクローナル抗体を使用した。血清試料は、ビオチン化サリルマブ（Bio-サリルマブ）及びルテニウム標識サリルマブ（Ru-サリルマブ）を含有する 1%ウシ血清アルブミン溶液で希釈した。インキュベーション時に血清試料中に存在する ADA が Bio-サリルマブ及び Ru-サリルマブの両方に結合すると、架橋形成され Bio-サリルマブ:ADA:Ru-サリルマブ免疫複合体を生成する。Bio-サリルマブ:ADA:Ru-サリルマブ免疫複合体はストレプトアビジンを固相化した炭素電極含有マイクロプレート上に捕捉される。トリプロピルアミンを含有するリード緩衝液をマイクロプレートに添加し、マイクロプレートの底に組み込まれた電極を励磁することにより光子（電気化学発光）を放出させる電気化学発光リーダーを用いてマイクロプレート上の電気化学発光を測定した。この電気化学発光の強度は、試料中の ADA 量に比例する。

この検出法では、試料に対して 3 段階の異なる評価（スクリーニング試験、確認試験及び抗体価評価）を実施しうる。最初に血清試料に対してスクリーニング試験を実施し、スクリーニング試験で陽性となった試料については、続いてサリルマブに対して特異的な反応であるかどうかを評価するために 20 µg/mL のサリルマブ存在下での確認試験を実施する。サリルマブに特異的な ADA が存在する場

合には、溶液中の過剰な非標識薬物と優先的に結合する一方で、低濃度の標識薬物には結合しないため、非標識薬物を添加せずに調製した試料と比較して電気化学発光シグナルが減少する。確認試験の後、試料中の ADA の抗体価を算出した。抗体価は、試料の 2 倍希釈系列を用いて得られる本検出法でのカットポイント値を上回る電気化学発光シグナルを産生する最高希釈倍率とした。

本検出法は 3.3%血清中で実施し、モノクローナル抗体の陽性対照を使用して得られた、薬物非存在下での未希釈血清中における感度は約 26.9 ng/mL であった。また、20 µg/mL のサリルマブ存在下でのモノクローナル抗体の陽性対照を使用して得られる本検出法の未希釈血清中における測定感度は 123.8 ng/mL であった。

表 1 - 遊離型及び総サリルマブ、抗サリルマブ抗体及び総 REGN844 の分析方法の要約

動物種	分析対象	マトリックス	標準試料 (ng/mL)	QC 試料 (µg/mL)	LLOQ (ng/mL) または感度[a]	-80ºC での安定性（検討した最長保存条件）	バリデーション報告書番号
PK 測定法							
ラット	遊離型サリルマブ	1% ラット血清	1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 及び 100	0.45、2.50、7.00	156	該当せず	該当せず[b]
サル	総サリルマブ	2% サル血清	3.13、6.25、12.5、25、50、100 及び 200	0.45、1.5、7.5	156.5	22 ヵ月	REGN88-AV-07003-VA-01V3 [M4.2.2.1-1]
マウス	総 REGN844	2% マウス血清	1.56、3.13、6.25、12.5、25、50、100	0.225、1、3.75	78	24 ヵ月	REGN844-AV-09101-VA-01V2 [M4.2.2.1-4]
ADA 検出法							
サル	抗サリルマブ抗体	1% サル血清	52.7、79.0、119、178、267、400 及び 600	0.1、0.2、0.4[c]	5270	12 ヵ月	REGN88-AV-07006-VA-01V2[d] [M4.2.2.1-2]
サル	抗サリルマブ抗体	3.3% サル血清	NA	0.12、1.2、12	26.9[e] (LLOD)	24 ヵ月	REGN88-AV-09011-VA-01V2[f] [M4.2.2.1-3]

[a] ADA 検出法については、陽性対照である REGN593（マウス抗ヒト IgG、CH1 ドメイン特異的モノクローナル抗体）の感度を示す。

[b] Qualify された分析法報告書 REGN88-MX-14147 [M4.2.2.1-5]

[c] 希釈した陽性 QC 試料

[d] ADA は REGN88-TX-06037 試験 [M4.2.3.2-4]、REGN88-TX-06038 試験 [M4.2.3.2-5]及び REGN88-TX-06040 試験 [M4.2.3.2-3]において ELISA により検出された。

[e] サリルマブ非存在下での LLOD。20 µg/mL サリルマブ存在下での LLOD は 123.8 ng/mL である。

[f] REGN88-PK-09092 試験 [M4.2.2.2-6]、REGN88-TX-08030 試験 [M4.2.3.5.3-1]、REGN88-TX-08031 試験 [M4.2.3.2-6]及び REGN88-TX-09053 試験 [M4.2.3.7.7-2]において、ADA は非定量的ブリッジングイムノアッセイにより検出された。

2.4　マウス血清中総 REGN844 濃度の測定

バリデーション済みの直接 ELISA を用いて、マウス血清中の総 REGN844 を測定した（REGN844-AV-09101 試験 [M4.2.2.1-4]）。この ELISA ではマウス IL-6Rα の細胞外ドメインを固相化したマイクロタイタープレートを用いて、REGN844 を標準試料として使用した。血清試料を酸で処理してマウス sIL-6Rα（リガンド）と REGN844 の複合体を解離させることにより、マウス IL-6Rα を固相化したプレート上での REGN844 の捕捉が改善された。プレート上に捕捉された REGN844 を HRP 標識ウサギ抗マウス IgG2a 抗体により検出した。その後、総 REGN844 の濃度に比例するシグナル強度を得るため、ルミノールを主成分とするペルオキシダーゼの特異的基質を添加した。この測定法は 2%マウス血清存在下で実施し、未希釈血清中における LLOQ は 78 ng/mL であった。

3　吸収

ラット及びサルのPK試験でノンコンパートメント法により算出したPKパラメータを、それぞれ表 2 及び表 3 に示す（PK06006-88 試験 [M4.2.2.2-1]、PK07002-88 試験 [M4.2.2.2-2]、PK07004-88 試験 [M4.2.2.2-3]、REGN88-PK-09060 試験 [M4.2.2.2-4]、REGN88-PK-06041 試験 [M4.2.2.2-5]及び REGN88-PK-09092 試験 [M4.2.2.2-6]）。サル及びマウスを用いた毒性試験及び主要な TK パラメータの要約を、それぞれ表 4 及び表 5 に示し、毒性試験の詳細は M2.6.6 毒性試験の概要文及び M2.6.7 毒性試験の概要表に示す。

表 2 - ラットにおける遊離型サリルマブの薬物動態パラメータ（平均値）

試験番号（GLP 適用の有無）	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別 (n)	t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	C_{max}/投与量 [(µg/mL)/(mg/kg)]	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ [a] (µg•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$/投与量 [a] [(µg•h/mL)/(mg/kg)]	V_{ss} (mL/kg)	MRT_{INF} (h)	CL [b] (mL/h/kg)	F (%)
PK06006-88 [M4.2.2.2-1] (非 GLP)	静脈内	5	雌 (10)	0.176	148	29.6	157	12600	2520	75.0	191	0.405	NA
	皮下	5	雌 (10)	58.7	45.5	9.10	151	11900	2380	NA	230	0.428	90.4
PK07002-88 [M4.2.2.2-2] (非 GLP)	静脈内	1	雄 (5)	0.280	26.8	26.8	157	2890	2890	76.2	218	0.375	NA
		1	雌 (5)	0.926	29.0	29.0	149	2960	2960	68.1	201	0.346	
		1	雄+雌 (5+5)	0.639	28.0	28.0	153	2930	2930	71.7	209	0.359	
	皮下	1	雄 (5)	58.6	8.20	8.20	182	2630	2630	NA	281	0.387	86.1
		1	雌 (5)	53.8	9.70	9.70	162	2700	2700		250	0.374	92.8
		1	雄+雌 (5+5)	56.2	8.95	8.95	172	2670	2670		266	0.381	89.6
PK07004-88 [M4.2.2.2-3] (非 GLP)	静脈内	0.5	雌 (4)	0.358	15.3	30.6	134	1220	2440	68.6	168	0.417	NA
		1	雌 (4)	0.295	33.0	33.0	137	2870	2870	67.6	193	0.351	
		3	雌 (5)	1.31	87.4	29.1	167	10500	3490	70.8	237	0.300	
	皮下	0.5	雌 (4)	55.5	5.02	10.0	199	1430	2860	NA	267	0.358	77.9[c]
		1	雌 (5)	63.8	10.8	10.8	185	3350	3350		260	0.303	96.6[c]
		3	雌 (5)	58.6	34.9	11.6	185	10800	3600		282	0.303	87.6

2.6.4 薬物動態試験の概要文
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

試験番号（GLP 適用の有無）	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別 (n)	t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	C_{max}/投与量 [(µg/mL)/(mg/kg)]	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$[a] (µg•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$/投与量[a] [(µg•h/mL)/(mg/kg)]	V_{ss} (mL/kg)	MRT_{INF} (h)	CL[b] (mL/h/kg)	F (%)
REGN88-PK-09060 [M4.2.2.2-4] (非 GLP)	静脈内	5 (S1* F1)[d]	雌 (7)	0.274	145	32.4	233	22800	5110	56.4	298	0.208	NA
		5 (S2* F2)[d]	雌 (7)	1.05	111	28.1	242	17900	4550	72.9	335	0.225	
	皮下	5 (S1* F1)[d]	雌 (7)	74.1	49.3	11.1	237	19300	4330	NA	348	0.238	83.3
		5 (S2* F2)[d]	雌 (7)	77.7	29.9	7.58	246	11600	2940		360	0.348	64.8

[a] 報告書記載数値を有効数字 3 桁に丸めた値。

[b] 皮下投与群においては CL/F 値を示す。

[c] バイオアベイラビリティは、3 mg/kg 静脈内投与時の AUC_{last} を投与量によって補正した値を用いて算出した。

[d] 細胞株、製造工程及び処方に関する詳細については[M2.6.5.3]参照。投与液分析の結果、S1* F1 及び S2* F2 におけるサリルマブの実際の投与量は、それぞれ 4.46 mg/kg 及び 3.94 mg/kg であった。投与量の違いを考慮して、データを用量補正した。

NA = 該当せず。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 3 - サルにおける総サリルマブの薬物動態パラメータ（平均値）

試験番号（GLP 適用の有無）	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別 (n)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	C_{max}/投与量 [(μg/mL)/(mg/kg)]	$t_{1/2}$[a] (h)	$AUC_{0-\infty}$[b] (μg•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$/投与量[b] [(μg•h/mL)/(mg/kg)]	V_{ss} (mL/kg)	MRT[c] (h)	CL[d] (mL/h/kg)	F[e] (%)
REGN88-PK-06041 [M4.2.2.2-5] (GLP)	静脈内	1	雄+雌 (3+3)	0.589	39.8	39.8	29.1	1660	1660	NC	45.9	0.627	NA
		15	雄+雌 (3+3)	1.59	533	35.5	233 / 69.9	79200 / 79100	5280 / 5270		260 / 257	0.193 / 0.193	
	皮下	1	雄+雌 (3+3)	41	10.7	10.7	30.0	1280	1280	NA	79.6	0.833	77.4
		5	雄+雌 (3+3)	72	57.9	11.6	113 / 35.6	13100 / 13100	2620 / 2620		158 / 156	0.401 / 0.402	NA
		15	雄+雌 (3+3)	112	177	11.8	226 / 58.5	62400 / 62300	4160 / 4150		279 / 276	0.261 / 0.262	78.7
REGN88-PK-09092 [M4.2.2.2-6] (GLP)	皮下	5 (S2* F2)[f]	雄+雌 (5+5)	84.0	73.2	14.6	148 / 26.4	15900	3180	NA	146	0.320	NA
		5 (S2* F3)[f]	雄+雌 (5+5)	88.8	59.9[g]	12.0	166 /38.5	14500	2890		172	0.360	NA
		5 (S4* F3)[f]	雄+雌 (5+5)	74.4	50.9[g]	10.2	144 / 41.0	11400	2290		163	0.459	51.6
	静脈内	5 (S4* F3)[f]	雄+雌 (5+5)	0.813	244	48.8	134 / 35.4	22000	4410	44.8[h]	134	0.231	NA

注：「/」の前後に記載した値は、それぞれ標的である IL-6Rα との結合を飽和させる濃度を上回るとき及び下回るときの消失速度定数に基づいて算出した値を示す。

[a] $t_{1/2}$ 値は、報告書 REGN88-PK-06041-SA-01V1 [M4.2.2.2-5]より解析者が決定した λ_z 値を用いて算出した値を示す。

[b] 報告書記載数値を有効数字 3 桁に丸めた値

[c] REGN88-PK-06041 試験 [M4.2.2.2-5]及び REGN88-PK-09092 試験 [M4.2.2.2-6]については、それぞれ MRT_{INF} 及び MRT_{last} を示す。

[d] 皮下投与群においては CL/F 値を示す。

[e] F は AUC_{last} を用いて算出した。

[f] 細胞株、製造工程及び処方の詳細については[M2.6.5.3]参照。

＊新薬承認情報提供時に置換

[g] 他の皮下投与群の値よりも有意に（$p<0.05$）低かった。

[h] Phoenix WinNonlin により算出した REGN88-PK-09092 試験 [M4.2.2.2-6]の最終相における分布容積（V_z）を示す。

