ミチーガ皮下注用60mgシリンジ

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
ARLG	Autoradioluminography：オートラジオルミノグラフィー
$AUC_{0\text{-}14d}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 14 days：投与後0時間から14日までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to extrapolated infinity : 投与後0時間から無限大時間まで補完された面積を含む血漿中濃度－時間曲線下面積
AUQ	Above the upper limit of quantification：定量上限超過
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CL_{total}	Total body clearance：全身クリアランス
CV	Coefficient of variation：変動係数
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay：電気化学発光免疫測定法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定法
ePPND	Enhanced pre- and post-natal development：拡充型出生前及び出生後の発生
F	Bioavailability：生物学的利用率
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリンG
IL-31	Interleukin 31 ：インターロイキン31
IL-31RA	Interleukin 31 receptor A：インターロイキン31レセプターA
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
NA	Not applicable：該当なし
NC	Not calculated：算出不能
ND	Not detected：検出限界未満
NP	Not presented：未評価
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィー
RE	Relative error：相対誤差
SD	Standard deviation：標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
Vd_{ss}	Distribution volume in a steady state：定常状態分布容積

目次

頁

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.4 分布 10
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 11
2.6.4.6 排泄 11
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 11
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 11
2.6.4.9 考察及び結論 11
2.6.4.10 図表 12
2.6.4.11 参考文献 12

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

Nemolizumabは、ヒトのインターロイキン31（IL-31）のインターロイキン31レセプターA（IL-31RA）への結合及び下流のシグナル伝達を阻害するヒト化抗ヒトIL-31RAモノクローナル抗体である。Nemolizumabの薬物動態を評価するため、nemolizumabに交差反応性を示し、毒性試験で使用した動物種であるカニクイザルを用いて単回及び反復投与試験を実施した。投与経路は、静脈内及び臨床投与経路である皮下投与とした。

雄性カニクイザルにnemolizumabを0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で単回静脈内投与したとき、血漿中nemolizumabの消失半減期（$t_{1/2}$）は、それぞれ3.33、13.6及び14.9日であった。0.04 mg/kgと他の投与量間で、薬物動態は非線形性を示した。定常状態分布容積（Vd_{ss}）は54.4～71.2 mL/kgであり、組織移行性は低いことが示された。

雄性カニクイザルにnemolizumabを0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、nemolizumabの最高血漿中濃度（C_{max}）は、それぞれ0.342、1.97及び9.13 µg/mLであった。血漿中$t_{1/2}$は0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で、それぞれ3.14、11.5及び12.8日であった。静脈内投与時と同様に0.04 mg/kgと他の投与量間で、薬物動態は非線形性を示した。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は用量に関係なく3.33～4.33日であり、皮下からの吸収は緩やかであった。生物学的利用率（F）は71.9%～74.6%と良好であった。

雄性及び雌性カニクイザルにnemolizumabを1、5及び25 mg/kgの用量で2週間に1回13週間（計7回）投与したとき、初回、4回及び6回投与後、いずれも投与量にほぼ比例したC_{max}及び投与後0時間から14日までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}14d}$）の増加が認められた。初回投与においては薬物動態の性差は認められなかったが、4回及び6回投与後において雌性カニクイザルのC_{max}は雄性カニクイザルの0.7倍～0.9倍であり、$AUC_{0\text{-}14d}$は0.6倍～0.9倍であった。反復投与時の血漿中nemolizumab濃度は投与回数を重ねるごとに増加した。

雄性カニクイザルに^{125}I標識nemolizumabを1 mg/kgの用量で単回皮下投与し、全身オートラジオルミノグラフィー（ARLG）を用い体内分布を評価した。放射能濃度は血液で最も高く、血液以外では血液が豊富な組織（肺、肝臓、腎臓など）で比較的高かった。

Nemolizumabの胎盤通過は、カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生（ePPND）試験内で評価した。生後7日目における出生児の血漿中nemolizumab濃度は、母動物の血漿中濃度とほぼ同等であり、胎盤を通過して子宮内で胎児にnemolizumabが移行することが示唆された。

Nemolizumabの乳汁中分泌は、カニクイザルを用いたePPND試験内で評価した。乳汁中nemolizumab濃度の血漿中濃度に対する比率は0.2%～0.5%であり、カニクイザルにおけるnemolizumabの乳汁分泌はわずかであることが示された。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識体

報告書番号 ADM[redacted]-5038〔4.2.2.1-1〕（評価資料）

ヨウ素125で標識したnemolizumabは、[redacted]（現、[redacted]）で合成し、試験に用いた。比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4-1に示した。組織分布試験投与前に放射化学的純度を測定し、95.0%以上であることを確認した。

表 2.6.4-1 薬物動態試験に使用したnemolizumab標識化合物の比放射能と放射化学的純度

標識体	比放射能	放射化学的純度（%）
[^{125}I]nemolizumab	0.487 MBq/μg	98.0

2.6.4.2.1.1 定量分析法

放射能の組織内濃度測定は定量的全身オートラジオグラフィー法（QWBA）で実施した。QWBAは凍結切片を作成し、凍結乾燥後、イメージングプレートにて露出させたものをスキャンした。同時に検量線を作成し、各組織中の放射能濃度を定量した。

2.6.4.2.2 非標識体

*In vivo*試験あるいは分析の標品として用いたnemolizumabは中外製薬株式会社において調製された。

2.6.4.2.2.1 カニクイザル血漿及び乳汁中nemolizumab濃度

報告書番号 ADM[redacted]-0035〔4.2.2.1-2〕、TOX[redacted]-0046〔4.2.2.1-3〕、TOX[redacted]-0014〔4.2.2.1-4〕（評価資料）

