サノフィ株式会社

デュピルマブ（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

Total number of pages: 38

目　　次

略号と用語の定義 5

1　まとめ 7

2　分析法 10

2.1　ラット血清中総デュピルマブ濃度の測定 10

2.2　サル血清中総デュピルマブ濃度の測定 10

2.3　マウス血清中 REGN1103 濃度の測定 11

2.4　サル血清中 REGN646 濃度の測定 11

2.5　サル血清中抗 REGN646 抗体の測定 11

3　吸収／薬物動態 14

3.1　ラット及びサル血清中の総デュピルマブの薬物動態 19

3.1.1　ラット血清中の総デュピルマブの薬物動態 19

3.1.2　サル血清中の総デュピルマブの薬物動態 20

3.2　マウス血清中の REGN1103 のトキシコキネティクス 21

3.3　サル血清中の REGN646 の薬物動態及びトキシコキネティクス 22

3.3.1　サル血清中の REGN646 の薬物動態 22

3.3.2　サル血清中の REGN646 のトキシコキネティクス 23

4　分布 25

4.1　妊娠カニクイザルを用いた皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験における胎盤通過 25

5 代謝 26

6 排泄 27

7 免疫原性 28

7.1 サル血清におけるデュピルマブの免疫原性 28

7.2 サル血清における REGN646 の免疫原性 30

8 薬物動態学的薬物相互作用 33

9 その他の薬物動態試験 34

10 考察及び結論 35

11 図表 37

参 考 文 献 38

表　目　次

表 1 - 総デュピルマブ、REGN1103、REGN646 及び抗 REGN646 抗体の分析法の概要 13

表 2 - ラット及びサルにデュピルマブを単回静脈内又は皮下投与したときのラット及びサル血清中総デュピルマブの平均 PK パラメータ 15

表 3 - サルに REGN646 を単回静脈内又は皮下投与したときのサル血清中 REGN646 の平均 PK パラメータ 16

表 4 - マウスを用いた REGN1103 の反復皮下投与毒性試験の試験デザイン及びマウス血清中 REGN1103 のトキシコキネティクス 17

表 5 - サルを用いた REGN646 の反復皮下又は静脈内投与毒性試験の試験デザイン及びサル血清中 REGN646 のトキシコキネティクス 18

表 6 - サルにデュピルマブを単回投与したときの免疫原性 29

表 7 - サルに REGN646 を単回又は反復投与したときの免疫原性 31

図　目　次

図 1 - ラットにデュピルマブを単回静脈内又は皮下投与したときの血清中総デュピルマブ濃度（平均値+SD、雌雄データ統合）（REGN668-PK-[redacted]002） 20

図 2 - サルにデュピルマブを単回静脈内又は皮下投与したときの血清中総デュピルマブ濃度（平均値+SD、雌雄データ統合）（REGN668-PK-[redacted]001） 21

図 3 - サルに REGN646 を単回静脈内又は皮下投与したときの血清中 REGN646 濃度（平均値、雌雄データ統合）（REGN646-PK-[redacted]052、EGN646-PK-[redacted]057） 23

略号と用語の定義

略号	定義
ADA	Anti-drug antibody／抗薬物抗体
AUC	Area under the concentration-time curve／濃度－時間曲線下面積
Bio-REGN646	Biotinylated REGN646／ビオチン化 REGN646
CL	Clearance／クリアランス
C_{max}	Maximum concentration／最高薬物濃度
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
GD	Gestation day／妊娠日数
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
HRP	Horseradish peroxidase／ホースラディッシュペルオキシダーゼ
IC_{90}	90% Inhibitory concentration／90%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation／日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin subtype G／免疫グロブリン G
IL-4/IL-13	Interleukin-4/Interleukin-13／インターロイキン-4／インターロイキン-13
IL-4Rα	Interleukin 4 receptor alpha subunit／インターロイキン-4 受容体 α サブユニット
INN	International Nonproprietary Name／国際一般名
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
QC	Quality control／品質管理
REGN668	Dupilumab；SAR231893／デュピルマブ
Ru-REGN646	Ruthenium-labeled REGN646／ルテニウム標識 REGN646
SC	Subcutaneous／皮下
SOP	Standard Operating Procedure／標準操作手順書
$t_{1/2}$	Half-life／半減期
TARC	Thymus-and-activation-regulated chemokine／胸腺及び活性化制御ケモカイン
TK	Toxicokinetic(s)／トキシコキネティクス

略号	定義
t_{max}	Time to maximum drug concentration／最高薬物濃度到達時間
V_{ss}	Volume of distribution at steady state／定常状態における分布容積

1　まとめ

デュピルマブは、タイプ I 及びタイプ II のヘテロ二量体細胞表面 IL-4/IL-13 受容体に共通するヒト IL-4Rα サブユニット（hIL-4Rα）に特異的な完全ヒト型 IgG4^{P} 抗体（ヒンジ領域のアミノ酸置換の説明については、Module 2.6.2 参照）であり、[redacted]技術を用いて創薬した製剤である。本薬は本文書を通して国際一般名（INN）であるデュピルマブを使用するが、SAR231893（Sanofi 社の開発名）又は REGN668（Regeneron 社の開発名）と同じである。

デュピルマブは高い親和性で組換え型 hIL-4Rα 及びヒトリンパ球上に発現する天然型 hIL-4Rα に結合する。しかし、カニクイザル、アカゲザル及びコモンマーモセット由来の組換え型及び天然型 IL-4Rα に対するデュピルマブの親和性は低く（マイクロモル濃度）、マウスの IL-4Rα には結合しない（REGN668-MX-[redacted]024）。そこで、マウス IL-4Rα に特異的なマウス抗体（REGN1103 [mIgG1]）及びカニクイザル IL-4Rα に特異的なヒト型 IgG4 抗体（REGN646）の 2 つの相同抗体を作製した。これらの抗体のそれぞれの動物種の受容体に対する結合特性は、ヒト型受容体に対するデュピルマブの結合特性と類似していた。また、REGN1103 及び REGN646 は、それぞれマウス及びカニクイザルの *in vitro* セルベースアッセイにおいて、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達も阻害することが明らかになった（Module 2.6.2、REGN1103-MX-[redacted]049、REGN1103-MX-[redacted]050 及び REGN646-MX-[redacted]055）。

非臨床試験では、非臨床毒性試験と併せて、デュピルマブ及びその相同抗体を単回及び反復静脈内及び皮下投与したときの薬物動態（PK）の特徴を評価した。

非臨床試験では、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて動物血清中のデュピルマブ又は相同抗体濃度を測定した後、ノンコンパートメント法による解析で PK パラメータを算出した。デュピルマブはラット IL-4Rα に結合せず、サル IL-4Rα に対する結合親和性は低いことから、ラット及びサル血清試料中の可溶性 IL-4Rα がデュピルマブの検出に干渉することはない。したがって、ラット及びサル血清中のデュピルマブ分析法では、総デュピルマブ（遊離形及び結合形）濃度として測定される。一方、相同抗体の分析法では、非臨床試験試料中に想定される IL-4Rα 濃度の存在下では、総 REGN1103 及び総 REGN646 濃度として測定されると考えられるが、いずれの分析法についても、モル過剰量の組換え型 IL-4Rα が存在する場合、総薬物濃度の測定に影響が認められている。

非臨床試験を通して、性別はデュピルマブ及びその相同抗体の PK 及びトキシコキネティクス（TK）に影響を及ぼさなかったことから、ここでは、雌雄両方の結果が得られている場合、雌雄の値を統合して考察する。

デュピルマブはカニクイザル及びラット由来の IL-4Rα に対して、薬理効果を示す強い結合親和性を持たないが、カニクイザル及びラットを用いてデュピルマブの PK 試験を実施し、標的分子を介した消失がない状況での PK 情報を収集した。

カニクイザルに用量 1～15 mg/kg のデュピルマブを単回静脈内又は皮下投与したときの総デュピルマブの PK を評価した（3.1.2項）。デュピルマブに対して薬理効果を示す強い結合親和性を持たない

動物種で予想されるように、標的分子を介した消失は確認されず、サル血清中総デュピルマブ濃度は用量に比例した線形性の PK を示した。サル血清中の総デュピルマブ濃度推移は、初期の分布相又は吸収相（皮下投与時のみ）に続いて、平均半減期（$t_{1/2}$）が 11.8～17.1 日の一相性の消失を示した。サルに皮下投与したときのバイオアベイラビリティ（F）は 92.5%以上であった。

Sprague-Dawley ラットに用量 1～15 mg/kg のデュピルマブを単回静脈内又は皮下投与したときの総デュピルマブの PK を評価した（3.1.1項）。上記と同様の予想通り、ラットにおける総デュピルマブは用量に比例した線形性の PK を示した。サルと同様に、ラットにおける総デュピルマブ濃度推移は、初期の分布相（静脈内投与後）又は吸収相（皮下投与後）に続いて、静脈内投与時と皮下投与時で同程度の一相性の消失（$t_{1/2}$の平均値は 4.8～7.0 日）を示した。ラットに皮下投与したときの F は 84.2%と推定された。

サル特異的相同抗体 REGN646 を用いてカニクイザルの PK 試験を実施することにより、ヒトにおける抗 IL-4Rα 抗体の PK 特性を解明し、デュピルマブの臨床試験のための基礎情報を収集した。

カニクイザルに用量 1～15 mg/kg の REGN646 を単回静脈内又は皮下投与したときの REGN646 の PK を評価した（3.3.1項）。REGN646 は標的分子を介した非線形性の PK を示した。サル血清中の REGN646 濃度推移は、初期の分布相（静脈内投与後）又は吸収相（皮下投与後）に続いて、標的との結合飽和濃度以上での長い β 消失相（線形性、標的飽和）と標的飽和濃度未満での短い消失半減期からなる二相性の消失によって表された。サルにおける REGN646 の $t_{1/2}$ 平均値は濃度に依存し、標的飽和濃度以上での β 消失相の $t_{1/2}$ は 7.2～9.1 日、標的飽和濃度未満での最終消失相の $t_{1/2}$ は 1.5～2.0 日と推定された。サルに皮下投与したときの REGN646 の F は 71%であった。

マウス及びサルでそれぞれの相同抗体 REGN1103 及び REGN646 を用いて実施した毒性試験において、TK を評価した。

予備的な 5 週間反復投与毒性試験及びその後の最長 7 週間の受胎能試験において、雌雄のマウスに用量 10～200 mg/kg/週のマウス相同抗体 REGN1103 を皮下投与したときの TK を評価した（3.2項）。投与期間中、すべてのマウスで REGN1103 濃度が検出された。REGN1103 曝露量は、10～20 mg/kg/週の範囲で用量比をやや上回る増加を示し、25～200 mg/kg/週の範囲で用量にほぼ比例して増加した。

サル毒性試験で用量範囲 1～100 mg/kg/週の REGN646 を最長 26 週間にわたり静脈内又は皮下投与したときの TK を評価し、REGN646 の最終投与後、最長 12 週間の回復期間中も継続して TK を評価した（3.3.2項）。すべての試験において、25 mg/kg/週以上の投与群の大多数の動物で投与期間を通して、また、100 mg/kg/週投与群のすべての動物で回復期間を通して、標的との結合が飽和したと推定される濃度を超える REGN646 濃度が検出された。用量 25 mg/kg/週未満では、投与期間全体を通して大部分の動物で検出可能な REGN646 濃度は維持されず、標的飽和濃度未満まで低下し、REGN646 の消失は速くなった。全体として、用量 1～25 mg/kg/週の範囲で非線形性の PK が認められ、REGN646 の曝露量は用量比を上回る増加を示す一方、25～100 mg/kg/週の範囲では、ほぼ線形性の PK が認められた。用量 25 mg/kg/週以上を反復投与したサルで 3～4 倍の REGN646 の蓄積が認められたが、用量 25 mg/kg/週以下を反復投与したサルでは、ほとんど又は全く蓄積は認められなかった。

拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において、妊娠サルに25又は100 mg/kg/週のREGN646を妊娠20日頃から自然分娩時まで継続して皮下投与したときのTKプロファイルを評価するとともに、分娩後6ヵ月まで母動物をモニターした（4.1項）。生後14日から生後6ヵ月までの出生児の血清中濃度を測定することにより、胎盤組織を通過したREGN646の移行を評価した。25又は100 mg/kg/週投与群の母動物から生まれた出生児の75%及び100%の血清中に、最初の試料採取時点（生後14日）及び生後28日までREGN646が検出され、REGN646の経口吸収によるものではなく、胎盤通過によるものであると考えられた(1)(2)(3)(4)。出生児血清中のREGN646濃度はそれぞれの母動物への投与量と直接相関したが、概して、それぞれの母動物の血清中濃度に比べて低かった。

バリデートされた非定量的な電気化学発光法によるブリッジングイムノアッセイ法を用いて、サル血清中の抗REGN646抗体（抗薬物抗体、ADA；7項）を検出した。REGN646投与後のADA発現頻度と投与量との間に逆相関関係が認められ、同じ用量で比較した場合、血清中のREGN646濃度は、ADA陰性動物に比べてADA陽性動物の方が低かった。用量1～5 mg/kg/週のREGN646を単回又は反復静脈内又は皮下投与したサルの大部分でADAが認められたのに対して、25 mg/kg/週以上を静脈内又は皮下投与した動物でADAが認められたのは50%未満であった。用量が25 mg/kg/週以上になると、血清中REGN646濃度がこの分析法のdrug tolerance limitを超えたことから、これらの用量では、ADA発現頻度が過小評価されている可能性が示唆された。デュピルマブに特異的なADA分析法がない中、デュピルマブのPK試験1試験において、バリデートされた抗REGN646抗体分析法を用いて、デュピルマブとREGN646で共通するヒト定常領域に対する抗体を検出した。デュピルマブを投与したサルでごくわずかな抗デュピルマブ抗体が認められた。

