ケサンラ点滴静注液 350 mg

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 2
2.6.4.2.1　ドナネマブ及び mE8c の分析法 2
2.6.4.2.2　抗薬物抗体の分析法 2
2.6.4.3　吸収 3
2.6.4.3.1　カニクイザルでのドナネマブの薬物動態及びトキシコキネティクス 3
2.6.4.3.1.1　雄カニクイザルにドナネマブを単回投与した際の薬物動態 3
2.6.4.3.1.2　雌雄カニクイザルにドナネマブを反復投与した際のトキシコキネティクス 4
2.6.4.3.2　マウスでの mE8c の薬物動態及びトキシコキネティクス 5
2.6.4.3.2.1　雌雄 PDAPP マウスに mE8c を投与した際のトキシコキネティクス 5
2.6.4.3.2.2　雄 CD-1 マウスに mE8c を投与した際の薬物動態 6
2.6.4.4　分布 7
2.6.4.5　代謝 7
2.6.4.6　排泄 7
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 7
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 7
2.6.4.9　考察及び結論 8
2.6.4.10　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

カニクイザルにドナネマブを投与した際の薬物動態（pharmacokinetics：PK）及びトキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）を評価した。さらに、APP^{V717F} トランスジェニックマウス（別名：PDAPP マウス）及び CD-1 マウスを用いて mE8c（ドナネマブのマウスサロゲート抗体）の PK 及び TK も評価した（表 2.6.4-1）。サル血清中ドナネマブ濃度、並びにマウス血漿及び血清中 mE8c 濃度の定量にはバリデートした酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）を用いた。サル血清中のドナネマブに対する抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）の定量にはバリデートした ELISA 法を用いた。

- 雄カニクイザル（毒性試験で用いた動物種）に 1 mg/kg のドナネマブを単回静脈内又は皮下投与した際の血清中 PK を評価した。静脈内投与後の消失半減期（half-life of elimination：$t_{1/2}$）は約 1 週間（範囲：168～192 時間）であった。皮下投与時のバイオアベイラビリティは 91%～100%と推定された。
- GLP 適用のカニクイザルを用いた 6 週間反復投与毒性試験及び臨床試験で使用した 3 ロットのドナネマブをカニクイザルに単回静脈内投与した際の血清中 PK に顕著な差は認められなかった。
- 雌雄のカニクイザルに 1、10、又は 100 mg/kg のドナネマブを 6 週間静脈内投与した際の血清中 TK を評価した。週 1 回反復投与しても蓄積はほとんど又は全く認められなかった。曝露量はほぼ用量に比例し、ドナネマブの TK に顕著な性差は認められなかった。1 又は 10 mg/kg 群の動物 6 例中 1 例及び 100 mg/kg 群の動物 12 例中 4 例で ADA が検出された。試験 36 日目の ADA 陽性動物でのドナネマブ曝露量は、ADA 陰性動物の曝露量とおおむね類似していたことから、36 日時点での ADA はドナネマブの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。
- PDAPP マウスを用いて、mE8c を投与する複数の薬理及び毒性試験を実施した。すべての試験で血漿又は血清中濃度を測定した結果、複数用量を投与した際の曝露量は用量依存性を示すことが明らかになった。

表 2.6.4-1. ADME 試験の概要

試験の種類	動物種	投与経路	用量（mg/kg）；被験薬	試験番号
PK	サル	IV, SC	1；ドナネマブ	8237314PK
PK	サル	IV, SC	1；ドナネマブ	8301447-PK
TK	サル	IV	1, 10, 100；ドナネマブ	8242713
PK	CD-1 マウス	SC	10；mE8c	8253105
TK	PDAPP マウス	IP	12.5；mE8c	MB135
TK	PDAPP マウス	SC	1.5, 4.0, 12.5；mE8c	NDG78
TK	PDAPP マウス	SC	10, 30, 100；mE8c	504299
TK	PDAPP マウス	SC	30, 100；mE8c	504531

略語：IP = 腹腔内、IV = 静脈内、mE8c = ドナネマブのマウスサロゲート抗体、PDAPP = APP^{V717F} トランスジェニック、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　ドナネマブ及び mE8c の分析法

