第 2 部　CTD の概要

トレメリムマブ

版番号：[redacted]

2.6.4　薬物動態試験の概要文
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.2.1 ELISA 法による血漿中トレメリムマブ濃度測定 6
2.6.4.2.2 ELISA 法による血漿中抗トレメリムマブ抗体検出 7
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.4 分布 7
2.6.4.5 代謝 7
2.6.4.6 排泄 8
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 8
2.6.4.8.1 カニクイザルにクローン細胞株由来トレメリムマブを単回静脈内投与後の薬物動態 8
2.6.4.8.2 カニクイザルに非クローン細胞株由来トレメリムマブを単回静脈内投与後の薬物動態 8
2.6.4.8.3 カニクイザルにトレメリムマブを単回皮下投与後の薬物動態 9
2.6.4.8.4 カニクイザルを用いたトレメリムマブの単回静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクス 10
2.6.4.8.5 カニクイザルを用いたトレメリムマブの 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験及び 2 カ月間回復性試験におけるトキシコキネティクス 10
2.6.4.8.6 カニクイザルを用いたトレメリムマブの 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクス 11
2.6.4.8.7 カニクイザルを用いたトレメリムマブの胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス 12
2.6.4.9 考察及び結論 13

表目次

表 1 トレメリムマブの非臨床薬物動態及び TK 試験の一覧 5
表 2 カニクイザルにクローン細胞株由来トレメリムマブを単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ 8
表 3 カニクイザルに非クローン細胞株由来トレメリムマブを単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ 9

表 4 カニクイザルにトレメリムマブを単回皮下投与後の薬物動態パラメータ 9
表 5 カニクイザルにトレメリムマブを単回静脈内投与後の TK パラメータ 10
表 6 カニクイザルにトレメリムマブを週 1 回 5 週間静脈内投与後の TK パラメータ 11
表 7 カニクイザルにトレメリムマブを週 1 回 6 カ月間静脈内投与後の TK パラメータ 12
表 8 妊娠カニクイザルにトレメリムマブを反復静脈内投与後の TK パラメータ 13

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
AUC	Area under the serum concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{Days\ 1-30}$	Area under the plasma concentration-time curve from day 1 to day 30：投与 1 日目から 30 日目までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{Days\ 1-105}$	Area under the plasma concentration-time curve from day 1 to day 105：投与 1 日目から 105 日目までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{Days\ 20-49}$	Area under the plasma concentration-time curve from GD 20 to GD 49：妊娠 20 日目から妊娠 49 日目までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity：投与後時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t：投与後時間 0 から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24h}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-168h}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 168 hours：投与後 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CL	Clearance：全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定法
F	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
HRP	Horseradish peroxidase：西洋ワサビペルオキシダーゼ
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
LLOQ	Lower limit of quantitation：定量下限
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
OD	Optical density：光学密度
QC	Quality control：品質管理
rhCTLA-4 Ig	Recombinant human cytotoxic T lymphocyte antigen 4 Ig fusion protein：組換えヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原 4／Ig 融合蛋白
$t_{1/2}$	Terminal half-life：消失半減期
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
T_{max}	Time of occurrence of maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TMB	3,3',5,5'- Tetramethylbenzidine：3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン
V_{ss}	Volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積

2.6.4.1 まとめ

トレメリムマブの非臨床薬物動態及び TK プログラムは、以下の試験で構成される。

- カニクイザルを用いたトレメリムマブの単回静脈内及び皮下投与薬物動態試験
- カニクイザルを用いたトレメリムマブの毒性試験（単回投与試験、1 カ月間反復投与試験、6 カ月間反復投与試験、胚・胎児発生に関する試験）

カニクイザルを用いたトレメリムマブの非臨床薬物動態及び TK 試験の一覧を表 1 に示す。

表 1 トレメリムマブの非臨床薬物動態及び TK 試験の一覧

Study Number (TK Report Number)	Study Type	Species	Dose (mg/kg)/Dosing regimen/ROA	Study Title	Study Site
DM2003-675206-011	PK	Cynomolgus monkey	0.75/ Single dose/ IV	Intravenous Pharmacokinetics of CP 675,206 in Cynomolgus Monkeys	[redacted], US
DM2003-675206-012	PK	Cynomolgus monkey	0.75/ Single dose/ IV	Intravenous Pharmacokinetics of CP-675,206 in Cynomolgus Monkeys	[redacted], US
DM2001-675206-009	PK	Cynomolgus monkey	5/ Single dose/ SC	Pharmacokinetics of CP-675,206 in Cynomolgus Monkeys Following Subcutaneous Administration	[redacted], US
99-1985-01 (DM2000-675206-001)	Single-dose toxicity	Cynomolgus monkey	10, 30, 100/ Single dose/ IV	CP-675,206 Acute IV Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	[redacted], US
00-1985-04 (DM2001-675206-006)	1-month repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey	5, 15, 50/ Once weekly/ IV	CP-675,206 1 Month Intravenous Toxicity Study With 2 Month Post-Dose Observation in Cynomolgus Monkeys	[redacted], US
2004-0150	6-month repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey	5, 15, 50/ Once weekly/ IV	CP-675,206 6-Month Intravenous Toxicity Study of CP-675,206 in Monkeys	[redacted], US
2501-001	Embryofoetal development	Cynomolgus monkey	5, 15, 30/ Once weekly/ IV	CP-675,206 Intravenous Embryo-Fetal Development Study in the Cynomolgus Monkey	[redacted], Germany

CP-675,206 = tremlimumab; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; ROA = route of administration; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetics

試験の要約

クローン細胞株及び非クローン細胞株由来のトレメリムマブをそれぞれ酢酸ナトリウム緩衝液（pH 5.5）及びリン酸緩衝生理食塩液（pH 7.4）に溶解し、各 0.75 mg/kg をカニクイザルに単回静脈内投与した後の薬物動態及び免疫原性を検討した。クローン細胞株及び非クローン細胞株由来トレメリムマブの CL は 4.4～4.9 mL/day/kg、V_{ss} は 54～71 mL/kg、$t_{1/2}$ は 9.1～11 日を示し、両者の薬物動態に違いは認められなかった。トレメリムマブに対する抗薬物抗体（ADA）反応は、クローン細胞株及び非クローン細胞株由来トレメリムマブでほぼ同様であった。カニクイザルにトレメリムマブを皮下投与した後のバイオアベイラビリティは 54.2%であった。