非臨床PK試験及びTK評価を行った毒性試験すべての概要及びそのGLP適用状況を[Module 2.6.5.1]に示す。GLP非適用のPK試験及び予備毒性試験についても、GLPの一般原則下で実施しており、これらの試験の信頼性に影響するような不測の事態はなく、試験実施中に記録された逸脱は軽微なもので、試験の完全性又は結果の解釈に影響を及ぼすものはなかった。

サルを用いて実施したREGN646の最初のPK試験及び最初の毒性試験（それぞれ、REGN646-PK-[redacted]052及びREGN646-TX-[redacted]046）を除いて、PK試験及び毒性試験で使用したデュピルマブ及びREGN646投与液の組成は同様であり、[redacted] mmol/L L-ヒスチジン、[redacted]、[redacted]mmol/L酢酸ナトリウム及び[redacted]% (w/v) スクロース（pH[redacted]）であった。REGN1103投与液は、マウスを用いて実施したREGN1103の2つの毒性試験で共通しており、[redacted] mmol/Lヒスチジン、[redacted]% (w/v) スクロース、[redacted]、[redacted] mmol/L酢酸ナトリウム及び[redacted] mmol/L L-アルギニン（pH[redacted]）であった。さらに、非臨床試験で使用した投与液に含まれる添加剤は、最終臨床製剤（[redacted] mmol/Lヒスチジン、[redacted] mmol/L酢酸塩、[redacted]、[redacted]% (w/v) スクロース及び[redacted]mmol/Lアルギニン塩酸塩を含有するデュピルマブ水溶液、pH[redacted]）と同様であった。

デュピルマブ並びにサル及びマウス相同抗体で得られた非臨床PKデータは、すべての試験を通して一貫していた。

2　分析法

ラット及びサルPK試験で得られた血清中の総デュピルマブ濃度は、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA、両動物種の分析法の LLOQ は ともに 390 ng/mL）を用いて測定した。デュピルマブはラット IL-4Rα には結合せず、サル IL-4Rα に対する結合親和性は低いことから、ラット及びサル血清試料中の可溶性 IL-4Rα は、デュピルマブの検出に影響しない。したがって、ラット及びサル血清中のデュピルマブ分析法では、総デュピルマブ（遊離形及び結合形）濃度として測定される。

マウス及びサルを用いて実施した PK 試験及び毒性試験において、ELISA 法（LLOQ は 39 又は 390 ng/mL）を用いて、マウス血清中の REGN1103 濃度及びサル血清中の REGN646 濃度を測定した。非臨床試験試料中に想定される IL-4Rα 濃度の存在下では、これらの分析法により、総 REGN1103 及び総 REGN646 濃度が測定されると考えられるが、いずれの分析法についても、モル過剰量の組換え型 IL-4Rα が存在する場合、総薬物濃度の測定に影響が認められている。これらの相同抗体濃度は、REGN1103 及び REGN646 と表示する。

REGN646 の PK 及び毒性試験で得られたサル血清中の抗 REGN646 抗体の検出には、電気化学発光法に基づくブリッジングイムノアッセイ法を使用した。また、REGN646 とデュピルマブは同じ定常領域を共有することから、サルを用いたデュピルマブの PK 試験でも、この抗 REGN646 抗体分析法を用いて、デュピルマブの定常領域に対して発現した抗体を検出した。

関連するすべての分析法の分析性能パラメータを表 1に示す。

2.1　ラット血清中総デュピルマブ濃度の測定

ラット血清中の総デュピルマブ濃度は、Qualified method として確立した ELISA 法（SOP PCL2592；[Module 4.2.2.1-1]）を用いて測定した。この ELISA 法では、マウス抗ヒト Ig κ 軽鎖特異的モノクローナル抗体を固相化したマイクロタイタープレートを使用し、標準物質としてデュピルマブを用いた。プレートに捕捉されたデュピルマブは、ビオチン化マウス抗ヒト IgG4 モノクローナル抗体に続いて、ホースラディッシュペルオキシダーゼ標識 NeutrAvidin（HRP-NeutrAvidin）で処理することにより検出した。ペルオキシダーゼに特異的なルミノール系化学発光基質を添加し、総デュピルマブ濃度に直接比例して得られるシグナル強度を測定した。この分析は 1%ラット血清を用いて実施し、未希釈ラット血清中の LLOQ は 390 ng/mL である。

2.2　サル血清中総デュピルマブ濃度の測定

サル血清中の総デュピルマブ濃度は、Qualified method として確立した ELISA 法（SOP PCL2490；[Module 4.2.2.1-2]）を用いて測定した。この ELISA 法では、マウス抗ヒト Ig κ 軽鎖特異的モノクローナル抗体を固相化したマイクロタイタープレートを使用し、標準物質としてデュピルマブを用いた。プレートに捕捉されたデュピルマブは、ビオチン化マウス抗ヒト IgG4 抗体に続いて、HRP-NeutrAvidin

で処理することにより検出した。ペルオキシダーゼに特異的なルミノール系化学発光基質を添加し、総デュピルマブ濃度に直接比例して得られるシグナル強度を測定した。この分析は 1%サル血清を用いて実施し、未希釈サル血清中の LLOQ は 390 ng/mL である。

2.3 マウス血清中 REGN1103 濃度の測定

マウス血清中の REGN1103 濃度は、バリデートされた標的捕捉 ELISA 法（REGN1103-AV-[redacted]022；[Module 4.2.2.1-3]）を用いて測定した。この分析法では、マウス IL-4Rα が REGN1103 の検出に干渉すると考えられるので、分析前に血清試料を酸で処理することにより、血清中に存在する可溶性マウス IL-4Rα : REGN1103 複合体を解離させ、マウス IL-4Rα 存在下での REGN1103 の捕捉／検出が向上するようにした。この ELISA 法では、マウス IL-4Rα を固相化したマイクロタイタープレートを使用し、標準物質として REGN1103 を用いた。プレートに捕捉された REGN1103 は、ペルオキシダーゼ標識ヤギ抗マウス IgG1 ポリクローナル抗体を用いて検出する。ペルオキシダーゼに特異的なルミノール系化学発光基質を添加し、REGN1103 濃度に直接比例して得られるシグナル強度を測定した。この分析は 2%マウス血清を用いて実施し、未希釈マウス血清中の LLOQ は 39 ng/mL である。

2.4 サル血清中 REGN646 濃度の測定

サル血清中の REGN646 濃度は、バリデートされたサンドイッチ ELISA 法（REGN646-AV-[redacted]004；[Module 4.2.2.1-4]）を用いて測定した。この ELISA 法では、マウス抗ヒト Igκ軽鎖特異的モノクローナル抗体を固相化したマイクロタイタープレートを使用し、標準物質として REGN646 を用いた。プレートに捕捉された REGN646 は、ビオチン化マウス抗ヒト IgG4 モノクローナル抗体に続いて、HRP-NeutrAvidin で処理することにより検出した。ペルオキシダーゼに特異的なルミノール系化学発光基質を添加し、REGN646 濃度に直接比例して得られるシグナル強度を測定した。この分析は 1%サル血清を用いて実施し、未希釈血清中の LLOQ は 390 ng/mL である[1]。

2.5 サル血清中抗 REGN646 抗体の測定

サル血清中の抗 REGN646 抗体は、バリデートされた非定量的ブリッジングイムノアッセイ法を用いて検出した（REGN646-AV-[redacted]029；[Module 4.2.2.1-5]）。REGN646 とデュピルマブは同じヒト定常領域を共有することから、この分析法では、デュピルマブの定常領域に対して発現する抗体も検出される。この分析法では、変動カットポイントを用いて、陰性対照に基づいて、試料で陽性反応が認められるかどうか判定した。陽性対照として、マウス抗ヒト Igκ軽鎖特異的モノクローナル抗体を使用した。ビオチン化 REGN646（Bio-REGN646）及びルテニウム標識 REGN646（Ru-REGN646）を含む

[1] サルを用いて実施した最も初期の GLP 非適用の PK 試験（REGN646-PK-[redacted]052）の REGN646 は、このバリデートされた分析法と同様の形式の分析法（未希釈血清中の LLOQ = 391 ng/mL）を用いて検出した（REGN646-PK-[redacted]052_SA_01V1）。

溶液で試料及び対照を希釈した。試料を標識架橋成分とともにインキュベートすると、陽性対照又は試料中に存在する ADA が Bio-REGN646 及び Ru-REGN646 の両方に結合し、架橋が形成される。次に、ビオチン化 REGN646 を捕捉するストレプトアビジンを予め固相化したマイクロプレートに試料及び対照を添加し、架橋形成された複合体（Bio-REGN646：ADA：Ru-REGN646）をマクロプレートウェル表面に結合させた。次に、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、プレートリーダーを用いて電気化学発光を測定した。得られた電気化学発光シグナル（すなわち、カウント）は、陽性対照又は血清試料中に存在する ADA 量に比例する。

この分析では、スクリーニング試験、確認試験及び抗体価測定の 3 段階で試料の評価を行った。最初にスクリーニング試験で試料を評価した。スクリーニング試験で陽性であると判定された試料について、次に確認試験を行った。確認試験では、スクリーニング試験と同じ分析系で標識架橋成分と競合する過剰量の非標識 REGN646 存在下で試料の再分析を行った。試料中に ADA が存在する場合、非標識 REGN646 を添加しなかった試料に比べて、（非標識 REGN646 を添加した試料では）シグナルが低下する。確認試験で陽性となった試料は ADA 陽性と判断し、試料中の ADA の相対量（抗体価）を測定した。抗体価はカットオフ値を超える電気化学発光シグナルが得られる最大希釈倍率として表した。

バリデートされた本分析法の感度は、モノクローナル抗体陽性対照（REGN593）に基づいて、REGN646 非存在下の未希釈サル血清で約 20.4 ng/mL であった。また、この分析法の drug tolerance limit は、約 725 ng/mL のモノクローナル抗体陽性対照で、約 100 µg/mL であった。

表 1 - 総デュピルマブ、REGN1103、REGN646 及び抗 REGN646 抗体の分析法の概要

動物種	分析対象物質	生体試料	標準試料 (ng/mL)[a]	QC 試料 (ng/mL)[a]	感度(LLOQ) (ng/mL)[b]	-80°C での安定性 （検討した最長保存期間）	添付資料
PK 分析（ELISA 法）							
ラット	総デュピルマブ	1%ラット血清	3.9, 7.8, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250	10, 50, 187.5	390	NP	SOP PCL2592 [Module 4.2.2.1-1]
サル	総デュピルマブ	1%サル血清	3.9, 7.8, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250	10, 50, 187.5	390	NP	SOP PCL2490 [Module 4.2.2.1-2]
マウス	REGN1103	2%マウス血清	0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25.0 50.0	2, 10, 37.5	39	21 ヵ月	REGN1103-AV-[redacted]022 [Module 4.2.2.1-3]
サル	REGN646	1%サル血清	3.9, 7.8, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250	10, 50, 187.5	390[c]	24 ヵ月	REGN646-AV-[redacted]004 [Module 4.2.2.1-4]
ADA 分析（ブリッジングイムノアッセイ法）							
サル	抗 REGN646 抗体	3.3%サル血清	NA	2, 20, 400	20.4	24 ヵ月	REGN646-AV-[redacted]029 [Module 4.2.2.1-5]

QC = 品質管理、LLOQ = 定量下限、PK = 薬物動態、ADA = 抗薬物抗体、NP = 実施せず、NA = 該当せず

a 標準試料及び QC 試料は、Nominal concentration を示す。

b PK 分析の場合、未希釈血清中の感度を示す。ADA 分析の場合、未希釈血清中の REGN646 非存在下での陽性対照 REGN593（マウス抗ヒト Ig κ 軽鎖特異的モノクローナル抗体）の感度を示す。20 又は 100 µg/mL REGN646 存在下での drug tolerance limit はそれぞれ、約 140.0 又は 723.7 ng/mL である。

c サルを用いて実施した最も初期の GLP 非適用の PK 試験（REGN646-PK-[redacted]052）の REGN646 は、バリデートされた分析法と同様の形式の分析法（未希釈血清の LLOQ = 391 ng/mL）を用いて測定した（REGN646-PK-[redacted]052_SA_01V1）。

3　吸収／薬物動態

ラット及びサルPK試験でノンコンパートメント法により算出した総デュピルマブのPKパラメータを要約して表 2に示す（Module 2.6.5、REGN668-PK-[redacted]002 及び REGN668-PK-[redacted]001）。サル PK 試験でノンコンパートメント法により算出した REGN646 の PK パラメータを要約して表 3 に示す（Module 2.6.5、REGN646-PK-[redacted]052 及び REGN646-PK-[redacted]057）。また、マウス及びサルを用いた REGN1103 及び REGN646 の毒性試験の概要、並びに主な TK パラメータをそれぞれ、表 4 及び表 5 に示す。毒性試験の詳細については、Module 2.6.6 及び 2.6.7 に示す（REGN1103-TX-[redacted]054、REGN1103-TX-[redacted]097、REGN646-TX-[redacted]046、REGN646-TX-[redacted]053、REGN646-TX-[redacted]056、REGN646-TX-[redacted]099 及び REGN646-TX-[redacted]004）。

