オンボー点滴静注 300mg
オンボー皮下注 100mg オートインジェクター
オンボー皮下注 100mg シリンジ

2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1　まとめ 1
2.6.4.2　分析法 1
2.6.4.2.1　ミリキズマブの分析法 1
2.6.4.2.2　抗ミリキズマブ抗体の分析法 2
2.6.4.3　吸収 2
2.6.4.3.1　単回投与時の薬物動態 2
2.6.4.3.2　サルにおける 4 週間反復投与時のトキシコキネティクス 4
2.6.4.3.3　サルにおける 6 ヵ月間反復皮下投与時のトキシコキネティクス 4
2.6.4.3.4　サルに 6 ヵ月間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクス 5
2.6.4.3.5　妊娠サルを用いた反復投与試験 6
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　薬物動態学的相互作用 8
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 8
2.6.4.9　考察及び結論 8
2.6.4.10　図表 8
2.6.4.11　参考文献 8

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

ミリキズマブをカニクイザルに単回及び反復投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）及びトキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）を評価した（表 2.6.4-1）。いずれの試験においても、ミリキズマブの濃度はバリデートされた抗原捕捉酵素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）により測定した。結果を以下に要約する。

- ミリキズマブを単回皮下（subcutaneous：SC）投与した際の終末相消失半減期（elimination half-life：$t_{1/2}$）は 50.5～72 時間、最高血清中濃度（maximum observed serum concentration：C_{max}）は 16.5 ～28 μg/mL であった。
- ミリキズマブの SC 投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（absolute bioavailability：F）は 24%～61%であった。
- 用量の増加に伴って全身曝露量の増加が認められた。
- 全身曝露量に一貫した性差は認められなかった。
- 拡充型出生前及び出生後の発生に関する（enhanced pre- and postnatal development：ePPND）試験において、すべての妊娠サルで妊娠期間を通して一貫した曝露量が示された。出生児では少なくとも生後 28 日間にわたって定量可能な血清中ミリキズマブ濃度がみられ、性差は認められなかった。

表 2.6.4-1. ADME 試験の概要

試験の種類	動物種	投与経路	ミリキズマブの用量	報告書番号
PK（単回投与）	カニクイザル	SC	5 mg/kg	8340712
PK（単回投与）	カニクイザル	SC、IV	5 mg/kg	8256194
TK、1 ヵ月間	カニクイザル	SC、IV	1、30、100 mg/kg	20029153
TK、6 ヵ月間	カニクイザル	SC	10、100 mg/kg	20043324
TK、6 ヵ月間	カニクイザル	IV	100、300 mg/kg	20119229
TK、ePPND	カニクイザル	IV	300 mg/kg	20102344

略語：ADME = 吸収、分布、代謝及び排泄、ePPND = 拡充型出生前及び出生後の発生、IV = 静脈内、PK = 薬物動態、SC = 皮下、TK = トキシコキネティクス

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　ミリキズマブの分析法

報告書 178962（4.2.2.1.1）

血清中ミリキズマブの濃度は、バリデートした ELISA を用いて測定した。この分析法の定量範囲、精度、真度及び血清中でのミリキズマブの安定性を表 2.6.4-2 に示す。較正範囲内で結果を得るため、定量上限を上回る検体は希釈して再分析した。ミリキズマブの定量法の詳細は報告書に記載した。

表 2.6.4-2. ミリキズマブの分析法バリデーション

報告書番号 実施施設 分析法	適用試験の 報告書番号	動物種	マトリックス	バリデーション範囲 （ng/mL）	測定間 精度 （%CV）	測定間 真度 （%RE）	安定性 データ
178962 [redacted] ELISA	8340712 20029153 20043324 20119229 20102344	サル	血清	200～10000 希釈上限： 1：1146000	2.45～ 4.08	-0.805～ 4.32	室温で 20.5 時間 凍結/融解 5 回 -20℃ 及び -70℃ で 435 日

略語：CV = 変動係数、ELISA = 酵素免疫測定法、RE = 相対誤差

2.6.4.2.2　抗ミリキズマブ抗体の分析法

報告書 [redacted]-17-061-480-REP（4.2.2.1.2）

サルの 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び ePPND 試験（それぞれ報告書 20119229 及び 20102344）での血清中抗ミリキズマブ抗体（anti-drug antibody：ADA）の測定には、バリデートした ACE（affinity capture elution）アッセイを用いた（報告書 [redacted]-17-061-480-REP）。

