目次

1. まとめ 4
2. 分析法 4
2.1 序論 4
2.2 ビメキズマブ定量に用いた薬物動態試験測定法－試験番号 2011-CDP4940-VAL-295 5
2.3 ビメキズマブ定量に用いた薬物動態試験測定法－試験番号 QBR115392QB02 及び [redacted]299825QB01 5
2.4 抗ビメキズマブ抗体測定法 6
2.5 抗ビメキズマブ抗体測定法－試験番号 [redacted]299727QB10 6
3. 吸収 6
4. 分布 6
5. 代謝 6
6. 排泄 7
7. 薬物動態学的薬物相互作用 7
8. その他の薬物動態試験 7
8.1 単回投与試験における薬物動態 7
8.1.1 ビメキズマブのカニクイザルにおける皮下及び静脈内単回投与薬物動態及び毒性試験（試験番号 NCD2259） 7
8.2 反復投与試験における薬物動態 9
8.2.1 ビメキズマブのカニクイザルにおける 8 週間静脈内又は皮下投与（週 1 回）試験及び 12 週間回復性試験（試験番号 NCD2260） 9
8.2.2 カニクイザルにおけるビメキズマブ単剤又はアダリムマブ併用 8 週間静脈内投与（週 1 回）試験及び 12 週間回復性試験（試験番号 NCD2384） 11
8.2.3 ビメキズマブのカニクイザルにおける 26 週間皮下投与（週 1 回）試験及び 21 週間回復性試験（試験番号 NCD2450） 12
8.2.4 ビメキズマブのカニクイザルにおける 6 ヵ月間の授乳及び生育期間を含む拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（試験番号 NCD2676） 14
9. 考察及び結論 17
10. 図表 18
11. 参考文献 18

表

表 1-1 ビメキズマブの非臨床薬物動態試験 4
表 2-1 薬物動態試験測定法 5
表 8-1 ビメキズマブを単回静脈内又は皮下投与した時の PK パラメータ ［幾何平均値（%CV）（n = 4）］ 8
表 8-2 ビメキズマブを週 1 回 8 週間投与した時の PK パラメータ［幾何平均値（%CV）］ 9
表 8-3 ビメキズマブを週 1 回 8 週間静脈内投与した時の PK パラメータ ［平均（標準偏差）］ 12
表 8-4 ビメキズマブを 26 週間皮下投与した時の平均（標準偏差）PK パラメータ 14
表 8-5 ビメキズマブをカニクイザル（母動物）妊娠期に皮下投与した時の PK パラメータ［平均値（標準偏差）］ 15

表 8-6　ビメキズマブをカニクイザルの妊娠期に皮下投与した時の 出産後の母動物及び出生児の血漿中濃度［平均値（標準偏差）］ 15
表 8-7　ビメキズマブをカニクイザル妊娠期に皮下投与した時の 出産後の母動物及び出生児における免疫原性試験 16

図

図 8-1　ビメキズマブをサルに単回静脈内投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度 （幾何平均値）の推移 8
図 8-2　ビメキズマブをサルに単回皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度 （幾何平均値）の推移 8
図 8-3　週 1 回 8 週間静脈内投与した時のサル（主試験群）血漿中ビメキズマブ濃度 （幾何平均値）の推移 10
図 8-4　週 1 回 8 週間皮下投与した時のサル（主試験群）血漿中ビメキズマブ濃度 （幾何平均値）の推移 10
図 8-5　週 1 回 8 週間皮下投与した時のサル（回復群）血漿中ビメキズマブ濃度 （幾何平均値）の推移 11
図 8-6　週 1 回 20 mg/kg を 8 週間静脈内投与した時のカニクイザル血漿中ビメキズマブ濃度［個別データ、及び幾何平均値（95%信頼区間）］の推移 12
図 8-7　週 1 回 50 mg/kg を 26 週間皮下投与した時のサル血漿中のビメキズマブ濃度 （個別データ）の推移 13
図 8-8　週 1 回 200 mg/kg を 26 週間皮下投与した時のサル血漿中ビメキズマブ濃度 （個別データ）の推移 13
図 8-9　1 週間に一回 20 又は 50 mg/kg を皮下投与した母動物の妊娠 20、83 又は 139 日における血漿中ビメキズマブ濃度（平均値±標準誤差）の推移 16
図 8-10　妊娠中に 20 又は 50 mg/kg を 1 週間に一回投与された母動物の次回投与前又は投与 72 時間後における血漿中ビメキズマブ濃度（平均値±標準誤差）の推移 17

略語及び名称一覧表

略語（名称）	内容	
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
AUC	area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP450	cytochrome P450	シトクロム P450
ECLA	electrochemiluminescence assay	電気化学発光法
GD	gestation day	妊娠日齢
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
iv	intravenous	静脈内
LD	lactation day	授乳（日）
MSD	Meso Scale Discovery	Meso Scale Discovery（社）
NCA	noncompartmental analysis	ノンコンパートメントモデル解析
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PND	postnatal day	出生後（日）
sc	subcutaneous	皮下
$T_{1/2}$	half-life	半減期
Th	helper T	ヘルパーT
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

1. まとめ

ビメキズマブ（UCB4940 又は CDP4940）は、ヘルパーT（Th）細胞及び他の白血球により産生される強力な炎症性サイトカインであるインターロイキン（IL）-17A 及び IL-17F の活性を阻害するようにデザインされたヒト化完全長免疫グロブリン G（IgG）モノクローナル抗体である。ビメキズマブは、ヒト及びサルの IL-17A 及び IL-17F のみに結合するため、非臨床薬物動態（PK）はカニクイザルで評価した。PK の評価を目的とした個別の試験は実施しなかったが、ビメキズマブの PK の包括的評価が可能な毒性試験（M2.6.6 項）から十分な PK 情報が得られている（表 1-1）。雌雄カニクイザルに単回及び反復（週 1 回投与で 26 週間まで）で、ビメキズマブを投与量 1～200 mg/kg の範囲で、静脈内及び皮下投与した。

ビメキズマブの PK 評価から得られた主要な結果を以下に示す。

- カニクイザルにおいて、ビメキズマブの PK はヒト化モノクローナル抗体の典型的な特徴を示し、双指数関数的薬物動態、緩徐なクリアランス（CL）（約 4～6 mL/day/kg）、長い終末相半減期（$T_{1/2}$）（約 10～14 日）を伴う。
- ビメキズマブの PK は、評価した投与量範囲でほぼ用量比例性を示した。
- 反復投与時のビメキズマブの蓄積は、週 1 回の投与間隔で投与を開始後、約 45～60 日で定常状態に達し、予想と一致した。
- PK における動物の個体間変動は全体的に小さく、ほとんどの PK パラメータで変動係数（%CV）が 30%未満であった。
- ビメキズマブの PK は、雌雄動物で類似していた。
- 静脈内及び皮下投与の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）比較に基づくビメキズマブ皮下投与時のバイオアベイラビリティは、全体的に良好で約 69～90%の範囲であった。
- ビメキズマブに対する抗体は体系的には測定されなかったが、測定された試験において抗ビメキズマブ抗体はビメキズマブの PK の評価又はビメキズマブ曝露全体に実質的な影響を及ぼさなかった。

表 1-1　ビメキズマブの非臨床薬物動態試験

	投与回数／投与間隔	投与量（mg/kg）／投与経路	GLP[a]	試験番号
単回投与	1 回	1／iv、10／iv、200／iv、10／sc、200／sc	適合	NCD2259
反復投与	8 回／週 1 回	20／iv、200／iv、50／sc、200／sc	適合	NCD2260
反復投与	8 回／週 1 回	2／iv、20／iv	適合	NCD2384
反復投与	26 回／週 1 回	50／sc、200／sc	適合	NCD2450
反復投与	20 回／週 1 回 [b]	20／sc、50／sc	適合	NCD2676

iv = 静脈内、sc = 皮下
a: Compliance with OECD Guidance on Good Laboratory Practice and Mutual Acceptance of Data.
b: Treatment from Gestation Day 20 to parturition: mean of 20 doses, range 16 to 21 doses.

2. 分析法

2.1 序論

ビメキズマブの非臨床開発をサポートするため、いくつかの PK 測定法が開発及びバリデートされた（表 2-1）。NCD2259、NCD2260、NCD2384、NCD2450 及び NCD2676 試験では、バリデートされた電気化学発光法（ECLA）を使用した。NCD2259 及び NCD2260 試験に用いた ECLA は、

UCB Celltech（英国）においてバリデートされ、定量下限値は 69.0 ng/mL であった。NCD2384 及び NCD2450 試験に用いた ECLA は、[redacted]（英国）においてバリデートされ、定量下限は 150 ng/mL であった。この測定法は、拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（NCD2676 試験）で用いるために[redacted]で再バリデートされた。

抗ビメキズマブ抗体評価は、NCD2384 試験及び NCD2676 試験においてブリッジング ECLA で実施した。

表 2-1　薬物動態試験測定法

	UCB Celltech（英国）	[redacted]（英国）	[redacted]（英国）
バリデーション報告書	2011-CDP4940-VAL-295	QBR115392QB02	[redacted]299825QB01
分析法	サンドイッチ ECLA	サンドイッチ ECLA	サンドイッチ ECLA
捕獲抗体	ビオチン標識遺伝子組換えヒト IL-17A	ビメキズマブに対するウサギ抗イディオタイプ抗体	ビメキズマブに対するウサギ抗イディオタイプ抗体
検出抗体	SULFO-TAG ヤギ抗ヒト κ 鎖抗体	SULFO-TAG ヒツジ抗ヒト IgG1 抗体	SULFO-TAG ヒツジ抗ヒト IgG1 抗体
PK 測定範囲	69.0～50,000 ng/mL	150～18,000 ng/mL	150～18,000 ng/mL
使用試験	NCD2259, NCD2260	NCD2384, NCD2450	NCD2676

