2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1 まとめ 2
2.6.4.2 分析法 2
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.4 分布 8
2.6.4.5 代謝 8
2.6.4.6 排泄 8
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 9
2.6.4.9 考察及び結論 9
2.6.4.10 図表 9
2.6.4.11 文献 9

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the serum concentration time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IFN	interferon	インターフェロン
IL	interleukin	インターロイキン
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
SPEAD	solid-phase extraction with acid dissociation	酸解離による固相抽出
Th17 type cell	T helper 17type cell	17 型ヘルパーT 細胞
TMB	3, 3', 5, 5'-tetramethylbenzidine	3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン
T_{max}	Time to peak concentration	最高濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
V_{ss}	distribution volume at steady state	定常状態分布容積

2.6.4.1 まとめ

ABBV-066 の医薬品一般的名称はリサンキズマブである。リサンキズマブは，ヒトのサイトカインであるインターロイキン（以下「IL」）-23 の p19 サブユニットに対するヒト化免疫グロブリン（以下「Ig」）G1 アンタゴニストモノクローナル抗体である。本概要文に引用した報告書では [redacted]，ABBV-066 及び [redacted] という名称を用いている。

雌性カニクイザルに単回静脈内又は皮下投与後のリサンキズマブの薬物動態プロファイルを検討した。リサンキズマブの薬物動態プロファイルはモノクローナル抗体に特徴的なものであり，1 mg/kg 単回静脈内投与後，小さい定常状態分布容積（V_{ss} 40.7 mL/kg），低いクリアランス（CL 0.243 mL/h/kg）及び長い終末相消失半減期（173 時間［7.2 日］）を示した。1.5 mg/kg 皮下投与後の平均終末相半減期は 7.7 日であり，バイオアベイラビリティは 71.8%であった。

サルにおける反復投与 2 試験で 5，20 又は 50 mg/kg を週 1 回静脈内又は皮下投与後のリサンキズマブの薬物動態を検討した。4 から 26 週間の投与期間で雄ザルと雌ザルの間に一貫性のある曝露量の差は認められなかった。リサンキズマブの曝露量は用量にほぼ比例し，蓄積は観測された半減期及び投与間隔と整合性が認められた。

4 週間反復投与試験で静脈内最高用量群（50 mg/kg）のサルのみ（8/10 例）で，スクリーニング検査に基づき，2 時点以上連続で抗薬物抗体（以下「ADA」）が陽性であった。26 週間反復投与毒性試験において ADA の発現率は低く，対照群で 2/12 例，5 mg/kg 群で 1/8 例及び 50 mg/kg 群で 6/12 例で ADA が確認された。一般的に，抗リサンキズマブ抗体陽性が確認された試料は定量のカットポイントを少し上回る ADA シグナルが示された。ADA 陽性が確認された動物は，試験期間を通して一過性又は断続的にのみ ADA 陽性であった。いずれの試験においても，ADA 陽性はリサンキズマブの血清中濃度に影響を及ぼさないようであった。

2.6.4.2 分析法

R&D/16/1483［4.2.2.1-1 項］，R&D/16/1477［4.2.2.1-2 項］，
R&D/17/0827［4.2.2.1-3 項］，R&D/16/1484［4.2.2.1-4 項］，R&D/16/1481［4.2.2.1-5 項］

サル血清試料におけるリサンキズマブ及び ADA の定量法のバリデーションを行った。バリデーションは規制上のガイダンス / ガイドライン及び社内標準操作手順書に従って実施された [1-5]。薬物動態のための定量の再現性は incurred samples reanalysis の方法により種 / 定量法ごとに少なくとも 1 回，試験試料を用いて示された [6]。

サル血清試料中リサンキズマブ定量法

カニクイザルにおける単回投与及び 4 週間投与試験で，リサンキズマブ測定にはバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（以下「ELISA」）が用いられた（2.6.5.2 項，R&D/16/1483）。要約すると，ヤギの抗ヒト kappa（k 鎖特異的）精製抗体をマイクロタイタープレートに直接コーティングすることにより，リサンキズマブのキャプチャー用試薬として用いた。非特異的結

合を阻止するため洗浄及びブロッキング過程を経た後，検量線用標準試料，品質管理試料及び試験試料をキャプチャー用試薬に結合させるため添加した。ウェルを洗浄し，ヤギ抗ヒト IgG 重鎖及び軽鎖（monkey absorbed）西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）-結合抗体を検出試薬として添加した。室温で短時間インキュベーションを行った後，プレートを洗浄し，3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン（TMB）基質を添加した。1 moL/L 塩酸を添加して比色反応を停止し，プレートリーダーを用いて 450/630 nm でプレートを測定した。定量法バリデーションをリサンキズマブの濃度範囲 0.03 から 0.625 µg/mL で実施した。凍結サル血清試料は-80°C で少なくとも 181 日間安定であった。

