

2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

1	まとめ	6
2	分析法	8
2.1	アベルマブの定量法	8
2.2	抗アベルマブ抗体の測定法	8
3	吸収	9
3.1	げっ歯類における吸収	9
3.1.1	CD-1 マウスにおける単回投与 PK 試験 (B-009 試験)	9
3.1.2	C57BL/6 マウスにおける単回投与 PK/PD 試験 (IONC030820 RT 試験)	10
3.1.3	CD-1 マウスにおける反復投与 TK 試験 (RF2740 試験)	11
3.1.4	Wistar Han ラットにおける反復投与 TK 試験 (RF3310 試験)	13
3.2	非げっ歯類における吸収	13
3.2.1	カニクイザルにおける単回投与 PK 試験 (RF2120 試験)	13
3.2.2	カニクイザルにおける反復投与 TK 試験 (RF2710 試験及び RF4990 試験)	15
3.3	免疫原性	18
3.3.1	げっ歯類における免疫原性	18
3.3.2	非げっ歯類における免疫原性	19
4	分布	21
5	代謝	21
6	排泄	21
7	薬物動態学的薬物相互作用	21
8	その他の薬物動態試験	22
8.1	非担癌マウスにおける標的占有率モデル	22
8.2	カニクイザルからヒトへの薬物動態の予測	22
9	考察及び結論	23
10	図表	24
11	参考文献	25

表目次

表 2.6.4 - 1	薬物動態試験の概要.....	6
表 2.6.4 - 2	CD-1 マウスにおける静脈内投与後の MSB0010294 の PK パラメータ (B-■-009)	10
表 2.6.4 - 3	C57BL/6 雌マウスにおける静脈内投与後の PK パラメータ (IONC030820■RT). 11	
表 2.6.4 - 4	CD-1 マウスにおける静脈内投与後の主な PK パラメータ (第 1 週、RF2740).....	12
表 2.6.4 - 5	CD-1 マウスにおける静脈内投与後の主な PK パラメータ (第 4 週、RF2740).....	13
表 2.6.4 - 6	カニクイザルにおける静脈内投与後の MSB0010682 の PK パラメータ (RF2120)	14
表 2.6.4 - 7	線形クリアランスと標的を介した飽和性クリアランスを仮定した 2-コンパートメントモデルを用いてカニクイザルにおいて推定された MSB0010682 の PK パラメータ (RF2120).....	15
表 2.6.4 - 8	カニクイザルにおける静脈内投与後の主な TK パラメータ (RF2710).....	16
表 2.6.4 - 9	カニクイザルにおける静脈内投与後の主な TK パラメータ (RF4990).....	18
表 2.6.4 - 10	CD-1 マウスにおける免疫原性の発現率 (RF2740).....	19
表 2.6.4 - 11	カニクイザルにおける免疫原性の発現率 (RF2710).....	20
表 2.6.4 - 12	カニクイザル 0701039M における静脈内投与後の主な PK パラメータ (RF2710).....	20
表 2.6.4 - 13	カニクイザルにおける PK 及び TK パラメータ (第 1 週).....	22

図目次

図 2.6.4 - 1	CD-1 マウスにおける静脈内投与後の MSB0010294 血漿中濃度推移 (B-■-009).10
図 2.6.4 - 2	C57BL/6 雌マウスにおける静脈内投与後の血漿中濃度推移 (IONC030820 ■RT) 11
図 2.6.4 - 3	CD-1 マウスにおける静脈内投与後の血漿中濃度推移 (RF2740)..... 12
図 2.6.4 - 4	カニクイザルにおける静脈内投与後の MSB0010682 血清中濃度推移 (RF2120).14
図 2.6.4 - 5	カニクイザルにおける静脈内投与後の平均血清中濃度推移 (RF2710)..... 16
図 2.6.4 - 6	カニクイザルにおける静脈内投与後の平均血清中濃度推移 (RF4990)..... 17

略語一覧

ADA	Anti-Drug Antibodies	抗薬物抗体
Alpha_ $t_{1/2}$, $t_{1/2\alpha}$	Distribution half-life	分布相半減期
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC ₁₆₈	Area under the concentration-time curve from 0 to 168 hours	投与後 0 時間から 168 時間までの濃度時間曲線下面積
AUC ₁₆₈ (norm)	AUC ₁₆₈ divided by dose	投与量で補正した AUC ₁₆₈
AUC ₁₆₈ ratio	AUC ₁₆₈ (dose) / AUC ₁₆₈ (reference dose)	AUC ₁₆₈ (投与量) / AUC ₁₆₈ (基準となる投与量)
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve till the last observation	投与後 0 時間から最終定量時間までの濃度時間曲線下面積
Beta_ $t_{1/2}$, $t_{1/2\beta}$	Terminal half-life	消失相半減期
C ₀	Concentration at time 0	静脈内投与直後の濃度 (投与 0 時間)
CL	Total systemic clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
C _{trough}	Concentration prior to next dose administration	トラフ濃度
C _z	Last observed concentration	最終定量時間の濃度
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
ECLA	Electrochemiluminescence assay	電気化学発光法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
F, f	Female(s)	雌
Fc	Fragment crystalline	Fc (Fc 領域)
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品ハーモナイゼーション国際会議
IgG	Immunoglobulin class G	免疫グロブリン G
IV, iv, i.v.	Intravenous	静脈内 (投与)
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
M, m	Male(s)	雄
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NC	Not calculable	計算不可

PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PD-1	Programmed death receptor 1	プログラム細胞死 1
PD-L1	Programmed death ligand 1	プログラム細胞死リガンド 1
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
RA _{AUC}	Accumulation ratio of the area under the curve	AUC の蓄積比
sd, s.d.	Standard deviation	標準偏差
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	Terminal half life	半減期
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
TO	Target occupancy	標的占有率
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V _z	Volume of distribution at terminal phase	消失相における分布容積

1 まとめ

アベルマブ（開発コード：MSB0010718C）及びその類縁体の薬物動態（PK）を、薬理試験の評価動物であるマウス及び毒性試験の評価動物であるカニクイザルで評価した。アベルマブはマウス、サル及びヒトのプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）に対して同程度の結合親和性を示すことから、これらの動物種では同様の標的介在性クリアランスが関与する可能性が高い。

マウスとカニクイザルでは、詳細な PK プロファイルを評価した。マウス、ラット及びカニクイザルにおけるアベルマブの反復投与毒性試験では、トキシコキネティクス（TK）データも取得した（表 2.6.4 - 1）。MSB0010294 及び MSB0010682 はアベルマブの類縁体である（モジュール 2.6.2.1 及びモジュール 3.2.S.1.2 参照）。

マウスでは抗ヒト抗体反応があり反復投与を評価することができないため、PK 試験の主要な評価動物種をカニクイザルとして、マウスを副次的な動物種とした。ヒトにおける用量選択の裏付けに用いた主要な試験は、マウス（B-009; IONC030820-RT 参照）及びカニクイザル（RF2120 参照）における PK 試験、並びにマウス（RF2740 参照）及びカニクイザル（RF2710; RF4990 参照）における TK 試験である。標的占有率に対する曝露量の影響のモデルには、マウスにおける薬物動態/薬力学（PK/PD）試験を用いた（IV153-P0 参照）。

表 2.6.4 - 1 薬物動態試験の概要

試験番号	試験デザイン	バッチ番号	数、性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	GLP 適用
薬物動態試験						
B-009 (参考)	CD-1 マウスにおける 単回投与 PK 試験 (MSB0010294 を投与)	A08-274-1 (F02), MSB0010294*	3 /群	単回 i.v. 投与	0.4; 4; 20	非 GLP
IONC030820-RT	(薬理試験) C57BL/6 マウスにおける単回 投与 PK/PD 試験	A10-329-12	20F/群	単回 i.v. 投与	1.25; 2.5; 5; 10; 20	非 GLP
RF2120 (参考)	カニクイザルにおけ る単回投与 PK/PD 試 験 (MSB0010682 を投 与)	A10-134-4, MSB0010682*	3 M/群	単回 i.v. 投与	0.8; 4; 20	非 GLP
トキシコキネティクス試験						
RF2740	CD-1 マウスにおける 反復投与毒性試験 (4 週間)	A10-260-13	TK: 6M + 6F/群 ADA: 6M+6F/群	週 1 回 i.v. 急速 投与	0; 20; 40; 140	非 GLP (TK パート)
RF3310 (参考)	Wistar Han ラットに おける反復投与毒性 試験 (4 週間)	A10-329-12	TK: 6M + 6F/群 ADA: 6M+6F/群	週 1 回 i.v. 急速 投与	0; 20; 40; 140	非 GLP
RF2710	カニクイザルにおけ る反復投与毒性試験	A10-329-12	2M + 2F/群	週 1 回 i.v. 投与 (90)	0; 20; 60; 140	GLP ^a

	(4週間)			分)		
RF4990	カニクイザルにおける反復投与毒性試験 (13週間、回復期間8週)	S148/211017/P 1/DS S148/L1 及び S148/211017/P 1/DS S148/L4	3M + 3F/群 (20及び60 mg/kg) 5M + 5F/群 (0及び140 mg/kg)	週1回 i.v.投与 (90 分)	0; 20; 60; 140	GLP ^b

ADA: 抗薬物抗体; F: 雌; GLP: 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準; iv: 静脈内; M: 雄; PD: 薬力学; PK: 薬物動態; TK: トキシコキネティクス

a: 安全性薬理学的評価、multi analyte profiling、血液免疫表現型検査、トキシコキネティクスおよび免疫原性検査はGLP非適用下で実施したが、データの信頼性を担保するための社内手順に従って実施した。

