ベンリスタ点滴静注用120mg
ベンリスタ点滴静注用400mg

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.6. 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4.　薬物動態試験の概要文
2.6.5.　薬物動態試験概要表

グラクソ・スミスクライン株式会社

Aug 22 2017 20:16:38

非臨床概要 薬物動態試験の目次

項目 - 頁

2.6.4. 薬物動態試験の概要文 ..... 2.6.4 - p.1
2.6.4.1. まとめ ..... 2.6.4 - p.1
2.6.4.2. 分析法 ..... 2.6.4 - p.2
2.6.4.3. 吸収 ..... 2.6.4 - p.3
2.6.4.4. 分布 ..... 2.6.4 - p.7
2.6.4.5. 代謝 ..... 2.6.4 - p.7
2.6.4.6. 排泄 ..... 2.6.4 - p.8
2.6.4.7. 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 2.6.4 - p.8
2.6.4.8. その他の薬物動態試験 ..... 2.6.4 - p.8
2.6.4.9. 考察及び結論 ..... 2.6.4 - p.8
2.6.4.10. 図表 ..... 2.6.4 - p.10
2.6.4.11. 参考文献 ..... 2.6.4 - p.10
2.6.5. 薬物動態試験概要表 ..... 2.6.5 - p.1
2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表 ..... 2.6.5 - p.1
2.6.5.2. 分析法及びバリデーション試験 ..... 2.6.5 - p.3
2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収 ..... 2.6.5 - p.4
2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収 ..... 2.6.5 - p.8
2.6.5.5. 薬物動態試験：分布 ..... 2.6.5 - p.14
2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合 ..... 2.6.5 - p.14
2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 ..... 2.6.5 - p.15
2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験 ..... 2.6.5 - p.16
2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝 ..... 2.6.5 - p.16
2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitro における代謝 ..... 2.6.5 - p.16
2.6.5.11. 推定代謝経路 ..... 2.6.5 - p.17
2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 ..... 2.6.5 - p.17
2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄 ..... 2.6.5 - p.17
2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄 ..... 2.6.5 - p.17
2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 ..... 2.6.5 - p.17
2.6.5.16. 薬物動態試験：その他 ..... 2.6.5 - p.18

2.6.4 及び 2.6.5 の略号等一覧

略語（略称）	内　容
ADA	抗ベリムマブ抗体
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積
BLyS	B リンパ球刺激因子
CL	クリアランス
CL/F	皮下投与時のクリアランス
Cmax	最高血清中濃度
Cmax, ss	推定最高血清中濃度
Cmin, ss	推定最低血清中濃度
CYP	シトクロム P450
F	バイオアベイラビリティ
IL-6	インターロイキン 6
mRNA	メンセンジャーRNA
MRT	平均滞留時間
PK	薬物動態
t1/2	消失半減期
TK	トキシコキネティクス
tmax	最高血清中濃度到達時間
TNF-α	腫瘍壊死因子 α
Vdss	定常状態における分布容積
Vz/F	皮下投与時の分布容積

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1. まとめ

ベリムマブ（遺伝子組換え）（以下、ベリムマブ）は完全ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり、腫瘍壊死因子（TNF）スーパーファミリーの一種である B リンパ球刺激因子（BLyS）蛋白質に結合し、その活性を阻害する。ベリムマブはカニクイザル及びヒトでのみ薬理活性を示したことから、カニクイザルにベリムマブを静脈内又は皮下投与したときの薬物動態（PK）及びトキシコキネティクス（TK）、胎盤胎児移行性及び乳汁移行性について検討した。抗体医薬品は生体内でペプチド断片や各アミノ酸へと代謝されることが知られているため、その他の試験は実施していない[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]。

静脈内及び皮下投与の市販予定処方はそれぞれ 06-B 及び 06-D 処方であるが、非臨床試験において、静脈内投与では 06-A、06-B 及び 06-C 処方の 3 処方を、皮下投与では 06-A、06-B、06-C 及び 06-D 処方の 4 処方を使用した（06-A 及び 06-B 処方の成分については IV 製剤の申請資料の 2.3.P.2.2.1 の表 2.3.P.2-8、2.3.P.2.2.2 の表 2.3.P.2-12 及び 2.3.P.2-13 参照、06-C 及び 06-D 処方の成分については SC 製剤の申請資料の 2.3.P.2.1.1 の表 2.3.P.2-1 参照）。

吸収

静脈内投与

雄サルにベリムマブの 10 mg/kg（06-B 処方）を単回静脈内投与したときの血清中ベリムマブの Cmax 及び AUC は、それぞれ 289.0 µg/mL 及び 1840 µg･day/mL であり、雌ではそれぞれ 258.0 µg/mL 及び 1580 µg･day/mL であったことから、曝露量に明らかな性差（2 倍超）はみられなかった。CL は 5.6～6.6 mL/day/kg、Vdss は 63.0～69.5 mL/kg、t1/2 は約 7～8 日及び MRT は約 11～12 日であった。雌雄サルにベリムマブの 5～150 mg/kg（06-A 処方）を単回静脈内投与したときの曝露量は用量増加に伴って増加した。また、雌雄サルにベリムマブの 5～50 mg/kg（06-A 処方）を週 1 回 4 週間静脈内投与又は隔週で最長 26 週間静脈内投与したときの曝露量はいずれも用量増加に比例して増加した。隔週で最長 26 週間静脈内投与したときの曝露量は投与 71 日目までに定常状態に達した。

雌雄サルに 10 mg/kg（06-B 及び 06-A 処方）を単回静脈内投与したときの薬物動態は同程度であった。

皮下投与

雌雄サルに 10 mg/kg（06-A 処方）及び 30 mg/kg（06-C 処方）を単回皮下投与したときの血清中ベリムマブ濃度は投与後 1.51～3.50 日に最高濃度に達した。雌雄の曝露量は同程度であったことから、明らかな性差はないことが示された。t1/2 は約 8～11 日、CL/F は 6.61～8.57 mL/day/kg、Vz/F は 90.0～113.1 mL/kg であり、F は 76～91%であった。また、雌雄サルに 10 及び 30 mg/kg を単回皮下投与したときの曝露量は 10 及び 30 mg/kg の間では用量増加に伴って増加すると考えられた。更に、雌雄サルにベリムマブの 1 mg/kg を週 2 回又は 4 回 13 週間皮下投与したときの曝露量は投与 8 週目に定常状態に達した。

サルに 10 mg/kg（06-A 処方）、30 mg/kg（06-C 処方）又は 1000 mg（244～294 mg/kg、06-D 処方）を単回皮下投与したときの曝露量は同程度と考えられ、サルに 25 mg/kg（06-B

及び 06-C 処方）を隔日で反復皮下投与したときの血清中ベリムマブ濃度の初回投与 48 時間後の値は同程度であった。

抗薬物抗体の産生

雌雄サルにベリムマブを静脈内又は皮下投与したとき、一部の動物で抗薬物抗体（抗ベリムマブ抗体、ADA）が検出されたものの、ADA の産生頻度は低く、投与経路、用量、投与期間及び性別に依存するものではなかった。また、ADA が検出されたサルの一部では、血清中ベリムマブ濃度が減少した。

分布

妊娠サルにベリムマブの 5 及び 150 mg/kg を反復静脈内投与したときの出生児血清、臍帯血及び羊水中にベリムマブが定量された。臍帯血及び羊水中濃度は母動物血清中濃度のそれぞれ 4 分の 1 及び 32～36 分の 1 であった。

代謝

該当する試験は実施しなかった。

排泄

妊娠サルにベリムマブの 5 及び 150 mg/kg を反復静脈内投与したとき、2 匹の母動物の乳汁中にベリムマブが定量され、各母動物血清中濃度のそれぞれ 0.14 及び 4.3%であった。

2.6.4.2. 分析法

2.6.4.2.1. 血清中ベリムマブ濃度

血清中ベリムマブ濃度は ELISA 法を用いて測定した。希釈した血清での定量範囲は 1.25～80、0.25～20 及び 0.84～18.33 ng/mL であった（XD2010/00051/00、XD2010/00052/00 及び XD2010/00053/00）。

2.6.4.2.2. 羊水及び乳汁中ベリムマブ濃度

羊水及び乳汁中ベリムマブ濃度は ELISA 法を用いて測定した。希釈した試料での定量範囲は 0.25～20 ng/mL であった（XD2010/00054/00）。