残りの反復投与試験に関して，上述の方法を他の医薬品分析受託機関に移管し，再バリデーションを実施した（2.6.5.2 項，R&D/16/1477，R&D/17/0827）。検量線の範囲は同じであった。凍結サル血清試料は-70°C で少なくとも 1714 日間安定であった。

サル血清試料中 ADA 定量法

単回投与及び 4 週間薬物動態試験に用いた第 1 世代の ADA 定量では，酸解離による固相抽出（SPEAD）で試料を処理し，直接ブリッジング電気化学発光（以下「ECL」）法で測定した（2.6.5.2 項，R&D/16/1484）。この定量法では，[redacted]リサンキズマブを非コーティングプレート内で陽性対照のウサギ抗体標準品，品質管理試料及び試験試料に添加し，試料中又は陽性対照中の ADA と結合させた。複合体は[redacted]プレート上で捕捉された。残りのリサンキズマブを除去するためプレートを洗浄し，抗体からリサンキズマブを放出させるため酸で解離させた。中和した後，試料を 96-ウェル ECL プレートに添加しインキュベートした。インキュベーション後，非結合型物質を洗浄により除去し，プレートをブロックした。洗浄後，[redacted]標識リサンキズマブを添加し，プレート上の ADA と結合させるためインキュベートした。非結合型 [redacted]リサンキズマブを除去するためプレートを洗浄した。プレートに read buffer を添加し，ECL リーダーを用いて光シグナルを測定した。GLP 準拠 4 週間反復投与毒性試験に関して本定量法のバリデーションを実施し，感度は 31.8 ng/mL であった。対照抗体試料 156 ng/mL の drug tolerance はリサンキズマブ 25.0 µg/mL であった（薬物 / 抗体比 1 : 160）。30 個体の薬物未処置サル血清による 3 回の独立した分析を行い，5%の偽陽性を生じる浮動的カットポイントを決定した。

26 週間反復投与毒性試験 2 試験に用いた第 2 世代の ADA 定量では，酸解離後すべての分析試薬を 1 回のインキュベーションで行う定性分析であった（2.6.5.2 項，R&D/16/1481）。要約すると，リサンキズマブを捕捉試薬又は検出試薬を用いて各々[redacted]又は [redacted] 標識した。抗リサンキズマブ抗体と薬物との複合体を解離させるためサル血清試料，陽性対照及び陰性対照を最初に 300 mmol/L 酢酸で処理した。酸性にした試料を[redacted]リサンキズマブ及び[redacted]標識したリサンキズマブを含む中和用緩衝液を用いて中和し，複合体を生成させた。インキュベーション後，複合体は[redacted]をコーティングした [redacted] プレート上に捕捉された。プレートに read buffer を添加し，電圧をかけた後，ECL リーダーを用いて化学発光シグナルを測定した。5%の偽陽性を生じる分析カットポイントを上回る陽性のスクリーニング

結果を薬物添加による定量で確認した。バリデーションを通して対照抗体に関して 19.5 ng/mL の感度が示された。対照抗体試料 150 ng/mL の drug tolerance はリサンキズマブ 200 µg/mL であった（薬物 / 抗体比 1 : 1333）。

2.6.4.3 吸収

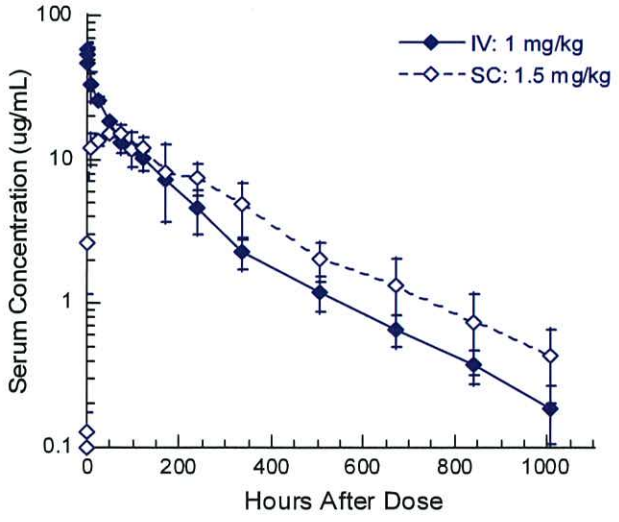
R&D/16/1476［4.2.2.2-1 項］, R&D/16/1429［4.2.3.2-1 項］, R&D/16/1444［4.2.3.2-2 項］, R&D/16/1448［4.2.3.2-3 項］, R&D/17/0191［4.2.3.5.3-1 項］