b: 血液免疫表現型検査はGLP非適用下で実施したが、データの信頼性を担保するための社内手順に従って実施した。

* アベルマブの類縁体を用いた。

主な結果

- カニクイザルにおいて 20 mg/kg までの用量では非線形性の PK が認められ、用量が高いほどクリアランスが低く、薬物濃度の低下に伴ってクリアランスが高くなった。これらのプロファイルは、一次関数的な異化クリアランスと標的を介した飽和性クリアランスの混在を示唆する。
- カニクイザルの毒性試験において 20~140 mg/kg の用量範囲では、ほぼ線形の PK 及び TK が認められた。この範囲の用量では同程度の半減期 ($t_{1/2}$) が認められ、静脈内投与と直後の濃度 (C_0) と濃度時間曲線下面積 (AUC) は用量にほぼ比例していた。これらのデータは標的介在性クリアランスが飽和していることを示す。
- カニクイザルの単回投与 PK 試験では、0.8 及び 20 mg/kg の用量で 9 匹中 9 匹の動物に免疫原性が認められた。一方、カニクイザルの 4 週及び 13 週反復投与毒性試験において、20~140 mg/kg の用量で抗薬物抗体 (Anti-Drug Antibodies, ADA) が陽性となったのは、それぞれ 12 匹中 3 匹及び 22 匹中 0 匹であった。ただし、高い用量での週 1 回投与では高濃度のアベルマブが循環血液中の ADA の検出を妨げる可能性もあるため、陽性反応がなくても免疫原性がないとは限らない。
- 低用量での動物における ADA の出現は、アベルマブ濃度を低下させる。これはおそらく、ADA によるクリアランスの増大、ADA によるアベルマブ検出の妨害、又は標的介在性クリアランスが飽和する濃度より低下するためと考えられる。
- 標的占有率 (Target occupancy, TO) モデルは、58.8 µg/mL のアベルマブ濃度で 95% の TO に達することを示し、アベルマブ 7 mg/kg を 2 週毎に投与した 70% の患者で 95% の TO が達成されると予測された。
- ヒトでのクリアランスとトラフ濃度 (C_{trough}) の予測値は、実際に得られた数値のほぼ 2 倍以内であった。

2 分析法

2.1 アベルマブの定量法

添付資料番号： 4.2.2.1.1

B-009, IONC030820 RT, RF2120, RF2710, RF2740 及び RF3310 の各試験では、定量に適切であると評価された定量法を使用した。ただし、重要な毒性試験 RF4990 には、バリデートされた定量法を適用した。

B-009 試験では、ヤギの抗ヒト抗体（重鎖と軽鎖）をコーティングした ELISA プレートを用いて、MSB0010294 をマウス血漿から捕捉した。続いて測定対象分子のヒト Fc (Fragment crystalline) 部分に結合する horseradish peroxidase conjugated goat F(ab')₂ フラグメント試薬を定量に用いた。この測定法の定量下限(lower limit of quantitation, LLOQ)は、マウス血漿で 7.8 ng/mL であった。

RF2740 及び RF3310 試験では、マウス及びラット血漿中アベルマブ濃度を捕捉試薬の biotinylated recombinant human PD L1 Fc (huB7 H1/Fc)と検出試薬の Sulfo-TAG-labeled huB7 H1/Fc を用いた electrochemiluminescence assay (ECLA)法で測定した。LLOQ は血漿中で 41.0 ng/mL であった。

RF2120 及び RF2710 試験では、各々カニクイサル血清中 MSB0010682 及びアベルマブ濃度を捕捉試薬の huB7 H1/Fc と検出試薬の Sulfo-TAG-labeled huB7 H1/Fc を用いた ECLA 法で測定した。LLOQ は血清中で 41.0 ng/mL であった。

RF4990 試験では、カニクイサル血清中アベルマブ濃度を捕捉試薬の biotinylated recombinant human PD L1 Fc と検出試薬の Alexa Fluor-647 huB7-H1/Fc を用いて、バリデートされた Gyrolab sandwich assay 法で測定した (RF5080、モジュール 2.6.5 表 2 参照)。LLOQ は血清中で 900 ng/mL であり、保存安定性は-80°C で 12 ヶ月まで確認された (モジュール 2.6.5 表 2 参照)。

2.2 抗アベルマブ抗体の測定法

添付資料番号： 4.2.2.1.2

B-009, RF2740, RF3310, RF2120 及び RF2710 の各試験では、マウス及びラットの血漿中並びにサルの血清中抗薬物抗体の検出に適切であると評価された表面プラズモン共鳴 (Surface plasmon resonance, SPR) 法を使用した。アミンカップリング反応を用いて CM5 センサーチップ表面に被験物質を固定し、続いて未知の試料を注入した。各試料を分析した後、次の試料測定のためにセンサーチップ表面に結合した ADA (すなわち、抗アベルマブ抗体) を除去する再生処理 (洗浄) を実施した。ベースラインで補正した反応強度は、未知試料中に存在する ADA の量に比例する。この方法の測定感度と薬物による干渉性の評価については検討しなかった。試験 RF3310 では、理論上、薬物による干渉の影響を受けにくいとされる酸解離処理を採用した。

重要な毒性試験 RF4990 における免疫原性の評価には、バリデートされた ELISA を使用した (RF5090、モジュール 2.6.5 表 3 参照)。アベルマブをマイクロタイタープレート表面に固定し、未知の試料を添加した。続いてビオチン標識アベルマブを添加して、結合した ADA を検出した。免疫原性陽性の判定には、未投与サルの血清試料の 99.9 パーセントイルに基づくカットポイントを使用した。この方法の測定感度は、免疫精製したヤギ抗アベルマブ抗体で 40 ng/mL であり、保存安定性は-80°C で 12 ヶ月間まで確認された。この陽性対照のシグナルは、14.6 ng/mL 以上のアベルマブ濃度

においては消失した。TK 試験ではアベルマブ濃度が 14.6 ng/mL を上回ることが多かったため、低レベルの反応は血清試料中に存在するアベルマブによって妨害された可能性があり、陽性反応がなくとも免疫原性がないとは限らない（モジュール 2.6.5 表 3 参照）。