2.6.4.2.3. 抗薬物抗体濃度

抗薬物抗体（抗ベリムマブ抗体、ADA）は ELISA 法を用いて測定した。希釈した血清での検出下限は 0.02～0.05、2.5、0.714 及び 0.25 µg/mL であった。（XD2010/00055/00、XD2010/00057/00、XD2010/00058/00 及び XD2010/00056/00）。

2.6.4.3. 吸収

2.6.4.3.1. 単回投与

2.6.4.3.1.1. 静脈内投与

雌雄カニクイザルにベリムマブ（06-B 処方）の 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態について検討した（XD2010/00063/00）。

試験成績を表 2.6.4-1 及び 2.6.5.3.1.に示した。雄サルに 10 mg/kg を静脈内投与したときの血清中ベリムマブの Cmax 及び AUC はそれぞれ 289.0 µg/mL 及び 1840 µg･day/mL であり、雌ではそれぞれ 258.0 µg/mL 及び 1580 µg･day/mL であったことから、曝露量に明らかな性差（2 倍超）はみられなかった。CL は 5.6～6.6 mL/day/kg、Vdss は 63.0～69.5 mL/kg、t1/2 は約 7～8 日及び MRT は約 11～12 日であった。

表 2.6.4-1 雌雄サルに 10 mg/kg（06-B 処方）を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別	Cmax (µg/mL)	AUC (µg･day/mL)	t1/2 (日)	CL (mL/day/kg)	Vdss (mL/kg)	MRT (日)
10	♂	289.0 ± 28.2	1840 ± 341	7.98 ± 1.68	5.59 ± 1.09	63.0 ± 4.6	11.5 ± 1.5
	♀	258.0 ± 52.9	1580 ± 411	6.71 ± 1.42	6.62 ± 1.38	69.5 ± 11.6	10.7 ± 1.5

平均±SD、n=8～9
Data source: XD2010/00063/00 の Appendix 7

雌雄カニクイザルにベリムマブ（06-A 処方）の 5、10 及び 50 mg/kg を、雌カニクイザルに 150 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態について検討した（XD2010/00063/00、XD2010/00060/00、XD2010/00065/00 及び XD2010/00062/00）。

試験成績を表 2.6.4-2 及び 2.6.5.3.1.に示した。サルに 5、10、50 及び 150 mg/kg を静脈内投与したときの曝露量は用量増加に伴って増加し、CL は 5.6～6.8 mL/day/kg、Vdss は 65.5～108 mL/kg、t1/2 は約 6～14 日及び MRT は約 10～19 日であった。

表 2.6.4-2 雌雄サルに 5～150 mg/kg（06-A 処方）を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別	Cmax (µg/mL)	AUC (µg･day/mL)	t1/2 (日)	CL (mL/day/kg)	Vdss (mL/kg)	MRT (日)	Data source
5	♂♀	111 ± 1.8	901 ± 40	11.2 ± 0.7	5.6 ± 0.2	85.0 ± 2.1	15.4 ± 1.0	XD2010/00060/00 の Table 4
10 #	♂	295.5 ± 32.5	1827 ± 278	7.26 ± 1.47	5.62 ± 0.83	65.5 ± 7.0	11.7 ± 0.9	XD2010/00063/00 の Appendix 8
	♀	280.7 ± 49.3	1533 ± 289	5.96 ± 1.77	6.83 ± 1.63	67.8 ± 10.7	10.2 ± 2.0	
10	♂	242.4 (249.6, 235.1)	1561 (1591, 1531)	7.43 (7.90, 6.96)	6.41 (6.29, 6.53)	68.8 (72.7, 64.8)	10.8 (11.6, 9.93)	XD2010/00065/00 の Table 3
	♀	326.1 (318.5, 333.7)	1641 (1592, 1689)	8.10 (8.97, 7.22)	6.10 (6.28, 5.92)	71.3 (77.7, 64.8)	11.7 (12.4, 10.9)	
50	♂♀	1230 ± 180	8970 ± 320	14 ± 1.8	5.6 ± 0.2	108 ± 14	19.1 ± 2.1	XD2010/00060/00 の Table 4
150 #	♀	3778 ± 326	22693 ± 3990	11.49 ± 1.67	6.76 ± 1.32	89.82 ± 11.36	13.68 ± 3.48	XD2010/00062/00 の Table 2

平均±SEM（#：SD）又は平均（個別値）、n=2～9

以上のことから、サルにベリムマブの 5～150 mg/kg を静脈内投与したときの曝露量は用量増加に伴って増加し、CL は肝血流量[Davies, 1993]よりも低かった。また、Vdss は総体液量[Davies, 1993]よりも小さかったことからベリムマブは静脈内投与したときに主に血中に存在すると考えられた。また、雌雄サルでの薬物動態に明らかな性差はないことが示された。

2.6.4.3.1.2. 皮下投与

雌雄カニクイザルにベリムマブの 10 mg/kg（06-A 処方）又は 30 mg/kg（06-C 処方）を単回皮下投与したときの薬物動態について検討した（XD2010/00065/00 及び XD2010/00066/00）。

試験成績を表 2.6.4-3 及び 2.6.5.3.2.に示した。雌雄サルに 10 及び 30 mg/kg を皮下投与したときの血清中ベリムマブ濃度は投与後 1.51～3.50 日に最高濃度に達した。雌雄の曝露量は同程度であったことから、明らかな性差はないことが示された。t1/2 は約 8～11 日、CL/F は 6.61～8.57 mL/day/kg、Vz/F は 90.0～113.1 mL/kg であり、F は 76～91%であった。

また、雌雄サルに 10 mg/kg（06-A 処方）及び 30 mg/kg（06-C 処方）を皮下投与したときの曝露量は 10 及び 30 mg/kg の間では用量増加に伴って増加すると考えられた。

表 2.6.4-3 雌雄サルに 10 mg/kg（06-A 処方）又は 30 mg/kg（06-C 処方）を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別	Cmax (μg/mL)	AUC (μg･day/mL)	tmax (日)	t1/2 (日)	CL/F (mL/day/kg)	Vz/F (mL/kg)	MRT (日)	F (%)
10 #1	♂	81.3 (87.8, 74.8)	1193 (1363, 1022)	3.01 (4.00, 2.01)	7.68 (8.38, 6.98)	8.57 (7.34, 9.79)	93.6 (88.7, 98.5)	12.5 (13.5, 11.5)	76.4
	♀	100.8 (96.6, 105.0)	1336 (1327, 1344)	1.51 (1.00, 2.01)	8.33 (7.65, 9.01)	7.49 (7.54, 7.44)	90.0 (83.2, 96.7)	13.2 (12.1, 14.2)	81.4
30 #2	♂	302.5 (261.4, 343.5)	4632 (4162, 5102)	3.50 (4.00, 3.00)	11.07 (12.02, 10.12)	6.61 (7.28, 5.94)	106.5 (126.3, 86.7)	14.1 (14.46, 13.68)	89.1
	♀	237.9	4000	3.00	10.40	7.53	113.1	15.5	91.1

平均又は個別値、n=1～2
#1：XD2010/00065/00、#2：XD2010/00066/00
Data source: XD2010/00065/00 の Table 3、XD2010/00066/00 の Appendix 7

以上のことから、雌雄サルに皮下投与したときの F は高く、薬物動態に明らかな性差はないことが示された。サルにベリムマブの 10 及び 30 mg/kg を皮下投与したときの曝露量は用量増加に伴って増加すると考えられ、CL/F は肝血流量[Davies, 1993]よりも低かった。また、Vz/F は総体液量[Davies, 1993]よりも小さかったことからベリムマブは皮下投与したときに主に血中に存在すると考えられた。

2.6.4.3.1.3. 処方間での血清中ベリムマブ濃度の比較

静脈内投与

06-A 及び 06-B 処方での血清中ベリムマブ濃度の比較を 2.6.5.3.1.に示す。雌雄サルに 10 mg/kg（06-B 及び 06-A 処方）を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータに明らかな差はみられなかった（XD2010/00063/00）。