10 倍希釈した血清試料を酸性化し、ミリキズマブを固定化したプレートに添加しインキュベートして ADA を捕捉後、洗浄し、酸で再度解離して別のプレートに添加した。ビオチン標識ミリキズマブを添加して ADA との複合体を形成させ、ストレプトアビジン-HRP（horseradish peroxidase）を添加し、吸光度を測定して光学密度（optical density：OD）値として算出した。試料の OD 値はカットポイント値と比較して評価した。非臨床毒性試験での ADA 測定法の詳細は、報告書に記載した。

2.6.4.3　吸収

サルにおけるミリキズマブの単回投与時の PK 及び反復投与時の TK を検討した。また、サルを用いた ePPND 試験をサポートする目的で TK を評価した。

2.6.4.3.1　単回投与時の薬物動態

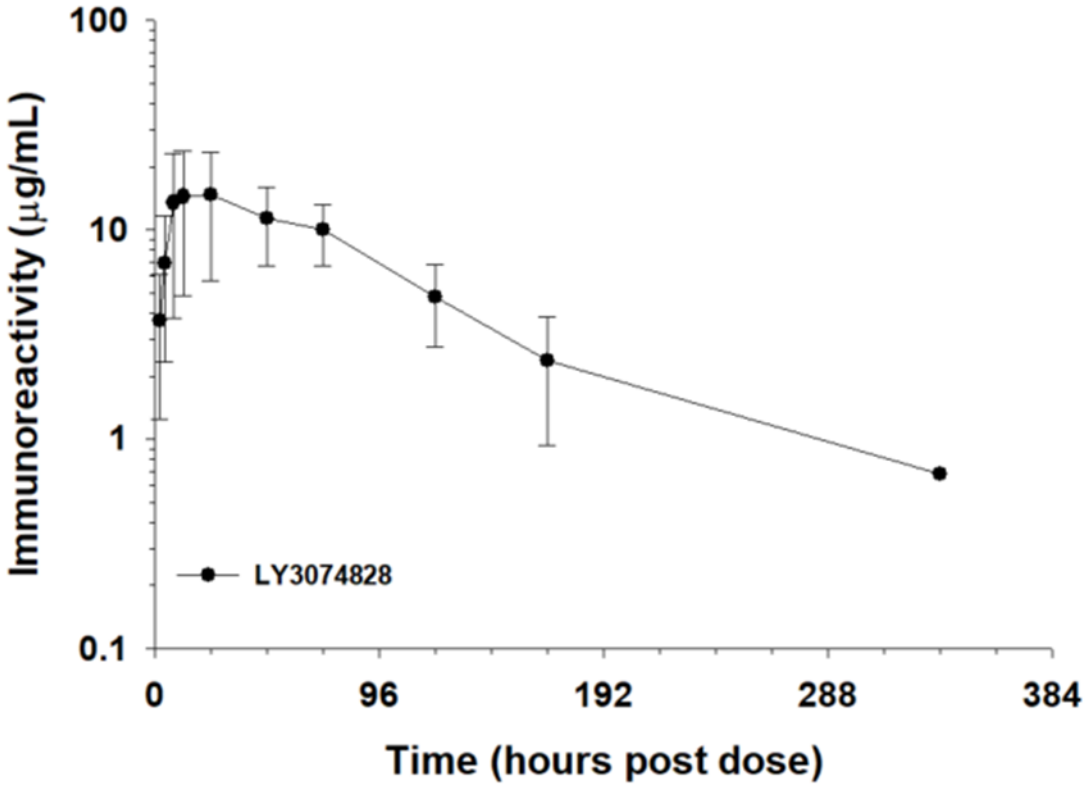
報告書 8340712（4.2.2.2.1）、8256194（4.2.2.2.2）

雄のカニクイザルにミリキズマブを 5 mg/kg の用量で単回 SC 又は静脈内（intravenous：IV）投与したときの PK を評価した（報告書 8340712、表 2.6.4-3、報告書 8256194、表 2.6.4-4）。ミリキズマブの SC 投与時の C_{max} は 16.5～28 μg/mL、最高濃度到達時間（time of maximum observed concentration：T_{max}）は 20～36 時間であった。ミリキズマブの見かけのクリアランス（CL/F）は 1.81～3.83 mL/hr/kg、$t_{1/2}$ は IV 投与では 120 時間、SC 投与では 50.5～72 時間であった。