3 吸収

アベルマブは、マウス、カニクイザル及びヒトの PD-L1 に対して、同程度の結合親和性を示した（モジュール 2.6.2.2.1.1 参照）。ノンコンパートメント解析を用いて、PK パラメータを算出した。クリアランスはカニクイザルよりもマウスの方が大きい、これは Fc 受容体への結合の相違（Ober 2001 参照）及びより高い PD-L1 発現（Keir 2008 ; Petroff 2002 ; Yamazaki 2002 参照）によるものと予想される。したがって、PK 試験の主要な評価動物種をカニクイザルとして、副次的評価動物種をマウスとした。

3.1 げっ歯類における吸収

マウスにおいて、およそ 1 µg/mL を超える血漿中アベルマブ濃度で飽和する標的介在性クリアランスが認められた。マウスの毒性試験では用量に比例した AUC の増加が認められ、これは標的介在性クリアランスが飽和したことと一致する。

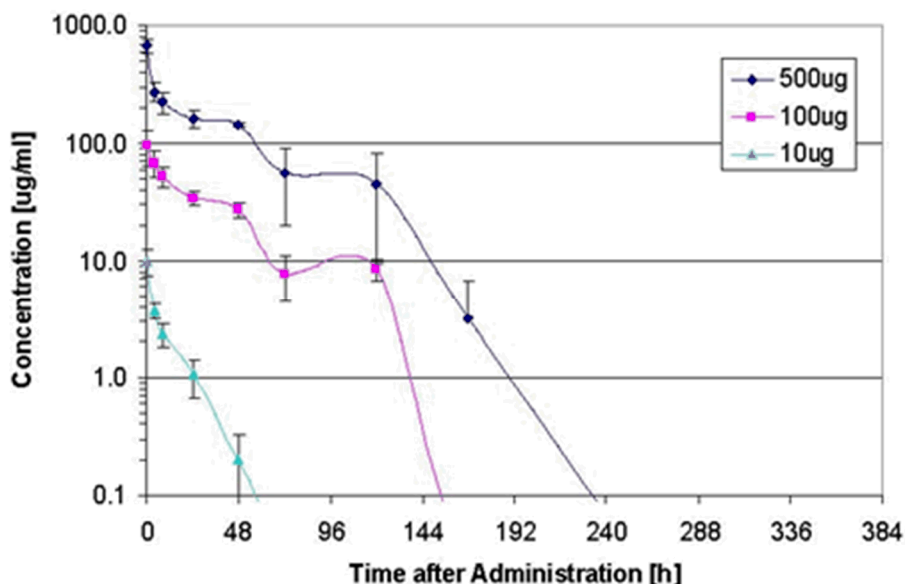
3.1.1 CD-1 マウスにおける単回投与 PK 試験（B-009 試験）

添付資料番号： 4.2.2.2

CD-1 マウスにおける単回投与 PK 試験（B-009 参照）では、類縁体 MSB0010294 を各用量群 3 匹ずつのマウスに 0.4、4 及び 20 mg/kg（それぞれ 1 匹あたり 10、100 及び 500 µg）で静脈内投与した。

その結果、非線形の PK が認められ、高い用量でクリアランスが低かった（図 2.6.4 - 1、表 2.6.4 - 2）。二つの異なる消失相があり、クリアランスが高い二つ目の消失相は血漿濃度が約 1 µg/mL 未満となった際に認められた。これらの血漿中薬物濃度の推移は、一次関数的な異化クリアランスと標的を介した飽和性クリアランスの混在を示唆し、同じ標的を持つ他の薬剤で得られた結果とも一致する（Deng 2016 参照）。

図 2.6.4 - 1 CD-1 マウスにおける静脈内投与後の MSB0010294 血漿中濃度推移 (B-009)



Source: Figure 2, Section 3.1 of Study B-009
Mean \pm s.d.

表 2.6.4 - 2 CD-1 マウスにおける静脈内投与後の MSB0010294 の PK パラメータ (B-009)

投与量 (μ g)	投与量 (mg/kg)	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{last} (mg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
500	20	675	14.1	1.20	79.5	73.9	46.1	61.8
100	4	96.1	2.74	1.29	73.3	66.9	39.4	51.9
10	0.4	9.91	0.079	5.04	100	73.3	13.7	14.6

Source: Table 3, Section 3.1 of Study B-009

C_{max} : 最高濃度; AUC_{last} : 投与後 0 時間から最終定量時間までの濃度時間曲線下面積; CL: クリアランス; V_z : 消失相における分布容積; V_{ss} : 定常状態における分布容積; $t_{1/2}$: 半減期; MRT: 平均滞留時間

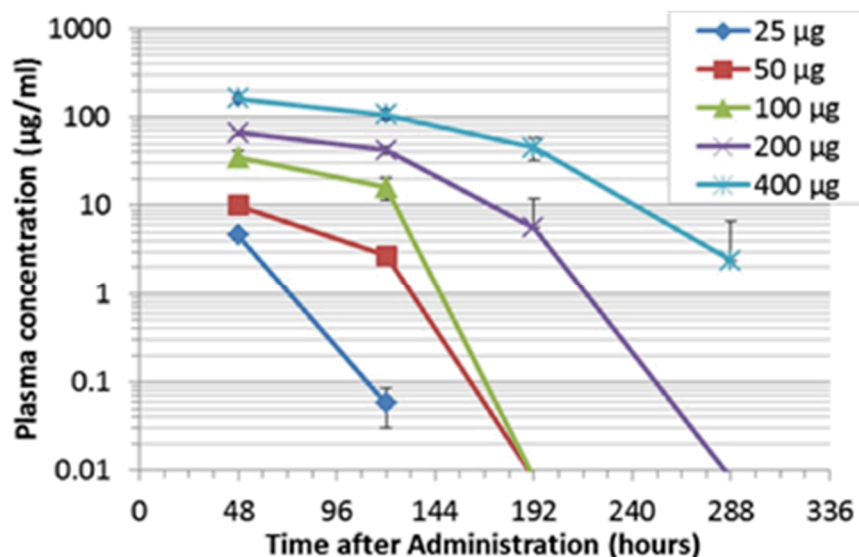
3.1.2 C57BL/6 マウスにおける単回投与 PK/PD 試験 (IONC030820 RT 試験)