カニクイザル血漿及び乳汁中 nemolizumab 濃度は[redacted]を固相化した酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）にて測定した。単回投与試験に用いた測定法の血漿中濃度測定範囲は8～256 ng/mL であり、分析単位内及び分析単位間再現性の真度はそれぞれ–22.4%～3.1%及び–13.2%～–0.6%であり、精度はそれぞれ1.0%～25.0%及び4.9%～15.9%であった。間歇皮下投与試験に用いた測定法の血漿中濃度測定範囲は0.05～1.6 μg/mL であり、分析単位内及び分析単位間再現性の真度はそれぞれ–21.9%～4.0%及び–14.0%～0.3%であり、精度はそれぞれ0.6%～3.1%及び3.6%～9.0%であった。乳汁中濃度測定範囲は8～256 ng/mL であり、分析単位内及び分析単位間再現性の真度はそれぞれ–12.7%～6.6%及び–5.3%～6.7%であり、精度はそれぞれ0.9%～7.0%及び3.5%～7.0%であった。（2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験　参照）。

2.6.4.2.2.2 カニクイザル血漿中抗薬物抗体

報告書番号 TOX[redacted]-0047〔4.2.2.1-5〕（評価資料）

カニクイザル血漿中抗薬物抗体（ADA）は電気化学発光免疫測定法（ECLIA）及び ELISA にて測定した。スクリーニング検査、確認試験及び抗体価測定は ECLIA にて行い、確認試験にて陽性と判断された試料は更に ELISA による特性試験を実施し、試料中に含まれる ADA の中和活性能を評価した。

スクリーニング検査及び抗体価測定（ECLIA）では、[redacted]及び[redacted]を混合した血漿試料を[redacted]プレートに添加し、電気化学発光検出器で測定することで ADA を検出した。確認試験では、上記スクリーニング検査に nemolizumab を添加し、発光が阻害されることで ADA の存在を評価した。特性試験は血漿中 nemolizumab 濃度測定法（ELISA）を用いて、既知濃度の nemolizumab 添加試料の発色に対する ADA 含有血漿試料の阻害効果で nemolizumab の中和活性能を評価した。スクリーニング試験における分析単位内及び分析単位間再現性の精度はそれぞれ5.3～5.5%CV 及び7.0～12.3%CV であった。

2.6.4.2.2.3 カニクイザル血漿中IL-31濃度

報告書番号 ADM[redacted]-5037〔4.2.2.1-6〕（評価資料）

カニクイザル血漿中 IL-31濃度は[redacted]を固相化した ELISA にて測定した。血漿中濃度の測定範囲は6.25～400 ng/mL であり、分析単位内及び分析単位間再現性の真度はそれぞれ79.0

～102.0%RE 及び84.0～100.7%RE であり、精度はそれぞれ3.3～16.4%CV 及び5.3～14.3%CV であった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与

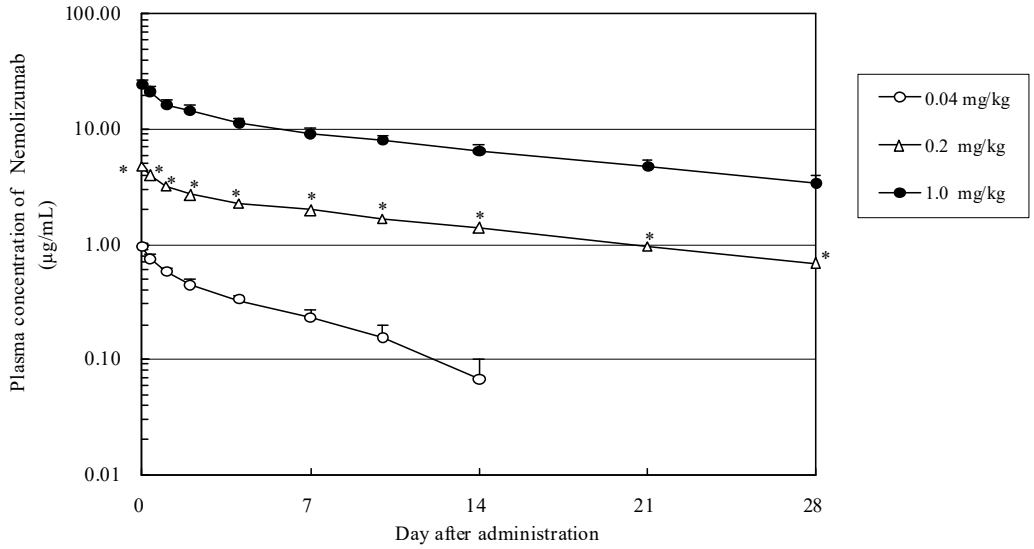
2.6.4.3.1.1 カニクイザルにおける単回静脈内及び皮下投与後の血漿中濃度推移

報告書番号 ADM[redacted]-5040〔4.2.2.2-1〕（評価資料）

Nemolizumabを0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で雄性カニクイザルに単回静脈内又は皮下投与し、血漿中nemolizumab濃度、ADA及びIL-31濃度を測定した。

単回静脈内投与後の血漿中nemolizumab濃度推移を図 2.6.4-1に示した。0.2 mg/kg投与群の3例中1例においてADAの産生が確認された。ADA産生が認められた個体を除いて解析した薬物動態パラメータを表 2.6.4-2に示した。全身クリアランス（CL_{total}）は0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量でそれぞれ0.411、0.147及び0.147 mL/h/kgであり、nemolizumabは0.04 mg/kgと他の投与量間で、薬物動態は非線形性を示した。血漿中$t_{1/2}$は0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で、それぞれ3.33、13.6及び14.9日であり、0.2 mg/kg以上の投与量で緩やかな消失を示した。Vd_{ss}は54.4～71.2 mL/kgであった。

図 2.6.4-1 雄性カニクイザルにnemolizumab単回静脈内投与後の血漿中nemolizumab濃度推移



Each value represents mean + SD, *: n=2
Lower limit of quantification: 0.008 μg/mL

最終報告書（4.2.2.2-1）Figure 1から引用

表 2.6.4-2 雄性カニクイザルにnemolizumab単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

