トラロキヌマブ（遺伝子組換え）

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

レオ　ファーマ株式会社

目次

1　まとめ 7
1.1　非臨床薬物動態試験計画の概要 7
1.2　主な結果の要約 7
1.2.1　静脈内投与 7
1.2.2　皮下投与 8
2　分析法 9
2.1　カニクイザル血清中のトラロキヌマブの定量法 9
2.2　カニクイザル血清中の抗トラロキヌマブ抗体の測定法 9
3　吸収及び薬物動態／TK 10
3.1　静脈内単回投与後の薬物動態 10
3.2　28 日間静脈内投与毒性試験 10
3.3　13 週間静脈内投与毒性試験 10
3.4　26 週間静脈内投与毒性試験 11
3.5　4 週間皮下投与試験 11
3.6　13 週間皮下投与毒性試験 11
3.7　雄授胎能に関する試験（皮下投与） 12
3.8　雌受胎能に関する試験（皮下投与） 13
3.9　胚・胎児発生に関する試験の予備試験（静脈内投与） 15
3.10　出生前及び出生後 1 ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験（静脈内投与） 15
3.11　出生前及び出生後 6 ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験（静脈内投与） 15
4　分布 17
5　代謝 18
6　排泄 18
7　薬物動態学的薬物相互作用 18
8　その他の薬物動態試験 18

9　考察及び結論 18

10　引用文献 18

表目次

表 2.6.4 - 1　トラロキヌマブの非臨床薬物動態試験一覧.....7

図目次

図 2.6.4 - 1　雄カニクイザルにトラロキヌマブを週 1 回 13 週間皮下投与したときの血清中トラロキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差）.....13

図 2.6.4 - 2　雌カニクイザルにトラロキヌマブ 100 mg を週 1 回皮下投与したときの血清中トラロキヌマブ濃度推移（個別値）.....14

図 2.6.4 - 3　雌カニクイザルにトラロキヌマブ 350 mg を週 1 回皮下投与したときの血清中トラロキヌマブ濃度推移（個別値）.....14

図 2.6.4 - 4　妊娠カニクイザルにトラロキヌマブを週 1 回静脈内投与したときの血清中トラロキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差）.....16

図 2.6.4 - 5　カニクイザル出生児における血清中トラロキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差）.....17

略号一覧

記号	日本語	英語
ADA	抗薬物抗体	Anti Drug Antibody
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積	Area under the time-serum concentration curve
CAT-354	トラロキヌマブ	Tralokinumab
CL	全身クリアランス	Clearance
C_{max}	最高血清中濃度	Maximum serum concentration
ECL	電気化学発光	Electrochemiluminescence
ELISA	酵素免疫測定	Enzyme-linked immunosorbent assay
ePPND 試験	拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	Enhanced pre- and post-natal development
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準	Good Laboratory Practice
ICH	医薬品規制調和国際会議	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use
Ig	免疫グロブリン	Immunoglobulin
IV	静脈内	Intravenous
SC	皮下	Subcutaneous
$t_{1/2}$	半減期	Elimination half life
TK	トキシコキネティクス	Toxicokinetics
T_{max}	最高血清中濃度到達時間	Time to maximum concentration

1　まとめ

CAT-354（トラロキヌマブ）の薬物動態プロファイルを，カニクイザルを用いた 11 試験により検討した（表 2.6.4 - 1）。最初の試験ではトラロキヌマブ 10 mg/kg をカニクイザル（2 例/性）に単回静脈内投与した。その後，静脈内投与又は皮下投与により 28 日間，13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験を計 5 試験実施した。加えて，生殖発生毒性試験として胚・胎児発生に関する試験の予備試験，雌雄独立して検討した 13 週間皮下投与時の受（授）胎能試験及び拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ePPND 試験）を 2 試験実施した。2 試験目の ePPND 試験では出生後 6 ヵ月まで免疫機能を含めて評価した。

1.1　非臨床薬物動態試験計画の概要

カニクイザルを用いて検討されたトラロキヌマブの非臨床薬物動態及びトキシコキネティクス（TK）試験を表 2.6.4 - 1 にまとめた。また，トラロキヌマブ及びトラロキヌマブに対する抗薬物抗体（ADA）の分析法のバリデーションレポートを本概要文末の別表 1 にまとめた。

表 2.6.4 - 1　　トラロキヌマブの非臨床薬物動態試験一覧

Study Number	Description of Study	GLP	Location
CAT354Rp034 (M4.2.1.1)	Single dose IV pharmacokinetics	No	[redacted] USA
1348/053 (M4.2.3.2)	28-day IV repeat dose toxicity study	Yes	[redacted] UK
1348/058 (M4.2.3.2)	13-week IV repeat dose toxicity study	Yes	[redacted] UK
509615 (M4.2.3.2)	26-week IV repeat dose toxicity study	Yes	[redacted], UK
513066 (M4.2.3.2)	Toxicological bridging study using subcutaneous administration (4-week duration)	Yes	[redacted], UK
514981 (M4.2.3.2)	13-week toxicity study with an 8 week Recovery Period Following Subcutaneous Administration	Yes	[redacted], UK
2843-005 (M4.2.3.5.1)	13-week subcutaneous male fertility study	Yes	[redacted], Germany
2843-006 (M4.2.3.5.1)	Subcutaneous administration female fertility study in cynomolgus Monkeys	Yes	[redacted], Germany
[redacted].200.07 (M4.2.3.5.2)	Pilot IV embryo-fetal toxicity study	Yes	[redacted], USA
[redacted].200.15 (M4.2.3.5.3)	Assessment of effects on pre- and post-natal development via intravenous injection to pregnant cynomolgus monkeys	Yes	[redacted], USA
20054081 (M4.2.3.5.3)	IV administration enhanced pre-postnatal toxicity in pregnant cynomolgus monkeys with 6-month postnatal evaluation	Yes	[redacted] USA

IV = intravenous

1.2　主な結果の要約

1.2.1　　静脈内投与

- トラロキヌマブの 10 mg/kg を単回投与したときの半減期（$t_{1/2}$）は 10.8 日で，全身クリアランス（CL）はサルの免疫グロブリン（Ig）G に近く 5.52 mL/day/kg であった。分布容積は 85.0 mL/kg と，血管外分布は軽度から中等度であった（試験番号：CAT354Rp034，4.2.1.1 項）。

- トラロキヌマブの 10，30 又は 100 mg/kg を週 1 回 4 週間反復投与したときの最高血清中濃度（C_{max}）及び血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）は，初回及び 4 回目投与後で概して用量に比例して増加した。100 mg/kg の 4 回目投与後の $t_{1/2}$ は，約 6.7 日であった（試験番号：1348/053，4.2.3.2 項）。
- トラロキヌマブの 10，30 又は 100 mg/kg を週 1 回 13 週間反復投与したときの C_{max} 及び AUC は，概して用量に比例して増加した。TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。トラロキヌマブが投与された 26 例のうち休薬群の 4 例で ADA が観察された（試験番号：1348/058，4.2.3.2 項）。
- トラロキヌマブの 10，30 又は 100 mg/kg を週 1 回 26 週間反復投与したときの C_{max} 及び AUC は，概して用量に比例して増加した。TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。ADA 測定対象となった試料では，ADA の存在を確定できなかった（試験番号：509615，4.2.3.2 項）。
- トラロキヌマブの 10，30 又は 100 mg/kg を妊娠カニクイザルに妊娠 20 日から妊娠 48 日まで週 1 回反復投与した胚・胎児発生に関する試験の予備試験において，最終投与後の C_{max} 及び AUC は，用量に比例して増加し，線形性を示した。いずれの動物からも ADA は検出されなかった（試験番号：[redacted].200.07，4.2.3.5.2 項）。
- 胚・胎児発生に関する試験の予備試験でトラロキヌマブが胎盤を通過し胎児循環に入ることが確認されたが，最初に実施した ePPND 試験でも，トラロキヌマブが投与された母動物の出生児から，母動物のレベル以上の血清中トラロキヌマブが検出された。この試験の 100 mg/kg 群の母動物 1 例で投与期間中に ADA が検出されたが，トラロキヌマブの曝露量に影響はなかった（試験番号：[redacted].200.15，4.2.3.5.3 項）。
- 次に実施した ePPND 試験でも，出生児の血清から母動物のレベルを超えるトラロキヌマブが検出された。出生児血清中のトラロキヌマブは出生後 91 日まで概して検出可能で，出生後 180 ± 2 日には検出限界未満となった。母動物及び出生児の対照群を含めたすべての群で同様に ADA が低頻度で認められた。検出された ADA はトラロキヌマブの曝露量に影響しなかった（試験番号：20054081，4.2.3.5.3 項）。

1.2.2　皮下投与

- トラロキヌマブの 75，150 又は 225 mg を週 1 回 4 週間反復投与したとき，初回投与及び 4 回目投与後の C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加し，線形性を示した（試験番号：513066，4.2.3.2 項）。
- トラロキヌマブの 75，150 又は 300 mg を週 1 回 13 週間反復投与したときの C_{max} 及び AUC は，用量に比例して増加した。TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。一部の動物で検出された ADA は，トラロキヌマブの曝露量に影響しなかった（試験番号：514981，4.2.3.2 項）。
- トラロキヌマブの 200 又は 600 mg を成熟雄カニクイザルに週 1 回 13 週間反復投与したとき，初回投与及び 14 回目投与のそれぞれ投与後 7 日までの AUC は用量比をわずかに下回っ