ECLA = 電気化学発光法

2.2　ビメキズマブ定量に用いた薬物動態試験測定法－試験番号 2011-CDP4940-VAL-295

ヘパリンリチウム処理により分離したカニクイザル血漿中ビメキズマブ濃度は、サンドイッチリガンド結合法を使用して測定した。本測定法では、ビオチン標識遺伝子組換えヒト IL-17A を、ストレプトアビジンコートプレートに固定した。カニクイザル血漿中に存在するビメキズマブは、固定化したビオチン標識 IL-17A に結合し、結合したビメキズマブをルテニウム SULFO-TAG を結合したヤギ抗ヒト κ 鎖抗体を使用して検出した。Read buffer をプレートに添加し、生じる電気化学発光シグナルを Meso Scale Discovery（MSD）Sector Imager 6000 装置で測定した。シグナルは、試料中に存在するビメキズマブ量に比例した。本測定法は UCB Celltech（英国）でバリデートされた（定量範囲：69.0～50,000 ng/mL）。

2.3　ビメキズマブ定量に用いた薬物動態試験測定法－試験番号 QBR115392QB02 及び [redacted]299825QB01

ヘパリンリチウム処理により分離したカニクイザル血漿中ビメキズマブ濃度は、サンドイッチリガンド結合法を使用して測定した。本測定法では、ビメキズマブに対するウサギ抗イディオタイプ抗体をアッセイプレートに固定した。カニクイザル血漿中に存在するビメキズマブは、固定化した抗イディオタイプ抗体に結合し、結合したビメキズマブをルテニウム SULFO-TAG を結合したヒツジ抗ヒト IgG1 抗体を使用して検出した。Read buffer をプレートに添加し、生じる電気化学発光シグナルを MSD Sector Imager 6000 装置で測定した。シグナルは、試料中に存在するビメキズマブ量に比例した。測定法は[redacted]（英国）でバリデートされ（試験番号 QBR115392QB02）、150～18,000 ng/mL の定量範囲である。必要最低限の希釈は 100 倍であった。測定法は NCD2676 試験のサポートのために再バリデートされた（試験番号[redacted]299825QB01）。

2.4 抗ビメキズマブ抗体測定法

NCD2384 試験で用いたカニクイザル血漿中抗ビメキズマブ抗体の存在を、ブリッジング ECLA 形式に基づくリガンド結合アッセイを使用して検討した。試料は、ビオチン標識したビメキズマブ及び SULFO-TAG 標識したビメキズマブと一晩インキュベートした。抗ビメキズマブ抗体反応の特異性は、ビオチン標識アダリムマブ及び SULFO-TAG 標識ビメキズマブを使用して評価した。一晩インキュベートした後、試料混液をストレプトアビジンコートプレートに添加した。Read buffer をプレートに添加し、電気化学発光シグナルを MSD Sector Imager 6000 装置で測定した。電気化学発光（シグナル）は、抗体反応強度に比例した。この測定法については、個別のバリデーション報告書は作成しなかった。

2.5 抗ビメキズマブ抗体測定法－試験番号 [redacted] 299727QB10

新規ブリッジング ECLA は、拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（試験番号 NCD2676）をサポートするために、[redacted] で構築及びバリデートされた。抗薬物抗体（ADA）と薬物間で形成されたいずれの複合体をも解離させるため、ヘパリンリチウム処理血漿試料を 300 mmol/L 酢酸とインキュベートした。酸で解離した試料を、等濃度の SULFO-TAG 標識ビメキズマブ、ビオチン標識ビメキズマブ及び 5 倍希釈のトリスバッファー（1.5 mol/L）を含む Master Mix 溶液とインキュベートした。Master Mix 溶液中の試料を、ストレプトアビジンコートプレートに添加した。インキュベート後、Read buffer を添加し、MSD Sector S 600 を使用してプレートを測定した。発生したシグナルは、プレートに結合した複合体量に比例していた。測定での必要最低限の希釈は、20 倍であった。スクリーニング試験でスクリーニングカットポイントを越えたと報告された試料は確認試験で分析し、阻害率が確認カットポイント未満であった場合、「ADA 陽性」として報告した。

3. 吸収

ビメキズマブの吸収を評価する個別の試験は実施しなかった。吸収は、一般的 PK 評価の一部として、NCD2259、NCD2260、NCD2384 及び NCD2450 試験の静脈内及び皮下投与群で評価した。バイオアベイラビリティはいずれの試験においても算出しなかった。静脈内及び皮下投与の両方を含む試験（NCD2259 及び NCD2260）の皮下及び静脈内投与後の適切な AUC 値の比較に基づくと、バイオアベイラビリティは約 69～90%の範囲と考えられる。

4. 分布

ビメキズマブの組織内分布試験は実施しなかった。

5. 代謝

ビメキズマブの代謝試験は、ICH S6(R1)に従い実施しなかった。ビメキズマブのような抗体の異化は、一般的に細胞への非特異的取り込みに続くリソソーム分解を介していると考えられる（Brady and Webster, 2012; Lobo et al, 2004）。したがって、異化による産生物には薬理効果がないと考えられる。

6. 排泄

ビメキズマブの排泄試験は実施しなかった。ビメキズマブのようなモノクローナル抗体の排泄は、一般的に細胞への非特異的又は標的依存性の取り込みに続くリソソーム分解を介すると考えられ、肝臓又は腎臓からの未変化体ビメキズマブの排泄はほとんどないと考えられる（Brady and Webster, 2012; Lobo et al, 2004; Braeckman, 1997）。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

ビメキズマブの薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。アダリムマブとの併用でビメキズマブを投与した試験（NCD2384）において、アダリブマブとの併用でビメキズマブを投与した動物のビメキズマブの曝露量はビメキズマブを単独で投与した動物よりもわずかに低値であった。この結果の原因は不明であるが、ビメキズマブに対する抗体量がアダリブマブを併用投与した動物で高かったことから、その ADA がそれらの動物で観察された曝露量を低下させた可能性がある。モノクローナル抗体は、それ自体が薬物相互作用を引き起こすことは考えられない。一方、炎症状態において増加する特定のサイトカイン［例えば、IL-1β、IL-6、腫瘍壊死因子（TNF）α、及びインターフェロン］は、数種のシトクロム P450（CYP450）の生成及び活性に影響することが知られている（Morgan, 2009; Evers et al, 2013）。したがって、ビメキズマブの影響がもしあるならば、IL-17A 及び IL-17F の中和並びに炎症反応の低下により、薬物相互作用の原因のひとつである CYP450 の活性を正常なレベルにすることが期待される。セクキヌマブの乾癬患者における臨床試験結果では CYP3A4 活性に変化は見られず（Bruin et al, 2019）、イキセキズマブの単回投与及び反復投与により、CYP3A4、2C9、2D6、2C19 及び 1A2 の基質の代謝に変化は認められなかった（Jackson et al, 2019）。

8. その他の薬物動態試験

8.1 単回投与試験における薬物動態

8.1.1 ビメキズマブのカニクイザルにおける皮下及び静脈内単回投与薬物動態及び毒性試験（試験番号 NCD2259）

本試験の目的は、カニクイザルに単回皮下又は静脈内投与した時のビメキズマブの PK 及び潜在毒性を検討し、ヒトでのビメキズマブの使用をサポートするデータを提供することである。

6 群の動物（各群雌雄 2 例）にビメキズマブ 0、1、10 及び 200 mg/kg を単回静脈内投与、又は 10 及び 200 mg/kg を単回皮下投与した。血漿試料を設定した間隔で投与後 56 日まで採取し、ビメキズマブ濃度を分析した。抗ビメキズマブ抗体の分析は実施しなかった。PK パラメータはノンコンパートメントモデル解析（NCA）法を用いて算出した。

ビメキズマブは、長い終末相 $T_{1/2}$ 及び緩徐な CL を伴う、双数関数的薬物動態を示した（図 8-1、図 8-2、表 8-1）。PK パラメータの個体間変動は、概して小さかった（%CV が 30%未満）（ADA に起因する可能性がある迅速な平均 $T_{1/2}$ が見られた 200 mg/kg の静脈内投与の 1 例の動物を除く）。

曝露量は全体的に用量比例性が見られ、皮下投与した時の 10～200 mg/kg の投与量範囲でわずかに比例性を下回る曝露が観察された。皮下投与後の血漿中濃度は、予測と一致して投与後約 2 日で最高に到達した。雌雄間の PK に明確な差は無かった。バイオアベイラビリティは本試験では検討しなかったが、約 69～90%と推定された。

表 8-1　ビメキズマブを単回静脈内又は皮下投与した時の PK パラメータ［幾何平均値（%CV）（n = 4）］

投与量 (mg/kg)／投与経路	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·day/mL)	CL [a] (mL/day/kg)	$T_{1/2}$ (days)
1/iv	24.9 (16.0)	185 (17.2)	5.41 (17.2)	12.0 (15.1)
10/iv	261 (15.4)	2207 (28.6)	4.53 (28.6)	15.4 (24.6)
200/iv[b]	4228 (5.24)	36,309 (3.17)	5.51 (3.17)	13.7 (7.42)
10/sc	93.2 (4.33)	2015 (15.8)	4.96 (15.8)	14.4 (22.7)
200/sc	1523 (15.9)	25,212 (23.7)	7.93 (23.7)	11.9 (27.4)

$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL = クリアランス、C_{max} = 最高濃度、F = 吸収率、$T_{1/2}$ = 半減期

a: or CL/F for sc dosing.

b: values for 3 out of 4 animals as animal 401 had accelerated clearance; parameters including 4 animals: C_{max} 4378 (8.21); $AUC_{0-\infty}$ 33,240 (18.0); CL 6.02 (18.0); $T_{1/2}$ 8.84 (108.5).