表 2.6.4-3. 雄ザルにミリキズマブを 5 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの PK パラメータ（n = 3）

被験物質	動物番号	T_{max} (hr)	T_{last} (hr)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (μg•hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg•hr/mL)	CL/F (mL/hr/kg)	V_z/F (mL/kg)	$t_{1/2}$ (hr)
ミリキズマブ 5 mg/kg	P0001	24	336	23.0	2125	2188	2.28	214.4	65
	P0002	12	168	18.6	1454	1587	3.15	207	45.5
	P0003	72	168	7.9	758	825	6.06	358.6	41
	平均値	36.0	224	16.5	1446	1534	3.83	260	50.5
	SD	31.7	97	7.8	683	683	1.98	85.5	12.8

略語：$AUC_{0\text{-}inf}$ = 0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}tlast}$ = 0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積、CL/F = 見かけのクリアランス、C_{max} = 最高血清中濃度、n = 動物数、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 終末相消失半減期、T_{last} = 最終定量可能時点、T_{max} = 最高濃度到達時間、V_z/F = 見かけの分布容積



データは平均値±標準偏差を示す（n = 3/時点、例外として 336 時間では n = 1）。

図 2.6.4-1. 雄ザルにミリキズマブを 5 mg/kg の用量で単回皮下投与したときのミリキズマブの血清中濃度プロファイル

表 2.6.4-4　雄ザルにミリキズマブを 5 mg/kg の用量で単回静脈内または皮下投与したときの PK パラメータ

投与経路	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (days)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg•hr/mL)	CL (IV) CL/F (SC) (mL/hr/kg)	%F
IV	150 ± 3	NR	5 ± 0.6	6520 ± 1366	0.79 ± 0.19	NR
SC	28 ± 3	20 ± 7	3 ± 0.7	2776 ± 193	1.81 ± 0.12	43 ± 3

略語：$AUC_{0\text{-}inf}$ = 0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、CL = クリアランス（IV）、CL/F = 見かけのクリアランス（SC）、C_{max} = 最高血清中濃度、F = バイオアベイラビリティ、IV = 静脈内、n = 動物数、NR = 報告なし、SC = 皮下、$t_{1/2}$ = 終末相消失半減期、T_{max} = 最高濃度到達時間
データは平均値±標準偏差を示す（n = 3）。

2.6.4.3.2　サルにおける 4 週間反復投与時のトキシコキネティクス

報告書 20029153（4.2.3.2.1）、概要表 2.6.7.7A

雌雄のカニクイザルにミリキズマブを週 1 回、4 週間にわたって 1 及び 30 mg/kg の用量で SC 投与又は 100 mg/kg の用量で IV 投与したときの、試験 1 及び 29 日の TK プロファイルを評価した（報告書 20029153、概要表 2.6.7.7A）。SC 投与時の T_{max} は 8～48 時間であった。SC 投与での曝露量はほぼ用量比例的に増加した。$t_{1/2}$ は、SC 投与時は 24.9～47.6 時間、IV 投与時は 41.4～57.1 時間であった。いずれの投与経路においてもミリキズマブの蓄積は認められなかった。1 mg/kg 群の雌で 29 日目に曝露量が減少したが、これは一部の動物での ADA 発現に起因した可能性がある（本試験での ADA 分析は実施していない）。ミリキズマブの曝露量は、1 mg/kg 群の雌 1 例を除くすべての投与動物で 29 日目まで維持された。いずれの投与経路においても全身曝露量に特筆すべき性差は認められなかった（29 日目に雌の曝露量の減少が認められた 1 mg/kg 群を除く）。SC 投与時のミリキズマブの絶対的バイオアベイラビリティは、1 mg/kg 群では 24.1%～55.7%、30 mg/kg 群では 49.5%～61.2%であった。