て増加した。投与前の平均血中濃度の推移から 9 回目投与までに定常状態に達したと考えられた。ADA は確認されなかった（試験番号：2843-005，4.2.3.5.1 項）。

- トラロキヌマブの 100 又は 350 mg を成熟雌カニクイザルに週 1 回 3 連続月経周期を超える期間反復投与したとき，初回投与及び 12 回目投与のそれぞれ投与後 7 日までの C_{max} 及び AUC は概して用量に比例して増加した。投与前の平均血中濃度の推移から 9 回目投与までに定常状態に達したと考えられた。350 mg 群の 1 例のみで初回投与日の投与前試料が ADA 陽性となったが，当該動物から採取した他の全試料が陰性であったことから，当該試料は疑陽性と考えられる（試験番号：2843-006，4.2.3.5.1 項）。

2　分析法

2.1　カニクイザル血清中のトラロキヌマブの定量法

カニクイザル血清中のトラロキヌマブを，酵素免疫測定（ELISA）法を用いビオチン化抗イディオタイプ抗体（CAT-375）或いは組換えヒトインターロイキン-13 により捕捉し定量した。これらはいずれも遊離トラロキヌマブを捕捉し，毒性試験における血清中トラロキヌマブ濃度測定法として同様の分析効率及び感度を示した。加えて，カニクイザルで，両捕捉法により同様の用量範囲で同程度のトラロキヌマブ濃度が得られた。これらの分析法と採用基準は，Miller KJ et al（2001），DeSilva B et al（2003）並びに Viswanathan CT et al（2007）の報告に基づいてバリデートした。

別表 1 と 2.6.5.2 項にそれぞれの毒性試験で用いた分析法の定量範囲とバリデーションレポートをまとめた。

2.2　カニクイザル血清中の抗トラロキヌマブ抗体の測定法

カニクイザルの血清中抗トラロキヌマブ抗体をバリデートした ELISA 法で測定した（報告書番号：1348/063，M4.2.2.1）。本法ではトラロキヌマブをサル血液試料中の抗トラロキヌマブ抗体に対する捕捉薬として用いた。標準物質，品質管理又は測定対象試料中の捕捉した抗体から，抗トラロキヌマブ抗体をビオチン化トラロキヌマブと西洋ワサビペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンで検出し，3,3’,5,5’-テトラメチルベンジジンを基質として発色させた。陽性対照としてヒト抗トラロキヌマブモノクローナル抗体（CAT-373）を用いた。本法の定量下限は 1.000 µg/mL で，定量上限は 30.000 µg/mL であった。

のちに，より高感度で薬物による干渉が小さい電子化学発光（ECL）法を MesoScale Discoery（MSD）社のプラットフォームを用いて開発しバリデートした。本法では，ウサギ抗ヒト IgG を陽性対照として用いた。薬物による干渉を小さくするための酸による分離過程ののち，ビオチン化トラロキヌマブとルテニウム標識トラロキヌマブを混合し免疫複合体を形成させ，ストレプトアビジンを固相化した MSD プレート上で捕捉した。ECL シグナルを MSD Sector Imager 2400 により測定した。この ECL による ADA スクリーニング分析の感度は 241.2 ng/mL で，薬物による干渉を評価したところ 100 又は 10 µg/mL のトラロキヌマブ存在下で，それぞれ 75%又は 92%の陽性対照が検出可能であった。スクリーニング分析で ADA 陽性となった試料については，さ

らに 5 mg/mL のトラロキヌマブの存在下・非存在下で確認分析を行い検出された ADA の特異性を確認した（報告書番号：V-IM-022 及び V-IM-0036，4.2.2.1 項）。

別表 1 と 2.6.5.2 項にそれぞれの毒性試験で用いた ADA 分析の感度と薬物干渉の検討結果並びにバリデーションレポートをまとめた。

3　吸収及び薬物動態／TK

トラロキヌマブの吸収又はバイオアベイラビリティーを検討するための独立した試験は実施していない。本項ではカニクイザルを用いたトラロキヌマブの静脈内投与又は皮下投与試験の中で検討した薬物動態についてまとめた。臨床投与経路である皮下投与後の薬物動態は 3.5，3.6，3.7 及び 3.8 項に記載した。特記しない限り数値データは平均値又は平均値±標準偏差で示した。

3.1　静脈内単回投与後の薬物動態

試験番号：CAT354Rp034，4.2.1.1 項，GLP 非適用試験

トラロキヌマブを単回静脈内投与したときの薬物動態をカニクイザルを用い検討した。本試験では，2 例/性のブタ回虫感受性のサルにトラロキヌマブの 10 mg/kg を単回静脈内投与した。血液試料を投与前及び投与後 28 日まで適時採取した。結果として，トラロキヌマブの $t_{1/2}$ は 10.8 日で，CL はサルにおける IgG の CL 値に近い 5.52 mL/day/kg であった。分布容積は 85.0 mL/kg と，血管外分布は軽度から中等度であった。

3.2　28 日間静脈内投与毒性試験

試験番号：1348/053，4.2.3.2 項，GLP 適用試験

トラロキヌマブを週 1 回 4 週間静脈内投与し，その後 4 週間休薬した試験では，3 例/性/群のカニクイザルに対照物質或いはトラロキヌマブの 10，30 又は 100 mg/kg を投与した。血液試料を試験 1 日（初回投与）及び試験 22 日（最終 4 回目投与）の投与前，投与後 30 分並びに投与後 1，2，3，4，5 及び 6 日に採取し，高用量群の休薬群（2 例/性/群）では終末相を確認するためさらに試験 57 日まで採取した。結果として，週 1 回静脈内投与したとき初回及び最終 4 回目投与後の C_{max} 及び AUC は，10～100 mg/kg の範囲で概して用量に比例して増加した。100 mg/kg の最終 4 回目投与後の $t_{1/2}$ は，6.7 日であった。

3.3　13 週間静脈内投与毒性試験

試験番号：1348/058，4.2.3.2 項，GLP 適用試験

トラロキヌマブを週 1 回 13 週間静脈内投与し，その後 13 週間休薬した試験では，3 例/性/群のカニクイザルに対照物質或いはトラロキヌマブの 10，30 又は 100 mg/kg を投与した。血液試料を試験 13 週（最終投与）の投与前，投与後 30 分並びに投与後 1，2，3，4，5，6 及び 7 日に採取し，対照，低用量及び高用量群の休薬群（2 例/性/群）では終末相を確認するためさらに試験 26 週まで採取した。結果として，週 1 回 13 週間静脈内投与後の C_{max} 及び AUC は，10～100 mg/kg の範囲で概して用量に比例して増加した。TK パラメータに明らかな性差は認められなか

った。休薬群における雄及び雌の終末相 $t_{1/2}$ は同程度で，10 mg/kg 群でそれぞれ 15.7 及び 17.4 日，100 mg/kg 群でそれぞれ 9.96 及び 9.50 日であった。

トラロキヌマブが投与された 26 例のうち休薬群の 4 例で ADA が観察された。

3.4　26 週間静脈内投与毒性試験

試験番号：509615，4.2.3.2 項，GLP 適用試験

トラロキヌマブを週 1 回 26 週間静脈内投与し，その後 13 週間休薬した試験では，4 例/性/群のカニクイザルに対照物質或いはトラロキヌマブの 10，30 又は 100 mg/kg を投与した。血液試料を試験 1 日（初回投与）及び試験 26 週（最終投与）の投与前，投与後 30 分並びに投与後 1，2，3，4，5，6 及び 7 日に採取し，対照，中用量及び高用量群の休薬群（3 例/性/群）では終末相を確認するためさらに試験 39 週まで採取した。結果として，週 1 回 26 週間静脈内投与後の C_{max} 及び AUC は，10～100 mg/kg の範囲で概して用量に比例して増加した。TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。また，全身曝露量は 26 週間の投与で 3～6 倍増加した。最終投与後の $t_{1/2}$ は約 13 日であった。

ADA 測定対象となった血液試料では ADA の存在を確定できなかった。

3.5　4 週間皮下投与試験

試験番号：513066，4.2.3.2 項，GLP 適用試験

トラロキヌマブを週 1 回 4 週間皮下投与した試験では，3 例/群の雄性カニクイザルにトラロキヌマブの 75，150 又は 225 mg を投与した。血液試料を試験 1 日（初回投与）の投与前，投与後 30 分並びに投与後 1，2，3，4，5，6 及び 7 日に採取し，試験 22 日（最終 4 回目投与）には同様に投与後 6 日まで採取した。結果として，週 1 回皮下投与したとき試験 1 日（初回投与）及び試験 22 日（最終 4 回目投与）の C_{max} 並びに AUC（試験 1 日：$AUC_{0\text{-}168h}$，試験 22 日：$AUC_{0\text{-}144h}$）は，用量に比例して増加し，線形性を示した。初回及び最終 4 回目投与後の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 2～3 日であり，トラロキヌマブは皮下投与部位から緩徐に吸収された。