表 2 - ラット及びサルにデュピルマブを単回静脈内又は皮下投与したときのラット及びサル血清中総デュピルマブの平均 PK パラメータ

試験番号（GLP）	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	n (雄/雌)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	C_{max}/投与量[b] ([μg/mL]/[mg/kg])	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{INF} (μg•h/mL)	AUC_{INF}/投与量[b] ([μg•h/mL]/[mg/kg])	V_{ss} (mL/kg)	MRT[a] (h)	CL[c] (mL/h/kg)	F[b] (%)
REGN668-PK[redacted]002 [Module 4.2.2.2-1]（非適用）	ラット	静脈内	1	0/7	1.05	29.7	29.7	116	2480	2480	63.3	159	0.430	NA
			5	7/7[d]	0.540	149	29.8	145	14600	2930	67.0	201	0.360	
			15	0/7	0.220	549	36.6	168	54500	3630	64.2	231	0.280	
		皮下	5	7/7	71.3	44.1	8.81	161	12300	2460	NA	252	0.420	84.2
REGN668-PK[redacted]001 [Module 4.2.2.2-2]（非適用）	サル	静脈内	1	2/2	0.150	28.0	28.0	282	6130	6130	60.0	318	0.167	NA
			15	2/2	0.579	472	31.5	410	133000	8840	63.9	397	0.126	
		皮下	1	2/2	138	10.5	10.5	368	6700	6700	NA	383	0.153	109
			15	2/2	120	159	10.6	492	123000	8190	NA	490	0.127	92.5

n = 動物数、t_{max} = 最高薬物濃度到達時間、h = 時間、C_{max} = 最高薬物濃度、$t_{1/2}$ = 半減期、AUC_{INF} = 0 時間から無限大時間まで外挿した薬物濃度－時間曲線下面積、V_{ss} = 定常状態における分布容積、MRT = 平均滞留時間、CL = クリアランス、F = バイオアベイラビリティ（AUC_{INF} [皮下]/AUC_{INF} [静脈内] × 100）、GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、NA = 該当せず。

注：試験報告書 REGN668-PK-[redacted]002_SA_01V1 及び REGN668-PK-[redacted]001-SA-01V1 で報告された値を有効数字 3 桁に丸めた値（該当する場合）。

a REGN668-PK-[redacted]002 の場合、0 時間から無限大時間まで外挿した平均滞留時間（MRT_{INF}）であり、REGN668-PK-[redacted]001 の場合、時間 0 から最終薬物濃度測定可能時点まで計算した平均滞留時間（MRT_{last}）。

b 用量で補正したパラメータは試験の最終化後に得られたものであり、追加報告書 REGN668-MX-[redacted]079-PK-01V1[Module 4.2.2.7-1]で報告された。F は初期試験報告書では AUC_{all} を用いて計算されたが、追加報告書 REGN668-MX-[redacted]079-PK-01V1 の AUC_{INF} を用いて再計算した。

c 皮下投与の場合、クリアランス値は CL/F である。

d 誤投与の可能性があるため、5 mg/kg 静脈内投与群の雌 7 例中 1 例を平均値の算出から除外した（REGN668-PK-[redacted]002_SA_01V1）。

表 3 - サルに REGN646 を単回静脈内又は皮下投与したときのサル血清中 REGN646 の平均 PK パラメータ

試験番号（GLP）	投与経路	投与量 (mg/kg)	n (雄/雌)	t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	C_{max}/投与量[a] ([µg/mL]/[mg/kg])	$t_{1/2}$[b] (h)	AUC_{INF} (µg•h/mL)	AUC_{INF}/投与量[a] ([µg•h/mL]/[mg/kg])	V_{ss} (mL/kg)	MRT[c] (h)	CL[d] (mL/h/kg)	F[a] (%)
REGN646-PK-[redacted]052 [Module 4.2.2.2-3]（非適用）	静脈内	3	3/0	0.689	115	38.3	134	11500	3840	35.9	133	0.272	NA
		15	3/0	0.0330	495	33.0	204	97400	6490	44.5	289	0.157	
REGN646-PK-[redacted]057 [Module 4.2.2.2-4]（適用）	静脈内	1	3/3	0.708	30.6	30.6	48.5	1680	1680	39.5	55.4	0.615	NA
		5	3/3	0.219	149	29.8	173/35.7	16400	3280	45.8	141	0.316	
		15	3/3	0.547	494	32.9	218/49.5	70300	4680	42.2	189	0.230	
	皮下	15	3/3	120	181	12.1	38.2	49200	3280	NA	172	0.309	70.0

n = 動物数、t_{max} = 最高薬物濃度到達時間、h = 時間、C_{max} = 最高薬物濃度、$t_{1/2}$ = 半減期、AUC_{INF} = 0 時間から無限大時間まで外挿した薬物濃度時間曲線下面積、V_{ss} = 定常状態における分布容積、MRT = 平均滞留時間、CL = クリアランス、F = バイオアベイラビリティ（AUC_{INF} [皮下]/AUC_{INF} [静脈内] × 100）、GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、NA = 該当せず。

注：試験報告書 REGN646-PK-[redacted]052_SA_01V1 及び REGN646-PK-[redacted]057_SA_01V1 で報告された値を有効数字 3 桁に丸めた値（該当する場合）。

a 用量で補正したパラメータは試験の最終化後に得られたものであり、追加報告書 REGN668-MX-[redacted]079-PK-01V1[Module 4.2.2.7-1]で報告された。F は初期試験報告書では AUC_{all} を用いて計算されたが、追加報告書 REGN668-MX-[redacted]079-PK-01V1 の AUC_{INF} を用いて再計算した。

b 「/」の前及び後に報告する値は、それぞれ、標的飽和を超える濃度又は標的飽和未満の濃度域における値を示す。

c REGN646-PK-[redacted]052 の場合、0 時間から無限大時間まで外挿した平均滞留時間（MRT_{INF}）であり、REGN646-PK-[redacted]057 の場合、時間 0 から最終濃度測定可能時点まで計算した平均滞留時間（MRT_{last}）。

d 皮下投与の場合、クリアランス値は CL/F である。

表 4 - マウスを用いた REGN1103 の反復皮下投与毒性試験の試験デザイン及びマウス血清中 REGN1103 のトキシコキネティクス

試験番号	Module 2.6.7 相互参照	試験の種類（GLP）	投与経路	性別、動物数／TK 群	投与量／投与頻度（総投与回数）	AUC 比	定常状態に達するまでの投与回数	性別の影響
REGN1103-TX-[redacted]054 [Module 4.2.3.2-1]	[Module 2.6.7 表 2.6.7.3A]	5 週間予備毒性試験（非適用）	皮下	雄 36／雌 36[a]	10 mg/kg/週（5 回）	1.34[b]	データ不十分により不明	なし
					100 mg/kg/週（5 回）	1.49[b]		
					20 mg/kg/週 (9 回[10mg/kg 週 2 回投与])	1.08[c]		
					200 mg/kg/週 (9 回[100 mg/kg 週 2 回投与])	1.15[c]		
REGN1103-TX-[redacted]097 [Module 4.2.3.5.1-1]	[Module 2.6.7 表 2.6.7.12]	受胎能試験（適用）[d]	皮下	雄 36／雌 36[a]	25 mg/kg/週（雄 7 回、雌 5 回）[d]	1.05[e]	5[f]	なし[g]
					75 mg/kg/週（雄 7 回、雌 5 回）[d]	1.01[e]		
					200 mg/kg/週（雄 7 回、雌 5 回）[d]	1.05[e]		

GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準。

a トキシコキネティクス解析用の試料は各時点につき雌雄各 3 例のマウスから採取した。

b 5 週目の $AUC_{0\text{-}168h}$ / 3 週目の $AUC_{0\text{-}168h}$

c 5 週目の $AUC_{0\text{-}168h}$ / 3 週目の $AUC_{0\text{-}168h}$、ここで、$AUC_{0\text{-}168h} = AUC_{0\text{-}72h}$（週の初回投与）+ $AUC_{0\text{-}96h}$（週の 2 回目投与）。

d TK 群の動物の各性別の投与回数は、主試験群の動物の投与回数にほぼ一致するように設定した（[Module 2.6.6.6]）。

e 7 週目の $AUC_{0\text{-}168h}$ / 5 週目の $AUC_{0\text{-}168h}$（雄のみに基づく）

f 雄のみに基づく。雌では、データが不十分なため定常状態を推定することができなかった。

g 25 及び 75 mg/kg 投与群でわずかに雄で曝露量が高い傾向が認められたが、おそらくサテライト群のげっ歯類の TK 試料採取デザインで一般的に認められる個体間変動を反映したもので、真の性差を意味するものではないと考えられる。

表 5 - サルを用いた REGN646 の反復皮下又は静脈内投与毒性試験の試験デザイン及びサル血清中 REGN646 のトキシコキネティクス

試験番号	Module 2.6.7 相互参照	試験の種類（GLP）	投与経路	性別、動物数／TK 群	投与量／投与頻度（総投与回数）	蓄積比[a]	定常状態に達するまでの投与回数	性別の影響
REGN646-TX-[redacted]046 [Module 4.2.3.2-2]	[Module 2.6.7 表 2.6.7.6B]	5 週間予備忍容性及び安全性試験（非適用）	点滴静注	雄 1／雌 1	5 mg/kg/週（5 回）	ND[b]	ND[c]	データ不十分により不明
					25 mg/kg/週（5 回）	2.52	4	
				雄 1／雌 0	100 mg/kg/週（5 回）	2.25	4	
REGN646-TX-[redacted]053 [Module 4.2.3.2-3]	[Module 2.6.7 表 2.6.7.7A]	5 週間毒性及び 8 週間回復試験（適用）	点滴静注	雄 5／雌 5	1 mg/kg/週（5 回）	ND[b]	ND[c]	なし
					5 mg/kg/週（5 回）	1.10	ND[c]	
					25 mg/kg/週（5 回）	1.60	3-4	
					100 mg/kg/週（5 回）	2.21	3-4	
REGN646-TX-[redacted]056 [Module 4.2.3.2-4]	[Module 2.6.7 表 2.6.7.7B]	13 週間毒性及び 13 週間回復試験（適用）	皮下	雄 6／雌 6	1 mg/kg/週（14 回）	ND[b]	ND[c]	雄＞雌（1, 5, 25 mg/kg 群）
					5 mg/kg/週（14 回）	1.58	ND[c]	
					25 mg/kg/週（14 回）	3.99	到達せず[d]	
					100 mg/kg/週（14 回）	4.33	到達せず[d]	
REGN646-TX-[redacted]004 [Module 4.2.3.2-5]	[Module 2.6.7 表 2.6.7.7C]	26 週間毒性及び 13 週間回復試験（適用）	皮下	雄 4 又は 6／雌 4 又は 6	25 mg/kg/週（26 回）	3.27	13	なし
					100 mg/kg/週（26 回）	4.59		
			点滴静注	雄 6／雌 6	25 mg/kg/週（26 回）	2.50	13	なし
REGN646-TX-[redacted]099 [Module 4.2.3.5.3-1]	[Module 2.6.7 表 2.6.7.14]	拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（生後 26 週間評価）（適用）	皮下	雄 0／雌 18 又は 20	25 mg/kg/週（最大 21 回）	2.62	データ不十分により不明	NA
					100 mg/kg/週（最大 21 回）	3.80		

GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、ND = 算出せず、NA = 該当せず。

a 所定の試験における最終投与後と初回投与後の AUC 平均値（$AUC_{0\text{-}168h}$、AUC_{all} 又は AUC_{last}）の比較。

b 初回投与から最終投与までに曝露量が減少したことから、蓄積比は算出できなかった（ND）。

c 初回投与から最終投与までに曝露量が十分増加しなかったため、定常状態に達するまでの投与回数を算出できなかった（ND）。

d 最終投与後まで曝露量が増加し続けた。

3.1　ラット及びサル血清中の総デュピルマブの薬物動態

3.1.1　ラット血清中の総デュピルマブの薬物動態

雌雄の Sprague-Dawley ラットにデュピルマブを 1、5、15 mg/kg の用量で単回静脈内ボーラス投与又は 5 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの血清中総デュピルマブの PK プロファイルを評価した(表 2、図 1、REGN668-PK-[redacted]002）。

投与前及び試験期間を通して予め規定した時点で血液試料を経時的に採取し、ELISA 法を用いて、血清中の総デュピルマブ濃度を測定した（表 1）。

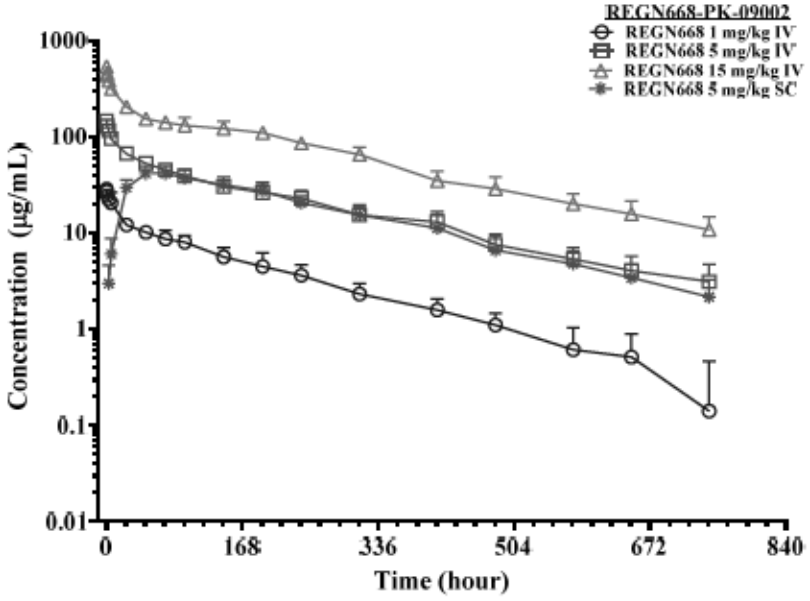
ラット血清中の総デュピルマブ濃度推移は、初期の分布相（静脈内投与後）又は吸収相（皮下投与後）に続いて、一相性の消失によって表された。