カニクイザルにトレメリムマブを単回及び反復静脈内投与した後の TK 及び免疫原性について、単回投与毒性試験（10、30 及び 100 mg/kg）、1 カ月間反復投与毒性試験（5、15 及び 50 mg/kg/week）、6 カ月間反復投与毒性試験（5、15 及び 50 mg/kg/week）及び胚・胎児発生に関する試験（5、15 及び 30 mg/kg/week）で検討した。これらの試験において、トレメリムマブの C_{max} 及び AUC は検討した用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。6 カ月間反復投与試験において、カニクイザルにトレメリムマブを 50 mg/kg/week の用量で 6 又は 7 週間静脈内投与した後の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{Days\ 1\text{-}30}$ は、それぞれ 2030 µg/mL 及び 776000 µg·h/mL であった。いずれの試験においても、曝露量に雌雄差は認められなかった。血漿中トレメリムマブ濃度の蓄積は予測より低かったが、これは一部の動物に ADA が発現し、トレメリムマブの CL が増加及び曝露量が低下したためと考えられた。また、大部分の ADA は中和抗体であった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 ELISA 法による血漿中トレメリムマブ濃度測定

カニクイザルを用いたトレメリムマブの非臨床薬物動態及び毒性試験（表 1）では、ELISA 法により血漿中トレメリムマブ濃度を測定した。薬物動態試験（試験 DM2003-675206-011、試験 DM2003-675206-012 及び試験 DM2001-675206-009）及び単回投与毒性試験（試験 99-1985-01 及び試験 DM2000-675206-001）では、バリデートしていない ELISA 法を用いた。1 カ月間反復投与毒性試験（試験 00-1985-04 及び試験 DM2001-675206-006）ではバリデートした ELISA 法を用い、6 カ月間反復投与毒性試験（試験 2004-0150）及び胚・胎児発生に関する試験（試験 2501-001）では改変 ELISA 法を再バリデートして用いた。

バリデートしていない ELISA 法及び最初にバリデートした ELISA 法（試験 DM2007-675206-025-2）では、カニクイザル血漿の標準試料、QC 試料及び試験試料中のトレメリムマブをマイクロタイタープレートに固相化した rhCTLA-4 Ig と反応させた。洗浄後、トレメリムマブを HRP 標識抗ヒト IgG Fcγ と反応させ、TMB を添加して発色させた。波長 450 nm での OD 値を測定し、検量線から血漿中トレメリムマブ濃度を求めた。バリデートした ELISA 法におけるトレメリムマブの LLOQ は 0.05 ng/mL であった。

再バリデートした改変 ELISA 法（試験 DM2004-675206-014 及び試験 DM2005-675206-020）では、rhCTLA-4 Ig によりトレメリムマブを捕捉し、検出にはヒト IgG2 に対するビオチン標識マウスモノクローナル抗体及び HRP 標識ストレプトアビジンを用いた。TMB を添加して発色させた後、波長 450 nm での OD 値を測定し、検量線から血漿中トレメリムマブ濃度を求めた。トレメリムマブの LLOQ は 0.156 µg/mL であった。

2.6.4.2.2 ELISA 法による血漿中抗トレメリムマブ抗体検出

単回投与毒性試験（試験 99-1985-01）におけるトレメリムマブに対する ADA 及び中和抗体（nAb）検出ではバリデートしていない ELISA 法を用い、1 カ月間反復投与毒性試験（試験 00-1985-04）及び 6 カ月間反復投与毒性試験（試験 2004-0150）の ADA 及び nAb 検出ではバリデートした ELISA 法を用いた。2 つの薬物動態試験（試験 DM2003-675206-011 及び試験 DM2003-675206-012）の ADA 検出ではバリデートしていない ELISA 法を用いた。胚・胎児発生に関する試験（試験 2501-001）では ADA の評価を行わなかった。

ADA 検出用の ELISA 法（試験 DM2007-675206-022）では、トレメリムマブから調製した $F(ab')_2$ フラグメントをプレートに固相化した。カニクイザル血漿のブランク試料（トレメリムマブ未投与）、標準試料及び試験試料を希釈してプレートウェルに添加し、洗浄後、プロテイン-G-HRP を用いて ADA を検出した。TMB とインキュベート後、波長 450 nm での OD 値を測定した。ADA の検出は、ブランク試料と比較した試験試料の OD 値の増加により判定した。結果は、1：500 希釈のブランク試料の OD 値を上回る正味の OD 値で示した。

nAb 検出用の ELISA 法（試験 DM2007-675206-023）では、トレメリムマブから調製した $F(ab')_2$ フラグメントをプレートに固相化した。カニクイザル血漿のブランク試料、標準試料、非特異的結合試料及び試験試料を rhCTLA-4 Ig により 1：50 及び 1：100 希釈とし、プレートウェルに添加した。洗浄後、プレートに結合している rhCTLA-4 Ig を抗マウス Ig-HRP により検出した。TMB とインキュベート後、波長 450 nm での OD 値を測定した。nAb の検出は、ブランク試料と比較した試験試料の OD 値の低下により判定した。結果は、試験試料の OD 値をブランク試料の OD 値で除して 100 を乗じた正常シグナル比率（%）で示した。1：50 希釈での正常シグナル比率（%）が 90%以上の場合は、1：100 希釈率での結果を示した。

なお、血漿中トレメリムマブ濃度が LLOQ を上回る場合は ELISA 法による ADA 及び nAb の有無の判定ができないため、ADA 及び nAb の検出を行う前に血漿中トレメリムマブ濃度を確認した。

2.6.4.3 吸収

カニクイザルにトレメリムマブを 5 mg/kg の用量で単回皮下内投与した後の吸収を検討した。皮下投与したトレメリムマブの C_{max} は投与 3.5 日後に認められ、皮下投与後のバイオアベイラビルティは 54.2%であった。