図 8-1　ビメキズマブをサルに単回静脈内投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度（幾何平均値）の推移

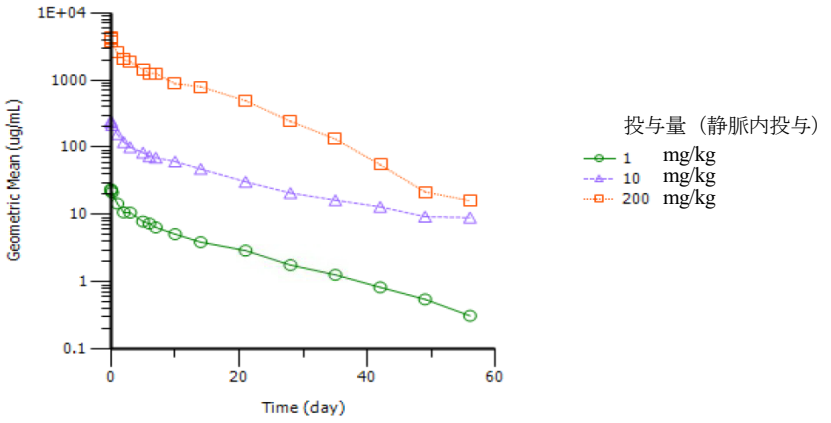
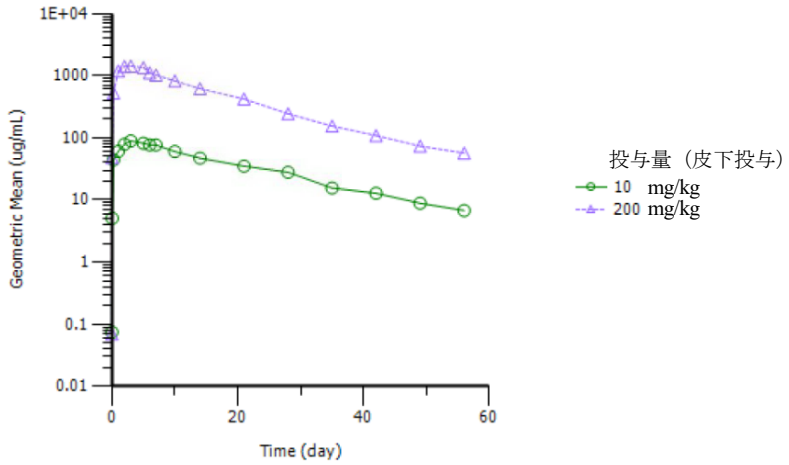


図 8-2　ビメキズマブをサルに単回皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度（幾何平均値）の推移



8.2　反復投与試験における薬物動態

8.2.1　ビメキズマブのカニクイザルにおける 8 週間静脈内又は皮下投与（週 1 回）試験及び 12 週間回復性試験（試験番号 NCD2260）

本試験の目的は、カニクイザルに週 1 回 8 週間の静脈内又は皮下投与した時のビメキズマブの潜在毒性を検討すること、12 週間の回復期間において毒性所見の可逆性を評価すること、及びヒトにおけるビメキズマブの使用をサポートするデータを提供することである。さらに、ビメキズマブのトキシコキネティクス（TK）特性を検討した。

4 群（各群雌雄 5 例）の動物に 8 週間ビメキズマブの 20 及び 200 mg/kg を週 1 回持続静脈内投与、又は 50 及び 200 mg/kg を週 1 回皮下投与した。血漿試料は投与期間中設定した間隔で採取した。各群の動物 4 例（雌雄各 2 例）については、投与終了後 12 週間まで試料採取した。血漿中ビメキズマブ濃度を測定した。本試験では抗ビメキズマブ抗体は測定しなかった。PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

すべての動物が、ビメキズマブに曝露され、緩徐な消失及び長い終末相 $T_{1/2}$ を伴う双指数関数的薬物動態を示した（表 2-1、図 8-3、図 8-4 及び図 8-5）。曝露量は全般的に用量比例性を示し、雌雄で同程度であった。個体間変動は全体的に低く、PK パラメータの%CV が 30%未満であった。一方、週 1 回 20 mg/kg を静脈内投与した動物の 1 例は、最後 2 回の投与前に ADA に起因する可能性がある低い曝露量を示した。この動物の全体的な曝露量はその群で最も低値であったものの、群平均値の約 30%以内であった。

表 8-2　ビメキズマブを週 1 回 8 週間投与した時の PK パラメータ［幾何平均値（%CV）］

投与量 (mg/kg)／投与経路	C_{max} (μg/mL) [a]	$AUC_{0-\infty}$ (μg·day/mL)	$T_{1/2}$ (days) [b]
20/iv	951 (9.64)	31,909 [a] (15.8)	13.6 (24.7)
		33,456 [b] (11.6)	
200/iv	7818 (22.4)	280,181 [a] (14.0)	13.1 (21.3)
		310,713 [b] (10.9)	
50/sc	1114 (33.7)	45,954 [a] (26.6)	13.2 (10.7)
		44,301 [b] (17.6)	
200/sc	3800 (12.4)	178,730 [a] (18.0)	14.8 (18.4)
		193,738 [b] (16.0)	

$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、$T_{1/2}$ = 半減期
a: Main study animals (n = 6)
b: Recovery animals (n = 4)

図 8-3　週 1 回 8 週間静脈内投与した時のサル（主試験群）血漿中ビメキズマブ濃度（幾何平均値）の推移

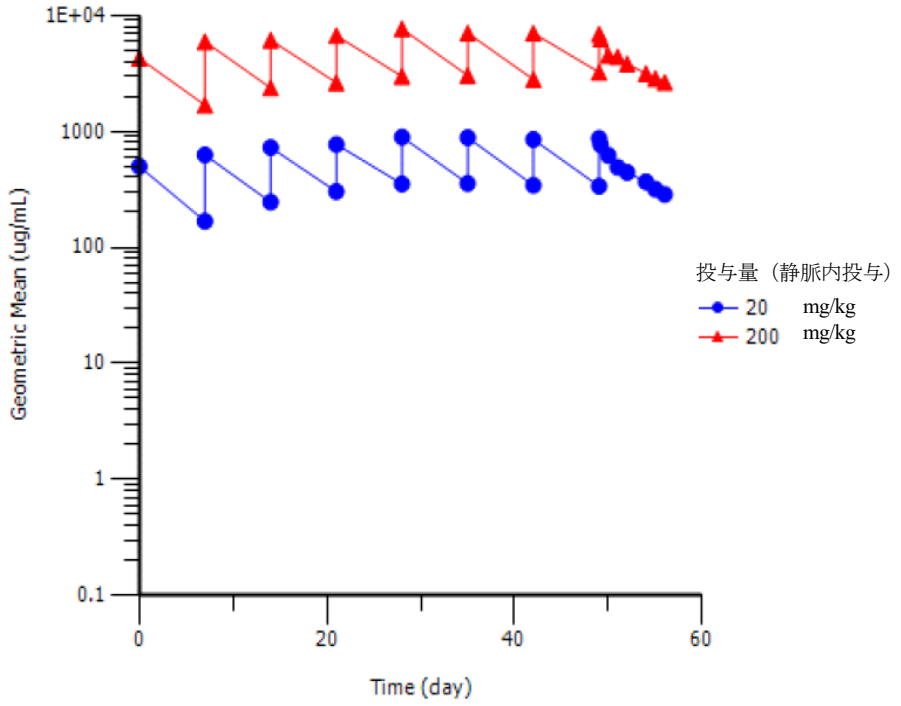


図 8-4　週 1 回 8 週間皮下投与した時のサル（主試験群）血漿中ビメキズマブ濃度（幾何平均値）の推移

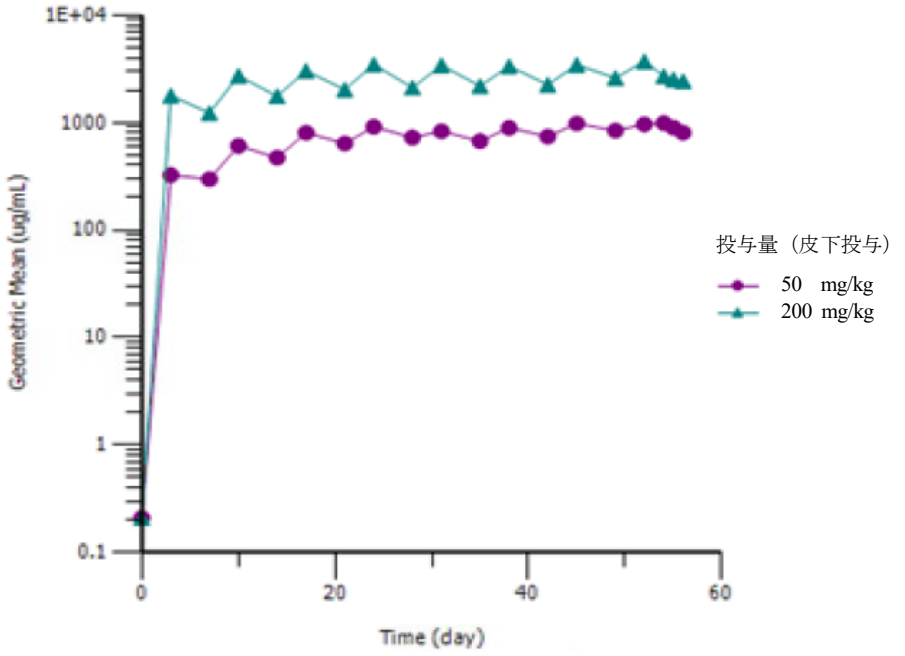
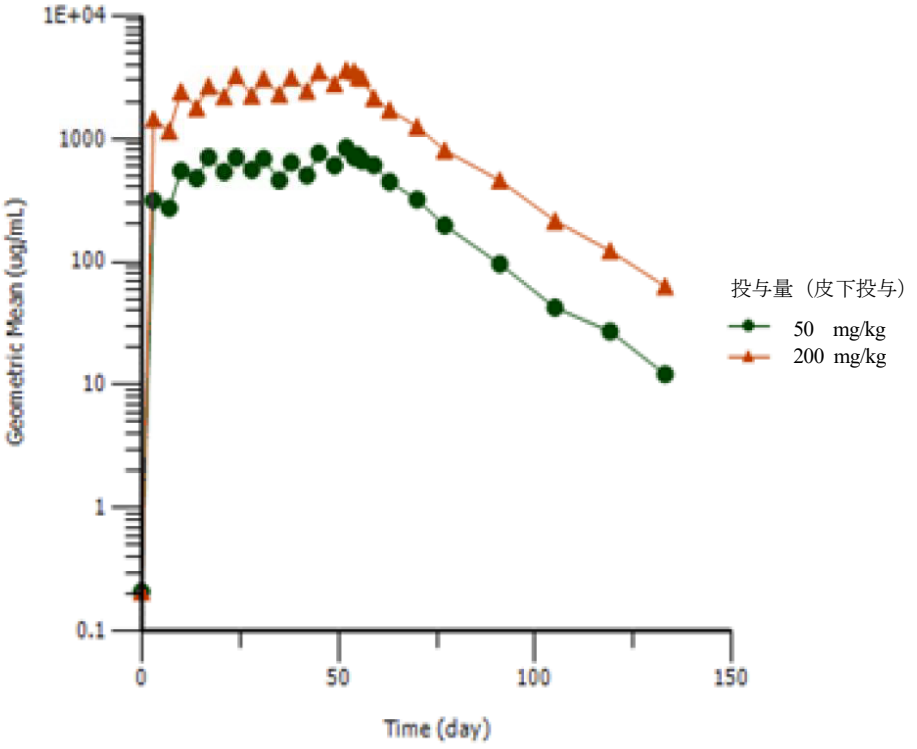