皮下投与

06-A、06-B、06-C 及び 06-D 処方での血清中ベリムマブ濃度の比較を表 2.6.4-4 に示す。

雌雄カニクイザルにベリムマブの 10 mg/kg（06-A 処方）又は 30 mg/kg（06-C 処方）を単回皮下投与、並びに雄カニクイザルにベリムマブ（06-D 処方）の 1000 mg（244～294 mg/kg）を単回皮下投与したとき、用量で補正した Cmax 及び AUC は同程度と考えられた。また、雌雄カニクイザルにベリムマブ（06-B 及び 06-C 処方）の 25 mg/kg を 1、3 及び 5 日に皮下投与した。初回投与 48 時間後の血清中ベリムマブ濃度は処方間で同程度であった。これらのことから、06-A、06-B、06-C 及び 06-D 処方での曝露量は同程度であると考えられた。

表 2.6.4-4 雌雄サルにベリムマブ（06-A、06-B、06-C 及び 06-D 処方）を単回皮下投与したときの血清中ベリムマブ濃度の比較

処方	用量 (mg/kg)	投与 48 時間後の血清中濃度又は Cmax (μg/mL)	用量で補正した投与 48 時間後の血清中濃度又は Cmax (g/mL)	AUC (μg･day/mL)	用量で補正した AUC (g･day/mL)	Data source
06-A	10	81.3 (87.8, 74.8) [#1]	8.13	1193 (1363, 1022)	119.3	XD2010/00065/00 の Table 3
		100.8 (96.6, 105.0) [#2]	10.08	1336 (1327, 1344)	133.6	
06-C	30	302.5 (261.4, 343.5) [#1]	10.08	4632 (4162, 5102)	154.4	XD2010/00066/00 の Appendix 7
		237.9 [#2]	7.93	4000	133.3	
06-D	244 - 294 (1000 mg)	2694 ± 326 [#1]	9.38 ± 1.40	―	―	2012N155098_00 の TK 報告書の Table 6-1
06-B	25	230.9 ± 32.4 [#1, 3]	9.24	―	―	XD2010/00072/00 の Appendix4 の Table 2
		230.6 ± 2.8 [#2, 3]	9.22	―	―	
06-C		211.1 ± 18.1 [#1, 3]	8.44	―	―	
		236.5 ± 42.0 [#2, 3]	9.46	―	―	

平均±SD 又は個別値、n=1～4、－：該当なし、#1：♂、#2：♀、#3：投与 48 時間後の値（Cmax 付近と考えられる）

2.6.4.3.2. 反復投与

2.6.4.3.2.1. 静脈内投与

雌雄カニクイザルにベリムマブ（06-A 処方）の 5、15 及び 50 mg/kg を週 1 回 4 週間静脈内投与したときの薬物動態について検討した（XD2010/00068/00）。

試験成績を 2.6.5.4.1.に示した。ベリムマブを週 1 回 4 週間投与したときの曝露量は用量増加に比例して増加した。

雌雄カニクイザルにベリムマブ（06-A 処方）の 5、15 及び 50 mg/kg を隔週で最長 26 週間静脈内投与したときの薬物動態を検討した（XD2010/00069/00）。

試験成績を 2.6.5.4.1.に示した。各用量で補正したトラフ値が同程度であったことから、ベリムマブの曝露量は用量増加に比例して増加することが示された。いずれの用量でも投与 71 日目までに定常状態に達した。反復投与終了後の血清中ベリムマブは減少し、t1/2 は 9.05～15.8 日であった。また、本試験ではトラフ値しか得られていないため、サルに 50 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを用い、シミュレーションにより 50 mg/kg を隔週で 6 ヵ月間静脈内投与したときのトラフ値、最終投与後の Cmax ss、AUC 及び Cmin ss を推定した（XD2010/00067/00）。トラフ値の推定値は実測値よりも低く（1.3～1.8 分の 1）、Cmax ss、AUC 及び Cmin ss はそれぞれ 1604 µg/mL、9101 µg･day/mL 及び 445 µg/mL であった。

2.6.4.3.2.2. 皮下投与

雌雄カニクイザルにベリムマブ（06-B 処方）の 1 mg/kg を週 2 回又は 4 回 13 週間皮下投与したときの血清中ベリムマブ濃度について検討した（XD2010/00073/00）。

試験成績を 2.6.5.4.2.に示した。雄サルに週 2 回又は 4 回 13 週間皮下投与したときの曝露量は雌サルと同程度あったことから、明らかな性差はないことが示された。いずれの群でも投与 8 週目に定常状態に達した。反復投与終了後には血清中ベリムマブは減少し、t1/2 は 10.9～11.6 日であった。

2.6.4.3.3. ADA の産生

一般に、モノクローナル抗体をはじめとするバイオ医薬品を投与すると ADA が産生される場合があり、ADA によりバイオ医薬品のクリアランスが増加し、曝露量が低下することで期待する薬効が得られないことがある。そのため、カニクイザルにベリムマブを静脈内又は皮下投与した試験で、血清中の ADA 及びベリムマブ濃度について検討した。

試験成績を表 2.6.4-5 及び 2.6.5.16.1.に示した。カニクイザルにベリムマブを静脈内又は皮下投与したとき、一部の動物で ADA が検出されたものの、ADA の産生頻度は低く、投与経路、用量、投与期間及び性別に依存するものではなかった。また、ADA が検出されたサルの一部では、血清中ベリムマブ濃度が減少したことから、ADA によりベリムマブのクリアランスが増加し、曝露量が低下したと考えられた。

表 2.6.4-5　雌雄サルにベリムマブを静脈内又は皮下投与したときの ADA の産生

試験	用量 (mg/kg)	投与経路/投与方法	投与期間	匹数/群/性別	定量可能な ADA がみられた動物数	ADA により血清中ベリムマブ濃度が低下した動物数	Data source
単回	5	静脈内	単回	2♂	0	0	XD2010/00061/00 の Appendix 8.1
				2♀	0	0	
	50			2♂	2	0	
				2♀	1	1	
	30	静脈内		2♂	0	0	XD2010/00066/00 の Appendix 1
				2♀	0	0	
		皮下		2♂	0	0	
				2♀	1	1	
	10	静脈内		18♂	1	1	XD2010/00063/00 の Appendix 5
				18♀	0	0	
反復	5	静脈内/1 回/週	4 週間	5♂	0	0	XD2010/00068/00 の Appendix F の Appendix 9.1
				5♀	0	0	
	15			5♂	0	0	
				5♀	1	0	
	50			5♂	2	0	
				5♀	0	0	
反復	5	静脈内/1 回/隔週	最長 26 週間	8♂	1	1	XD2010/00069/00 の Appendix E の Appendix 9.1
				8♀	0	0	
	15			8♂	0	0	
				8♀	0	0	
	50			8♂	0	0	
				8♀	1	1	
生殖毒性試験	150	静脈内/1 回/隔週	最長妊娠 175 日	45♀	1	1	XD2010/00071/00 の Appendix G の Table 4
反復	1	皮下/2 回/週	13 週間	5♂	0	0	XD2010/00073/00 の Appendix 6 の Table 3
				5♀	0	0	
		皮下/4 回/週		5♂	1	0	
				5♀	0	0	

2.6.4.4.　分布

2.6.4.4.1.　胎盤胎児移行性

妊娠カニクイザルにベリムマブ（06-A 処方）の 5 及び 150 mg/kg を妊娠 20～22 日及び 34 日に静脈内投与し、その後妊娠 175 日（最長）まで隔週で静脈内投与したときの母動物及び出生児血清、臍帯血並びに羊水中のベリムマブ濃度を測定した（XD2010/00071/00）。

試験成績を 2.6.5.7.1.に示した。出生児血清、臍帯血及び羊水中にベリムマブが定量された。臍帯血及び羊水中濃度は母動物血清中濃度のそれぞれ 4 分の 1 及び 32～36 分の 1 であった。

以上のことから、ベリムマブは胎盤を移行することが示された。

2.6.4.5.　代謝

ベリムマブは抗体医薬品であり、生体内でペプチド断片や各アミノ酸へと代謝されることが知られていること[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]から、該当する試験は実施しなかった。

2.6.4.6. 排泄

妊娠カニクイザル（10 匹／群）にベリムマブ（06-A 処方）の 5 及び 150 mg/kg を妊娠 20～22 日及び 34 日に静脈内投与し、その後妊娠 175 日（最長）まで隔週で静脈内投与し、分娩後 7、28、91、182 及び 273 日に乳汁を採取し、乳汁中ベリムマブ濃度を測定した（XD2010/00071/00）。