3.6　13 週間皮下投与毒性試験

試験番号：514981，4.2.3.2 項，GLP 適用試験

トラロキヌマブを週 1 回 13 週間皮下投与し，その後 8 週間休薬した試験では，6 例/性/群のカニクイザルに対照物質或いはトラロキヌマブの 75，150 又は 300 mg を投与した。血液試料を試験 1 日（初回投与）及び試験 85 日（最終 13 回目投与）の投与前並びに投与後 1，2，3，4，5 及び 6 日に採取し，休薬群（各投与群のうち 3 例/性）では終末相を確認するためさらに試験 120 日及び試験 148 日にも採取した。結果として，週 1 回皮下投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}144h}$ は，75～300 mg の範囲で概して用量に比例して増加した。T_{max} の中央値は初回投与後で 3～4 日，最終 13 回目投与後で 2～2.5 日であり，トラロキヌマブは皮下投与部位から緩徐に吸収された。最終投与後の $t_{1/2}$ は 75，150 及び 300 mg 群でそれぞれ 10.9，11.3 及び 11.8 日であり，静脈内投与試験で得られた結果と同程度であった。TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。初回投

与後と 13 回目投与後の $AUC_{0\text{-}144h}$ を比較し蓄積率を求めたところ，トラロキヌマブ投与群で 5.17～5.78 倍であった。

計 144 試料の ADA スクリーニングにより 107 試料が陰性で 37 試料が陽性であった。この 37 試料の確認分析で 14 試料が陰性，2 試料が陽性とされ，21 試料は確認のための量が不足していたことからそのまま陽性と報告された。したがって，計 23 試料が陽性とされた。この陽性試料のうち 12 試料は対照群の 6 例からであり，11 試料はトラロキヌマブ投与群の 9 例から採取されたものであった。ADA の存在はトラロキヌマブの曝露量に影響を与えなかった。

3.7　雄授胎能に関する試験（皮下投与）

試験番号：2843-005，4.2.3.5.1 項，GLP 適用試験

トラロキヌマブを週 1 回 13 週間皮下投与し，その後 13 週間休薬した雄授胎能に関する試験では，6 例/群の成熟雄カニクイザルに対照物質或いはトラロキヌマブの 200 又は 600 mg を投与した。血液試料を試験 1 日（初回投与）の投与前並びに投与後 3，5 及び 7 日に採取し，試験 29 日（5 回目投与），試験 57 日（9 回目投与）及び試験 92 日（最終 14 回目投与）のそれぞれ投与前並びに最終 14 回目投与の投与後 3 日にも採取した。休薬群（各投与群のうち 3 例）では終末相を確認するためさらに試験 97，99，106，120，148，176 及び 183 日（それぞれ最終 14 回目投与の投与後 5，7，14，28，56，84 及び 91 日）に採取した。結果を図 2.6.4 - 1 に示す。週 1 回皮下投与したときの初回投与と最終 14 回目投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7day}$ は，200 と 600 mg 群で用量比をわずかに下回って増加した。T_{max} の中央値は 3～5 日であった。200 又は 600 mg を 14 回投与した後の C_{max} は，それぞれ 1370 ± 532 又は 3010 ± 881 µg/mL で，$AUC_{0\text{-}7day}$ は，それぞれ 10800 ± 3290 又は 19000 ± 8650 µg*day/mL であった。同様に見かけの CL は 20.1 ± 7.46 又は 36.6 ± 17.3 mL/day であった。最終 14 回目投与後の $t_{1/2}$ は，200 又は 600 mg 群でそれぞれ 17.4 ± 3.14 又は 15.6 ± 5.16 日と同程度であった。投与前の平均血中濃度の推移から 9 回目投与までに定常状態に達したと考えられた。初回投与後と 14 回投与後の $AUC_{0\text{-}7day}$ を比較し蓄積率を求めたところ，200 及び 600 mg 群でそれぞれ 5.32 及び 4.27 倍であった。

ADA 分析対象となった 45 試料すべてが陰性であった。

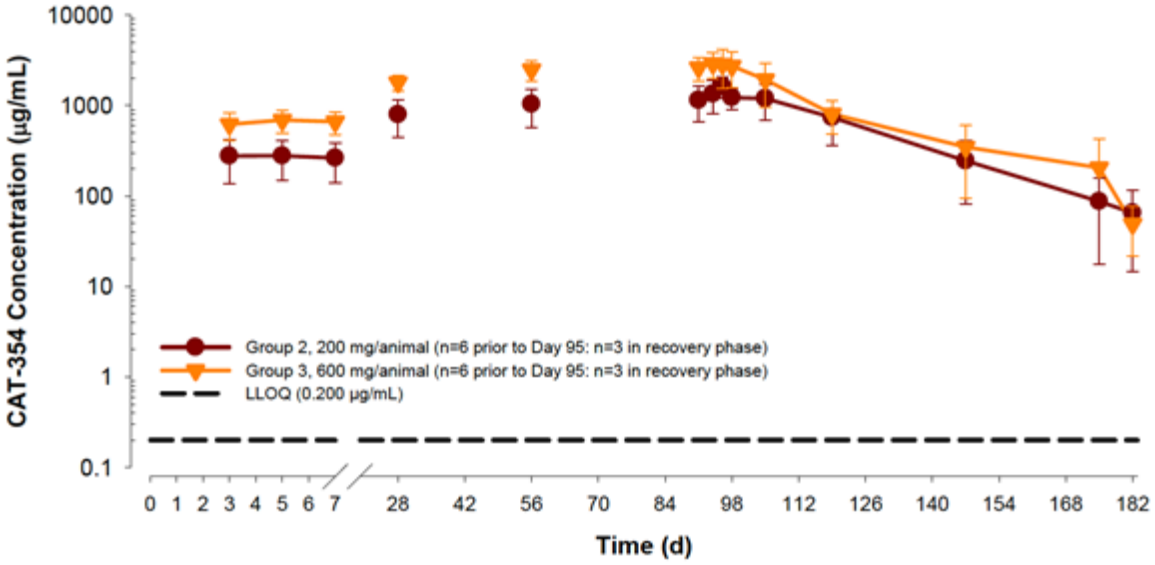


図 2.6.4 - 1　　雄カニクイザルにトラロキヌマブを週 1 回 13 週間皮下投与したときの血清中トラロキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

CAT-354 = tralokinumab, LLOQ = Lower limit of quantification, d = days after first dose

（試験番号：2843-005，Figure 5.1.1-1：501 頁）

3.8　雌受胎能に関する試験（皮下投与）

試験番号：2843-006，4.2.3.5.1 項，GLP 適用試験

トラロキヌマブを週 1 回 3 連続月経周期を超える期間（最長で 15 回）皮下投与し，その後 3 連続月経周期の間休薬した雌受胎能に関する試験では，6 例/群の成熟雌カニクイザルに対照物質或いはトラロキヌマブの 100 又は 350 mg を投与した。血液試料を試験 2 日（初回投与）の投与前並びに試験 5，7 及び 9 日（それぞれ初回投与後 3，5 及び 7 日）に，また，試験 30 日（5 回目投与）及び試験 58 日（9 回目投与）の投与前に，加えて，試験 79 日（12 回目投与）の投与前並びに試験 82，84，86 及び 93 日（それぞれ 12 回目投与の投与後 3，5，7 及び 14 日）に採取した。休薬群（各投与群のうち 3 例）では終末相を確認するためさらに試験 107，135，163 及び 170 日に採取した。結果を図 2.6.4 - 2 及び図 2.6.4 - 3 に示す。初回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7day}$ は，100 及び 350 mg 群で概して用量に比例して増加した。100 及び 350 mg 群の C_{max} は，それぞれ 198 ± 47.6 及び 1070 ± 402 µg/mL で，$AUC_{0\text{-}7day}$ は，それぞれ 1050 ± 234 及び 5470 ± 2050 µg*day/mL であった。12 回目投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7day}$ は，100 及び 350 mg 群で概して用量に比例して増加した。100 及び 350 mg 群の C_{max} は，それぞれ 782 ± 58 及び 3360 ± 788 µg/mL で，$AUC_{0\text{-}7day}$ は，それぞれ 4920 ± 412 及び 21100 ± 5200 µg*day/mL であった。初回投与後及び 12 回目投与後の T_{max} の中央値は 3 日であった。12 回目投与後の見かけの CL は，100 及び 350 mg 群でそれぞれ 20.4 及び 17.6 mL/day であった。また，$t_{1/2}$ はそれぞれ 12.4 及び 12.1 日と同程度であった。5，9 及び 12 回目投与前の平均血中濃度の推移から 9 回目の投与までに定常状態に達したと考えられた。初回投与後と 12 回投与後の $AUC_{0\text{-}7day}$ を比較し蓄積率を求めたところ，100 及び 350 mg 群でそれぞれ 4.76 及び 4.13 倍であった。

350 mg 群の 1 例から採取した試験 2 日の投与前試料のみが ADA 陽性であったが，当該動物から採取した他の全試料が陰性であったことから，当該試料は疑陽性と考えられる。