図 8-5　週 1 回 8 週間皮下投与した時のサル（回復群）血漿中ビメキズマブ濃度（幾何平均値）の推移



8.2.2　カニクイザルにおけるビメキズマブ単剤又はアダリムマブ併用 8 週間静脈内投与（週 1 回）試験及び 12 週間回復性試験（試験番号 NCD2384）

本試験の目的は、カニクイザルにおける 8 週間のビメキズマブの低投与量での潜在毒性を評価すること及びカニクイザルにビメキズマブとアダリブマブ（抗 TNFα）を併用し週 1 回 8 週間静脈内投与した時の潜在毒性を評価すること、安全性パラメータに関して相加的又は相乗的作用の有無を明らかにし、12 週間の回復期間において毒性所見の可逆性を検討することである。

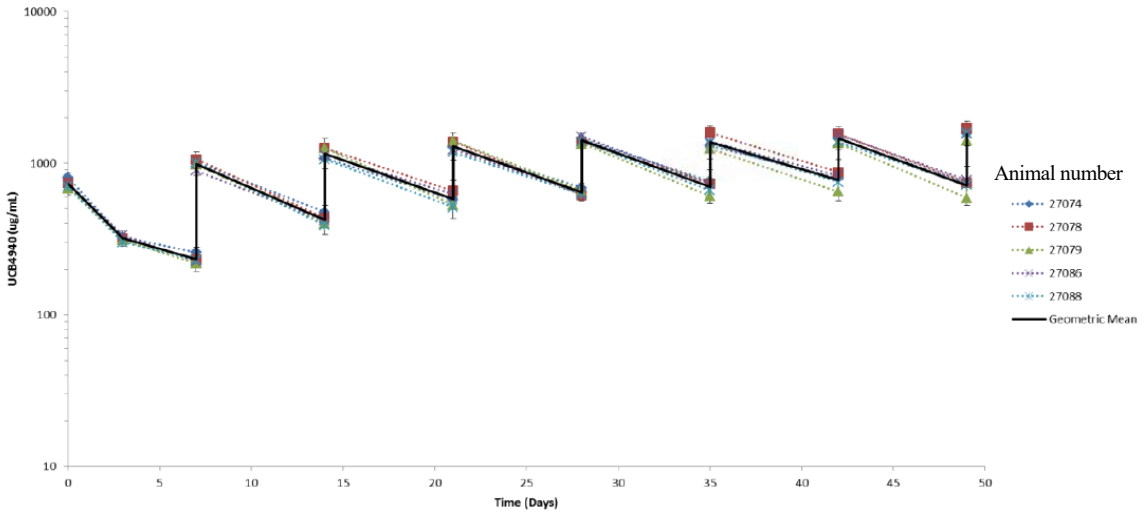
雄性カニクイザル（5 例／群）にビメキズマブを週 1 回 2 又は 20 mg/kg を 8 週間静脈内投与した。2 つの追加群の雄各 5 例に、ビメキズマブを週 1 回 2 又は 20 mg/kg 並びにアダリムマブを週 1 回 2 mg/kg を併用静脈内投与した。薬物動態解析用血漿試料は、投与期間中設定した間隔で採取し、更にビメキズマブとアダリムマブを併用した動物では、投与期間中及び投与休止後 12 週間まで設定した間隔で採取した（各群 5 例中 2 例）。試料は、ビメキズマブ及びアダリムマブ（該当する場合は）濃度、並びに抗ビメキズマブ抗体及び抗アダリムマブ抗体の有無の分析に使用した。

ビメキズマブの PK は、カニクイザルにおいて全体的に IgG1 の動態と一致し、双指数関数的薬物動態及び緩徐な消失を伴った（図 8-6、表 8-3）。ビメキズマブの曝露量は全体的に用量比例性を示し、反復投与による蓄積は予測と一致した。ビメキズマブのみを投与した動物では、個体間変動は小さかった（%CV 20%未満）。ビメキズマブ及びアダリムマブを併用投与した動物では、反復投与した数例の動物で曝露量の減少が認められた（ビメキズマブ週 1 回 2 mg/kg 投与群の 5 例中 3 例、及びビメキズマブ週 1 回 20 mg/kg 投与群の 5 例中 1 例）。ビメキズマブ週 1 回 20 mg/kg にアダリムマブを併用投与し回復期間まで観察した動物 2 例中 1 例において、ビメキズマブの迅速な CL が投与休止時に観察された（原報告書参照）。結果として、アダリムマブとの併用投与の動物

におけるビメキズマブの全体の曝露量［最高濃度（C_{max}）及び $AUC_{0\text{-}t(last)}$］はビメキズマブ単剤投与の動物と比べてわずかに低値で、より大きな個体間変動を伴っていた（表 8-3）。

ビメキズマブとアダリムマブ併用投与群において ADA の有無を評価した。抗ビメキズマブ抗体は、ビメキズマブ週 1 回 2 mg/kg とアダリムマブ併用投与群の 5 例中 3 例、及びビメキズマブ週 1 回 20 mg/kg とアダリムマブ併用投与群の 5 例中 1 例で検出され、ADA が見られたすべての動物でビメキズマブへの曝露量が低下した。

図 8-6　週 1 回 20 mg/kg を 8 週間静脈内投与した時のカニクイザル血漿中ビメキズマブ濃度［個別データ、及び幾何平均値（95%信頼区間）］の推移



UCB4940 = ビメキズマブ

表 8-3　ビメキズマブを週 1 回 8 週間静脈内投与した時の PK パラメータ［平均（標準偏差）］

投与量 (mg/kg/week)	C_{max} [a] (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}t(last)}$ [a] (μg·day/mL)	$T_{1/2}$ [b] (days)
2	146 (21.0)	3951 (491)	NC [c]
20	1564 (103)	43,060 (1922)	NC [c]
2 [d]	105 (21.0)	2631 (1804)	12.1
20 [d]	1191 (244)	34,060 (10,407)	7.33

$AUC_{0\text{-}t(last)}$ = 0 時間から最終測定時点 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、$T_{1/2}$ = 半減期
a: Calculated on n=5
b: Caluculated on recovery animals (n=2)
c: Not calculated.
d: Bimekizumab dose combined with adalimumab 2 mg/kg/week.

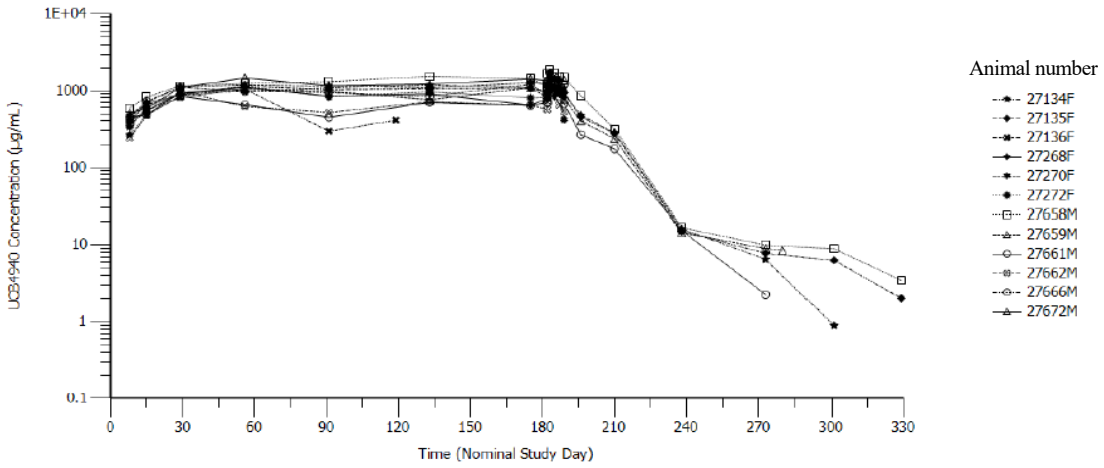
8.2.3　ビメキズマブのカニクイザルにおける 26 週間皮下投与（週 1 回）試験及び 21 週間回復性試験（試験番号 NCD2450）

