ポートラーザ点滴静注液 800mg

2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1　まとめ 1
2.6.4.2　分析法 2
2.6.4.2.1　ネシツムマブの分析法 2
2.6.4.2.1.1　マウス血漿中ネシツムマブ濃度測定法 2
2.6.4.2.1.2　サル血清中ネシツムマブ濃度測定法 2
2.6.4.2.2　抗ネシツムマブ抗体の分析法 2
2.6.4.2.2.1　サル血清中抗ネシツムマブ抗体の分析法 2
2.6.4.3　吸収 3
2.6.4.3.1　マウスにおけるファーマコキネティクス 3
2.6.4.3.2　サルにおけるファーマコキネティクス 4
2.6.4.3.3　サルにおけるトキシコキネティクス 5
2.6.4.3.4　サルを用いた原薬 PK 比較試験 8
2.6.4.4　分布 9
2.6.4.5　代謝 9
2.6.4.6　排泄 9
2.6.4.7　薬物動態学的相互作用 9
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 10
2.6.4.10　図表 10
2.6.4.11　参考文献 10

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ネシツムマブ（LY3012211 又は IMC-11F8 とも表記）をマウス及びカニクイザルに投与した際のファーマコキネティクス（PK）を評価した。担癌ヌードマウスを用いた反復投与 PK 試験では血漿中ネシツムマブ濃度を測定し、抗腫瘍効果との関連性を評価した。また、サルにネシツムマブを単回及び反復投与した際のトキシコキネティクス（TK）を評価し、さらに、サルを用いた原薬 PK 比較試験も実施した。薬物動態試験の一覧を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1 ネシツムマブの非臨床薬物動態試験

評価項目	動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	報告書番号
ファーマコキネティクス（単回投与）	C57BL/6 マウス（雌）	静脈内、腹腔内、皮下	20	2089-03
ファーマコキネティクス（反復投与）	ヌードマウス（雌）	腹腔内	6, 20, 60	2201-03A
ファーマコキネティクス（単回投与）	カニクイザル	静脈内	20.5	SSR07006[a]
トキシコキネティクス（5 週間反復投与）	カニクイザル	静脈内	4, 12, 40	SSR04010-01[b]
トキシコキネティクス（26 週間反復投与）	カニクイザル	静脈内	6, 19, 60	[redacted]023.07
ファーマコキネティクス（原薬 PK 比較）	カニクイザル	静脈内	12	7573-110

略語：PK = ファーマコキネティクス
[a] ファーマコキネティクスに関する報告書（投与に関する報告書は [redacted]023.01）
[b] トキシコキネティクス及び免疫原性に関する報告書（毒性評価の報告書は CR0878）

反復投与毒性試験の毒性評価は Good Laboratory Practice（GLP）に準拠して実施したが、血清中濃度分析及び免疫原性評価は GLP には準拠せず、試験実施施設の標準手順書に従って実施した。得られた主な成績を以下に示す。

- ネシツムマブをマウスに単回静脈内又は腹腔内投与した際の半減期（$t_{1/2}$）は約 5 日であったことから、マウス腫瘍移植モデルを用いた試験での投与頻度は週 2 回とした。
- マウス及びサルにおけるネシツムマブの全身曝露量は、用量増加に伴って用量比を上回る増加を示した。
- ネシツムマブをサルに静脈内投与したところ、クリアランス及び $t_{1/2}$ は用量依存的にそれぞれ低下及び延長し、曝露量は用量比を上回って増加した。ネシツムマブのサルへの週 1 回 26 週間反復投与により蓄積が見られた。
- サルの定常状態におけるネシツムマブの分布容積は血液量にほぼ等しかった。
- ネシツムマブをサルに投与した際の TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。
- サルを用いた免疫原性評価では、循環血中に存在する高濃度のネシツムマブによる分析の妨害が見られたが、毒性試験においてネシツムマブが血清中に検出され、反復投与に応じた曝露量の減少は見られなかった。
- 異なる製造プロセス（プロセス B 及び C）で製造したネシツムマブをサルに投与した際の PK に明らかな差は認められなかった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 ネシツムマブの分析法

2.6.4.2.1.1 マウス血漿中ネシツムマブ濃度測定法

マウス血漿中のネシツムマブ濃度はヒト IgG を定量するサンドイッチ酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（バリデーション未実施）を用いて測定した。

2.6.4.2.1.2 サル血清中ネシツムマブ濃度測定法

報告書 VR0880 (4.2.2.1.1), VR1744 (4.2.2.1.2)

サル血清中ネシツムマブ濃度の測定には、単回投与 PK 試験（報告書 SSR07006）及び 5 週間反復投与毒性試験（報告書 SSR04010-01）では Biacore を、26 週間反復投与毒性試験（報告書 [redacted]023.07）及び原薬 PK 比較試験（報告書 7573-110）では ELISA をそれぞれ用いた。5 週間反復投与毒性試験での TK 評価に用いた、Biacore（報告書 VR0880）及び ELISA（報告書 VR1744）はイーライリリー・アンド・カンパニーで開発され、バリデーションされた。これらの分析法の定量範囲、精度及び真度を表 2.6.4-2 に示す。

