イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg 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 3
2.6.4.2.1　レブリキズマブの分析法 3
2.6.4.2.2　抗レブリキズマブ抗体の分析法 5
2.6.4.3　吸収 5
2.6.4.3.1　単回投与時の薬物動態 5
2.6.4.3.1.1　ラット 5
2.6.4.3.1.2　サル 6
2.6.4.3.2　サルでの反復投与時の TK 6
2.6.4.3.3　生殖発生毒性試験での反復投与時の TK 8
2.6.4.4　分布 11
2.6.4.5　代謝 11
2.6.4.6　排泄 11
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 11
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 11
2.6.4.9　考察及び結論 11
2.6.4.10　参考文献 12

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

レブリキズマブ（別称： MILR1444A、MILR1444A［IV］、MILR1444A ［SC］、又は TNX-650）単回投与時の薬物動態（pharmacokinetics：PK）をラット及びサルで評価し、レブリキズマブ反復投与時のトキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）をサルで評価した。毒性試験での主要な動物種としてサルを用いた。レブリキズマブをカニクイザルに 25 mg/kg までの用量で週 1 回、13 週間皮下（subcutaneous：SC）投与、及び 25 mg/kg までの用量で週 1 回、9 ヵ月間静脈内（intravenous：IV）投与した際の TK を検討した。

- チャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）又はマウス骨髄腫細胞株 NS0 由来のレブリキズマブをラットに単回 SC 投与した際の PK は類似していた（報告書 08-0910）。
- レブリキズマブをカニクイザルに単回 IV 投与したところ、1～100 mg/kg の用量範囲を通して、クリアランス（clearance：CL）は 2.12～4.93 mL/day/kg、消失半減期（elimination half-life：$T_{1/2}$）は 9～25 日であった。分布容積はいずれの投与群でも同程度（59～85 mL/kg）であり、サルの総血液容積に近かった（報告書 13-1078）。
- レブリキズマブをカニクイザルに週 1 回、連続 6 週間 IV 投与した際のレブリキズマブの血清中トラフ濃度は、検討した用量範囲を通しておおむね用量比例的に増加し、約 4 倍の蓄積が認められた。$T_{1/2}$ は検討した用量範囲（0.95～22.57 mg/kg IV）を通して約 17～24 日であった（報告書 07-1510）。
- レブリキズマブを雌雄のカニクイザルに 0、5、又は 25 mg/kg の用量で週 1 回、13 週間（合計 13 回）SC 投与、又は 5 mg/kg の用量で連続 4 週間 SC 投与した際の血清中 TK を検討した。カニクイザルに週 1 回、13 週間 SC 投与した際のレブリキズマブの全身曝露量は、5～25 mg/kg の用量範囲を通して用量依存的であった。5 mg/kg の用量で週 1 回の SC 投与を 4 回受けたサルでの休薬期間中の $T_{1/2}$ は約 23 日であった。レブリキズマブの血清中濃度に性差は認められなかった。レブリキズマブの投与を受けたサルにおいて、抗レブリキズマブ抗体（抗薬物抗体［anti-drug antibody：ADA］）の発現は認められなかった（報告書 07-1330）。
- レブリキズマブをカニクイザルに週 1 回、9 ヵ月間 IV 投与したところ、1～25 mg/kg の用量範囲を通して血清中濃度はおおむね用量比例的に増加した。TK に性差は認められなかった。ADA が 48 例中 2 例のサルで認められ、それに関連してレブリキズマブの血清中濃度が低下した（報告書 07-1186）。
- レブリキズマブを性成熟した雌のカニクイザルに 0.05～25 mg/kg の用量で週 1 回、9 ヵ月間 IV 投与した際の血清中濃度はおおむね用量比例的に増加し、約 1.5 倍の蓄積が認められた。休薬期間後の $T_{1/2}$ は、すべての投与群を通して約 19 日と推定された。レブリキズマブの投与を受けた 30 例中 13 例のサルにおいて ADA の発現が認められ、ADA の発現に伴う血清中濃度低下が、主に低用量で認められた（報告書 07-1706）。反復投与による雄の受胎能試験での $T_{1/2}$ は約 15～27 日であった。12 例中 1 例のカニクイザルで ADA が検出されたが、曝露量への影響は認められなかった。週 1 回 SC 投与時の曝露量は、5 mg/kg から 25 mg/kg への用量増加に伴い、用量比をわずかに下回って増加した（報告書 10-2290）。

- 胚・胎児発生に関する試験において、妊娠カニクイザルに反復 SC 投与したところ、すべての投与群を通しておおむね用量に比例した曝露量の増加が認められた。胎児／母動物曝露量比は約 0.3 であり、すべての投与群を通して同程度であった。レブリキズマブの投与を受けた 36 例中 7 例のサルにおいて ADA の発現が認められ、それに関連して 7 例中 2 例でレブリキズマブ血清中濃度が低下した（報告書 07-1269）。
- 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において、レブリキズマブの曝露量は用量の増加に伴って増加した。ADA の発現が、32 例中 19 例の母動物及び 28 例中 7 例の出生児で認められ、それに関連して、一部の母動物ではレブリキズマブ血清中濃度が低下したが、出生児では低下しなかった（報告書 12-3655）。