ラット血清中の総デュピルマブ曝露量はほぼ用量に比例し、標的分子を介した消失は認められなかった。用量 1～15 mg/kg を静脈内投与したとき、用量で補正した AUC_{INF} 平均値で 1.5 倍の増加が認められたものの、本試験デザインで想定される変動範囲内であると考えられた。ラットにデュピルマブを単回静脈内投与したときの総デュピルマブの C_{max} 値は、用量 1～15 mg/kg の範囲で用量に比例して上昇した。静脈内投与後の最終相半減期は 116～168 時間（4.83～7.00 日）であった。総デュピルマブの定常状態における分布容積（V_{ss}）は全用量群を通して同程度であり、63.3～67.0 mL/kg の範囲であった。

ラットに用量 5 mg/kg のデュピルマブを単回皮下投与したときの AUC に基づいて算出した総デュピルマブの F は 84.2%であった。

雌雄のラットに静脈内又は皮下投与したときの総デュピルマブの PK パラメータは類似していた。

図 1 - ラットにデュピルマブを単回静脈内又は皮下投与したときの血清中総デュピルマブ濃度（平均値+SD、雌雄データ統合）（REGN668-PK-[redacted]002）



3.1.2 サル血清中の総デュピルマブの薬物動態

雌雄のカニクイザルに用量 1 又は 15 mg/kg のデュピルマブを単回静脈内ボーラス投与又は皮下投与したときの総デュピルマブの PK プロファイルを評価した（表 2、図 2、REGN668-PK-[redacted]001）。

投与前及び試験期間を通して予め規定した時点で血液試料を経時的に採取し、ELISA 法を用いて、血清中の総デュピルマブ濃度を測定した（表 1）。

サル血清中の総デュピルマブ濃度推移は、初期の分布相（静脈内投与後）又は吸収相（皮下投与後）に続いて、一相性の消失によって表された。

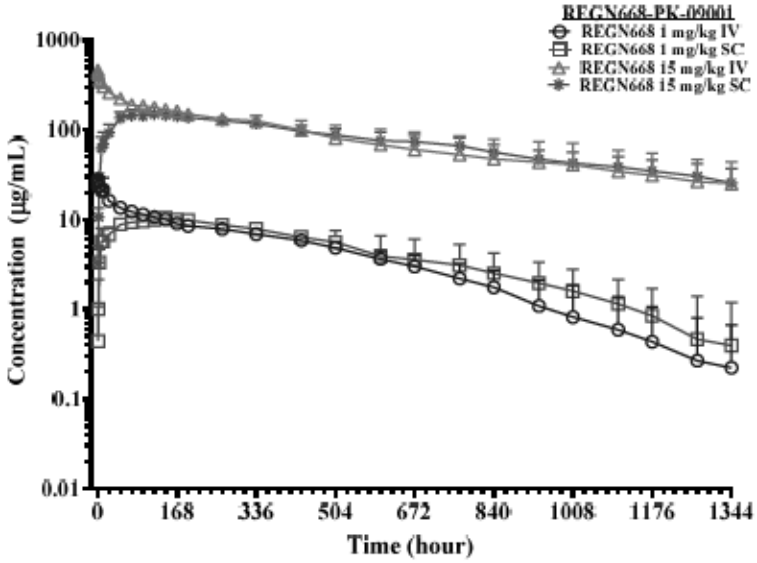
サルはデュピルマブに高い親和性を持たない動物種であるため、標的分子を介した消失は認められず、血清中の総デュピルマブ曝露量（AUC_{INF} 及び C_{max}）は用量にほぼ比例して増加した。静脈内投与量が 1 mg/kg から 15 mg/kg に増加したとき、用量で補正した AUC_{INF} 平均値は 1.4 倍の増加であったが、本試験デザインで想定される変動範囲内であると考えられた。静脈内投与後の最終相半減期は 282 ± 48.2 ～410 ± 183 時間（11.8～17.1 日）であり、明らかな用量依存性はなかった。総デュピルマブの定常状態における分布容積（V_{ss}）は、1 mg/kg 及び 15 mg/kg 投与時で同程度であり（60.0～63.9 mL/kg）、血管内への限定的な分布であることが示唆された。

サルにデュピルマブを皮下投与したときの AUC に基づいて算出した F は 92.5%以上であった。

雌雄のサルに静脈内又は皮下投与したときの総デュピルマブの PK パラメータは類似していた。

デュピルマブを投与したサルの 19%で ADA が認められ、ADA 発現頻度に用量依存性はなかった（7.1 項）。

図 2 - サルにデュピルマブを単回静脈内又は皮下投与したときの血清中総デュピルマブ濃度（平均値+SD、雌雄データ統合）（REGN668-PK-[redacted]001）



3.2 マウス血清中の REGN1103 のトキシコキネティクス

雌雄のマウスを用いた予備反復投与毒性試験で REGN1103 を 10 又は 100 mg/kg の用量で週 1 回又は週 2 回 5 週間皮下投与したときの血清中 REGN1103 の TK プロファイル、及び受胎能試験で雄及び雌マウスに 25～200 mg/kg/週の用量で週 1 回それぞれ 5 又は 7 週間にわたり皮下投与したときの TK プロファイルを評価した（表 4、[Module 2.6.7.3]、REGN1103-TX-[redacted]054 及び REGN1103-TX-[redacted]097）。

各用量 3 例の TK 評価動物から投与前及びその後の予め規定した時点で血液試料を採取し、得られた血清中の REGN1103 濃度をバリデートされた ELISA 法を用いて測定した（表 1）。両試験を通して、すべての用量群（10～200 mg/kg/週）において、投与期間（5～7 週間）全体を通してすべての試料採取時点で血清中 REGN1103 濃度が定量下限以上であった。

低用量（10 及び 20 mg/kg/週）では、曝露量は用量比をやや上回る増加を示したが、用量 25 mg/kg/週以上では、概して線形性の PK が認められ、曝露量は用量にほぼ比例して増加した。

用量 10～200 mg/kg/週で週 1 回又は 2 回投与したとき、3 週目から 5 週目までに REGN1103 の曝露量にわずかな（1.5 倍以下）増加が認められた。雄マウスに REGN1103 を 25～200 mg/kg/週の用量で週 1 回投与したとき、5 回投与後に定常状態に達した（雌マウスでは、データが不十分なため、定常状態に達したかどうか評価できなかった）。

曝露量に顕著な性差は認められなかった。用量 25 及び 75 mg/kg/週では、雄で曝露量が高い傾向が認められたが、げっ歯類の TK 試験で一般的に認められる個体間変動の範囲であり、真の性差を意味するものではないと考えられた。

3.3　サル血清中の REGN646 の薬物動態及びトキシコキネティクス

3.3.1　サル血清中の REGN646 の薬物動態

雌雄のカニクイザルに REGN646 を 1、3、5、15 mg/kg の用量で単回静脈内投与又は 15 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの血清中 REGN646 の PK プロファイルを評価した（表 3、図 3、[Module 2.6.5.3]、REGN646-PK-[redacted]052 及び REGN646-PK-[redacted]057）。

投与前及びその後の予め規定した時点で血液試料を経時的に採取し、バリデートされた ELISA 法を用いて、得られた血清中の REGN646 濃度を測定した（表 1）。

REGN646 濃度推移の特徴として、初期の分布相（静脈内投与後）又は吸収相（皮下投与後）に続いて、標的分子との結合が飽和したときの β 消失相及び標的分子を介した最終相の消失が認められた。標的分子を介した消失は、1 及び 3 mg/kg 投与後の低濃度で最も顕著であった。

REGN646 は非線形性の PK を示し、AUC_{INF} は用量比を上回る増加を示し、単回静脈内投与の用量で補正した AUC_{INF} 値は 1～15 mg/kg の範囲で 2.8 倍増加した。

1 及び 3 mg/kg 静脈内投与時の REGN646 の最終相の消失半減期平均値はそれぞれ、48.5 及び 134 時間であった。5 及び 15 mg/kg 静脈内投与時には、二相性の消失が認められたことから、これらの用量において、標的飽和濃度以上の REGN646 濃度で β 相消失半減期を算出し、標的飽和濃度未満の濃度で、標的分子を介した最終相の消失半減期を算出した。標的分子を介した消失が認められた 5 mg/kg 静脈内投与での濃度推移から、標的分子との結合が飽和する濃度は、平均値約 24 µg/mL（個別値は約 8.38～44.1 µg/mL）であった。

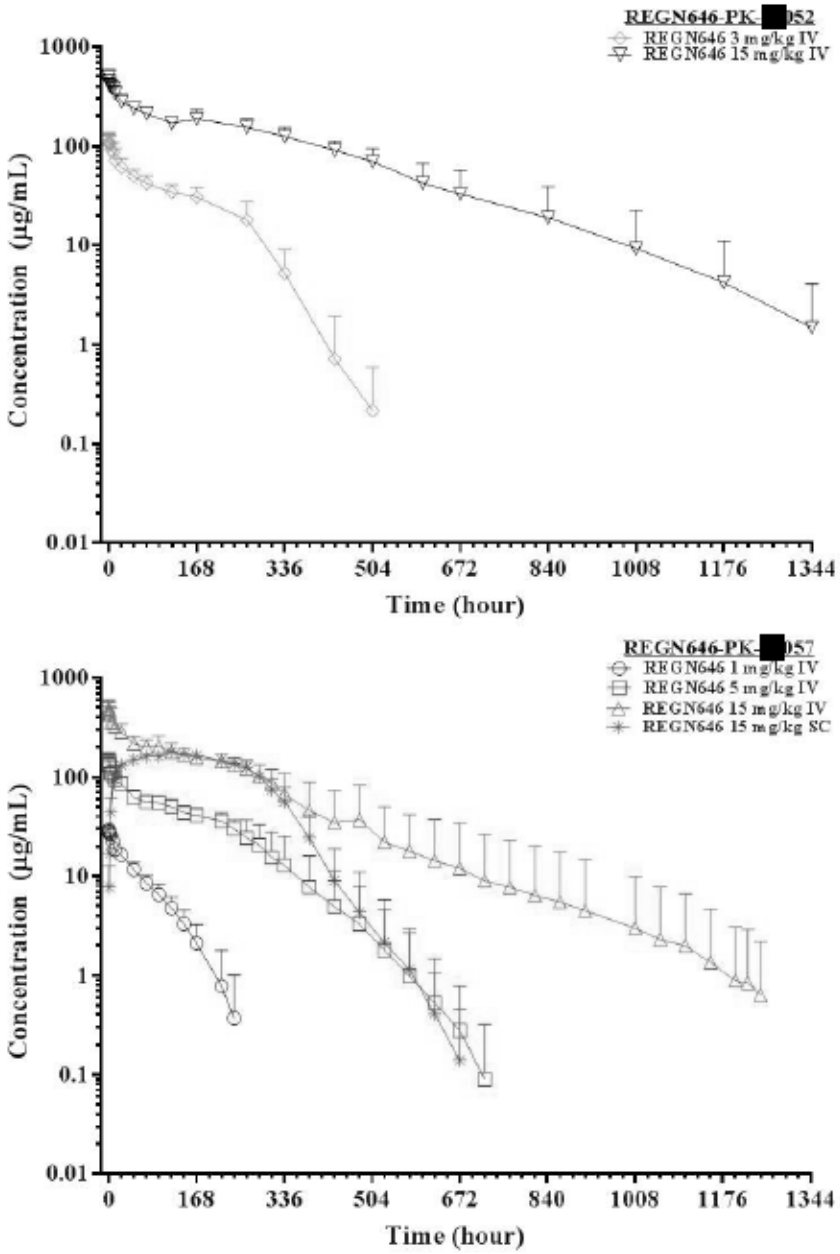
1～15 mg/kg 投与後の標的分子との結合が飽和する濃度より低い REGN646 濃度における最終相の消失半減期は概ね 1.5～2.1 日であったのに対して、5 又は 15 mg/kg 投与後の標的分子との結合が飽和する濃度以上の REGN646 濃度における β 相の消失半減期平均値は 7.2～9.1 日であった。このことと一致して、用量及び REGN646 濃度が上昇すると、クリアランスは減少した。1 mg/kg 静脈内投与時のクリアランスは 0.615 mL/h/kg、15 mg/kg 静脈内投与時の 2 試験におけるクリアランスは、それぞれ 0.157 及び 0.230 mL/h/kg であった。

サルに用量 1～15 mg/kg の REGN646 を単回静脈内投与したときの C_{max} は、用量にほぼ比例して上昇した。また、サルに用量 15 mg/kg の REGN646 を単回皮下投与したとき、投与後 120 時間（5 日）までに血清中濃度は C_{max} に達した。サルに REGN646 を皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 70.0%であった。