2.6.4.3.3　サルにおける 6 ヵ月間反復皮下投与時のトキシコキネティクス

報告書 20043324（4.2.3.2.2）、概要表 2.6.7.7B

雌雄のカニクイザルにミリキズマブを 10 及び 100 mg/kg の用量で週 1 回、6 ヵ月間 SC 投与したときのミリキズマブの TK プロファイルを評価した（報告書 20043324、表 2.6.4-5、概要表 2.6.7.7B）。16 例中 6 例のサルでの反復投与後に認められたミリキズマブ血清中濃度低下は ADA に起因した可能性があり（本試験での ADA 分析は実施していない）、1 日目と比較した 176 日目における TK パラメータのばらつき増加に寄与した可能性がある。T_{max} は概ね 16～36 時間に見られた。用量の増加に伴って全身曝露量の増加が認められ、全身曝露量に一貫した性差は認められなかった。

表 2.6.4-5.サルにミリキズマブを 10 及び 100 mg/kg の用量で週 1 回、6 ヵ月間皮下投与したときのミリキズマブの TK パラメータ

	投与量（mg/kg）			
	10		100	
性：	雄	雌	雄	雌
パラメータ　動物数：	4[a]	4	4	4[b]
1 日目				
T_{max}（hr）	16.0 ± 9.24	16.0 ± 9.24	24.0 ± 0.00	20.0 ± 8.00
C_{max}（µg/mL）	35.7 ± 11.8	38.5 ± 8.53	329 ± 96.3	288 ± 103
$AUC_{0\text{-}168hr}$（µg•hr/mL）	2420 ± 733	2310 ± 632	21900 ± 1300	16300 ± 6590
$t_{1/2}$（hr）	34.6 ± 7.00	30.8 ± 7.19	45.3 ± 12.1	32.6 ± 5.27
176 日目				
T_{max}（hr）	24.0 ± ID	16.0 ± 9.24	36.0 ± 24.0	24.0 ± 0.00
C_{max}（µg/mL）	23.2 ± ID	43.8 ± 9.78	417 ± 252	287 ± 216
$AUC_{0\text{-}168hr}$（µg•hr/mL）	1580 ± ID	2990 ± 744	25000 ± 11500	17900 ± 15200
$t_{1/2}$（hr）	30.6 ± ID	32.7 ± 4.22	31.5 ± 10.6	31.6 ± ID

略語：$AUC_{0\text{-}168hr}$ = 投与間隔における血清中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血清中濃度、ID = 不十分なデータ、LOQ = 定量下限、n = 動物数、$t_{1/2}$ = 終末相消失半減期、TK = トキシコキネティクス、T_{max} = 最高濃度到達時間

データは平均値±標準偏差を示す。

[a] 176 日目は n = 2。動物番号 2002 及び 2004 は 176 日目のすべての時点でミリキズマブの血清中濃度が LOQ（0.2 µg/mL）を下回ったため、TK パラメータの算出から除外した。

[b] 176 日目は n = 3。動物番号 3502 は 176 日目のすべての時点でミリキズマブの血清中濃度が LOQ（0.2 µg/mL）を下回ったため、TK パラメータの算出から除外した。

2.6.4.3.4　サルに 6 ヵ月間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクス

報告書 20119229（4.2.3.2.3）、概要表 2.6.7.7C

雌雄のカニクイザルに、ミリキズマブを 100 及び 300 mg/kg/回の用量で週 2 回、6 ヵ月間 IV ボーラス投与したときの TK プロファイルを評価した（報告書 20119229、表 2.6.4-6、概要表 2.6.7.7C）。本試験では ADA の評価も実施した。ミリキズマブの全身曝露量は、用量に比例して増加し、曝露量に明らかな性差は認められなかった。反復投与後の曝露量は維持されたものの、例外として 100 mg/kg 群の雌 1 例では他の ADA 陽性動物よりも高い抗体価を示し曝露量が減少した。全体では投与動物の 16 例中 7 例が ADA 陽性であった。