NA = 該当せず；NC = 算出せず

表 4 - サルにおける総サリルマブのトキシコキネティクスの概要

試験	M2.6.6 での相互参照	M2.6.7 での相互参照	試験の種類（GLP 適用の有無）	投与経路	1 用量群あたりの個体数（雄/雌）	用量、投与回数及び投与頻度	定常状態に達するまでの投与回数	蓄積比 [a]	性差
IL6R-TX-06029 [M4.2.3.2-2]	[M2.6.6 の 3.2.1 項]	[M2.6.7.6 B]	4 週間忍容性試験（非 GLP）	持続静注	雄 1 / 雌 2	10 mg/kg/週（4 回）	3	1.53[b]	なし
				皮下	雄 2 / 雌 1	20 mg/kg/週（8 回）	5	3.93[c]	なし
REGN88-TX-06040 [M4.2.3.2-3]	[M2.6.6 の 3.2.2 項]	[M2.6.7.7 A]	5 週間反復投与試験及び 9 週間回復性試験（GLP）	持続静注	雄 5 / 雌 5	5、10、40 mg/kg/週（5 回）	4	1.93～2.13	なし
REGN88-TX-06037 [M4.2.3.2-4]	[M2.6.6 の 3.2.3 項]	[M2.6.7.7 B]	13 週間反復投与試験及び 8 週間回復性試験（GLP）	持続静注	雄 6 / 雌 6	1、10、50 mg/kg/週（13 回）	5	0.26～2.26	なし
REGN88-TX-06038 [M4.2.3.2-5]	[M2.6.6 の 3.2.4 項]	[M2.6.7.7 C]	13 週間反復投与試験及び 12 週間回復性試験（GLP）	皮下	雄 6 / 雌 6	2、10、30、100 mg/kg/週（26 回）	3	算出せず	評価せず
REGN88-TX-08031 [M4.2.3.2-6]	[M2.6.6 の 3.2.5 項]	[M2.6.7.7 D]	6 ヵ月間反復投与試験及び 12 週間回復性試験（GLP）	持続静注	雄 6 / 雌 6	0.5、5、15、50 mg/kg/週（26 回）	8	0.27～2.84	なし
REGN88-TX-08030 [M4.2.3.5.3-1]	[M2.6.6 の 6.2 項]	[M2.6.7.14]	妊娠サルを用いた点滴静注による胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生毒性試験（GLP）	持続静注	雄 0 / 雌 12	妊娠20日から分娩（約妊娠 165 日）まで 5、15、50 mg/kg/週	データ不十分	2.53～2.79	NA
REGN88-TX-09053 [M4.2.3.7.7-2]	[M2.6.6 の 8.2 項]	[M2.6.7.17 B]	13 週間ブリッジング試験（GLP）	皮下	雄 4 / 雌 4	10、100 mg/kg/週 (S4* F3) 100 mg/kg/週 (S1* F1) （26 回）	14	算出せず	なし

[a] 初回投与期間中の平均 AUC に対する最終投与期間中の平均 AUC との比較より算出。低用量群及び高用量群の範囲を示す。

[b] 4 回目投与時の平均 $AUC_{0\text{-}144h}$ / 1 回目投与時の平均 $AUC_{0\text{-}168h}$

[c] 7 回目投与時の平均 $AUC_{24\text{-}72h}$ / 1 回目投与時の平均 $AUC_{0\text{-}72h}$

NA = 該当せず。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 5 - マウスにおける総 REGN844 のトキシコキネティクスの概要

試験	M2.6.6 での相互参照	M2.6.7 での相互参照	試験の種類（GLP 適用の有無）	投与経路	1 用量群あたりの個体数（雄/雌）	用量、投与回数及び投与頻度	定常状態に達するまでの投与回数	蓄積比 [a]	性差
DIV1267 [M4.2.3.2-1]	[M2.6.6 の 3.1.1 項]	[M2.6.7.6 A]	探索的 4 週間反復投与試験（非 GLP）	静脈内	雄 27 / 雌 27	25 mg/kg/週（4 回）	データ不十分	2.42	なし
				皮下	雄 24 / 雌 24	5、25、100 mg/kg 週 2 回（8 回）	データ不十分	2.68～4.30	なし
FER0480 [M4.2.3.5.1-1]	[M2.6.6 の 6.1 項]	[M2.6.7.12 A]	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（GLP）	皮下	雄 24[b]	10、25、100 mg/kg 週 2 回（15 回）	データ不十分	算出せず	なし
					雌 24	10、25、100 mg/kg 週 2 回（8 回）	データ不十分	算出せず	
JUP0016 [M4.2.3.5.4-1]	[M2.6.6 の 6.3.1 項]	[M2.6.7.15 A]	幼若マウスを用いた探索的 4 週間反復投与試験（非 GLP）	皮下	雄 72 / 雌 72	50、200 mg/kg/週（4 回）	データ不十分	1.93～2.38[c]	なし
					雄 72 / 雌 72	25、100 mg/kg 週 2 回（8 回）	データ不十分	2.35～2.75[c]	なし
JUV0030 [M4.2.3.5.4-2]	[M2.6.6 の 6.3.2 項]	[M2.6.7.15 B]	幼若マウスを用いた 9 週間反復投与試験及び 13 週間回復性試験（GLP）	皮下	雄 21 / 雌 21	20、60、200 mg/kg/週（9 回）	8 (200 mg/kg のみ算出 [d])	NA[e]	なし

[a] 初回投与期間中の平均 AUC に対する最終投与期間中の平均 AUC との比較より算出。低用量群及び高用量群の範囲を示す。

[b] 血液試料は、各投与群の最初の雄 10 匹から採取した。

[c] 生後 35 日の $AUC_{0\text{-}168h}$ / 生後 14 日の $AUC_{0\text{-}168h}$

[d] 20 及び 60 mg/kg での週 1 回投与後に定常状態に到達したか否かを判断するデータは不十分であった。

[e] 初回投与間隔での平均 AUC は測定しなかった。4 週間反復投与毒性試験 JUP0016 試験 [M4.2.3.5.4-1] における 1 及び 4 回目投与後の TK データに基づいて、9 週間反復投与毒性試験 JUV0030 試験 [M4.2.3.5.4-2]における 9 回目投与後のデータを予測したところ、9 回目投与後の蓄積比は 3～4 と推定された。

NA = 該当せず。

3.1　ラットにおける遊離型サリルマブの薬物動態

雄あるいは雌の Sprague Dawley ラットに、[redacted] mmol/L リン酸ナトリウム、[redacted]% Tween 20 の水溶液（pH6.0）又は [redacted] mmol/L ヒスチジン、[redacted]% (w/v) ポリソルベート 20 及び [redacted]% (w/v) スクロースの水溶液（pH6.0）を用いて調製したサリルマブを 0.5～5 mg/kg の用量範囲で単回静脈内又は皮下投与したときの血清中における遊離型サリルマブの PK プロファイルを検討した（表 2 、図 1 、[M2.6.5.4 A]、[M2.6.5.4 B]及び[M2.6.5.4 C] ）。

血液試料を投与前及び投与後の予め指定された時点で経時的に採取し、血清中の遊離型サリルマブ濃度を qualify された ELISA により測定した（表 1 ）。

遊離型サリルマブの血清中濃度推移は、静脈内投与後の初期分布相又は皮下投与後の吸収相と、その後の一相性の消失相により特徴づけられる。

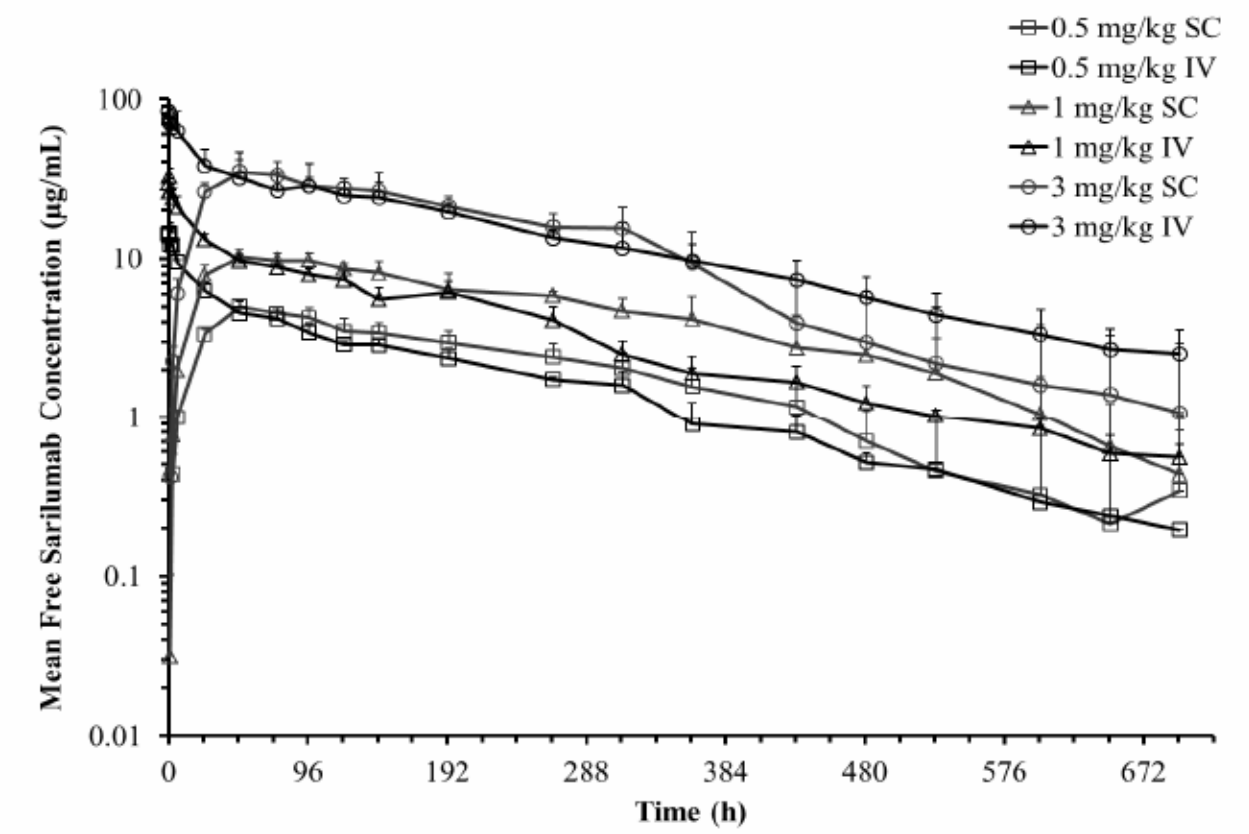
遊離型サリルマブは、用量補正した平均 $AUC_{0-\infty}$値（$AUC_{0-\infty}$/用量）が同程度であることから明らかなように、線形かつ用量比例的な動態を示しており、このことから用量に比例する曝露量の増加が示唆される。この所見に一致して、静脈内投与後に算出した全身クリアランスは、用量に依存せず、ほぼ一定（0.300～0.417 mL/h/kg の範囲）であった。最終相 $t_{1/2}$ の値はすべての用量及び投与経路において同程度であり、134～199 時間（5.58～8.29 日）の範囲であった。ラットにおける遊離型サリルマブの定常状態での分布容積（V_{ss}）は 67.6～76.2 mL/kg の範囲であり用量に依存しなかった。ここで線形の PK が観察されたこと及び標的分子を介するクリアランスが認められなかったことは、ラットにおいてサリルマブが IL-6Rα と結合しないことから想定されたとおりであった。

サリルマブをラットに 0.5～5 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの吸収は緩徐であり、血清中遊離型サリルマブ最高濃度（C_{max}）到達時間（t_{max}）の中央値は 55.5～63.8 時間であった。皮下投与時のラット血清中サリルマブの絶対的バイオアベイラビリティは 77.9～96.6%であった。サリルマブを単回静脈内又は皮下投与したときの遊離型サリルマブの AUC 及び C_{max} 値は、0.5～5 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増加した。

静脈内又は皮下投与時の遊離型サリルマブの PK パラメータは、雌雄のラットで同程度であった。

図 1 - サリルマブを雌ラットに単回静脈内又は皮下投与したときの血清中遊離型サリルマブ濃度（平均値 + 標準偏差）

（PK07004-88 試験 [M4.2.2.2-3]）



3.2 サルにおける総サリルマブの薬物動態及びトキシコキネティクス

3.2.1 サルにおける薬物動態

雌雄のカニクイザルに、[redacted] mmol/L ヒスチジン、[redacted]% (w/v) ポリソルベート 20 及び [redacted]% (w/v) スクロースの水溶液（pH 6.0）を用いて調製したサリルマブを 1、5 及び 15 mg/kg の用量で単回静脈内又は皮下投与したときの血清中における総サリルマブの PK プロファイルをノンコンパートメント法により検討した（表 3 、図 2 、REGN88-PK-06041 試験 [M4.2.2.2-5]）。