試験成績を 2.6.5.7.2.に示す。150 mg/kg 投与群の 2 匹で、それぞれ分娩後 7 及び 28 日に採取した乳汁中にベリムマブが定量され（それぞれ 1.9 及び 11.7 μg/mL）、乳汁中濃度は各母動物血清中濃度のそれぞれ 0.14 及び 4.3%であった。

以上のことから、ベリムマブは乳汁中に移行することが示された。

2.6.4.7. 薬物動態学的薬物相互作用

IL-6 や TNF-α 等の炎症性サイトカインは CYP を阻害することが報告されており、これらを標的とする薬剤は、IL-6 や TNF-α 等による CYP 阻害を軽減させることにより間接的に CYP で代謝される薬物の曝露量に影響を及ぼす可能性が考えられる[Morgan, 2009]。TNF スーパーファミリーの一種である BLyS の CYP への影響は不明なため、ヒト肝細胞と BLyS（10～10000 pg/mL）を 48 時間インキュベートしたときの BLyS の CYP1A2、2C8、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量に及ぼす影響を検討した（2012N147634_00）。

BLyS はいずれの濃度でも各 CYP 分子種の mRNA 発現量に影響を及ぼさなかったことから、ベリムマブが CYP で代謝される薬剤の曝露量に影響を及ぼす可能性もないと考えられた。

2.6.4.8. その他の薬物動態試験

マウスでの薬物動態試験が 2 試験（XD2010/00064/00 及び 2012N155097_00）実施されているが、ベリムマブが薬理活性を示すカニクイザルでのベリムマブの薬物動態は上述した成績で示されていることから、2.6.4 及び 2.6.5 には成績を示していない。

2.6.4.9. 考察及び結論

カニクイザルにベリムマブを静脈内又は皮下投与したときの PK 及び TK、胎盤胎児移行性及び乳汁移行性について検討した。また、静脈内及び皮下投与の市販予定処方はそれぞれ 06-B 及び 06-D 処方であるが、非臨床試験において、静脈内投与では 06-A、06-B 及び 06-C 処方の 3 処方を、皮下投与では 06-A、06-B、06-C 及び 06-D 処方の 4 処方を使用した。

吸収

静脈内投与

雌雄サルにベリムマブの 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの曝露量に明らかな性差（2 倍超）はみられなかった。CL は 5.6～6.6 mL/day/kg と肝血流量[Davies, 1993]よりも低かった。また、Vdss は 63.0～69.5 mL/kg と総体液量[Davies, 1993]よりも小さかったことから、ベリムマブは主に血中に存在すると考えられた。t1/2 は約 7～8 日及び MRT は約 11～12 日であった。雌雄サルにベリムマブの 5～150 mg/kg を単回静脈内投与したときの曝露量は用量増加

に伴って増加した。また、雌雄サルにベリムマブの 5～50 mg/kg を週 1 回 4 週間静脈内投与又は隔週で最長 26 週間静脈内投与したときの曝露量は用量増加に比例して増加し、隔週で最長 26 週間静脈内投与したときの曝露量は投与 71 日目までに定常状態に達した。また、シミュレーションにより 50 mg/kg を隔週で 6 ヵ月間静脈内投与したときのトラフ値、最終投与後の Cmax ss、AUC 及び Cmin ss を推定した結果、トラフ値の推定値は実測値よりも低く（1.3～1.8 分の 1）、Cmax ss、AUC 及び Cmin ss はそれぞれ 1604 µg/mL、9101 µg･day/mL 及び 445 µg/mL であった。

サルに 06-A 及び 06-B 処方を単回静脈内投与したときの薬物動態は同程度であった。

皮下投与

雌雄サルに 10 及び 30 mg/kg を単回皮下投与したときの血清中ベリムマブ濃度は投与後 1.51～3.50 日に最高濃度に達した。雌雄の曝露量に明らかな性差はなかった。t1/2 は約 8～11 日、CL/F は 6.61～8.57 mL/day/kg と肝血流量[Davies, 1993]よりも低く、Vz/F は 90.0～113.1 mL/kg と総体液量[Davies, 1993]よりも小さかったことから、ベリムマブは主に血中に存在すると考えられた。皮下投与後の F は 76～91%であった。また、雌雄サルに 10 及び 30 mg/kg を皮下投与したときの曝露量は 10 及び 30 mg/kg の間では用量増加に伴って増加すると考えられた。更に、雌雄サルにベリムマブの 1 mg/kg を週 2 回又は 4 回 13 週間皮下投与したときの曝露量は投与 8 週目に定常状態に達した。

サルに 06-A、06-B、06-C 及び 06-D 処方を単回皮下投与したときの曝露量は同程度であると考えられた。

ADA の産生

サルにベリムマブを静脈内又は皮下投与したときの ADA の産生頻度は低く、投与経路、用量、投与期間及び性別に依存するものではなかった。また、ADA の検出されたサルの一部では、血清中ベリムマブ濃度が減少したことから、ADA によりベリムマブのクリアランスが増加し、曝露量が低下したと考えられた。

分布

妊娠サルにベリムマブの 5 及び 150 mg/kg を反復静脈内投与したときの出生児血清、臍帯血及び羊水中にベリムマブが定量され、臍帯血中濃度は母動物血清中濃度の 4 分の 1 であったことから、ベリムマブは胎盤を通過することが示された。

代謝

ベリムマブは抗体医薬品であり、生体内でペプチド断片や各アミノ酸へと代謝されることが知られていること[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]から、該当する試験は実施しなかった。

排泄

妊娠サルにベリムマブの 5 及び 150 mg/kg を反復静脈内投与したとき、2 匹の母動物の乳汁中にベリムマブが定量され、各母動物血清中濃度のそれぞれ 0.14 及び 4.3%であったことから、ベリムマブは乳汁中に移行することが示された。

結論

サルにベリムマブを単回静脈内又は皮下投与したときの曝露量に明らかな性差はなく、t1/2 はそれぞれ約 6～14 日及び約 8～11 日であり、CL はいずれも肝血流量よりも低く、Vdss は総体液量よりも小さかったことから、ベリムマブは主に血中に存在すると考えられた。サルにベリムマブの 5～50 mg/kg を反復静脈内投与したときの薬物動態は用量増加に比例して増加することが示された。また、反復静脈内及び皮下投与したときでは、それぞれ投与 71 日及び投与 8 週で定常状態に達すると考えられた。

サルにベリムマブを静脈内又は皮下投与したときの ADA の産生頻度は低く、投与経路、用量、投与期間及び性別に依存するものではなかった。

ベリムマブは胎盤を通過すること、及び乳汁に移行することが示された。

2.6.4.10. 図表

本文中及び 2.6.5.に記載した。

2.6.4.11. 参考文献

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10:1093-5.

Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2009;85:434-8.

薬食審査発 0323 第 1 号通知.「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について. 平成 24 年 3 月 23 日付. 2012.

2.6.5. 薬物動態試験概要表

2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Belimumab

Type of Study/Description	Species (strain)	No./ Sex/ Group	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Duration of Dosing	Testing Facility	GLP	Report Number	Location (Module)
Absorption									
Single-dose pharmacokinetic study	Monkey (cynomolgus)	2M/2F	IV	5, 50	Single	[redacted]	No	XD2010/00060/00 (PK), XD2010/00061/00 (immunogenicity)	m4.2.2.2
	Monkey (cynomolgus)	3F	IV	150	Single	[redacted]	No	XD2010/00062/00	m4.2.2.2
	Monkey (cynomolgus)	9M/9F	IV	10	Single	[redacted]	No	XD2010/00063/00	m4.2.2.2
	Monkey (cynomolgus)	2M/2F	IV, SC	10	Single	[redacted]	No	XD2010/00065/00	m4.2.2.2
	Monkey (cynomolgus)	2M/2F	IV, SC	30	Single	[redacted]	No	XD2010/00066/00	m4.2.2.2
4-Week toxicity study	Monkey (cynomolgus)	5M/5F	IV	5, 15, 50	Once per week for 4 weeks	[redacted]	No	XD2010/00068/00	m4.2.2.2
6-Month toxicity study	Monkey (cynomolgus)	8M/8F	IV	5, 15, 50	Every other week for up to 26 weeks	[redacted]	No	XD2010/00069/00	m4.2.2.2
Pre- and post-natal reproductive toxicity study	Monkey (cynomolgus)	10-13F	IV	5, 150	GD20 - 22, GD34 and every other week until Caesarian section or delivery	[redacted]	Yes	XD2010/00071/00	m4.2.2.2
7-Day local tolerance study	Monkey (cynomolgus)	3M/3F	SC	25 (Day 1, 3, 5) and 50 (Day 7)	Every other day for 7 days	[redacted]	Yes	XD2010/00072/00	m4.2.2.2
8-Week local tolerance study	Monkey (cynomolgus)	4M	SC	244-294 (1000 mg)	Day 1, 5 and 29	[redacted]	Yes	2012N155098_00	m4.2.2.2
22-Week toxicokinetic study	Monkey (cynomolgus)	5M/5F	SC	1	Twice or 4 times per week for 13 weeks	[redacted]	Yes	XD2010/00073/00	m4.2.2.2