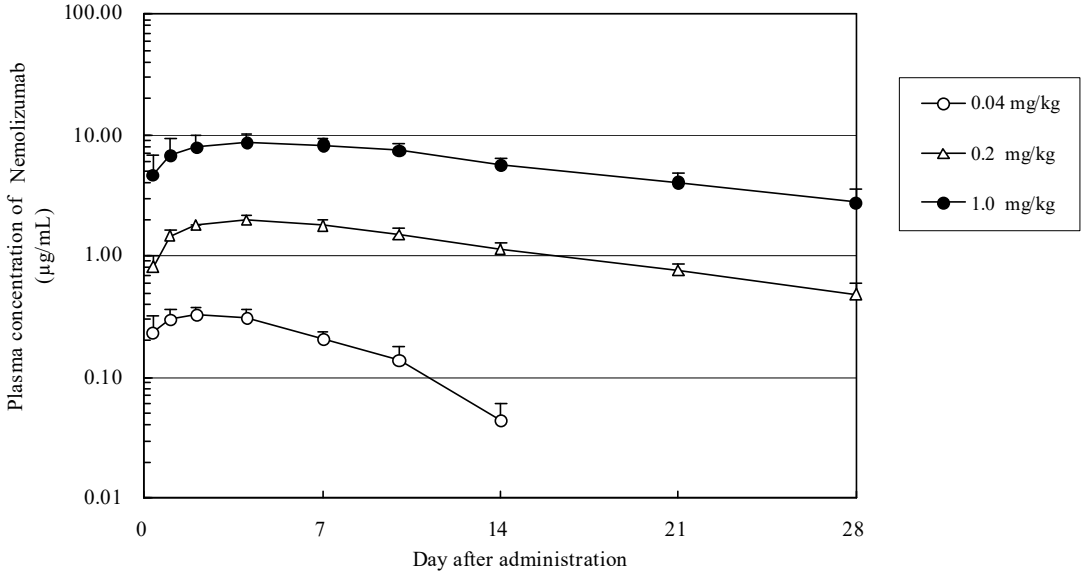
Dose (mg/kg)		$t_{1/2}$ (day)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·h/mL)	CL_{total} (mL/h/kg)	Vd_{ss} (mL/kg)	MRT (day)
0.04	Mean	3.33	99.1	0.411	54.4	5.58
	SD	0.54	15.1	0.063	4.7	0.68
0.2	Mean*	13.6	1370	0.147	67.6	19.3
	SD	NC	NC	NC	NC	NC
1.0	Mean	14.9	6890	0.147	71.2	20.3
	SD	1.6	990	0.022	6.6	2.2

データは3個体における平均値と標準偏差を表す。
*: ADAが確認された1個体を除く2個体の平均値を表す。NC: 算出不能
最終報告書（4.2.2.2-1）Table 2から改変

単回皮下投与後の血漿中nemolizumab濃度推移を図 2.6.4-2に示した。また、薬物動態パラメータを表 2.6.4-3に示した。C_{max}は0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で0.342、1.97及び9.13 μg/mLであった。投与後0時間から無限大時間まで補完された面積を含む血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）は0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で、それぞれ71.5、985及び5140 μg· h/mLであった。C_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$は、0.04と0.2 mg/kgの投与量間では公比以上に上昇したが、0.2と1.0 mg/kgの投与量間ではほぼ投与量比に従った上昇を示し、皮下投与時においても静脈内投与時と同様に0.04 mg/kgと他の投与量間で薬物動態は非線形性を示した。血漿中$t_{1/2}$は0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で、それぞれ3.14、11.5及び12.8日であり、0.2 mg/kg以上の投与量で緩やかな消失を示した。T_{max}は投与量に関係なく3.33～4.33日であり、皮下からの吸収は緩やかであった。Fは71.9%～74.6%と良好であった。

なお、血漿中IL-31濃度は、静脈内投与群及び皮下投与群ともに、投与前及び投与後のすべての時点で定量下限（6.25 ng/mL）未満であった。

図 2.6.4-2 雄性カニクイザルにnemolizumab単回皮下投与後の血漿中nemolizumab濃度推移



Each value represents mean + SD, Lower limit of quantification: 0.008 μg/mL
最終報告書（4.2.2.2-1）Figure 2から引用

表 2.6.4-3 雄性カニクイザルにnemolizumab単回皮下投与後の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·h/mL)	MRT (day)	F (%)
0.04	Mean	0.342	3.33	3.14	66.4	71.5	6.21	72.1
	SD	0.048	1.15	0.72	7.4	10.2	0.93	NA
0.2	Mean	1.97	4.00	11.5	528	985	17.7	71.9
	SD	0.17	0.00	1.6	53	172	2.2	NA
1.0	Mean	9.13	4.33	12.8	2500	5140	20.0	74.6
	SD	1.37	2.52	2.3	310	1050	3.4	NA

データは3個体における平均値と標準偏差を表す。
NA：該当なし
最終報告書（4.2.2.2-1）Table 2から改変

2.6.4.3.2 反復投与

2.6.4.3.2.1 カニクイザルにおける13週間間歇皮下投与後の血漿中濃度推移

報告書番号 TOX[redacted]-5016〔4.2.3.2-1〕（評価資料）

雄性及び雌性カニクイザルにnemolizumabを1、5及び25 mg/kgの用量で2週間に1回計7回投与した13週間間歇皮下投与毒性試験における血漿試料を用いて薬物動態を評価した。

1 mg/kg投与群の雌4例中1例及び5 mg/kg投与群の雌4例中2例においてADAの産生が確認された。ADAが確認された時点の投与回以降のデータを除外して求めた薬物動態パラメータを表 2.6.4-4に示した。初回、4回及び6回投与後において、投与量にほぼ比例したC_{max}及び$AUC_{0\text{-}14d}$の増加が認められた。初回投与においては薬物動態の性差は認められなかったが、4回及び6回投与後において雌性カニクイザルのC_{max}は雄性カニクイザルの0.7倍～0.9倍であり、$AUC_{0\text{-}14d}$は0.6倍～0.9倍であった。反復投与時の血漿中nemolizumab濃度は投与回数を重ねるごとに増加した。

表 2.6.4-4 雄性及び雌性カニクイザルにnemolizumabを1、5及び25 mg/kgの用量で2週に1回計7回皮下投与時の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	Sex	1st Dose					
		C_{max} (μg/mL)		T_{max} (day)		$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·h/mL)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
1	Male	9.06	1.25	7.3	4.7	2290	210
	Female	8.67	0.45	3.0	1.2	2140	110
5	Male	33.9	5.0	5.5	1.7	9410	1390
	Female	34.4	7.2	4.3	2.1	9600	2180
25	Male	187	24	3.0	1.2	51400	5700
	Female	179	3	2.5	1.0	45800	1600