8237417 試験（4.2.2.1.2）：8243113 試験（4.2.2.1.1）

非臨床試験で採取した血清又は血漿試料の分析は、バリデート済みの抗原捕捉 ELISA 法を用いて、ドナネマブ又は mE8c の試料中での安定性が確認された凍結保存期間内に実施した。サル血清中ドナネマブ濃度測定法（バリデーション：8237417 試験）並びにマウス血漿及び血清中 mE8c 濃度測定法（バリデーション：8243113 試験）の定量範囲、精度、真度、及び安定性データを表 2.6.4-2 に示す。定量上限を超える試料は、検量線範囲内での結果が得られるように、希釈して再分析した。サル血清では 640 倍まで、マウス血漿では 108800 倍までの希釈範囲で、それぞれの生体試料での希釈直線性が確認された。

表 2.6.4-2. サル血清中ドナネマブ並びにマウス血漿及び血清中 mE8c 濃度測定法のバリデーションデータ

バリデーション 試験番号 定量対象物質	適用 試験番号	動物種	生体 試料	定量範囲 (ng/mL)	測定間精度 (%CV)	測定間真度 (%RE)	安定性データ
8237417 ドナネマブ	8237314PK 8301447-PK 8242713	サル	血清	15.6～500	≤16.7；LLOQ では 27.5	-4.0～10.9	-60～-80°C で 15 ヵ月 室温で 24 時間 凍結／融解サイクル 5 回
8243113 mE8c	8253105 504299	マウス	血清	10～500	≤9.0	-10.0～-4.0	-60～-80°C で 12 ヵ月 室温で 24 時間 凍結／融解サイクル 5 回
8243113 mE8c	8253105 MB135 NDG78 504531	マウス	血漿	10～500	≤9.2	-11.7～-5.7	-60～-80°C で 12 ヵ月 室温で 24 時間 凍結／融解サイクル 5 回

略語：CV = 変動係数、LLOQ = 定量下限、mE8c = ドナネマブのマウスサロゲート抗体、RE = 相対誤差

2.6.4.2.2　抗薬物抗体の分析法

8237419 試験（4.2.2.1.3）

カニクイザルを用いた 6 週間反復投与毒性試験（8242713 試験）で採取した血清試料中のドナネマブに対する ADA の濃度はバリデートした ELISA 法（バリデーション：8237419 試験）を用いて測定した。分析法のバリデーションでカットポイント値（吸光度 0.04）を超える吸光度が得られた試料を「推定陽性」と定義し、抗ドナネマブ免疫グロブリン（immunoglobulin：Ig）の存在を確認するため、特異的阻害剤の存在下及び非存在下で阻害率の評価を行った。

2.6.4.3 吸収

カニクイザルを用いた試験でドナネマブの PK 及び TK を、CD-1 マウス及び PDAPP マウスを用いた試験で mE8c の PK 及び TK をそれぞれ評価した。

2.6.4.3.1 カニクイザルでのドナネマブの薬物動態及びトキシコキネティクス

2.6.4.3.1.1 雄カニクイザルにドナネマブを単回投与した際の薬物動態

8237314PK 試験（4.2.2.2.1）、概要表 2.6.5.3B

8301447-PK 試験（4.2.2.2.2）、概要表 2.6.5.3C

雄カニクイザルに 1 mg/kg のドナネマブを単回静脈内投与又は皮下投与した際の PK を評価した（8237314PK 試験）。各時点につき各群動物 3 例から試料を採取した。バリデート済みの抗原捕捉 ELISA 法を用いて血清中ドナネマブ濃度を測定し、PK パラメータを算出した（表 2.6.4-3）。

1 mg/kg のドナネマブを静脈内投与した際のクリアランスは 0.53 mL/hr/kg、$t_{1/2}$ は約 1 週間（173 時間）であった。1 mg/kg のドナネマブを皮下投与した際の最高血清中濃度（maximal serum concentration：C_{max}）は投与約 64 時間後に認められた。皮下投与後の $t_{1/2}$ は約 1 週間（161 時間）であり、絶対的バイオアベイラビリティ（bioavailability：F）は約 91%であった。