血液試料を投与前及び投与後の予め指定された時点で経時的に採取し、血清中の総サリルマブ濃度をバリデーション済みの ELISA により測定した（表 1 ）。

総サリルマブの血清中濃度推移は、静脈内投与後の初期分布相又は皮下投与後の吸収相がみられた後、標的分子との結合が飽和した状態での β 消失相及び標的分子を介した最終消失相により特徴づけられる。標的分子を介した消失相は 1 mg/kg の用量において特に顕著である。

血清中濃度推移と同様に、総サリルマブの PK パラメータも非線形動態により特徴づけられる。1～5 mg/kg の用量で用量比を上回る $AUC_{0-\infty}$の増加が認められた一方で、5～15 mg/kg の用量における $AUC_{0-\infty}$の増加は、用量比例に近づいていた。このことは、1、5 及び 15 mg/kg の用量で皮下投与したときの用量補正した平均 $AUC_{0-\infty}$（$AUC_{0-\infty}$/用量）が、それぞれ 1280、2620 及び 4160 (µg•h/mL)/(mg/kg) であったことから示される。

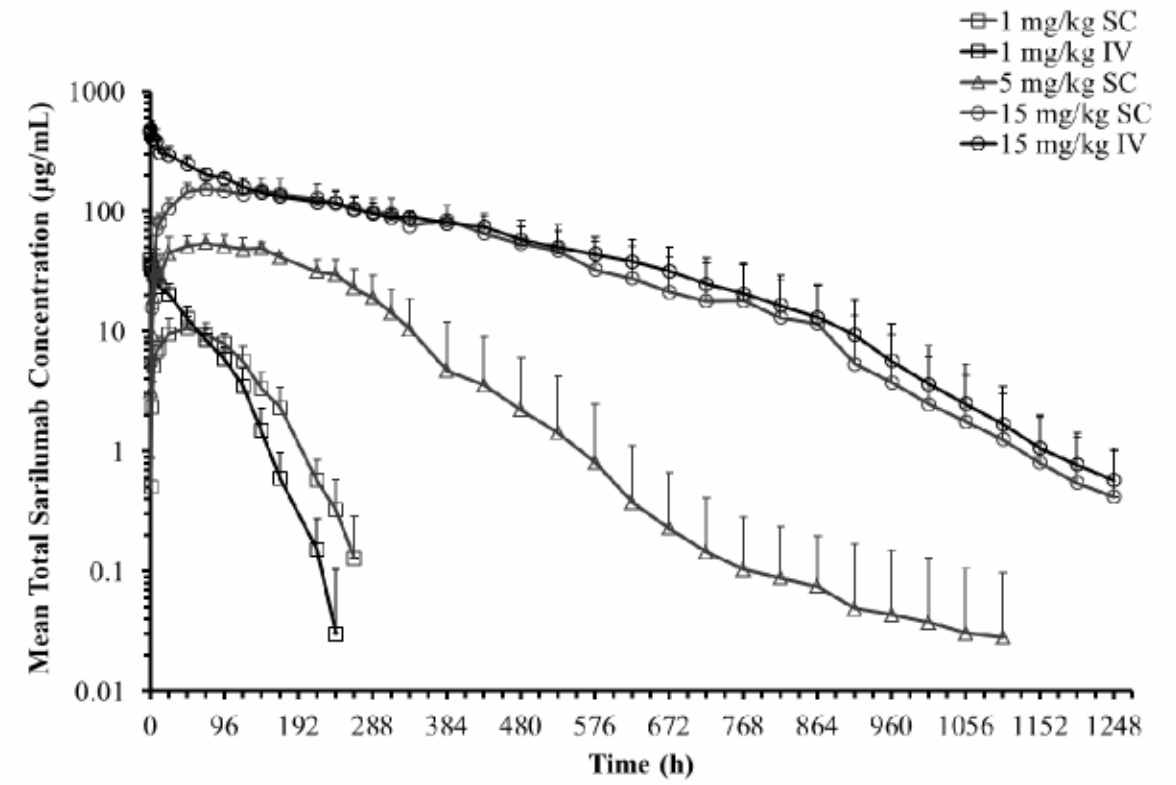
サリルマブ 1 mg/kg を静脈内投与したときの総サリルマブの最終相 $t_{1/2}$ の平均値は 29.1 時間であった。5 mg/kg（皮下投与）及び 15 mg/kg（皮下及び静脈内投与）の用量では、二相性の消失相が認められた。これらの用量では、サリルマブ濃度が標的分子との結合を飽和させる濃度を上回る場合は β 消失相 $t_{1/2}$ を算出し、標的分子との結合を飽和させる濃度を下回る場合は標的分子を介した最終相 $t_{1/2}$ を算出した。血清中サリルマブ濃度-時間曲線から視覚的に決定した標的飽和濃度の個体ごとの値は約 7～39 µg/mL の範囲であり、平均値は 19 µg/mL であった。5 mg/kg の用量で皮下投与したときの β 消失相 $t_{1/2}$ 及び標的分子を介した最終相 $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 113 時間及び 35.6 時間であった。15 mg/kg の用量で静脈内又は皮下投与したときの β 消失相 $t_{1/2}$ 及び標的分子を介した最終相 $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 226～233 時間及び 58.5～69.9 時間の範囲であった。用量の増加に伴って、クリアランスは減少した。1 mg/kg を静脈内投与したときのクリアランスが 0.627 mL/h/kg であったが、15 mg/kg 静脈内投与したときは 0.193 mL/h/kg まで減少した。

サリルマブ 1、5 及び 15 mg/kg をサルに単回皮下投与したときの吸収は緩徐で、総サリルマブの t_{max} の中央値は、41～112 時間（1.7～4.7 日）であった。サリルマブをサルに単回静脈内又は皮下投与したときの C_{max} は、1～15 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。皮下投与後のサル血清中におけるサリルマブの絶対的バイオアベイラビリティは 77.4～78.7%であった。

静脈内及び皮下投与後の総サリルマブの PK パラメータは、雌雄のサルで同程度であった。

図 2 - サリルマブをサルに単回静脈内又は皮下投与したときの血清中総サリルマブ濃度（平均値 + 標準偏差、雌雄を統合したデータ）

（REGN88-PK-06041 試験 [M4.2.2.2-5]）



3.2.2 サルにおけるトキシコキネティクス

カニクイザルを用いた毒性試験において、サリルマブを 0.5～100 mg/kg の用量範囲で 4、5、13 又は 26 週間にわたり週 1 回、反復静脈内又は皮下投与したときの総サリルマブの TK を評価した。4 週間忍容性試験を除いて、これらの毒性試験には 8～12 週間の回復期間を設けた。これらの試験で使用した製剤は [M2.6.5.3] に規定されたものであり、最終臨床製剤と同様の添加物を含有していた（[redacted] mmol/L ヒスチジン、[redacted] mmol/L アルギニン、0.2%（w/v）ポリソルベート 20、5%（w/v）スクロース、pH 6.0）。

15 mg/kg/週以上の用量で静脈内投与したとき、投与期間中のすべての採血時点において定量下限を上回る血清中濃度の総サリルマブへの持続的曝露がみられ、回復期間中にもサリルマブへの曝露が認められた。また、30 mg/kg/週以上の用量で皮下投与したときにも、総サリルマブへの曝露が投与期間を通して全例でみられ、回復期間中も引き続き認められた。

4 週間忍容性毒性試験（IL6R-TX-06029 試験 [M4.2.3.2-2]）における総サリルマブの平均トラフ濃度は、10 mg/kg/週の用量での静脈内投与及び 20 mg/kg/週の用量での皮下投与で用量比を上回る増加を示した。サリルマブの 13 週間反復皮下投与試験（REGN88-TX-06038 試験 [M4.2.3.2-5]）における平均

総サリルマブ濃度は、2 回目の皮下投与前及び投与 24 時間後のいずれにおいても、2～10 mg/kg/週の用量で用量比を顕著に上回って増加し、10～100 mg/kg/週の用量では、ほぼ用量に比例して増加した。同様に、残りの試験（REGN88-TX-06040 試験 [M4.2.3.2-3]、REGN88-TX-06037 試験 [M4.2.3.2-4]及び REGN88-TX-08031 試験 [M4.2.3.2-6]）において 5 mg/kg/週以上の用量で静脈内投与したときの血清中総サリルマブ最高濃度の平均値は、ほぼ用量に比例して増加した。週単位で算出された曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）は、5 mg/kg/週以上の用量ではほぼ用量に比例して増加し、0.5～2 mg/kg/週の用量における曝露量は、用量比を上回って増加した。

5 mg/kg/週以上の用量では、反復投与時に投与回数に伴うサル血清中における総サリルマブ濃度の増加がみられ、その蓄積比は 1.53～3.93 の範囲であった。5 mg/kg/週未満の用量でサリルマブを週 1 回静脈内投与したとき、反復投与することにより AUC_{all} が減少した。反復投与後のサリルマブ曝露量が初回投与と比較して低下するのは、ADA の影響によるものと考えられた。週 1 回又は週 2 回投与したとき、それぞれ 5 回目又は 8 回目の投与で定常状態に到達した。

3.3　マウスにおける総 REGN844 のトキシコキネティクス

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の用量設定をするために実施した探索的 4 週間試験において、マウスに投与媒体又は REGN844 を 5、25 及び 100 mg/kg の用量で週 2 回（10、50 及び 200 mg/kg/週）皮下投与又は 25 mg/kg の用量で週 1 回静脈内投与した（DIV1267 試験 [M4.2.3.2-1]）。REGN844 投与動物の全例（皮下投与マウス雌雄各 24 匹、静脈内投与マウス雌雄各 27 匹）において、定量下限を上回る REGN844 への曝露が認められた。皮下投与による曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$）は、10～50 mg/kg/週の用量では用量比を上回って増加し、50～200 mg/kg/週の用量ではほぼ用量に比例して増加した。投与 1 日目と 25 日目を比較すると反復投与後の濃度増加が認められた。皮下投与による雌マウスの曝露量は、1 日目には雄マウスをわずかに上回ったが、25 日目には雄マウスをわずかに下回った。静脈内投与による曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は、1 及び 22 日目において雌雄間で同程度であり、1 日目と 22 日目の比較から反復投与後の濃度増加が認められた。このように、試験中において雌雄間で顕著な曝露の違いはみられなかった。

雌雄を統合した受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雄及び雌のマウス（それぞれ 1 用量群あたり 10 匹及び 24 匹）に、投与媒体又は REGN844 を 10、25 及び 100 mg/kg の用量で週 2 回（20、50 及び 200 mg/kg/週）皮下投与した（FER0480 試験 [M4.2.3.5.1-1]）。雄マウスには投与媒体又は REGN844 を、交配前 4 週間、交配期間（最長 2 週間）及び剖検前日まで週 2 回投与した。雌マウスには、投与媒体又は REGN844 を、交配前 2 週間、交配期間（最長 2 週間）及び妊娠初期（妊娠 0～7 日）に週 2 回投与した。雄マウスからは最終投与の約 2～3 時間後に血清試料を採取したのに対し、雌マウスの血清試料は最終投与の約 7 日後に採取した。

剖検時の雄マウスにおける REGN844 の血清中濃度は、ほぼ用量に比例して増加した。用量を 20 mg/kg/週から 200 mg/kg/週まで 10 倍に増加させると、雄マウスの血清中総 REGN844 濃度は 11.9 倍に増加した。雌マウスにおける濃度は、50 及び 200 mg/kg/週の 2 用量間で用量比を上回って増加した。20 mg/kg/

週の用量では、妊娠 14 日の大部分の血清試料において定量下限を上回る REGN844 が認められなかった。雌雄のマウス間における血清中総 REGN844 濃度の違いは、血清試料の採取時間の違いに起因すると考えられた。

マウスを用いた 2 番目の探索的試験において、幼若マウスに、投与媒体又は REGN844 を 50 及び 200 mg/kg/週の用量での週 1 回皮下投与又は 25 及び 100 mg/kg の用量での週 2 回皮下投与を 4 週間実施した（JUP0016 試験 [M4.2.3.5.4-1]）。1 及び 4 週目に、すべての REGN844 投与動物で、定量下限を上回る総 REGN844 が認められた。週 1 回及び週 2 回投与のいずれにおいても、総 REGN844 への曝露量は、用量の増加に伴って用量比例的に増加した。総 REGN844 曝露量には性差は認められなかった。$AUC_{0\text{-}168h}$ 値の比較において、いずれの投与群においても、4 週目の総 REGN844 曝露量は、1 週目と比較して約 1.9～2.8 倍の増加がみられたことから、反復投与時の総 REGN844 の曝露量は投与回数に伴って増加することが示された。概して、同じ用量での REGN844 投与を週 1 回及び週 2 回投与で比較すると、$AUC_{0\text{-}168h}$ により示される曝露量に顕著な違いは認められなかった。