表 2.6.4-1.　ADME 試験の概要

試験の種類	動物種	投与経路	用量 （mg/kg）	報告書 番号
PK（単回投与試験）				
PK 類似性	Sprague Dawley ラット	皮下	5	08-0910
単回投与 PK	カニクイザル	静脈内	1、10、100	13-1078
TK（反復投与毒性試験）				
主試験 6 週間 TK サテライト 単回投与	カニクイザル	静脈内	主試験 0、0.95、4.90、22.57 QW TK サテライト 0.95、22.57	07-1510
13 週間又は 4 週間＋休薬期間（10 週間）	カニクイザル	皮下	0、5、25 QW	07-1330
3 又は 9 ヵ月間	カニクイザル	静脈内	0、1、5、25 QW	07-1186
TK（生殖発生毒性試験）				
雌受胎能 13 週間＋20 週間回復	カニクイザル	静脈内	0、0.05、1、25 QW	07-1706
雄受胎能 9 ヵ月間＋8 ヵ月間回復	カニクイザル	皮下	0、5、25 QW	10-2290
胚・胎児発生	カニクイザル	皮下	負荷投与（妊娠 20 日） 0、15、45、150 維持投与（妊娠 27～48 日） 0、5、15、50 QW	07-1269
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	カニクイザル	皮下	負荷投与（妊娠 35 日） 0、45、150 維持投与（妊娠 42～168 日） 0、15、50 QW	12-3655

略号： PK＝薬物動態、QW＝週 1 回、TK＝トキシコキネティクス

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　レブリキズマブの分析法

報告書 S-1042（4.2.2.1.2）

報告書 4.AIL13.1.AVR_0（4.2.2.1.3）

サルを用いた 6 週間、13 週間、及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験（それぞれ報告書 07-1510、07-1330、及び 07-1186）で採取した血清検体中のレブリキズマブ濃度は、[redacted]（[redacted]により買収）において、バリデートされたサンドイッチ ELISA（測定法 S-1042、報告書 S-1042）を用いて測定した。サルを用いた雄受胎能試験（報告書 10-2290）及び雌受胎能試験（報告書 07-1706）、妊娠サルを用いた胚・胎児発生試験（報告書 07-1269）及び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（報告書 12-3655）で採取した血清検体中のレブリキズマブ濃度は、[redacted]において、バリデートされた間接 ELISA（測定法 4.AIL13.1.AVR_0、報告書 4.AIL13.1.AVR_0）を用いて測定した。

測定法 S-1042 及び測定法 4.AIL13.1.AVR_0 の定量範囲、精度、及び真度を表 2.6.4-2 に示す。これらの測定では較正範囲内の結果を得るため、定量上限（upper limit of quantification：ULOQ）を上回る検体は希釈して再分析した。

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：GLP）非適用のラット PK 類似性試験（報告書 08-0910）及びサル単回投与 PK 試験（報告書 13-1078）で用いた ELISA の信頼性データをそれぞれ表 2.6.4-3 に示す。

表 2.6.4-2.　サル血清中レブリキズマブ濃度測定法のバリデーションデータ

測定法番号 測定施設 測定法	適用 報告書番号	動物種	生体試料	分析対象	定量範囲 （ng/mL）	測定間精度及び真度	安定性データ
S-1042 [redacted] ELISA	07-1510 07-1186 07-1330	カニクイザル	血清	レブリキズマブ	20～2000	精度 (%CV)：4%～10% 真度 (%RE)：1%～21%	室温で 6 時間 2～4°C で 25 時間 -70°C で 8 回の凍結／融解
4.AIL13.1.AVR_0 [redacted] ELISA	07-1706 10-2290 07-1269 12-3655	カニクイザル	血清	レブリキズマブ	1.5～65	精度 (%CV)：2%～8% 真度 (%バイアス)：4%～19%	室温で 5 時間 2～8°C で 4 日間 -60°C で 5 回の凍結／融解

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

表 2.6.4-3.　ラット又はサルの血清中レブリキズマブ濃度測定法の信頼性データ

測定法番号 測定施設 測定法	適用 報告書番号	動物種	生体試料	分析対象	定量範囲 （ng/mL）	精度	安定性データ
NA [redacted] ELISA	08-0910	ラット	血清	レブリキズマブ	不明	不明	不明
NA [redacted] ELISA	13-1078	カニクイザル	血清	レブリキズマブ	25～2400	測定内 (%CV)：6.6%未満 測定間 (%CV)：7.6%未満	室温で 24 時間 2～8°C で 4 日間 8 回の凍結／融解