表 2.6.4-3. 雄カニクイザルに 1 mg/kg のドナネマブを単回静脈内又は皮下投与した際の血清中薬物動態パラメータ平均値（標準偏差）

パラメータ	静脈内投与 (n = 3)	皮下投与 (n = 3)
$AUC_{0\text{-}672hr}$ (μg•hr/mL)	1860 (472)	1690 (152)
$t_{1/2}$ (hr)	173 (53)	161 (19)
CL (mL/hr/kg)	0.53 (0.13)	NA
CL/F (mL/hr/kg)	NA	0.59 (0.05)
V_{ss} (mL/kg)	85.8 (11.7)	NC
C_{max} (μg/mL)	25.2 (6.7)	7.6 (1.2)
T_{max} (hr)	NC	64 (14)
F	NA	91%

略語：$AUC_{0\text{-}672hr}$ = 投与後 0 時間から 672 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、CL = クリアランス、CL/F = バイオアベイラビリティで補正したクリアランス、C_{max} = 最高血清中濃度、F = バイオアベイラビリティ、NA = 該当せず、NC = 算出せず、$t_{1/2}$ = 消失半減期、T_{max} = 最高血清中濃度到達時間、V_{ss} = 定常状態における分布容積

雄カニクイザルに 3 つの異なるロットのドナネマブを単回静脈内又は皮下投与した際の血清中 PK を評価し、ロットの違いが PK に影響するか否かを検討した（8301447-PK 試験）。GLP 適用のカニクイザルを用いた 6 週間反復投与毒性試験（8242713 試験）に使用されたロット [redacted]（製剤 T）を参照基準とした。ロット [redacted]（製剤 C1）は、I5T-MC-AACC 試験で使用された臨床用バイアル製剤であり、臨床での調製方法と一致するように、注射用滅菌水を用いて投与液を調製した。ロット [redacted]（製剤 C2）は、市販後使用予定の細胞株由来の開発ロットであり、これも注射用滅菌水を用いて投与液を調製した。各時点につき各群の動物 3 例から試料を採取した。バリデート済みの抗原捕捉 ELISA 法を用いて血清中ドナネマブ濃度を測定し、PK パラメータを算出した（表 2.6.4-4）。

1 mg/kg のドナネマブを静脈内投与した際の血清中 PK に 3 ロット間で顕著な差は認められなかった。ロット [redacted] を皮下投与したとき、C_{max} は投与約 48 時間後に認められた。皮下投与後のドナネマブの絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であった。

表 2.6.4-4. 雄カニクイザルに 1 mg/kg のドナネマブを単回静脈内又は皮下投与した際の血清中薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

投与経路	静脈内			皮下
	製剤 T：ロット [redacted]	製剤 C1：ロット [redacted]	製剤 C ：ロット [redacted]	製剤 C ：ロット [redacted]
C_0 (μg/mL)	21.2 ± 1.8	24.4 ± 4.3	20.2 ± 4.5	NC
C_{max} (μg/mL)	20.9 ± 1.1	23.1 ± 3.5	19.3 ± 3.6	6.7 ± 2.5
$AUC_{0\text{-}672hr}$ (μg•hr/mL)	1900 ± 249	1870 ± 98	1710 ± 198	1910 ± 549
T_{max} (hr)	1.0 ± 0.9	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0	48.0 ± 41.6
CL 又は CL/F (mL/hr/kg)	0.49 ± 0.08	0.51 ± 0.03	0.55 ± 0.09	0.49 ± 0.14
V_d (mL/kg)	119 ± 11	107 ± 8	114 ± 21	156 ± 20
$t_{1/2}$ (hr)	192 ± 25	168 ± 23	179 ± 52	233 ± 51

略語：$AUC_{0\text{-}672hr}$ = 投与後 0 時間から 672 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、C_0 = 投与後 0 時間の外挿濃度、CL = クリアランス、CL/F = バイオアベイラビリティで補正したクリアランス、C_{max} = 最高血清中濃度、NC = 算出せず、$t_{1/2}$ = 消失半減期、T_{max} = 最高血清中濃度到達時間、V_d = 分布容積