サルにおける単回投与後の薬物動態

雌性カニクイザルに 1 mg/kg を 10 分間定速静脈内投与又は 1.5 mg/kg を皮下投与したときのリサンキズマブの薬物動態及び免疫原性を検討した（投与経路あたり n = 3）（R&D/16/1476）。リサンキズマブはモノクローナル抗体に典型的な薬物動態プロファイルを示し，サルに 1 mg/kg 単回静脈内投与後の定常状態分布容積（V_{ss} 40.7 mL/kg）及びクリアランス（CL 0.243 mL/h/kg）は低値で，終末相消失半減期は 173 時間（7.2 日）であった（2.6.5.3 項，図 2.6.4-1）。1.5 mg/kg を皮下投与後，リサンキズマブは緩慢に吸収され（最高濃度到達時間［T_{max}］中央値 48 時間），184 時間（7.7 日）の半減期で消失した。皮下投与時の平均最高血清中濃度は 16.1 µg/mL であり，バイオアベイラビリティは 71.8%であった。

サルに単回静脈内又は皮下投与したところ，いずれのサルにも抗リサンキズマブ抗体生成の証拠は得られなかった。

図 2.6.4-1. 雌性カニクイザルに単回静脈内又は皮下投与後の平均血清中リサンキズマブ濃度



Mean (±SD; n=3/group)

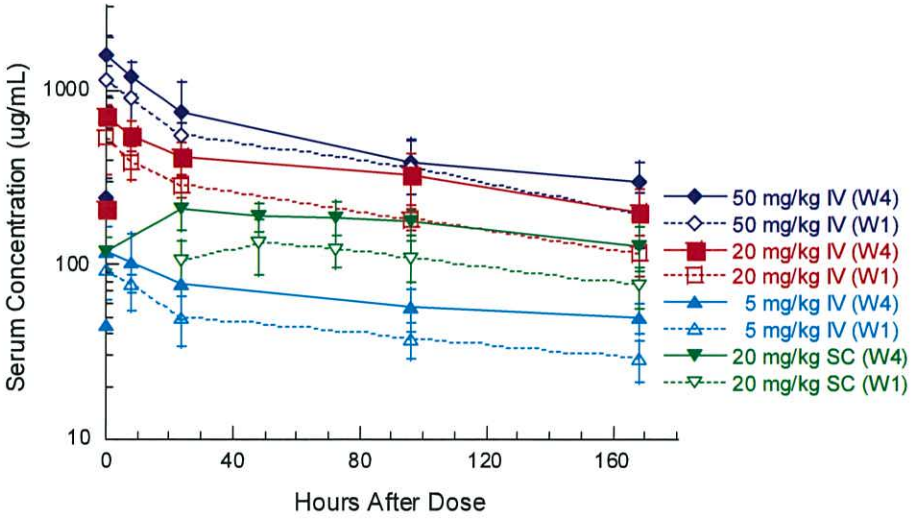
サルにおける反復投与後の薬物動態

4 週間 GLP 試験におけるトキシコキネティクス及び免疫原性

カニクイザルを対象とした 4 週間静脈内及び皮下投与毒性並びにトキシコキネティクス試験の一環としてリサンキズマブのトキシコキネティクス及び免疫原性を検討した。本試験では，5, 20 若しくは 50 mg/kg/週で静脈内投与又は 20 mg/kg/週で皮下投与した（R&D/16/1429）。リサンキズマブの曝露量（最高血清中濃度［以下「C_{max}」］及び 0-168 時間の血清中濃度－時間曲線下面積［以下「$AUC_{0\text{-}168h}$」］）は，すべての用量を通してトキシコキネティクスのサンプリング期間中，用量にほぼ比例して増加した（投与 1 週時及び投与 4 週時；2.6.5.4 項，図 2.6.4-2）。

すべての用量群において，投与 1 週時に比べて投与 4 週時でリサンキズマブの曝露量は同程度か又はやや高かった。各投与群における平均値から算出した投与 1 週時に対する投与 4 週時の曝露量比は C_{max} で 1.2-1.5 倍の範囲であり，$AUC_{0\text{-}168h}$ で 1.3-1.6 倍の範囲であった。曝露量に一貫した性差は認められなかった（2.6.7.7.1 項）。20 mg/kg 皮下投与後のリサンキズマブの全身曝露量は，同じ用量を静脈内投与した後の全身曝露量より低く，$AUC_{0\text{-}168h}$ の皮下投与/静脈内投与平均比は投与 1 週時及び投与 4 週時ともに約 45%であった。

図 2.6.4-2. **カニクイザルに 5，20 若しくは 50 mg/kg/週静脈内投与後又は 20 mg/kg/週皮下投与後の平均血清中リサンキズマブ濃度**



Mean (±SD; n=6-10/group); W4 = Week 4 (solid line; solid symbols); W1 = Week 1 (open symbols; dotted lines).