略号：CV = 変動係数、ELISA = 酵素免疫測定法、NA = 該当なし（測定法番号は付与されていないが、信頼性が確認された測定法）

2.6.4.2.2　抗レブリキズマブ抗体の分析法

報告書 S-1040（4.2.2.1.1）

報告書 4.AIL13.2.AVR_0（4.2.2.1.4）

サル単回投与 PK 試験（報告書 13-1078）で採取した血清検体中の ADA 濃度は、[redacted]（[redacted]により買収）において、ブリッジング ELISA を用いて測定した。本アッセイの定量範囲は 50～2000 *eq.* ng/mL であった。

サルを用いた 6 週間、13 週間、及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験（それぞれ報告書 07-1510、07-1330、及び 07-1186）で採取した血清検体中の ADA は、[redacted]において、バリデートされたブリッジング ELISA（測定法 S-1040、報告書 S-1040）を用いて分析した。本アッセイの定量範囲は 50～2000 *eq.* ng/mL であった。

ラット PK 類似性試験（報告書 08-0910）、サルを用いた雄受胎能試験（報告書 10-2290）及び雌受胎能試験（報告書 07-1706）、並びに妊娠サルを用いた胚・胎児発生試験（報告書 07-1269）及び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（報告書 12-3655）で採取した血清検体中の ADA は、[redacted]において、バリデートされたブリッジング電気化学発光アッセイ（electrochemiluminescence assay：ECLA）（測定法 4.AIL13.2.AVR_0、報告書 4.AIL13.2.AVR_0）を用いて分析した。本アッセイの相対感度は、カニクイザル血清では 142 ng/mL、Sprague Dawley ラット血清では 230 ng/mL であった。

2.6.4.3　吸収

レブリキズマブの PK 及び TK を、ラットを用いた単回 SC 投与、サルを用いた単回 IV 投与、サルを用いた反復 IV 又は SC 投与、及び妊娠サルを用いた反復 SC 投与により検討した。

2.6.4.3.1　単回投与時の薬物動態

2.6.4.3.1.1　ラット

報告書 08-0910（4.2.2.2.1）、概要表 2.6.5.3-1

CHO 及び NS0 由来のレブリキズマブの PK の類似性を評価するため、40 例の雄 Sprague Dawley ラット（1 群 20 例）に、CHO 又は NS0 細胞から産生されたレブリキズマブを 5 mg/kg の用量で単回 SC 投与した（報告書 08-0910、概要表 2.6.5.3-1）。

CHO 及び NS0 由来のレブリキズマブは、ラットにおいて類似した PK を示した。CHO 細胞由来のレブリキズマブを SC 投与した際の $T_{1/2}$ は 13.6 日、見かけの分布容積（apparent volume of distribution：V_d/F）は 73.1 mL/kg、見かけの血清クリアランス（apparent clearance：CL/F）は 3.84 mL/day/kg であった。NS0 由来のレブリキズマブを SC 投与したところ、推定 $T_{1/2}$ 及び V_d/F はそれぞれ 14.3 日及び 64.3 mL/kg、CL/F は 3.27 mL/day/kg であった。

ADA 評価を実施したところ、CHO 由来レブリキズマブ群の 20 例中 5 例及び NS0 由来レブリキズマブ群の 20 例中 2 例で ADA が認められ、それに応じたレブリキズマブの血清中濃度の低下が見られたことから、ADA 陽性動物の血清中濃度データはノンコンパートメント PK 解析から除外した。

2.6.4.3.1.2　サル

報告書 13-1078（4.2.3.1.1）、概要表 2.6.7.5-1

雌のカニクイザル（1 群 2 例）にレブリキズマブを 1、10、又は 100 mg/kg の用量で IV 投与した際の PK を評価した（報告書 13-1078、表 2.6.4-4 及び概要表 2.6.7.5-1）。検体を、投与前、投与の 4、24、48、72、及び 96 時間後、並びに試験 7、10、14、21、28、35、及び 42 日目に採取した。単回 IV 投与後の最高血清中濃度（maximum observed serum concentration：C_{max}）は、100 倍の用量範囲にわたっておおむね用量比例的に増加した。0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve estimated from time zero to infinity：$AUC_{0\text{-}inf}$）も、1～10 mg/kg の用量間ではおおむね用量比例的であったが、100 mg/kg の用量では用量比を下回った。検討した用量範囲で観察されたクリアランスは 2.12～4.93 mL/day/kg（0.088～0.206 mL/hr/kg）であり、$T_{1/2}$ は約 9～25 日であった。V_d はすべての投与群を通して同程度（59～85 mL/kg）であり、サルの血液容積に近かった。試験 10 及び 14 日目に 1 mg/kg 群の 1 例で ADA が認められたが、試験 21 日目までに消失した。この投与群の別の 1 例のカニクイザルでのレブリキズマブの血清中濃度と比較すると、ADA による曝露量への明らかな影響は認められなかった。