2.6.4.3.1.2　雌雄カニクイザルにドナネマブを反復投与した際のトキシコキネティクス

8242713 試験（4.2.3.2.4）、概要表 2.6.7.7-1

カニクイザルを用いた 6 週間反復投与毒性試験（8242713 試験）において、雌雄のカニクイザルにドナネマブを週 1 回 6 週間反復静脈内投与した際の血清中 TK を評価した。1、10、又は 100 mg/kg のドナネマブを 1 群当たり雌雄各 3 又は 6 例の動物に投与した。バリデート済みの抗原捕捉 ELISA 法を用いて血清中ドナネマブ濃度を測定し、1 及び 36 日目の TK パラメータを算出した（表 2.6.4-5）。

平均血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve：AUC）、投与後 0 時間の外挿濃度（back-extrapolated concentration at time 0：C_0）、及び C_{max} により評価したドナネマブの曝露量は、用量にほぼ比例して増加した。C_0、C_{max}、及び $AUC_{0\text{-}166hr}$ に明らかな性差は認められなかった（2 倍未満）。C_0、C_{max}、及び $AUC_{0\text{-}166hr}$ は概して 1 日目に比べて 36 日目で高かったが、2 倍未満の差であり、サルにドナネマブを反復投与しても血清中にほとんど又は全く蓄積しないことが示された。

1 又は 10 mg/kg 群の動物各 1 例及び 100 mg/kg 群の動物 4 例でドナネマブに対する ADA が検出されたが、ADA 陽性動物でのドナネマブの曝露量は、ADA 陰性動物での曝露量とおおむね類似していた。

表 2.6.4-5. 雌雄カニクイザルに 1、10、又は 100 mg/kg のドナネマブを週 1 回 6 週間静脈内投与した際の血清中トキシコキネティクスパラメータ（平均値 ± 標準偏差）

		用量（mg/kg）					
		1		10		100	
パラメータ	性別:	雄（n=3）	雌（n=3）	雄（n=3）	雌（n=3）	雄（n=6）	雌（n=6）
1 日目							
	C_0 (μg/mL)	17.5	16.0	213	195	2460	3010
	SD C_0 (μg/mL)	2.85	3.03	20.2	24.7	521	652
	C_{max} (μg/mL)	17.1	15.7	202	184	2270	2710
	SD C_{max} (μg/mL)	2.66	2.85	17.2	21.1	431	538
	$AUC_{0\text{-}166hr}$ (μg•hr/mL)	1060	1060	11000	10200	87100	94600
	SD $AUC_{0\text{-}166hr}$ (μg•hr/mL)	107	95.1	646	1240	7990	15200
36 日目							
	C_0 (μg/mL)	27.7	25.8	252	278	2800	2680
	SD C_0 (μg/mL)	5.91	3.72	16.5	23.7	936	414
	C_{max} (μg/mL)	26.5	24.7	255	264	2650	2540
	SD C_{max} (μg/mL)	5.40	3.77	13.9	20.8	798	365
	$AUC_{0\text{-}166hr}$ (μg•hr/mL)	1950	1620	20900	17600	139000	146000
	SD $AUC_{0\text{-}166hr}$ (μg•hr/mL)	536	621	835	2660	21400	20300

略語：$AUC_{0\text{-}166hr}$ = 投与後 0 時間から 166 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、C_0 = 投与後 0 時間の外挿濃度、C_{max} = 最高血清中濃度、SD = 標準偏差

2.6.4.3.2 マウスでの mE8c の薬物動態及びトキシコキネティクス

2.6.4.3.2.1 雌雄 PDAPP マウスに mE8c を投与した際のトキシコキネティクス

504531 試験（4.2.3.2.1）、概要表 2.6.7.7-3

NDG78 試験（4.2.1.1.7）、概要表 2.6.5.4A

MB135 試験（4.2.3.7.7.2）、概要表 2.6.5.4B

504299 試験（4.2.3.2.3）、概要表 2.6.7.7-2

PDAPP マウスを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験（504531 試験）において、雌雄の PDAPP マウスに 30 又は 100 mg/kg の mE8c を週 1 回 6 ヵ月間反復皮下投与した。この動物モデルでは加齢に伴って死亡率が上昇するため、本試験では6ヵ月間の投与を予定していたが、雌は 140 又は 141 日目、雄は 151 又は 152 日目に投与を終了した。雌動物では投与終了時点で血漿試料が得られなかったため、終了時の TK 評価は雄動物のみで実施した。投与終了時の血漿中曝露量に両投与群で大きな個体間変動が認められたが、血漿中曝露量はおおむね用量依存性を示し、30 及び 100 mg/kg 群の血漿中濃度はそれぞれ 207.9 ± 96.2 及び 463.8 ± 337.6 μg/mL（151 日目と 152 日目の曝露量を合算した値の平均 ± 標準偏差、それぞれ n = 9 及び 4）であった（概要表 2.6.7.7-3）。