雌雄のサルに REGN646 を静脈内及び皮下投与したときの PK パラメータは類似していた。

REGN646 を静脈内投与した大多数のサル（67～100%）で ADA が認められ、投与量との間に逆相関関係が認められた。用量 15 mg/kg の REGN646 を皮下投与したすべてのサルで ADA が認められた（7.2 項）。

図 3 - サルに REGN646 を単回静脈内又は皮下投与したときの血清中 REGN646 濃度（平均値、雌雄データ統合）（REGN646-PK-[redacted]052、EGN646-PK-[redacted]057）



3.3.2 サル血清中の REGN646 のトキシコキネティクス

雌雄のカニクイザルを用いて実施した毒性試験の一部として、用量 1～100 mg/kg の REGN646 を週 1 回、5、13 又は 26 週間にわたり静脈内又は皮下投与したときの血清中の REGN646 の TK プロファイ

ルを評価した（表 5、[Module 2.6.7]、REGN646-TX-[redacted]046、REGN646-TX-[redacted]053、REGN646-TX-[redacted]056 及び REGN646-TX-[redacted]004）。予備毒性試験（REGN646-TX-[redacted]046）を除いて、投与終了後の回復期間中の血清中 REGN646 濃度を 8 又は 13 週間にわたり評価した。

用量 25 mg/kg/週以上を静脈内及び皮下投与したとき、大多数のサルで、投与期間を通してすべての採取時点で血清中 REGN646 濃度は定量下限以上であり、100 mg/kg/週投与群では、すべての動物で最長 12 週間の回復期間を通して定量下限以上の濃度が維持された。

さらに、用量 25 及び 100 mg/kg/週を静脈内及び皮下投与したとき、血清中 REGN646 濃度は、標的分子との結合の飽和濃度の 10 倍以上の濃度範囲で維持されるとともに（3.3.1項）、IL-4 誘発性の胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）遊離の阻害に必要な濃度（IC_{90} = 80.3 µg/mL、[Module 2.6.2.2]、REGN646-MX-[redacted]055）も上回っていた。したがって、用量 25 及び 100 mg/kg の REGN646 を週 1 回静脈内又は皮下投与することで、サルの IL-4 受容体との結合は飽和状態に維持されているものと考えられた。

用量 1～25 mg/kg/週の範囲で非線形性の PK が認められ、REGN646 の曝露量は用量比を上回る増加を示した。概して、用量 25～100 mg/kg/週の範囲では、最長 6 ヵ月間の投与期間及び最長 3 ヵ月間の回復期間を通して、REGN646 は線形性の PK を示した。

低用量（1 及び 5 mg/kg/週）では、$AUC_{0\text{-}168h}$ は REGN646 の反復投与によって減少し、ADA の影響を受けている可能性が高いと考えられた（7.2項）。一方、高用量（25 及び 100 mg/kg/週）を反復投与すると、サル血清中に REGN646 が蓄積し、蓄積比は 1.60～4.59 の範囲であった。用量 25 mg/kg 以上の REGN646 を週 1 回反復投与したとき、サル血清中濃度は、概ね静脈内投与では 4 回投与後、皮下投与では 13 回投与後に定常状態に達した。

サルに REGN646 を反復静脈内又は皮下投与したときの TK パラメータに性差は認められなかった。

REGN646 を静脈内又は皮下投与したサルで認められた ADA 反応と投与量との間に逆相関関係が認められた（ADA の発現率は用量 25 mg/kg/週以上で 38%以下、5 mg/kg/週以下で 70%以上、7.2項）。

4　分布

ラット及びサルにデュピルマブを静脈内投与したときの総デュピルマブの分布容積（V_{ss}）及びサルに REGN646 を静脈内投与したときの V_{ss}をそれぞれ、表 2及び表 3 に示した。

デュピルマブ又は 2 種類の相同抗体（REGN646 及び REGN1103）に関する従来の組織分布試験は実施していない。

妊娠中の母動物における REGN646 の全身曝露量及び胎盤通過について、母動物及び分娩後の出生児の血清中 REGN646 濃度をモニターすることにより評価した（4.1項）。

4.1　妊娠カニクイザルを用いた皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験における胎盤通過

妊娠した雌サル（各用量 18 又は 20 例）に妊娠 20～22 日（妊娠判定日による）から妊娠終了時まで（最長 21 週間）、溶媒対照又は REGN646（25 又は 100 mg/kg）を週 1 回皮下投与した。母動物及び出生児を対象として分娩後約6ヵ月間にわたり評価した（表 5、[Module 2.6.7.14]、REGN646-TX-[redacted]099）。妊娠20日から妊娠中を通して母動物から、また、分娩後 6ヵ月間にわたり母動物及びその出生児から、REGN646 測定用の血清を採取した。血清中 REGN646 濃度はバリデートされた ELISA 法を用いて測定した（表 1）。

妊娠中及び分娩後 91 日まで、25 又は 100 mg/kg/週投与群のそれぞれ 70%又は 85%を上回る母動物の血清中 REGN646 濃度は定量下限以上であった。大多数の出生児（25 又は 100 mg/kg/週投与群の 75%及び 100%）で、最初の試料採取時点（生後 14 日）及び出生後 28 日まで血清中に REGN646 が検出され、100 mg/kg/週投与群の出生児 12 例中 11 例で出生後 91 日まで、血清中に REGN646 が検出されたことから、妊娠期間中に胎児が REGN646 曝露を受けたと推定された。さらに、ADA の陽性反応が認められた母動物で血清中 REGN646 濃度が低かったことから（7.2項）、ADA が薬物曝露量に影響した可能性が示唆された。

母動物の REGN646 曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）は、投与期間の経過とともに増加したことから、妊娠期間を通した REGN646 曝露の持続が確認された。初回投与後の C_{max}及び $AUC_{0\text{-}168h}$は用量に比例して増加したが、投与を継続したときの $AUC_{0\text{-}168h}$の増加は用量比をわずかに上回っていた。REGN646 を反復投与したとき、母動物で 2.62～3.80 倍の REGN646 蓄積が認められた。大多数の動物で各投与間隔中、標的飽和濃度を十分に上回る REGN646 濃度が維持された。

試験終了時（出産後 180 日）には、25 mg/kg/週投与群のいずれの母動物でも血清中に REGN646 は検出されず、100 mg/kg/週投与群の母動物 12 例中 1 例のみで REGN646 が検出された。また、いずれの投与群の出生児についても、出生後 180 日までに、血清中に REGN646 は検出されなくなった。

出生児血清中の REGN646 濃度はそれぞれの母動物の血清中濃度に比べて低かった。出生後 14、28 及び 91 日における血清中 REGN646 濃度比（母動物／出生児）の平均値は 1.19～1.65 の範囲であった。

5　代謝

ICH ガイドライン S6 (R1)ー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）に示されているように、バイオテクノロジー応用医薬品で予想される代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への分解である。デュピルマブ並びに相同抗体 REGN1103 及び REGN646 は抗体医薬品であり、その代謝経路は一般的なタンパクのそれと同様と考えられることから、従来の代謝試験は実施していない。

6　排泄

デュピルマブ並びに相同抗体 REGN1103 及び REGN646 は抗体医薬品であり、これらの抗体はアミノ酸に分解され、内因性アミノ酸プールに入り、内因性タンパク質に組み込まれると考えられることから、排泄試験は実施しなかった。また、多くの免疫グロブリンがヒト乳汁中に分泌されるが、サル乳汁からの IgG4 の経口吸収はごくわずかであると推定される(1)(2)(3)(4)。したがって、デュピルマブ、REGN1103 及び REGN646 の乳汁中排泄試験は実施しなかった。

7　免疫原性

バリデートされた非定量的な電気化学発光法によるブリッジングイムノアッセイ法を用いて、サル血清中の抗 REGN646 抗体を分析した。特異的な抗デュピルマブ抗体分析法がないため、デュピルマブ単回投与 PK 試験（7.1項、[Module 2.6.5.16]、REGN668-PK-[redacted]001）において、抗 REGN646 抗体分析法を用いて、デュピルマブと REGN646 で共通するヒト定常領域を認識する抗体を分析した。また、2 件の単回投与 PK 試験（REGN646-PK-[redacted]052 及び REGN646-PK-[redacted]057）及び最長 26 週間にわたり REGN646 を週 1 回投与した 5 件の毒性試験（7.2項、Module 2.6.6 及び 2.6.7、REGN646-TX-[redacted]046、REGN646-TX-[redacted]053、REGN646-TX-[redacted]056、REGN646-TX-[redacted]004、REGN646-TX-[redacted]099）でサル血清中の抗 REGN646 抗体を評価した。

7.1　サル血清におけるデュピルマブの免疫原性

雌雄のサルに用量 1 又は 15 mg/kg のデュピルマブを単回静脈内又は皮下投与した後、サル血清における免疫原性を評価した（1 群当たり雌雄各 2 例；表 6）。投与前及び投与後 56 日まで採取した試料について、バリデートされたブリッジングイムノアッセイ法を用いて、デュピルマブの定常領域を認識する抗体を分析した（2.5項）。

認められた免疫原性は低く、用量に依存しなかった。デュピルマブを投与した動物 16 例中 3 例（19%）（1 及び 15 mg/kg 静脈内投与群各 1 例並びに 1 mg/kg 皮下投与群 1 例）で、投与後に ADA が認められた。これら 3 例の ADA 陽性動物における血清中デュピルマブ濃度は、それぞれの投与群の ADA 陰性動物の血清中デュピルマブ濃度に比べて低かった。この分析法では、デュピルマブの定常領域に対する抗体のみが検出されることから（可変領域に対する抗体は検出されない）、抗デュピルマブ抗体反応が過小評価されている可能性がある。

表 6 - サルにデュピルマブを単回投与したときの免疫原性

試験	Module2.6.5 相互参照	総投与回数	性別、動物数	投与量（投与経路）(mg/kg)	ADA 発現頻度（ADA 陽性／総数）	ADA 陽性の性別分布（雄／雌）	総 ADA 陽性%	クリアランスに対する影響
単回投与 PK 試験								
REGN668-PK-[redacted]001	[Module 2.6.5.16 表 2.6.5.16 A]	1	雄 2／雌 2	1（静脈内）	1／4	雄 1／雌 0	25%	↑
				15（静脈内）	1／4	雄 0／雌 1	25%	↑
				1（皮下）	1／4	雄 1／雌 0	25%	↑
				15（皮下）	0／4	雄 0／雌 0	0%	ADA なし

ADA = 抗薬物抗体

7.2　サル血清における REGN646 の免疫原性

雌雄のサルに 1～15 mg/kg を単回静脈内投与又は 15 mg/kg を単回皮下投与した 2 件の PK 試験、1～100 mg/kg/週を 5～26 週間にわたり静脈内又は皮下投与した 4 件の毒性試験、及び妊娠サルに 25 又は 100 mg/kg/週を皮下投与した拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（表 7、REGN646-PK-[redacted]052 及び REGN646-PK-[redacted]057 並びに REGN646-TX-[redacted]046、REGN646-TX-[redacted]053、REGN646-TX-[redacted]056、REGN646-TX-[redacted]004 及び REGN646-TX-[redacted]099）で REGN646 の免疫原性を評価した。PK 試験の投与前及び投与後 56 日まで、又は毒性試験の投与期間及び回復期間中に採取した試料について、バリデートされたブリッジングイムノアッセイ法を用いて、抗 REGN646 抗体を分析した（2.5項）。

単回投与 PK 試験及び反復投与毒性試験のすべての用量群で ADA が認められた。投与群全体を通して ADA の発現頻度は多様であり、ADA の発現頻度及び抗体価と用量の間に逆相関関係が認められた。用量 1 mg/kg/週を静脈内又は皮下投与したすべてのサル（100%）で ADA 反応が認められた。用量 3～15 mg/kg/週では、67%を超える動物で ADA が認められた。用量 25 mg/kg 静脈内又は皮下投与群における ADA の発現率は 50%未満であった。100 mg/kg 静脈内又は皮下投与群における ADA の発現率は非常に低く、1 試験を除いて、10%未満であった。ADA 陽性と判定された動物では、REGN646 曝露量が ADA 陰性動物に比べて低下した。

用量が 25 mg/kg/週以上になると、概して REGN646 濃度が分析法の drug tolerance limit である約 100 µg/mL を超えたことから、これらの用量では、ADA 反応が過小評価されている可能性が示唆された。

妊娠サルを用いた ePPND 試験では、30%の母動物が ADA 陽性であった。ADA 陽性の割合と REGN646 投与量の間に逆相関関係が認められ、ADA の存在によって、REGN646 曝露量が雄及び非妊娠雌動物を用いた他の試験で認められた曝露量と同程度に低下した。

反復投与毒性試験での ADA の存在と REGN646 の総投与回数の間に明らかな関連性は認められなかった（表 7）。さらに、PK 試験及び毒性試験のいずれにおいても、性別と ADA の発現頻度の間に一貫した関連性は認められなかった。見かけの性差が偶発的に認められたが、試験間及び投与群間で一貫性がなかった。全体として、同じ用量を投与したときの ADA 陽性の割合は、REGN646 の静脈内投与後と皮下投与後で同程度であった。

まとめると、REGN646 を反復投与したときの ADA 反応と用量の間に逆相関関係が認められた。ADA 陽性の大多数のサルで、REGN646 濃度が ADA 陰性のサルと比べて低下した。25 mg/kg/週以上の用量で ADA 発現率が低かったことは、高用量での drug tolerance を反映しているか、又は循環血中の高い薬物濃度が ADA 分析に干渉した可能性が考えられた。