2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Belimumab

Type of Study/Description	Species (strain)	No./ Sex/ Group	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Duration of Dosing	Testing Facility	GLP	Report Number	Location (Module)
Distribution									
Pre- and post-natal reproductive toxicity study	Monkey (cynomolgus)	10-13F	IV	5, 150	GD20 - 22, GD34 and every other week until Caesarian section or delivery	[redacted]	Yes	XD2010/00071/00	m4.2.2.3
Excretion									
Pre- and post-natal reproductive toxicity study	Monkey (cynomolgus)	10-13F	IV	5, 150	GD20 - 22, GD34 and every other week until Caesarian section or delivery	[redacted]	Yes	XD2010/00071/00	m4.2.2.5
Others									
Prediction of serum belimumab exposure in a 6-month toxicity study of belimumab administered bi-weekly by intravenous injection to cynomolgus monkeys. The PK parameters in 50 mg/kg dose group from the single dose study (Report No. XD2010/00060/00) were utilized for the simulation.								XD2010/00067/00	m4.2.2.2

[redacted] = [redacted], GD = gestation day.

2.6.5.2. 分析法及びバリデーション試験

Test Article: Belimumab

Type of Study/Description	Spieces/Sample	Key Assay Parameters Concentrations in Undiluted Matrix	Assay Report	Location - Module
ELISA for quantification of belimumab	Monkey/serum	LLOQ: 125 ng/mL Range: 125-8000 ng/mL	XD2010/00051/00	m4.2.2.1
		LLOQ: 25 ng/mL Range: 25-2000 ng/mL	XD2010/00052/00	m4.2.2.1
ELISA for quantification of belimumab with a predicted PK concentration of 1000 µg/mL or less	Monkey/serum	LLOQ: 210 ng/mL Range: 210-4582 ng/mL	XD2010/00053/00	m4.2.2.1
ELISA for quantification of belimumab in amniotic fluid and milk	Monkey/Amniotic fluid and milk	LLOQ: 12.5 ng/mL Range: 12.5-1000 ng/mL	XD2010/00054/00	m4.2.2.1
ELISA for qualification of belimumab immunogenicity	Monkey/Serum	Drug tolerance[#1]: 5.0 µg/mL LOD: 2-5 µg/mL	XD2010/00055/00	m4.2.2.1
		Drug tolerance[#1]: 1.0 µg/mL LOD: 0.125 µg/mL	XD2010/00057/00	m4.2.2.1
		Drug tolerance[#1]: 200 µg/mL LOD: 0.025 µg/mL	XD2010/00058/00	m4.2.2.1
ELISA neutralization assay for qualification of belimumab immunogenicity	Monkey/Serum	Drug tolerance[#1]: 50 ng/mL LOD: 1.25 µg/mL	XD2010/00056/00	m4.2.2.1

LLOQ = Lower limit of quantitation
LOD = Lower limit of detection
#1: Concentration of belimumab in serum above which serum belimumab interferes with assay ability to reliably detect anti-beilmumab antibodies.

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1. 静脈内投与

Test Article: Belimumab

Location in CTD:	m4.2.2.2		m4.2.2.2
Report No.:	XD2010/00060/00 (PK), XD2010/00061/00 (immunogenicity)		XD2010/00062/00 (PK)
Species:	Monkey (cynomolgus)		Monkey (cynomolgus)
No./Sex of Animals:	2M, 2F (per group)		3F
Formulation:	06-A		06-A
Method of Administration:	IV		IV
Dose (mg/kg):	5	50	150
Analyte/Assay:	Belimumab/ELISA		Belimumab/ELISA
PK Parameters	Mean ± SEM		Mean ± SD
Number evaluated	4	3[#1]	3
Cmax (µg/mL)	111 ± 1.8[#2]	1230 ± 180[#3]	3778 ± 326
AUC (µg.day/mL)	901 ± 40	8970 ± 320	22693 ± 3990
t1/2 (day)	11.2 ± 0.7	14 ± 1.8	11.49 ± 1.67
CL (mL/day/kg)	5.6 ± 0.2	5.6 ± 0.2	6.76 ± 1.32
Vi (mL/kg)	45.0 ± 0.7	42.4 ± 5.9	39.73 ± 3.33
Vdss (mL/kg)	85.0 ± 2.1	108 ± 14	89.82 ± 11.36
MRT (day)	15.4 ± 1.0	19.1 ± 2.1	13.68 ± 3.48

#1: One monkey (animal number FN11208F) was not included in the PK analysis. This animal was strongly anti-belimumab antibody positive and belimumab concentrations were significantly reduced after Day 8 and undetectable after Day 15.
#2: Mean Cmax values of male and female was 113 and 116 µg/mL respectively.
#3: Mean Cmax values of male and female was 1391 and 1006 µg/mL respectively.

2.6.5.3.1. 静脈内投与

Test Article: Belimumab

Location in CTD:	m4.2.2.2			
Report No.:	XD2010/00063/00			
Species:	Monkey (cynomolgus)			
No./Sex of Animals:	9M, 9F (per group)			
Formulation:	06-B		06-A	
Method of Administration:	IV			
Dose (mg/kg):	10			
Analyte/Assay:	Belimumab/ELISA			
PK Parameters	Mean ± SD (n = 18)		Mean ± SD (n = 17)[#1]	
Sex	M	F	M	F
Cmax (µg/mL)	289.0 ± 28.2	258.0 ± 52.9	295.5 ± 32.5	280.7 ± 49.3
AUC0-inf (µg.day/mL)	1840 ± 341	1580 ± 411	1827 ± 278	1533 ± 289
Vdss (mL/kg)	63.0 ± 4.6	69.5 ± 11.6	65.5 ± 7.0	67.8 ± 10.7
Vz (mL/kg)	62.1 ± 4.7	62.1 ± 9.4	58.2 ± 11.9	56.9 ± 13.6
CL (mL/day/kg)	5.59 ± 1.09	6.62 ± 1.38	5.62 ± 0.83	6.83 ± 1.63
t1/2 (day)	7.98 ± 1.68	6.71 ± 1.42	7.26 ± 1.47	5.96 ± 1.77
MRT (day)	11.5 ± 1.5	10.7 ± 1.5	11.7 ± 0.9	10.2 ± 2.0
PK Parameters	06-B (n = 18) (geometric mean)	06-A (n = 17)[#1] (geometric mean)	Ratio of Mean[#2] (90% confidence Interval)	P Value
Cmax (µg/mL)	269.8	284.8	94.8% (86.4%-104.0%)	0.3289
AUC0-inf (µg.day/mL)	1670	1641	101.7% (90.1%-114.8%)	0.8118
Vdss (mL/kg)	65.7	66.2	99.3% (92.2%-107.2%)	0.8803
Vz (mL/kg)	61.7	56.2	109.7% (99.4%-121.1%)	0.1310
CL (mL/day/kg)	5.97	6.13	97.3% (86.1%-109.9%)	0.7048
t1/2 (day)	7.17	6.36	112.8% (97.8%-130.0%)	0.1614
MRT (day)	11.0	10.8	102.1% (93.6%-111.2%)	0.6867

#1: One male monkey (animal number C13185) in the Formulation 06-A group was anti-belimumab antibody positive on Day 63 post dose and had altered PK. Therefore, it was excluded from the statistical analysis.
#2: The values were shown as 06-B versus 06-A.