表 2.6.4-4.　レブリキズマブをサルに単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

パラメータ	用量（mg/kg）		
	1	**10**	**100**
C_{max}（µg/mL）	27.2、25.1 （26.2）	212、220 （216）	2080、2000 （2040）
$AUC_{0\text{-}inf}$（µg•day/mL）	394、405 （400）	3040、4720 （3880）	20300、22300 （21300）
$T_{1/2}$（day）	16.2、18.4 （17.2）	17.9、25.4 （21.7）	11.4、9.38 （10.4）
V_d（mL/kg）	59.0、65.5 （62.2）	85.0、77.6 （81.3）	81.1、60.7 （70.9）
CL（mL/day/kg）	2.54、2.47 （2.50）	3.29、2.12 （2.70）	4.93、4.48 （4.71）

略号：$AUC_{0\text{-}inf}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血清中濃度、CL = クリアランス、$T_{1/2}$ = 消失半減期、V_d = 分布容積
注：両動物（1 群 2 例）の個体別値を表中に示し、平均値を括弧内に示す。

2.6.4.3.2　サルでの反復投与時の TK

報告書 07-1510（4.2.3.2.1）、概要表 2.6.7.7-1

報告書 07-1330（4.2.3.2.2）、概要表 2.6.7.7-2

報告書 07-1186（4.2.3.2.3）、概要表 2.6.7.7-3

雌雄のカニクイザルに、レブリキズマブを、主試験群では週 1 回、最長 6 週間 IV ボーラス投与（0、0.95、4.90、又は 22.57 mg/kg）、TK サテライト群では単回 IV ボーラス投与（0.95 又は 22.57 mg/kg）した際の血清中濃度を測定した（報告書 07-1510）。主試験群では投与前及び投与後のみに検体を採取した（試験 1、8、及び 29 日目の投与前及び投与 15 分後並びに試験 43 日目の屠殺前）のに対し、TK サテライト群では投与前並びに投与 0.25、1、2、4、24、72、及び 96 時

間後に検体を採取するとともに、試験 8、11、15、19、22、29、36、及び 43 日目に検体を採取した。本試験の TK パラメータを表 2.6.4-6 及び概要表 2.6.7.7-1 に示す。

レブリキズマブを反復 IV 投与した際の全身曝露量は、C_{max}（投与 15 分後）及びトラフ血清中濃度（trough serum concentration：C_{trough}）の両方で、検討した用量範囲を通して用量におおむね比例しており、週 1 回 IV 投与による蓄積は約 4 倍であった（8 日目と 43 日目の C_{trough} の比較、表 2.6.4-5）。

レブリキズマブを単回 IV 投与した際の $T_{1/2}$ は、検討した用量範囲を通して約 17～24 日であった。検討した用量範囲での V_d は約 75～85 mL/kg、CL は 2.57～3.19 mL/kg/day（0.107～0.133 mL/kg/hr）であり、先に実施した単回投与試験（報告書 13-1078）で認められた値と同程度であった。性差は認められなかった。レブリキズマブ投与群の 32 例中 7 例（主試験群の 4 例及び TK サテライト群の 3 例）で低レベルの ADA が認められたが、曝露量への明らかな影響は認められなかった。

表 2.6.4-5.　レブリキズマブをサルに週 1 回、6 週間静脈内投与した際の血清中トラフ濃度（平均値 ± 標準偏差、n = 6）

	血清中トラフ濃度（μg/mL）[a]			
用量（mg/kg）	8 日目	29 日目	43 日目	蓄積係数 [b]
0.95	10.2 ± 1.02	31.9 ± 4.34	40.6 ± 9.03	3.97
4.90	55.2 ± 5.53	164 ± 12.4	213 ± 28.0	3.87
22.57	254 ± 16.6	753 ± 121	953 ± 172	3.75

注：値を平均値 ± 標準偏差（雌雄併合）で示す。

a　トラフ濃度 = 試験 8、29、及び 43 日目の投与前の血清中濃度

b　蓄積係数 = 43 日目のトラフ濃度 ÷ 8 日目のトラフ濃度

表 2.6.4-6.　レブリキズマブをサルに単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差、n = 4）

パラメータ	用量（mg/kg）	
	0.95	22.57
C_{max}（μg/mL）	23.1 ± 4.35	530 ± 9.63
$AUC_{0\text{-}inf}$（μg•day/mL）	304 ± 48.7	9050 ± 1980
$T_{1/2}$（day）	16.7 ± 3.60	23.7 ± 4.96
V_z（mL/kg）	75.1 ± 8.76	85.1 ± 1.97
CL（mL/day/kg）	3.19 ± 0.480	2.57 ± 0.504

略号：$AUC_{0\text{-}inf}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血清中濃度、CL = クリアランス、$T_{1/2}$ = 消失半減期、V_z = 分布容積