ADA 試料は ADA スクリーニング検査で分析した。対照群における 10 例のサルすべての試料は ADA 陰性の結果が得られた。5 mg/kg/週静脈内投与群の 3/6 例のサル及び 20 mg/kg/週静脈内投与群の 1/6 例のサルは，試験前又は投与 3 週時若しくは投与 4 週時に ADA 陽性の結果が得られた。しかし試験前又は投与 3 週時の試料において陽性の結果が得られたそれぞれの事例で，

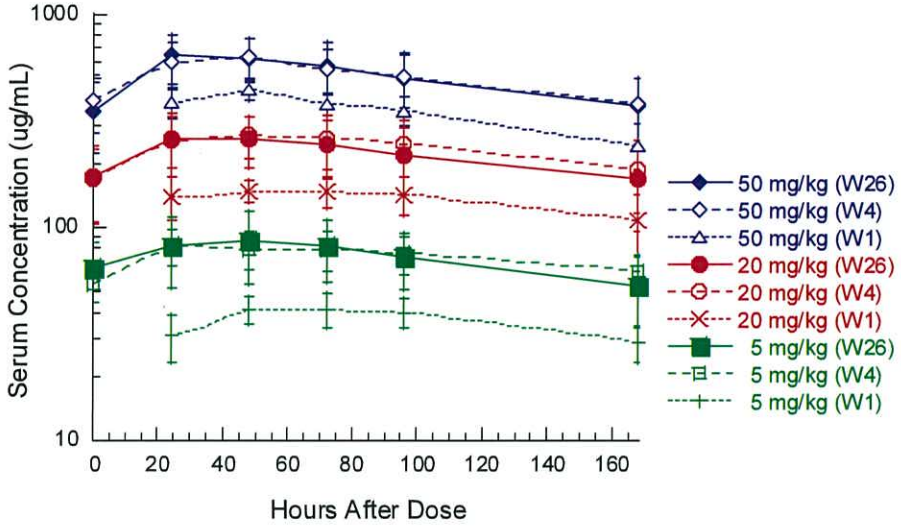
次の時点の試料における結果は陰性であった。同様に 20 mg/kg/週皮下投与群において 1/6 例のサルは試験前に ADA 陽性の結果が得られたが，次の時点の試料は陰性であった。50 mg/kg/週静脈内投与群において 9/10 例のサルが ADA 陽性であった。そして，これらのうち 1 例を除くすべてのサルにおいて，一旦陽性の結果が得られた後，それ以降の試料はすべて陽性であった。しかしながら，ADA の存在はリサンキズマブの全身曝露量に影響しないようであった。

26 週間 GLP 試験におけるトキシコキネティクス及び免疫原性

雌雄カニクイザルに 5，20 及び 50 mg/kg を週 1 回皮下投与する 26 週間皮下投与毒性及びトキシコキネティクス試験の一環としてリサンキズマブのトキシコキネティクス及び免疫原性を検討した（R&D/16/1444）。投与 1，4 及び 26 週時においてリサンキズマブの全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ により測定）は用量にほぼ比例して増加した（2.6.5.4 項，図 2.6.4-3）。リサンキズマブを反復投与後，ある程度の蓄積が観察された。投与 4 週時及び 26 週時におけるリサンキズマブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ は投与 1 週時に比べておおむね高かった。投与 26 週時における曝露量は投与 4 週時の曝露量と同程度であった。投与 1，4 及び 26 週時においてリサンキズマブの曝露量に一貫した性差は観察されなかった（2.6.7.7.2 項）。

投与媒体を皮下投与した対照群において ADA 陽性の 5 試料（2/12 例のサル）が認められ，リサンキズマブを 5 及び 50 mg/kg/週皮下注射後，各々ADA 陽性の 5 試料（すべて 1/8 例）及び 13 試料（6/12 例）が認められた。20 mg/kg/週投与群又は回復群に ADA 陽性は見出されなかった。一般的に抗リサンキズマブ抗体陽性の試料は定量のカットポイントを少し上回る ADA のシグナルを示した。ADA 陽性が示された動物は，試験を通して一般的に一過性又は断続的に ADA 陽性であった。ADA 陽性によりリサンキズマブの血清中濃度に影響はないようであった。

図 2.6.4-3. カニクイザルに 5，20 又は 50 mg/kg/週皮下投与後の平均血清中リサンキズマブ濃度



Mean (±SD; n=8-12/group); W26 = Week 26 (solid line; solid symbols); W4 = Week 4 (open symbols; dashed lines); W1 = Week 1 (open/crossed symbols; dotted lines).