本試験の目的は、性成熟したカニクイザルに 26 週間週 1 回皮下投与した時のビメキズマブの毒性を検討し、21 週間の回復期間中に毒性所見の可逆性を評価することである。

3 群のカニクイザル（各群雌雄 6 例）にビメキズマブの 0、50 及び 200 mg/kg を週 1 回 26 週間皮下投与した（合計 26 回投与）。投与期間終了時、コントロール群及び 50 mg/kg 投与群の半数の動物を 21 週間の回復性試験に供した。50 mg/kg 投与群の雌性動物においては、投与期間中 1 例を早期終了させたため、2 例のみを回復性試験に供した。血漿試料は投与期間及び回復期間において設定した間隔で採取した。試料はビメキズマブの分析に使用した。ビメキズマブに対する抗体の測定は実施しなかった。

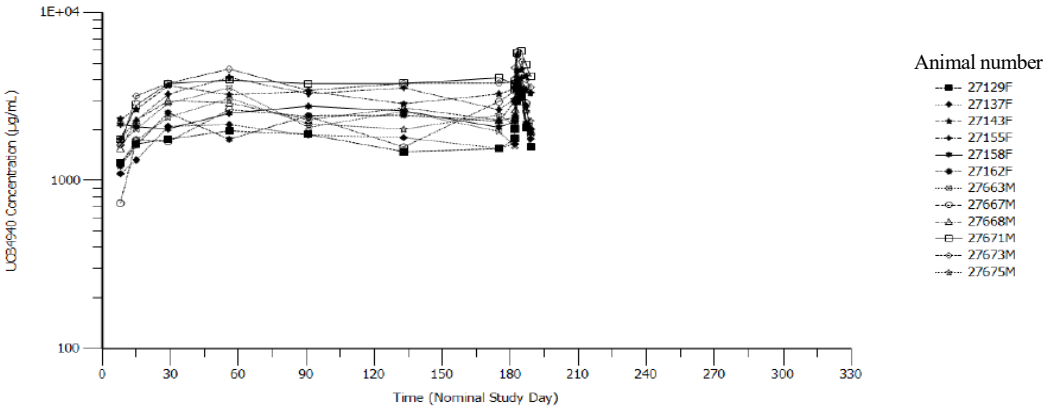
ビメキズマブの PK は予測と一致し、双指数関数的動態及び緩徐な消失を伴った（図 8-7、図 8-8 及び表 8-4）。ビメキズマブの曝露量は、用量比例性をわずかに下回り、PK に顕著な雌雄差はなかった。ビメキズマブの蓄積が観察され、投与開始後約 60 日で定常状態に達した。抗ビメキズマブ抗体の発現を示唆する曝露量変化を示す動物はいなかった。

図 8-7　週 1 回 50 mg/kg を 26 週間皮下投与した時のサル血漿中のビメキズマブ濃度（個別データ）の推移



F = 雌性動物、M = 雄性動物、UCB4940 = ビメキズマブ

図 8-8　週 1 回 200 mg/kg を 26 週間皮下投与した時のサル血漿中ビメキズマブ濃度（個別データ）の推移



F = 雌性動物、M = 雄性動物、UCB4940 = ビメキズマブ

表 8-4　ビメキズマブを 26 週間皮下投与した時の平均（標準偏差）PK パラメータ

投与量 (mg/kg/week)	C_{max}[a] (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}7days}$[a, c] (μg·day/mL)	$T_{1/2}$[b] (days)
50	1475 (248)	8212 (1706)	24.5 (16.6)
200	4303 (1014)	23,967 (6241)	NC [d]

$AUC_{0\text{-}7days}$ = 0 時間から 7 日までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、$T_{1/2}$ = 半減期
a: 50 mg/kg/week group (main+recovery study animals, n = 11), 200 mg/kg/week group (main study animals, n = 12)
b: Recovery study animals (n = 4)
c: $AUC_{0\text{-}7days}$ following last dose
d: Not calculated.

8.2.4　ビメキズマブのカニクイザルにおける 6 ヵ月間の授乳及び生育期間を含む拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（試験番号 NCD2676）

本試験の目的は、妊娠カニクイザルに投与した時の妊娠維持、胚・胎児発生、分娩、並びに出生児の生残率及び生後発育について、ビメキズマブの潜在的影響を評価することである。妊娠した雌性カニクイザル（16 例／群）に、ビメキズマブの 0、20、及び 50 mg/kg を妊娠日齢（GD）20 日から分娩まで週 1 回皮下投与した（妊娠期間に依存し投与回数は 16～21 回の範囲、平均 20 回）。

曝露量は、妊娠及び授乳期の母動物、及び出生児において観察した。免疫原性の有無は、授乳期（母動物）／出生後（出生児）において観察した。

週 1 回投与期間中に全母動物がビメキズマブに良好に曝露され、20～50 mg/kg の範囲で用量比例性を示した（図 8-9）。ビメキズマブの蓄積（$AUC_{0\text{-}7days}$ 及び C_{max} より判定）は、GD 20（投与開始）と GD 83 の期間で観察されたが、GD 139 にはそれ以上の増加は観察されなかった（表 8-5 及び図 8-10）。

出産時のビメキズマブ投与終了後、母動物及び出生児におけるビメキズマブ濃度は、授乳期（LD）／出生後（PND）7 日で類似していることから良好な子宮内曝露が示唆され、母動物と出生児の両方で一次の単一指数関数的減衰に従った（表 8-6）。出生児は、少なくとも出生後の 2 ヵ月間、IL-17A 及び IL-17F を完全に中和するのに必要な十分に高い、ビメキズマブを曝露された。週 1 回 20 mg/kg を投与された母動物及びその出生児、並びに週 1 回 50 mg/kg を投与された母動物から出生した出生児のビメキズマブ濃度は、LD/PND 175 においてすべて定量限界未満であった（表 8-6）。LD/PND 期間（表 8-7）において、すべての母動物及び出生児において ADA が検出されたが、曝露量に顕著な変化をもたらさなかった。これらのデータは、投与期間終了時の母動物の曝露量のばらつきが大きいこと及び数例の母動物においてその出生児と比較してビメキズマブ濃度の迅速な CL が伴うことと関連している（表 8-6）。

表 8-5　ビメキズマブをカニクイザル（母動物）妊娠期に皮下投与した時の PK パラメータ［平均値（標準偏差）］

パラメータ	投与量 (mg/kg/week)	
	20	50
投与経路	sc	sc
	妊娠 20 日	
C_{max} [a] (μg/mL)	183 (47)	462 (83)
$AUC_{0\text{-}7days}$ [a] (μg·day/mL)	1029 (131)	2700 (513)
	妊娠 83 日	
C_{max} (μg/mL)	544 [b] (179)	1110 [c] (191)
$AUC_{0\text{-}7days}$ (μg·day/mL)	3179 [b] (925)	6583 [c] (1104)
	妊娠 139 日	
C_{max} (μg/mL)	493 [d] (114)	1060 [c] (263)
$AUC_{0\text{-}7days}$ (μg·day/mL)	2763 [d] (767)	5958 [c] (1817)

$AUC_{0\text{-}7days}$ = 0 時間から 7 日までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度
a: n = 16
b: n = 14
c: n = 15
d: n = 13

表 8-6　ビメキズマブをカニクイザルの妊娠期に皮下投与した時の出産後の母動物及び出生児の血漿中濃度［平均値（標準偏差）］

投与量 (mg/kg/week)／投与経路	20/sc		50/sc	
	母動物	出生児	母動物	出生児
濃度 1 日目 (μg/mL)[a]	310 [b] (86.4)	-	673 (223)	-
濃度 7 日目 (μg/mL)[a]	194 [b] (75.7)	178 [c] (66.1)	381 (168)	288 (120)
濃度 21 日目 (μg/mL)[a]	77.3 (41.3)	113 [c] (37.8)	130 (64.4)	193 (99.4)
濃度 42 日目 (μg/mL)[a]	21.9 (16.9)	40.3 (12.7)	44.5 (34.6)	77.5 (48.5)
濃度 56 日目 (μg/mL)[a]	10.2 (7.34)	18.8 (6.58)	18.3 (16.2)	62.4 (34.0)
濃度 84 日目 (μg/mL)[a]	2.54 (3.15)	7.06 (4.20)	4.09 (4.59)	17.1 (12.3)
濃度 112 日目 (μg/mL)[a]	0.62 (1.34)	1.54 (1.53)	0.84 (1.59)	4.31 (3.94)
濃度 140 日目 (μg/mL)[a]	0.11 (0.37)	0.16 (0.33)	0.16 (0.49)	0.74 (0.96)
濃度 175 日目 (μg/mL)[a]	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.02 (0.08)	0.00 (0.00)

a: n = 12
b: n = 13
c: n = 11

表 8-7　ビメキズマブをカニクイザル妊娠期に皮下投与した時の出産後の母動物及び出生児における免疫原性試験

投与量 (mg/kg/week)／投与経路	20/sc		50/sc	
	母動物	出生児	母動物	出生児
スクリーニング試験 PND21[a]	2/2	2/2	2/2	2/2
スクリーニング試験 PND56[a]	12/12	12/12	12/12	12/12
スクリーニング試験 PND112[a]	12/12	12/12	12/12	12/12
確認試験 PND21[a]	2/2	2/2	2/2	2/2
確認試験 PND56[a]	12/12	12/12	12/12	10/10[b]
確認試験 PND112[a]	12/12	10/10[b]	12/12	7/7[b]

Note: the screening assay is set up to identify samples positive for ADA. The plasma is incubated after acidification in a bridging assay with SULFO-TAG bimekizumab and biotin-labelled bimekizumab; samples above the cut point are considered positive in the screening assay. Those positive samples are submitted to a confirmatory assay aimed at evaluating whether the signal observed in the screening assay with can be inhibited by the presence of bimekizumab. A sample positive in the confirmatory assay will generate a signal ratio below the confirmatory cut point in the presence of bimekizumab.
a: Number animals positive versus number of animals tested.
b: Some animals not tested due to insufficient sample volume.