表 7 - サルに REGN646 を単回又は反復投与したときの免疫原性

試験	Module 2.6.5 又は 2.6.7 相互参照	総投与回数（頻度）	性別、動物数	投与量（投与経路）(mg/kg)	ADA 発現頻度（ADA 陽性／総数）	ADA 陽性の性別分布（雄／雌）	総 ADA 陽性%	クリアランスに対する影響
単回投与 PK 試験								
REGN646-PK-[redacted]052	[Module 2.6.5.16 表 2.6.5.16 B]	1	雄 3／雌 0	3（静脈内）	3／3	NA	100%	↑
				15（静脈内）	2／3	NA	67%	↑
REGN646-PK-[redacted]057	[Module 2.6.5.16 表 2.6.5.16 C]	1	雄 3／雌 3	1（静脈内）	6／6	雄 3／雌 3	100%	ND
				5（静脈内）	6／6	雄 3／雌 3	100%	↑
				15（静脈内）	5／6	雄 3／雌 2	83%	↑
				15（皮下）	6／6	雄 3／雌 3	100%	↑
反復投与毒性試験								
REGN646-TX-[redacted]046	[Module 2.6.7.6 表 2.6.7.6 B]	5（週 1 回）	雄 1／雌 1	5（静脈内）	2／2	雄 1／雌 1	100%	↑
				25（静脈内）	0／2	雄 0／雌 0	0%	ADA なし
			雄 1／雌 0	100（静脈内）	0／1	NA	0%	ADA なし
REGN646-TX-[redacted]053	[Module 2.6.7.7 表 2.6.7.7 A]	5（週 1 回）	雄 5／雌 5	1（静脈内）	10／10	雄 5／雌 5	100%	↑
				5（静脈内）	7／10	雄 3／雌 4	70%	↑
				25（静脈内）	3／10	雄 2／雌 1	30%	↑
				100（静脈内）	0／10	雄 0／雌 0	0%	ADA なし
REGN646-TX-[redacted]056	[Module 2.6.7.7 表 2.6.7.7 B]	13（週 1 回）	雄 6／雌 6	1（皮下）	12／12	雄 6／雌 6	100%	↑
				5（皮下）	11／12	雄 5／雌 6	92%	↑
				25（皮下）	4／12	雄 0／雌 4	33%	↑
				100（皮下）	1／12	雄 1／雌 0	8.3%	なし
REGN646-TX-[redacted]004	[Module 2.6.7.7 表 2.6.7.7 C]	26（週 1 回）	雄 4／雌 4	25（静脈内）	5／12	雄 1／雌 4	42%	↑
			雄 6／雌 6	25（皮下）	3／8	雄 1／雌 2	38%	↑
			雄 6／雌 6	100（皮下）	0／12	雄 0／雌 0	0%	ADA なし

試験	Module 2.6.5 又は 2.6.7 相互参照	総投与回数（頻度）	性別、動物数	投与量（投与経路）(mg/kg)	ADA 発現頻度（ADA 陽性／総数）	ADA 陽性の性別分布（雄／雌）	総 ADA 陽性%	クリアランスに対する影響
拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験								
REGN646-TX-[redacted]099	[Module 2.6.7.14 表 2.6.7.14]	約 18（週 1 回）	雄 0／雌 20	25（皮下）	9／20[a]	NA	45%	↑
			雄 0／雌 20	100（皮下）	3／20[a]		15%	↑

ADA = 抗薬物抗体、PK = 薬物動態、ND = 測定せず、NA=該当せず。

a 25 mg/kg/週投与群の出生児 2 例及び 100 mg/kg/週投与群の出生児 1 例で抗 REGN646 抗体が検出された。

8　薬物動態学的薬物相互作用

実施した試験なし。

9　その他の薬物動態試験

実施した試験なし。

10　考察及び結論

ラット及びサルにデュピルマブを投与したときの総デュピルマブの濃度推移は、初期の分布相（静脈内投与後）又は吸収相（皮下投与後）に続いて、一相性の消失によって表された。ラット及びサルにおいて、デュピルマブはこれらの動物種の IL-4Rα と強い結合親和性を持たないことから、標的分子を介した消失は認められず、線形性の PK を示した。曝露量は用量増加に比例して増加した。総デュピルマブの半減期はサルで 11.8～17.1 日、ラットで 4.8～7.0 日であった。定常状態における分布容積が小さかったことから、総デュピルマブの分布は全身循環血に限られることが示唆された。

雌雄のマウスを用いた予備試験及びその後の受胎能試験において、マウス IL-4Rα に対する相同抗体である REGN1103 を 10～100 mg/kg の用量で最長 7 週間、週 1 回又は 2 回皮下投与したとき、投与期間全体を通してすべてのマウスで血清中 REGN1103 濃度は定量下限以上であった。

また、サルに相同抗体である REGN646 を投与したときの PK は、サル IL-4Rα と結合親和性を持つことから、非線形性を示した。REGN646 濃度推移は初期の分布相（静脈内投与後）又は吸収相（皮下投与後）に続いて、標的分子との結合が飽和する濃度より高い濃度の β 消失相、標的分子との結合が飽和する濃度より低い濃度では標的分子を介した最終消失相が認められた。血清中 REGN646 濃度を少なくとも 8 週間にわたりモニターしたとき、標的分子を介した消失相は用量 5 mg/kg 以下で特に顕著であった。検討した用量範囲（1～15 mg/kg）を通して、REGN646 曝露量は用量比を上回る増加を示した。

用量 1～100 mg/kg の REGN646 を週 1 回、最長 6 ヵ月間にわたり投与したとき、25 mg/kg/週以上の投与群の大多数の動物で毒性試験の投与期間を通して、また、100 mg/kg/週投与群のすべての動物で 3 ヵ月間の回復期間を通して、血清中に REGN646 が検出された。用量 25 mg/kg/週以上での REGN646 濃度は、標的分子が飽和する濃度を有意に上回るとともに（10 倍以上）（3.3.1項）、*ex vivo* 試験で算出された IL-4 誘発性 TARC 遊離に対する REGN646 阻害作用の IC_{90}（80.3 µg/mL）を超える濃度に維持された（[Module 2.6.2.2]）。したがって、用量 25 及び 100 mg/kg の REGN646 を週 1 回静脈内及び皮下投与することで、*in vivo* でサルの IL-4Rα との結合が飽和状態に維持される可能性が高いと考えられた。

サルに REGN646 を週 1 回投与したとき、非線形性の PK が認められ、用量 1～25 mg/kg/週で用量増加に伴って、REGN646 の曝露量は用量比を上回る増加を示したのに対して、用量 25～100 mg/kg/週の範囲では概して線形性の PK が認められた。サルに 25 mg/kg/週以上の REGN646 を反復投与したとき、1.60～4.59 倍の蓄積が認められたが、サルに 25 mg/kg/週未満の用量を反復投与したときには、REGN646 の蓄積はほとんど又は全く認められなかった。

妊娠サルを用いた REGN646 の出生前及び出生後の発生に関する試験において、大多数のサルで妊娠期間中及び分娩後 91 日間まで、薬物曝露が確認された。REGN646 を投与した母動物から生まれた出生児で REGN646 濃度が検出され、おそらく REGN646 の胎盤通過によるもので、乳汁中に分泌された REGN646 の経口吸収によるものではないと考えられた(1)(2)(3)(4)。

ラット及びサルにおいて、それぞれの相同抗体である REGN1103 及び REGN646 の PK 及び TK に顕著な性差は認められず、デュピルマブについても性差は認められなかった。

サルにおいて、抗 REGN646 抗体の存在に伴って血清中 REGN646 濃度は低下した。ADA に関連する毒性は認められなかった（[Module 2.6.6.9]）。REGN646 を反復投与したとき、ADA 発現率と用量の間に逆相関関係が認められた。用量 25 mg/kg/週以上で ADA 発現率が低かったことは、高用量での drug tolerance を反映しているか、又は循環血中の高い薬物濃度が ADA 分析に干渉した可能性が考えられた。REGN646 はヒト型抗体であることから、サルに REGN646 を投与したときの ADA の発現は予想外のことではなかった。

サルにデュピルマブを投与したとき、血清中に認められた抗デュピルマブ抗体はわずかであった。この分析法では、デュピルマブの定常領域に対する抗体のみが検出されることから（可変領域に対する抗体は検出されない）、抗デュピルマブ抗体反応が過小評価された可能性がある。

以上をまとめると、デュピルマブ並びにサル及びマウス相同抗体で得られた非臨床 PK データは、単回投与 PK 試験及び反復投与毒性試験全体を通して一貫していた。デュピルマブと強い結合親和性を持つ標的分子が存在しない動物種では、ラット及びサルにデュピルマブを投与したとき、線形性の PK が認められ、曝露量は用量に比例して増加した。デュピルマブの相同抗体である REGN1103 及び REGN646 の PK プロファイルから、それぞれ、マウス及びサルの標的分子である IL-4Rα との結合が示唆された。したがって、毒性試験におけるデュピルマブの評価の代用としてこれらの相同抗体を使用することの適切性が裏付けられた。

11　図表

該当なし

参 考 文 献

1. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: A clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. Am J Gastroenterol.2009; 104: 228-33.
2. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: New insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res. (Part B) 2009; 86: 328-44.
3. Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? World J Gastroenterol. 2008; 14(19): 3085-7.
4. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4(10): 1255-8.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（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

Total number of pages: 31

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 8

3　薬物動態試験－単回投与後の吸収 9

4　薬物動態試験－反復投与後の吸収 17

5　薬物動態試験－分布 18

6　薬物動態試験－たん白結合 19

7　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験 20

8　薬物動態試験－その他の分布試験 21

9　薬物動態試験－In Vivo における代謝 22

10　薬物動態試験－In Vitro における代謝 23

11　薬物動態試験－推定代謝経路 24

12　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害 25

13　薬物動態試験－累積排泄 26

14　薬物動態試験－胆汁中排泄 27

15　薬物動態試験－薬物相互作用 28

16　薬物動態試験－その他 29

図 表 目 次

表 2.6.5.1 薬物動態試験一覧表 5
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 8
表 2.6.5.3 A 薬物動態試験－デュピルマブ単回投与後の吸収（ラット） 10
表 2.6.5.3 B 薬物動態試験－デュピルマブ単回投与後の吸収（サル） 11
表 2.6.5.3 B 薬物動態試験－デュピルマブ単回投与後の吸収（サル）(Continued) 12
表 2.6.5.3 C 薬物動態試験－REGN646 単回投与後の吸収（サル） 13
表 2.6.5.3 D 薬物動態試験－REGN646 単回投与後の吸収（サル） 14
表 2.6.5.3 D 薬物動態試験－REGN646 単回投与後の吸収（サル）(Continued) 15
表 2.6.5.16 A 薬物動態試験－その他（デュピルマブの免疫原性－サル） 29
表 2.6.5.16 B 薬物動態試験－その他（REGN646 の免疫原性－サル） 30
表 2.6.5.16 C 薬物動態試験－その他（REGN646 の免疫原性－サル） 31

略号と用語の定義

略号	定義
ADA	Anti-drug antibody／抗薬物抗体
AUC	Area under the concentration-time curve／濃度－時間曲線下面積
CL, CL/F	Clearance／クリアランス
C_{max}	Maximum concentration／最高薬物濃度
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
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
REGN668	Dupilumab；SAR231893／デュピルマブ
SC	Subcutaneous／皮下
SD	Standard deviation／標準偏差
SOP	Standard Operating Procedure／標準操作手順書
$t_{1/2}$	Half-life／半減期
TK	Toxicokinetic(s)／トキシコキネティクス
t_{max}	Time to maximum drug concentration／最高薬物濃度到達時間
V_{ss}	Volume of distribution at steady state／定常状態における分布容積

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: dupilumab (REGN668)	
Type of Study (GLP Status)	**Test System (Gender)**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location**
Absorption					
Single dose – PK (non-GLP)	Sprague Dawley rats (M,F)	Subcutaneous and intravenous injection	[redacted] USA	REGN668-PK-[redacted]002	[Module 4.2.2.2-1]
Single dose – PK (non-GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Subcutaneous and intravenous injection	[redacted] USA	REGN668-PK-[redacted]001	[Module 4.2.2.2-2]
Distribution - Not Applicable					
Metabolism - Not Applicable					
Excretion - Not Applicable[a]					
Drug Interactions - Not Applicable					

[a] Clearance and $t_{1/2}$ are reported in the absorption studies.