表 2.6.4-2 サル血清中ネシツムマブ濃度の分析法バリデーション

報告書番号 発効日	適応試験の 報告書番号	定量範囲 (ng/mL)	測定間精度 (変動係数%)	測定間真度 (回収率%)	安定性データ
VR0880 (Biacore) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	SSR04010-01	18500～148100[a]	1.73～11.2	90.5～102	評価せず
VR1744[b] (ELISA) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]023.07 7573-110	1000～20000[c]	4.6～7.0[d] 3.5～10.2[e]	81.7～119[d] 95.1～114[e]	凍結/融解 5 回 2～8°C 8 日間 −70°C 8 ヵ月間

略号：ELISA = 酵素結合免疫吸着測定法。
[a] 最小希釈倍率（1：100）での定量範囲は 185 ng/mL～1481 ng/mL
[b] 分析法 VR1744 はマニュアル分析法（NCL-EL-0004）あるいは自動分析法（NCL-BM-0003）を用いた。
[c] 最小希釈倍率（1：200）での定量範囲は 5 ng/mL～100 ng/mL
[d] 自動分析法での値
[e] マニュアル分析法での値

2.6.4.2.2 抗ネシツムマブ抗体の分析法

2.6.4.2.2.1 サル血清中抗ネシツムマブ抗体の分析法

報告書 VR1864 (4.2.2.1.3)

5 週間反復投与毒性試験（報告書 SSR04010-01）での血清中抗ネシツムマブ抗体濃度の測定には、バリデーションされた Double Antigen Radiometry 法を用いた。ネシツムマブを固相化したビーズに血清試料又は陽性対照（ヤギ抗ヒト Ig 抗体を添加した血清試料）を反応させ、洗浄後、^{125}I-ネシツムマブを添加し、ビーズに捕捉された抗ネシツムマブ抗体と結合させることにより抗ネシツムマブ抗体を検出した。^{125}I-ネシツムマブの比活性から抗ネシツムマブ抗体の濃度（ng/mL）を算出した。投与前値が 11 ng/mL（各個体の投与前値から算出した正常範囲上限）を超えた個体は評価不能とみなした。投与前及び投与後 1 時点以上で評価可能な試料が得られ、投与後の抗体濃度が 11 ng/mL を超え、かつ投与前値の 2 倍以上であった場合、抗体産生陽性と判

定した。本分析法に関しては、drug tolerance（抗ネシツムマブ抗体の検出に干渉しない試料中ネシツムマブの許容濃度）は検討しなかった。

26 週間反復投与毒性試験（報告書 [redacted]023.07）及び原薬 PK 比較試験（報告書 7573-110）での血清中抗ネシツムマブ抗体濃度の測定には、バリデーションされた Electrochemiluminescence（ECL）法（報告書 VR1864）を用いた。マイクロプレートにルテニウム標識ネシツムマブ及びビオチン標識ネシツムマブを添加後、陽性対照（ヤギ抗ネシツムマブ抗体を添加したサル血清）、陰性対照（サル血清）又は血清試料を添加し、室温で 90 分間インキュベートした。その後、プレート内容物をストレプトアビジン固相化 ECL プレートに移した。抗ネシツムマブ抗体が存在すると、ルテニウム標識ネシツムマブ及びビオチン標識ネシツムマブが抗ネシツムマブ抗体に結合して複合体を形成し、その複合体がストレプトアビジンに捕捉される。ルテニウムを電流で励起することにより ECL シグナルを惹起させ、抗ネシツムマブ抗体濃度を定量した。シグナル/ベースラインノイズ比（S/N 比）を 2 と設定した場合の検出感度は 7.8 ng/mL であった。

抗ネシツムマブ抗体検出の判定基準は、試験毎に各個体の投与前値から求めた S/N 比を元に設定した。26 週間反復投与毒性試験における抗体検出の判定基準は S/N 比 1.11 であった。また、250 ng/mL 以上の抗ネシツムマブ抗体の検出において、試料中ネシツムマブの許容濃度は 20 µg/mL 以下であった。以上のことから、S/N 比が 1.11 以下で、ネシツムマブ濃度が 20 µg/mL 未満の試料は陰性と判定した。S/N 比が 1.11 以下であったが、ネシツムマブ濃度が 20 µg/mL 以上であった試料は陰性*（抗ネシツムマブ抗体が検出されなかったが、試料中のネシツムマブが抗ネシツムマブ抗体の検出を阻害した可能性がある）と判定した。S/N 比が 1.11 を超えた試料は、シグナルの特異性を確認するために過剰量の非標識ネシツムマブの存在下でアッセイを施行し、ECL シグナルの低下が確認された場合に陽性と最終判定した。原薬 PK 比較試験における抗体検出の判定基準は S/N 比 0.258 で、試料中ネシツムマブの許容濃度は 10 µg/mL 以下であった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 マウスにおけるファーマコキネティクス

報告書 2089-03 (4.2.2.2.1), 2201-03A (4.2.1.1.12)

雌 C57BL/6 マウスにネシツムマブを 20 mg/kg の用量で単回静脈内、腹腔内又は皮下投与し、PK を評価した（報告書 2089-03）。投与 0.08、1、3、6、24 及び 48 時間後並びに 7 及び 14 日後に各群 2 例のマウスから血液試料を採取し、血漿中ネシツムマブ濃度を測定した。その結果、静脈内、腹腔内いずれの投与時にも $t_{1/2}$ は 4.8 日（115 時間）であったことから、マウス腫瘍移植モデルを用いた試験での投与頻度は週 2 回とした（図 2.6.4-1）。皮下投与時の $t_{1/2}$ は 7.3 日（175 時間）であった。