26 週間雄性生殖毒性 GLP 試験におけるトキシコキネティクス及び免疫原性

雄性カニクイザルに 0 又は 50 mg/kg/週皮下投与する 26 週間生殖毒性試験の一環としてリサンキズマブのトキシコキネティクス及び免疫原性を検討した（2.6.7.7.3 項，R&D/16/1448）。リサンキズマブ投与群のすべてのサルは，各試料採取日に測定可能な血清中リサンキズマブ濃度が認められたことから明らかなようにリサンキズマブを曝露されていた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ は 26 週間一般毒性試験で報告されたものと同程度であった。試験前に ADA 陽性が 1 例認められた。リサンキズマブを投与した 2 例のサルに ADA 陽性が 1 回認められた。これらの陽性の結果は非常に低いシグナルで一過性であり，投与 1 週時又は投与 26 週時における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ に影響を及ばさないようであった。

拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験におけるトキシコキネティクス及び免疫原性

妊娠カニクイザル及びそれらの仔におけるリサンキズマブの母体及び発生に対する影響を調べる試験の一環として，妊娠 20-22 日から分娩までカニクイザルに 5 又は 50 mg/kg 週 1 回最大 22 回まで皮下投与し，リサンキズマブのトキシコキネティクス及び免疫原性を検討した（2.6.7.14 項，R&D/17/0191）。妊娠サル及び幼若サルにおいてリサンキズマブの曝露量は用量に比例して増加した。成熟動物に反復投与したところ C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ に中等度の蓄積（約 2-3 倍）が認められた。大部分の成熟雌性サル及びすべての幼若サルにおいて少なくとも産後 91 日間，測定可能なリサンキズマブ濃度が維持された。$AUC_{0\text{-}168h}$ 値は 26 週間一般毒性試験で報告

された値と同程度であった。成熟雌性動物及び幼若動物の ADA の発現率は低く，トキシコキネティクスに影響を及ぼさなかった。

2.6.4.4 分布

R&D/16/1476［4.2.2.2-1 項］，R&D/17/0191［4.2.3.5.3-1 項］

カニクイザルに 1 mg/kg 静脈内投与後の定常状態分布容積は低値であった（V_{ss} 40.7 mL/kg，R&D/16/1476）。タンパク結合及び組織内分布に関する試験は実施されなかった。

カニクイザルにリサンキズマブ 5 又は 50 mg/kg/週を皮下投与する出生前及び出生後試験において，投与した母動物及びその仔（幼若動物）から出生後 14，28 及び 91 日に血清中濃度分析の試料を得た（2.6.7.14 項，R&D/17/0191）。5 及び 50 mg/kg/週投与群で生後 14 日の幼若動物における平均血清中曝露量は母動物の血清中曝露量の 25%及び 17%であり，リサンキズマブが胎盤を通過することが確認された。

2.6.4.5 代謝

生物学的製剤は代謝により小さいペプチド及びアミノ酸に分解されると推定される。これらの経路は一般的によく知られているので，リサンキズマブの代謝試験は実施されていない[7]。

2.6.4.6 排泄

生物学的製剤は代謝により小さいペプチド及びアミノ酸に分解されると推定される。これらの経路は一般的によく知られているので，リサンキズマブの排泄試験は実施されていない[7]。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

M16-007［5.3.3.2-2 項］

生物学的製剤は代謝により小さいペプチド及びアミノ酸に分解されると推定され，内因性タンパク質も同様の代謝経路を経る。これらの過程は一般的に処理能力が高く，他の併用薬により影響を受けにくいと考えられる。更にリサンキズマブと併用された小分子薬はいずれもこの抗体と消失メカニズムを共有することはありえない。

IL-23 は炎症性サイトカインを分泌する 17 型ヘルパーT 細胞（Th17 type cell）の誘導及び維持を通して炎症性疾患の病態生理において重要な役割を果たす。患者におけるリサンキズマブによる IL-23 の阻害は IL-17，IL-6，IL-10，インターフェロン（IFN）γ 及び腫瘍壊死因子（TNF）-α のような下流のサイトカインの病態生理学的発現を直接的又は間接的に抑制する[8]。これらのサイトカインのいくつかは，種々のチトクロム P450（以下「CYP」）アイソフォームの発現及び安定性に影響を及ぼすことが知られている[9]。*in vitro* から *in vivo* への変換において一貫性がないため，*in vitro* 試験又は動物試験は臨床上の薬物間相互作用予測における価値には限界があった[10]。そこでリサンキズマブに関する臨床薬物相互作用試験が実施された（2.7.2 項）。

M16-007（1311.36）試験（5.3.3.2-2 項）において，4 週間ごとに皮下投与した 150 mg のリサンキズマブは CYP のプローブ薬及びそれらの代謝物の AUC に影響を及ぼさず，CYP1A2，CYP2D6，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A に影響しないことが示された。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の試験は実施されていない。