表 2.6.4-6.サルにミリキズマブを 100 及び 300 mg/kg の用量で週 2 回、6 ヵ月間静脈内投与したときの TK パラメータ

パラメータ	投与量（mg/kg）					
	100			300		
性：	雄	雌	雄＋雌	雄	雌	雄＋雌
動物数：	4	4	8	4	4	8
1 日目						
C_0（μg/mL）	2980 ± 626	3260 ± 635	3120 ± 603	7070 ± 1750	6900 ± 1030	6980 ± 1330
T_{max}（hr）	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
C_{max}（μg/mL）	2810 ± 515	2990 ± 491	2900 ± 476	6610 ± 1450	6470 ± 843	6540 ± 1100
$AUC_{0\text{-}96hr}$（μg•hr/mL）	55000 ± 4500	48900 ± 7930	52000 ± 6790	139000 ± 9610	126000 ± 21500	133000 ± 16800
176 日目						
C_0（μg/mL）	2540 ± 687	2230 ± 415	2390 ± 550	7880 ± 522	9290 ± 3180	8590 ± 2240
T_{max}（hr）	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
C_{max}（μg/mL）	2400 ± 563	2110 ± 406	2250 ± 480	7580 ± 585	8510 ± 2460	8050 ± 1730
$AUC_{0\text{-}96hr}$（μg•hr/mL）	60600 ± 4330	49400 ± 21100	55000 ± 15300	198000 ± 12900	175000 ± 24300	187000 ± 21800

略語：$AUC_{0\text{-}96hr}$ = 0 時間から投与 96 時間後までの血清中濃度－時間曲線下面積、C_0 = 0 時間での理論上の濃度、C_{max} = 最高血清中濃度、T_{max} = 最高濃度到達時間
データは平均値±標準偏差を示す。

2.6.4.3.5　妊娠サルを用いた反復投与試験

報告書 20102344（4.2.3.5.3.1）、概要表 2.6.7.14

生殖発生毒性試験の一環として、カニクイザルを用いた ePPND 試験でミリキズマブの曝露量を評価した（20102344 試験、表 2.6.4-7、概要表 2.6.7.14）。妊娠サルに、ミリキズマブを 300 mg/kg/回の用量で妊娠 21 ± 1 日から分娩まで週 2 回 IV 投与した。妊娠 70 日の投与後に採取した母動物の血清検体を用いて、ミリキズマブの TK を評価した。分娩後の母動物及び出生児の血清中におけるミリキズマブの曝露量も評価した。本試験では ADA の評価も実施した。

妊娠 70 日のミリキズマブの T_{max} は、投与後初回検体採取時（1 時間）であった。投与 1 時間後のミリキズマブの平均血清中濃度は妊娠 21 ± 1 日、妊娠 70 日及び妊娠 140 日で同程度であったことから、反復投与後の蓄積はないことが示された。すべての投与動物でミリキズマブへの曝露が認められ、妊娠 70 日における 0 時間での理論上の濃度（theoretical concentration at time zero：C_0）は 5570～12000 μg/mL、$AUC_{0\text{-}96hr}$ は 82000～178000 μg•hr/mL であった。

300 mg/kg/回の用量で子宮内曝露を受けた出生児において、10 例中 10 例で生後 28 日まで、10 例中 4 例で生後 56 日まで、10 例中 1 例で生後 84 日までミリキズマブが定量可能であった。出生児血清中濃度に明らかな性差は認められなかった。母動物に対する出生児のミリキズマブの血清中濃度比は、分娩後 14 日には 1.09～19.2、分娩後 28 日には 0.696～18.0 であった。

ADA 陽性が確認された母動物の妊娠 70 日におけるミリキズマブ曝露量（C_0 及び $AUC_{0\text{-}96hr}$）は、ADA 陰性の母動物の値と同程度であり、ミリキズマブ反復投与後の母動物における ADA の存在は、妊娠中及び妊娠後のミリキズマブ血清中濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。300 mg/kg の用量で子宮内曝露を受けた ADA 陽性の出生児では、ミリキズマブ血清中濃度に明らかな影響は認められなかった。また、ADA が認められたすべての出生児は、その母動物も ADA 陽性であった。

表 2.6.4-7. 妊娠サルにミリキズマブを 300 mg/kg の用量で妊娠 21 ± 1 日から分娩まで週 2 回 IV ボーラス投与したときの妊娠 70 日におけるミリキズマブの TK パラメータ

用量（mg/kg/回）	日	動物番号	C_0（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}96hr}$（μg•hr/mL）	$AUC_{0\text{-}96hr}/D$ [μg•hr/mL]/[mg/kg]
300	妊娠 70	2501	6640	136000	452
		2502+	6140	82000	273
		2503+	6690	152000	507
		2504	8320	178000	593
		2505+	8370	141000	471
		2506+	7000	88400	295
		2507+	5570	120000	399
		2508+	7520	119000	397
		2510+	7630	103000	343
		2511+	7740	154000	513
		2512+	12000	174000	579
		2513+	8590	108000	359
		2514+	6870	98300	328
		2515	10200	173000	578
		2516	6490	83000	277
		動物数	15	15	15
		平均	7720	127000	424
		SD	1660	33700	112