注：値を平均値 ± 標準偏差（雌雄併合）で示す。

雌雄のカニクイザルにレブリキズマブを 0、5、又は 25 mg/kg の用量で週 1 回、13 週間 SC 投与（合計 13 回投与）した際のレブリキズマブの血清中濃度を測定した（報告書 07-1330、概要表 2.6.7.7-2）。試験 1、8、及び 22 日目の投与前並びに試験 92 日目の屠殺前に検体を採取した。別のカニクイザル（1 群雌雄各 2 例）に 5 mg/kg の用量で 4 週間 SC 投与し、10 週間の休薬期間後に屠殺した。試験 1、8、及び 15 日目の投与前並びに試験 22 日目の最終投与の 2、24、48、72、及び 96 時間後に検体を採取し、その後 92 日目の屠殺までの休薬期間中、週 1 回（試験 29、36、43、50、57、64、71、78、及び 85 日目）検体を採取した。

13 週間の投与期間を通して、用量依存的なレブリキズマブの C_{trough} が認められた。5 mg/kg の用量の週 1 回 SC 投与を 4 回受けたサルでの休薬期間中の $T_{1/2}$ は約 23 日であった。レブリキズマブの血清中濃度に性差は認められなかった。レブリキズマブの投与を受けたサルにおいて、ADA は認められなかった。

雌雄のカニクイザルにレブリキズマブを 0、1、5、又は 25 mg/kg の用量で週 1 回、3 又は 9 ヵ月間 IV ボーラス投与した際の血清中濃度を測定した（報告書 07-1186、概要表 2.6.7.7-3）。レブリキズマブ血清中濃度測定用の検体を、レブリキズマブ投与群の 1 日目並びに 1、3、6、及び 9 ヵ月目の投与前及び投与 0.25 時間後に採取した。溶媒対照群については、1 日目並びに 1、3、6、及び 9 ヵ月目の投与 0.25 時間後に検体を採取した。

検討した用量範囲で血清中濃度はおおむね用量比例的であり、約 3 倍の蓄積（1 日目と比較した 9 ヵ月目のピーク濃度）が認められた。レブリキズマブの血清中濃度には、明らかな性差は認められなかった。AUC は求めなかったが、ピーク濃度は雌サルを用いた受胎能試験（報告書 07-1706）で得られた濃度と同程度であった。レブリキズマブ投与群の 2 例（1 及び 5 mg/kg 群の各 1 例）に ADA が認められたため、ADA 陽性動物の血清中濃度データは平均値算出から除外した。

2.6.4.3.3　生殖発生毒性試験での反復投与時の TK

報告書 07-1706（4.2.3.5.1.1）、概要表 2.6.7.12-1
報告書 10-2290（4.2.3.5.1.2）、概要表 2.6.7.12-2
報告書 07-1269（4.2.3.5.2.1）、概要表 2.6.7.13-1
報告書 12-3655（4.2.3.5.3.1）、概要表 2.6.7.14-1

性成熟した雌のカニクイザルに、レブリキズマブを 0、0.05、1、又は 25 mg/kg の用量で週 1 回、約 9 ヵ月間 IV 投与し、その後 8 ヵ月間の休薬期間をおいた際の血清中濃度を測定した（報告書 07-1706、表 2.6.4-7 及び概要表 2.6.7.12-1）。投与前及び投与 30 分後の検体を、投与初日から 259 日目まで、4 週ごとに採取した。また最終投与後の休薬期間中に、TK 解析用の血清検体を採取した。レブリキズマブ群の全例で、初回投与後に検出可能なレブリキズマブ濃度が認められた。最終投与後の AUC はおおむね用量に比例して増加した。反復投与後、血清中レブリキズマブ濃度の投与前値（C_{trough}）の蓄積は約 1.5 倍であった。休薬期間中の $T_{1/2}$ は、すべての投与群を通して約 19 日と推定された。レブリキズマブ投与群の 30 例中 13 例（0.05 mg/kg 群の 6 例、1 mg/kg 群の 1 例、及び 25 mg/kg 群の 6 例）において ADA が認められた。0.05 mg/kg 群の ADA 陽性動物 6 例中 4 例の血清中濃度は定量下限（lower limit of quantification：LLOQ）を下回ったため、TK パラメータ（$C_{max,\ TK\ Day\ 259}$）の算出から除外した。

表 2.6.4-7.　レブリキズマブをサルに週 1 回静脈内投与した際の TK パラメータ
（平均値 ± 標準偏差、n = 10）

パラメータ	用量（mg/kg） 性		
	0.05	**1**	**25**
	雌	**雌**	**雌**
$C_{max, TK Day 1}$（μg/mL）	1.56 ± 0.270	30.9 ± 2.67	718 ± 124
$C_{max, TK Day 259}$（μg/mL）	6.00 ± 1.24[a]	92.8 ± 21.7	2160 ± 532
AUC_{last}（μg•day/mL）	695 ± 465	19500 ± 3370	438000 ± 103000
$T_{1/2 (treatment-free period)}$（day）	19.1 ± 5.46[b]	18.9 ± 5.79[c]	18.9 ± 3.47[c]