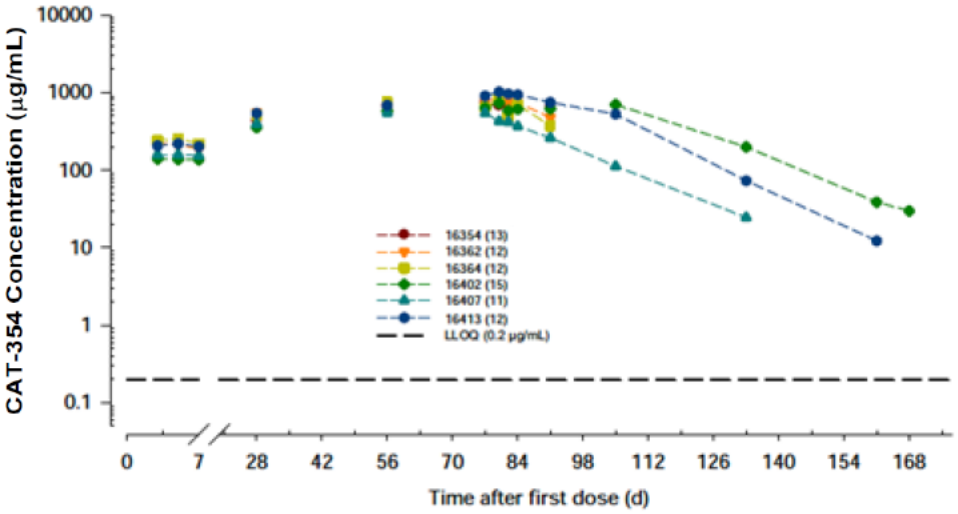


図 2.6.4 - 2　　雌カニクイザルにトラロキヌマブ 100 mg を週 1 回皮下投与したときの血清中トラロキヌマブ濃度推移（個別値）

CAT-354 = tralokinumab, LLOQ = Lower limit of quantification, d = day

（試験番号：2843-006，Figure 5.1.1-1：297 頁）

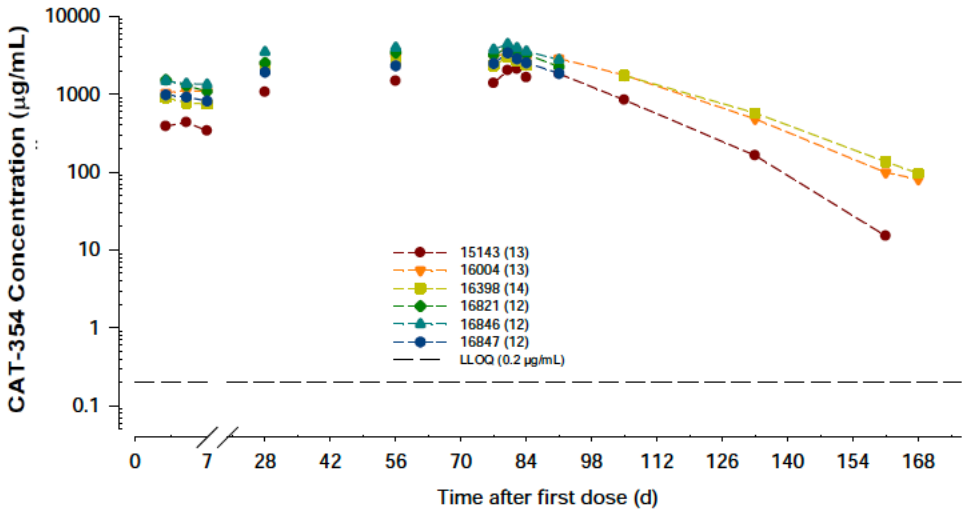


図 2.6.4 - 3　　雌カニクイザルにトラロキヌマブ 350 mg を週 1 回皮下投与したときの血清中トラロキヌマブ濃度推移（個別値）

CAT-354 = tralokinumab, LLOQ = Lower limit of quantification, d = day

（試験番号：2843-006，Figure 5.1.1-2：297 頁）

3.9　胚・胎児発生に関する試験の予備試験（静脈内投与）

試験番号：[redacted].200.07，4.2.3.5.2 項，GLP 適用試験

トラロキヌマブを妊娠 20 日から妊娠 48 日までの器官形成期に週 1 回計 5 回静脈内投与した胚・胎児発生に関する試験の予備試験では，4 例/群の妊娠カニクイザルに対照物質或いはトラロキヌマブの 10，30 又は 100 mg/kg を投与した。血液試料を妊娠 20 日（初回投与）から帝王切開時まで母動物から適時採取し，帝王切開時には胎児臍帯血を採取した。結果として，母動物の妊娠 48～55 日の間の C_{max} と $AUC_{48\text{-}55}$ は，用量に比例して増加し，線形性を示した。帝王切開時の母動物の血清中トラロキヌマブ濃度に対する胎児の血清中濃度の割合は，10，30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 53.8%，53.1%及び 363%であったことからトラロキヌマブは胎盤を通過し胎児循環に移行することが示された。

ADA は検出されなかった。

3.10 出生前及び出生後 1 ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験（静脈内投与）

試験番号：[redacted].200.15，4.2.3.5.3 項，GLP 適用試験

トラロキヌマブを週 1 回妊娠 20 日から自然分娩（概して妊娠 160 日）まで静脈内投与し出生後 1 ヵ月まで観察した ePPND 試験では，16 例/群の妊娠カニクイザルに対照物質或いはトラロキヌマブの 30 又は 100 mg/kg を投与した。母動物の血液試料を妊娠 20 日（初回投与）の投与前並びに妊娠 104，132 及び 153 日の投与前及び投与後 30 分に採取した。また，出生児の血液試料を出生後 7，14 及び 28 日に採取した。結果として，母動物の C_{max} は，投与期間を通して概して用量に比例して増加し，C_{min}（最小血清中濃度）も用量の増加に伴い増加した。30 及び 100 mg/kg 群の最終投与に続く授乳期間の終末相 $t_{1/2}$ は，それぞれ 6.83 及び 9.28 日であり，それまでにカニクイザルを用いた静脈内投与試験で得られた結果と同様であった。出生児の血清中トラロキヌマブ濃度は，母動物で得られたレベルと同程度以上であり，胚・胎児発生に関する試験の予備試験（[redacted].200.07）と同様に母動物から胎児の体循環へのトラロキヌマブの移行が認められた。

100 mg/kg 群の母動物 1 例で投与期間中に ADA が検出されたが，ADA 陰性の動物での曝露量との比較から，トラロキヌマブの曝露量に影響はなかった。

3.11 出生前及び出生後 6 ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験（静脈内投与）

試験番号：20054081，4.2.3.5.3 項，GLP 適用試験

トラロキヌマブを週 1 回妊娠 20～22 日から自然分娩（概して妊娠 160 日）まで静脈内投与し出生後 6 ヵ月まで観察した ePPND 試験では，20 例/群の妊娠カニクイザルに対照物質或いはトラロキヌマブの 30 又は 100 mg/kg を投与した。母動物の血液試料を妊娠 20～22 日（初回投与）及び妊娠 132～134 日の投与前，投与後 1 時間並びに投与後 1，3 及び 7 日に，また，妊娠 34～36，48～50，76～78，104～106 及び 146～148 日の投与前及び投与後 1 時間，さらに分娩後 28，

56，91 及び 180 ± 2 日に採取した。出生児の血液試料を出生後 14，91 及び 180 ± 2 日に採取した。母動物の結果を図 2.6.4 - 4 に，出生児の結果を図 2.6.4 - 5 に示す。

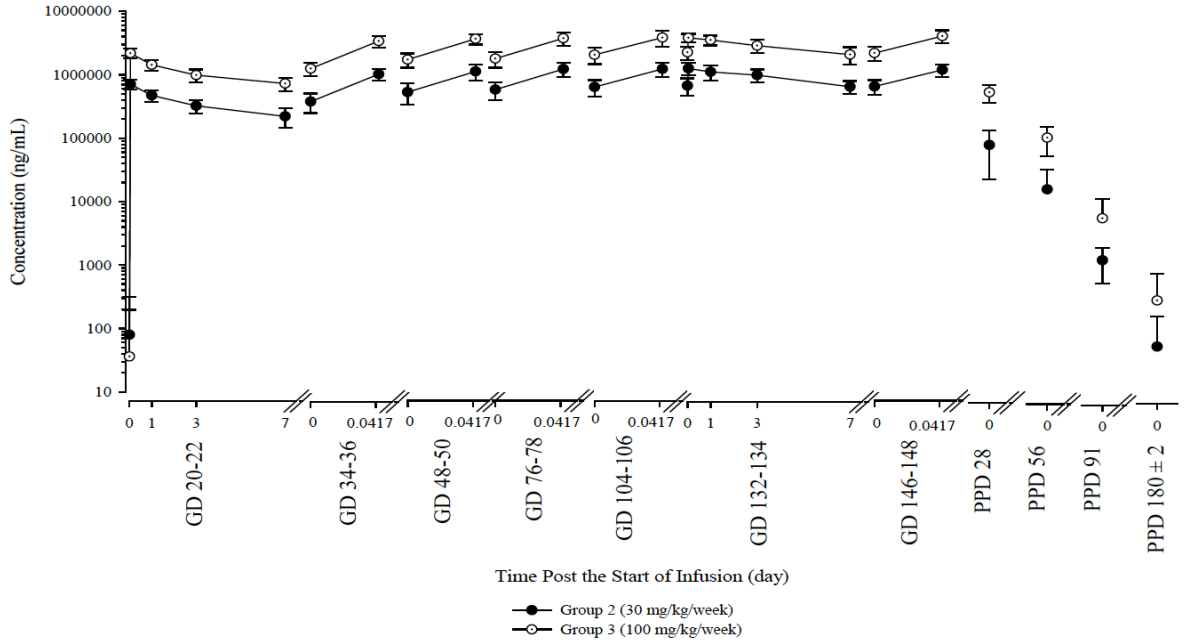


図 2.6.4 - 4　　妊娠カニクイザルにトラロキヌマブを週 1 回静脈内投与したときの血清中トラロキヌマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）
GD = gestation day, PPD = postpartum day