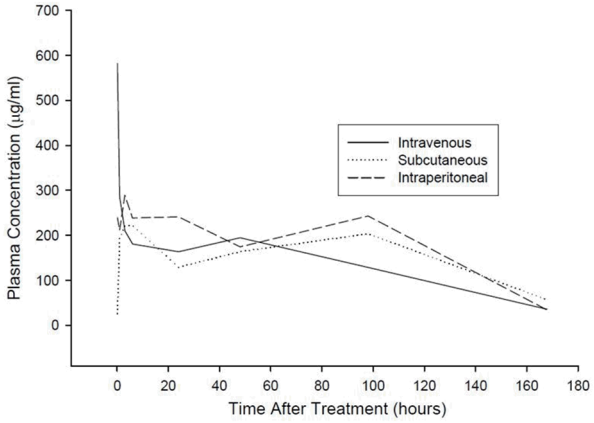


図 2.6.4-1　マウスにネシツムマブを 20 mg/kg の用量で投与した際の血漿中濃度推移

膵臓癌細胞株（BxPC-3）を異種移植した雌ヌードマウスにネシツムマブを投与した際の PK を評価した（報告書 2201-03A）。マウスに BxPC-3 細胞を皮下注射して腫瘍を形成させた後、生理食塩液、6、20 及び 60 mg/kg のネシツムマブを週 2 回、合計 10 回腹腔内投与した。ネシツムマブを投与したマウスには、初回負荷用量としてそれぞれ 16.6、55 及び 166.2 mg/kg を投与した。最終投与の 0、3、24、72、168 及び 336 時間後に血液試料を採取し、血漿中ネシツムマブ濃度を測定した。その結果、20 及び 60 mg/kg 群で BxPC-3 の増殖が顕著に抑制された。6 mg/kg 群での効果はより低かったが、50%を超える腫瘍増殖抑制が見られ、同群の最高血清中濃度（C_{max}）及び最小血清中濃度（C_{min}）はそれぞれ 115 及び 40 µg/mL であった。以上のデータから、臨床で抗腫瘍効果を得るために必要な最低目標血漿中濃度は 40 µg/mL と推定された。

2.6.4.3.2　サルにおけるファーマコキネティクス

報告書 SSR07006 (4.2.2.2.2)

雌サルにネシツムマブを 20.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、PK を評価した（報告書 SSR07006）。ネシツムマブは持続注入ポンプを用いて静脈内に緩慢に投与した。投与前（0 時間）、投与直後並びに投与 0.25、0.5、1、2、6、12、24、48、72、96、120、144、168、336、672 及び 1008 時間後にサル 3 例から血液試料を採取し、血清中ネシツムマブ濃度を測定した。その結果、血清中濃度は投与約 0.7 時間後に最高値（C_{max}：約 1200 µg/mL）に達した（表 2.6.4-3）。その後、血清中濃度は徐々に低下し、終末相 $t_{1/2}$ は 116 時間（約 5 日）であった。試料採取期間全体を通して、血清中ネシツムマブ濃度は検出可能であった。

表 2.6.4-3　サルにネシツムマブを 20.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与した際の PK パラメータ

	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
平均値	0.722	1216	116	115694	115942	0.179	32.8
標準偏差	0.411	387	13.0	14101	14241	0.022	1.9

略号：$AUC_{0\text{-last}}$ = 投与後 0 時間から最終濃度測定時点までの血清中濃度–時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}\infty}$ = 投与後 0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度–時間曲線下面積、CL = クリアランス、C_{max} = 最高血清中濃度、T_{max} = 最高血清中濃度到達時間、$t_{1/2}$ = 終末相半減期、V_{ss} = 定常状態における分布容積。
雌サル 3 例の値

2.6.4.3.3　サルにおけるトキシコキネティクス

報告書 SSR04010-01 (4.2.2.2.5), [redacted]023.07 (4.2.3.2.2)

雌雄サルを用いた 5 週間反復投与毒性試験において、ネシツムマブを 4、12 及び 40 mg/kg の用量で単回又は反復静脈内投与した際の TK を評価した（報告書 SSR04010-01）。初回投与前（0 時間）、投与直後並びに投与 0.5、1、2、6、12、24、48、72、96、120、144 及び 336 時間後に血液試料を採取し、血清中ネシツムマブ濃度を測定した。試験 15、22 及び 29 日目にもネシツムマブを投与し、これらの試験日の投与前、投与直後及び投与 24 時間後に血液試料を採取した。

その結果、TK パラメータに性差は見られなかった。そのため、データは雌雄の平均値で示した（図 2.6.4-2、表 2.6.4-4）。検討した用量範囲で全身曝露量［投与後 0 時間から最終濃度測定時点までの血清中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）及び C_{max}］は用量比を上回る増加を示した。用量増加に伴ってクリアランスが 1.64 から 0.34 mL/hr/kg に低下し、$t_{1/2}$ は 40.1 から 118 時間に延長した。C_{max} に基づくと、検討した用量範囲で 1.3～1.7 倍の蓄積が認められた。