2.6.5.3.1. 静脈内投与

Test Article: Belimumab

Location in CTD:	m4.2.2.2		m4.2.2.2	
Report No.:	XD2010/00065/00		XD2010/00066/00	
Species:	Monkey (cynomolgus)			
No./Sex of Animals:	2M, 2F (per group)			
Formulation:	06-A		06-C	
Method of Administration:	IV			
Dose (mg/kg):	10		30	
Analyte/Assay:	Belimumab/ELISA			
PK Parameters	Mean (individual value)		Mean (individual value)	
Sex	M	F	M	F
Cmax (μg/mL)[#1]	242.4 (249.6, 235.1)	326.1 (318.5, 333.7)	971.2 (1004.5, 937.8)	733.2 (741.9, 724.5)
tmax (day)[#1]	0.00347 (0.00347, 0.00347)	0.00347 (0.00347, 0.00347)	0.00347 (0.00347, 0.00347)	0.00347 (0.00347, 0.00347)
AUC0-inf (μg.day/mL)	1561 (1591, 1531)	1641 (1592, 1689)	5195 (4928, 5462)	4418 (4516, 4319)
CL (mL/day/kg)	6.41 (6.29, 6.53)	6.10 (6.28, 5.92)	5.84 (6.12, 5.56)	6.87 (6.72, 7.01)
Vdss (mL/kg)	68.8 (72.7, 64.8)	71.3 (77.7, 64.8)	69.1 (64.3, 73.8)	76.8 (75.6, 77.9)
Vz (mL/kg)	68.6 (71.6, 65.6)	71.5 (81.3, 61.7)	74.0 (60.6, 87.3)	80.4 (90.0, 70.8)
t1/2(day)	7.43 (7.90, 6.96)	8.10 (8.97, 7.22)	8.87 (6.86, 10.88)	8.15 (9.28, 7.01)
MRT (day)	10.8 (11.6, 9.93)	11.7 (12.4, 10.9)	11.9 (10.49, 13.27)	11.2 (11.24, 11.12)

#1: Cmax and tmax for IV dosing were the values at the 1st sampling point.

2.6.5.3.2. 皮下投与

Test Article: Belimumab

Location in CTD:	m4.2.2.2		m4.2.2.2	
Report No.:	XD2010/00065/00		XD2010/00066/00	
Species:	Monkey (cynomolgus)			
No./Sex of Animals:	2M, 2F (per group)			
Formulation:	06-A		06-C	
Method of Administration:	SC			
Dose (mg/kg):	10		30	
Analyte/Assay:	Belimumab/ELISA			
PK Parameters	Mean (individual value)		Mean (individual value)	
Sex	M	F	M	F[#1]
Cmax (µg/mL)	81.3 (87.8, 74.8)	100.8 (96.6, 105.0)	302.5 (261.4, 343.5)	237.9
tmax (day)	3.01 (4.00, 2.01)	1.51 (1.00, 2.01)	3.50 (4.00, 3.00)	3.00
AUC0-inf (µg.day/mL)	1193 (1363, 1022)	1336 (1327, 1344)	4632 (4162, 5102)	4000
CL/F (mL/day/kg)	8.57 (7.34, 9.79)	7.49 (7.54, 7.44)	6.61 (7.28, 5.94)	7.53
Vz/F (mL/kg)	93.6 (88.7, 98.5)	90.0 (83.2, 96.7)	106.5 (126.3, 86.7)	113.1
t1/2 (day)	7.68 (8.38, 6.98)	8.33 (7.65, 9.01)	11.07 (12.02, 10.12)	10.40
MRT (day)	12.5 (13.5, 11.5)	13.2 (12.1, 14.2)	14.1 (14.46, 13.68)	15.5
F (%)	76.4	81.4	89.1	91.1

#1: Female monkey #C09330 had a positive anti-belimumab antibody response on Day 63 post dose, with apparently altered PK. Therefore, it was excluded from the descriptive statistic calculations.

2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1. 静脈内投与

Test Article: Belimumab

Location in CTD:	m4.2.2.2		
Report No.:	XD2010/00068/00, Appendix E		
Species:	Monkey (cynomolgus)		
No./ Sex of Animals:	5M, 5F (per group)		
Formulation:	06-A		
Method of Administration:	IV		
Dose (mg/kg):	5	15	50
Dosing Regimen:	Once per week for 4 weeks		
Analyte/Assay:	Belimumab/ELISA		
PK Parameters	Mean ± SEM	Mean ± SEM	Mean ± SEM
Number evaluated	4[#1]	4[#1]	4[#1]
Cmax (µg/mL)	153 ± 9.0[#2]	472 ± 21.8[#3]	1713 ± 142[#4]
AUC (µg.day/mL)	2868 ± 259	9459 ± 1000	37145 ± 3617
t1/2 (day)	13.5 ± 0.9	14.0 ± 1.6	14.6 ± 1.1

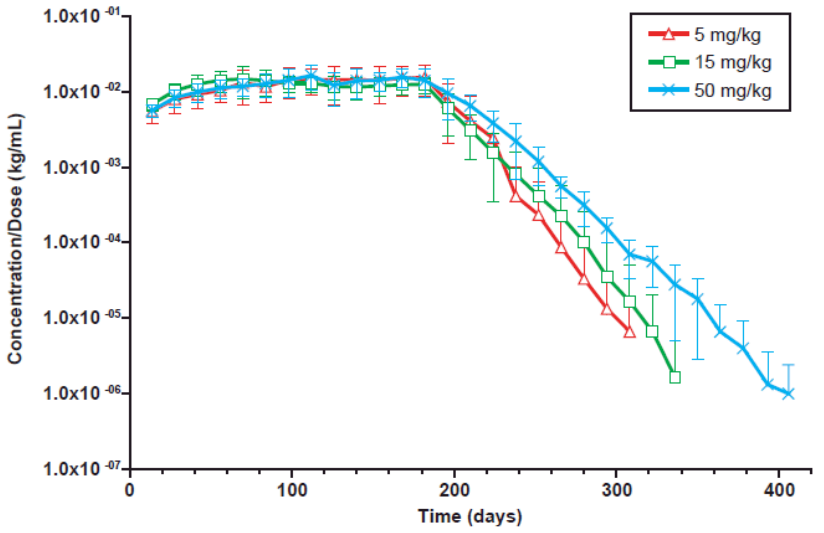
#1: Pharmacokinetic parameters were calculated for individual animals in the recovery group (2M, 2F) following 4 weekly intravenous doses.
#2: Mean Cmax values of male and female were 113 and 109 µg/mL respectively.
#3: Mean Cmax values of male and female were 326 and 406 µg/mL respectively.
#4: Mean Cmax values of male and female were 1321 and 1045 µg/mL respectively.

2.6.5.4.1. 静脈内投与

Test Article: Belimumab

Location in CTD:	m4.2.2.2
Report No.:	XD2010/00069/00, Appendix D
Species:	Monkey (cynomolgus)
No./ Sex of Animals:	8M, 8F (per group)
Formulation:	06-A
Method of Administration:	IV
Dose (mg/kg):	5, 15, 50
Dosing Regimen:	Every other week for up to 26 weeks
Analyte/Assay:	Belimumab/ELISA
PK Parameter	

Time point (day)	Trough concentration of belimumab (μg/mL)					
	5 mg/kg		15 mg/kg		50 mg/kg	
	M[#1]	F	M	F	M	F[#2]
predose	0	0	0	0	0	0
14	33 ± 8	23 ± 6	107 ± 22	97 ± 16	281 ± 44	282 ± 65
28	44 ± 16	36 ± 12	161 ± 30	147 ± 44	431 ± 118	404 ± 101
42	54 ± 16	39 ± 14	195 ± 66	181 ± 50	488 ± 140	501 ± 130
56	53 ± 20	50 ± 11	219 ± 68	205 ± 71	573 ± 146	539 ± 164
70	67 ± 20	64 ± 40	249 ± 136	194 ± 48	578 ± 181	598 ± 136
84	72 ± 22	46 ± 14	234 ± 90	185 ± 59	587 ± 163	688 ± 259
98	82 ± 39	63 ± 25	193 ± 36	194 ± 62	681 ± 367	737 ± 205
112	96 ± 21	53 ± 14	195 ± 47	193 ± 54	831 ± 396	798 ± 110
126	100 ± 37	48 ± 15	177 ± 65	175 ± 63	543 ± 386	687 ± 83
140	97 ± 30	51 ± 13	173 ± 54	170 ± 66	640 ± 371	759 ± 209
154	95 ± 42	51 ± 14	182 ± 39	175 ± 63	653 ± 252	769 ± 82
168	99 ± 32	55 ± 12	182 ± 39	185 ± 63	796 ± 253	748 ± 163
182	100 ± 39	58 ± 15	184 ± 41	189 ± 53	674 ± 299	734 ± 302
t1/2 (day)	9.05 ± 2.05[#1]		11.1 ± 2.31		15.8 ± 1.17[#2]	



Dose-normalized serum concentration (Mean ± SD) of belimumab in cynomolgus monkeys following repeated IV injection of 5, 15 or 50 mg/kg.