2.6.4.4 分布

トレメリムマブの組織分布に関する試験は実施されていない。カニクイザルにトレメリムマブを単回静脈内投与した後、血漿中トレメリムマブ濃度推移に初期分布相（投与後 3 日未満）及びその後の長い消失相が認められた。トレメリムマブの V_{ss} は 54～71 mL/kg であり、カニクイザルの血漿量（44.8 mL/kg）と同程度であったことから、トレメリムマブの分布は主に血管内及び細胞外液中に限定されることが示唆された。

2.6.4.5 代謝

トレメリムマブの代謝に関する試験は実施されていない。トレメリムマブの主な代謝は、タンパク質の異化作用による小さなペプチド及びアミノ酸への分解と考えられる。

2.6.4.6 排泄

トレメリムマブの排泄に関する試験は実施されていない。トレメリムマブは分子サイズが大きいことから、未変化体のまま腎排泄されることはないと考えられる。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

トレメリムマブの薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施されていない。トレメリムマブはモノクローナル抗体であり、その標的分子は活性化 T 細胞表面上に存在することから、他の併用薬と薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 カニクイザルにクローン細胞株由来トレメリムマブを単回静脈内投与後の薬物動態

カニクイザルにクローン細胞株由来のトレメリムマブを単回静脈内投与した後の薬物動態を検討した（試験 DM2003-675206-011）。カニクイザル（雌雄各 4 例）にクローン細胞株由来トレメリムマブを 0.75 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。採血は、投与 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、24、48、72 及び 168 時間後、それ以降は血漿中トレメリムマブ濃度が LLOQ（0.5 µg/mL）に達するまで週 1 回毎に行った。薬物動態パラメータを表 2 に示す。

クローン細胞株由来トレメリムマブを静脈内投与した後の血漿中トレメリムマブ濃度は、初期の分布相（投与後 3 日未満）及びその後の長い消失相からから成る二相性の推移を示した。トレメリムマブの CL は 0.00339 mL/min/kg（4.9 mL/day/kg）、V_{ss} は 71 mL/kg、$t_{1/2}$ は 11.0 日であった。トレメリムマブの曝露量に雌雄差は認められなかった。クローン細胞株由来トレメリムマブの静脈内投与により、8 例中 5 例の動物で ADA が検出され、その結果として CL の増加及び曝露量の低下が認められた。

表 2 カニクイザルにクローン細胞株由来トレメリムマブを単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (day)	AUC_{inf} (µg·h/mL)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)
0.75	0.00339 (0.00042)	0.0705 (0.0123)	11.0 (3.1)	3730 (460)	25.4 (3.4)	0.125 (0.077)

In this study, clonally derived tremelimumab was used. There were 4 animals/sex in this study. Values are presented as mean (SD).

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximal plasma concentration; IV = intravenous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time of occurrence of C_{max}; V_{ss} = volume of distribution at steady state

2.6.4.8.2 カニクイザルに非クローン細胞株由来トレメリムマブを単回静脈内投与後の薬物動態

カニクイザルに非クローン細胞株由来のトレメリムマブを単回静脈内投与した後の薬物動態を検討した（試験 DM2003-675206-012）。カニクイザル（雄 3 例）に非クローン細胞株由来トレメ

リムマブを 0.75 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。採血は、投与 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、24、72 及び 168 時間後、それ以降は投与 840 時間後（35 日目）まで週 1 回毎に行った。薬物動態パラメータを表 3 に示す。

非クローン細胞株由来トレメリムマブを静脈内投与した後の血漿中トレメリムマブ濃度は、初期の分布相（投与後 3 日未満）、その後の長い消失相（投与後 3 日から 14～35 日）及びそれに続く CL が増加した消失相から成る三相性の推移を示した。CL が増加した消失相は 3 例中 2 例の動物で認められ、これは ADA の発現に起因すると考えられた。トレメリムマブの CL は 0.00300 mL/min/kg（4.4 mL/day/kg）、V_{ss} は 54 mL/kg、$t_{1/2}$ は 9.1 日であった。非クローン細胞株由来トレメリムマブの投与により 3 例中 2 例の動物で ADA が検出され、その結果として CL の増加及び曝露量の低下が認められた。

表 3　　カニクイザルに非クローン細胞株由来トレメリムマブを単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (day)	AUC_{inf} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)
0.75	0.00300 (0.00055)	0.0538 (0.0229)	9.1 (3.1)	4270 (830)	30.0 (11.3)	0.083 (0.000)

In this study, nonclonally derived tremelimumab was used. There were 3 animals in this study. Values are presented as mean (SD).

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximal plasma concentration; IV = intravenous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time of occurrence of C_{max}; V_{ss} = volume of distribution at steady state

2.6.4.8.3　　カニクイザルにトレメリムマブを単回皮下投与後の薬物動態

カニクイザルにトレメリムマブを単回皮下投与した後の薬物動態を検討した（試験 DM2001-675206-009）。カニクイザル（雌雄各 2 例）にトレメリムマブを 5 mg/kg の用量で単回皮下投与した。採血は、投与 0.08、0.25、0.50、1、2、4、6、24、72、168 及び 360 時間後、それ以降は 10 週間にわたって週 1 回毎に行った。薬物動態パラメータを表 4 に示す。

トレメリムマブを 0.75 mg/kg の用量で静脈内投与した後の CL は 0.00300 mL/min/kg であったのに対し、トレメリムマブを 5 mg/kg の用量で皮下投与した後の CL は 0.00548 mL/min/kg であった。トレメリムマブ皮下投与におけるバイオアベイラビリティ（F）は 54.2%であった。

表 4　　カニクイザルにトレメリムマブを単回皮下投与後の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	F (%)
5	15200 (5130)	33.4 (1.9)	84.0 (60.4)	54.2

There were 2 animals/sex in this study. Values are presented as mean (SD).

$AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t; C_{max} = maximal plasma concentration; F = bioavailability; SD = standard deviation; T_{max} = time of occurrence of C_{max}

2.6.4.8.4 カニクイザルを用いたトレメリムマブの単回静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクス

カニクイザルを用いたトレメリムマブの単回静脈内投与毒性試験において、トレメリムマブのTK 及び免疫原性を検討した（試験 99-1985-01 及び試験 DM2000-675206-001）。カニクイザル（雌雄各 3 例／群）にトレメリムマブを 10、30 又は 100 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。採血は、投与 1、2、4、8、15、22、29 及び 43 日後、それ以降は投与 106 日後まで週 1 回毎に行った。TK パラメータを表 5 に示す。

10、30 及び 100 mg/kg 群におけるトレメリムマブの C_{max} はそれぞれ 251、688 及び 2967 µg/mL であり、$AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 29000、66900 及び 209000 µg·h/mL であった。10～100 mg/kg における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、用量の増加と共に増加した。曝露量に雌雄差は認められなかった。各用量の全ての動物において、トレメリムマブ静脈内投与後の血漿中に ADA 及び nAb が検出された。

表 5 カニクイザルにトレメリムマブを単回静脈内投与後の TK パラメータ

Dose (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)
10	251 (76)	1.0 (1.0)	29000 (4870)
30	688 (252)	4.1 (9.8)	66900 (14900)
100	2967 (809)	0.08 (0.00)	209000 (46400)

There were 3 animals/sex/dose. Values are presented as mean [SD].
$AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t; C_{max} = maximal plasma concentration; SD = standard deviation; T_{max} = time of occurrence of C_{max}; TK = toxicokinetics

2.6.4.8.5 カニクイザルを用いたトレメリムマブの 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験及び 2 カ月間回復性試験におけるトキシコキネティクス

カニクイザルを用いたトレメリムマブの 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験において、トレメリムマブの TK 及び免疫原性を検討した（試験 00-1985-04 及び試験 DM2001-675206-006）。カニクイザル（雌雄各 5 例／群）にトレメリムマブを 5、15 及び 50 mg/kg/week の用量で試験 1、8、15、22 及び 29 日に静脈内投与した。採血は、試験 1、8、15、22 及び 29 日、それ以降の観察期間では週 1 回毎に行った。TK パラメータを表 6 に示す。

試験 1 及び 29 日におけるトレメリムマブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はいずれも、5～50 mg/kg/week の範囲で用量の増加と共に増加した。試験 1 日と比べて試験 29 日の方が C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は高い傾向がみられた。試験 1 及び 29 日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に雌雄差は認められなかった。5、15 及び 50 mg/kg/week 群の $AUC_{Days\ 1\text{-}30}$ はそれぞれ 69500、186000 及び 590000 µg·h/mL であり、$AUC_{Days\ 1\text{-}105}$ はそれぞれ 88600、210000 及び 775000 µg·h/mL であった。本試験において、トレメリムマブを投与した 30 例中 12 例について、休薬期間である回復期を設けた。12 例中 8 例の血漿中トレメリムマブ濃度が LLOQ に達したことから、ADA 及び nAb の検出を実施した。ADA は 8 例中 6 例に検出されたのに対し、nAb は全ての動物で検出された。

表 6 カニクイザルにトレメリムマブを週 1 回 5 週間静脈内投与後の TK パラメータ

Dose (mg/kg/week)	Day	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)	$AUC_{Days\ 1-30}$ [a] (μg·h/mL)	$AUC_{Days\ 1-105}$ [b] (μg·h/mL)
5	1	107 (29.0)	1.25 (2.37)	1810 (473)	69500 (5800)	88600 (28500)
	29	164 (51.4)	2.75 (3.62)	3260 (1120)		
15	1	357 (54.5)	1.25 (2.37)	6500 (698)	186000 (54900)	210000 (83700)
	29	433 (181)	0.50 (0.0)	7440 (4200)		
50	1	1090 (120)	0.50 (0.0)	19800 (1120)	590000 (47400)	775000 (166000)
	29	1480 (176)	0.50 (0.0)	28200 (4870)		

There were 5 animals/sex/dose. Values are presented as mean (SD).

[a] $AUC_{Days\ 1-30}$ was calculated from time 0 after dosing on Day 1 until Day 30 (3 animals/sex/dose).

[b] $AUC_{Days\ 1-105}$ was calculated from time 0 after dosing on Day 1 until reaching the lower limit of quantitation or Day 105 (2 animals/sex/dose).

AUC_{0-24h} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximal plasma concentration; SD = standard deviation; T_{max} = time of occurrence of C_{max}; TK = toxicokinetics

2.6.4.8.6 カニクイザルを用いたトレメリムマブの 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験におけるトキシコキネティクス

カニクイザルを用いたトレメリムマブの 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験において、トレメリムマブの TK 及び免疫原性を検討した（試験 2004-0150）。カニクイザルにトレメリムマブを 0、5、15 及び 50 mg/kg/week の用量で投与した。50 mg/kg/week 群の動物のみ試験 79 日目から開始する観察期間を設けた。0 及び 50 mg/kg/week 群では雌雄各 6 例、5 及び 15 mg/kg/week 群では雌雄各 4 例に投与した。5 及び 15 mg/kg/week 群では、トレメリムマブを週 1 回 26 週間投与し、採血は試験 1、29 及び 176 日目では投与前、投与 0.5、8 及び 24 時間後、試験 85 日目では投与前、投与 0.5 及び 24 時間後、並びに試験 8、15、22、43、57、113 及び 141 日目では投与前及び投与 0.5 時間後に行った。50 mg/kg/week 群では、トレメリムマブを週 1 回 6 又は 7 週間投与し（これ以降の投与は、一般症状により中止）、採血は試験 1 及び 29 日目では投与前、投与 0.5、8 及び 24 時間後、並びに試験 8、15、22 及び 43 日目では投与前、投与 0.5 時間後に行った。試験 43 日目の最終投与後の採血は、試験 50、57、64、71 及び 78 日目に実施した。試験 79 日目以降の観察期間における採血は（動物 4 例）、観察期間の 8、21、35、49、63、77 及び 99 日目（試験 86、99、113、127、141、155 及び 177 日目）に行った。TK パラメータを表 7 に示す。

対照群（0 mg/kg/week）では全ての時点で採血したが、濃度測定を行ったのは試験 1、29 及び 176 日目の投与 0.5 時間後、並びに観察期間の 99 日目のみであった。対照群の血漿中トレメリムマブ濃度はいずれも LLOQ（0.156 μg/mL）未満であった。