Overview of Studies				Test Article: REGN646	
Type of Study (GLP Status)	**Test System (Gender)**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location**
Absorption					
Single dose – PK (non-GLP)	Cynomolgus monkeys (M)	Intravenous injection	[redacted] USA	REGN646-PK-[redacted]052	[Module 4.2.2.2-3]
Single Dose- PK (GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Subcutaneous and intravenous injection	[redacted] USA	REGN646-PK-[redacted]057	[Module 4.2.2.2-4]
Multiple Dose- TK (non-GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Intravenous infusion	[redacted] USA	REGN646-TX-[redacted]046	[Module 4.2.3.2-2]
Multiple Dose- TK (GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Intravenous infusion	[redacted] USA	REGN646-TX-[redacted]053	[Module 4.2.3.2-3]
Multiple Dose- TK (GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Subcutaneous injection	[redacted] USA	REGN646-TX-[redacted]056	[Module 4.2.3.2-4]
Multiple Dose- TK (GLP)	Cynomolgus monkeys (M,F)	Subcutaneous injection and intravenous infusion	sanofi-aventis recherche & développment Disposition, Safety and Animal Research Centre de Montpellier 371 rue du Pr. J. Blayac 34184 Montpellier Cedex 04 France	REGN646-TX-[redacted]004	[Module 4.2.3.2-5]
Distribution					
Multiple Dose- TK (GLP)	Cynomolgus monkeys (F)	Subcutaneous injection	[redacted] USA	REGN646-TX-[redacted]099	[Module 4.2.3.5.3-1]
Metabolism - Not Applicable					
Excretion - Not Applicable[a]					
Drug Interactions - Not Applicable					

Overview of Studies				Test Article: REGN1103	
Type of Study (GLP Status)	**Test System (Gender)**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location**
Multiple Dose- TK (non-GLP)	Mice (M,F)	Subcutaneous injection	sanofi-aventis U.S. Inc. Disposition, Safety and Animal Research 1041 Route 202-206 Bridgewater, NJ 08807 USA	REGN1103-TX-[redacted]054	[Module 4.2.3.2-1]
Multiple Dose- TK (GLP)	Mice (M,F)	Subcutaneous injection	[redacted] USA	REGN1103-TX-[redacted]097	[Module 4.2.3.5.1-1]
Distribution - Not Applicable					
Metabolism - Not Applicable					
Excretion - Not Applicable[a]					
Drug Interactions - Not Applicable					

PK = pharmacokinetic; TK = toxicokinetic; M = male; F = female; GLP = Good laboratory practice

[a] Clearance and $t_{1/2}$ are reported in the absorption 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	Location
SOP PCL2592	Rat	Quantitative Measurement of REGN668 in Rat Serum	[Module 4.2.2.1-1]
SOP PCL2490	Monkey	Quantitative Measurement of Total REGN668 in Monkey Serum	[Module 4.2.2.1-2]
REGN1103-AV-[redacted]022	Mouse	Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of REGN1103 in Mouse Serum	[Module 4.2.2.1-3]
REGN646-AV-[redacted]004	Monkey	Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of REGN646 in Monkey Serum	[Module 4.2.2.1-4]
REGN646-AV-[redacted]029	Monkey	Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-REGN646 Antibodies in Monkey Serum using Electrochemiluminescence	[Module 4.2.2.1-5]

3　薬物動態試験－単回投与後の吸収

表 2.6.5.3 A 薬物動態試験－デュピルマブ単回投与後の吸収（ラット）

Study Number	REGN668-PK-[redacted]002 [Module 4.2.2.2-1]							
Species (Strain)	*Rattus norvegicus* (Sprague Dawley)							
Vehicle/Formulation	Aqueous buffer solution containing [redacted]% (w/v) sucrose, [redacted] mM L-Histidine, [redacted] mM Acetate, [redacted], pH [redacted]							
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection							
Dose Level (mg/kg)	1, 5, 15 (IV); 5 (SC)							
Sample	Serum							
Analyte	Total dupilumab							
Assay	ELISA (LLOQ = 0.390 µg/mL in neat serum)							
Route	**IV**					**SC**		
Dose Level (mg/kg)	**1**	**5**			**15**	**5**		
Gender (Number of Animals)	**f (7)**	**m (7)**	**f (6)[a]**	**m+f (13)[a]**	**f (7)**	**m (7)**	**f (7)**	**m+f (14)**
Mean (±SD) PK Parameters	**Total dupilumab**					**Total dupilumab**		
C_{max} (µg/mL)	29.7 (3.54)	142 (15.3)	158 (20.4)	149 (18.9)	549 (48.1)	42.6 (7.08)	45.5 (9.13)	44.1 (7.99)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)[b]	29.7 (3.54)	28.4 (3.06)	31.5 (4.09)	29.8 (3.77)	36.6 (3.20)	8.52 (1.42)	9.11 (1.83)	8.81 (1.60)
t_{max} (hours)	1.05 (2.19)	0.780 (1.07)	0.260 (0.370)	0.540 (0.840)	0.220 (0.350)	69.6 (16.5)	73.0 (19.6)	71.3 (17.5)
AUC_{INF} (h•µg/mL)	2480 (590)	16000 (1690)	13000 (3270)	14600 (2880)	54500 (8580)	12000 (1990)	12600 (2480)	12300 (2180)
AUC_{INF}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[b]	2480 (590)	3200 (338)	2600 (653)	2930 (576)	3630 (572)	2400 (397)	2530 (496)	2460 (437)
$t_{1/2}$ (hours)	116 (38.6)	175 (32.4)	111 (42.0)	145 (48.5)	168 (25.1)	173 (31.3)	149 (5.97)	161 (25.0)
V_{ss} (mL/kg)	63.3 (14.8)	74.3 (9.07)	58.5 (9.05)	67.0 (11.9)	64.2 (9.94)	NA	NA	NA
CL or CL/F (mL/h/kg)[c]	0.430 (0.120)	0.320 (0.0300)	0.410 (0.110)	0.360 (0.0900)	0.280 (0.0500)	0.430 (0.0800)	0.410 (0.110)	0.420 (0.0900)
MRT_{INF} (hours)	159 (52.9)	239 (46.3)	156 (57.4)	201 (65.5)	231 (34.9)	265 (65.3)	240 (16.6)	252 (47.5)
Bioavailability (AUC_{INF}) (%)[b]	NA	NA	NA	NA	NA	75.0 (NC)	96.9 (NC)	84.2 (NC)

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = Lower limit of quantitation; IV = intravenous; SC = subcutaneous; m = male; f = female; SD = Standard deviation (not calculated when n<3); 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

Note: Values were rounded to 3 significant figures from those reported in REGN668-PK-[redacted]002_SA_01V1.

[a] One of the 7 females in the 5 mg/kg IV dose group was excluded from mean calculations due to possible misdosing.

[b] Dose-normalized parameters were generated after study finalization and reported in supplemental report REGN668-MX-[redacted]079-PK-01V1. Bioavailability was originally calculated using AUC_{all} in report REGN668-PK-[redacted]002_SA_01V1 and was recalculated using AUC_{inf} in supplemental report REGN668-MX-[redacted]079-PK-01V1.

[c] For SC administration, apparent clearance (CL/F) is reported.

表 2.6.5.3 B 薬物動態試験－デュピルマブ単回投与後の吸収（サル）

Study Number	REGN668-PK-[redacted]001 [Module 4.2.2.2-2]					
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)					
Vehicle/Formulation	Aqueous buffer solution containing [redacted]% (w/v) sucrose, [redacted] mM L-Histidine, [redacted] mM Acetate, [redacted], pH [redacted]					
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection					
Dose (mg/kg)	1, 15					
Sample	Serum					
Analyte	Total dupilumab					
Assay	ELISA (LLOQ = 0.390 µg/mL in neat serum)					
Route	**IV**			**IV**		
Dose Level (mg/kg)	**1**			**15**		
Mean (±SD) PK Parameter	**Total dupilumab**			**Total dupilumab**		
Gender (Number of Animals)	**m (2)**	**f (2)**	**m+f (4)**	**m (2)**	**f (2)**	**m+f (4)**
C_{max} (µg/mL)	30.6 (NC)	25.4 (NC)	28.0 (3.79)	481 (NC)	463 (NC)	472 (16.8)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)[a]	30.6 (NC)	25.4 (NC)	28.0 (3.79)	32.1 (NC)	30.9 (NC)	31.5 (1.12)
t_{max} (hours)	0.0330 (NC)	0.267 (NC)	0.150 (0.234)	1.02 (NC)	0.142 (NC)	0.579 (0.953)
AUC_{all} (h•µg/mL)	6510 (NC)	5260 (NC)	5880 (1060)	132000 (NC)	96000 (NC)	114000 (29900)
AUC_{all}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	6510 (NC)	5260 (NC)	5880 (NC)	8820 (NC)	6400 (NC)	7610 (NC)
AUC_{INF} (h•µg/mL)	6840 (NC)	5420 (NC)	6130 (1180)	162000 (NC)	103000 (NC)	133000 (44300)
AUC_{INF}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	6840 (NC)	5420 (NC)	6130 (1180)	10800 (NC)	6890 (NC)	8840 (2960)
$t_{1/2}$ (hours)	288 (NC)	276 (NC)	282 (48.2)	532 (NC)	289 (NC)	410 (183)
V_{ss} (mL/kg)[b]	55.8 (NC)	64.3 (NC)	60.0 (6.52)	71.4 (NC)	56.4 (NC)	63.9 (12.2)
CL or CL/F (mL/h/kg)[b]	0.150 (NC)	0.185 (NC)	0.167 (0.280)	0.0938 (NC)	0.159 (NC)	0.126 (0.0538)
MRT_{last} (hours)	324 (NC)	311 (NC)	318 (56.2)	470 (NC)	323 (NC)	397 (122)
Bioavailability (AUC_{INF}) (%)[a]	NA	NA	NA	NA	NA	NA

表 2.6.5.3 B 薬物動態試験－デュピルマブ単回投与後の吸収（サル）(Continued)

Study Number	REGN668-PK-[redacted]001 [Module 4.2.2.2-2]					
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)					
Vehicle/Formulation	Aqueous buffer solution containing [redacted]% (w/v) sucrose, [redacted] mM L-Histidine, [redacted] mM Acetate, [redacted] pH [redacted]					
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection					
Dose (mg/kg)	1, 15					
Sample	Serum					
Analyte	Total dupilumab					
Assay	ELISA (LLOQ = 0.390 µg/mL in neat serum)					
Route	**SC**			**SC**		
Dose Level (mg/kg)	**1**			**15**		
Mean (±SD) PK Parameter	**Total dupilumab**			**Total dupilumab**		
Gender (Number of Animals)	**m (2)**	**f (2)**	**m+f (4)**	**m (2)**	**f (2)**	**m+f (4)**
C_{max} (µg/mL)	10.0 (NC)	11.1 (NC)	10.5 (0.741)	151 (NC)	166 (NC)	159 (11.8)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)[a]	10.0 (NC)	11.1 (NC)	10.5 (0.741)	10.1 (NC)	11.1 (NC)	10.6 (0.787)
t_{max} (hours)	168 (NC)	108 (NC)	138 (49.5)	156 (NC)	84.0 (NC)	120 (51.8)
AUC_{all} (h•µg/mL)	5320 (NC)	6570 (NC)	5940 (1490)	105000 (NC)	103000 (NC)	104000 (17500)
AUC_{all}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	5320 (NC)	6570 (NC)	5940 (NC)	6990 (NC)	6880 (NC)	6930 (NC)
AUC_{INF} (h•µg/mL)	6560 (NC)	6840 (NC)	6700 (1180)	123000 (NC)	122000 (NC)	123000 (27600)
AUC_{INF}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)	6560 (NC)	6840 (NC)	6700 (1180)	8230 (NC)	8160 (NC)	8190 (1840)
$t_{1/2}$ (hours)	418 (NC)	318 (NC)	368 (64.9)	525 (NC)	458 (NC)	492 (93.4)
V_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CL or CL/F (mL/h/kg)[b]	0.158 (NC)	0.148 (NC)	0.153 (0.0281)	0.122 (NC)	0.132 (NC)	0.127 (0.0304)
MRT_{last} (hours)	356 (NC)	410 (NC)	383 (107)	510 (NC)	470 (NC)	490 (39.4)
Bioavailability (AUC_{INF}) (%)[a]	95.9 (NC)	126 (NC)	109 (NC)	75.9 (NC)	118 (NC)	92.5 (NC)

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = Lower limit of quantitation; IV = intravenous; SC = subcutaneous; m = male; f = female; SD = Standard deviation (not calculated when n<3); 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

Note: Values were rounded to 3 significant figures from those reported in REGN668-PK-[redacted]001-SA-01V1.

[a] Dose-normalized C_{max} was generated after study finalization and reported in supplemental report REGN668-MX-[redacted]079-PK-01V1. Bioavailability was originally calculated using AUC_{all} in report REGN668-PK-[redacted]001-SA-01V1 and was recalculated using AUC_{inf} in supplemental report REGN668-MX-[redacted]079-PK-01V1.

[b] For SC administration, apparent clearance (CL/F) is reported.

表 2.6.5.3 C 薬物動態試験－REGN646 単回投与後の吸収（サル）

Study Number	REGN646-PK-[redacted]052 [Module 4.2.2.2-3]	
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)	
Vehicle/Formulation	Aqueous buffer solution containing 10 mM Sodium Acetate at pH 5.3	
Method of Administration	Intravenous injection	
Dose (mg/kg)	3, 15	
Sample	Serum	
Analyte	Total REGN646	
Assay	ELISA (LLOQ = 0.391 µg/mL in neat serum)	
Route	**IV**	**IV**
Dose Level (mg/kg)	**3**	**15**
Mean (±SD) PK Parameter	**Total REGN646**	**Total REGN646**
Gender (Number of Animals)	**m (3)**	**m (3)**
C_{max} (µg/mL)	115 (22.2)	495 (93.5)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)[a]	38.3 (7.40)	33.0 (6.23)
t_{max} (hours)	0.689 (1.14)	0.0330 (0)
AUC_{INF} (h•µg/mL)	11500 (3000)	97400 (15800)
AUC_{INF}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[a]	3840 (999)	6490 (1050)
$t_{1/2}$ (hours)	134 (24.7)	204 (77.8)
V_{ss} (mL/kg)	35.9 (7.01)	44.5 (10.3)
CL (mL/h/kg)	0.272 (0.0665)	0.157 (0.0281)
MRT_{INF} (hours)	133 (15.8)	289 (88.5)

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = Lower limit of quantitation; IV = intravenous; m = male; 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

Note: Values were rounded to 3 significant figures from those reported in REGN646-PK-[redacted]052_SA_01V1.