添付資料番号: 4.2.1.1.10

C57BL/6 マウスにおける単回投与 PK/PD 試験 (IONC030820 RT, モジュール 2.6.5 表 10 参照) では、アベルマブを 1.25、2.5、5、10 及び 20 mg/kg の用量で雌マウスに静脈内投与した (それぞれ 1 匹あたり 25、50、100、200 及び 400 μ g)。

本試験においても非線形の PK が認められ、用量が高いほどクリアランスが低かった (図 2.6.4-2、表 2.6.4-3)。これは類縁体 MSB0010294 を用いた試験で得られた結果と一致する (表 2.6.4-2)。

図 2.6.4 - 2 C57BL/6 雌マウスにおける静脈内投与後の血漿中濃度推移 (IONC030820 ■RT)



Source: Figure 1, Subreport B-■-003 of IONC030820 ■RT

表 2.6.4 - 3 C57BL/6 雌マウスにおける静脈内投与後の PK パラメータ (IONC030820 ■RT)

投与量 (µg)	投与量 (mg/kg)	C ₀ (µg/mL)	AUC _{last} (mg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)	t _{1/2} (h)	MRT (h)
400	20	400	30.9	0.644	36.9	45.6	39.7	69.6
200	10	200	12.3	0.814	21.6	42.7	18.4	52.5
100	5	100	5.64	0.887	15.3	37.4	11.9	42.2
50	2.5	50	2	1.25	25.4	32.9	14.1	26.2
25	1.25	25	0.88	1.42	32.2	22.4	15.8	15.7

Source: Table 7, Subreport B-■-003 of IONC030820 ■RT

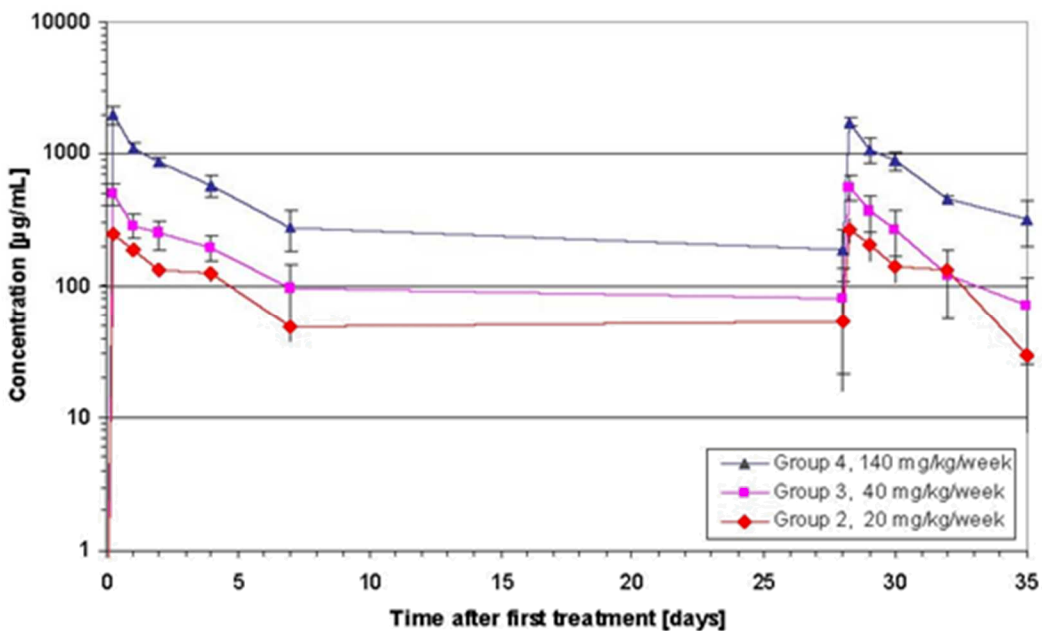
C₀: 静脈内投与直後の濃度 (推定値、血液量を 1 mL と仮定); AUC_{last}: 投与後 0 時間から最終定量時間までの濃度時間曲線下面積; CL: クリアランス; V_z: 消失相における分布容積; V_{ss}: 定常状態における分布容積; t_{1/2}: 半減期; MRT: 平均滞留時間

3.1.3 CD-1 マウスにおける反復投与 TK 試験 (RF2740 試験)

添付資料番号: 4.2.3.2.1

CD-1 マウスにおける反復投与毒性試験 (RF2740; モジュール 2.6.5 表 6、モジュール 2.6.7.6 参照) でのアベルマブの TK 評価では、単回投与 PK 試験での高用量投与動物の結果と同様に、すべての用量で同程度の t_{1/2} が認められた (約 45~91 時間)。血漿中濃度推移に、性差は認められなかった。曝露量は 20~140 mg/kg の用量範囲で、ほぼ比例して増加した (図 2.6.4 - 3、表 2.6.4 - 4)。曝露量は 4 回目の投与後と初回投与後ではほぼ同程度であったことから、蓄積は認められなかった (表 2.6.4 - 5)。

図 2.6.4 - 3 CD-1 マウスにおける静脈内投与後の血漿中濃度推移 (RF2740)



Source: Figure 1, Subreport D-029 of RF2740
 Mean ± s.d.