2.6.4.9 考察及び結論

カニクイザルに静脈内投与後のリサンキズマブの薬物動態は，低いクリアランス（0.243 mL/h/kg），低い定常状態分布容積（40.7 mL/kg）及び終末相消失半減期（173 時間［7.2 日］）で特徴付けられた。皮下投与時のバイオアベイラビリティは 71.8%であった。4 及び 26 週間反復投与試験において，雄性及び雌性サルの間で一貫性のある差は認められなかった。週 1 回反復投与後の曝露量は 1 週目に比べてわずかに高く，観測された半減期及び投与間隔に即した蓄積が認められた。5，20 及び 50 mg/kg/週を週 1 回 4 週間静脈内投与時又は 26 週間皮下投与時リサンキズマブの曝露量は用量にほぼ比例した。

スクリーニング分析に基づけば，4 週間反復投与試験の静脈内最高用量群（50 mg/kg）におけるサルでのみ（8/10 例）2 時点以上連続で ADA 陽性であった。26 週間一般毒性試験において ADA の発生率は低く，対照群の 2/12 例のサル，5 mg/kg 群の 1/8 例のサル及び 50 mg/kg 群の 6/12 例のサルで ADA の存在が認められた。一般的に，抗リサンキズマブ抗体陽性が確認された試料は定量のカットポイントを少し上回る ADA シグナルが示された。ADA 陽性が確認された動物は，試験期間を通して一過性又は断続的に ADA 陽性であった。いずれの試験においても，ADA 陽性はリサンキズマブの血清中濃度に影響を及ぼさないようであった。

2.6.4.10 図表

図表を本文中に組み入れた。

2.6.4.11 文献

1. FDA. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. 2001.
2. EMA. Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2. 2011.
3. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al. Recommendations for the Design and Optimisation of Immunoassays Used in the Detection of Host Antibodies against Biotechnology Products. J of Immunological Methods. 2004;289:1-16.

4. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al. Recommendations for the Validation of Immunoassays used for Detection of Host Antibodies against Biotechnology Products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48:1267-1281.
5. USP-NF. General Chapter <1106> Immunogenicity Assays - Design and Validation of Immunoassays to Detect Anti-Drug Antibodies, U.S. Pharmacopeia and the National Formulary. 2013.
6. Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al. Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays. Pharm Res. 2007;24:1962-73.
7. ICH Guideline S6 (R1) - Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/731268/1998. 2011.
8. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL 23–IL 17 Immune Axis: from Mechanisms to Therapeutic Testing. Nature Reviews Immunology. 2014;14:585-600.
9. Lee JI, Zhang L, Men AY, et al. CYP-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Clinical Findings, Proposed Mechanisms and Regulatory Implications. Clin Pharmacokinetic 2010;49(5):295-310.
10. FDA. Guidance for Industry. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling Recommendations. 2012.

2.6.5 薬物動態試験概要表

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 1
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験－単回投与後の吸収 4
2.6.5.4 薬物動態試験－反復投与後の吸収 5
2.6.5.4 薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き） 6
2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布 7
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿たんぱく結合 7
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 7
2.6.5.8 その他の分布試験 7
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における試験 8
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における試験 8
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 8
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 8
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 9
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 9
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 9
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 9

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Risankizumab

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number (CTD Section No.)
Absorption	Cynomolgus monkey	i.v., s.c. (single dose)	[redacted] Ridgefield, CT	R&D/16/1476 (4.2.2.2-1)
	Cynomolgus monkey	i.v., s.c. (multiple dose)	[redacted] UK	R&D/16/1429* (4.2.3.2-1)
	Cynomolgus monkey	s.c. (multiple dose)	[redacted] UK	R&D/16/1444* (4.2.3.2-2)
	Cynomolgus monkey, male	s.c. (multiple dose)	[redacted] Ridgefield, CT	R&D/16/1448* (4.2.3.2-3)
	Cynomolgus monkey	s.c. (multiple dose)	[redacted] Ridgefield, CT	R&D/17/0191* (4.2.3.5.3-1)
	Human	i.v., s.c. (single dose)	[redacted] Ridgefield, CT	1311.1 (5.3.3.2-1)
Distribution	not applicable			
Metabolism	not applicable			
Excretion	not applicable			
Pharmacokinetic Drug Interactions	not applicable			
Other	not applicable			