GLP 適用試験において、幼若マウスに投与媒体又は REGN844 を 20、60 及び 200 mg/kg/週の用量で週 1 回、9 週間皮下投与し、13 週間の回復期間を設定した（JUV0030 試験 [M4.2.3.5.4-2]）。投与期間中のすべての採血時点で、TK 動物の全例で定量下限を上回る総 REGN844 が認められたことから、すべての用量及び投与群において、投与期間を通した総 REGN844 への持続的な曝露があったと考えられる。200 mg/kg 群の 6 匹中 3 匹の動物で、回復期間を通した持続的な曝露が維持された。TK には顕著な性差は認められなかった。概して、マウスに週 1 回皮下投与したときの総 REGN844 の TK は、20～200 mg/kg の用量間で線形かつ用量比例的であった。200 mg/kg の用量では週 1 回にて 8 回皮下投与後に定常状態に達したが、20 及び 60 mg/kg の用量で定常状態に達したか否かを判断するためのデータは不十分であった。

GLP 適用の最終的な 9 週間反復投与毒性試験（JUV0030 試験 [M4.2.3.5.4-2]）と探索的 4 週間反復投与毒性試験（JUP0016 試験 [M4.2.3.5.4-1]）で REGN844 の TK を比較すると、TK パラメータに関しては全般的に類似していた。探索的 4 週間試験の 1 回目及び 4 回目の投与後における TK データに基づくと、GLP 適用試験での 9 回目投与後の血清中濃度は初回投与時に比べると 3～4 倍に増加すると推察される。

4 分布

ラット及びサルに静脈内投与したときの遊離型及び総サリルマブの分布容積（V_{ss} 及び V_z）を、それぞれ表 2 及び表 3 に示す。

モノクローナル抗体については、規制当局から組織分布試験の実施を要求されていないことから、サリルマブについては従来の組織分布試験は実施していない。妊娠中の全身曝露及びサリルマブの胎盤通過性について、妊娠期間中にカニクイザルにサリルマブを反復持続静注する試験を実施し、出生児での総サリルマブ血清中濃度を測定することにより評価した。

4.1 サリルマブをカニクイザルに静脈内投与したときの胚・胎児並びに出生前及び出生後の発生に関する試験

1 群 12 匹の雌サルに、投与媒体又はサリルマブを 5、15 及び 50 mg/kg/週で 30 分間の点滴静注により週 1 回、最長 21 週間投与した（REGN88-TX-08030 試験 [M4.2.3.5.3-1]）。血液試料を妊娠 20 日から分娩日まで採取し、血清中の総サリルマブ濃度及び ADA をそれぞれバリデーション済みの ELISA 及びブリッジングイムノアッセイにより測定した（表 1 ）。

妊娠 42 日の 1 例を除くすべての測定時点（生後 30 日まで）において、サリルマブを投与されたすべての動物で定量下限を上回る薬物濃度が認められた。サリルマブの最高血清中濃度の平均値は用量に比例して増加した。サリルマブの血清中濃度は次回投与前にベースラインに戻らなかったことから推察されたように、すべてのサリルマブ投与群において反復投与時に投与回数に伴う薬物濃度の増加が認められた。また、反復投与時の曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max}）は投与回数に伴って増加した。生存するすべての新生児において、試験期間中に定量下限を上回るサリルマブの血清中濃度が認められた。新生児から採取した血清試料中におけるサリルマブ濃度は、それぞれの母動物が受けた投与量に依存しており、出生児のサリルマブ血清中濃度の平均値は用量に比例して増加した。

5　代謝

ICH ガイドライン S6 (R1) 「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」（2011 年 6 月）にあるように、バイオテクノロジー応用医薬品（モノクローナル抗体）の予想される代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への分解である。したがって、サリルマブの代謝経路も一般的に理解されていると考えられ、従来の代謝試験は実施していない。

6　排泄

サリルマブはタンパク質性医薬品である。このため、サリルマブは代謝されてアミノ酸となり、内因性アミノ酸のプールに入り、内因性タンパク質に取り込まれると予想されることから、サリルマブの排泄試験は実施しなかった。ラット及びサルに静脈内及び皮下投与したときの遊離型サリルマブ及び総サリルマブのクリアランス及び $t_{1/2}$ を、それぞれ表 2 及び表 3 に示す。多くの免疫グロブリンがヒト乳汁中に排泄されるが、サリルマブが同様に乳汁中に排泄されるか否かはデータを取得していない。

7　免疫原性

反復投与毒性試験において、ADA の発現頻度は用量群間で大きく異なり、ADA 発現は用量に逆相関していた。0.5～2 mg/kg/週の用量で週 1 回静脈内又は皮下投与したサルの大部分（94%）において ADA 発現がみられ、それに伴って血清中総サリルマブ濃度は顕著に減少した。5 及び 10 mg/kg/週の用量では、24%のサルに ADA 発現が認められた。15 mg/kg/週以上の用量で週 1 回静脈内又は皮下投与したサルにおいては、ADA はほとんど認められなかった（0.9%で検出）。胚・胎児発生に関する試験（REGN88-TX-08030 試験 [M4.2.3.5.3-1]）では、投薬群の母動物の 6%に ADA 陽性反応がみられ、5、15 及び 50 mg/kg 静脈内投与群の母動物から生まれた新生児では、ADA は検出されなかった。

ADA の存在と反復投与毒性試験中のサリルマブ投与回数の間には、試験を通して一貫した明確な関連性は認められなかった（表 6）。また、ADA の発現頻度に一貫した雌雄差はみられず、見かけ上の雌雄差は試験及び投与群ごとにランダムであった。全体として、ADA 陽性反応の発現頻度は、サリルマブ静脈内投与群と皮下投与群で同程度（それぞれ動物全体の 23%及び 25%）であった。

単回投与製剤間 PK 比較試験において、5 mg/kg 投与したときに 90%のサルで ADA 陽性反応が認められた。

要約すると、サリルマブの反復投与により用量依存的な ADA 発現がみられ、ADA 陽性は用量の増加とともに減少した。ADA 陽性反応がみられたサルの大部分で ADA 発現に伴う総サリルマブ濃度の低下が認められた。15 mg/kg/週を上回る用量で ADA 発現がみられなかったことは、高用量における薬物に対する免疫寛容の誘導あるいは高濃度の血清中サリルマブによる ADA 検出の妨害作用を反映している可能性がある。

表 6 - サルにおけるサリルマブの免疫原性の要約

試験	参照	投与回数 (頻度)	1 用量群あたりの個体数 (雄/雌)	用量 (投与経路) (mg/kg)	ADA 発現頻度	ADA 陽性の性別ごとの分布(雄/雌)	ADA 陽性率 (%)	ADA 陽性の CL に対する影響
単回投与 PK 試験								
REGN88-PK-09092 [M4.2.2.2-6]	[M2.6.5.4 F]	1	雄 5 / 雌 5	5 (S2* F2、皮下)	10/10	5/5	100%	検討せず
				5 (S2* F3、皮下)	8/10	3/5	80%	
				5 (S4* P3、皮下)	8/10	5/3	80%	
				5 (S4* P3、静脈内)	10/10	5/5	100%	
反復投与毒性試験								
REGN88-TX-06040 [M4.2.3.2-3]	[M2.6.6 の 3.2.2 項] 、[M2.6.7.7 A]	5 (週 1 回)	雄 5 / 雌 5	5 (静脈内)	2/10	0/2	20%	↑
				10 (静脈内)	3/10	2/1	30%	↑
				40 (静脈内)	0/10	0/0	0%	ADA 陰性
REGN88-TX-06037 [M4.2.3.2-4]	[M2.6.6 の 3.2.3 項]、[M2.6.7.7 B]	13 (週 1 回)	雄 6 / 雌 6	1 (静脈内)	10/12	5/5	83%	↑
				10 (静脈内)	0/12	0/0	0%	ADA 陰性
				50 (静脈内)	0/12	0/0	0%	ADA 陰性
REGN88-TX-06038 [M4.2.3.2-5]	[M2.6.6 の 3.2.4 項]、[M2.6.7.7 C]	26 (週 2 回)	雄 6 / 雌 6	1 (皮下)	12/12	6/6	100%	↑
				5 (皮下)	4/12	1/3	33%	↑
				15 (皮下)	0/12	0/0	0%	ADA 陰性
				50 (皮下)	0/12	0/0	0%	ADA 陰性
REGN88-TX-08031 [M4.2.3.2-6]	[M2.6.6 の 3.2.5 項]、[M2.6.7.7 D]	26 (週 1 回)	雄 6 / 雌 6	0.5 (静脈内)	12/12	6/6	100%	↑
				5 (静脈内)	5/12	4/1	42%	↑
				15 (静脈内)	1/12	1/0	8%	検討せず
				50 (静脈内)	0/12	0/0	0%	ADA 陰性

＊新薬承認情報提供時に置換

表 6 -サルにおけるサリルマブの免疫原性の要約（続き）

試験	参照	投与回数 (頻度)	1 用量群あたりの個体数 (雄/雌)	用量 (投与経路) (mg/kg)	ADA 発現頻度	ADA 陽性の性別ごとの分布(雄/雌)	ADA 陽性率 (%)	CL に対する影響
REGN88-TX-08030 [b] [M4.2.3.5.3-1]	[M2.6.6 の 6.2 項]、[M2.6.7.14]	約 21 (週 1 回)	雄 0 / 雌 12	5 (静脈内)	2/12[c]	NA	17%[c]	影響なし
				15 (静脈内)	0/12[c]		0%[c]	ADA 陰性
				50 (静脈内)	0/12		0%	ADA 陰性
REGN88-TX-09053 [M4.2.3.7.7-2]	[M2.6.6 の 8.2 項]、[M2.6.7.17 B]	26 (週 2 回)	雄 4 / 雌 4	5 (S4* F3、皮下)	2/8	1/1	25%	↑[a]
				50 (S4* F3、皮下)	0/8	0/0	0%	ADA 陰性
				50 (S1* F1、皮下)	0/8	0/0	0%	ADA 陰性

[a] ADA 陽性動物 2 匹中 1 匹で、CL の増加がみられた。

[b] 生殖発生毒性試験において、サリルマブ投与群の母動物から生まれた新生児には、ADA 陽性反応は認められなかった。

[c] 一過性の ADA 反応（最終投与前のいずれかの時点で陽性であり、最終投与時に陰性であった）がみられた動物は含まない。

NA = 該当せず ↑= CL の増加

＊新薬承認情報提供時に置換

8　薬物動態学的薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施しなかった。

9　その他の薬物動態試験

9.1　サリルマブ製剤間での比較

サリルマブの非臨床及び臨床開発を通して、細胞株、製造工程及び処方が変更されたことから、複数のサリルマブの製剤間での PK 及び TK を比較するため、3 試験（ラット 1 試験、サル 2 試験）を実施した（REGN88-PK-09060 試験 [M4.2.2.2-4] 、REGN88-PK-09092 試験 [M4.2.2.2-6]及び REGN88-TX-09053 試験 [M4.2.3.7.7-2] ）。それぞれの試験で使用した細胞株、製造工程及び処方の詳細を[M2.6.5.3] に示す。

要約すると、比較試験を通して、既存の製剤又は製造工程と新たな製剤又は製造工程の間の曝露量の小さな違いがみられた。これらの違いは生物学的に意味のあるものではないと考えられ、個体差を反映している可能性がある。また、これらの違いはヒトには反映されず、ヒトにおいては異なる製剤間で曝露量が類似していることが認められた（[M2.7.1 の 2.2 項]、TDU11373 試験 [M5.3.3.1-1]及び PKM12058 試験 [M5.3.3.2-5]）。