略号：AUC_{last} = 主試験の動物での初回投与から最終濃度観察時までの血清中濃度－時間曲線下面積、$C_{max, TK Day1}$ = 投与 1 日目の投与 0.5 時間後の最高血清中濃度、$C_{max, TK Day 259}$ = 投与 259 日目の投与 0.5 時間後の最高血清中濃度、$T_{1/2 (treatment-free period)}$ = 消失半減期、TK = トキシコキネティクス
注：最終投与は投与 259 日目に実施した。
a　1 群 6 例
b　1 群 4 例
c　1 群 5 例

雄のカニクイザルにレブリキズマブを 0、5、又は 25 mg/kg の用量で週 1 回、12 週間 SC 投与（合計 13 回投与）し、その後 20 週間の休薬期間をおいた際の血清中濃度を測定した（報告書 10-2290、概要表 2.6.7.12-2）。投与期間中、すべての動物から、投与 0（初回投与日）、7、28、56、77、及び 84 日目の投与前に検体を採取した。投与期間中、投与 1、3、78、80、及び 86 日目（非投与日）にも、すべての動物から検体を採取した。また、試験の休薬期間中は、投与 87、99、113、155、197、及び 225 日目に各群の動物 2 例から検体を採取した。反復 SC 投与後にレブリキズマブの蓄積が認められた。週 1 回 SC 投与時の C_{max} 及び AUC は、用量増加に伴い、用量比をわずかに下回って（3.3～4.0 倍）増加した。休薬期間中の血清中濃度に基づくと、検討した用量範囲での $T_{1/2}$ は約 15～27 日であった。レブリキズマブ 25 mg/kg 群の 1 例において ADA が認められた。レブリキズマブの曝露量に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

妊娠カニクイザルへのレブリキズマブの週 1 回 SC 投与を、最初に負荷投与として 0、15、45、又は 150 mg/kg の用量で妊娠日数（gestation day：GD）20 に、その後維持投与として 0、5、15、又は 50 mg/kg の用量で GD 27、34、41、及び 48 に、それぞれ実施した際の血清中濃度を測定した（報告書 07-1269、概要表 2.6.7.13-1）。母動物の検体を、GD 20、27、34、41、及び 48 の投与前並びに GD 22、29、36、43、50、55、62、76、90、及び 100 に採取した。胎児の血清検体は、GD 100～102 の帝王切開時に採取した。母動物及び胎児いずれにおいても、おおむね用量に比例した曝露量（C_{max} 及び AUC）の増加が認められた。胎児／母動物曝露量比は約 0.3 であり、3 投与群を通して同程度であった（表 2.6.4-8 及び概要表 2.6.7.13-1）。レブリキズマブ投与群の 7 例において ADA が認められた。このうち、GD 100 までに LLOQ を下回る血清中濃度が認められたのは 2 例であったが、ADA 陽性動物 7 例すべての血清中濃度データを PK 解析から除外した。

表 2.6.4-8.　レブリキズマブをサルに週 1 回皮下投与した際の胎児及び母動物の血清中濃度（平均値 ± 標準偏差）

	血清中濃度（μg/mL）		
負荷用量／維持用量（mg/kg）	C_{fetal}	$C_{last\ maternal}$	比率（胎児／母動物）
15/5[a]	5.57 ± 4.36	18.8 ± 13.4	0.295 ± 0.0705
45/15[a]	17.7 ± 6.63	53.6 ± 15.8	0.337 ± 0.0870
150/50[b]	51.3 ± 26.5	187 ± 141	0.322 ± 0.0797

略号：C_{fetal} = 妊娠日数 100（投与 80 日目）の胎児血清中濃度、$C_{last\ maternal}$ = 妊娠日数 100（投与 80 日目）の母動物血清中濃度
注：値は平均値 ± 標準偏差で示す。解析には抗レブリキズマブ抗体陰性の動物のみを使用した。
a　1 群 8 例
b　1 群 6 例

妊娠カニクイザルへのレブリキズマブの SC 投与を、負荷投与として 0、45、又は 150 mg/kg の用量で GD35 に、その後維持投与として 0、15、又は 50 mg/kg の用量で GD 42 から可能であれば GD 175（又は出産時）まで週 1 回実施した際の血清中濃度を測定した（報告書 12-3655）。母動物の血清中濃度を、GD 35、42、49、98、133、及び 168 並びに分娩後日数（lactation day：LD）28、56、84、及び 180 に測定した。出生児の血清中濃度は、生後日数（postnatal day：PND）7、28、56、84、及び 180 に測定した。妊娠サルでのレブリキズマブの曝露量を 45/15 mg/kg 群と 150/50 mg/kg 群で比較すると、おおむね用量の増加に比例した増加が認められた。出生児／母動物のレブリキズマブ血清中濃度比によると、PND/LD 28、56、84、及び 180 の濃度は出生児の方が母動物より高かった（表 2.6.4-9 及び概要表 2.6.7.14-1）。レブリキズマブを投与した母動物 32 例中 19 例及び出生児 28 例中 7 例で ADA が認められた。検出可能な ADA が認められた出生児の母動物には検出可能な ADA が認められた。ADA 陽性の母動物の一部では、LD 56、84、及び 180 の血清中レブリキズマブ濃度が ADA 陰性動物よりも低かった。LLOQ を下回った血清中濃度は、平均値及び標準偏差の算出には含めなかった。出生児の血清中濃度では ADA によって低下する傾向は認められなかった。