略語：$AUC_{0\text{-}96hr}$ = 0 時間から投与 96 時間後までの血清中濃度－時間曲線下面積、
$AUC_{0\text{-}96hr}/D$ = $AUC_{0\text{-}96hr}$ を用量で除した値、C_0 = 0 時間での理論上の濃度、SD = 標準偏差
+この動物では妊娠 70 日の投与前に ADA 陽性が確認された。

2.6.4.4　分布

ミリキズマブはモノクローナル抗体であり、タンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えられること（日米欧医薬品規制調和国際会議［International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH］S6［R1］）から、放射性標識物質を用いた組織内分布試験は実施しなかった。ミリキズマブの分子量はアルブミンより大きいため、血清タンパク質とは結合しないと予想されることから、タンパク結合に関する試験も実施しなかった。

ミリキズマブの胎盤移行性に関する試験は実施しなかったが、出生後の新生児においてミリキズマブが測定されたことから、ミリキズマブは胎盤移行すると推測された。IgG 抗体は胎盤を通過し、胎児が曝露されることが示されている(Kane and Acquah 2009)。

2.6.4.5　代謝

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

2.6.4.6　排泄

ミリキズマブはモノクローナル抗体であり、タンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えられること（ICH S6［R1］）から、排泄に関する試験は実施しなかった。乳汁移行試験も実施しなかったが、IgG 抗体はヒトの乳汁中に移行することが示されている(Koenig et al. 2005)。

2.6.4.7　薬物動態学的相互作用

薬物動態学的相互作用に関する試験は実施していない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

ミリキズマブをサルに単回及び反復投与したときの PK 及び TK を評価した。血清中濃度測定には、バリデートされた ELISA 法を用いた。サルにおけるミリキズマブの血清中濃度及び TK に明らかな性差は認められなかった。検討した用量範囲でミリキズマブの曝露量は用量の増加に伴って増加した。サルに週 1 回又は週 2 回投与したところ、蓄積は認められなかった。ミリキズマブをサルに SC 投与したときの $t_{1/2}$ は 50.5～72 時間であった。サルを用いた ePPND 試験では、投与したすべての妊娠サルで妊娠期間を通してミリキズマブへの曝露が認められた。すべての出生児において、生後 28 日までミリキズマブの定量が可能であった。

ADA を評価した試験では、多くの場合、ミリキズマブの曝露量への明らかな影響は認められなかった。TK の結果から、毒性試験の投与期間を通してサルにおけるミリキズマブの曝露が示された。

2.6.4.10　図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11　参考文献

Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: A clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(1):228-233.

Koenig A, Diniz EMdeA, Barbosa SFC and Vaz FAC. Immunologic factors in human milk: The effects of gestational age and pasteurization. *J Hum Lact.* 2005; 21(4):439-443.

オンボー点滴静注 300mg
オンボー皮下注 100mg オートインジェクター
オンボー皮下注 100mg シリンジ

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary 1
2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview 1
2.6.5.2 Analytical Methods and Validation Reports 1
2.6.5.3 Absorption after Single Dose Administration 2
2.6.5.3.A Single-Dose PK in Monkeys following Subcutaneous Administration 2
2.6.5.3.B Single-Dose PK in Monkeys following Intravenous or Subcutaneous Administration 3
2.6.5.4 Absorption After Repeated Doses 4
2.6.5.5 Organ Distribution 4
2.6.5.6 Plasma Protein Binding 4
2.6.5.7 Placental Transfer in Species 4
2.6.5.8 Other Distribution Studies 4
2.6.5.9 Metabolism In Vivo 4
2.6.5.10 Metabolism In Vitro 4
2.6.5.11 Proposed Metabolic Pathways 4
2.6.5.12 Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes 4
2.6.5.13 Excretion 4
2.6.5.14 Drug-Drug Interactions 5

2.6.5. Pharmacokinetics Tabulated Summary

Note: Mirikizumab is also known as LY3074828.