Mean ± SD (n = 3~8)
Note: Steady-state appeared to have been reached by Day 71.
#1: One monkey (FN19058M) was not included in the PK analysis due to a positive immunogenicity response and altered TK.
#2: One monkey (FN19086F) was not included in the PK analysis due to a positive immunogenicity response and altered TK.

2.6.5.4.1. 静脈内投与

シミュレーション

Test Article: Belimumab

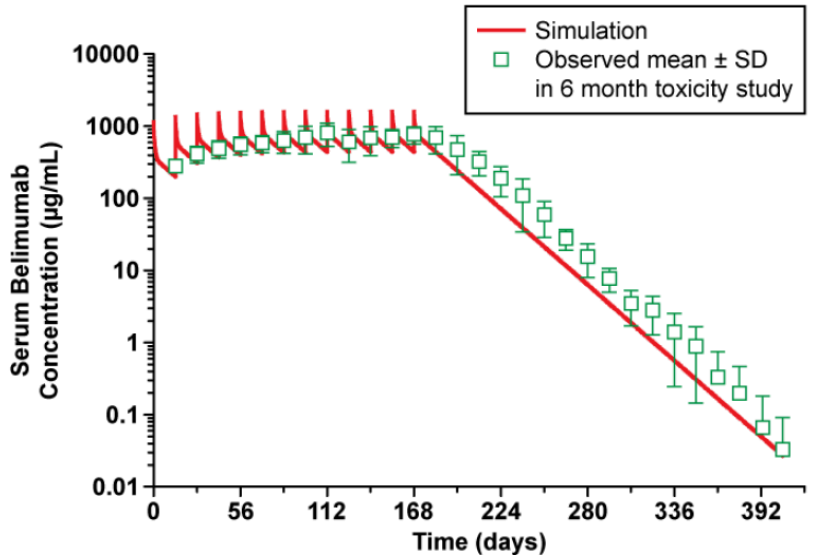
Location in CTD:	m4.2.2.2
Report No.:	XD2010/00067/00
Prediction of serum belimumab exposure in a 6-month toxicity study of belimumab administered bi-weekly by intravenous injection to cynomolgus monkeys	
The PK parameters for 50 mg/kg group from the single dose study (Report No. XD2010/00060/00) were utilized for the simulation.	

Simulated and observed mean serum belimumab trough concentrations

Time (days)	Observed mean (range) (µg/mL)	Simulated (µg/mL)	Difference (fold) in observed relative to simulated
14	282 (174 - 366)	203	1.4
28	418 (179 - 543)	313	1.3
42	494 (291 - 675)	373	1.3
56	557 (328 - 815)	406	1.4
70	587 (380 - 823)	424	1.4
84	634 (354 - 1070)	434	1.5
98	706 (208 - 1223)	439	1.6
112	816 (363 - 1299)	442	1.8
126	607 (241 - 1211)	444	1.4
140	693 (361 - 1290)	444	1.6
154	704 (423 - 1079)	445	1.6
168	775 (517 - 1173)	445	1.7
182	701 (317 - 1114)	445	1.6

Simulated serum belimumab exposures

Cmax, ss (µg/mL)	1604
AUC (µg.day/mL)	9101
Cmin, ss (µg/mL)	445



Simulated serum belimumab concentration–time profile and observed serum belimumab concentrations following IV administration of belimumab at 50 mg/kg every other week in the 6-month toxicity study

2.6.5.4.2. 皮下投与

Test Article: Belimumab

Location in CTD:			m4.2.2.2	
Report No.:			XD2010/00073/00 (in life), Appendix 5 (TK)	
Species:			Monkey (cynomolgus)	
No./Sex of Animals:			5M, 5F (per group)	
Formulation:			06-B	
Method of Administration:			SC	
Dose (mg/kg):			1	
Dosing regimen:			Twice per week for 13 weeks	4 Times per week for 13 weeks
Analyte/Assay:			Belimumab/ELISA	
PK Parameters				
Week	Parameters	Sex	Twice per week	4 Times per week
1	Cmax (μg/mL)	M	22.2 ± 1.4	36.0 ± 4.8
		F	19.9 ± 3.6	35.6 ± 3.4
		All	21.0 ± 2.9	35.8 ± 3.9
	AUC0-7d (μg.day/mL)	M	101.1 ± 11.9	124.0 ± 15.2
		F	92.2 ± 14.3	129.3 ± 10.9
		All	96.7 ± 13.3	126.7 ± 12.8
	C7d (μg/mL)[#1]	M	19.1 ± 1.4	36.0 ± 4.8
		F	18.2 ± 4.2	35.6 ± 3.4
		All	18.7 ± 3.0	35.8 ± 3.9
3	Cpredose (μg/mL)	M	30.9 ± 5.2	57.7 ± 8.7
		F	29.9 ± 8.1	59.7 ± 5.3
		All	30.4 ± 6.4	58.7 ± 6.9
4		M	42.7 ± 6.3	79.6 ± 10.4
		F	41.0 ± 9.7	75.4 ± 3.9
		All	41.9 ± 7.8	77.5 ± 7.8
5		M	49.0 ± 4.8	87.1 ± 19.5
		F	45.2 ± 8.2	82.3 ± 12.9
		All	47.1 ± 6.6	84.7± 15.8
7		M	55.8 ± 4.4	104.0 ± 25.4
		F	52.8 ± 10.3	97.5 ± 7.5
		All	54.3 ± 7.7	100.7 ± 18.0

Mean ± SD

（続く）

2.6.5.4.2. 皮下投与（続き）

Test Article: Belimumab

PK Parameters				
Week	Parameters	Sex	Twice per week	4 Times per week
9		M	62.6 ± 4.5	109.5 ± 21.0
		F	56.3 ± 10.3	108.7 ± 9.9
		All	59.5 ± 8.2	109.1 ± 15.5
11		M	57.2 ± 5.3	107.4 ± 29.0[#3]
		F	57.2 ± 11.3	104.8 ± 5.5
		All	57.2 ± 8.4	106.1 ± 19.7
13		M	57.8 ± 1.4	108.8 ± 36.9
		F	63.8 ±15.5	109.7 ± 10.7
		All	60.8 ± 10.9	109.2 ± 25.7
13	Cmax (µg/mL)	M	71.8 ± 12.6	126.5 ± 30.8
		F	73.3 ± 9.3	121.8 ± 12.8
		All	72.6 ± 10.4	124.1 ± 22.4
	AUC0-7d (µg.day/mL)	M	442.6 ± 53.9	795.7 ± 218.0
		F	445.6 ± 73.7	764.6 ± 83.6
		All	444.1 ± 60.9	780.2 ± 156.5
	C7d (µg/mL)[#2]	M	68.4 ± 10.3	101.0 ± 36.6
		F	66.1 ± 7.2	108.6 ± 22.1
		All	67.3 ± 8.5	104.8 ± 28.8
	t1/2 (day)	M	12.2 ± 2.7	10.9 ± 2.8
		F	11.0 ± 3.5	10.9 ± 3.2
		All	11.6 ± 3.0	10.9 ± 2.8

Mean ± SD

Note: Steady-state appeared to have been reached by Week 8.

#1: Serum drug concentration from sample collected prior to Week 2 dosing.

#2: Serum drug concentration from sample collected on Day 7 of Week 13.

#3: One male monkey (#I04968) was positive for anti-belimumab antibodies only at Day 71 predose and had no apparently altered TK. Therefore serum concentration at Day 71 predose for this animal was included in descriptive statistical analysis.