試験 1 日目及び 29 日目の投与前、剖検前及び回復性評価の最終日に血清試料を採取し、抗ネシツムマブ抗体の分析を行った。その結果、採取した試料の多くでネシツムマブ濃度が測定可能であったが、本分析法では drug tolerance（抗ネシツムマブ抗体の検出に干渉しない試料中ネシツムマブの許容濃度）を検討しなかったことから、免疫原性を正確に評価することができなかった。しかしながら、個々の動物の血清中濃度–時間推移に反復投与に伴う顕著な変化は認められず、抗ネシツムマブ抗体によるネシツムマブの曝露量への大きな影響は示唆されなかった。

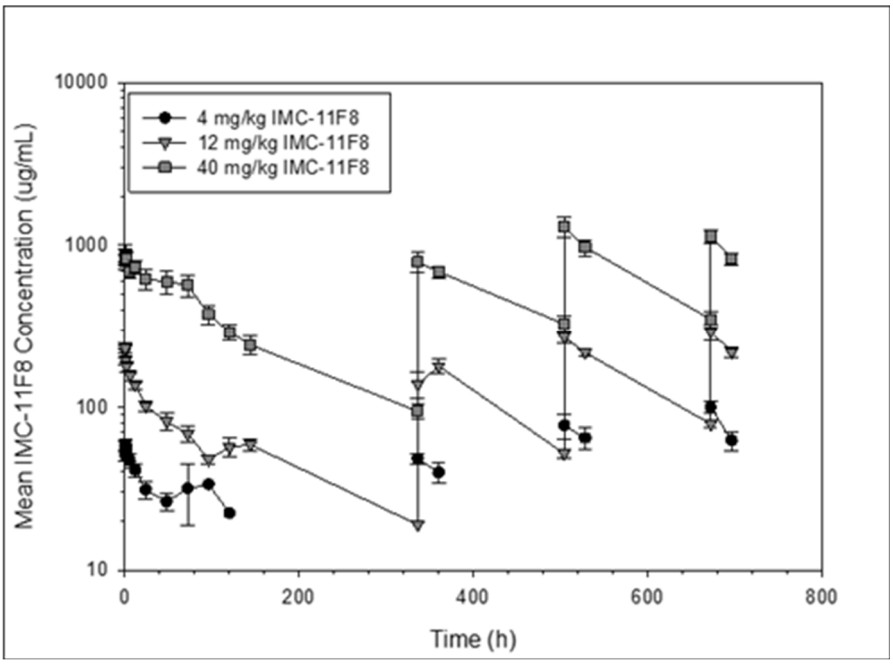


図 2.6.4-2　試験 1、15、22 及び 29 日目にネシツムマブ（IMC-11F8）を 4、12 及び 40 mg/kg の用量でサルに静脈内投与した際の血清中ネシツムマブ濃度推移（雌雄平均値±標準誤差）

表 2.6.4-4　サルにネシツムマブを 4、12 及び 40 mg/kg の用量で単回静脈内投与した際のトキシコキネティクスパラメータ（雌雄平均値±標準誤差）

パラメータ	用量（mg/kg）		
	4	12	40
性別	雄+雌	雄+雌	雄+雌
C_{max} (μg/mL)	67 ± 6	242 ± 21	1093 ± 68
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	1751 ± 460	11753 ± 1539	103552 ± 6451
T_{max}[a] (hr)	0.03	0.03	0.05
$t_{1/2}$ (hr)	40.1 ± 7.5	82.2 ± 8.5	118 ± 9.4
CL (mL/hr/kg)	1.64 ± 0.22	0.73 ± 0.07	0.34 ± 0.02
V_z (mL/kg)	80.2 ± 5.9	81.7 ± 5.8	57.9 ± 5.9

略号：$AUC_{0\text{-}last}$ = 投与後 0 時間から最終濃度測定時点までの血清中濃度–時間曲線下面積、CL = クリアランス、C_{max} = 最高血清中濃度、T_{max} = 最高血清中濃度到達時間、$t_{1/2}$ = 終末相半減期、V_z = 分布容積。

[a]　中央値

1 群当たり雄 6 例及び雌 3 例

雌雄サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験において、ネシツムマブを 6、19 及び 60 mg/kg の用量で週 1 回反復静脈内投与し、初回投与後及び反復投与後の TK を評価した（報告書 [redacted]023.07）。初回及び 26 回目の投与前（0 時間）、投与直後並びに投与 1、3、6、12、24、72、120 及び 168 時間後に血液試料を採取し、血清中ネシツムマブ濃度を測定した。また、試験 5、9、14、18 及び 22 回目の投与前及び投与直後にも血液試料を採取した。

26 回目投与後の血清中ネシツムマブ濃度–時間推移を図 2.6.4-3 に示す。TK パラメータに一貫した性差は見られなかったことから、データは雌雄の平均値で示した。1 回目及び 26 回目投与の