（試験番号：20054081，4.1.1：2694 頁）

30 及び 100 mg/kg 群の母動物の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7day}$ は，概して用量に比例して増加した。反復投与により蓄積が認められた。母動物への投与量が 30 mg/kg から 100 mg/kg に増加することに伴い出生児の曝露量は増加した。母動物では，トラロキヌマブは分娩後 91 日まで概して検出可能であり，分娩後 180 ± 2 日には概して検出限界付近となった。出生児では，出生後 91 日まで概して検出可能であり，出生後 180 ± 2 日には概して検出限界未満（30 mg/kg 群ではすべての出生児で検出限界未満となり，100 mg/kg 群の 2 例のみで検出可能）であった。分娩後 91 日（出生後 91 日）の出生児の曝露量に対する母動物の曝露量の比は，30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 0.539 及び 0.143 であり，出生児における曝露量の方が高かった。

対照群の母動物 1 例（動物番号 1506）で妊娠 48～50 日から妊娠 132～134 日にかけて血清中にトラロキヌマブが低いながらも検出された（227～599 ng/mL）。これらの値は定量下限（20 ng/mL 未満）より高かったが，低用量（30 mg/kg）群の数値より著しく低かった。この対照群の動物から採取した血清中にトラロキヌマブが検出された原因として採血方法や分析方法に問題があったとは考えられない。少なくとも，この結果が本試験のトキシコキネティクスに基づいた推論や結論に影響を与えるものではない。

母動物及び出生児で対照群を含めた 3 群間で同様に ADA が低頻度で検出された。トラロキヌマブ投与群の間では ADA の検出率は同程度であった。また，出生児での検出率が母動物より高

かった。対照群で ADA が検出された原因は不明だが，分析方法が一因と考えられる。本試験で用いた ADA 分析方法のバリデーションレポート（報告書番号：V-IM-0022）によると疑陽性の発生率は 5%であり，本試験では確認のための再分析が実施されていない。なお，ADA は検出されたが，母動物と出生児いずれにおいてもトラロキヌマブの曝露量に ADA による影響はみられなかった。

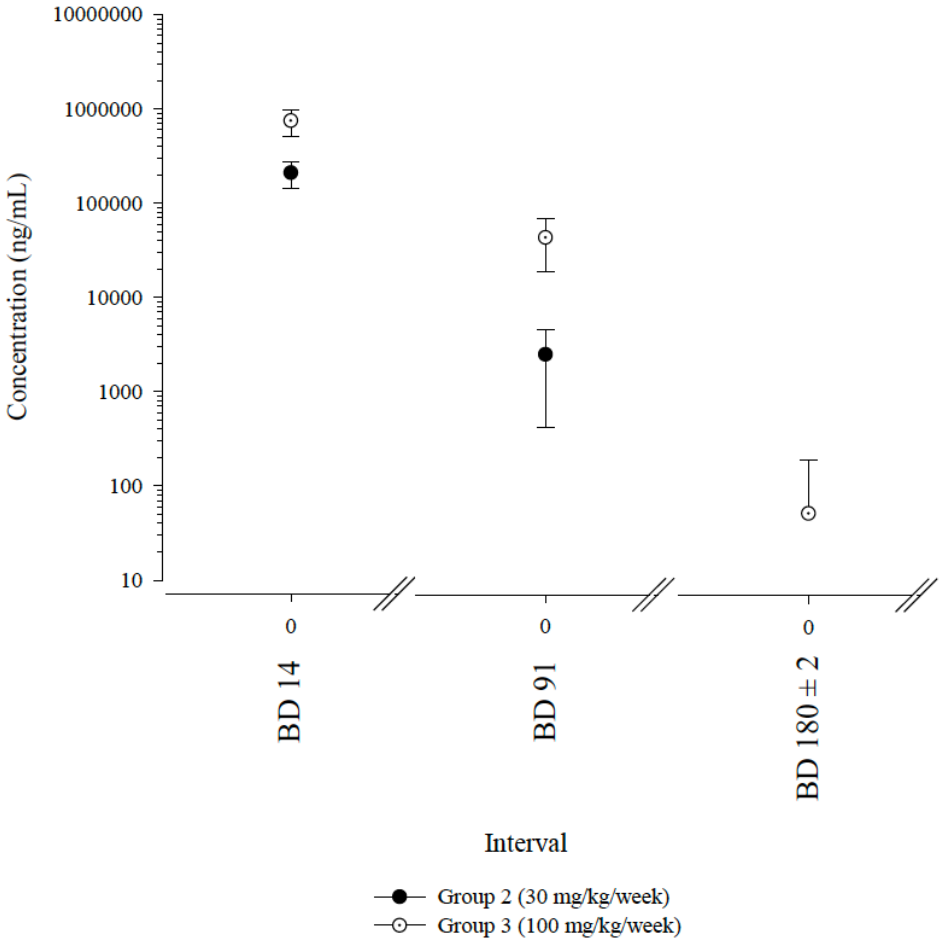


図 2.6.4 - 5　カニクイザル出生児における血清中トラロキヌマブ濃度推移（平均値±標準偏差）
BD = birth day

（試験番号：20054081，4.1.2：2695 頁）

4　分布

トラロキヌマブを単回静脈内投与したときの分布容積は 85.0 mL/kg と，血管外分布は軽度から中等度であった（試験番号：CAT354Rp034，4.2.1.1 項）。また，生殖発生毒性試験で，トラロキヌマブが胎盤を通過し胎児循環に入ることが確認されている（試験番号：[redacted].200.07，[redacted].200.15 及び 20054081，それぞれ 4.2.3.5.2，4.2.3.5.3 及び 4.2.3.5.3 項）。トラロキヌマブは，[redacted]に対する[redacted]として予測される[redacted]を示すと考えられ，かつ，[redacted]も認められなかったことから，独立した組織分布試験は実施しなかった。

5　代謝

トラロキヌマブはモノクローナル抗体であり通常の異化作用により小ペプチド及び個々のアミノ酸に分解されると考えられることから，医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン S6（R1）にしたがい，一般の医薬品で実施される従来の生体内変化を調べる試験は実施しなかった。

6　排泄

トラロキヌマブはモノクローナル抗体であり，その分子サイズから通常の経路では排泄されず（Keizer et al, 2010），内因性免疫グロブリンと同様に小ペプチド及び個々のアミノ酸に分解されると考えられることから，独立した排泄試験は実施しなかった。

非臨床試験ではトラロキヌマブの乳汁への排泄を検討していないが，ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

7　薬物動態学的薬物相互作用

トラロキヌマブが他の医薬品と直接相互作用するとは考えにくいため，薬物動態学的薬物相互作用を検討する非臨床試験は実施しなかった。

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なかった。

9　考察及び結論

ブタ回虫感受性のカニクイザルを用いた単回投与試験及びカニクイザルを用いた複数の反復投与毒性試験から得られたトラロキヌマブの静脈内投与後の薬物動態パラメータに基づくと，トラロキヌマブのカニクイザルにおける分布容積及び CL は，標的との結合がその消失に寄与しないヒト IgG4 で予測されるものであった。

トラロキヌマブをカニクイザルに静脈内投与又は皮下投与したときの曝露量は，概して用量に比例して増加し，明確な性差は認められなかった。トラロキヌマブを投与した母動物から生まれた出生児の血清中でトラロキヌマブが検出され，そのレベルは母動物と同程度以上であった。すなわち，トラロキヌマブは，母動物から胎児の体循環へ移行した。

トラロキヌマブをカニクイザルに皮下投与したときの薬物動態は，ほぼ線形であった。初回投与後の T_{max} は 2～5 日であり，トラロキヌマブは皮下投与部位から緩徐に吸収された。曝露量に明確な性差は認められなかった。複数の試験で一部の動物から ADA が検出されたが，それらの動物における曝露量に影響は認められなかった。

10　引用文献

DeSilva B et al, 2003. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharmaceutical Research, Vol. 20, (11): 1885 – 1900

Keizer RJ et al. Clinical Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies. Clin Pharmacokinet 2010; 49(8): 493-507

Miller KJ et al, 2001. Workshop on bioanalytical methods validation for macromolecules: summary report. Pharmaceutical Research Vol. 18, (9): 1373 - 1383

Viswanathan CT et al 2007. Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays. Pharmaceutical Research Vol. 24, (10): 1962 - 1973