図 8-9　1 週間に一回 20 又は 50 mg/kg を皮下投与した母動物の妊娠 20、83 又は 139 日における血漿中ビメキズマブ濃度（平均値±標準誤差）の推移

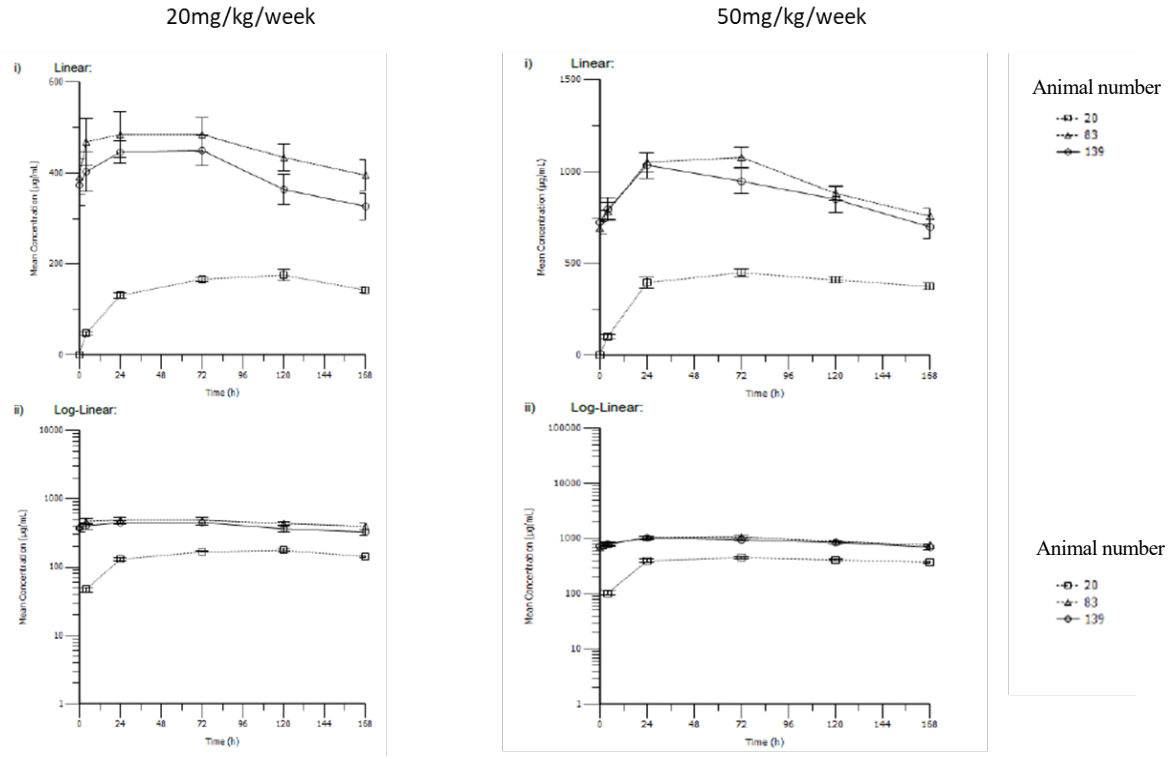
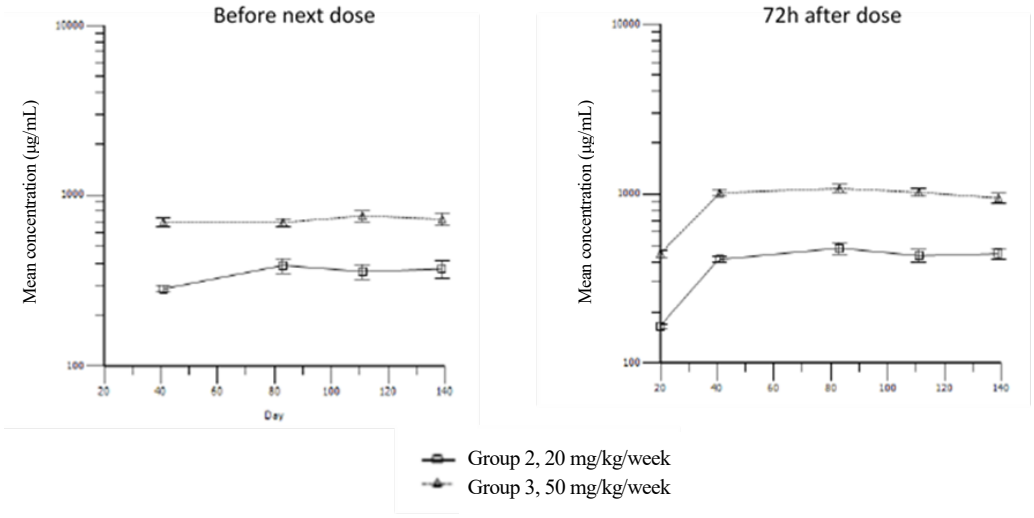


図 8-10　妊娠中に 20 又は 50 mg/kg を 1 週間に一回投与された母動物の次回投与前又は投与 72 時間後における血漿中ビメキズマブ濃度（平均値±標準誤差）の推移



9.　考察及び結論

ビメキズマブの PK は雌雄カニクイザルを用い、広い投与量範囲（1～200 mg/kg）で、単回及び 26 週間までの反復投与毒性試験並びに雌性動物を用いた出生前及び出生後の発生に関する試験での母動物及び出生児において評価した。血漿中の未結合ビメキズマブ濃度を測定するために開発した測定法を用いて、ビメキズマブ濃度を測定した。試験の一部で、ADA を測定した。

カニクイザルにおけるビメキズマブの PK は、ヒト化 IgG1 で一般的に観察されたものと一致した。血漿中濃度は双指数関数的に減少し、緩徐な CL（約 4～6 mL/day/kg、NCD2259 試験）及び長い終末相 $T_{1/2}$（約 10～14 日、NCD2259、NCD2260、NCD2384 及び NCD2450 試験）を伴った。ビメキズマブの蓄積は反復投与後に観察され、曝露量は週 1 回投与開始後約 45～60 日で定常状態に達した。定常状態に達する時間は、観察された蓄積の程度が示すように、ビメキズマブの PK と一致した。

PK の個体間変動は小さく、PK パラメータの%CV は概ね 30%未満であった。これはカニクイザルにおけるモノクローナル抗体の予想された挙動と一致した。

ビメキズマブの曝露量は、NCD2259 及び NCD2450 試験でごく少数の例外を除き全体的に用量比例性を示した。ビメキズマブの PK は、雌雄動物で類似していた。

ビメキズマブは静脈内又は皮下で投与され、NCD2259 及び NCD2260 試験では両経路で試験を実施した。バイオアベイラビリティの厳密な解析はいずれの試験でも実施しなかった。しかし、入手可能な AUC データの評価から、バイオアベイラビリティは概ね良好で、約 69～90%の範囲であり、ビメキズマブはカニクイザルにおいて典型的な IgG1 の一つであることが示唆された。皮下投与後の血漿中濃度は、予測と一致して投与後約 2 日で最高に到達し（NCD2259 試験）、投与量に関連した明確な差異はなかった。

NCD2676 試験では、ビメキズマブを GD 20 から出産まで妊娠カニクイザルに投与した。妊娠期間中の曝露量は、類似した投与方法で実施した過去の試験の非妊娠動物で得られた曝露量と同程度であった。出生後の出生児の曝露量は母動物と同程度で、IgG1 と同様に胎盤を通過することが示唆された。（Simister, 2003）。ビメキズマブの CL は母動物が出生児より迅速であり、ADA の存在

が示唆された。

ADA は、NCD2384 試験（アダリブマブとの併用による反復投与毒性試験）並びに NCD2676 試験（出生前及び出生後の発生毒性試験）において測定された。NCD2384 試験において、ビメキズマブの単独投与の動物の PK に変容は見られず、これらの動物は投与期間のみの観察であったたため ADA は測定していない。一方、ビメキズマブ及びアダリブマブ併用投与動物 10 例中 4 例には PK の変容が認められ ADA 陽性であった。これらの動物では一定量の曝露の減少がみられたが、試験の全体的な解釈に影響を与えなかった。他の試験（NCD2260 試験）では、何例かの動物が曝露の減少を示したが、減少を示した動物の出現頻度は低く（10%未満）、試験の解釈又はビメキズマブの全体の PK 評価に影響を与えなかった。NCD2676 試験において、何例かの母動物の PK プロファイルで免疫原性が示唆されたこと及びビメキズマブは出生児より母動物においてより早く消失することから、分娩後の抗ビメキズマブ抗体を測定した。その結果、試験したすべての母動物及び出生児の血漿中に ADA の存在が認められた。このことは、出生児の ADA は、母動物からの移行と出生児自身による抗体産生の可能性を示唆している。1 週間に 1 度 50 mg/kg を投与された母動物の出生児での ADA レベルが低いと推測されるが、出生後におけるビメキズマブの血漿中濃度が高いことが影響していると考えられる。

結論として、ビメキズマブは、カニクイザルにおける典型的なヒト化 IgG1 の PK を示した。

10. 図表

本文中に記載した。

11. 参考文献

Brady K, Webster R. Disposition of Biologics. Adv Pharmacol. 2012;63:257-77.

Braeckman R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peptide and protein drugs. Pharmaceutical Biotechnology. 1997:101-22.