表 2.6.4-9.　生後／分娩後日数別の出生児／母動物レブリキズマブ血清中濃度比

	血清中濃度比（出生児／母動物）	
負荷用量／維持用量（mg/kg）：	45/15	150/50
PND/LD 28	1.72 ± 1.62[a]	1.29 ± 0.582[a]
PND/LD 56	22.4 ± 75.2[a]	32.1 ± 113[a]
PND/LD 84	2.81 ± 3.60[b]	3.03 ± 2.17[b]
PND/LD 180	14.1 ± 29.9[c]	25.8 ± 66.3[c]

略号：LD = 分娩後日数、PND = 生後日数
注：値は平均値（± 標準偏差）で示す。
a　1 群 14 例
b　1 群 13 例
c　1 群 11 例

2.6.4.4　分布

レブリキズマブの分布及びタンパク結合に関する試験は実施していない。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) ガイドラインに述べられているように、タンパク質は異化されて低分子ペプチド及びアミノ酸に分解され、再利用されることから、データの解釈を困難にする可能性があるため、放射性標識組織内分布試験は実施しなかった。

サルでのレブリキズマブの分布容積は 62～85 mL/kg の範囲であり（表 2.6.4-4 及び表 2.6.4-6）、報告されているサルの血漿容積 45 mL/kg（Davies 1993）とほぼ一致していることから、レブリキズマブは主に循環血中に分布することが示唆される。

レブリキズマブの胎盤移行試験は実施しなかったが、2 つの試験で胎児及び出生児の血清中でレブリキズマブが検出された（CTD 第 2.6.4.3.3 項）ことから、公表文献（Kane et al. 2009）に一致して、レブリキズマブを妊娠カニクイザルに週 1 回投与すると、胎盤を通過し、胎児が曝露されることが示された。

2.6.4.5　代謝

レブリキズマブの代謝に関する試験は実施していない。レブリキズマブは高分子量のタンパク質であり、ICHS6 (R1) ガイドラインに述べられているように、異化されて低分子ペプチド及びアミノ酸に分解され、再利用されることから、データの解釈を困難にする可能性がある。

2.6.4.6　排泄

レブリキズマブの排泄に関する試験は実施していない。レブリキズマブは高分子量のタンパク質であり、ICHS6 (R1) ガイドラインに述べられているように、異化されて低分子ペプチド及びアミノ酸に分解され、再利用されることから、データの解釈を困難にする可能性がある。

レブリキズマブについて乳汁中排泄試験は実施しなかったが、IgG 抗体はヒト乳汁中に排泄されることが知られている（Koenig et al. 2005）。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

レブリキズマブについて、薬物間相互作用試験は実施していない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

レブリキズマブについて、疾患モデルを用いた PK 試験は実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

レブリキズマブ単回投与時の PK をラット及びサルで評価し、レブリキズマブ反復投与時の TK をサルで評価した。すべての GLP 適用血清中 TK 及び ADA 評価には、バリデートされた ELISA を用いた。CHO 又は NS0 細胞株から得られたレブリキズマブをラットに単回 SC 投与した際の PK パラメータは類似していた。サルでのレブリキズマブの血清中濃度及び TK に一貫した明らかな性差は認められなかった。概して、サルでのレブリキズマブの曝露量は 10 mg/kg まではおおむね用量に比例して増加したが、100 mg/kg では用量比を下回った。サルに 25 mg/kg までの用量で

IV 投与した際の $T_{1/2}$ は 16～25 日であった。サルでのレブリキズマブの分布容積は総血漿容積と同程度であった。

ラット及びサルを用いた単回投与試験並びにサルを用いた反復投与毒性試験において、ADA 検査用の検体を採取した。ラットを用いた単回投与 PK 類似性試験において、CHO 由来レブリキズマブ群の 20 例中 5 例及び NS0 由来レブリキズマブ群の 20 例中 2 例で ADA が認められ、それに応じたレブリキズマブの血清中濃度の低下が見られた。サルを用いた単回投与 PK 試験において、ADA が 1 mg/kg 群の 1 例で試験 10 及び 14 日に認められたが、試験 21 日までに消失し、曝露量への明らかな影響は認められなかった。サルを用いた 6 週間反復投与毒性試験において、ADA が認められた場合のレブリキズマブ血清中濃度への影響は認められなかった。サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験では、ADA に関連して、一部の動物で血清中濃度低下又は LLOQ を下回る濃度が認められた。

サルを用いた胚・胎児発生に関する試験並びに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では、レブリキズマブ SC 投与の結果として、母動物及び胎児でのおおむね用量に比例した曝露量が認められた。

以上、概して、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において、全身曝露量は検討した用量範囲を通して用量比例的であることが示された。

2.6.4.10　参考文献

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res.* 1993;10(7):1093-1095.