高齢 PDAPP マウスを用いたプラーク減少試験（薬効／曝露量評価：NDG78 試験、毒性評価：8222743 試験）を実施し、雌 PDAPP マウス（n = 21 又は 23／群）に 1.5、4、又は 12.5 mg/kg の mE8c を週 1 回 6 ヵ月間反復皮下投与した。最終投与の約 72 時間後に血漿試料を採取し、mE8c の曝露量を測定した。用量増加に伴って曝露量は増加し、血漿中濃度（平均値 ± 標準誤差）は、1.5、4、及び 12.5 mg/kg 群でそれぞれ、27.8 ± 2.6、62.5 ± 5.7、及び 234.6 ± 20.9 μg/mL であった（概要表 2.6.5.4A）。

高齢 PDAPP マウスを用いたプラーク減少試験（薬効評価：NDG77 試験、毒性／曝露量評価：MB135 試験）において、雌雄の PDAPP マウスに 12.5 mg/kg の mE8c を週 1 回 3 ヵ月間反復腹腔

内投与した際の曝露量を測定した。最終投与の約 72 時間後に採取した血漿試料の雌雄平均血漿中濃度（平均値 ± 標準誤差、n = 16）は約 82.2 ± 16.2 µg/mL であった（概要表 2.6.5.4B）。

PDAPP マウスを用いた 6 週間反復投与毒性試験（504299 試験）において、雌雄の PDAPP マウスに 10、30、又は 100 mg/kg の mE8c を週 1 回反復皮下投与した際の血清中 mE8c の曝露量を測定した。この試験で得られた血清中曝露量は、他の試験（504531 及び NDG78 試験）の同等用量で得られた血漿中曝露量に比べて顕著に低かった（約 2〜100 分の 1）が、血清中曝露量には用量依存性が認められ、反復投与により蓄積することが確認された。試験 36 日目の最終投与約 48 時間後の雌雄平均血清中 mE8c 濃度（平均値 ± 標準偏差、n = 3 又は 5）は、10、30、及び 100 mg/kg 群でそれぞれ、2.3 ± 1.3、8.7 ± 2.5、及び 272.1 ± 164.8 µg/mL であった（概要表 2.6.7.7-2）。mE8c を 6 週間反復投与したとき、曝露量は 10 及び 30 mg/kg 群で約 5 倍、100 mg/kg 群で約 10 倍増加した。

2.6.4.3.2.2　雄 CD-1 マウスに mE8c を投与した際の薬物動態

8253105 試験（4.2.2.2.3）、概要表 2.6.5.3A

mE8c を用いた試験全体を通して認められた曝露量の差が、被験薬のロットの違い又は採取した試料の違い（血清又は血漿）によるものかを検討するため、8253105 試験を実施した。この試験では、504299、504531、及び NDG78 試験で用いた被験薬に対応する 3 ロットの mE8c を 10 mg/kg の用量で雄 CD-1 マウスに単回皮下投与した。各時点で 1 群 4 例の動物から血液試料を採取し、血清として処理した。また、投与 48 時間後に 1 群 3 例の動物から血液試料を採取し、血漿として処理した。

3 ロットの mE8c を投与した際の血清又は血漿中 mE8c 濃度を表 2.6.4-6 に示す。すべての群で mE8c の血清中曝露量がほぼ同等であったことから、曝露量に顕著なロット間差はないことが示された。投与 48 時間後に測定した血漿中 mE8c 濃度もすべての群を通して類似していた。しかしながら、投与 48 時間後の血漿中 mE8c 濃度は、血清中濃度に比べて 26〜36 倍高かった。本試験データから、全血試料から血清試料として処理する際に mE8c の回収ロスが生じることが示された。分析法のバリデーション試験（8243113 試験）で、血清に添加した際の mE8c の安定性が立証されたことから（表 2.6.4-2）、回収ロスは全血から血清への処理過程の一部で起こることが示唆された。