9.1.1　ラットにおけるサリルマブ製剤間での比較

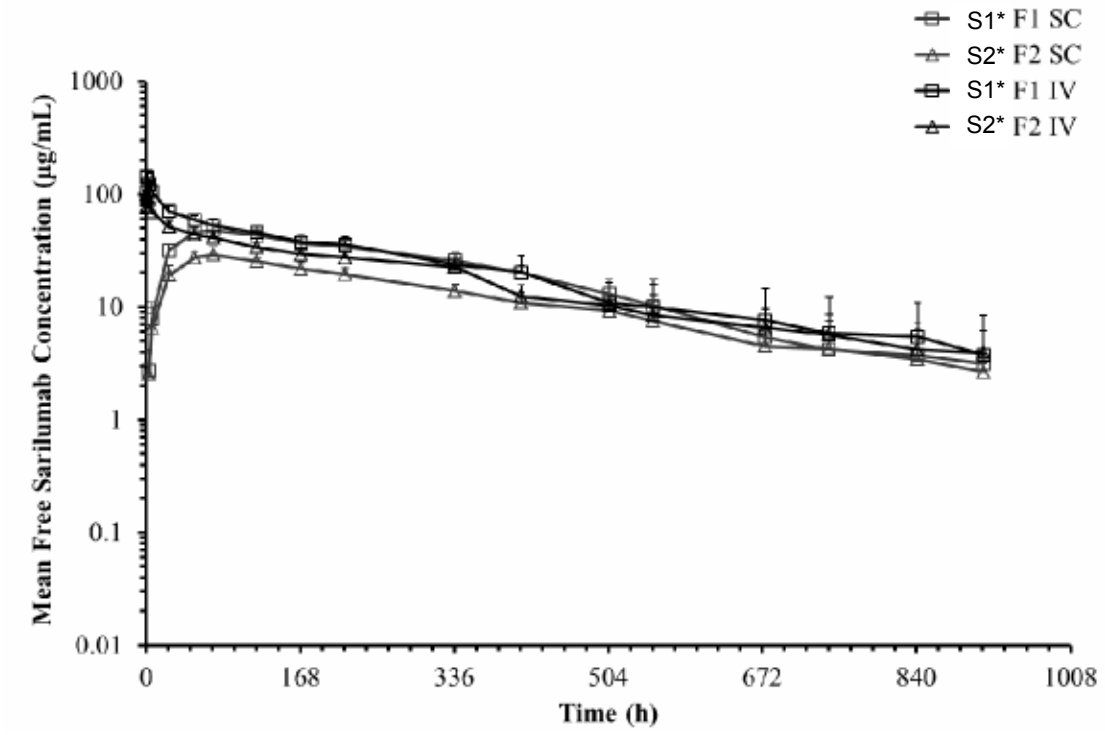
異なる製造工程及び処方で得られた 2 つのサリルマブ製剤（S1* F1 及び S2* F2）を 5 mg/kg の用量で雌ラットに単回静脈内又は皮下投与したときの遊離型サリルマブの PK を比較した（表 2 、REGN88-PK-09060 試験 [M4.2.2.2-4]）。投与液の分析に基づくと、サリルマブの実際の用量は S1* F1 が 4.46 mg/kg、S2* F2 が 3.94 mg/kg であった。データは用量の違いを考慮して用量補正した。S1* F1 と S2* F2 にはわずかな処方の違いがあり、それぞれ [redacted] L 及び [redacted] L の製造規模で製造された。製剤間比較試験で得られた曝露量及び $t_{1/2}$ の値は他の 3 つの PK 試験で得られた値より大きかった。ここで得られた曝露量及び $t_{1/2}$ に対する考察は製剤間での比較の観点でのみ行い、3.1項で示した遊離型サリルマブの総括的 PK の考察には含めない。

異なる製造工程及び処方で得られた 2 製剤を静脈内投与したときの遊離型サリルマブのクリアランス、最終相 $t_{1/2}$ 及び曝露量（C_{max} 及び AUC）は同程度であった。皮下投与後の $t_{1/2}$ は両製剤間で同程度であったが、より大きな製造規模で製造されたサリルマブ製剤（S2* F2）を投与した動物におけるバイオアベイラビリティ（64.8% vs 83.3%）及び曝露量は、S1* F1 投与動物よりやや低かった（図 3 ）。

＊新薬承認情報提供時に置換

図 3 - 雌ラットにサリルマブを単回静脈内又は皮下投与したときの遊離型サリルマブの血清中濃度推移（平均値 + 標準偏差）

（REGN88-PK-09060 試験 [M4.2.2.2-4]）



9.1.2 サルにおけるサリルマブ製剤間での比較

第 III 相試験のために製造工程のさらなる最適化を行い、サリルマブの発現量がより多い新たな細胞株を使用し、より高用量での投与を可能にするために処方を変更した。

S2* F2 及び S4* F3 製剤としてサリルマブ 5 mg/kg をサルに単回皮下投与したときの総サリルマブの PK を比較した（表 3、REGN88-PK-09092 試験 [M4.2.2.2-6]）。PK パラメータの違いが、細胞株もしくは製造工程の変更に起因するのか又は処方の変更に起因するのかを検討するために、最初の細胞株由来で第 III 相試験で用いる処方を使用した別の製剤（S2* F3）も含めて比較を行った。さらに、S4* F3 の相対的バイオアベイラビリティを検討するため、この製剤を別の群のサルに静脈内投与した。本試験では合計 40 匹のサルを 4 つの投与群（1 群あたり雌雄各 5 匹）に割り付けた。

サリルマブを皮下投与したサルにおける総サリルマブの平均血清中濃度-時間推移を図 4 に示す。ANOVA 解析によると、第 2 群（S2* F3）及び第 3 群（S4* F3）の C_{max} 値は第 1 群（S2* F2）の値より有意（$p<0.05$）に低かった（C_{max} の幾何平均比は第 2 群／第 1 群で 0.820、第 3 群／第 1 群で 0.698）ことから、処方の違いが C_{max} 値に影響を及ぼした可能性がある。AUC_{last} は第 3 群が第 1 群及び第 2 群より有意（$p<0.05$）に低く、第 1 群と第 2 群で同程度であった（AUC_{last} の幾何平均比は第 3 群／第

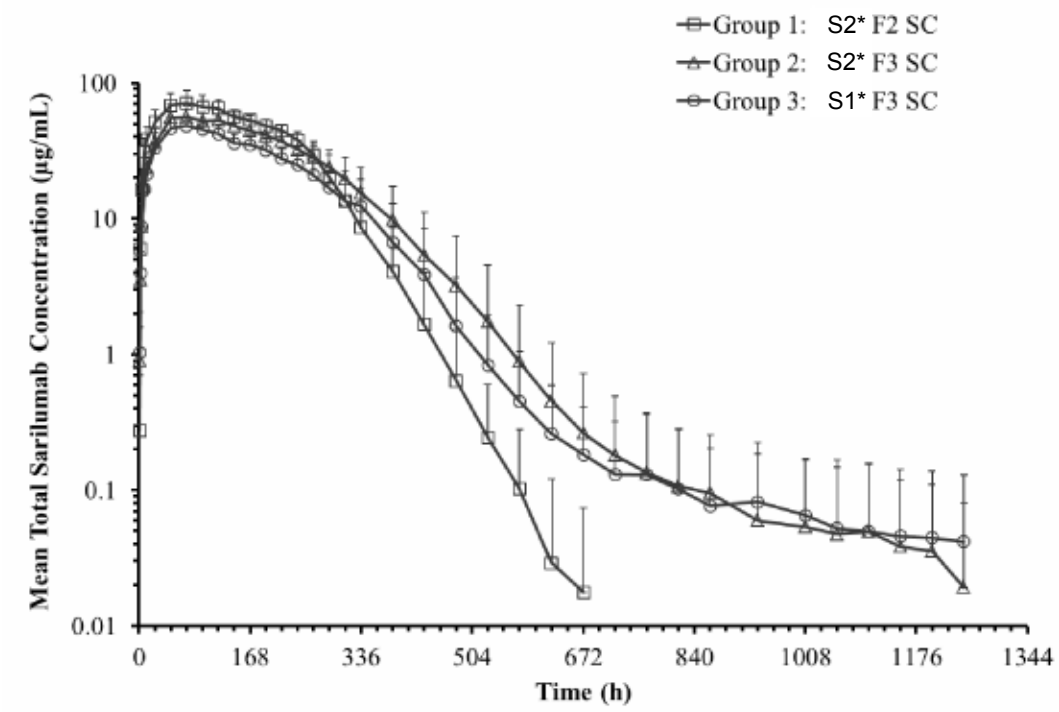
＊新薬承認情報提供時に置換

1 群は 0.705、第 3 群／第 2 群は 0.784、第 2 群／第 1 群は 0.899）（REGN88-PK-09092 試験 [M4.2.2.2-6]）ことから、細胞株の変更が曝露量に影響を及ぼした可能性がある。統計的有意な差はみられたものの、曝露量の違いは個体間のばらつきを反映した可能性がある。

サリルマブの第 III 相試験で用いる製剤（S4* F3）をサルに単回皮下投与したときの総サリルマブのバイオアベイラビリティの平均値は 51.6%であった。

図 4 - サルにサリルマブを単回皮下投与したときの総サリルマブ血清中濃度（平均+標準偏差）

（REGN88-PK-09092 試験 [M4.2.2.2-6]）



サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（表 4 、REGN88-TX-09053 試験 [M4.2.3.7.7-2]）において、S1* F1 及び S4* F3 製剤を用いたときの総サリルマブの TK を比較した。32 匹のサルを 4 つの投与群（1 投与群あたり雌雄各 4 匹）に割り付け、プラセボ又は S4* F3 5 mg/kg、S4* F3 50 mg/kg もしくは S1* F1 50 mg/kg を週 2 回（すなわち S4* F3 10 mg/kg/週、S4* F3 100 mg/kg/週又は S1* F1 100 mg/kg/週）皮下投与した。

雌雄のサルの間で、総サリルマブ曝露量に明らかな違いは認められなかった。全体として、すべてのサリルマブ投与群で、反復投与したときに投与回数に伴う曝露量の増加がみられた。S4* F3 の 10 及び 100 mg/kg/週の用量では、総サリルマブ濃度がほぼ用量に比例して増加した。また、S4* F3 の 100 mg/kg/週における平均 C_{trough} 値は、S1* F1 の 100 mg/kg/週で得られた値と比較して、試験を通して約 15%（各々の週で 7～26%）低かった。

＊新薬承認情報提供時に置換

10　考察及び結論

サルにおける総サリルマブの血清中濃度-時間推移は、静脈内投与後の初期分布相又は皮下投与後の吸収相に続き、長いβ消失相及び標的分子を介したより速やかな最終消失相からなる二相性の消失によって特徴づけられる。これは 5 mg/kg 未満の用量でみられる低濃度において特に顕著である。サルには（ヒトと同様に）サリルマブに対する高い結合親和性標的（サル IL-6Rα）が存在することから、ヒト PK はサル PK と同様なものと推察される。サルと異なり、ラットにおける遊離型サリルマブの PK は、標的を有しない動物種で想定されるとおり、線形の PK を示した。

毒性試験においてサリルマブを週 1 回反復投与したとき、大部分の動物で、投与期間及び回復期間中における定量下限を上回る総サリルマブへの持続的曝露が維持された。5 mg/kg/週未満の用量では総サリルマブへの持続的曝露は認められなかったが、これは ADA 発現に起因する可能性がある。概して、5～100 mg/kg/週の用量間では、総サリルマブの曝露量は用量に比例した増加が認められた。サルに反復投与したときに投与回数に伴う総サリルマブの濃度増加が認められたが、このことはサリルマブの $t_{1/2}$ 及び投与間隔から予測されたとおりであった。

カニクイザルにおける拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験並びにマウスにおけるマウス相同抗体を用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、それぞれの投与期間を通して薬物曝露が確認された。サリルマブ投与を受けて曝露がみられた母動物から生まれた出生児において定量下限を上回る総サリルマブ曝露がみられたことから、サリルマブの胎盤通過が示された。

ラット及びサルを用いて実施した試験において、異なる細胞株、製造工程及び処方で得られた製剤での曝露量の違いが示されたが、意味のある違いではないと考えられた。ヒトにおいては異なる製剤間で PK の類似性が示された。

全体として、PK 及び TK 曝露量には顕著な性差は認められなかった。

0.5～2 mg/kg/週の用量で週 1 回投与した大部分のサルにおいて ADA 発現が認められ、それに伴って総サリルマブ血清中濃度が顕著に減少した。ADA に関連した毒性は認められなかった。ADA の発現頻度と用量の間には逆相関がみられた。15 mg/kg/週以上の用量では ADA はほとんど認められなかった。サリルマブはヒト抗体であるため、カニクイザルに投与したときに ADA がみられたことは想定内であった。

サノフィ株式会社

サリルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.5 薬物動態試験概要表

Date: Total number of pages: 33

目　　次

略号と用語の定義 4

1　薬物動態試験－一覧表 5

2　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験 9

3　薬物動態試験－使用したサリルマブ製剤及び製造工程 10

4　薬物動態試験－単回投与後の吸収 11

5　薬物動態試験－反復投与後の吸収 21

6　薬物動態試験－分布 22

7　薬物動態試験－たん白結合 23

8　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験 24

9　薬物動態試験－その他の分布試験 25

10　薬物動態試験－In Vivo における代謝 26

11　薬物動態試験－In Vitro における代謝 27

12　薬物動態試験－推定代謝経路 28

13　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害 29

14　薬物動態試験－累積排泄 30

15　薬物動態試験－胆汁中排泄 31

16　薬物動態試験－薬物相互作用 32

17　薬物動態試験－その他 33

図 表 目 次

表 2.6.5.1 薬物動態試験一覧表 6
表 2.6.5.2 薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験 9
表 2.6.5.3 薬物動態試験－使用したサリルマブ製剤及び製造工程 10
表 2.6.5.4 A - ラットにおける単回投与後の薬物動態 12
表 2.6.5.4 B - ラットにおける単回投与後の薬物動態 13
表 2.6.5.4 C - ラットにおける単回投与後の薬物動態 14
表 2.6.5.4 D - ラットにおける単回投与後の薬物動態 15
表 2.6.5.4 E - サルにおける単回投与後の薬物動態 16
表 2.6.5.4 F - サルにおける単回投与後の薬物動態 19