表 2.6.4 - 4 CD-1 マウスにおける静脈内投与後の主な PK パラメータ (第 1 週、RF2740)

投与量 (mg/kg)	投与量比	性別	AUC ₁₆₈ (µg·h/mL)	AUC ₁₆₈ (norm)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)	t _{1/2} (h)	AUC ₁₆₈ ratio
20	1	F	21800	1090	0.755	77.8	76.2	71.4	1.0
20	1	M	20100	1010	0.771	87.3	87.6	78.5	1.0
40	2	F	38900	972	0.734	96.6	98.0	91.2	1.8
40	2	M	33800	845	0.976	93.5	94.4	66.4	1.7
140	7	F	120000	860	0.946	88.0	91.1	64.5	5.5
140	7	M	124000	888	0.965	82.4	83.1	59.1	6.2

Source: Table 5, Subreport D-029 of RF2740

AUC₁₆₈: 投与後 0 時間から 168 時間までの濃度時間曲線下面積; AUC₁₆₈ (norm): 投与量で補正した AUC₁₆₈; CL: クリアランス; F: 雌; M: 雄; V_z: 消失相における分布容積; V_{ss}: 定常状態における分布容積; t_{1/2}: 半減期

表 2.6.4 - 5 CD-1 マウスにおける静脈内投与後の主な PK パラメータ (第 4 週、RF2740)

投与量 (mg/kg)	投与量 比	性別	AUC ₁₆₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC ₁₆₈ (norm)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)	t _{1/2} (h)	RAAUC
20	1	F	22600	1130	0.841	55.0	57.0	45.3	1.04
20	1	M	20700	1030	0.763	81.1	81.9	73.7	1.03
40	2	F	38600	964	0.857	73.3	76.2	59.3	0.992
40	2	M	30000	749	1.20	84.6	84.4	48.7	0.886
140	7	F	117000	837	0.883	96.7	103	75.9	0.973
140	7	M	111000	792	1.07	91.2	92.9	59.3	0.892

Source: Table 5, Subreport D-029 of RF2740

AUC₁₆₈: 投与後 0 時間から 168 時間までの濃度時間曲線下面積; AUC₁₆₈ (norm): 投与量で補正した AUC₁₆₈; CL: クリアランス; F: 雌; M: 雄; RAAUC: AUC₁₆₈ (第 4 週)/AUC₁₆₈ (第 1 週); V_z: 消失相における分布容積; V_{ss}: 定常状態における分布容積; t_{1/2}: 半減期

3.1.4 Wistar Han ラットにおける反復投与 TK 試験 (RF3310 試験)

添付資料番号: 4.2.3.2.3

Wistar Han ラットにおけるアベルマブの反復投与毒性試験 (RF3310 ; モジュール 2.6.5 表 7、モジュール 2.6.7.6 参照) では、曝露量が用量 (20~140 mg/kg) に比例して増加した。t_{1/2} は 94~144 時間の範囲であった。t_{1/2} がより長いのは、ラットの PD-L1 に対するアベルマブの親和性がマウスの親和性よりも低いことと一致する (モジュール 2.6.2.2.1.1 参照)。すべての用量において、多くのラットでのピーク及びトラフレベルにおける蓄積 (最大 200%) が認められ、これはラットの PD-L1 に対する低い親和性によるものと考えられる (モジュール 2.6.5.3 参照)。

3.2 非げっ歯類における吸収

すべてのカニクイザルの試験において標的介在性クリアランスが認められ、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える血清中アベルマブ濃度で飽和した。カニクイザルの毒性試験では用量に比例した AUC の増加が認められ、このことは高用量投与のために標的介在性クリアランスが飽和したことと一致する。

3.2.1 カニクイザルにおける単回投与 PK 試験 (RF2120 試験)