Bruin G, Hasselberg A, Koroleva I, Milojevic J, Calonder C, Soon R, et al. Secukinumab treatment does not alter the pharmacokinetics of the cytochrome P450 3A4 substrate midazolam in patients with moderate to severe psoriasis. Clin Pharmacol Ther. 2019;106(6):1380-8.

Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, Fahmi OA, Kenny JR, Kraynov E, et al. Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome P450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: A white paper. Drug Metab Dispos. 2013;41:1598-609.

Jackson K, Payne CD, Chua L, Yang FE, Phillips D. The effects of successfully treating plaque psoriasis with ixekizumab on the pharmacokinetics of cytochrome P450 substrates. Clin Pharmacol Ther. 2019;105 (S1):S100.

Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93:2645-68.

Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(4):434-8.

Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. Vaccine. 2003;21:3365-9.

目次

1. 薬物動態試験：一覧表 2
2. 分析方法及びバリデーション試験 3
3. 薬物動態試験：吸収：単回投与 6
4. 薬物動態試験：吸収：反復投与 6
5. 薬物動態試験：分布 6
6. 薬物動態試験：血漿たん白結合 6
7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 6
8. 薬物動態試験：その他の分布試験 6
9. 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 6
10. 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 7
11. 薬物動態試験：推定代謝経路 7
12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 7
13. 薬物動態試験：排泄 7
14. 薬物動態試験：胆汁中排泄 7
15. 薬物動態試験：薬物相互作用 7
16. 薬物動態試験：その他 8

1. 薬物動態試験：一覧表

被験物質: ビメキズマブ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
吸収					
実施せず					
分布					
実施せず					
代謝					
実施せず					
排泄					
実施せず					
薬物動態学的薬物相互作用					
実施せず					
その他					
単回投与毒性試験 [a]	カニクイザル	静脈内及び皮下	[redacted], 英国	NCD2259	4.2.3.1
8 週間反復投与毒性試験及び 12 週間回復性試験 [a]	カニクイザル	静脈内及び皮下	[redacted], 英国	NCD2260	4.2.3.2
単剤又はアダリムマブ併用による 8 週間反復投与毒性試験及び 12 週間回復性試験 [a]	カニクイザル	静脈内	[redacted] ドイツ	NCD2384	4.2.3.2
26 週間反復投与毒性試験及び 21 週間回復性試験 [a]	カニクイザル	皮下	[redacted] ドイツ	NCD2450	4.2.3.2
拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験 [a]	カニクイザル	皮下	[redacted] ドイツ	NCD2676	4.2.3.5.3

a: 試験は、GLP 信頼性陳述書を含む。

2. 分析方法及びバリデーション試験

被験物質: ビメキズマブ

表 2-1 分析方法及びバリデーション：報告書

動物種／マトリックス	分析対象物質	分析法	バリデーション	GLP	試験番号
カニクイザル／血漿	ビメキズマブ	サンドイッチ ECLA	済み	非適合	2011-CDP4940-VAL-295
カニクイザル／血漿	ビメキズマブ	サンドイッチ ECLA	済み	適合	QBR115392QB02
カニクイザル／血漿	ビメキズマブ	サンドイッチ ECLA	済み	適合	[redacted]299825QB01
カニクイザル／血漿	抗ビメキズマブ抗体	ブリッジング ECLA	目的適合性のみ確認	非適合	報告書なし
カニクイザル／血漿	抗ビメキズマブ抗体	ブリッジング ECLA	済み	適合	[redacted]299727QB10

ECLA=電気化学発光法

被験物質: ビメキズマブ

表 2-2　分析方法及びバリデーション：薬物動態測定法

実施施設	UCB Celltech （英国）	[redacted] （英国）	[redacted] （英国）
バリデーション報告書	2011-CDP4940-VAL-295	QBR115392QB02	[redacted]299825QB01
分析法	サンドイッチ ECLA	サンドイッチ ECLA	サンドイッチ ECLA
捕獲抗体	ビオチン標識遺伝子組換えヒト IL-17A	ビメキズマブに対するウサギ抗イディオタイプ抗体	ビメキズマブに対するウサギ抗イディオタイプ抗体
検出抗体	SULFO-TAG ヤギ抗ヒトκ鎖抗体	SULFO-TAG ヒツジ抗ヒト IgG1 抗体	SULFO-TAG ヒツジ抗ヒト IgG1 抗体
カーブフィット	5-パラメータロジスティック	5-パラメータロジスティック（重みづけ：$1/Y^2$）	5-パラメータロジスティック（重みづけ：$1/Y^2$）
PK 測定範囲	69.0～50,000 ng/mL	150～18,000 ng/mL	150～18,000 ng/mL
最小希釈倍率	100	100	100
分析単位内真度	—	−11.1%～24.0% RE	−15.2%～5.9% RE
分析単位内精度	—	0.9%～7.8% CV	0.6%～6.9% CV
分析単位間精度	<20%	6.2%～9.0% CV	—
分析単位間真度	—	−20.1%～9.0% RE	—
分析単位内トータルエラー（%）	—	—	<9.9%～<16.5% TE
分析単位間トータルエラー（%）	—	—	8.1%～9.6% TE
その他	検体は 5 回の凍結融解が可能 50 µg/mL までフック効果はなし ドリフトしない	2.16 mg/mL までフック効果はなし ドリフトしない	250 mg/dL までカニクイザル血漿中ヘモグロビンの干渉なし
使用試験	NCD2259、NCD2260	NCD2384、NCD2450	NCD2676

CV=変動係数、ECLA=電気化学発光法、RE=相対誤差、TE=トータルエラー、—=データなし

被験物質: ビメキズマブ

表 2-3　分析方法及びバリデーション：抗薬物抗体測定法

実施施設	UCB Celltech（英国）	[redacted]（英国）
報告書	2013-UCB4940-NCD2384-331[a]	[redacted]299727QB10
分析法	ブリッジング ECLA	ブリッジング ECLA
最小希釈倍率	1% BSA を含む PBS で 1/20	酸性下で 1/10 した後、マスターミックスで 1/2
マスターミックス	ビオチン標識 UCB4940 及びルテニウム Tag UCB4940 ビオチン標識アダリムマブ及びルテニウム Tag アダリムマブ ビオチン標識アダリムマブ及びルテニウム Tag UCB4940	スクリーニング試験：2 µg/mL のビオチン標識 UCB4940 及び 2 µg/mL の SULFO-TAG UCB4940 確認試験：スクリーニング試験+25 µg/mL UCB4940
陽性対照	—	ウサギ抗イディオタイプ抗体
スクリーニングカットポイント	—	1.17
確認カットポイント	—	0.81
分析単位内精度	—	8.7%～11.1% CV（陽性コントロール） 13.8%（陰性コントロール）[b]
分析単位間精度	—	13.8%～14.8% CV（陽性コントロール）[b] 19.7% CV（陰性コントロール）
コントロール比の幅	—	高陽性コントロール：陰性コントロールに対して 51.6～172.3 中陽性コントロール：陰性コントロールに対して 3.6～11.7 低陽性コントロール：陰性コントロールに対して上限 6.0 陰性コントロール：上限 154
スクリーニング試験における推定感度	—	250 ng/mL
確認試験における推定感度	—	250 ng/mL

UCB4940=ビメキズマブ、CV=変動係数、ECLA=電気化学発光法、—=データなし

a: 定性分析：毒性試験 NCD2384 において抗 UCB4940 抗体、抗アダリムマブ抗体又は、両薬物に対する抗体の存在を検出することを目的として測定した報告書である。

b: 外れ値の除去あり（外れ値を含む: 陰性対象の分析単位内精度: 18%; 陽性対象の分析単位間精度: 16.5% ～34.1%）

3. 薬物動態試験：吸収：単回投与

実施せず。

4. 薬物動態試験：吸収：反復投与

実施せず。

5. 薬物動態試験：分布

実施せず。

6. 薬物動態試験：血漿たん白結合

実施せず。

7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

実施せず。

8. 薬物動態試験：その他の分布試験

実施せず。

9. 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

実施せず。

10. 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

実施せず。

11. 薬物動態試験：推定代謝経路

実施せず。

12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

実施せず。

13. 薬物動態試験：排泄

実施せず。

14. 薬物動態試験：胆汁中排泄

実施せず。

15. 薬物動態試験：薬物相互作用

実施せず。

16. 薬物動態試験：その他

被験物質: ビメキズマブ

表 16-1 薬物動態試験：その他 NCD2259

動物種	カニクイザル				
試験 （試験番号）	単回投与毒性試験 （NCD2259）				
性別（雌雄）／動物数	各群雌雄各 2				
溶媒／投与形態	[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted] %ポリソルベート 80；pH [redacted] 溶液				
分析対象物質	ビメキズマブ				
定量法	2011-CDP4940-VAL-295 - UCB4940 濃度測定のためにバリデートされたリガンド結合法				
投与方法	静脈内	静脈内	皮下	静脈内	皮下
投与量 (mg/kg)	1	10	10	200*	200
C_{max} (µg/mL) (n=4)	24.9 (16.0)	261 (15.4)	93.2 (4.33)	4228 (5.2)	1523 (15.9)
$T_{1/2}$ (days) (n=4)	12.0 (15.1)	15.4 (24.6)	14.4 (22.7)	13.7 (7.42)	11.9 (27.4)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·day/mL) (n=4)	185 (17.2)	2207 (28.6)	2015 (15.8)	36,309 (3.17)	25,212 (23.7)
V_z (mL/kg) (n=4)	93.7 (11.8)	100 (13.4)	103 (12.3)	109 (9.11)	136 (31.2)
CL[a] (mL/day/kg) (n=4)	5.41 (17.2)	4.53 (28.6)	4.96 (15.8)	5.51 (3.17)	7.93 (23.7)