試験 1、29 及び 176 日のトレメリムマブの C_{max} 及び AUC_{0-24h} はいずれも、5～50 mg/kg/week の範囲で用量の増加と共に増加した。試験 1 日では、3 倍（5～15 mg/kg/week）及び 10 倍（5～50 mg/kg/week）の用量増加に対し、C_{max} はそれぞれ 2.9 及び 9.7 倍、AUC_{0-24h} はそれぞれ 2.8 及び 9.6 倍に増加した。試験 29 日では、3 及び 10 倍の用量増加に対し、C_{max} はそれぞれ 2.2 及び 8.7

倍、$AUC_{0\text{-}24h}$はそれぞれ 1.8 及び 8.5 倍に増加した。試験 176 日では、3 倍の用量増加に対し、C_{max}は 2.3 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$は 2.0 倍に増加した。同様に、1 週間の曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）及び 1 カ月間の曝露量（$AUC_{Days\ 1\text{-}30}$）も、用量の増加と共に増加した。

5 及び 15 mg/kg/week 群において、試験 29 及び 176 日のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は試験 1 日と概ね同程度であったが、例外として、5 mg/kg/week 群の試験 29 日のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、試験 1 日と比べてわずかに増加（1.6～1.7 倍）していた。50 mg/kg/week 群の試験 29 日のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、試験 1 日と比べていずれも約 1.5 倍に増加していた。

トレメリムマブを投与した 28 例中 7 例の血漿中トレメリムマブ濃度が LLOQ に達したことから、ADA 及び nAb の検出を実施した。7 例全てにおいて ADA 及び nAb が検出された。

表 7　　カニクイザルにトレメリムマブを週 1 回 6 カ月間静脈内投与後の TK パラメータ

Dose (mg/kg/week)	Day	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	$AUC_{Days\ 1\text{-}30}$ (μg·h/mL)
5	1	145 (32)	1.4 (2.7)	2770 (650)	13200 (2500)	94700 (8000)
	29	234 (39)	0.50 (0.00)	4630 (1110)		
	176 [a]	192 (107)	0.50 (0.00)	3870 (2310)		
15	1	418 (40)	0.50 (0.00)	7670 (710)	33900 (3000)	212000 (47000)
	29	505 (176)	0.50 (0.00)	8190 (4860)		
	176	444 (329)	0.50 [b] (0.00)	7820 (7620)		
50	1	1400 (250)	2.4 (3.4)	26700 (4400)	121000 (18000)	776000 (91000)
	29	2030 (320)	1.1 (2.2)	39300 (7300)		

There were 4 animals/sex in 5- and 15-mg/kg/week dose groups and 6 animals/sex in 50-mg/kg/week dose group. Values are presented as mean (SD).

[a] There were 3 animals/sex.

[b] There were 4 males and 3 females.

$AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 168 hours; $AUC_{Days\ 1\text{-}30}$ = area under the plasma concentration-time curve from day 1 to day 30; C_{max} = maximal plasma concentration; SD = standard deviation; T_{max} = time of occurrence of C_{max}; TK = toxicokinetics

2.6.4.8.7　カニクイザルを用いたトレメリムマブの胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス

器官形成期の妊娠カニクイザルにトレメリムマブを反復静脈内投与した後の TK を検討した（試験 2501-001）。妊娠カニクイザル（16 例／群）にトレメリムマブを 0、5、15 及び 30 mg/kg/week の用量で、妊娠 20、27、34、41 及び 48 日目（試験 1、8、15、22 及び 29 日目）に静脈内投与した。採血は、妊娠 20 及び 48 日目では投与前、投与 0.5、8 及び 24 時間後、妊娠 27、34 及び 41 日目では投与前、投与 0.5 時間後に行った。妊娠カニクイザルに流産が認められ

た場合は、更なる採血は行わなかった。対照群（0 mg/kg/week）では、全ての時点で採血し、血漿中トレメリムマブを測定した。本試験において ADA は評価しなかった。TK パラメータを表 8 に示す。

妊娠 20 及び 48 日のトレメリムマブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はいずれも、5～30 mg/kg/week の範囲で用量の増加と共に増加した。妊娠 20 日では 6 倍（5～30 mg/kg/week）の用量増加に対し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 6.2 及び 6.6 倍に増加した。妊娠 48 日目では 6 倍の用量増加に対し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 6.6 及び 6.5 倍に増加した。6 倍の用量増加に対し、$AUC_{Days\ 20\text{-}49}$ は 5.9 倍に増加した。

5、15 及び 30 mg/kg/week 群において、妊娠 48 日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は妊娠 20 日と比較して増加傾向を示した。5 及び 30 mg/kg/week 群の妊娠 48 日の C_{max} は妊娠 20 日よりそれぞれ 1.2 及び 1.3 倍高く、妊娠 48 日の $AUC_{0\ 24h}$ は妊娠 20 日よりいずれも 1.3 倍高かった。

5、15 及び 30 mg/kg/week 群の妊娠 27、34、41 及び 48 日の投与前濃度を測定した結果、血漿中トレメリムマブのトラフ濃度はそれぞれ 40.6～75.9、116～154 及び 212～364 µg/mL の範囲であった。

表 8　　妊娠カニクイザルにトレメリムマブを反復静脈内投与後の TK パラメータ

Dose (mg/kg/week)	GD	C_{max} (µg/mL)		T_{max} (h)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)		$AUC_{Days\ 20\text{-}49}$ (µg·h/mL)	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
5	20	12	154 (32.2)	12	2.4 (3.4)	12	2830 (530)	12	76800 (17200)
	48	12	187 (42.8)	12	3.1 (6.9)	12	3680 (977)		
15	20	14	498 (78.4)	14	2.1 (3.2)	14	9050 (1190)	14	208000 (59900)
	48	14	707 (144)	14	4.3 (3.9)	14	12900 (3750)		
30	20	12	954 (345)	11	2.5 (3.5)	12	18600 (6540)	12	454000 (75000)
	48	12	1230 (210)	12	1.1 (2.2)	12	23800 (4720)		

Values are presented as mean (SD).

$AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{Days\ 20\text{-}49}$ = area under the plasma concentration-time curve from GD 20 to GD 49; C_{max} = maximal plasma concentration; GD = gestation day; N = number of animals; SD = standard deviation; T_{max} = time of occurrence of C_{max}; TK = toxicokinetics

2.6.4.9　　考察及び結論

カニクイザルにトレメリムマブを単回静脈内投与した後のトレメリムマブの CL は 4.4～4.9 mL/day/kg、V_{ss} は 54～71 mL/kg、$t_{1/2}$ は 9.1～11 日であった。カニクイザルにトレメリムマブを皮下投与した後の C_{max} は投与 3.5 日後に認められ、皮下投与後のバイオアベイラビリティは 54.2%であった。トレメリムマブを静脈内及び皮下投与後、一部の動物に ADA の発現が確認された。カニクイザルの薬物動態及び毒性試験で検討した 113 倍の用量範囲（0.75～100 mg/kg）にお

いて、トレメリムマブの AUC に明らかな非線形は認められなかった。トレメリムマブには抗原抗体反応を介する明らかな標的介在性クリアランスは認められず、標的介在性の消失を示さない他のヒトモノクローナル抗体と同様の薬物動態を示した。トレメリムマブの V_{ss} はカニクイザルの血漿量と同程度であったことから、分布は主に血管内及び細胞外液に限定されると考えられた。トレメリムマブの主な代謝は、タンパク質の異化作用による小さなペプチド及びアミノ酸への分解と考えられる。トレメリムマブはモノクローナル抗体であることから、他の併用薬と薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

カニクイザルにトレメリムマブを単回及び反復静脈内投与した後の TK 及び免疫原性について、単回投与毒性試験（10、30 及び 100 mg/kg）、1 カ月間反復投与毒性試験（5、15 及び 50 mg/kg/week）、6 カ月間反復投与毒性試験（5、15 及び 50 mg/kg/week）及び胚・胎児発生に関する試験（5、15 及び 30 mg/kg/week）で検討した。これらの試験において、トレメリムマブの C_{max} 及び AUC は検討した用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。6 カ月間反復投与毒性試験において、カニクイザルにトレメリムマブを 50 mg/kg/week の用量で 6 又は 7 週間静脈内投与した後の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{Days\ 1\text{-}30}$ は、それぞれ 2030 µg/mL 及び 776000 µg·h/mL であった。いずれの試験においても、曝露量に非線形及び雌雄差は認められなかった。血漿中トレメリムマブ濃度の蓄積は予測より低かったが、これは一部の動物に ADA が発現し、トレメリムマブの CL が増加及び曝露量が低下したためと考えられた。

以上より、トレメリムマブの非臨床薬物動態特性は本適応申請における使用を支持するものである。

第 2 部　CTD の概要

トレメリムマブ

版番号：[redacted]

2.6.5　薬物動態試験概要表
トレメリムマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
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 10
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 13
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 13
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 13
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 13
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 13
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 13
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 13
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 13
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 13
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 13
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 13

表目次

表 1 List of Nonclinical Pharmacokinetic and Toxicokinetic Studies of Tremelimumab 4
表 2 Analytical Methods 5
表 3 Validation Reports 5
表 4 Mean PK Parameters of Clonally Derived Tremelimumab in Cynomolgus Monkeys Following a Single IV Administration 6
表 5 Mean PK Parameters of Nonclonally Derived Tremelimumab in Cynomolgus Monkeys Following a Single IV Administration 7
表 6 Mean PK Parameters of Tremelimumab in Cynomolgus Monkeys Following a Single SC Administration 8
表 7 Mean TK Parameters of Tremelimumab in Cynomolgus Monkeys Following a Single IV Administration 9

表 8 Mean TK Parameters of Tremelimumab in Cynomolgus Monkeys on Days 1 and 29 Following 5 Weekly IV Administrations..... 10

表 9 Mean TK Parameters of Tremelimumab in Cynomolgus Monkeys Following Weekly IV Administrations for 6 Months..... 11

表 10 Toxicokinetics of Intravenously Administered Tremelimumab in Pregnant Cynomolgus Monkeys..... 12

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

表 1 List of Nonclinical Pharmacokinetic and Toxicokinetic Studies of Tremelimumab

Study Number (TK Study Number)	Study Type	Species	Dose (mg/kg)/Dosing regimen/ROA	Study Title	GLP Compliance	Study Site
DM2003-675206-011	PK	Cynomolgus monkey	0.75/ Single dose/ IV (clonally derived tremelimumab)	Intravenous Pharmacokinetics of CP-675,206 in Cynomolgus Monkeys	No	[redacted], US
DM2003-675206-012	PK	Cynomolgus monkey	0.75/ Single dose/ IV (nonclonally derived tremelimumab)	Intravenous Pharmacokinetics of CP-675,206 in Cynomolgus Monkeys	No	[redacted], US
DM2001-675206-009	PK	Cynomolgus monkey	5/ Single dose/ SC	Pharmacokinetics of CP-675,206 in Cynomolgus Monkeys Following Subcutaneous Administration	No	[redacted], US
99-1985-01 (DM2000-675206-001)	Single-dose toxicity	Cynomolgus monkey	10, 30, 100/ Single dose/ IV	CP-675,206 Acute IV Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	Yes	[redacted], US
00-1985-04 (DM2001-675206-006)	1-month repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey	5, 15, 50/ Once weekly/ IV	CP-675,206 1 Month Intravenous Toxicity Study With 2 Month Post-Dose Observation in Cynomolgus Monkeys	Yes	[redacted], US
2004-0150	6-month repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey	5, 15, 50/ Once weekly/ IV	CP-675,206 6-Month Intravenous Toxicity Study of CP-675,206 in Monkeys	Yes	[redacted], US
2501-001	Embryofoetal development	Cynomolgus monkey	5, 15, 30/ Once weekly/ IV	CP-675,206 Intravenous Embryo-Fetal Development Study in the Cynomolgus Monkey	Yes	[redacted], Germany

CP-675,206 = tremelimumab; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; ROA = route of administration; SC = subcutaneous.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

表 2 Analytical Methods

Analytical Method Number	Species/ Sample Matrix	Analyte	Type of Assay	Limits of Quantitation	GLP
IA-S-4231-00 (DM2007 675206-025-2)	Cynomolgus Monkey Plasma	Tremelimumab	ELISA	LLOQ: 0.050 ng/mL ULOQ: 5.009 ng/mL	Yes
ICD 247.1 (DM2004-675206-014)	Cynomolgus Monkey Plasma	Tremelimumab	ELISA	LLOQ: 156 ng/mL ULOQ: 3000 ng/mL	Yes
NMS-PCD/CP-675,206/01.1 (DM2005-675206-020)	Cynomolgus Monkey Plasma	Tremelimumab	ELISA	LLOQ: 156 ng/mL ULOQ: 3000 ng/mL	Yes
IC-P-0036 (DM2007-675206-022)	Cynomolgus Monkey Plasma	Anti-drug antibodies	ELISA	NA	No
IC-P-0037 (DM2007-675206-023)	Cynomolgus Monkey Plasma	Neutralizing anti-drug antibodies	ELISA	NA	No

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; LLOQ = lower limit of quantitation; ULOQ = upper limit of quantitation.