別表 1　毒性試験における TK 及び ADA 分析のバリデーション試験一覧

Description of Study Study Number	Validation Title	Validation Assay Number(s) (Location M4.2.2.1)	GLP Study Status
28-day (Once Weekly Dosing) IV Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkeys Followed by a 28-day Recovery Period [redacted] Study 1348/053 (M4.2.3.2)	TK: Validation of a Method for the Detection of CAT-354 in Primate serum samples Using Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA)	1348/056	GLP
13-week (Once Weekly Dosing) IV Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkeys Followed by a 13-week Recovery Period [redacted] Study 1348/058 (M4.2.3.2)	TK: Validation of a Method for the Detection of CAT-354 in Primate serum samples Using Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA)	1348/056	GLP
	ADA: Validation of a Method for the Detection of anti-CAT-354 in Cynomolgus (Primate) serum samples Using Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA)	1348/063	
26-week (Once Weekly Dosing) IV Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkeys Followed by a 13-week Recovery Period [redacted] Study 509615 (M4.2.3.2)	TK: Validation of a Method for the Detection of Free CAT-354 in Primate serum samples Using Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA)	1348/077	GLP
	ADA: ELISA Assay. No GLP compliance was noted for this phase of ADA analysis. According to the sample analysis report the sensitivity was similar to that established during the Covance ADA validation – report 1348/063		
28-day (Once Weekly Dosing) SC Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkeys [redacted] Study 513066 (M4.2.3.2)	TK: Validation of a Gyrolab Assay for the Determination of CAT-354 in Primate Serum	HFL101132/1	GLP

別表 1　毒性試験における TK 及び ADA 分析のバリデーション試験一覧（続き）

Description of Study Study Number	Validation Title	Validation Assay Number(s) (Location M4.2.2.1)	GLP Study Status
13-week (Once Weekly Dosing) SC Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkeys Followed by an 8-week Recovery Period [redacted] Study 514981 (M4.2.3.2)	TK: Validation of a Gyrolab Assay for the Determination of CAT-354 in Primate Serum	HFL101132/1	GLP
	ADA: 1. Validation of an Electrochemiluminescence Method for the Screening Detection of Monkey Anti-Human Antibodies to CAT-354 in Cynomolgus Monkey Serum 2.Validation of an Electrochemiluminescence Method for the Confirmation of Monkey Anti-human Antibody to CAT-354 in Normal Monkey Serum	V-IM-0022 and V-IM-0036	
13 week SC administration male fertility study in the cynomolgus monkey with a 13 week recovery phase [redacted] Study 2843-005 (M4.2.3.5.1)	TK: Validation of a Gyrolab Assay for the Determination of CAT-354 in Primate Serum	HFL101132/1	GLP
	ADA: Validation of an Electrochemiluminescence Method for the Screening Detection of Monkey Anti-Human Antibodies to CAT-354 in Cynomolgus Monkey Serum	V-IM-0022	
A SC administration female fertility study in the cynomolgus monkey with a recovery phase [redacted] Study 2843-006 (M4.2.3.5.1)	TK: Validation of a Gyrolab Assay for the Determination of CAT-354 in Primate Serum	HFL101132/1	GLP
	ADA: Validation of an Electrochemiluminescence Method for the Screening Detection of Monkey Anti-Human Antibodies to CAT-354 in Cynomolgus Monkey Serum	V-IM-0022	

別表 1　毒性試験における TK 及び ADA 分析のバリデーション試験一覧（続き）

Description of Study Study Number	Validation Title	Validation Assay Number(s) (Location M4.2.2.1)	GLP Study Status
A Pilot Embryo-Foetal Development Toxicity Study of CAT-354 Administered by IV Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys Study [redacted].200.07 (M4.2.3.5.2)	TK: Method Validation Report for the Quantitative Determination of CAT-354 in Cynomolgus Monkey Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	AR2173	GLP
	ADA: Determination of monkey anti-human antibody levels in maternal serum at AstraZeneca Hayward was conducted using a qualified ECL-based assay and was not performed to GLP		
An Assessment of the Effects of CAT-354 on Pre- and Post-Natal Development When Administered Weekly by IV Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys Study [redacted].200.15 (M4.2.3.5.3)	TK: Method Validation Report for the Quantitative Determination of CAT-354 in Cynomolgus Monkey Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	AR2173	GLP
	ADA: Validation of an Electrochemiluminescence Method for the Screening Detection of Monkey Anti-Human Antibodies to CAT-354 in Cynomolgus Monkey Serum	V-IM-0022	
Enhanced Pre-Postnatal Toxicity of CAT-354 Administered by Intravenous Infusion in Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-Month Postnatal Evaluation. [redacted] Study 20054081 (M4.2.3.5.3)	TK: Method Validation Report for the Quantitative Determination of CAT-354 in Cynomolgus Monkey Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	AR5966	GLP
	ADA: Determination of monkey anti-human antibody levels in maternal serum at Medlmmune, 319 North Bernardo Avenue Mountain View, CA 94043.　In the ADA report included in the final tox report it is stated “At this time this test site is pending verification by the GLP FDA Inspectorate for compliance with GLP.” The ADA assay was an ECL-based method as described in the validation reports V-IM-0022 and V-IM-0022 Addendum#1.	V-IM-0022 and V-IM-0022 Addendum#1	

トラロキヌマブ（遺伝子組換え）

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.5　薬物動態試験概要表

レオ　ファーマ株式会社

目次

2.6.5　薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 4
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 7
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 14
2.6.5.6　薬物動態試験：タンパク結合 14
2.6.5.7　薬物動態試験：妊婦又は授乳動物における試験 15
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 18
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In vivo 18
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In vitro 18
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 18
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 18
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 18
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 18
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 18
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 19

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

Study Number	Study Title	Species/ROA	Testing Facility	GLP	CTD Location
CAT354Rp034	Investigation of the Intravenous Single-Dose Pharmacokinetics of CAT-354 in the Ascaris suum-sensitive Cynomolgus Monkey	Cynomolgus Monkey/IV	[redacted], [redacted], USA	No	4.2.1.1
1348/053	CAT-354: 28-Day (Once Weekly Dosing) Intravenous Administration Toxicity Study in the Monkey Followed by a 28-Day Recovery Period	Cynomolgus Monkey/IV	[redacted], UK	Yes	4.2.3.2
1348/058	CAT-354: 13 Week (Once Weekly Dosing) Intravenous Administration Toxicity Study in the Monkey with a 13 Week Treatment Free Period	Cynomolgus Monkey/IV	[redacted], UK	Yes	4.2.3.2
509615	CAT-354: 26 Week Intravenous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 13 Week Treatment-Free period	Cynomolgus Monkey/IV	[redacted], [redacted], UK	Yes	4.2.3.2
513066	Toxicological Bridging Study for CAT-354 in Male Cynomolgus Monkeys using Subcutaneous Administration	Cynomolgus Monkey/SC	[redacted], [redacted], UK	Yes	4.2.3.2
514981	CAT-354: 13 Week Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with an 8 Week Recovery Period Following Subcutaneous Administration	Cynomolgus Monkey/SC	[redacted], [redacted], UK	Yes	4.2.3.2
2843-005	CAT-354: 13 Week Subcutaneous Administration Male Fertility Study in the Cynomolgus Monkey with a 13 Week Recovery Phase	Cynomolgus Monkey/SC	[redacted], [redacted], Germany	Yes	4.2.3.5.1
2843-006	CAT-354: A Subcutaneous Administration Female Fertility Study in the Cynomolgus Monkey with a Recovery Phase	Cynomolgus Monkey/SC	[redacted], [redacted], Germany	Yes	4.2.3.5.1
[redacted].200.07	A Pilot Embryo-Fetal Development Toxicity Study of CAT-354 Administered by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus Monkey/IV	[redacted], [redacted], USA	Yes	4.2.3.5.2
[redacted].200.15	An Assessment of the Effects of CAT-354 on Pre- and Post-Natal Development When Administered Weekly by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus Monkey/IV	[redacted], [redacted], USA	Yes	4.2.3.5.3
20054081	Enhanced Pre-Postnatal Toxicity of CAT-354 Administered by Intravenous Infusion in Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-Month Postnatal Evaluation	Cynomolgus Monkey/IV	[redacted], [redacted], USA	Yes	4.2.3.5.3

ROA = route of administration; GLP = good laboratory practice; CAT-354 = tralokinumab; IV = intravenous; SC = subcutaneous