Dose (mg/kg)	Sex	4th Dose					
		C_{max} (μg/mL)		T_{max} (day)		$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·h/mL)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
1	Male	17.5	0.8	3.3	2.5	5170	480
	Female[a)]	11.7	0.5	4.0	0.0	3100	80
5	Male	79.4	26.5	4.5	2.9	20800	3900
	Female[a)]	52.1	2.2	3.3	1.2	14300	1600
25	Male	353	38	2.5	1.0	95300	5800
	Female	321	36	3.5	1.0	80400	12500

Dose (mg/kg)	Sex	6th Dose					
		C_{max} (μg/mL)		T_{max} (day)		$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·h/mL)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
1	Male	18.9	3.6	2.5	1.0	5510	1270
	Female[a)]	14.3	1.2	2.0	0.0	3530	160
5	Male	90.0	9.2	3.8	2.4	25600	3100
	Female[b)]	69.7	NC	2.0	NC	18000	NC
25	Male	430	16	2.5	1.0	117000	4000
	Female	400	41	2.0	0.0	100000	19000

データは4個体における平均値と標準偏差を表す。

a): ADAが確認された1個体を除く3個体の平均値と標準偏差を表す。

b): ADAが確認された2個体を除く2個体の平均値を表す。

NC: 算出不能

最終報告書（4.2.3.2-1）Summaryを改変

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布試験

2.6.4.4.1.1 カニクイザルにおける単回皮下投与後の定量的全身オートラジオグラフィー

報告書番号 ADM[redacted]-5039〔4.2.2.3-1〕（評価資料）

雄性カニクイザルに[^{125}I]nemolizumabを1 mg/kgの用量で単回皮下投与し、全身ARLGによる評価を行った。単回皮下投与後の組織内放射能濃度及び血漿中濃度に対する組織中濃度の比率を表2.6.4-5に示した。放射能濃度は甲状腺を除くと血液で最も高く、血液以外では血液が豊富な組織（肺、肝臓、腎臓など）で比較的高かった。

表 2.6.4-5 雄性カニクイザルに[^{125}I]nemolizumabを1 mg/kgの用量で単回皮下投与した際の組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq./g)				
	1日	2日	7日	14日	28日
血漿	5340 (1.00)	5580 (1.00)	2580 (1.00)	800 (1.00)	468 (1.00)
血液	3210 (0.60)	3350 (0.60)	2060 (0.80)	364 (0.46)	307 (0.66)
大脳	38.4 (0.01)	45.8 (0.01)	22.1 (0.01)	ND (NC)	ND (NC)
小脳	42.8 (0.01)	48.0 (0.01)	33.5 (0.01)	ND (NC)	ND (NC)
脊髄	95.3 (0.02)	72.9 (0.01)	44.9 (0.02)	ND (NC)	24.4 (0.05)
後根神経節	784 (0.15)	436 (0.08)	455 (0.18)	111 (0.14)	57.7 (0.12)
眼球	82.8 (0.02)	66.3 (0.01)	74.6 (0.03)	ND (NC)	ND (NC)
甲状腺	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)
胸腺	786 (0.15)	536 (0.10)	456 (0.18)	81.0 (0.10)	44.6 (0.10)
心臓	721 (0.14)	865 (0.16)	346 (0.13)	110 (0.14)	91.0 (0.19)
肺	2100 (0.39)	676 (0.12)	263 (0.10)	337 (0.42)	126 (0.27)
肝臓	1750 (0.33)	2000 (0.36)	1070 (0.41)	343 (0.43)	230 (0.49)
腎臓	1580 (0.30)	1070 (0.19)	652 (0.25)	221 (0.28)	162 (0.35)
脾臓	1560 (0.29)	997 (0.18)	426 (0.17)	103 (0.13)	88.6 (0.19)
膵臓	399 (0.07)	NP (NC)	NP (NC)	68.4 (0.09)	50.3 (0.11)
皮膚	194 (0.04)	258 (0.05)	147 (0.06)	35.4 (0.04)	31.3 (0.07)
筋肉	111 (0.02)	61.8 (0.01)	31.6 (0.01)	ND (NC)	ND (NC)
骨髄	561 (0.11)	554 (0.10)	245 (0.09)	101 (0.13)	54.6 (0.12)
精巣	628 (0.12)	624 (0.11)	336 (0.13)	112 (0.14)	56.8 (0.12)
胃	2250 (0.42)	902 (0.16)	561 (0.22)	116 (0.15)	79.0 (0.17)
小腸	455 (0.09)	323 (0.06)	NP (NC)	71.3 (0.09)	55.8 (0.12)
大腸	328 (0.06)	424 (0.08)	233 (0.09)	100 (0.13)	89.1 (0.19)
膀胱	387 (0.07)	499 (0.09)	342 (0.13)	138 (0.17)	126 (0.27)

n=1、括弧内は組織/血漿比

NP：未評価、ND：検出限界未満、NC：算出不能、AUQ：定量上限超過（>20900 ng eq./g）

最終報告書（4.2.2.3-1）Table 6から改変

2.6.4.4.2 胎盤通過試験

2.6.4.4.2.1 カニクイザルにおける胎盤通過

報告書番号 TOX[redacted]-0140〔4.2.3.5.3-1〕（評価資料）

胎盤通過性は、妊娠カニクイザルにnemolizumabを1及び25 mg/kgの用量で2週間に1回、器官形成期の開始（妊娠20日目）から出産まで間歇皮下投与したePPND試験で評価した。生後7日目における出生児の血漿中nemolizumab濃度は、1及び25 mg/kgの用量で、それぞれ7.68及び177 µg/mLであり、母動物の血漿中nemolizumab濃度は、1及び25 mg/kgの用量で、それぞれ8.24及び136 µg/mLとほぼ同様であったことから、nemolizumabは母動物の胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された。

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

Nemolizumabの代謝に関しての検討は実施しなかった。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿、糞及び胆汁中排泄