略号と用語の定義

AUC:	Area under the serum concentration-time curve（血清中濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0-\infty}$:	Area under the serum concentration-time curve extrapolated to infinity（無限大時間まで外挿した血清中濃度-曲線下面積）
AUC_{last}:	Area under the serum ceoncentration-time curve from time zero to the real time corresponding to the last concentration above lower limit of quantification（投与開始から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積）
CL:	Total body clearance for intravenous administration（静脈内投与時の全身クリアランス）
CL/F:	Total body clearance for extravascular administration（静脈内以外の投与経路での見かけの全身クリアランス）
C_{max}:	Maximum serum concentration（最高血清中濃度）
DP:	Drug product（製剤）
DS:	Drug substance（原薬）
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
FDS:	Formulated drug substance（処方化原薬）
GLP:	Good laboratory practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
IV:	Intravenous（静脈内）
LLOQ:	Lower limit of quantification（定量下限）
MRT:	Mean residence time（平均滞留時間）
PK:	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
SC:	Subcutaneous（皮下）
SD:	Standard deviation（標準偏差）
$t_{1/2}$:	Half-life（消失半減期）
TK:	Toxicokinetic(s)（トキシコキネティクス）
t_{max}:	Time of occurrance of maximum serum concentration（最高血清中濃度到達時間）
V_{ss}:	Volume of distribution at steady state（定常状態での分布容積）

1　薬物動態試験一覧表

表 2.6.5.1 薬物動態試験一覧表

Overview of Studies			Test Article: sarilumab		
Type of Study (GLP Status)	Test System (Gender)	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Absorption					
Single dose - PK	Sprague Dawley rats (F)	Subcutaneous and intravenous injection[a]	[redacted] USA	PK06006-88	[M4.2.2.2-1]
Single dose – PK	Sprague Dawley rats (M,F)	Subcutaneous and intravenous injection[b]	[redacted] USA	PK07002-88	[M4.2.2.2-2]
Single dose – PK	Sprague Dawley rats (F)	Subcutaneous and intravenous injection[b]	[redacted] USA	PK07004-88	[M4.2.2.2-3]
Single dose – PK	Sprague Dawley rats (F)	Subcutaneous and intravenous injection[c, d]	[redacted] USA	REGN88-PK-09060	[M4.2.2.2-4]
Single Dose- PK (GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Subcutaneous and intravenous injection[b]	[redacted] USA	REGN88-PK-06041	[M4.2.2.2-5]
Single Dose- PK (GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Subcutaneous and intravenous injection[d, e]	[redacted] USA	REGN88-PK-09092	[M4.2.2.2-6]
Multiple Dose- TK	Cynomolgus monkeys (M,F)	Subcutaneous and intravenous infusion	[redacted] USA	IL6R-TX-06029	[M4.2.3.2-2]
Multiple Dose- TK (GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Intravenous infusion[b]	[redacted] USA	REGN88-TX-06040	[M4.2.3.2-3]

Overview of Studies			Test Article: sarilumab		
Type of Study (GLP Status)	**Test System (Gender)**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location**
Multiple Dose- TK (GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Intravenous infusion[b]	[redacted] USA	REGN88-TX-06037	[M4.2.3.2-4]
Multiple Dose- TK (GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Subcutaneous injection[b]	[redacted] USA	REGN88-TX-06038	[M4.2.3.2-5]
Multiple Dose – TK (GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Intravenous infusion[b]	[redacted] USA	REGN88-TX-08031	[M4.2.3.2-6]
Multiple Dose- TK (GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Subcutaneous injection[b, e]	[redacted] USA	REGN88-TX-09053	[M4.2.3.7.7-2]
Multiple Dose – TK	Mice (M,F)	Intravenous injection and subcutaneous injection[b]	sanofi-aventis U.S. Inc. 9 Great Valley Parkway Malvern, PA 19355 USA	DIV1267	[M4.2.3.2-1]
Multiple Dose – TK	Mice (M,F)	Subcutaneous injection[b]	[redacted] England	JUP0016	[M4.2.3.5.4-1]

Overview of Studies			Test Article: sarilumab		
Type of Study (GLP Status)	**Test System (Gender)**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location**
Multiple Dose – TK	Mice (M,F)	Subcutaneous injection[b]	[redacted] England	JUV0030	[M4.2.3.5.4-2]
Distribution					
Multiple Dose- TK (GLP)	Cynomolgus monkeys (F)	Intravenous infusion[b]	[redacted] USA	REGN88-TX-08030	[M4.2.3.5.3-1]
Multiple Dose – TK (GLP)	Mice (M,F)	Subcutaneous injection[b]	sanofi-aventis U.S. Inc. 1041 Route 202-206 Bridgewater, NJ 08807 USA	FER0480	[M4.2.3.5.1-1]
Metabolism - Not Applicable					
Excretion - Not Applicable[f]					
Drug Interactions - Not Applicable					

PK = pharmacokinetic; TK = toxicokinetic; M = male; F = female; GLP = Good laboratory practice
[a] Formulated in [redacted] mmol/L sodium phosphate and [redacted]% Tween-20 at a concentration of 99.6 mg/mL at pH 6.0.
[b] Formulated in [redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, pH 6.0.
[c] Formulated in [redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, pH 6.0.
[d] Formulated in [redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, pH 6.0.
[e] Formulated in 5% sucrose, 0.2% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, [redacted] mmol/L arginine, pH 6.0.
[f] Free and total sarilumab clearance and $t_{1/2}$ in rats and monkeys, respectively, are reported in the PK studies.

2　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2 薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験

Study Number	Species	Title
REGN88-MX-14147 [M4.2.2.1-5]	Rat	Development of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Free REGN88 in Rat Serum
REGN88-AV-07003 [M4.2.2.1-1]	Monkey	Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Total REGN88 in Monkey Serum
REGN88-AV-07006 [M4.2.2.1-2]	Monkey	Validation of a Bioanalytical Method for Semi-Quantitative Analysis of REGN88 Reactive Antibodies in Monkey Serum
REGN88-AV-09011 [M4.2.2.1-3]	Monkey	Validation of a Bioanalytical Method for Detection of REGN88 Reactive Antibodies in Monkey Serum using Electrochemiluminescence
REGN844-AV-09101 [M4.2.2.1-4]	Mouse	Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of REGN844 in Mouse Serum

3　薬物動態試験ー使用したサリルマブ製剤及び製造工程

表 2.6.5.3 薬物動態試験ー使用したサリルマブ製剤及び製造工程

Process Name Previously Reported	DS Process Name[a]	DS Process Description	DS Formulation	Formulation Name	FDS Formulation	Study Number
[redacted]	S1*	[redacted]	[redacted] mmol/L histidine	S1* F1 (prelyophilization formulation)	pre-lyophilized [redacted] mmol/L histidine, [redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, pH 6.0	**Rat**: PK07002-88 [M4.2.2.2-2], PK07004-88 [M4.2.2.2-3], REGN88-PK-09060[b] [M4.2.2.2-4] **Monkey**: REGN88-TX-06037 [M4.2.3.2-4], REGN88-TX-06038 [M4.2.3.2-5], REGN88-TX-06040 [M4.2.3.2-3], REGN88-PK-06041 [M4.2.2.2-5], REGN88-TX-08030 [M4.2.3.5.3-1], REGN88-TX-08031 [M4.2.3.2-6], REGN88-TX-09053 [M4.2.3.7.7-2]
[redacted]	S2*	[redacted]	[redacted] mmol/L histidine	S2* F2	[redacted] mmol/L histidine, [redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, pH 6.0	**Rat**: REGN88-PK-09060 [M4.2.2.2-4] **Monkey**: REGN88-PK-09092 [M4.2.2.2-6]
			[redacted] mmol/L histidine	S2* F3	[redacted] mmol/L histidine, [redacted] mmol/L arginine, 5% sucrose, 0.2% polysorbate 20, pH 6.0	**Monkey**: REGN88-PK-09092 [M4.2.2.2-6]
[redacted]	S3*	[redacted]	[redacted] mmol/L histidine	S3* F3	[redacted] mmol/L histidine, [redacted] mmol/L arginine, 5% sucrose, 0.2% polysorbate 20, pH 6.0	NA
	S4*	[redacted]	[redacted] mmol/L histidine, [redacted] mmol/L arginine	S4* F3	[redacted] mmol/L histidine, [redacted] mmol/L arginine, 5% sucrose, 0.2% polysorbate 20, pH 6.0	**Monkey**: REGN88-TX-09053 [M4.2.3.7.7-2], REGN88-PK-09092 [M4.2.2.2-6]

[a] The process naming system used for sarilumab manufacturing consists of a descriptor for the cell line (C), a descriptor for the manufacturing process version corresponding to each cell line (P) and an optional descriptor for the formulation (F). For example, the drug substance (DS) and drug product (DP) described in IND 100,632 are designated S2* F2 [redacted] and formulation 2. Correspondingly, the DS and DP described herein are designated S4* F3 [redacted] The F3 represents the third generation of the formulation.

[b] REGN88-PK-09060 [M4.2.2.2-4] used [redacted] mmol/L histidine instead of [redacted] mmol/L histidine

Note: The formulations used in the earliest preclinical studies reported in rat and monkey (PK06006-88 [M4.2.2.2-1] and IL6R-TX-06029 [M4.2.3.2-2], respectively) are not listed in the above table: [redacted] mmol/L sodium phosphate and [redacted]% Tween-20 at a concentration of 99.6 mg/mL at pH 6.0, and [redacted] mmol/L sodium phosphate, [redacted]% w/v sucrose, [redacted]% polysorbate 20, pH 6.0, respectively.

＊新薬承認情報提供時に置換

4　薬物動態試験－単回投与後の吸収

表 2.6.5.4 A - ラットにおける単回投与後の薬物動態

Study Number	PK06006-88 [M4.2.2.2-1]	
Species (Strain)	*Rattus Norvegicus* (Sprague Dawley)	
Vehicle/Formulation	[redacted] mmol/L sodium phosphate and [redacted] % Tween-20 at a concentration of 99.6 mg/mL at pH 6.0	
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection	
Dose (mg/kg)	5	
Sample	Serum	
Analyte	Free sarilumab	
Assay	ELISA (LLOQ = 156 ng/mL in neat serum)	
Route	**IV**	**SC**
Dose Level (mg/kg)	**5**	**5**
Gender (Number of Animals)	**f (10)**	**f (10)**
Mean (±SD) PK parameters	**Free sarilumab**	**Free sarilumab**
C_{max} (µg/mL)	148 (19.5)	45.5 (4.97)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)	29.6 (3.90)	9.10 (0.994)
T_{max} (hours)	0.176 (0.136)	58.7 (17.4)
AUC_{last} (h•µg/mL)	11500 (1960)	10400 (2560)
AUC_{last}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	2290 (392)	2070 (512)
$AUC_{0-\infty}$ (h•µg/mL)	12600 (1830)	11900 (1890)
$AUC_{0-\infty}$/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	2520 (366)	2380 (378)
$t_{1/2}$ (hours)	157 (48.5)	151 (47.4)
V_{ss} (mL/kg)	75.0 (10.5)	NA
CL or CL/F (mL/h/kg)	0.405 (0.0591)	0.428 (0.0606)
$MRT_{0-\infty}$ (hours)	191 (50.5)	230 (37.0)
Bioavailability (AUC_{last}) (%)	NA	90.4 (NC)

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = Lower limit of quantitation; IV = intravenous; SC = subcutaneous; f = female; SD = Standard deviation; PK = Pharmacokinetic(s); C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time of maximum concentration; AUC = area under the concentration-time curve; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; CL = clearance; MRT = Mean residence time; NC = Not calculated; NA = Not applicable

表 2.6.5.4 B - ラットにおける単回投与後の薬物動態

Study Number	PK07002-88 [M4.2.2.2-2]					
Species (Strain)	*Rattus norvegicus* (Sprague Dawley)					
Vehicle/Formulation	[redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, pH6.0					
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection					
Dose Level (mg/kg)	1					
Sample	Serum					
Analyte	Free sarilumab					
Assay	ELISA (LLOQ = 156 ng/mL in neat serum)					
Route	**IV**			**SC**		
Dose Level (mg/kg)	**1**			**1**		
Gender (Number of Animals)	**m (5)**	**f (5)**	**m+f (10)**	**m (5)**	**f (5)**	**m+f (10)**
Mean (±SD) PK parameters	**Free sarilumab**			**Free sarilumab**		
C_{max} (µg/mL)	26.8 (4.31)	29.0 (3.25)	28.0 (3.67)	8.20 (1.10)	9.70 (0.931)	8.95 (1.24)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)	26.8 (4.31)	29.0 (3.25)	28.0 (3.67)	8.20 (1.10)	9.70 (0.931)	8.95 (1.24)
T_{max} (hours)	0.280 (0.165)	0.926 (1.21)	0.639 (0.927)	58.6 (13.1)	53.8 (10.7)	56.2 (11.6)
AUC_{last} (h•µg/mL)	2720 (784)	2630 (593)	2670 (639)	2340 (521)	2440 (330)	2390 (414)
AUC_{last}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	2720 (784)	2630 (593)	2670 (639)	2340 (521)	2440 (330)	2390 (414)
$AUC_{0-\infty}$ (h•µg/mL)	2890 (818)	2960 (506)	2930 (617)	2630 (398)	2700 (312)	2670 (339)
$AUC_{0-\infty}$/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	2890 (818)	2960 (506)	2930 (617)	2630 (398)	2700 (312)	2670 (339)
$t_{1/2}$ (hours)	157 (44.0)	149 (29.3)	153 (34.3)	182 (16.2)	162 (21.5)	172 (20.7)
V_{ss} (mL/kg)	76.2 (15.7)	68.1 (14.9)	71.7 (14.9)	NA	NA	NA
CL or CL/F (mL/h/kg)	0.375 (0.133)	0.346 (0.0589)	0.359 (0.0929)	0.387 (0.0566)	0.374 (0.0453)	0.381 (0.0488)
$MRT_{0-\infty}$ (hours)	218 (65.3)	201 (52.7)	209 (55.3)	281(19.9)	250 (21.6)	266 (25.6)
Bioavailability (AUC_{last}) (%)	NA	NA	NA	86.1 (NC)	92.8 (NC)	89.6 (NC)