いずれについても、検討した用量範囲においてネシツムマブの曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max}）は用量増加に伴って増加し、用量比を上回る増加傾向が見られた（表 2.6.4-5）。初回投与後のネシツムマブの $t_{1/2}$ は、用量増加に伴って 87.9 時間から 263 時間に延長した。同様に、用量増加に伴って、クリアランスも 0.58 mL/hr/kg から 0.264 mL/hr/kg へと低下した。26 回目投与後の $t_{1/2}$ は 1 回目投与後に比べて延長し、クリアランスは 1 回目投与に比べて低下したことから、ネシツムマブの消失が飽和した可能性が示唆された。また、血清中濃度のピーク/トラフ比からも、試験期間を通してネシツムマブが蓄積する（1.1～1.7 倍）ことが示唆された。サルの定常状態における分布容積は血液量にほぼ等しかったこと（Davies and Morris 1993）から、ネシツムマブは主に循環血液中に分布すると考えられた。

試験 1、29 及び 176 日目の投与前、並びに回復性評価動物については 238 日目にも血液試料を採取し、抗ネシツムマブ抗体の分析を行った。本試験における drug tolerance（抗ネシツムマブ抗体の検出に干渉しない血清中ネシツムマブの許容濃度）は 20 μg/mL と設定されたが、血清試料の多くがこれを超える濃度を示したことから、免疫原性を正確に評価することはできなかった。このようにネシツムマブの存在によって免疫原性評価に妨害が生じたが、個々の動物の血清中濃度−時間推移に反復投与に伴う顕著な変化は認められず、抗ネシツムマブ抗体によるネシツムマブの曝露量への大きな影響は示唆されなかった。

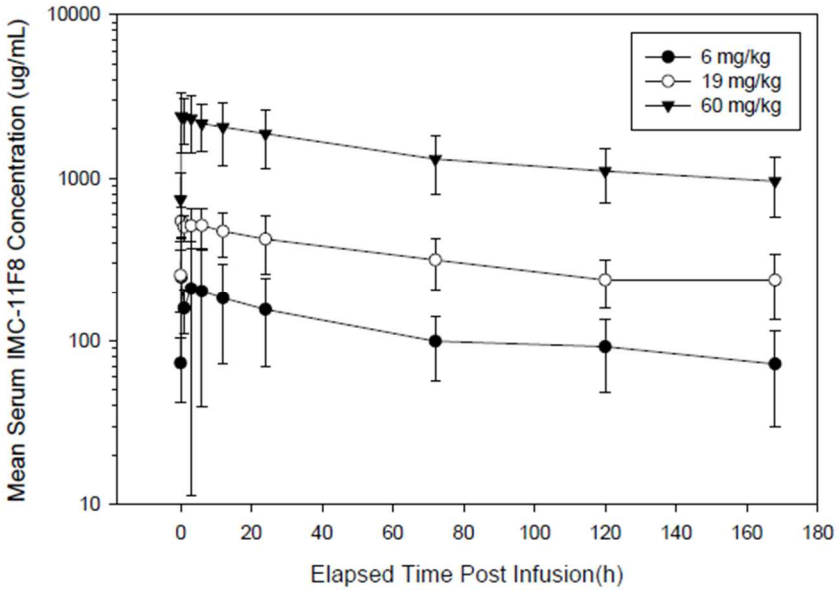


図 2.6.4-3　サルにネシツムマブ（IMC-11F8）を 6、19 及び 60 mg/kg の用量で週 1 回 26 週間反復静脈内投与後の血清中ネシツムマブ濃度推移（雌雄平均値±標準偏差）

表 2.6.4-5　サルにネシツムマブを 6、19 又は 60 mg/kg の用量で単回あるいは 26 週間反復静脈内投与した際のトキシコキネティクスパラメータ（雌雄平均値±標準偏差）

パラメータ	用量（mg/kg）		
	6	19	60
性別	雄＋雌	雄＋雌	雄＋雌
1 回目投与			
例数	雄 5 雌 6	雄 5 雌 5	雄 6 雌 6
C_{max} (μg/mL)	156 ± 43.2	585 ± 72.5	1979 ± 830
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	7641 ± 2564	35794 ± 3097	142440 ± 60393
T_{max} (hr)	2.2 ± 3.72	1.58 ± 1.89	3.02 ± 6.72
$t_{1/2}$ (hr)	87.9 ± 28.6	139 ± 82.3	263 ± 495
CL (mL/hr/kg)	0.58 ± 0.201	0.328 ± 0.082	0.264 ± 0.12
V_{ss} (mL/kg)	65.4 ± 12.7	57.2 ± 14.3	56.2 ± 28.4
26 回目投与			
例数	雄 5 雌 5	雄 5 雌 5	雄 6 雌 5
C_{max} (μg/mL)	267 ± 178	626 ± 119	2826 ± 831
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	19020 ± 7569	53859 ± 15833	233431 ± 81208
T_{max} (hr)	3.6 ± 7.41	2.58 ± 2.60	2.27 ± 3.68
$t_{1/2}$ (hr)	179 ± 204	145 ± 63.0	222 ± 146
CL (mL/hr/kg)	0.236 ± 0.155	0.217 ± 0.11	0.137 ± 0.064
V_{ss} (mL/kg)	38.1 ± 14.0	40.2 ± 9.12	36.3 ± 16.0

略号：$AUC_{0\text{-}last}$ = 投与後 0 時間から最終濃度測定可能時点までの血清中濃度−時間曲線下面積、CL = クリアランス、C_{max} = 最高血清中濃度、T_{max} = 最高血清中濃度到達時間、$t_{1/2}$ = 終末相半減期、V_{ss} = 定常状態における分布容積。