Nemolizumabの排泄に関しての検討は実施しなかった。

2.6.4.6.2 乳汁中分泌

報告書番号 TOX[redacted]-0140〔4.2.3.5.3-1〕（評価資料）

Nemolizumabの乳汁中分泌は、雌性カニクイザルにnemolizumabを1及び25 mg/kgの用量で2週間に1回、器官形成期の開始（妊娠20日目）から出産まで投与したePPND試験で評価した。授乳7日から63日における乳汁中nemolizumab濃度の血漿中濃度に対する比率は0.2%～0.5%と非常に低いことから、カニクイザルにおけるnemolizumabの乳汁への分泌はわずかであることが示された。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

Nemolizumabと他の薬剤との間の薬物相互作用に関しての検討は実施しなかった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

Nemolizumabに関して、その他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

雄性カニクイザルにnemolizumabを0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で単回静脈内投与したとき、nemolizumabのCL_{total}は、それぞれ0.411、0.147及び0.147 mL/h/kgであり、nemolizumabは0.04 mg/kgと他の投与量間で、薬物動態は非線形性を示した。非線形薬物動態の原因として、組織の細胞膜上に発現するIL-31RAを介した消失経路が、血漿中nemolizumab濃度の上昇に伴い飽和を起こすことが考えられた。血漿中$t_{1/2}$は、それぞれ3.33、13.6及び14.9日であり、0.2 mg/kg以上の投与量で緩やかな消失を示した。Vd_{ss}は54.4～71.2 mL/kgであり、組織移行性は低いことが示された。

雄性カニクイザルにnemolizumabを0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、nemolizumabのC_{max}は、それぞれ0.342、1.97及び9.13 µg/mLであった。血漿中$t_{1/2}$は0.04、0.2及び1.0 mg/kgの用量で、それぞれ3.14、11.5及び12.8日であった。静脈内投与時と同様に0.04 mg/kgと他の投与量間で、薬物動態は非線形性を示した。T_{max}は用量に関係なく3.33～4.33日であり、皮下か

らの吸収は緩やかであった。Fは71.9%～74.6%と良好であった。

雄性及び雌性カニクイザルにnemolizumabを1、5及び25 mg/kgの用量で2週間に1回13週間（計7回）投与したとき、初回、4回及び6回投与後、いずれも投与量にほぼ比例したC_{max}及び$AUC_{0\text{-}14d}$の増加が認められた。初回投与においては薬物動態の性差は認められなかったが、4回及び6回投与後において雌性カニクイザルのC_{max}は雄性カニクイザルの0.7倍～0.9倍であり、$AUC_{0\text{-}14d}$は0.6倍～0.9倍であった。反復投与時の血漿中nemolizumab濃度は投与回数を重ねるごとに増加した。

なお、いずれの試験においてもADAの産生が確認されたが、これらの結果は、ヒトにおけるADA陽性率について予測するものではない。

雄性カニクイザルに[^{125}I]nemolizumabを1 mg/kgの用量で単回皮下投与し、全身ARLGを用い体内分布を評価した。甲状腺及び消化管（特に胃）で高い放射能濃度が観察されたが、遊離したヨウ素によるものと考えられた。甲状腺を除くと放射能濃度は血液で最も高く、血液以外では血液が豊富な組織（肺、肝臓、腎臓など）で比較的高かった。

胎盤通過及び乳汁移行性は、カニクイザルを用いたePPND試験で評価した。生後7日目における出生児の血漿中nemolizumab濃度は、母動物の血漿中濃度とほぼ同様であったことから、nemolizumabは母動物の胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された。一方、同時期における乳汁中nemolizumab濃度の血漿中濃度に対する比率は0.4%と非常に低かった。

Nemolizumabの代謝及び乳汁中分泌以外の排泄に関しての検討は実施しなかった。免疫グロブリンG（IgG）は主に異化反応によって体内から除去されることが文献で示されており[1)]、nemolizumabも同様の代謝を受けると考えられる。また、一般的にIgG抗体は尿や胆汁中にはほとんど排泄されず、主にリソソーム内でタンパク質分解による異化を受ける[1)]。異化により生成した小さなペプチドやアミノ酸は尿中に排泄されるか、内因性アミノ酸プールに加わると考えられる。Nemolizumabの体内からの排泄も他のIgGと同様であると考えられる。

Nemolizumabの薬物相互作用に関する検討は実施しなかったが、IgGクリアランス経路は低分子薬とは異なるため、nemolizumabがP450代謝酵素を介して他の薬剤と相互作用することはない[2)]と考えられる。

2.6.4.10 図表

図は、本文中の該当箇所に記載した。表は本文中の該当箇所又は2.6.5薬物動態概要表に記載し、概要表を参照とする場合は、参照箇所を本文中に示した。

2.6.4.11 参考文献

1) Mariani G, Strober W. Immunoglobulin metabolism. In: Metzger H, editor. Fc receptors and the action of antibodies. American society for microbiology 1990: 94-177.
2) Dirks NL, Meibohm B, Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010; 49:633-59.

ミチーガ皮下注用60mgシリンジ

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.5　薬物動態試験の概要表

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
$AUC_{0\text{-}14d}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 14 days：投与後0時間から14日までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to extrapolated infinity : 投与後0時間から無限大時間まで補完された面積を含む血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time t：投与後0時間からt時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUQ	Above the upper limit of quantification：定量上限超過
C_0	The initial plasma concentration at time zero calculated by extrapolation：初期血漿中濃度
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CL_{total}	Total body clearance：全身クリアランス
CV	Coefficient of variation：変動係数
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay：電気化学発光免疫測定法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定法
F	Bioavailability：生物学的利用率
GD	Day of gestation：妊娠日
IL-31	Interleukin 31 ：インターロイキン31
iv	Intravenous：静脈内
LD	Day of lactation：授乳日
$MRT_{0\text{-}inf}$	Mean residence time：平均滞留時間
NA	Not applicable：該当なし
NC	Not calculated：算出不能
ND	Not detected：検出限界未満
NP	Not presented：未評価
PND	Postnatal day：生後日数
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィー
RE	Relative error：相対誤差
sc	Subcutaneous：皮下
SD	Standard deviation：標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
Vd_{ss}	Distribution volume in a steady state：定常状態分布容積