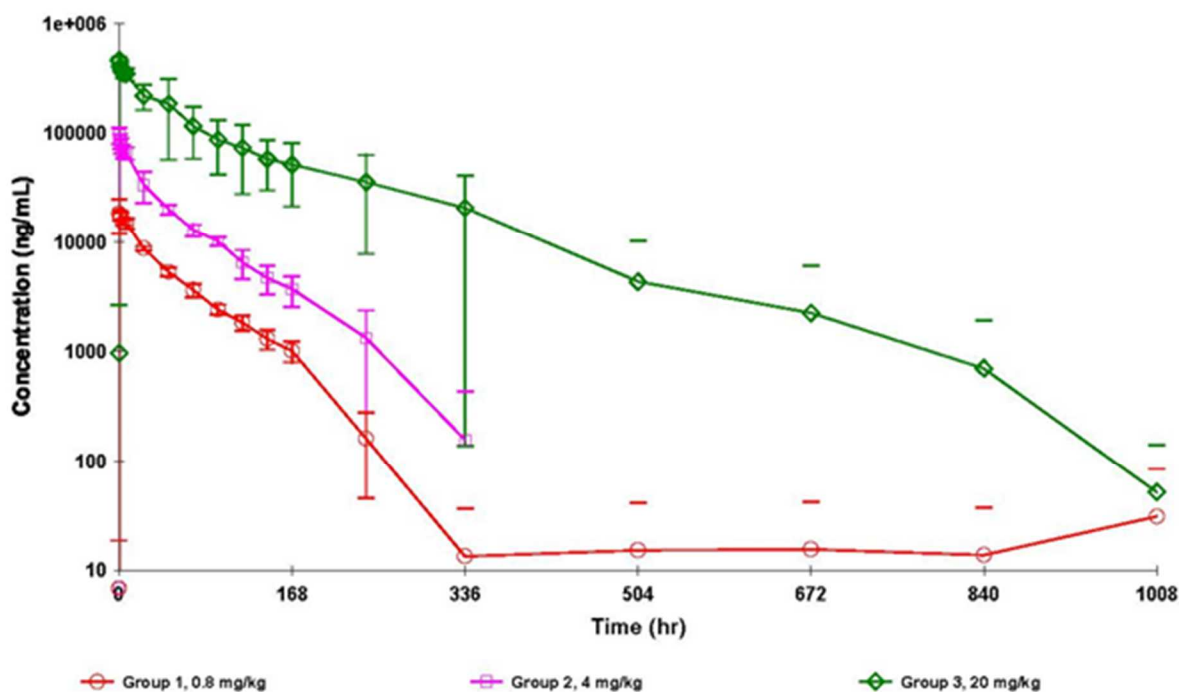
添付資料番号: 4.2.2.2.1

類縁体 MSB0010682 を 0.8、4 及び 20 mg/kg の用量で、3 匹のカニクイザルに静脈内投与した (RF2120、モジュール 2.6.5 表 5 参照)。

曝露量は低用量と中用量 (0.8 及び 4 mg/kg) で用量に比例して増加し、t_{1/2} は両方の用量群で同程度であった (約 33 時間)。しかし、20 mg/kg の用量では t_{1/2} は 64 時間で、曝露量は低用量と中用量で

認められた用量比から予測されるものよりも2倍大きかった。高用量（20 mg/kg）でクリアランスが低いことは、飽和性のクリアランスの存在を示唆する(図 2.6.4 - 4、表 2.6.4 - 6)。

図 2.6.4 - 4 カニクイザルにおける静脈内投与後の MSB0010682 血清中濃度推移 (RF2120)



Source: Figure 1, Section 10 of RF2120
Mean ± s.d.

表 2.6.4 - 6 カニクイザルにおける静脈内投与後の MSB0010682 の PK パラメータ (RF2120)

群	投与量 (mg/kg)	C ₀ (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)	MRT (h)
1	0.80	19.0±7.02	807±31.8	32.3±3.37	0.992±0.0392	46.3±6.58	54.0±2.80	54.4±1.06
2	4.0	97.8±17.3	3270±273	33.1±5.76	1.23±0.101	59.0±13.7	70.2±22.5	56.7±15.0
3	20	474±32.9	31100±17000	64.2±31.7	0.766±0.346	60.6±2.93	74.1±13.0	109±41.1

Source: Table 2, Section 3.1 of RF2120
Mean ± s.d.; N=3

C₀: 静脈内投与直後の濃度; AUC: 濃度時間曲線下面積; t_{1/2}: 半減期; CL: クリアランス; V_z: 消失相における分布容積; V_{ss}: 定常状態における分布容積; MRT: 平均滞留時間

2-コンパートメントモデル (RF2120 ; セクション 2.5.3 参照) は、MSB0010682 の体内動態をより正確に記述していた。分布相半減期 (t_{1/2α}) は、いずれの用量群でも同程度であった。消失相半減期 (t_{1/2β}) は、高用量群で長かった(表 2.6.4 - 7)。

表 2.6.4 - 7 線形クリアランスと標的を介した飽和性クリアランスを仮定した 2-コンパートメントモデルを用いてカニクイザルにおいて推定された MSB0010682 の PK パラメータ (RF2120)

PK Parameter	Group 1 0.8 mg/kg	Group 2 4 mg/kg	Group 3 20 mg/kg
投与量比	1	5	25
V ₁ (mL/kg)	39.7±8.2	44.1±6.9	46.2±3.3
K ₁₀ (1/h)	0.0249±0.00545	0.0282±0.00466	0.0164±0.00656
K ₁₂ (1/h)	0.0151±0.228	0.0382±0.0144	0.024±0.0014
K ₂₁ (1/h)	0.306±0.459	0.0597±0.0321	0.0423±0.0233
AUC* (ng·h/mL)	839±59.5	3280±290	30800±16600
CL* (mL/h/kg)	0.957±0.0702	1.23±0.106	0.769±0.344
MRT (h)	61.0±12.3	61.6±16.7	111±34.9
V _{ss} * (mL/kg)	58.1±10.2	75.9±23.9	77.7±18.0
Alpha_ _{t1/2} * (1/h)	6.95±5.79	6.94±2.78	9.75±2.38
Beta_ _{t1/2} * (1/h)	46.9±11.7	49.5±14.7	86.9±21.4

Source: Table 3, Section 3.1 of RF2120

Mean ± s.d.; N=4

PK: 薬物動態; AUC: 濃度時間曲線下面積; K₁₀: 中央コンパートメントからの消失速度定数; K₁₂: 中央から末梢コンパートメントへの移行速度定数; K₂₁: 末梢から中央コンパートメントへの移行速度定数; CL: クリアランス; V₁: 中央コンパートメントにおける分布容積; V_{ss}: 定常状態における分布容積; MRT: 平均滞留時間; Alpha__{t1/2}: 分布相半減期;