表 3 Validation Reports

Study Number	Species/ Sample Matrix	Analyte	Type of Assay	Limits of Quantitation	GLP
DM2007 675206-025-2	Cynomolgus Monkey Plasma	Tremelimumab	ELISA	LLOQ: 0.050 ng/mL ULOQ: 5.009 ng/mL	Yes
DM2004-675206-014	Cynomolgus Monkey Plasma	Tremelimumab	ELISA	LLOQ: 156 ng/mL ULOQ: 3000 ng/mL	Yes
DM2005-675206-020	Cynomolgus Monkey Plasma	Tremelimumab	ELISA	LLOQ: 156 ng/mL ULOQ: 3000 ng/mL	Yes
DM2007-675206-022 (AR1119)	Cynomolgus Monkey Plasma	Anti-drug antibodies	ELISA	NA	No
DM2007-675206-023 (AR1120)	Cynomolgus Monkey Plasma	Neutralizing anti-drug antibodies	ELISA	NA	No

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; LLOQ = lower limit of quantitation; ULOQ = upper limit of quantitation.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

表 4 Mean PK Parameters of Clonally Derived Tremelimumab in Cynomolgus Monkeys Following a Single IV Administration

Test substance: Tremelimumab
Study number: DM2003-675206-011
Location in CTD: 4.2.2.7.1

Species	Cynomolgus Monkey
Gender / number of animals	Males / 4; Females / 4
Feeding condition	Fed
Vehicle/formulation	Phosphate buffered saline, pH 7.4
Method of administration	IV
Dose (mg/kg)	0.75 mg/kg
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Plasma
Analyte	Tremelimumab
Assay	ELISA

PK parameters

CL (mL/min/kg)	**V_{ss} (L/kg)**	**$t_{½}$ (day)**	**$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)**	**C_{max} (µg/mL)**	**t_{max} (h)**
0.00339 (0.00042)	0.0705 (0.0123)	11.0 (3.1)	3730 (460)	25.4 (3.4)	0.125 (0.077)

In this study, clonally derived tremelimumab was used. Values are presented as mean (SD).

$AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from zero to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximal concentration; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{½}$= apparent terminal half-life; t_{max} = time of occurrence of C_{max}; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

表 5 Mean PK Parameters of Nonclonally Derived Tremelimumab in Cynomolgus Monkeys Following a Single IV Administration

Test substance: Tremelimumab
Study number: DM2003-675206-012
Location in CTD: 4.2.2.7.2

Species	Cynomolgus Monkey				
Gender / number of animals	Males / 3				
Feeding condition	Fed				
Vehicle/formulation	Phosphate buffered saline, pH 7.4				
Method of administration	IV				
Dose (mg/kg)	0.75 mg/kg				
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Plasma				
Analyte	Tremelimumab				
Assay	ELISA				
PK parameters					
CL (mL/min/kg)	**V_{ss} (L/kg)**	**t½ (day)**	**$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)**	**C_{max} (µg/mL)**	**t_{max} (h)**
0.00300 (0.00055)	0.0538 (0.0229)	9.1 (3.1)	4270 (830)	30.0 (11.3)	0.083 (0.000)

In this study, nonclonally derived tremelimumab was used. Values are presented as mean (SD).

$AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from zero to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximal concentration; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; t½= apparent terminal half-life; t_{max} = time of occurrence of C_{max}; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

表 6 Mean PK Parameters of Tremelimumab in Cynomolgus Monkeys Following a Single SC Administration

Test substance: Tremelimumab
Study number: DM2001-675206-009
Location in CTD: 4.2.2.7.3

Species	Cynomolgus Monkey
Gender / number of animals	Males / 2; Females / 2
Feeding condition	Fed
Method of administration	SC
Dose (mg/kg)	5 mg/kg
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Plasma
Analyte	Tremelimumab
Assay	ELISA

PK parameters			
AUC (µg·h/mL)	**C_{max} (µg/mL)**	**t_{max} (h)**	**F (%)**
15200 (5130)	33.4 (1.9)	84.0 (60.4)	54.2

Values are presented as mean (SD).

AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximal concentration; F = bioavailability; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; t_{max} = time of occurrence of C_{max}.

表 7 Mean TK Parameters of Tremelimumab in Cynomolgus Monkeys Following a Single IV Administration

Test substance: Tremelimumab
Study number: 99-1985-01/
DM2000-675206-001
Location in CTD: 4.2.3.1.2/4.2.2.7.4

Species (Strain)	Cynomolgus Monkey		
Gender and number of animals	Males / 3; Females / 3		
Vehicle/formulation	20 mM sodium acetate, 140 mM NaCl, 0.2 mg/mL, polysorbate 80, pH 5.5		
Method of administration	IV		
Dose (mg/kg)	10, 30 and 100 mg/kg		
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Plasma		
Analyte	Tremelimumab		
Assay	ELISA		
PK parameters	**Dose (mg/kg)**		
	10	**30**	**100**
C_{max} (µg/mL)	251 (76)	688 (252)	2970 (809)
t_{max} (h)	1.0 (1.0)	4.1 (9.8)	0.08 (0.00)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (µg·h/mL	29000 (4870)	66900 (14900)	209000 (46400)

Values are presented as mean (SD).

$AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration-time curve from 0 to the time of last measurement C_{max} = maximal concentration; SD = standard deviation; t_{max} = time of occurrence of C_{max}; TK = toxicokinetics.