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

Analytical Report Number	Study Title	Species/Sample Matrix	Analyte	Analytical Method	Type of Assay	Limits of Quantitation	GLP	CTD Location
HFL101132/1	Validation of a Gyrolab assay for the determination of CAT-354 in primate serum	Cynomolgus monkey/serum	Tralokinumab	ELISA (anti-idiotype capture by CAT-375)	Quantitative	LLOQ = 10 ng/mL ULOQ = 1500 ng/mL ALOQ = 0.2-6000 µg/mL	Yes	4.2.2.1
1348/056	Validation of a Method for the Detection of CAT-354 in Primate Serum Samples Using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	Cynomolgus monkey/serum	Tralokinumab	ELISA (recombinant human IL-13 target capture)	Quantitative [a]	LLOQ = 0.100 µg/mL ULOQ = 2.500 µg/mL	Yes	4.2.2.1
1348/063	Validation of a Method for the Detection of Anti-CAT-354 in Cynomolgus (Primate) Serum Samples Using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	Cynomolgus monkey/serum	Anti-tralokinumab antibodies	ELISA	Semi Quantitative [b]	LLOQ = 1.000 µg reference antibody/mL ULOQ of 30.000 µg reference antibody/mL	Yes	4.2.2.1
V-IM-0022 and V-IM-0022, Addendum#1	Validation of an Electrochemiluminescence Method for the screening detection of monkey anti-human antibodies to CAT-354 in cynomolgus monkey serum	Cynomolgus monkey / serum	Anti-tralokinumab antibodies (Screening)	Electrochemiluminescence (ECL)-Meso Scale Discovery (MSD) with acid dissociation step to improve drug tolerance	Semi Quantitative	Sensitivity: 241.2 ng/mL Drug tolerance: 75% and 92% HPC and LPC could be detected in presence of 100 µg/mL and 10 µg/mL CAT-354 respectively	Yes	4.2.2.1
V-IM-0036	Validation of an Electrochemiluminescence Method for the confirmation of monkey anti-human antibody to CAT-354 in normal monkey serum	Cynomolgus monkey / serum	Anti-tralokinumab antibodies (confirmatory)	Electrochemiluminescence (ECL)-Meso Scale Discovery (MSD)	Semi Quantitative	Samples and positive control evaluated with and without CAT-354 at 5 mg/mL to determine specificity of detected ADAs to CAT-354	Yes	4.2.2.1

ADA = anti drug antibody; ALOQ = absolute limit of quantification; CAT-354 = tralokinumab; CAT-375 = human monoclonal anti-idiotype antibody to CAT-354; GLP = good laboratory practice; IL = interleukin; LLOQ: lower limit of quantification; ULOQ: upper limit of quantification

[a] The samples should undergo a 1 in 16 dilution with M-PBS before analysis
[b] Minimum dilution with buffer = 1 in 40. Calibration Range 0.625 to 40.000 µg reference antibody/mL

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（続き）

Analytical Report Number	Study Title	Species/Sample Matrix	Analyte	Analytical Method	Type of Assay	Limits of Quantitation	GLP	CTD Location
1348/077	Validation of a Method for the Detection of Free CAT-354 in Primate Serum Samples Using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	Cynomolgus monkey/serum	Tralokinumab	ELISA (anti-idiotype capture by CAT-375)	Quantitative [c]	LLOQ = 0.60 µg/mL ULOQ of 50.00 µg/mL	Yes	4.2.2.1
AR2173	Validation of a Method for the Determination of CAT-354 in Cynomolgus Monkey Serum using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	Cynomolgus Monkey / Serum	Tralokinumab	ELISA (recombinant human IL-13 target capture)	Quantitative	Range of quantitation: 0.15 to 4.80 µg/mL in undiluted serum	Yes	4.2.2.1
AR5966	Validation of a Method for the detection of CAT-354 in Cynomolgus monkey serum using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	Cynomolgus Monkey / Serum	Tralokinumab	ELISA (recombinant human IL-13 target capture)	Quantitative	Range of quantitation: 0.20 to 6.40 µg/mL in undiluted serum	Yes	4.2.2.1

CAT-354 = tralokinumab; CAT-375 = human monoclonal anti-idiotype antibody to CAT-354; GLP = good laboratory practice; IL = interleukin; LLOQ = lower limit of quantification; ULOQ = upper limit of quantification

[c] Minimum dilution with buffer = 1 in 200. Calibration Range 0.20 to 500.00 µg reference antibody/mL

2.6.5.3　　薬物動態試験：吸収：単回投与

Test Article: Tralokinumab
Location in CTD: 4.2.1.1
Report No. CAT354Rp034

Species	*Ascaris suum* sensitive Cynomolgus monkey
Number of animals/ Gender (M/F)	4 (2/2)
Route of Administration	IV
Dose (mg/kg)	10
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum
Analyte	Tralokinumab (CAT-354)
Assay	ELISA
Pharmacokinetic Parameters [a]	
C_{max} (µg/mL)	353.3 (60.6)
$t_{½}$ (day)	10.8 (1.32)
$AUC_{0-\infty}$ (µg*day/mL)	1954 (558)
CL (mL/day/kg)	5.52 (1.44)
V_z (mL/kg)	85.0 (26.4)

AUC = area under the concentration-time curve; CL = systemic clearance; C_{max} = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M = male; $t_{½}$ = elimination half-life; V_z = volume of distribution

[a] Parameters are shown as mean (standard deviation).

2.6.5.4　　薬物動態試験：吸収：反復投与

Summary of Mean Toxicokinetic Parameters: 4-week Intravenous Toxicity Study

Test Article: Tralokinumab
Location in CTD: 4.2.3.2
Report No. 1348/053

Species	Cynomolgus monkey					
Number of animals/ Gender (M/F)	6 (3/3)		6 (3/3)		6 (3/3)	
Route of administration	IV					
Dose (mg/kg)	10		30		100	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum					
Analyte	Tralokinumab (CAT-354)					
Assay	ELISA					
Pharmacokinetic Parameters [a]	Dose 1	Dose 4	Dose 1	Dose 4	Dose 1	Dose 4
C_{max} (µg/mL)	234	297	762	1020	2660	4410
AUC_{0-t} (µg*day/mL) [b]	689	1270	2380	4580	9610	18800
t½ (day)	1.47	NC	NC	NC	NC	6.7 [c]

AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; NC = not calculated; t½ = elimination half-life

[a] Parameters are shown as mean.
[b] AUC_{0-168} (µg*day/mL) for dose 1 and AUC_{0-144} (µg*day/mL) for dose 4
[c] Based on recovery animals

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Summary of Mean Toxicokinetic Parameters: 13-week Intravenous Toxicity Study

Test Article: Tralokinumab
Location in CTD: 4.2.3.2
Report No. 1348/058

Species	Cynomolgus monkey					
Number of animals/ Gender (M/F)	6 (3/3)		6 (3/3)		6 (3/3)	
Route of administration	IV					
Dose (mg/kg)	10		30		100	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum					
Analyte	Tralokinumab (CAT-354)					
Assay	ELISA					
Pharmacokinetic Parameters [a]	Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_{max} (µg/mL)	550 (n = 5)	509 (n = 5)	1830 (n = 3)	2120 (n = 3)	6760 (n = 5)	5340 (n = 5)
$AUC_{0\ 5\text{-}144}$ (µg*day/mL)	1480 (n = 4)	2000 (n = 5)	4060 (n = 3)	7250 (n = 3)	22600 (n = 5)	22000 (n = 5)
t½ (day)	15.7 (n = 2)	17.4 (n = 2)	NC	NC	9.96 (n = 2)	9.50 (n = 2)

AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; n = number of animals; NC = not calculated; t½ = elimination half-life

[a] Parameters are shown as mean. Recovery period animals are included in the calculations.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Summary of Mean Toxicokinetic Parameters: 26-week Intravenous Toxicity Study

Test Article: Tralokinumab
Location in CTD: 4.2.3.2
Report No. 509615

Species	Cynomolgus monkey											
Number of animals/ Gender (M/F)	8 (4/4)				8 (4/4)				8 (4/4)			
Route of administration	IV											
Dose (mg/kg)	10				30				100			
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum											
Analyte	Tralokinumab (CAT-354)											
Assay	ELISA											
Pharmacokinetics Parameters [a]	Dose 1 M	Dose 1 F	Dose 26 M	Dose 26 F	Dose 1 M	Dose 1 F	Dose 26 M	Dose 26 F	Dose 1 M	Dose 1 F	Dose 26 M	Dose 26 F
C_{max} (µg/mL)	278 (n = 4)	295 (n =4)	506 (n = 4)	563 (n = 4)	734 (n = 7) [b]	691 (n = 7) [b]	1780 (n = 7) [b]	1868 (n = 7) [b]	2221 (n = 7) [b]	2936 (n = 7) [b]	5992 (n = 7) [b]	5947 (n = 7) [b]
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg*day/mL)	825 (n = 4)	944 (n = 4)	2280 (n = 4)	2700 (n = 4)	2460 (n = 7) [b]	2630 (n = 7) [b]	8700 (n = 7) [b]	8320 (n = 7) [b]	7120 (n = 7) [b]	9320 (n = 7) [b]	28900 (n = 7) [b]	28100 (n = 7) [b]
t½ (day)	8.17	7.49	15.8 (n = 3)	9.06 (n = 3)	10.3	5.59	17.0 (n = 3) [c]	11.5 (n = 3) [c]	4.05	8.13	12.9 (n = 3) [c]	10.8 (n = 7) [c]

AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; n = number of animals; t½ = elimination half-life

[a] Parameters are shown as mean.
[b] C_{max} and $AUC_{0\text{-}168h}$ include recovery period animals.
[c] Summarized data based on 3 animals/sex included in recovery period only

2.6.5.4　　薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Summary of Mean Toxicokinetic Parameters: 4-week Subcutaneous Administration