結果は、幾何平均値（%CV）を示す。

* No.401 の動物はクリアランスが大きくなったことから、この動物を除いた PK パラメータ提示した。No.401 を含めたパラメータを以下に示す。

C_{max}: 4378 (8.21); $T_{1/2}$: 8.84 (108.5); $AUC_{0-\infty}$: 33,240 (18.0); V_z: 76.7 (80.5); CL: 6.02 (18.0)

UCB4940=ビメキズマブ、$AUC_{0-\infty}$=0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL=クリアランス、C_{max}=最高濃度、F=吸収率、$T_{1/2}$=半減期、V_z=最終相における分布容積

a: 皮下投与の場合は CL/F を表す。

被験物質: ビメキズマブ

表 16-2　薬物動態試験：その他　NCD2260

動物種	カニクイザル			
試験 （試験番号）	8 週間反復投与毒性試験及び 12 週間回復性試験 （NCD2260）			
性別（雌雄）／動物数	各群雌雄各 3（主試験群）＋各群雌雄各 2（回復性試験群）			
溶媒／投与形態	[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]%ポリソルベート 80；pH[redacted] 溶液			
分析対象物質	ビメキズマブ			
定量法	2011-CDP4940-VAL-295 – UCB4940 濃度測定のためにバリデートされたリガンド結合法			
投与方法	静脈内	静脈内	皮下	皮下
投与量 (mg/kg/week)	20	200	50	200
C_{max} (µg/mL) 主試験群 (n=6)	951 (9.64)	7818 (22.4)	1114 (33.7)	3800 (12.4)
$T_{1/2}$ (days) 回復群 (n=4)	13.6 (24.7)	13.1 (21.3)	13.2 (10.7)	14.8 (18.4)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·day/mL) 主試験群 (n=6)	31,909 (15.8)	280,181 (14.0)	45,954 (26.6)	178,730 (18.0)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·day/mL) 回復群 (n=4)	33,456 (11.6)	310,713 (10.9)	44,301 (17.6)	193,738 (16.0)

結果は、幾何平均値（%CV）を示す。

UCB4940=ビメキズマブ、$AUC_{0-\infty}$=0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高濃度、$T_{1/2}$=半減期

被験物質: ビメキズマブ

表 16-3　薬物動態試験：その他　NCD2384

動物種	カニクイザル			
試験 （試験番号）	単剤又はアダリムマブ併用による 8 週間反復投与毒性試験及び 12 週間回復性試験 （NCD2384）			
性別（雌雄）／動物数	各群雄 5（ビメキズマブ単独投与群）；各群雄 3（主試験群）＋各群雄 2（回復性試験群）（ビメキズマブとアダリムマブ併用投与群）			
溶媒／投与形態	[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]%ポリソルベート 80；pH[redacted] 溶液			
分析対象物質	ビメキズマブ			
定量法	QBR115392QB02 - サル血漿中の UCB4940 濃度測定用 ECLA			
投与方法	静脈内	静脈内	静脈内	静脈内
投与量 (mg/kg/week)	2	20	2[a]	20[a]
C_{max} (µg/mL) 主試験群 (n=5)	146 (21.0)	1564 (103)	105 (21.0)	1191 (244)
$T_{1/2}$ (days) 回復群 (n=2)	NC	NC	12.1	7.33
$AUC_{0\text{-}t(last)}$ (µg·day/mL) 主試験群 (n=5)	3951 (491)	43,060 (1922)	2631 (1804)	34,060 (10,407)

結果は、平均値（SD）を示す。

UCB4940=ビメキズマブ、$AUC_{0\text{-}t(last)}$=0 時間から最終測定時点 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高濃度、ECLA=電気化学発光法、 NC=計算せず、$T_{1/2}$=半減期

a: アダリムマブ 2 mg/kg/week 併用

被験物質: ビメキズマブ

表 16-4　薬物動態試験：その他　NCD2450

動物種	カニクイザル	
試験 （試験番号）	26 週間反復投与毒性試験及び 21 週間回復性試験 （NCD2450）	
性別（雌雄）／動物数	各群雌雄各 6	
溶媒／投与形態	[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] %ポリソルベート 80；pH[redacted] 溶液	
分析対象物質	ビメキズマブ	
定量法	QBR115392QB02 - サル血漿中の UCB4940 濃度測定用 ECLA	
投与方法	皮下	皮下
投与量 (mg/kg/week)	50	200
C_{max} (µg/mL)（50 mg/kg/week 投与群 n=11[a]）、 （200 mg/kg/week 投与群 n=12）	1475 (248)	4303 (1014)
$T_{1/2}$ (days) 回復群 (n=4)	24.5 (16.6)	NC
$AUC_{0\text{-}7days}$ (µg·day/mL)[b]（50 mg/kg/week 投与群 n=11[a]）、 （200 mg/kg/week 投与群 n=12）	8212 (1706)	23,967 (6241)

結果は、平均値（SD）を示す。

UCB4940=ビメキズマブ、$AUC_{0\text{-}7days}$ =0 時間から 7 日までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高濃度、ECLA=電気化学発光法、 NC=計算せず、$T_{1/2}$=半減期

a: 雌 1 例は切迫屠殺となった。b: 最終投与後の $AUC_{0\text{-}7days}$

被験物質: ビメキズマブ

表 16-5　薬物動態試験：その他　NCD2676

動物種	カニクイザル	
試験 （試験番号）	拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験 （NCD2676）	
性別（雌雄）／動物数	雌／各群 16（試験開始時）（出産後例数 12）	
溶媒／投与形態	[redacted] mmol/L 酢酸ナトリウム、220 mmol/L グリシン、0.04%ポリソルベート 80；pH 5.0 溶液	
分析対象物質	ビメキズマブ	
定量法	[redacted]299825QB01 - サル血漿中の濃度測定用 ECLA	
投与方法	皮下	皮下
投与量 (mg/kg/week)	20	50
GD20		
C_{max} (µg/mL)	183 (47)	462 (83)
$AUC_{0\text{-}7days}$ (µg·day/mL)	1029 (131)	2700 (513)
GD83		
C_{max} (µg/mL)	544 (179) *	1110 (191) **
$AUC_{0\text{-}7days}$ (µg·day/mL)	3179 (925) *	6583 (1104) **
GD139		
C_{max} (µg/mL)	493 (114) ***	1060 (263) **
$AUC_{0\text{-}7days}$ (µg·day/mL)	2763 (767) ***	5958 (1817) **

結果は、平均値（SD）を示す。

$AUC_{0\text{-}7days}$ =0 時間から 7 日までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高濃度、ECLA=電気化学発光法、GD=妊娠日齢

*n=14; **n=15; ***n=13

被験物質: ビメキズマブ

表 16-5　薬物動態試験：その他　NCD2676（続き）

動物種	カニクイザル			
試験 （試験番号）	拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験 （NCD2676）			
性別（雌雄）／動物数	各群雌 16（試験開始時）（出産後例数 12）			
溶媒／投与形態	[redacted] mmol/L 酢酸ナトリウム、220 mmol/L グリシン、0.04%ポリソルベート 80；pH 5.0 溶液			
分析対象物質	ビメキズマブ			
定量法	[redacted]299825QB01 - サル血漿中の濃度測定用 ECLA			
投与方法	皮下		皮下	
投与量 (mg/kg/week)	20		50	
	母動物	出生児	母動物	出生児
PND1 における濃度 (µg/mL) (n=12)	310 (86.4)[a]	—	673 (223)	—
PND7 における濃度 (µg/mL) (n=12)	194 (75.7)[a]	178 (66.1)[b]	381 (168)	288 (120)
PND21 における濃度 (µg/mL) (n=12)	77.3 (41.3)	113 (37.8)[b]	130 (64.4)	193 (99.4)
PND42 における濃度 (µg/mL) (n=12)	21.9 (16.9)	40.3 (12.7)	44.5 (34.6)	77.5 (48.5)
PND56 における濃度 (µg/mL) (n=12)	10.2 (7.34)	18.8 (6.58)	18.3 (16.2)	62.4 (34.0)
PND84 における濃度 (µg/mL) (n=12)	2.54 (3.15)	7.06 (4.20)	4.09 (4.59)	17.1 (12.3)
PND112 における濃度 (µg/mL) (n=12)	0.62 (1.34)	1.54 (1.53)	0.84 (1.59)	4.31 (3.94)
PND140 における濃度 (µg/mL) (n=12)	0.11 (0.37)	0.16 (0.33)	0.16 (0.49)	0.74 (0.96)
PND175 における濃度 (µg/mL) (n=12)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.02 (0.08)	0.00 (0.00)

結果は、平均値（SD）を示す。
ECLA=電気化学発光法、PND=出生後（日）、—=データなし
a: n=13
b: n=11

表 16-5　薬物動態試験：その他　NCD2676（続き）

動物種	カニクイザル			
試験 （試験番号）	拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験 （NCD2676）			
性別（雌雄）／動物数	雌／各群 12			
溶媒／投与形態	[redacted] mmol/L 酢酸ナトリウム、220 mmol/L グリシン、0.04%ポリソルベート 80；pH 5.0 溶液			
分析対象物質	抗ビメキズマブ抗体			
定量法	[redacted]299727QB10 – サル血漿中の抗 UCB4940 抗体測定用ブリッジング ECLA			
投与方法	皮下		皮下	
投与量 (mg/kg/week)	20		50	
	母動物	出生児	母動物	出生児
スクリーニング試験 PND21	2/2	2/2	2/2	2/2
スクリーニング試験 PND56	12/12	12/12	12/12	12/12
スクリーニング試験 PND112	12/12	12/12	12/12	12/12
確認試験 PND21	2/2	2/2	2/2	2/2
確認試験 PND56	12/12	12/12	12/12	10/10[a]
確認試験 PND112	12/12	10/10[a]	12/12	7/7[a]

結果は、試験した動物数に対する抗体陽性の動物数を示す。
ECLA=電気化学発光法、PND=出生後（日）
a: いくつかの試料は、試料量が少なく試験ができなかった。