2.6.5.4.2. 皮下投与

Test Article: Belimumab

Location in CTD:			m4.2.2.2	
Report No.:			XD2010/00072/00 (in-life), Appendix 4 (TK)	
Species:			Monkey (cynomolgus)	
No./Sex of Animals:			3M, 3F (per group)	
Formulation:			06-B or 06-C	
Method of Administration:			SC	
Dosing Regimen:			25 mg/kg on Day 1, 3, 5 and 50 mg/kg on Day 7	
Analyte/Assay:			Belimumab/ELISA	
PK Parameters			Observed Concentration (µg/mL)	
Study Day	Collection Time	Sex	06-B	06-C
1	predose	M	0	0
		F	0	0
		All	0	0
3		M	230.9 ± 32.4	211.1 ± 18.1
		F	230.6 ± 2.8	236.5 ± 42.0
		All	230.8 ± 20.5	223.8 ± 32.1
8	prior to necropsy	M	837.7 ± 142.2	800.0 ± 170.1
		F	965.9 ± 52.7	788.7 ± 114.6
		All	919.8 ± 108.4	794.4 ± 129.9

Mean ± SD

2.6.5.4.2. 皮下投与

Test Article: Belimumab

Location in CTD:		m4.2.2.2			
Report No.:		2012N155098_00			
Species:		Monkey (cynomolgus)			
No./Sex of Animals:		4M (per group)			
Formulation:		06-D			
Method of Administration:		SC			
Dose:		1000 mg (244 - 294 mg/kg)			
Dosing Regimen:		Day 1, 15 and 29			
Analyte/Assay:		Belimumab/electrochemiluminescence (ECL)			
PK parameters		Cmax (µg/mL)	Cmin (µg/mL)	Cmax/Dose (kg/mL)	Cmin/Dose (kg/mL)
1st Dose (Day 1)	Mean ± SD	2694 ± 326	1236 ± 379	9.38 ± 1.40	4.32 ± 1.40
	95%CI	(2174, 3213)	(633, 1840)	(7.16, 11.60)	(2.09, 6.54)
2nd Dose (Day 15)	Mean ± SD	3965 ± 732	2332 ± 215	14.40 ±2.81	8.47 ± 1.05
	95%CI	(2800, 5130)	(1990, 2674)	(9.93, 18.87)	(6.80, 10.14)
3rd Dose (Day 29)	Mean ± SD	4282 ± 767	905 ± 303	16.63 ± 2.49	3.54 ± 1.23
	95%CI	(3062, 5502)	(423, 1387)	(12.66, 20.59)	(1.59, 5.49)

2.6.5.5. 薬物動態試験：分布

実施せず

2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合

実施せず

2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1. 胎盤胎児移行性

Test Article: Belimumab

Location in CTD:	m4.2.2.3			
Report No.:	XD2010/00071/00 (in-life), Appendix H (TK)			
Species:	Pregnant Monkey (cynomolgus)			
No. of Animals:	12-13F		10-11F	
Formulation:	06-A			
Method of Administration:	IV			
Dose (mg/kg):	5		150	
Dosing Regimen:	GD20 - 22, GD34 and every other week until Caesarian section on GD 150 or delivery (up to GD175)			
Analyte/Assay:	Belimumab/ELISA			
PK parameters	Mean ± SD belimumab exposure- Maternal and Umbilical cord serum on GD150			
Cmaternal serum (µg/mL)	57.0 ± 31.1		1854.8 ± 683.1[#1]	
Cumbilical cord serum (µg/mL)	35.7 ± 36.7		582.4 ± 381.7	
Cmaternal serum/Cumbilical cord serum Ratio	4.10 ± 3.35		4.15 ± 1.74	
PK parameters	Mean ± SD belimumab exposure- Maternal serum and Amniotic Fluid on GD150			
Cmaternal serum (µg/mL)	57.0 ± 27.0		1874.7 ± 727.5[#1]	
Camniotic fluid (µg/mL)	2.93 ± 3.32		52.2 ± 14.6	
Cmaternal serum/Camniotic fluid Ratio	31.5 ± 22.6		36.0 ± 11.6	
PK parameters	Mean ± SD belimumab exposure- Maternal monkey during postpartum period and infant monkeys			
Concentration (µg/mL)	Mother	Infant	Mother	Infant
PPD7	12.88 ± 11.86	21.63 ± 26.36	972.0 ± 302.6	370.5 ± 232.6
PPD28	10.47 ± 9.09	6.74 ± 7.23	247.1 ± 125.5	129.8 ± 83.7
PPD91	0.157 ± 0.396	0.026 ± 0.042	6.55 ± 5.14	5.00 ± 3.14
PPD182	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.018 ± 0.034	0.022 ± 0.039
PPD273	0.017 ± 0.052	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
PPD365	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000

Mother (n = 7-11), Infant (n = 6-8)
GD = gestation day, PPD = postpartum day
#1: Female No. 1392 was positive for anti-belimumab antibodies starting on GD132 and had an altered TK. Therefore, the serum concentrations for this animal were excluded from the descriptive statistics.

2.6.5.7.2. 乳汁移行

Test Article: Belimumab

Location in CTD:			m4.2.2.5		
Report No.:			XD2010/00071/00 (in-life), Appendix H (TK)		
Species:			Pregnant Monkey (cynomolgus)		
No. of Animals:			20F		
Formulation:			06-A		
Method of Administration:			IV		
Dose (mg/kg):			5 or 150		
Dosing Regimen:			GD20 - 22, GD34 and every other week until Caesarian section on GD 150 or delivery (up to GD175)		
Analyte/Assay:			Belimumab/ELISA		
PK Parameters			Concentrtion of belimumab		
Animal ID	Dose (mg/kg)	Day (PPD)	Maternal serum (µg/mL)	Milk (µg/mL)	Milk/Maternal serum ratio (%)
23243	150	7	1349.555	1.879	0.14
		91	9.088	BLOQ	NA
		182	0.086	BLOQ	NA
23249		28	273.638	11.697	4.3

PPD = postpartum day
BLOQ = Below limit of quantification (LLOQ = 12.5 ng/mL)
NA = Not applicable.

2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験

実施せず

2.6.5.9. 薬物動態試験：In vivo における代謝

実施せず

2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitro における代謝

実施せず

2.6.5.11. 推定代謝経路

実施せず

2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

実施せず

2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄

実施せず

2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄

実施せず

2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

In vitro で BLyS の CYP 分子種の mRNA 発現量に及ぼす影響を検討した（2012N147634_00）が、BLyS の影響はみられなかったため、その後のベリムマブによる検討は実施しなかった。そのため 2.6.5 には成績を示していない。

2.6.5.16. 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.1. 雌雄サルにベリムマブを静脈内又は皮下投与したときの ADA の産生

Study	Dose (mg/kg)	Method of Administration	Dosing period	No./Sex/Group	No. of Animals with detectable anti-belimumab antibodies	No. of Animals with detectable anti-belimumab antibodies and altered PK	Report No.
Single	5	IV	Single	2M	0	0	XD2010/00061/00
				2F	0	0	
	50			2M	2	0	
				2F	1	1	
	30	IV		2M	0	0	XD2010/00066/00
				2F	0	0	
		SC		2M	0	0	
				2F	1	1	
	10	IV		18M	1	1	XD2010/00063/00
				18F	0	0	
Repeat	5	IV Once per week	4 week	5M	0	0	XD2010/00068/00
				5F	0	0	
	15			5M	0	0	
				5F	1	0	
	50			5M	2	0	
				5F	0	0	
Repeat	5	IV Every other week	up to 26 week	8M	1	1	XD2010/00069/00
				8F	0	0	
	15			8M	0	0	
				8F	0	0	
	50			8M	0	0	
				8F	1	1	
Reproductive toxicology	150	IV Every other week	up to GD150 or delivery (up to GD175)	45F	1	1	XD2010/00071/00
Repeat	1	SC Twice per week	13 week	5M	0	0	XD2010/00073/00
				5F	0	0	
		SC 4 Times per week		5M	1	0	
				5F	0	0	

GD: gestation day

2.6.5.16.2. その他

マウスでの薬物動態試験が 2 試験（XD2010/00064/00 及び 2012N155097_00）実施されているが、ベリムマブが薬理活性を示すカニクイザルでのベリムマブの薬物動態は上述した成績で示されていることから、2.6.4 及び 2.6.5 には成績を示していない。