Test Article: Tralokinumab
Location in CTD: 4.2.3.2
Report No. 513066

Species	Cynomolgus monkey					
Number of animals/ Gender (M/F)	3 (3/0)		3 (3/0)		3 (3/0)	
Route of administration	SC					
Dose (mg)	75		150		225	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum					
Analyte	Tralokinumab (CAT-354)					
Assay	ELISA					
Pharmacokinetic Parameters [a]	Dose 1	Dose 4	Dose 1	Dose 4	Dose 1	Dose 4
C_{max} (µg/mL)	243 (14.7)	666 (31.7)	667 (7.21)	1620 (189)	854 (114)	2870 (146)
t_{max} (day)	3.0 (3.0 to 6.0)	3.0 (2.0 to 3.0)	2.0 (2.0 to 3.0)	2.0 (1.0 to 2.0)	3.0 (3.0 to 6.0)	2.0 (1.0 to 2.0)
AUC_{0-t} (µg*day/mL) [b]	1380 (152)	3660 (263)	3660 (237)	8700 (1020)	4700 (599)	15000 (868)

AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; SC = subcutaneous; M = male; t_{max} = time of maximum concentration

[a] Parameters are shown as mean (standard deviation) except for t_{max} which is shown as median (range).
[b] AUC_{0-168} (µg*day/mL) for dose 1 and AUC_{0-144} (µg*day/mL) for dose 4

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Summary of Mean Toxicokinetic Parameters: 13-week Subcutaneous Administration

Test Article: Tralokinumab
Location in CTD: 4.2.3.2
Report No. 514981

Species	Cynomolgus monkey					
Number of animals/ Gender (M/F)	6 (3/3)		6 (3/3)		6 (3/3)	
Route of administration	SC					
Dose (mg)	75		150		300	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum					
Analyte	Tralokinumab (CAT-354)					
Assay	ELISA					
Pharmacokinetic Parameters [a]	Week 1	Week 13	Week 1	Week 13	Week 1	Week 13
C_{max} (µg/mL)	441 (52.6)	2160 (1110)	1040 (305)	4610 (1910)	1850 (394)	8850 (1560)
t_{max} (day)	3.0 (2.0-6.0)	2.5 (0.0-5.0)	4.0 (3.0-6.0)	2.0 (0.0-6.0)	4.0 (2.0-6.0)	2.5 (1.0-6.0)
AUC_{0-144} (µg*day/mL)	1780 (259)	9130 (4460)	3770 (817)	19300 (6280)	6830 (708)	38800 (4440)
AR	-	5.19 (2.59)	-	5.17 (1.35)	-	5.78 (1.19)
$t_{½}$ (day)	-	10.9 (3.29)	-	11.3 (1.56)	-	11.8 (2.43)

AR: accumulation ratio determined using ratio of AUC week 13 / AUC week 1; AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; SC = subcutaneous; M = male; $t_{½}$ = elimination half-life; t_{max} = time of maximum concentration

[a] Parameters are shown as mean (standard deviation) except for t_{max} which is shown as median (range).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Summary of Mean Toxicokinetic Parameters: A 13 week subcutaneous administration male fertility study in the cynomolgus monkey with a 13 week recovery phase

Test Article: Tralokinumab
Location in CTD: 4.2.3.5.1
Report No. 2843-005

Group (Dose)	Dose Number	Toxicokinetic Parameters [a]					
		T_{max} (days)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}7\ days}$ (µg.day/mL)	$t_{1/2}$ [c] (days)	CL/F [c] (mL/day)	AR
2 (200 mg)	1st (n=6)	5 (3-7)	287 (134)	1520 (734)			
	14th (n=6/3 [b])	3 (3-5)	1370 (532)	10800 (3290)	17.4 (3.14)	20.1 (7.46)	5.32 (0.267)
3 (600 mg)	1st (n=6)	5 (3-5)	699 (197)	3610 (1090)			
	14th (n=6/3 [b])	3 (3-7)	3010 (881)	19000 (8650)	15.6 (5.16)	36.6 (17.3)	4.27 (1.17)

AR: accumulation ratio determined using ratio of AUC 14th dose / AUC 1st dose; AUC = area under the concentration-time curve; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximal concentration; n = number of animals; t½ = elimination half-life; T_{max} = time of maximum concentration

[a] Parameters are shown as mean (standard deviation) except for T_{max} which is shown as median (range).
[b] For 14th dose, summary statistic for AUC, $t_{1/2}$, CL/F and AR is calculated with data from the recovery animals only.
[c] Estimated for 14th dose only

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収（続き）

Summary of Mean Toxicokinetic Parameters: A subcutaneous administration female fertility study in the cynomolgus monkey with a recovery phase

Test Article: Tralokinumab
Location in CTD: 4.2.3.5.1
Report No. 2843-006

Group (Dose)	Dose Number	Toxicokinetic Parameters [a]					
		T_{max} (days)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}7\ days}$ (µg.day/mL)	$t_{1/2}$ [c, d] (days)	CL/F [c] (mL/day)	AR
2 (100 mg)	1st (n=5)	3 (3-5)	198 (47.6)	1050 (234)			
	12th (n=4/2 [b])	3 (3-7)	782 (58.0)	4920 (412)	12.4 (NC)	20.4 (1.63)	4.76 [e] (1.23)
3 (350 mg)	1st (n=6)	3 (3-5)	1070 (402)	5470 (2050)			
	12th (n=6/3 [b])	3 (3-5)	3360 (788)	21100 (5200)	12.1 (2.15)	17.6 (5.17)	4.13 (0.932)

AR: accumulation ratio determined using ratio of AUC 12th dose / AUC 1st dose; AUC = area under the concentration-time curve; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximal concentration; n = number of animals; NC = not calculated; t½ = elimination half-life; T_{max} = time of maximum concentration

[a] Parameters are shown as mean (standard deviation) except for T_{max} which is shown as median (range).
[b] Recovery animal
[c] Estimated for 12th dose only
[d] Calculated using last dose data from recovery animals only
[e] Calculated using data from 3 animals

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布

該当なし。

2.6.5.6　　薬物動態試験：タンパク結合

該当なし。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊婦又は授乳動物における試験

Summary of Toxicokinetic Parameters: Embryofetal Developmental Study in Pregnant Females on Gestation Day 48

Test Article: Tralokinumab
Location in CTD: 4.2.3.5.2
Report No. [redacted].200.07

Species	Cynomolgus monkey		
Number of animals/ Gender (M/F)	4 (0/4)	4 (0/4)	4 (0/4)
Route of administration	IV		
Dose (mg/kg)	10	30	100
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum		
Analyte	Tralokinumab (CAT-354)		
Assay	ELISA		
Pharmacokinetic Parameters [a]			
C_{max} (µg/mL)	341 (67.3)	1140 (215)	3690 (753)
C_{min} (µg/mL)	72.6 (71.6)	255 (231)	726 (437)
AUC_{48-55} (µg*day/mL)	1090 (598)	3590 (2300)	11100 (2640)

AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximal concentration; C_{min} = minimal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male

[a] Parameters are shown as mean (standard deviation).

2.6.5.7 薬物動態試験：妊婦又は授乳動物における試験（続き）

Summary of Mean Toxicokinetic Parameters of Tralokinumab: Pregnant Females in Gestation Period

Test Article: Tralokinumab
Location in CTD: 4.2.3.5.3
Report No. [redacted].200.15

Species	Cynomolgus monkey					
Number of animals/ Gender (M/F)	16 (16/0)			16 (16/0)		
Route of administration	IV					
Dose (mg/kg)	30			100		
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum					
Analyte	Tralokinumab (CAT-354)					
Assay	ELISA					
Pharmacokinetic Parameters [a]	GD 104	GD 132	GD 153	GD 104	GD 132	GD 153
C_{min} (µg/mL)	405 (249)	451 (267)	452 (276)	2005 (952)	1945 (611)	2062 (728)
C_{max} (µg/mL)	1027 (337)	1090 (359)	910 (256)	3796 (1015)	4212 (1139)	4001 (1017)

C_{max} = maximal concentration; C_{min} = minimal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; GD = gestational day; IV = intravenous; M = male

[a] Parameters are shown as mean (standard deviation).

2.6.5.7　　薬物動態試験：妊婦又は授乳動物における試験（続き）

Summary of Mean Toxicokinetic Parameters: Enhanced Pre-Postnatal Toxicity of tralokinumab Administered by Intravenous Infusion in Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-Month Postnatal Evaluation

Test Article: Tralokinumab
Location in CTD: 4.2.3.5.3
Report No. 20054081

Interval	Dose Group	Dose Level (mg/kg/week)	Mean C_{max} (μg/mL)	Mean $AUC_{0\text{-}7\ days}$ (μg.day/mL)
Gestation Day 20-22	2 3	30 100	707 2180	2460 7730
Gestation Day 132-134	2 3	30 100	1280 3940	6550 20300

AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximal concentration

Tralokinumab was generally detectable in adult and infant monkeys up to Postpartum Day (PPD)/Birth Day (BD) 91, but generally below the detection limit on PPD180± 2/BD180±2. Maternal to infant ratios showed that infant monkeys had higher concentrations on PPD91/BD91 than maternal monkeys, at both 30 and 100 mg/kg/week; the group mean maternal: infant ratios at PPD91/BD91 were 0.539 and 0.143, respectively.

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。