* study contains GLP statement

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test Article: Risankizumab

Matrix	Analyte	Species	Detection	Validation Range	LLOQ	Stability	Study No. (CTD Section No.)
Serum	[redacted]	Cynomolgus monkey	ELISA	30 to 625 ng/mL	30 ng/mL	181 d (-80°C)	R&D/16/1483 (4.2.2.1-1)
Serum	[redacted]	Cynomolgus monkey	ELISA	30 to 625 ng/mL	30 ng/mL	274 d (-20°C) 1714 d (-70°C)	R&D/16/1477 (4.2.2.1-2) R&D/17/0827 (4.2.2.1-3)
Serum	anti-[redacted]	Cynomolgus monkey	ECL	NA	NA	165 d (-80°C)	R&D/16/1484 (4.2.2.1-4)
Serum	anti-[redacted]	Cynomolgus monkey	ECL	NA	NA	365 d (-70°C)	R&D/16/1481 (4.2.2.1-5)

LLOQ (lower limit of quantitation)
ECL (electrochemiluminescence)
NA – not applicable

2.6.5.3 薬物動態試験－単回投与後の吸収

Test Article: Risankizumab

Species	Cynomolgus Monkey		Human	
Gender (M/F)	F	F	M/F	M/F
Number of Animals/Subjects	3	3	3	6
Feeding Condition	not defined		without regard to food	
Vehicle/Formulation	(a)/solution	(a)/solution	(b)/solution	(b)/solution
Dosing Route	IV infusion (10 min)	SC	IV infusion (50 min)	SC
Dose (mg/kg)	1.0	1.5	1.0	1.0
Sample	serum	serum	plasma	plasma
Analyte	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Assay	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
PK Parameters			(c)	(c)
$t_{1/2}$ (h)	173 (12.9)	184 (24.4)	665 (11.7)	665 (13.6)
MRT (h)	169 (23.4)	262 (42.7)	840 (14.4)	958 (17.6)
V_{ss} (mL/kg)	40.7 (2.79)	----	22.0 (169) [c]	15.0 (33.8) [c]
C_{max} (µg/mL)	61.4 (8.24)	16.1 (1.31)	12.3 (163)	5.73 (18.5)
T_{max} (h)	2 (0.5-2)	48 (48–72)	1 (1-4)	120 (48-240)
CL (mL/h/kg)	0.243 (0.024)	---	22.9 (142)[c]	15.6 (44.5)[c]
$AUC_{0-\infty}$ (µg•h/mL)	4140 (410)	4460 (1110)	4008 (150)	5256 (29.4)
F (%)	--	71.8 (17.8)	--	130.8
Study No. (CTD Section No.)	R&D/16/1476 (4.2.2.2-1)		1311.1 (5.3.3.2-1) Table 11.2.2.1:1	1311.1 (5.3.3.2-1) Table 11.2.2.2:1

Additional Information: monkey data provided as Mean (SD; n=3); T_{max} is summarized as median (range)

a. 10.2 mg/mL test article in 24.3 mmol/L disodium succinate hexahydrate, 0.7 mmol/L succinic acid, 125 mmol/L sodium chloride, 0.2 g/L polysorbate 20, pH 6.5 diluted with formulation vehicle (same composition as test article vehicle) to concentrations of 1.0 mg/mL for IV dosing and to 1.5 mg/mL for SC administration.

b. Injection solution of 4.4 mmol/L succinate buffer, pH 6.2, 225 nmol/L sorbitol and 0.02% polysorbate 20; infusion solution of 25 mmol/L succinate buffer, pH 6.5 containing 125 mmol/L NaCl and 0.02% Tween 80.

c. human pharmacokinetic parameters provided as the Geometric Mean (gCV%), with the following units: V_z or V_z/F (L); CL or CL/F (mL/h);

2.6.5.4 薬物動態試験－反復投与後の吸収

Test Article: Risankizumab

Study No. (CTD Section No.): R&D/16/1429 (4.2.3.2-1)

	Risankizumab Dose (mg/kg/week)			
	5 IV	20 IV	50 IV	20 SC
Toxicokinetic Parameter	Week 1			
Number animals/group	6	6	10	6
C_{max} (µg/mL)	100 (20.2)	552 (97.0)	1156 (236)	142 (43.5)
C_{max}/D (µg/mL per mg/kg)	20.1 (4.03)	27.6 (4.85)	23.1 (4.71)	7.12 (2.17)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (mg•h/mL)	7.68 (1.61)	36.5 (3.59)	72.3 (18.4)	16.6 (3.52)
$AUC_{0\text{-}168h}$/D (mg•h/mL per mg/kg)	1.54 (0.323)	1.82 (0.179)	1.45 (0.367)	0.828 (0.176)
T_{max} (h)	2.7 (4.1)	1.4 (3.2)	0.87 (2.5)	56 (12)
	Week 4			
Number animals/group	6	6	10	6
C_{max} (µg/mL)	119 (45.8)	705 (119)	1607 (472)	220 (41.9)
C_{max}/D (µg/mL per mg/kg)	23.7 (9.16)	35.2 (5.94)	32.1 (9.44)	11.0 (2.09)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (mg•h/mL)	10.2 (3.09)	58.4 (11.7)	92.0 (26.2)	26.6 (5.02)
$AUC_{0\text{-}168h}$/D (mg•h/mL per mg/kg)	2.03 (0.619)	2.92 (0.584)	1.84 (0.523)	1.33 (0.251)
T_{max} (h)	4.1 (9.8)	0.083 (0.0)	3.3 (7.7)	48 (30)