2.6.4.3.4　サルを用いた原薬 PK 比較試験

報告書 7573-110 (4.2.2.2.4)

異なる製造プロセス（プロセス B 及び C）で製造したネシツムマブを雌雄サルに単回投与した際の PK を比較した（報告書 7573-110）。ネシツムマブを 12 mg/kg の用量で静脈内単回投与し、投与前、投与 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72 及び 96 時間後に血液試料を採取し、血清中ネシツムマブ濃度を測定した。試験 7、14 及び 21 日目にも、ほぼ同じ時刻に血液試料を採取した。

その結果、プロセス B あるいは C で製造したネシツムマブの PK パラメータに明らかな差は認められず、性差も見られなかった（表 2.6.4-6）。

免疫原性評価のため、試験 22 及び 29 日目にネシツムマブを 12 mg/kg で追加投与し、試験 1 及び 29 日目の投与前、並びに 38 日目に採取した血液試料中の抗ネシツムマブ抗体を分析した。本試験における drug tolerance（抗ネシツムマブ抗体の検出に干渉しない血清中ネシツムマブの許容濃度）は 10 μg/mL であったが、血清試料の多くがこれを超える濃度を示したことから、免疫原性を正確に評価することはできなかった。

表 2.6.4-6　サルにネシツムマブを 12 mg/kg の用量で単回静脈内投与した際のファーマコキネティクスパラメータ

投与群	性別		C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	V_z (mL/kg)
プロセス B	雄	平均値	418	3.50	88.5	22613	0.532	56.8
		標準偏差	102	4.21	29.4	1400	0.032	5.6
		例数	10	10	6	5	5	5
	雌	平均値	387	2.43	88.0	25103	0.481	36.0
		標準偏差	48	2.37	45.4	2512	0.048	18.2
		例数	10	10	7	3	3	3
プロセス C	雄	平均値	389	2.30	73.5	22752	0.532	56.2
		標準偏差	142	3.08	9.8	2193	0.051	8.2
		例数	10	10	8	7	7	7
	雌	平均値	410	2.90	95.0	22416	0.537	46.9
		標準偏差	59	7.42	52.1	1403	0.034	7.4
		例数	10	10	8	4	4	4

略号： $AUC_{0-\infty}$ = 投与後 0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度–時間曲線下面積、CL = クリアランス、C_{max} = 最高血清中濃度、T_{max} = 最高血清中濃度到達時間、$t_{1/2}$ = 終末相半減期、V_z = 分布容積。

2.6.4.4　分布

ネシツムマブはモノクローナル抗体であり、その分布は主に血管系に限られると予想されたことから、組織分布試験は実施しなかった。この推測は、サルにおける分布容積が血液量（Davies and Morris 1993）にほぼ等しかったことから裏付けられた。

2.6.4.5　代謝

ネシツムマブはモノクローナル抗体であり、タンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えられること［日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S6(R1)］から、代謝に関する試験は実施しなかった。

2.6.4.6　排泄

ネシツムマブはモノクローナル抗体であり、タンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えられること［ICH S6(R1)］から、排泄に関する試験は実施しなかった。

2.6.4.7　薬物動態学的相互作用

薬物動態学的相互作用に関する試験は実施していない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

ネシツムマブの PK はマウス及びサルを用いた単回投与試験で、TK はサルを用いた 5 週間及び 26 週間反復投与毒性試験の一部としてそれぞれ評価した。

両動物種で得られた PK プロファイル（$t_{1/2}$、クリアランス及び分布容積）はモノクローナル抗体を投与した場合に予想されるものであった。マウスに静脈内及び腹腔内投与した際の $t_{1/2}$ は約 5 日で、マウス腫瘍移植モデルでネシツムマブの薬効を評価する際には週 2 回投与が適切と考えられた。マウス腫瘍移植モデルにおいて、ネシツムマブの血漿中トラフ濃度が 40 μg/mL を超えて維持されたとき 50%を超える腫瘍増殖抑制が見られたことから、これらのデータを基に臨床で抗腫瘍効果を得るために必要な最低目標血漿中濃度（40 μg/mL）が推定された。

マウス及びサルにおけるネシツムマブの全身曝露量は用量増加に伴って増加した。ネシツムマブをサルに反復静脈内投与した際のクリアランス及び $t_{1/2}$ は用量依存的に変化し、曝露量は用量比を上回って増加した。サルにおける曝露量に一貫した性差は認められず、週 1 回 26 週間反復投与により蓄積（C_{max} で 1.1～1.7 倍）が見られた。サルでの定常状態におけるネシツムマブの分布容積は血液量にほぼ等しく、その分布は主に血管系に限られることが示唆された。

サルを用いた反復投与毒性試験の一部として実施した免疫原性評価では、循環血中に存在する高濃度のネシツムマブによって免疫原性評価に妨害が生じたが、毒性評価期間を通してサルがネシツムマブの曝露を受けたことが確認された。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