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 of Gastroenterol.* 2009;104:228-233.

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

イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg 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 2
2.6.5.3. Absorption after Single Dose 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. Studies in Pregnant or Nursing Animals 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 4
2.6.5.15. Other Pharmacokinetics Studies 4

2.6.5. Pharmacokinetics Tabulated Summary

Note: Lebrikizumab is also referred to as MILR1444A or TNX-650 in the tables and study reports.

2.6.5.1. Pharmacokinetics: Overview

Table 2.6.5.1–1. Overview of Pharmacokinetics Studies

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Section #
Absorption					
Biocomparability PK Study	Sprague Dawley Rats	SC	[redacted] USA	08-0910	4.2.2.2.1
Single Dose PK	Cynomolgus Monkeys	IV	[redacted] USA	13-1078	4.2.3.1.1
Repeat Dose PK	Cynomolgus Monkeys	IV	[redacted] USA	07-1510	4.2.3.2.1
Repeat Dose PK	Cynomolgus Monkeys	IV	[redacted] USA	07-1186	4.2.3.2.3
Repeat Dose PK	Cynomolgus Monkeys	SC	[redacted] USA	07-1330	4.2.3.2.2
Fertility	Cynomolgus Monkeys	IV	[redacted] USA	07-1706	4.2.3.5.1.1
Fertility	Cynomolgus Monkeys	SC	[redacted] Germany	10-2290	4.2.3.5.1.2
PK in Pregnant Animals	Cynomolgus Monkeys	SC	[redacted] Japan	07-1269	4.2.3.5.2.1
PK in Pregnant or Nursing Animals	Cynomolgus Monkeys	SC	[redacted] Japan	12-3655	4.2.3.5.3.1
Distribution					
Not applicable					
Metabolism					
Not applicable					

(continued)

Table 2.6.5.1–1. Overview of Pharmacokinetics Studies (Concluded)

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Section #
Excretion					
Not applicable					
Pharmacokinetic Drug Interactions					
Not applicable					
Other Studies					
Not applicable					

Abbreviations: IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous.

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

Table 2.6.5.3–1. Absorption After a Single Dose in Rat

Study Title: Rat Product Comparability Study of MILR1444A Produced from CHO and NS0 Cell Lines

Sample: Serum — Document ID: 08-0910

Analyte: Lebrikizumab

Species / Strain: Rat / Sprague Dawley

Vehicle / Formulation: CHO: 20 mM histidine acetate, with 175 mM (6.0%) sucrose, and 0.03% polysorbate 20, pH 5.7 / Solution
NS0: 20 mM sodium phosphate buffer, containing 0.03% polysorbate 20, 6% sucrose, and 20 mM sodium chloride / Solution

Sex / Number of animals: Male / 20/group/time point

Salt Form: Not applicable

Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable

Route: Subcutaneous

Feeding condition: Not known

Dose: 5 mg/kg

Assay: ELISA

Mean PK parameters ± SD

Cell line:	CHO[a]	NS0[b]
C_{max} (µg/mL)	61.6 ± 8.18	72.1 ± 10.6
$AUC_{0\text{-}Day14}$ (µg•day/mL)	627 ± 66.1	731 ± 120
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg•day/mL)	1340 ± 211	1590 ± 309
T_{max} (day)	4.00 ± 0.00	3.89 ± 1.08
CL/F (mL/day/kg)	3.84 ± 0.696	3.27 ± 0.689
V_d/F (mL/kg)	73.1 ± 22.6	64.3 ± 18.7
$T_{1/2}$ (day)	13.6 ± 4.05	14.3 ± 4.65
Anti-drug antibody formation [c]	5/20	2/20

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}Day14}$ = area under the serum concentration-time curve from time zero to 14 days, $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity, CHO = Chinese Hamster Ovary, CL/F = clearance/bioavailability, C_{max} = maximum observed serum concentration, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, NS0 = mouse myeloma cell line, PK = pharmacokinetic, SD = standard deviation, $T_{1/2}$ = elimination half-life, T_{max} = time to C_{max}, V_d/F = volume of distribution/bioavailability.

[a] 5 animals that showed positive anti-drug antibodies are not included in means.

[b] 2 animals that showed positive anti-drug antibodies are not included in means.

[c] Number of animals with positive titers/total number of animals dosed.

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. Studies in Pregnant or Nursing Animals

See Section 2.6.7 (Toxicology Tabulated Summary).

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.

2.6.5.15. Other Pharmacokinetics Studies

Not applicable.