Additional Information: data provided as Mean (SD). Cynomolgus monkeys (3-5/sex/group) received intravenous (IV) or subcutaneous (SC) doses once weekly for 4 weeks. The test item was provided as a solution in 25 mmol/L succinate, pH 6.5, 125 mmol/L NaCl, 0.02% Tween 20 at concentrations appropriate for a 5 (IV) or 2 (SC) mL/kg dose volume. Samples for serum concentration analysis were obtained from each animal for 168 h after dosing in Week 1 and Week 4. Serum concentrations of the test article were determined by ELISA.

2.6.5.4 薬物動態試験－反復投与後の吸収（続き）

Test Article: Risankizumab

Study No. (CTD Section No.): R&D/16/1444 (4.2.3.2-2)

	Risankizumab Dose (mg/kg/week)		
	5 SC	20 SC	50 SC
Toxicokinetic Parameter	Week 1 (Day 1)		
Number animals/group	8	8	12
C_{max} (µg/mL)	43.4 (6.63)	172 (20.4)	457 (52.9)
C_{max}/D (µg/mL per mg/kg)	8.69 (1.33)	8.60 (1.02)	9.14 (1.06)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (mg•h/mL)	5.69 (0.889)	21.3 (3.14)	55.2 (6.70)
$AUC_{0\text{-}168h}$/D (mg•h/mL per mg/kg)	1.14 (0.178)	1.07 (0.157)	1.10 (0.134)
T_{max} (h)	72 (18)	63 (31)	46 (16)
	Week 4 (Day 22)		
Number animals/group	8	8	12
C_{max} (µg/mL)	85.7 (16.9)	296 (70.0)	658 (154)
C_{max}/D (µg/mL per mg/kg)	17.1 (3.38)	14.8 (3.50)	13.2 (3.08)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (mg•h/mL)	12.3 (2.44)	39.6 (11.4)	86.1 (21.7)
$AUC_{0\text{-}168h}$/D (mg•h/mL per mg/kg)	2.46 (0.487)	1.98 (0.572)	1.72 (0.435)
T_{max} (h)	42 (17)	48 (18)	40 (12)
	Week 26 (Day 176)		
Number animals/group	8	8	12
C_{max} (µg/mL)	88.2 (32.9)	270 (71.0)	677 (161)
C_{max}/D (µg/mL per mg/kg)	17.6 (6.59)	13.5 (3.55)	13.5 (3.22)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (mg•h/mL)	12.3 (3.98)	37.4 (12.3)	86.2 (23.3)
$AUC_{0\text{-}168h}$/D (mg•h/mL per mg/kg)	2.45 (0.797)	1.87 (0.616)	1.72 (0.465)
T_{max} (h)	57 (22)	42 (17)	36 (16)

Additional Information: data provided as Mean (SD). Cynomolgus monkeys (4-6/sex/group) received subcutaneous (SC) doses once weekly for 26 weeks (27 total doses). The test item was provided as a solution in 4.4 mmol/L succinate, 275 mmol/L sorbitol, 0.02 mg/mL Tween 20, pH 5.5-6.1 at concentrations appropriate for a 1 mL/kg dose volume in all treatment groups. Samples for serum concentration analysis were obtained from each animal for 168 h after dosing in Week 1, Week 4 and Week 26. Serum concentrations of the test article were determined by ELISA.

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

Test Article: Risankizumab

試験は実施されていない。

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿たんぱく結合及び全血中分布

Test Article: Risankizumab

試験は実施されていない。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

Test Article: Risankizumab

妊娠中及び授乳中カニクイザルに皮下投与後のリサンキズマブの薬物動態を 2.6.7.14 項に示す。

2.6.5.8 その他の分布試験

Test Article: Risankizumab

試験は実施されていない。

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝試験

Test Article: Risankizumab

試験は実施されていない。

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝試験

Test Article: Risankizumab

試験は実施されていない。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

Test Article: Risankizumab

試験は実施されていない。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

Test Article: Risankizumab

試験は実施されていない。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

Test Article: Risankizumab

試験は実施されていない。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

Test Article: Risankizumab

試験は実施されていない。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

Test Article: Risankizumab

試験は実施されていない。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

Test Article: Risankizumab

試験は実施されていない。