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = Lower limit of quantitation; IV = intravenous; SC = subcutaneous; m = male; f = female; SD = Standard deviation; PK = Pharmacokinetic(s); C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time of maximum concentration; AUC = area under the concentration-time curve; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; CL = clearance; MRT = Mean residence time; NC = Not calculated; NA = Not applicable

表 2.6.5.4 C - ラットにおける単回投与後の薬物動態

Study Number	PK07004-88 [M4.2.2.2-3]					
Species (Strain)	*Rattus norvegicus* (Sprague Dawley)					
Vehicle/Formulation	[redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, pH 6.0					
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection					
Dose (mg/kg)	0.5, 1, 3					
Sample	Serum					
Analyte	Free sarilumab					
Assay	ELISA (LLOQ = 156 ng/mL in neat serum)					
Route	**IV**			**SC**		
Dose Level (mg/kg)	**0.5**	**1**	**3**	**0.5**	**1**	**3**
Gender (Number of animals)	**f (4)**	**f (4)**	**f (5)**	**f (4)**	**f (5)**	**f (5)**
Mean (±SD) PK parameters	**Free sarilumab**			**Free sarilumab**		
C_{max} (µg/mL)	15.3 (1.68)	33.0 (3.54)	87.4 (8.94)	5.02 (0.510)	10.8 (0.929)	34.9 (6.56)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)	30.6 (3.36)	33.0 (3.54)	29.1 (2.98)	10.0 (1.02)	10.8 (0.929)	11.6 (219)
T_{max} (hours)	0.358 (0.435)	0.295 (0.0370)	1.31 (2.62)	55.5 (13.0)	63.8 (21.7)	58.6 (21.4)
AUC_{last} (h•µg/mL)	1070 (283)	2540 (470)	9850 (2720)	1280 (161)	3170 (412)	8630 (1630)
AUC_{last}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	2140 (566)	2540 (470)	3280 (907)	2560 (322)	3170 (412)	2880 (542)
$AUC_{0-\infty}$ (h•µg/mL)	1220 (182)	2870 (237)	10500 (2920)	1430 (257)	3350 (464)	10800 (3860)
$AUC_{0-\infty}$/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	2440 (364)	2870 (237)	3490 (972)	2860 (514)	3350 (464)	3600 (1290)
$t_{1/2}$ (hours)	134 (35.9)	137 (33.7)	167 (13.2)	199 (34.8)	185 (33.0)	185 (102)
V_{ss} (mL/kg)	68.6 (9.43)	67.6 (11.4)	70.8 (14.8)	NA	NA	NA
CL or CL/F (mL/h/kg)	0.417 (0.0606)	0.351 (0.0280)	0.300 (0.0631)	0.358 (0.0639)	0.303 (0.0413)	0.303 (0.0899)
$MRT_{0-\infty}$ (hours)	168 (33.3)	193 (28.4)	237 (23.6)	267 (77.8)	260 (36.2)	282 (155)
Bioavailability (AUC_{last}) (%)	NA	NA	NA	77.9* (NC)	96.6* (NC)	87.6 (NC)

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = Lower limit of quantitation; IV = intravenous; SC = subcutaneous; f = female; SD = Standard deviation; PK = Pharmacokinetic(s); C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time of maximum concentration; AUC = area under the concentration-time curve; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; CL = clearance; MRT = Mean residence time; NC = Not calculated; NA = Not applicable
*The bioavailability was calculated based on dose-adjusted 3 mg/kg IV AUC_{last} estimate.

表 2.6.5.4 D - ラットにおける単回投与後の薬物動態

Study Number	REGN88-PK-09060 [M4.2.2.2-4]			
Species (Strain)	*Rattus norvegicus* (Sprague Dawley)			
Vehicle/Formulation	Phase 1 (Lot No. [redacted]): [redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate, [redacted] mmol/L histidine, pH 6.0 Phase 2 (Lot No. [redacted]): [redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate, [redacted] mmol/L histidine, pH 6.0			
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection			
Dose (mg/kg)	5			
Sample	Serum			
Analyte	Free sarilumab			
Assay	ELISA (LLOQ = 156 ng/mL in neat serum)			
Route	**IV**		**SC**	
Calculated Dose (mg/kg)	**4.46**		**3.94**	
Lot No.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cell Line	[redacted]		[redacted]	
Production Scale (L)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gender (Number of Animals)	**f (7)**	**f (7)**	**f (7)**	**f (7)**
Mean (±SD) PK parameters	**Free sarilumab**		**Free sarilumab**	
C_{max} (µg/mL)	145 (12.7)	111 (21.5)	49.3 (4.79)	29.9 (4.53)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)	32.4 (2.84)	28.1 (5.45)	11.1 (1.07)	7.58 (1.15)
T_{max} (hours)	0.274 (0.356)	1.05 (1.38)	74.1 (22.7)	77.7 (22.7)
AUC_{last} (h•µg/mL)	21100 (4480)	16400 (1920)	17500 (2750)	10600 (1500)
AUC_{last}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[a]	4210 (896)	3280 (385)	3490 (550)	2130 (300)
AUC_{all} (h•µg/mL)	21100 (4470)	16400 (1920)	17600 (2700)	10600 (1500)
AUC_{all}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[a]	4220 (893)	3290 (383)	3510 (540)	2130 (300)
$AUC_{0-\infty}$ (h•µg/mL)	22800 (6700)	17900 (2780)	19300 (3820)	11600 (2050)
$AUC_{0-\infty}$/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[a]	5110 (1500)	4550 (704)	4330 (856)	2940 (521)
$t_{1/2}$ (hours)	233 (78.7)	242 (43.8)	237 (49.2)	246 (39.5)
V_{ss} (mL/kg)	56.4 (12.8)	72.9 (11.8)	NA	NA
CL or CL/F (mL/h/kg)	0.208 (0.0496)	0.225 (0.0372)	0.238 (0.0433)	0.348 (0.0562)
$MRT_{0-\infty}$ (hours)	298 (133)	335 (87.2)	348 (77.5)	360 (67.9)
Bioavailability (AUC_{all}) (%)	NA	NA	83.3 (NC)	64.8 (NC)

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = Lower limit of quantitation; IV = intravenous; SC = subcutaneous; f = female; SD = Standard deviation; PK = Pharmacokinetic(s); C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time of maximum concentration; AUC = area under the concentration-time curve; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; CL = clearance; MRT = Mean residence time; NC = Not calculated; NA = Not applicable

[a] Dose-normalized AUC values calculated using a dose level of 5 mg/kg.

表 2.6.5.4 E - サルにおける単回投与後の薬物動態

Study Number	REGN88-PK-06041 [M4.2.2.2-5]					
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)					
Feeding Condition	Fed					
Vehicle/Formulation	[redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, pH 6.0					
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection					
Dose (mg/kg)	1, 15 (IV); 1, 5, 15 (SC)					
Sample	Serum					
Analyte	Total sarilumab					
Assay	ELISA (LLOQ = 156.5 ng/mL in neat serum)					
Route	**SC**			**IV**		
Dose Level (mg/kg)	**1**			**1**		
Mean (±SD) PK parameters	**Total sarilumab**			**Total sarilumab**		
Gender (Number of Animals)	**m (3)**	**f (3)**	**m+f (6)**	**m (3)**	**f (3)**	**m+f (6)**
C_{max} (µg/mL)	9.82 (1.85)	11.5 (3.40)	10.7 (2.62)	38.3 (6.94)	41.3 (5.86)	39.8 (5.99)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)	9.82 (1.85)	11.5 (3.40)	10.7 (2.62)	38.3 (6.94)	41.3 (5.86)	39.8 (5.99)
T_{max} (hours)	35 (23)	48 (0)	41 (16)	0.417 (0.144)	0.761 (1.08)	0.589 (0.714)
AUC_{last} (h•µg/mL)	1200 (147)	1350 (499)	1270 (340)	1730 (211)	1560 (432)	1650 (319)
AUC_{last}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	1200 (147)	1350 (499)	1270 (340)	1730 (211)	1560 (432)	1650 (319)
$AUC_{0-\infty}$ (h•µg/mL)	1200 (147)	1370 (504)	1280 (344)	1740 (212)	1570 (428)	1660 (317)
$AUC_{0-\infty}$/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	1200 (147)	1370 (504)	1280 (344)	1740 (212)	1570 (428)	1660 (317)
$t_{1/2}$ (hours)	29.1 (3.31)	30.9 (5.91)	30.0 (4.40)	32.7 (1.03)	25.5 (0.646)	29.1 (4.01)
CL or CL/F (mL/h/kg)	0.841 (0.110)	0.826 (0.379)	0.833 (0.250)	0.580 (0.0692)	0.675 (0.210)	0.627 (0.150)
$MRT_{0-\infty}$ (hours)	81.3 (2.65)	78.0 (7.80)	79.6 (5.51)	50.1 (1.83)	41.7 (4.84)	45.9 (5.65)
Bioavailability (AUC_{last}) (%)	NA	NA	NA	68.9 (NC)	86.7 (NC)	77.4 (NC)

表 2.6.5.4 E－サルにおける単回投与後の薬物動態（つづき）

Study Number	REGN88-PK-06041 [M4.2.2.2-5]		
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)		
Feeding Condition	Fed		
Vehicle/Formulation	[redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, pH 6.0		
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection		
Dose (mg/kg)	1, 15 (IV); 1, 5, 15 (SC)		
Sample	Serum		
Analyte	Total sarilumab		
Assay	ELISA (LLOQ = 156.5 ng/mL in neat serum)		
Route	**SC**		
Dose Level (mg/kg)	**5**		
Mean (±SD) PK parameters	**Total sarilumab**		
Gender (Number of Animals)	**m (3)**	**f (3)**	**m+f (6)**
C_{max} (µg/mL)	54.8 (11.2)	61.0 (8.60)	57.9 (9.55)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)	11.0 (2.24)	12.2 (1.72)	11.6 (1.91)
T_{max} (hours)	88 (60)	56 (28)	72 (46)
AUC_{last} (h•µg/mL)	14300 (2320)	11900 (3380)	13100 (2900)
AUC_{last}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	2850 (464)	2380 (675)	2610 (579)
$AUC_{0-\infty}$ (h•µg/mL)[a]	14300 (2330)	11900 (3380)	13100 (2900)
$AUC_{0-\infty}$ (h•µg/mL)[b]	14300 (2320)	11900 (3380)	13100 (2900)
$AUC_{0-\infty}$/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[a]	2860 (465)	2390 (675)	2620 (579)
$AUC_{0-\infty}$/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[b]	2850 (464)	2380 (675)	2620 (579)
$t_{1/2}$ (hours)[a]	124 (15.3)	103 (38.7)	113 (28.9)
$t_{1/2}$ (hours)[b]	50.2 (28.0)	21.0 (7.54)	35.6 (24.3)
CL/F (mL/h/kg)[a]	0.356 (0.0584)	0.447 (0.145)	0.401 (0.111)
CL/F (mL/h/kg)[b]	0.357 (0.0584)	0.448 (0.146)	0.402 (0.111)
$MRT_{0-\infty}$ (hours)[a]	184 (31.6)	131 (13.5)	158 (36.3)
$MRT_{0-\infty}$ (hours)[b]	183 (31.6)	130 (13.3)	156 (36.2)