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

ポートラーザ点滴静注液 800mg

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary 1
2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview 1
2.6.5.2 Analytical Methods and Validation Reports (See the Pharmacokinetic Written Summary, Module 2.6.4) 2
2.6.5.3 Absorption after Single Dose Administration 3
2.6.5.3A Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose in Mice 3
2.6.5.3B Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose in Cynomolgus Monkeys 4
2.6.5.3C Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose in Cynomolgus Monkeys (PK Comparability) 5
2.6.5.4 Absorption after Repeated Doses (For additional studies, see the Toxicology Tabulated Summary, Module 2.6.7) 6
2.6.5.4A Pharmacokinetics: Absorption after Multiple Dose in Mice 6
2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution (Not Applicable) 7
2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding (Not Applicable) 7
2.6.5.7 Pharmacokinetics: Studies in Pregnant Animals or Nursing Animals (Not Applicable) 7
2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Studies (Not Applicable) 7
2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Not Applicable) 7
2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (Not Applicable) 7
2.6.5.11 Pharmacokinetics: Possible Metabolic Pathways (Not Applicable) 7
2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes (Not Applicable) 7
2.6.5.13 Pharmacokinetics: Excretion (Not Applicable) 7
2.6.5.14 Pharmacokinetics: Excretion into Bile (Not Applicable) 7
2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions (Not Applicable) 7
2.6.5.16 Pharmacokinetics: Other (Not Applicable) 7

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary

2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview

Type of Study	Doses Received (mg/kg)	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Absorption						
Single-dose PK	20	Mouse	iv, sc, ip	ImClone Systems, Inc.	2089-03	4.2.2.2.1
Single-dose PK	20.5	Monkey	iv	ImClone Systems, Inc. [redacted]	SSR07006 (PK) [redacted]023.01 (Live Phase)	4.2.2.2.2 4.2.2.2.3
Single-dose PK Comparability	12	Monkey	iv	[redacted]	7573-110	4.2.2.2.4
Multiple-dose PK	6, 20, 60	Mouse	ip	ImClone Systems, Inc.	2201-03A	4.2.1.1.12
Multiple-dose TK	4, 12, 40	Monkey	iv	ImClone Systems, Inc. [redacted]	SSR04010-01 (TK) CR0878 (Toxicology)	4.2.2.2.5 4.2.3.2.1
Multiple-dose TK	6, 19, 60	Monkey	iv	[redacted]	[redacted]023.07	4.2.3.2.2

Distribution – Not Applicable

Metabolism – Not Applicable

Excretion – Not Applicable

Pharmacokinetic Drug Interactions – Not Applicable

Other Studies – Not Applicable

Abbreviations: ip = intraperitoneal, iv = intravenous, PK = pharmacokinetics, sc = subcutaneous, TK = toxicokinetics.

2.6.5.2　Analytical Methods and Validation Reports (See the Pharmacokinetic Written Summary, Module 2.6.4)

2.6.5.3 Absorption after Single Dose Administration

2.6.5.3A Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose in Mice

Report Title: 11F8PK#1: Pharmacokinetics of the EGFR mAb 11F8 in Mice

Sample: Plasma
Analyte: Necitumumab
Species / Strain: Mouse / C57BL/6
Sex / Number of animals: F / 48 total
Feeding condition: Fed

Vehicle / Formulation: USP Saline
Route: Intravenous, Subcutaneous, Intraperitoneal
Dose: 20 mg/kg
Assay: ELISA

Report: 2089-03
Location in CTD: 4.2.2.2.1

Composite[a] PK parameters	Intravenous	Subcutaneous	Intraperitoneal
Number of animals: 2/time point/group[b]			
C_{max} (µg/mL)	582	222	289
$AUC_{0-\infty}$ (µg•hr/mL)	48127	66270	64744
T_{max} (hr)	0.0833	3-6	3
Bioavailability (%)	NA	138	135
$T_{1/2}$ (days)	4.8	7.3	4.8

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from 0 to infinity, C_{max} = maximum observed concentration, ELISA = enzyme linked immunosorbent assay, F = female, hr = hour, NA = not applicable, PK = pharmacokinetics, T_{max} = time to maximum observed concentration, $T_{1/2}$ = elimination half-life.

[a] Composite = Data from all of the animals were combined to generate a single concentration-time curve from which kinetics were determined.

[b] Time points = 0.083, 1, 3, 6, 24, 48,168, 336 hours.

2.6.5.3B　Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose in Cynomolgus Monkeys

Report Title: A Pilot Single Dose Intravenous Pharmacokinetic and Immunokinetic Study of IMC-C225 and C11F8 in Cynomolgus Monkeys

Sample: Serum
Analyte: Necitumumab
Species / Strain: Monkey / Cynomolgus
Sex / Number of animals: F/3 per compound / 6 total
Feeding condition: Fed

Vehicle / Formulation: Saline for injection
Route: Intravenous
Dose: 20.5 mg/kg for Necitumumab
Assay: Biacore

Report: SSR07006 (PK), [redacted].023.01 (Live Phase)
Location in CTD: 4.2.2.2.2, 4.2.2.2.3

Test Article	Necitumumab (IMC-C11F8)
Mean PK parameters	
C_{max} (µg/mL)	1216
(SD)	(387)
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg•hr/mL)	115694
(SD)	(14101)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg•hr/mL)	115942
(SD)	(14241)
T_{max} (hr)	0.722
(SD)	(0.411)
$T_{1/2}$ (hr)	116
(SD)	(13.0)
Vss (mL/kg)	32.8
(SD)	(1.9)
CL (mL/hr/kg)	0.179
(SD)	(0.022)
n	3

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the concentration-time curve from 0 to the last quantifiable time point, $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the concentration-time curve from 0 to infinity, CL = clearance, C_{max} = maximum observed concentration, F = female, hr = hour, n = number of animals, PK = pharmacokinetics, SD = standard deviation, T_{max} = time to maximum observed concentration, $T_{1/2}$ = elimination half-life, Vss = volume of distribution at steady state.