目次

頁
2.6.5 薬物動態試験の概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 6
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 8
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 10
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 12
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 13
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 15
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 15
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 15
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 15
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 15
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 15
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 15
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 15
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 15

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：Nemolizumab

Type of Study	Test System	Method of Administration	Test Facility	Study No.	Location in CTD
Labeled compound					
Synthesis of [^{125}I]nemolizumab	–	–	[redacted]	ADM[redacted]-5038	4.2.2.1-1
Analytical Method					
Validation Study of the Analytical Method	Cynomolgus Monkey Plasma	–	[redacted]	ADM[redacted]-0035	4.2.2.1-2
Validation Study of the Analytical Method	Cynomolgus Monkey Plasma	–	[redacted]	TOX[redacted]-0046	4.2.2.1-3
Validation Study of the Analytical Method	Cynomolgus Monkey Milk	–	[redacted]	TOX[redacted]-0014	4.2.2.1-4
Validation Study of the Analytical Method (ADA)	Cynomolgus Monkey Plasma	–	[redacted]	TOX[redacted]-0047	4.2.2.1-5
Validation Study of the Analytical Method (IL-31)	Cynomolgus Monkey Plasma	–	[redacted]	ADM[redacted]-5037	4.2.2.1-6
Absorption					
Single Dose Plasma	Cynomolgus Monkey	iv and sc	[redacted]	ADM[redacted]-5040	4.2.2.2-1
Multiple Dose Plasma	Cynomolgus Monkey	sc	[redacted]	TOX[redacted]-5016 a)	4.2.3.2-1
Distribution					
Single Dose Tissue Distribution	Cynomolgus Monkey	sc	[redacted]	ADM[redacted]-5039	4.2.2.3-1
Placental Transfer	Cynomolgus Monkey	sc	[redacted]	TOX[redacted]-0140 a)	4.2.3.5.3-1
Metabolism					
Not Applicable					
Excretion					
Milk Excretion	Cynomolgus Monkey	sc	[redacted]	TOX[redacted]-0140 a)	4.2.3.5.3-1

a) Good laboratory practice study

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：Nemolizumab

Analyte (Assay)	Species (Sample)	Standard Curve Reporting Range	Intra-Assay Accuracy	Intra-Assay Precision	Inter-Assay Accuracy	Inter-Assay Precision	Study No.	Location in CTD
Nemolizumab (ELISA)	Cynomolgus monkey (plasma)	8～256 ng/mL	–22.4～3.1 (%)	1.0～25.0 (%)	–13.2～–0.6 (%)	4.9～15.9 (%)	ADM[redacted]-0035	4.2.2.1-2
Nemolizumab (ELISA)	Cynomolgus monkey (plasma)	0.05～1.6 µg/mL	–21.9～4.0 (%)	0.6～3.1 (%)	–14.0～0.3 (%)	3.6～9.0 (%)	TOX[redacted]-0046	4.2.2.1-3
Nemolizumab (ELISA)	Cynomolgus monkey (milk)	8～256 ng/mL	–12.7～6.6 (%)	0.9～7.0 (%)	–5.3～6.7 (%)	3.5～7.0 (%)	TOX[redacted]-0014	4.2.2.1-4
ADA (ECLIA / ELISA)	Cynomolgus monkey (plasma)	–	–	5.3～5.5 (%CV)	–	7.0～12.3 (%CV)	TOX[redacted]-0047	4.2.2.1-5
IL-31 (ELISA)	Cynomolgus monkey (plasma)	6.25～400 ng/mL	79.0～102.0 (%RE)	3.3～16.4 (%CV)	84.0～100.7 (%RE)	5.3～14.3 (%CV)	ADM[redacted]-5037	4.2.2.1-6

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 カニクイザルにおける単回静脈内及び皮下投与後の血漿中濃度

被験物質：Nemolizumab

試験番号：ADM[redacted]-5040　　記載箇所：4.2.2.2-1

Species:	Cynomolgus monkey
Sex / No. of Animals:	Male / n=3
Feeding Condition:	Non-fasted
Vehicle/Formulation:	[redacted] mmol/L Tris-HCl buffer containing [redacted] mmol/L arginine, pH [redacted]
Method of Administration:	iv and sc
Dose (mg/kg):	iv : 0.04, 0.2 and 1.0 mg/0.16 mL/kg sc: 0.04, 0.2 and 1.0 mg/0.16 mL/kg
Sample:	Plasma
Sampling Time:	iv : nemolizumab and IL-31 : Pre-dose, 0.25, 8 hours, 1, 2, 4, 7, 10, 14, 21 and 28 days : ADA : Pre-dose, 7, 10, 14, 21 and 28 days sc: nemolizumab and IL-31 : Pre-dose, 8 hours, 1, 2, 4, 7, 10, 14, 21 and 28 days : ADA : Pre-dose, 7, 10, 14, 21 and 28 days
Analyte / Assay:	Nemolizumab and IL-31* / ELISA ADA / ECLIA and ELISA

* The plasma concentration of IL-31 was below the lower limit of quantification (<6.25 ng/mL) in all dosing groups of both intravenous and subcutaneous administration groups through the experimental period.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 カニクイザルにおける単回静脈内及び皮下投与後の血漿中濃度（続き）

被験物質：Nemolizumab

PK parameters of nemolizumab　　試験番号：ADM[redacted]-5040　　記載箇所：4.2.2.2-1

(a) Intravenous administration

Dose (mg/kg)		C_0 (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·h/mL)	CL_{total} (mL/h/kg)	Vd_{ss} (mL/kg)	$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)
0.04	Mean	0.958	79.9	91.7	94.0	99.1	0.411	54.4	133.8
	SD	0.020	13.0	12.6	16.4	15.1	0.063	4.7	16.3
0.2	Mean	4.82*	326.4*	711*	1046*	1370*	0.147*	67.6*	462.8*
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
1.0	Mean	24.4	357.4	3510	5120	6890	0.147	71.2	487.2
	SD	2.5	38.8	390	590	990	0.022	6.6	51.7