表 2.6.5.4 E - サルにおける単回投与後の薬物動態（つづき）

Study Number	REGN88-PK-06041 [M4.2.2.2-5]					
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)					
Feeding Condition	Fed					
Vehicle/Formulation	[redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, pH 6.0					
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection					
Dose (mg/kg)	1, 15 (IV); 1, 5, 15 (SC)					
Sample	Serum					
Analyte	Total sarilumab					
Assay	ELISA (LLOQ = 156.5 ng/mL in neat serum)					
Route	IV			SC		
Dose Level (mg/kg)	15			15		
Mean (±SD) PK parameters	Total sarilumab			Total sarilumab		
Gender (Number of Animals)	m (3)	f (3)	m+f (6)	m (3)	f (3)	m+f (6)
C_{max} (µg/mL)	479 (22.6)	588 (50.1)	533 (68.9)	183 (43.3)	170 (34.2)	177 (35.6)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)	31.9 (1.51)	39.2 (3.34)	35.5 (4.59)	12.2 (2.89)	11.3 (2.28)	11.8 (2.37)
T_{max} (hours)	0.344 (0.270)	2.84 (4.47)	1.59 (3.15)	152 (14)	72 (24)	112 (47)
AUC_{last} (h•µg/mL)	87100 (12100)	70900 (5470)	79000 (12200)	74900 (21400)	49500 (9310)	62200 (20300)
AUC_{last}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	5810 (807)	4730 (364)	5270 (815)	4990 (1430)	3300 (621)	4150 (1350)
$AUC_{0-\infty}$ (h•µg/mL)[a]	87400 (12300)	71100 (5600)	79200 (12400)	75200 (21500)	49700 (9500)	62400 (20400)
$AUC_{0-\infty}$ (h•µg/mL)[b]	87200 (12200)	70900 (5510)	79100 (12300)	75000 (21500)	49500 (9380)	62300 (20300)
$AUC_{0-\infty}$/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[a]	5830 (820)	4740 (373)	5280 (824)	5010 (1440)	3310 (633)	4160 (1360)
$AUC_{0-\infty}$/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[b]	5810 (810)	4730 (367)	5270 (818)	5000 (1430)	3300 (625)	4150 (1360)
$t_{1/2}$ (hours)[a]	234 (64.3)	232 (56.3)	233 (54.1)	242 (17.6)	209 (69.5)	226 (48.8)
$t_{1/2}$ (hours)[b]	76.8 (4.13)	63.1 (15.4)	69.9 (12.5)	69.8 (24.2)	47.2 (42.5)	58.5 (33.4)
CL or CL/F (mL/h/kg)[a]	0.174 (0.0266)	0.212 (0.0163)	0.193 (0.0286)	0.214 (0.0731)	0.309 (0.0586)	0.261 (0.0792)
CL or CL/F (mL/h/kg)[b]	0.175 (0.0264)	0.212 (0.0160)	0.193 (0.0285)	0.214 (0.0731)	0.310 (0.0582)	0.262 (0.0792)
$MRT_{0-\infty}$ (hours)[a]	270 (63.4)	250 (42.6)	260 (49.6)	311 (52.3)	247 (83.9)	279 (71.7)
$MRT_{0-\infty}$ (hours)[b]	267 (61.3)	247 (40.7)	257 (47.8)	308 (51.1)	244 (80.7)	276 (69.9)
Bioavailability (AUC_{last}) (%)	NA	NA	NA	86.0 (NC)	69.8 (NC)	78.7 (NC)

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = Lower limit of quantitation; IV = intravenous; SC = subcutaneous; m = male; f = female; SD = Standard deviation; PK = Pharmacokinetic(s); C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time of maximum concentration; AUC = area under the concentration-time curve; $t_{1/2}$ = terminal half-life; CL = clearance; MRT = Mean residence time; NC = Not calculated; NA = Not applicable

[a] calculated using sarilumab serum concentration data above threshold

[b] calculated using sarilumab serum concentration data below threshold

表 2.6.5.4 F - サルにおける単回投与後の薬物動態

Study Number	REGN88-PK-09092 [M4.2.2.2-6]					
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)					
Feeding Condition	Fed					
Vehicle/Formulation	Lot No. [redacted]: 10% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, pH 6.0; Lot No. [redacted] and [redacted]: 5% sucrose, 0.2% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, [redacted] mmol/L arginine, pH 6.0					
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection					
Dose (mg/kg)	5					
Sample	Serum					
Analyte	Total sarilumab					
Assay	ELISA (LLOQ = 156.5 ng/mL in neat serum)					
Route	SC					
Lot No.	[redacted]			[redacted]		
Cell line used to produce sarilumab	[redacted]			[redacted]		
Gender (Number of Animals)	m (5)	f (5)	m+f (10)	m (5)	f (5)	m+f (10)
Mean (±SD) PK parameters	Total sarilumab			Total sarilumab		
C_{max} (µg/mL)	67.7 (10.2)	78.7 (17.2)	73.2 (14.5)	58.1 (10.5)	61.8 (11.0)	59.9 (10.3)
C_{max} (µg/mL)[a]	NC	NC	72.1	NC	NC	59.1
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)	13.5 (2.04)	15.7 (3.44)	14.6 (2.90)	11.6 (2.10)	12.4 (2.20)	12.0 (2.06)
T_{max} (hours)	96.0 (29.4)	72.0 (17.0)	84.0 (25.9)	115 (31.3)	62.4 (32.2)	88.8 (40.9)
AUC_{last} (h•µg/mL)	15800 (2010)	15800 (2480)	15800 (2130)	15300 (2850)	13500 (2990)	14400 (2920)
AUC_{last} (h•µg/mL)[a]	NC	NC	15700	NC	NC	14100
AUC_{last}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	3170 (402)	3160 (496)	3170 (426)	3070 (569)	2700 (598)	2880 (584)
$AUC_{0-\infty}$ (h•µg/mL)[b]	15900 (2000)	15900 (2480)	15900 (2130)	15400 (2840)	13600 (2970)	14500 (2900)
$AUC_{0-\infty}$/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[b]	3190 (400)	3170 (497)	3180 (425)	3080 (567)	2710 (594)	2900 (580)
$t_{1/2}$ (hours)[b]	165 (35.4)	131 (34.0)	148 (37.3)	175 (38.4)	158 (27.1)	166 (32.5)
$t_{1/2}$ (hours)[c]	30.4 (15.5)	22.5 (10.6)	26.4 (13.2)	48.5 (17.9)	28.5 (12.5)	38.5 (17.9)
CL/F (mL/h/kg)[b]	0.318 (0.0371)	0.322 (0.0507)	0.320 (0.0419)	0.334 (0.0623)	0.386 (0.101)	0.360 (0.0839)
MRT_{last} (hours)	154 (15.5)	137 (18.5)	146 (18.5)	192 (35.4)	153 (23.4)	172 (34.8)
Conc. at Threshold (µg/mL)	28.2 (5.86)	22.8 (5.08)	25.5 (5.89)	16.3 (7.86)	21.0 (3.76)	18.7 (6.30)

表 2.6.5.4 F－サルにおける単回投与後の薬物動態（つづき）

Study Number	REGN88-PK-09092 [M4.2.2.2-6]					
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)					
Feeding Condition	Fed					
Vehicle/Formulation	Lot No. [redacted]: [redacted]% sucrose, [redacted]% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, pH 6.0; Lot No. [redacted]: 5% sucrose, 0.2% polysorbate 20, [redacted] mmol/L histidine, [redacted] mmol/L arginine, pH 6.0					
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection					
Dose (mg/kg)	5					
Sample	Serum					
Analyte	Total sarilumab					
Assay	ELISA (LLOQ = 156.5 ng/mL in neat serum)					
Route	SC			IV		
Lot No.	[redacted]			[redacted]		
Cell line used to produce sarilumab	[redacted]			[redacted]		
Gender (Number of Animals)	m (5)	f (5)	m+f (10)	m (5)	f (5)	m+f (10)
Mean (±SD) PK parameters	Total sarilumab			Total sarilumab		
C_{max} (µg/mL)	51.9 (4.60)	49.8 (9.93)	50.9 (7.38)	260 (60.2)	228 (33.9)	244 (49.0)
C_{max} (µg/mL)[a]	NC	NC	50.3	NC	NC	NC
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)	10.4 (0.920)	9.96 (1.99)	10.2 (1.48)	52.0 (12.0)	45.6 (6.78)	48.8 (9.80)
T_{max} (hours)	76.8 (42.9)	72.0 (0.000)	74.4 (28.7)	0.407 (0.371)	1.22 (1.77)	0.813 (1.28)
AUC_{last} (h•µg/mL)	11900 (1960)	10800 (2980)	11300 (2460)	22200 (3570)	21800 (3130)	22000 (3170)
AUC_{last} (h•µg/mL)[a]	NC	NC	11100	NC	NC	NC
AUC_{last}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	2380 (392)	2160 (597)	2270 (491)	4430 (713)	4360 (626)	4400 (634)
$AUC_{0-\infty}$ (h•µg/mL)[b]	12100 (1850)	10800 (2980)	11400 (2430)	22200 (3570)	21900 (3120)	22000 (3160)
$AUC_{0-\infty}$/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[b]	2410 (370)	2170 (596)	2290 (485)	4450 (713)	4370 (624)	4410 (633)
$t_{1/2}$ (hours)[b]	156 (27.2)	133 (21.8)	144 (26.2)	140 (23.3)	129 (23.8)	134 (22.9)
$t_{1/2}$ (hours)[c]	35.7 (17.3)	46.4 (19.9)	41.0 (18.5)	36.0 (18.8)	34.8 (16.5)	35.4 (16.7)
CL/F or CL (mL/h/kg)[b]	0.423 (0.0645)	0.496 (0.162)	0.459 (0.122)	0.230 (0.0420)	0.233 (0.0334)	0.231 (0.0358)
MRT_{last} (hours)	166 (30.0)	161 (21.5)	163 (24.7)	135 (21.2)	133 (17.9)	134 (18.6)
Conc. at Threshold (µg/mL)	15.0 (5.68)	12.7 (4.87)	13.8 (5.13)	23.6 (8.77)	22.2 (4.85)	22.9 (6.73)
Bioavailability (AUC_{last}) (%)	53.7 (NC)	49.5 (NC)	51.6 (NC)	NA	NA	NA

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = Lower limit of quantitation; IV = intravenous; SC = subcutaneous; m = male; f = female; SD = Standard deviation; PK = Pharmacokinetic(s); C_{max} = maximum observed concentration; T_{max} = time of maximum concentration; AUC = area under the concentration-time curve; $t_{1/2}$ = terminal half-life; CL = clearance; MRT = Mean residence time; NC = Not calculated; NA = Not applicable

[a] Geometric mean values

[b] calculated using sarilumab serum concentration data above target saturation

[c] calculated using sarilumab serum concentration data below target saturation

5　薬物動態試験－反復投与後の吸収

以下を参照。

カニクイザルを用いた探索的 4 週間反復静脈内及び皮下投与忍容試験（IL6R-TX-06029 試験 [M4.2.3.2-2]） [M2.6.7.6 B]

カニクイザルを用いた 5 週間反復点滴静注毒性試験及び 9 週間回復性試験（REGN88-TX-06040 試験 [M4.2.3.2-3]） [M2.6.7.7 A]

カニクイザルを用いた 13 週間反復点滴静注毒性試験及び 8 週間回復性試験（REGN88-TX-06037 試験 [M4.2.3.2-4]） [M2.6.7.7 B]

カニクイザルを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験及び 12 週間回復性試験（REGN88-TX-06038 試験 [M4.2.3.2-5]） [M2.6.7.7 C]

カニクイザルを用いた 26 週間反復持続静脈内投与毒性試験及び 12 週間回復性試験（REGN88-TX-08031 試験 [M4.2.3.2-6]） [M2.6.7.7 D]

CD-1 マウスを用いた探索的 4 週間反復皮下投与及び静脈内投与毒性試験（DIV1267 試験 [M4.2.3.2-1]） [M2.6.7.6 A]

マウスを用いた受胎脳及び着床までの初期胚発生に関する試験（FER0480 試験 [M4.2.3.5.1-1]） [M2.6.7.12 A]

幼若マウスを用いた探索的 4 週間反復皮下投与毒性試験（JUP0016 試験 [M4.2.3.5.4-1]） [M2.6.7.15 A]

幼若マウスを用いた 9 週間反復皮下投与毒性試験及び 13 週間回復性試験（JUV0030 試験 [M4.2.3.5.4-2]） [M2.6.7.15 B]

6　薬物動態試験－分布

該当なし

7　薬物動態試験ーたん白結合

該当なし

8　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験

以下を参照。

カニクイザルを用いた胚・胎児発生、出生前／出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ePPND 試験）（REGN88-TX-08030 試験 [M4.2.3.5.3-1]）[M2.6.7.14]

9　薬物動態試験－その他の分布試験

該当なし

10　薬物動態試験－In Vivo における代謝

該当なし

11　薬物動態試験－In Vitro における代謝

該当なし

12　薬物動態試験－推定代謝経路

該当なし

13　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害

該当なし

14　薬物動態試験－累積排泄

該当なし

15　薬物動態試験－胆汁中排泄

該当なし

16　薬物動態試験－薬物相互作用

該当なし

17　薬物動態試験－その他

以下を参照

Sprague-Dawley ラットに異なる製剤を単回静脈内及び皮下投与したときの薬物動態及びバイオアベイラビリティの比較試験（REGN88-PK-09060 試験 [M4.2.2.2-4]）（表 2.6.5.4 D）

カニクイザルに異なる製剤を単回静脈内及び皮下投与したときの薬物動態及びバイオアベイラビリティの比較試験（REGN88-PK-09092 試験 [M4.2.2.2-6]）（表 2.6.5.4 F）

カニクイザルを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験（製剤比較）（REGN88-TX-09053 試験 [M4.2.3.7.7-2]） [M2.6.7.17 B]