[a] Dose-normalized parameters were generated after study finalization and reported in supplemental report REGN668-MX-[redacted]079-PK-01V1.

表 2.6.5.3 D 薬物動態試験－REGN646 単回投与後の吸収（サル）

Study Number	REGN646-PK-[redacted]057 [Module 4.2.2.2-4]					
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)					
Vehicle/Formulation	Aqueous buffered vehicle, pH[redacted], containing [redacted] mM sodium acetate, [redacted] mM L-histidine, [redacted] (w/v) and [redacted] % sucrose (w/v)					
Method of Administration	Intravenous or subcutaneous injection					
Dose (mg/kg)	1, 5, 15 (IV); 15 (SC)					
Sample	Serum					
Analyte	Total REGN646					
Assay	ELISA (LLOQ = 0.390 µg/mL in neat serum)					
Route	**IV**			**IV**		
Dose Level (mg/kg)	**1**			**5**		
Mean (±SD) PK Parameter	**Total REGN646**			**Total REGN646**		
Gender (Number of Animals)	**m (3)**	**f (3)**	**m + f (6)**	**m (3)**	**f (3)**	**m + f (6)**
C_{max} (µg/mL)	29.0 (5.62)	32.3 (3.90)	30.6 (4.69)	150 (25.6)	149 (38.5)	149 (29.2)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)[a]	29.0 (5.62)	32.3 (3.90)	30.6 (4.69)	30.0 (5.12)	29.8 (7.70)	29.8 (5.84)
t_{max} (hours)	0.833 (1.01)	0.583 (0.382)	0.708 (0.697)	0.250 (0)	0.189 (0.269)	0.219 (0.174)
Concentration at threshold (µg/mL)	NA	NA	NA	24.5 (3.66)	24.2 (18.2)	24.3 (11.7)
$AUC_{0\text{-}threshold}$ (h•µg/mL)	NA	NA	NA	14900 (4280)	14800 (1930)	14800 (2970)
AUC_{INF} (h•µg/mL)	1510 (142)	1850 (439)	1680 (344)	16700 (5000)	16100 (2280)	16400 (3490)
AUC_{INF}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[a]	1510 (142)	1850 (439)	1680 (344)	3340 (1000)	3210 (456)	3280 (699)
$AUC_{threshold\text{-}1248h}$ (h•µg/mL)	NA	NA	NA	1610 (780)	1130 (339)	1370 (599)
$t_{1/2}$ (hours)[b]	43.8 (1.95)	53.2 (8.93)	48.5 (7.72)	181 (18.0) / 37.8 (23.7)	165 (7.38) / 33.6 (23.0)	173 (15.0) / 35.7 (21.0)
V_{ss} (mL/kg)[a]	41.0 (3.54)	38.1 (5.92)	39.5 (4.64)	45.2 (3.20)	46.4 (16.7)	45.8 (10.8)
CL (mL/h/kg)	0.665 (0.0607)	0.564 (0.143)	0.615 (0.113)	0.316 (0.0807)	0.316 (0.0460)	0.316 (0.0590)
MRT_{last} (hours)	50.8 (1.03)	60.0 (9.95)	55.4 (8.09)	141 (36.1)	140 (37.9)	141 (33.1)

表 2.6.5.3 D 薬物動態試験－REGN646 単回投与後の吸収（サル）(Continued)

Study Number	REGN646-PK-[redacted]057 [Module 4.2.2.2-4]					
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)					
Vehicle/Formulation	Aqueous buffered vehicle, pH [redacted], containing [redacted] mM sodium acetate, [redacted] mM L-histidine, [redacted] (w/v) and [redacted] % sucrose (w/v)					
Method of Administration	Intravenous or subcutaneous injection					
Dose (mg/kg)	1, 5, 15 (IV); 15 (SC)					
Sample	Serum					
Analyte	Total REGN646					
Assay	ELISA (LLOQ = 0.390 µg/mL in neat serum)					
Route	**IV**			**SC**		
Dose Level (mg/kg)	**15**			**15**		
Mean (±SD) PK Parameter	**Total REGN646**			**Total REGN646**		
Gender (Number of Animals)	**m (3)**	**f (3)**	**m + f (6)**	**m (3)**	**f (3)**	**m + f (6)**
C_{max} (µg/mL)	460 (47.2)	528 (153)	494 (108)	181 (17.1)	180 (22.0)	181 (17.6)
C_{max}/Dose (kg•µg/mL/mg)[a]	30.7 (3.15)	35.2 (10.2)	32.9 (7.20)	12.1 (1.14)	12.0 (1.47)	12.1 (1.17)
t_{max} (hours)	0.178 (0.125)	0.917 (0.946)	0.547 (0.727)	120 (0)	120 (0)	120 (0)
Concentration at threshold (µg/mL)	53.4 (40.1)	58.2 (35.5)	55.8 (34.0)	NA	NA	NA
$AUC_{0h\text{-}threshold}$ (h•µg/mL)	54500 (13000)	78600 (28700)	66500 (23900)	NA	NA	NA
AUC_{INF} (h•µg/mL)	57900 (10800)	82600 (28400)	70300 (23500)	48200 (1020)	50200 (9560)	49200 (6170)
AUC_{INF}/Dose (h•kg•µg/mL/mg)[a]	3860 (718)	5510 (1890)	4680 (1570)	3210 (67.7)	3340 (637)	3280 (412)
$AUC_{threshold\text{-}1248h}$ (h•µg/mL)	2720 (1780)	3330 (1040)	3030 (1350)	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (hours)[b]	184 (30.6) / 44.6 (32.1)	252 (94.3) / 54.4 (49.5)	218 (72.9) / 49.5 (37.7)	32.5 (10.4)	43.9 (19.4)	38.2 (15.2)
V_{ss} (mL/kg)[a]	43.4 (2.82)	40.9 (11.2)	42.2 (7.45)	NA	NA	NA
CL or CL/F (mL/h/kg)[c]	0.264 (0.0445)	0.195 (0.0565)	0.230 (0.0594)	0.311 (0.00651)	0.307 (0.0620)	0.309 (0.0395)
MRT_{last} (hours)	161 (48.1)	217 (86.3)	189 (69.6)	166 (7.27)	177 (13.1)	172 (11.5)
Bioavailability (AUC_{INF}) (%)[a]	NA	NA	NA	83.2 (NC)	60.7 (NC)	70.0 (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

Note: Values were rounded to 3 significant figures from those reported in REGN646-PK-[redacted]057_SA_01V1.

[a] Dose-normalized parameters and V_{ss} were generated after study finalization and reported in supplemental report REGN668-MX-[redacted]079-PK-01V1. Bioavailability was originally calculated using AUC_{all} in report REGN646-PK-[redacted]057-SA-01V1 and was recalculated using AUC_{INF} in supplemental report REGN668-MX-[redacted]079-PK-01V1.

[b] Values reported before and after the '/' represent values above and below target saturation, respectively.

[c] For SC administration, apparent clearance (CL/F) is reported.

4　薬物動態試験－反復投与後の吸収

該当なし

5　薬物動態試験－分布

該当なし

6　薬物動態試験ーたん白結合

該当なし

7　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験

該当なし

8　薬物動態試験－その他の分布試験

該当なし

9　薬物動態試験－In Vivo における代謝

該当なし

10　薬物動態試験－In Vitro における代謝

該当なし

11　薬物動態試験－推定代謝経路

該当なし

12　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害

該当なし

13　薬物動態試験－累積排泄

該当なし

14　薬物動態試験－胆汁中排泄

該当なし

15　薬物動態試験－薬物相互作用

該当なし

16　薬物動態試験－その他

表 2.6.5.16 A 薬物動態試験－その他（デュピルマブの免疫原性－サル）

Study Number	REGN668-PK-[redacted]001 [Module 4.2.2.2-2]											
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)											
Vehicle/Formulation	Aqueous buffer solution containing [redacted]% (w/v) sucrose, [redacted] mM L-Histidine, [redacted] mM Acetate, [redacted] pH [redacted]											
Method of Administration	Intravenous and subcutaneous injection											
Dose (mg/kg)	1, 15											
Sample	Serum											
Assay	Bridging immunoassay (drug tolerance limit of approximately 140 or 723.7 ng/mL in the presence of 20 or 100 µg/mL REGN646, respectively)											
Route	**IV**						**SC**					
Dose Level (mg/kg)	**1**			**15**			**1**			**15**		
	Gender (Number of Animals)						**Gender (Number of Animals)**					
Time Point (Study Day)	**m (2)**	**f (2)**	**m+f (4)**	**m (2)**	**f (2)**	**m+f (4)**	**m (2)**	**f (2)**	**m+f (4)**	**m (2)**	**f (2)**	**m+f (4)**
0 hours (Pre-dose)	0 / 2	0 / 2	0 / 4	0 / 2	0 / 2	0 / 4	0 / 2	0 / 2	0 / 4	0 / 2	0 / 2	0 / 4
768 hours post-dose (Day 33)	0 / 2	0 / 2	0 / 4	0 / 2	0 / 2	0 / 4	0 / 2	0 / 2	0 / 4	0 / 2	0 / 2	0 / 4
1272 hours post-dose (Day 54)	1 / 2	0 / 2	1 / 4	0 / 2	1 / 2	1 / 4	1 / 2	0 / 2	1 / 4	0 / 2	0 / 1	0 / 3
Overall	1 / 2	0 / 2	1 / 4	0 / 2	1 / 2	1 / 4	1 / 2	0 / 2	1 / 4	0 / 2	0 / 2	0 / 4

Note: Ratios reflect the number of positive ADA animals relative to the total number of animals assessed at each time point or overall.

表 2.6.5.16 B 薬物動態試験－その他（REGN646 の免疫原性－サル）

Study Number	REGN646-PK[redacted]052 [Module 4.2.2.2-3]	
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)	
Vehicle/Formulation	Aqueous buffer solution containing 10 mM Sodium Acetate at pH 5.3	
Method of Administration	Intravenous injection	
Dose (mg/kg)	3, 15	
Sample	Serum	
Assay	Bridging immunoassay (drug tolerance limit of approximately 140 or 723.7 ng/mL in the presence of 20 or 100 µg/mL REGN646, respectively)	
Route	**IV**	
Dose Level (mg/kg)	**3**	**15**
Gender (Number of Animals)	**m (3)**	**m (3)**
Time Point (Study Day)		
0 hours (Pre-dose)	0 / 3	0 / 3
672 hours post-dose (Day 29)	3 / 3	2 / 3
1344 hours post-dose (Day 57)	3 / 3	2 / 3
Overall	3 / 3	2 / 3

Note: Ratios reflect the number of positive ADA animals relative to the total number of animals assessed at each time point or overall.

表 2.6.5.16 C 薬物動態試験－その他（REGN646 の免疫原性－サル）

Study Number	REGN646-PK[redacted]057 [Module 4.2.2.2-4]											
Species (Strain)	*Macaca fascicularis* (Cynomolgus)											
Vehicle/Formulation	Aqueous buffered vehicle, pH[redacted], containing [redacted]mM sodium acetate, [redacted]mM L-histidine, [redacted](w/v) and [redacted]% sucrose (w/v)											
Method of Administration	Intravenous or subcutaneous injection											
Dose (mg/kg)	1, 5, 15 (IV); 15 (SC)											
Sample	Serum											
Assay	Bridging immunoassay (drug tolerance limit of approximately 140 or 723.7 ng/mL in the presence of 20 or 100 µg/mL REGN646, respectively)											
Route	**IV**									**SC**		
Dose Level (mg/kg)	**1**			**5**			**15**			**15**		
Gender (Number of Animals)	**m (3)**	**f (3)**	**m + f (6)**	**m (3)**	**f (3)**	**m + f (6)**	**m (3)**	**f (3)**	**m + f (6)**	**m (3)**	**f (3)**	**m + f (6)**
Study Day												
0 hours (Pre-dose)	0 / 3	0 / 3	0 / 6	0 / 3	1 / 3	1 / 6	0 / 3	0 / 3	0 / 6	0 / 3	0 / 3	0 / 6
Day 7	0 / 3	0 / 3	0 / 6	0 / 3	0 / 3	0 / 6	0 / 3	0 / 3	0 / 6	0 / 3	0 / 3	0 / 6
Day 14	3 / 3	3 / 3	6 / 6	2 / 3	2 / 3	4 / 6	2 / 3	1 / 3	3 / 6	3 / 3	3 / 3	6 / 6
Day 31	3 / 3	3 / 3	6 / 6	3 / 3	3 / 3	6 / 6	2 / 3	2 / 3	4 / 6	3 / 3	3 / 3	6 / 6
Day 53	3 / 3	3 / 3	6 / 6	3 / 3	3 / 3	6 / 6	3 / 3	2 / 3	5 / 6	NA	1 / 1	1 / 1
Overall	3 / 3	3 / 3	6 / 6	3 / 3	3 / 3	6 / 6	3 / 3	2 / 3	5 / 6	3 / 3	3 / 3	6 / 6

Note: Ratios reflect the number of positive ADA animals relative to the total number of animals assessed at each time point or overall.