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

表 8 Mean TK Parameters of Tremelimumab in Cynomolgus Monkeys on Days 1 and 29 Following 5 Weekly IV Administrations

Test substance: Tremelimumab
Study number: 00-1985-04/ DM2001-675206-006
Location in CTD: 4.2.3.2.1/4.2.2.7.5

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys					
Gender and number of animals	Males / 5 ; Females / 5					
Vehicle/formulation	20 mM sodium acetate, 140 mM NaCl, 0.2 mg/ml polysorbate 80, pH 5.5					
Method of administration	IV					
Dose (mg/kg)	5, 15, 50 mg/kg					
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Plasma					
Analyte	Tremelimumab					
Assay	ELISA					
PK parameters	**Dose (mg/kg)**					
	5		**15**		**50**	
	Day 1	**Day 29**	**Day 1**	**Day 29**	**Day 1**	**Day 29**
C_{max} (µg/mL)	107 (29.0)	164 (51.4)	357 (54.5)	433 (181)	1090 (120)	1480 (176)
t_{max} (h)	1.25 (2.37)	2.75 (3.62)	1.25 (2.37)	0.50 (0.0)	0.50 (0.0)	0.50 (0.0)
AUC_{0-24h} (µg·h/mL)	1810 (473)	3260 (1120)	6500 (698)	7440 (4200)	19800 (1120)	28200 (4870)
$AUC_{0-tlast}$ [Days 1-30] [a] (µg·h/mL)	69500 (5800)		186000 (54900)		590000 (47400)	
$AUC_{0-tlast}$ [Days 1-105] [b] (µg·h/mL)	88600 (28500)		210000 (83700)		775000 (166000)	

AUC0-24h = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; AUC0-tlast = area under the concentration-time curve from 0 to the time of last measurement; Cmax = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = intravenous; SD = standard deviation; tmax = time of occurrence of Cmax; TK = toxicokinetics.

Values are presented as mean (SD).

[a] $AUC_{0-tlast}$ was calculated from time 0 after dosing on Day 1 until Day 30 (3 animals/sex/dose).

[b] $AUC_{0-tlast}$ was calculated from time 0 after dosing on Day 1 until reaching the lower limit of quantitation or Day 105 (2 animals/sex/dose).

表 9 Mean TK Parameters of Tremelimumab in Cynomolgus Monkeys Following Weekly IV Administrations for 6 Months

Test substance: Tremelimumab
Study number: 2004-0150
Location in CTD: 4.2.3.2.2

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys							
Gender and number of animals	Males / 6 ; Females / 6 (50 mg/kg); Males / 4; Females / 4 (5 and 15 mg/kg)							
Vehicle/formulation	20 mM sodium acetate, 140 mM NaCl, 0.2 mg/ml polysorbate 80, pH 5.5							
Method of administration	IV							
Dose (mg/kg)	5, 15, 50 mg/kg							
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Plasma							
Analyte	Tremelimumab							
Assay	ELISA							
PK parameters	**Dose (mg/kg)**							
	5			**15**			**50**	
	Day 1	**Day 29**	**Day 176[a]**	**Day 1**	**Day 29**	**Day 176**	**Day 1**	**Day 29**
C_{max} (µg/mL)	145 (32)	234 (39)	192 (107)	418 (40)	505 (176)	444 (329)	1400 (250)	2030 (320)
t_{max} (h)	1.4 (2.7)	0.50 (0.00)	0.50 (0.00)	0.50 (0.00)	0.50 (0.00)	0.50 [b] (0.00)	2.4 (3.4)	1.1 (2.2)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)	2770 (650)	4630 (1110)	3870 (2310)	7670 (710)	8190 (4860)	7820 (7620)	26700 (4400)	39300 (7300)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	13200 (2500)			33900 (3000)			121000 (18000)	
$AUC_{Days\ 1\text{-}30}$ (µg·h/mL)	94700 (8000)			212000 (47000)			776000 (91000)	

There were 4 animals/sex in 5- and 15-mg/kg dose groups and 6 animals/sex in 50-mg/kg dose group.

$AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 168 hours; $AUC_{Days\ 1\text{-}30}$ = area under the concentration-time curve from Day 1 to day 30; C_{max} = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = intravenous; SD = standard deviation; tmax = time of occurrence of Cmax; TK = toxicokinetics.

[a] There were 3 animals/sex.

[b] There were 4 males and 3 females.

表 10 Toxicokinetics of Intravenously Administered Tremelimumab in Pregnant Cynomolgus Monkeys

Test substance: Tremelimumab
Study number: 2501-001
Location in CTD: 4.2.3.5.2.1

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys					
Gender and number of animals	Females / 12 (5 and 30 mg/ kg); Females 14 (15 mg/kg)					
Vehicle/formulation	0.0564% L-histidine, 0.0343% L-histidine HCl, 8.4% trehalose dihydrate, 0.02% polysorbate 80					
Method of administration	IV					
Dose (mg/kg)	5, 15, 30 mg/kg					
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Plasma					
Analyte	Tremelimumab					
Assay	ELISA					
PK parameters	**Dose (mg/kg)**					
	5		**15**		**30**	
	GD 20	**GD48**	**GD 20**	**GD48**	**GD 20**	**GD 48**
C_{max} (µg/mL)	154 (32.2)	187 (42.8)	498 (78.4)	707 (144)	954 (345)	1230 (210)
t_{max} (h)	2.4 (3.4)	3.1 (6.9)	2.1 (3.2)	4.3 (3.9)	2.5 [a] (3.5)	1.1 (2.2)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·hr/mL)	2830 (530)	3680 (977)	9050 (1190)	12,900 (3750)	18600 (6540)	23800 (4720)
$AUC_{Day\ 20\text{-}49}$ (µg·hr/mL)	76800 (17200)		208000 (59900)		454000 (75000)	

Values are presented as mean (SD).

$AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{Day\ 20\text{-}49}$ = area under the concentration-time curve from GD 20 to GD 49; C_{max} = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GD = gestation day; N = number of animals; SD = standard deviation; T_{max} = time of occurrence of C_{max}.

[a] Number of animals was 11.

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：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

該当なし。

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。