2.6.5.3C　Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose in Cynomolgus Monkeys (PK Comparability)

Report Title: A Multiple Dose Pharmacokinetic Study of IMC-11F8 Administered Intravenously to Cynomolgus Monkeys

Sample: Serum
Analyte: Necitumumab
Species / Strain: Monkey / Cynomolgus
Sex / Number of animals: M and F / 10/sex/group (total = 40)
Feeding condition: Fed
Vehicle / Formulation: Saline / Aqueous solution
Route: Intravenous
Dose: 12 mg/kg
Assay: ELISA (VR1744: 4.2.2.1.2)
Report: 7573-110
Location in CTD: 4.2.2.2.4

Mean PK parameters	Group 1 (Process B)[a]		Group 2 (Process C)[b]	
	Male	Female	Male	Female
C_{max} (µg/mL)	418	387	389	410
(SD)	(102)	(48)	(142)	(59)
n	10	10	10	10
$AUC_{0-\infty}$ (µg•hr/mL)	22613	25103	22752	22416
(SD)	(1400)	(2512)	(2193)	(1403)
n	5	3	7	4
T_{max} (hr)	3.50	2.43	2.30	2.90
(SD)	(4.21)	(2.37)	(3.08)	(7.42)
n	10	10	10	10
$T_{1/2}$ (hr)	88.5	88.0	73.5	95.0
(SD)	(29.4)	(45.4)	(9.8)	(52.1)
n	6	7	8	8
CL (mL/hr/kg)	0.532	0.481	0.532	0.537
(SD)	(0.032)	(0.048)	(0.051)	(0.034)
n	5	3	7	4
Vz (mL/kg)	56.8	36.0	56.2	46.9
(SD)	(5.6)	(18.2)	(8.2)	(7.4)
n	5	3	7	4

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from 0 to infinity, CL = clearance, C_{max} = maximum observed concentration, ELISA = enzyme linked immunosorbent assay, F = female, hr = hour, M = male, n = number of values in calculation, PK = pharmacokinetics, SD = standard deviation, T_{max} = time to maximum observed concentration, $T_{1/2}$ = elimination half-life, Vz = volume of distribution based on terminal phase.

[a] Group 1 (Process B) = Test Article 1: IMC-11F8, Lot No. [redacted].

[b] Group 2 (Process C) = Test Article 2: IMC-11F8, Lot No. [redacted].

2.6.5.4 Absorption after Repeated Doses (For additional studies, see the Toxicology Tabulated Summary, Module 2.6.7)

2.6.5.4A Pharmacokinetics: Absorption after Multiple Dose in Mice

Report Title: BxPC-3#4EC: PK/PD Study for IMC-11F8 Against BxPC-3 Xenografts

Sample: Plasma
Analyte: Necitumumab
Species / Strain: Mouse / nu/nu athymic
Sex / Number of animals: F / 48 total
Feeding condition: Fed

Vehicle / Formulation: USP Saline
Route: Intraperitoneal
Dose: 6, 20, 60 mg/kg dosed 2x/week for 10 doses [a]
Assay: ELISA

Report: 2201-03A
Location in CTD: 4.2.1.1.12

Steady State PK parameters	6 mg/kg	20 mg/kg	60 mg/kg
Number of animals: 1-2/time point/group [b]			
C_{max} (µg/mL)	115	510	1440
T_{max} (hr)	3	3	24
Trough Concentration (µg/mL)	40	100	465
$T_{1/2}$ (days)	4.5	4.4	3.1

Abbreviations: C_{max} = maximum observed concentration, ELISA = enzyme linked immunosorbent assay, F = female, hr = hour, PD = pharmacodynamics, PK = pharmacokinetics, T_{max} = time to maximum observed concentration; $T_{1/2}$ = elimination half-life.

[a] Mice were dosed Tuesday and Friday, first dose was a loading dose: 6-mg/kg group = 16.6 mg/kg loading dose, 20-mg/kg group = 55 mg/kg loading dose, 60-mg/kg group = 166.2 mg/kg loading dose.

[b] Time points = 0, 3, 24, 72, 168, 336 hours after the final (10^{th}) treatment.

2.6.5.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution (Not Applicable)

2.6.5.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding (Not Applicable)

2.6.5.7 Pharmacokinetics: Studies in Pregnant Animals or Nursing Animals (Not Applicable)

2.6.5.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Studies (Not Applicable)

2.6.5.9 Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo (Not Applicable)

2.6.5.10 Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro (Not Applicable)

2.6.5.11 Pharmacokinetics: Possible Metabolic Pathways (Not Applicable)

2.6.5.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes (Not Applicable)

2.6.5.13 Pharmacokinetics: Excretion (Not Applicable)

2.6.5.14 Pharmacokinetics: Excretion into Bile (Not Applicable)

2.6.5.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions (Not Applicable)

2.6.5.16 Pharmacokinetics: Other (Not Applicable)