(b) Subcutaneous administration

Dose (mg/kg)		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·h/mL)	$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	F [a)] (%)
0.04	Mean	0.342	80.0	75.3	66.4	66.4	71.5	149.0	72.1
	SD	0.048	27.7	17.3	7.4	7.4	10.2	22.4	NA
0.2	Mean	1.97	96.0	277.0	528	787	985	424.8	71.9
	SD	0.17	0.0	38.7	53	92	172	52.8	NA
1.0	Mean	9.13	104.0	307.2	2500	3880	5140	480.3	74.6
	SD	1.37	60.4	54.2	310	500	1050	81.8	NA

Data are expressed as the mean ± SD of three animals except for plasma concentrations indicated the positive in ADA titer evaluation.
*: n=2 (excluded ADA-positive animal)
a) The bioavailability (F) after subcutaneous administration was estimated by dividing the mean value of $AUC_{0\text{-}inf}$ in the subcutaneous administration by the mean value of $AUC_{0\text{-}inf}$ in the intravenous administration at each same dosing group.
NC: Not calculated, NA: Not applicable

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 カニクイザルにおける反復皮下投与後の血漿中濃度

被験物質：Nemolizumab

試験番号：TOX[redacted]-5016　　記載箇所：4.2.3.2-1

Species:	Cynomolgus monkey
Sex / No. of Animals:	Male and female / n=4
Feeding Condition:	Non-fasted
Vehicle/Formulation:	[redacted] mmol/L Tris-hydrochloric buffer solution including [redacted] mmol/L arginine (pH [redacted])
Method of Administration:	sc
Dose (mg/kg):	1, 5 and 25 mg/0.16 mL/kg/once every two weeks for 13 weeks (total 7 times)
Sample:	Plasma
Sampling Time:	Nemolizumab : Acclimation period, 1st dose: 8 hours, 2, 4, 7 and 14 days after dose, 3rd dose: pre-dose, 4th and 6th dose: Pre-dose, 8 hours, 2, 4, 7 and 14 days after dose, once before necropsy ADA : Acclimation period, once before dosing at each dosing day (except for 1st dosing), once before necropsy
Analyte / Assay:	Nemolizumab / ELISA ADA / ECLIA and ELISA

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 カニクイザルにおける反復皮下投与後の血漿中濃度（続き）

被験物質：Nemolizumab

TK parameters of nemolizumab　試験番号：TOX[redacted]-5016　記載箇所：4.2.3.2-1

(a) Dose proportionality for C_{max}

Dose (mg/kg)	Sex	1st dosing		4th dosing		6th dosing	
		Mean (μg/mL)	Dose proportionality factor	Mean (μg/mL)	Dose proportionality factor	Mean (μg/mL)	Dose proportionality factor
1	Male	9.06	1.0	17.5	1.0	18.9	1.0
5	Male	33.9	3.7	79.4	4.5	90.0	4.8
25	Male	187	20.6	353	20.2	430	22.8
1	Female	8.67	1.0	10.3 (11.7)*	1.0 (1.0)*	10.9 (14.3)*	1.0 (1.0)*
5	Female	34.4	4.0	42.4 (52.1)*	4.1 (4.5)*	49.5 (69.7)*	4.5 (4.9)*
25	Female	179	20.6	321	31.2 (27.4)*	400	36.7 (28.0)*

* Except for data of ADA-producing animals

(b) Dose proportionality for $AUC_{0\text{-}14d}$

Dose (mg/kg)	Sex	1st dosing		4th dosing		6th dosing	
		Mean (μg·h/mL)	Dose proportionality factor	Mean (μg·h/mL)	Dose proportionality factor	Mean (μg·h/mL)	Dose proportionality factor
1	Male	2290	1.0	5170	1.0	5510	1.0
5	Male	9410	4.1	20800	4.0	25600	4.6
25	Male	51400	22.4	95300	18.4	117000	21.2
1	Female	2140	1.0	2450 (3100)*	1.0 (1.0)*	2660 (3530)*	1.0 (1.0)*
5	Female	9600	4.5	11200 (14300)*	4.6 (4.6)*	12200 (18000)*	4.6 (5.1)*
25	Female	45800	21.4	80400	32.8 (25.9)*	100000	37.6 (28.3)*

* Except for data of ADA-producing animals

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 カニクイザルにおける単回皮下投与後の組織内濃度（QWBA）

被験物質：Nemolizumab

試験番号：ADM[redacted]-5039　　記載箇所：4.2.2.3-1

Species:	Cynomolgus monkey
Sex / No. of Animals:	Male / 5 (1 animal per time point)
Feeding Condition:	Non-fasted
Vehicle/Formulation:	-
Method of Administration:	sc
Dose (mg/kg):	1 mg/0.16 mL/about 5 MBq/kg
Radionuclide:	[^{125}I]
Specific Activity:	0.487 MBq/μg
Sampling Time:	1, 2, 7, 14 and 28 days
Analyte / Assay:	Radioactivity / QWBA

Tissue	Radioactivity concentration (ng eq./g) (Tissue/Plasma ratio)				
	1 day	2 days	7 days	14 days	28 days
Plasma*	5340 (1.00)	5580 (1.00)	2580 (1.00)	800 (1.00)	468 (1.00)
Bladder	387 (0.07)	499 (0.09)	342 (0.13)	138 (0.17)	126 (0.27)
Blood	3210 (0.60)	3350 (0.60)	2060 (0.80)	364 (0.46)	307 (0.66)
Bone marrow	561 (0.11)	554 (0.10)	245 (0.09)	101 (0.13)	54.6 (0.12)
Cerebellum	42.8 (0.01)	48.0 (0.01)	33.5 (0.01)	ND (NC)	ND (NC)
Cerebrum	38.4 (0.01)	45.8 (0.01)	22.1 (0.01)	ND (NC)	ND (NC)
Dorsal root ganglion	784 (0.15)	436 (0.08)	455 (0.18)	111 (0.14)	57.7 (0.12)
Eyeball	82.8 (0.02)	66.3 (0.01)	74.6 (0.03)	ND (NC)	ND (NC)

* : Values were measured by γ-counter and expressed as total radioactivity concentration in plasma.