表 2.6.4-6. 雄 CD-1 マウスに 10 mg/kg の mE8c を単回皮下投与した際の血清又は血漿中濃度（ng/mL）

		時間						
		0	24	48	48	96	168	336
mE8c ロット番号		血清	血清	血漿	血清	血清	血清	血清
		n=4	n=4	n=3	n=4	n=4	n=4	n=4
[redacted]	平均	0*	1683	53867	1705	1770	1738	1783
	SD	0	409	4554	186	488	476	82
[redacted]	平均	ND	2413	62067	1745	1436	1645	1570
	SD	ND	626	6691	714	817	1205	385
[redacted]	平均	ND	2460	63733	2493	1928	1655	1928
	SD	ND	458	6372	782	276	193	401

略語：ND = 測定せず、SD = 標準偏差
* 定量下限未満（10 ng/mL 未満）。計算の際は値として 0 を使用した。

2.6.4.4　分布

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。

分布容積（CTD 第 2.6.4.3 項）はカニクイザルの総血液量（Davies and Morris 1993）と同程度であり、組織分布は限定的であることが示唆された。

2.6.4.5　代謝

ドナネマブの代謝に関する試験は実施していない。ドナネ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

ドナネマブの排泄に関する試験は実施していない。ドナネ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。

ドナネ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

ドナネマブについて、薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。ドナネマブはモノクローナル抗体であり、チトクローム P450 酵素を阻害又は誘導しないと予想される。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

ドナネマブについて、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

カニクイザルにドナネマブを静脈内投与した際のクリアランスは 0.49～0.55 mL/hr/kg、$t_{1/2}$ は約 1 週間であった。サルに皮下投与した際のバイオアベイラビリティは 91%～100%と推定された。カニクイザルにドナネマブを投与した際の曝露量はほぼ用量に比例することが示された。TK パラメータに顕著な性差はなく、週 1 回 6 週間反復投与した際の蓄積は 2 倍未満であった。

ドナネマブのマウスサロゲート抗体である mE8c を PDAPP マウスに投与した薬理及び毒性試験において、mE8c の曝露量に用量依存性が認められ、反復投与により蓄積することが示された。504299 試験における mE8c の曝露量が他の試験より低かったのは、全血から血清への試料処理中に生じた mE8c の回収ロスに起因するアーチファクトであることが明らかになった。

2.6.4.10　参考文献

Davies B, Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. *Pharmaceutical Research*. 1993;10(7):1093-1095.

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(4):439-443.

ケサンラ点滴静注液 350 mg

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 2
2.6.5.3A. Absorption After a Single Dose in Mice 2
2.6.5.3B. Absorption After a Single Dose in Monkeys 3
2.6.5.3C. Absorption After a Single Dose in Monkeys 4
2.6.5.4. Absorption After Repeated Doses 5
2.6.5.4A. Absorption After Weekly Doses in Mice 5
2.6.5.4B. Absorption After Weekly Doses in Mice 6
2.6.5.5. Organ Distribution 6
2.6.5.6. Plasma Protein Binding 6
2.6.5.7. Studies in Pregnant or Nursing Animals 6
2.6.5.8. Other Distribution Studies 6
2.6.5.9. Metabolism In Vivo 7
2.6.5.10. Metabolism In Vitro 7
2.6.5.11. Proposed Metabolic Pathways 7
2.6.5.12. Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes 7
2.6.5.13. Excretion 7
2.6.5.14. Drug-Drug Interactions 7
2.6.5.15. Other Pharmacokinetics Studies 7

2.6.5. Pharmacokinetics Tabulated Summary

Note: In the tabulated summaries and individual study reports,

- donanemab may also be referred to as LY3002813, and
- mE8c (the murine surrogate antibody) may also be referred to as LSN3026818.