2.6.5.1. Pharmacokinetics: Overview

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Absorption					
Single-dose pharmacokinetics	Monkey, Cynomolgus	Subcutaneous	[redacted] USA	8340712	4.2.2.2.1
Single-dose pharmacokinetics	Monkey, Cynomolgus	Intravenous, Subcutaneous	[redacted] USA	8256194	4.2.2.2.2
Distribution					
Not applicable					
Metabolism					
Not applicable					
Excretion					
Not applicable.					
Pharmacokinetic Drug Interactions					
Not applicable					
Other Studies					
Not applicable					

2.6.5.2. Analytical Methods and Validation Reports

See Section 2.6.4, Pharmacokinetics Written Summary.

2.6.5.3. Absorption after Single Dose Administration

2.6.5.3.A Single-Dose PK in Monkeys following Subcutaneous Administration

Study Title: Pharmacokinetics of LY3074828 Formulated With and Without rHuPH20 in Cynomolgus Monkeys Following a Single Subcutaneous Administration

Sample: Serum
Document ID: 8340712
Analyte: Mirikizumab
Location in CTD: 4.2.2.2.1
Species / Strain: Monkey/Cynomolgus
Vehicle / Formulation: 10 mM Citrate/150 mM NaCl/0.03% Polysorbate 80, pH 5.5/ Solution
Salt Form: NA
Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): NA
Sex / Number of animals: Male/3/Timepoint/Group
Route: Subcutaneous
Feeding condition: Fed
Dose: 5 mg/kg
Assay/Method: ELISA/178962

	Mean PK parameters (SD)
C_{max} (µg/mL)	16.5 (7.8)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (µg•hr/mL)	1446 (683)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg•hr/mL)	1534 (683)
T_{max} (hr)	36.0 (31.7)
T_{last} (hr)	224 (97)
$t_{1/2}$ (hr)	50.5 (12.8)
CL/F (mL/hr/kg)	3.83 (1.98)
V_z/F (mL/kg)	260 (85.5)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity, $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last time point with measurable concentration, CL/F = apparent clearance, C_{max} = maximum observed serum concentration, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, NA = not applicable, PK = pharmacokinetics, rHuPH20 = recombinant human hyaluronidase PH20 enzyme, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, T_{last} = time of last measurable concentration, T_{max} = time of maximum observed concentration, V_z/F = apparent volume of distribution.

2.6.5.3.B　Single-Dose PK in Monkeys following Intravenous or Subcutaneous Administration

Study Title: A Pharmacokinetic Study of the Second Generation IL-23 Antibody - LY3074828 (LA496 9F2.25.38) Following a Single Intravenous or Subcutaneous Dose to Cynomolgus Monkeys

Sample: Serum　　Document ID: 8256194

Analyte: Mirikizumab　　Location in CTD: 4.2.2.2.2

Species / Strain: Monkey/Cynomolgus

Vehicle / Formulation: Phosphate-buffered saline, pH ~7.4 / Solution

Salt Form: NA

Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): NA

Sex / Number of animals: Male/3/Timepoint/Group

Route: Intravenous (IV), subcutaneous (SC)

Feeding condition: Fed

Dose: 5 mg/kg

Assay/Method: ELISA/178962

	Mean PK parameters (SD)	
	IV	SC
C_{max} (µg/mL)	150 (3.00)	28.0 (3.00)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg•hr/mL)	6520 (1370)	2780 (193)
T_{max} (hr)	NA	20.0 (7.0)
$t_{1/2}$ (hr)	120 (14.4)	72 (16.8)
CL (mL/hr/kg)	0.79 (0.19)	1.81 (0.12)[a]
F (%)	NR	43 (3)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity, CL or CL/F = apparent clearance, C_{max} = maximum observed serum concentration, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, F = bioavailability; NA = not applicable, PK = pharmacokinetics, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life, T_{max} = time of maximum observed concentration.

[a] Reported value is CL/F.

2.6.5.4. Absorption After Repeated Doses

See Section 2.6.7, Toxicology Tabulated Summary.

2.6.5.5. Organ Distribution

Not applicable.

2.6.5.6. Plasma Protein Binding

Not applicable.

2.6.5.7. Placental Transfer in Species

Not applicable.

2.6.5.8. Other Distribution Studies

Not applicable.

2.6.5.9. Metabolism In Vivo

Not applicable.

2.6.5.10. Metabolism In Vitro

Not applicable.

2.6.5.11. Proposed Metabolic Pathways

Not applicable.

2.6.5.12. Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes

Not applicable.

2.6.5.13. Excretion

Not applicable.

2.6.5.14. Drug-Drug Interactions

Not applicable.