Values in parentheses are expressed as the ratio of the tissue concentration to the plasma concentration. ND: Not detected, NC: Not calculated

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 サルにおける単回皮下投与後の組織内濃度（QWBA）（続き）

被験物質：Nemolizumab

試験番号：ADM[redacted]-5039　　記載箇所：4.2.2.3-1

Tissue	Radioactivity concentration (ng eq./g) (Tissue/Plasma ratio)				
	1 day	2 days	7 days	14 days	28 days
Heart	721 (0.14)	865 (0.16)	346 (0.13)	110 (0.14)	91.0 (0.19)
Kidney	1580 (0.30)	1070 (0.19)	652 (0.25)	221 (0.28)	162 (0.35)
Large intestine	328 (0.06)	424 (0.08)	233 (0.09)	100 (0.13)	89.1 (0.19)
Liver	1750 (0.33)	2000 (0.36)	1070 (0.41)	343 (0.43)	230 (0.49)
Lung	2100 (0.39)	676 (0.12)	263 (0.10)	337 (0.42)	126 (0.27)
Muscle	111 (0.02)	61.8 (0.01)	31.6 (0.01)	ND (NC)	ND (NC)
Pancreas	399 (0.07)	NP (NC)	NP (NC)	68.4 (0.09)	50.3 (0.11)
Skin	194 (0.04)	258 (0.05)	147 (0.06)	35.4 (0.04)	31.3 (0.07)
Small intestine	455 (0.09)	323 (0.06)	NP (NC)	71.3 (0.09)	55.8 (0.12)
Spinal cord	95.3 (0.02)	72.9 (0.01)	44.9 (0.02)	ND (NC)	24.4 (0.05)
Spleen	1560 (0.29)	997 (0.18)	426 (0.17)	103 (0.13)	88.6 (0.19)
Stomach	2250 (0.42)	902 (0.16)	561 (0.22)	116 (0.15)	79.0 (0.17)
Testis	628 (0.12)	624 (0.11)	336 (0.13)	112 (0.14)	56.8 (0.12)
Thymus	786 (0.15)	536 (0.10)	456 (0.18)	81.0 (0.10)	44.6 (0.10)
Thyroid	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)

Values in parentheses are expressed as the ratio of the tissue concentration to the plasma concentration.

NP: Not presented, ND: Not detected, NC: Not calculated, AUQ: Above the upper limit of quantification (>20900 ng eq./g)

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

該当なし

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 カニクイザルにおける胎盤通過性

被験物質：Nemolizumab

試験番号：TOX[redacted]-0140　　記載箇所：4.2.3.5.3-1

Species:	Cynomolgus monkey (purpose-bred, experimentally naïve)
Sex / No. of Animals:	Female / n=16
Feeding Condition:	Non-fasted
Vehicle/Formulation:	[redacted] mmol/L Tris-HCl buffer containing [redacted] mmol/L arginine, [redacted] mmol/L [redacted] and [redacted] mg/mL [redacted] (pH [redacted])
Method of Administration:	sc
Dose (mg/kg):	1 and 25 mg/0.25 mL/kg/once every two weeks from the start of organogenesis (day 20 of gestation) to delivery
Sample:	Plasma
Sampling Time:	Nemolizumab: Gestation period: 1st dose (GD 20): Pre-dose, 8 hours, 2 (GD 22), 4 (GD 24), 7 (GD 27) and 14 (GD 34) days after dose, 4th dose (GD 62): Pre-dose, 6th dose (GD 90): Pre-dose, 8 hours, 2 (GD 92), 4 (GD 94), 7 (GD 97) and 14 (GD 104) days after dose, 9th dose (GD 132): Pre-dose, 8 hours, 2 (GD 134), 4 (GD 136), 7 (GD 139), and 14 (GD 146) days after dose, Lactation period: LDs 7, 21, 35, 63, 91, 147 and 217 ADA : Gestation period: GDs 20, 27, 34, 62, 90, 104, 132 and 146, Lactation period: LDs 7, 21, 35, 63, 91, 147 and 217
Analyte / Assay:	Nemolizumab / ELISA ADA / ECLIA and ELISA

Plasma concentration of nemolizumab (μg/mL)

Dose (mg/kg)		Dams (LD 7)	Offspring (PND 7)
1	Mean ± SD	5.88 ± 4.59	6.14 ± 4.53
	Mean ± SD*	8.24 ± 3.14	7.68 ± 3.59
25	Mean ± SD	136 ± 63	177 ± 45
	Mean ± SD*	136 ± 60	NA

* : Except for data of ADA-positive animals, NA: Not applicable

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.2 カニクイザルにおける乳汁中分泌

被験物質：Nemolizumab

試験番号：TOX[redacted]-0140　　記載箇所：4.2.3.5.3-1

Species:	Cynomolgus monkey (purpose-bred, experimentally naïve)
Sex / No. of Animals:	Female / n=16
Feeding Condition:	Non-fasted
Vehicle/Formulation:	[redacted] mmol/L Tris-HCl buffer containing [redacted] mmol/L arginine, [redacted] mmol/L [redacted] and [redacted] mg/mL [redacted] [redacted] (pH [redacted])
Method of Administration:	sc
Dose (mg/kg):	1 and 25 mg/0.25 mL/kg/once every two weeks from the start of organogenesis (day 20 of gestation) to delivery
Sample:	Milk
Sampling Time:	Lactation period: LDs 7, 21, 35, 63, and 91
Analyte / Assay:	Nemolizumab / ELISA

		Percentage of the mean nemolizumab concentration in milk to plasma (%)				
Dose (mg/kg)		7 days (LD 7)	21 days (LD 21)	35 days (LD 35)	63 days (LD 63)	91 days (LD 91)
1	Mean	0.4	NC	NC	NC	NC
	Mean*	0.4	0.2	NC	NC	NC
25	Mean	0.4	0.3	0.3	0.5	NC

* : Except for data of ADA-positive animals, NC: Not calculated

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当なし

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当なし

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

該当なし

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当なし

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当なし