2.6.5.1. Pharmacokinetics: Overview

Type of Study	Test System	Test Article	Route	Testing Facility	Document ID	Section #
Absorption						
Single-dose PK	CD-1 mouse	mE8c	SC	[redacted] USA	8253105	4.2.2.2.3
Single-dose PK	Cynomolgus monkey	Donanemab	IV, SC	[redacted] USA	8237314PK	4.2.2.2.1
Single-dose PK	Cynomolgus monkey	Donanemab	IV, SC	[redacted] USA	8301447-PK	4.2.2.2.2
Repeat-dose TK	PDAPP mouse	mE8c	SC	Eli Lilly and Company Indianapolis, Indiana, USA	NDG78	4.2.1.1.7
Repeat-dose TK	PDAPP mouse	mE8c	IP	Eli Lilly and Company Indianapolis, Indiana, USA	MB135	4.2.3.7.7.2
Distribution						
Not applicable						
Metabolism						
Not applicable						
Excretion						
Not applicable						
Pharmacokinetic Drug Interactions						
Not applicable						
Other Studies						
Not applicable						

Abbreviations: IP = intraperitoneal; IV = intravenous; PDAPP = APP^{V717F} transgenic; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetics.

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

2.6.5.3A. Absorption After a Single Dose in Mice

Study Title: Serum and Plasma Exposure with Three Lots of mE8c (LSN3026818) in CD1 Mice Following a Single Subcutaneous Dose of 10 mg/kg
Sample: Serum, Plasma Document ID: 8253105
Analyte: mE8c (LSN3026818), the murine surrogate antibody of donanemab
Species / Strain: Mice / CD-1
Vehicle / Formulation: Sterile phosphate-buffered saline / Solution
Salt Form: Not applicable
Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable
Sex / Number of animals: Male / 4/group/time point
Route: SC
Feeding condition: Fed
Dose: 10 mg/kg
Assay / Method: ELISA / 8243113

Mean ± SD serum (plasma) concentrations (μg/mL)

Group	1 Lot [redacted]	2 Lot [redacted]	3 Lot [redacted]
0	0 ± 0	ND	ND
24	1.683 ± 0.409	2.413 ± 0.626	2.460 ± 0.458
48[a]	53.867 ± 4.554	62.067 ± 6.691	63.733 ± 6.372
48	1.705 ± 0.186	1.745 ± 0.714	2.493 ± 0.782
96	1.770 ± 0.488	1.436 ± 0.817	1.928 ± 0.276
168	1.738 ± 0.476	1.645 ± 1.205	1.655 ± 0.193
336	1.783 ± 0.082	1.570 ± 0.385	1.928 ± 0.401

Abbreviations: ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; ND = not determined; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.
[a] Samples were plasma using K3 EDTA as the anticoagulant. Concentrations were from 3 males in this group.

2.6.5.3B. Absorption After a Single Dose in Monkeys

Study Title: Pharmacokinetics of LY3002813 in Cynomolgus Monkeys Following a Single Intravenous or Subcutaneous Dose of 1 mg/kg LY3002813

Sample: Serum

Document ID: 8237314PK

Analyte: Donanemab

Species / Strain: Monkey / Cynomolgus

Vehicle / Formulation: 10 mM citrate buffer, pH 6.5 / Solution

Salt Form: Not applicable

Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable

Sex / Number of animals: Male / 3/group/time point

Route: IV, SC

Feeding condition: Not known

Dose: 1 mg/kg

Assay / Method: ELISA / 8237417

Mean ± SD PK parameters

Route	IV	SC
C_{max} (μg/mL)	25.2 ± 6.7	7.6 ± 1.2
$AUC_{0\text{-}672hr}$ (μg•hr/mL)	1860 ± 472	1690 ± 152
T_{max} (hr)	NC	64 ± 14
CL or CL/F (mL/hr/kg)	0.53 ± 0.13	0.59 ± 0.05
V_{ss} (mL/kg)	85.8 ± 11.7	NC
$t_{1/2}$ (hr)	173 ± 53	161 ± 19

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}672hr}$ = area under the serum concentration-time curve from time zero through 672 hours postdose; CL or CL/F = clearance or clearance adjusted for bioavailability; C_{max} = maximum observed serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = intravenous; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to C_{max}; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

2.6.5.3C. Absorption After a Single Dose in Monkeys

Study Title: Serum Pharmacokinetics of LY3002813 in Cynomolgus Monkeys After Intravenous or Subcutaneous Administration: Comparison of 3 Material Lots

Sample: Serum

Document ID: 8301447-PK

Analyte: Donanemab

Species / Strain: Monkey / Cynomolgus

Vehicle / Formulation: Group 1: 10 mM sodium citrate, 150 mM sodium chloride, and 0.02% (w/v) polysorbate 80 prepared in sterile water for injection / Solution
Groups 2-4: sterile water for injection / Solution

Salt Form: Not applicable.

Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable.

Sex / Number of animals: Male / 3/group/time point

Route: IV, SC

Feeding condition: Fed

Dose: 1 mg/kg

Assay / Method: ELISA / 8237417

Mean ± SD PK parameters

Route	IV			SC
Group	1	2	3	4
	Lot [redacted]	Lot [redacted]	Lot [redacted]	Lot [redacted]
C_0 (μg/mL)	21.2 ± 1.8	24.4 ± 4.3	20.2 ± 4.5	NC
C_{max} (μg/mL)	20.9 ± 1.1	23.1 ± 3.5	19.3 ± 3.6	6.7 ± 2.5
$AUC_{0\text{-}672hr}$ (μg•hr/mL)	1900 ± 249	1870 ± 98	1710 ± 198	1910 ± 549
T_{max} (hr)	1.0 ± 0.9	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0	48.0 ± 41.6
CL or CL/F (mL/hr/kg)	0.49 ± 0.08	0.51 ± 0.03	0.55 ± 0.09	0.49 ± 0.14
V_d (mL/kg)	119 ± 11	107 ± 8	114 ± 21	156 ± 20
$t_{1/2}$ (hr)	192 ± 25	168 ± 23	179 ± 52	233 ± 51

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}672hr}$ = area under the serum concentration-time curve from time zero through 672 hours postdose; C_0 = back-extrapolated concentration at time 0; CL or CL/F = clearance or clearance adjusted for bioavailability; C_{max} = maximum observed serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = intravenous; NC = not calculated; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to C_{max}; V_d = volume of distribution.

2.6.5.4. Absorption After Repeated Doses

Also see Section 2.6.7 (Toxicology Tabulated Summary).

2.6.5.4A. Absorption After Weekly Doses in Mice

Study Title: A Chronic Pharmacology/Toxicity Study in Aged Female PDAPP Mice Given Weekly Subcutaneous Doses of mE8 Derivative C (Murine Analog of LY3002813) for Six Months

Sample: Plasma

Document ID: NDG78

Analyte: mE8c (LSN3026818), the murine surrogate antibody of donanemab

Species / Strain: Mice / PDAPP

Vehicle / Formulation: Phosphate-buffered saline / Solution

Salt Form: Not applicable

Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable

Sex / Number of animals: Female / 23/group

Route: SC

Feeding condition: Fed

Dose: 1.5, 4, 12.5 mg/kg

Assay / Method: ELISA / 8243113

	Mean ± SEM plasma concentrations (µg/mL)		
Dose (mg/kg)	1.5[a]	4	12.5
Time point: 72 hours after final dose	27.8 ± 2.6	62.5 ± 5.7	234.6 ± 20.9

Abbreviations: SC = subcutaneous, SEM = standard error of the mean.

[a] 21 animals/group

2.6.5.4B. Absorption After Weekly Doses in Mice

Study Title: Cerebral Microhemorrhage and Neuropathology Study in Aged PDAPP Mice Given LSN3026818, mE8 Derivative C (mE8c, Murine Analog of LY3002813), by Intraperitoneal Injections Weekly for 3 Months

Sample: Plasma Document ID: MB135

Analyte: mE8c (LSN3026818), the murine surrogate antibody of donanemab

Species / Strain: Mice / PDAPP

Vehicle / Formulation: Phosphate-buffered saline / Solution

Salt Form: Not applicable

Isomeric/Racemic Mixture (if applicable): Not applicable

Sex / Number of animals: Female, Male / 10F, 6M/group

Route: Intraperitoneal

Feeding condition: Not known

Dose: 12.5 mg/kg

Assay / Method: ELISA / 8243113

	Mean ± SEM plasma concentrations (µg/mL)
Dose (mg/kg)	12.5
Time point: 72 hours after final dose	82.2 ± 16.2

Abbreviations: F = female, M = male, SEM = standard error of the mean.

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

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.

2.6.5.15. Other Pharmacokinetics Studies

Not applicable.