Beta__{t1/2}: 消失相半減期

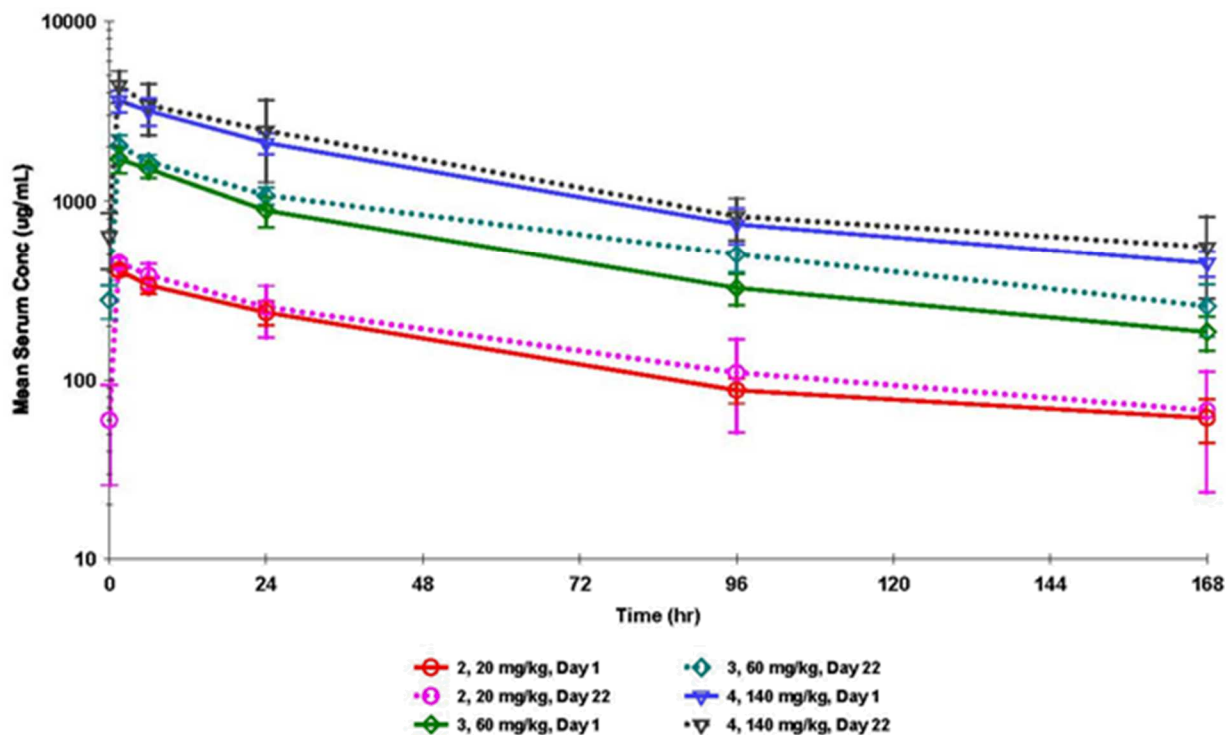
* 副次的なパラメータ

3.2.2 カニクイザルにおける反復投与 TK 試験 (RF2710 試験及び RF4990 試験)

添付資料番号: 4.2.3.2.4, 4.2.3.2.5

カニクイザルにおける反復投与毒性試験 (RF2710; モジュール 2.6.5 表 8、モジュール 2.6.7.6 参照) での TK 評価では、RF2120 の 20 mg/kg 用量群で認められたものと同様に、すべての用量群で同程度の t_{1/2} が認められた (58~70 時間)。曝露量は 20~140 mg/kg の用量範囲で、ほぼ比例して増加した (図 2.6.4-5、表 2.6.4-8)。有意な蓄積は認められなかった。雌雄で有意な性差は認められなかった。そのため、記述統計量の計算では、動物を性別で分類しなかった。

図 2.6.4 - 5 カニクイザルにおける静脈内投与後の平均血清中濃度推移 (RF2710)



Source: Figure 1, Toxicokinetic Figures of RF2710
Mean ± s.d.

表 2.6.4 - 8 カニクイザルにおける静脈内投与後の主な TK パラメータ (RF2710)

投与量 (mg/kg)	Day	投与量比	C _{max} (µg/mL)	AUC ₁₆₈ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)	V _z (mL/kg)	AUC ₁₆₈ ratio
20	1	1	409±27.9	23200±3140	62.2±6.27	0.709±0.126	67.2±8.92	63.2±9.81	1
20	22	1	451±25.1	26400±9590	70.2±30.1	0.764±0.562	58.6±6.60	61.0±10.8	1
60	1	3	1710±278	87900±15200	62.2±6.37	0.588±0.109	50.4±8.30	52.7±10.4	3.8
60	22	3	2030±300	115000±15700	67.3±13.2	0.439±0.0769	40.8±2.52	41.6±3.36	4.4
140	1	7	3680±494	201000±24300	58.9±11.6	0.593±0.0844	50.9±5.74	49.7±6.95	8.7
140	22	7	4410±876	227000±67700	57.6±1.10	0.555±0.175	47.7±12.4	46.0±14.0	8.6

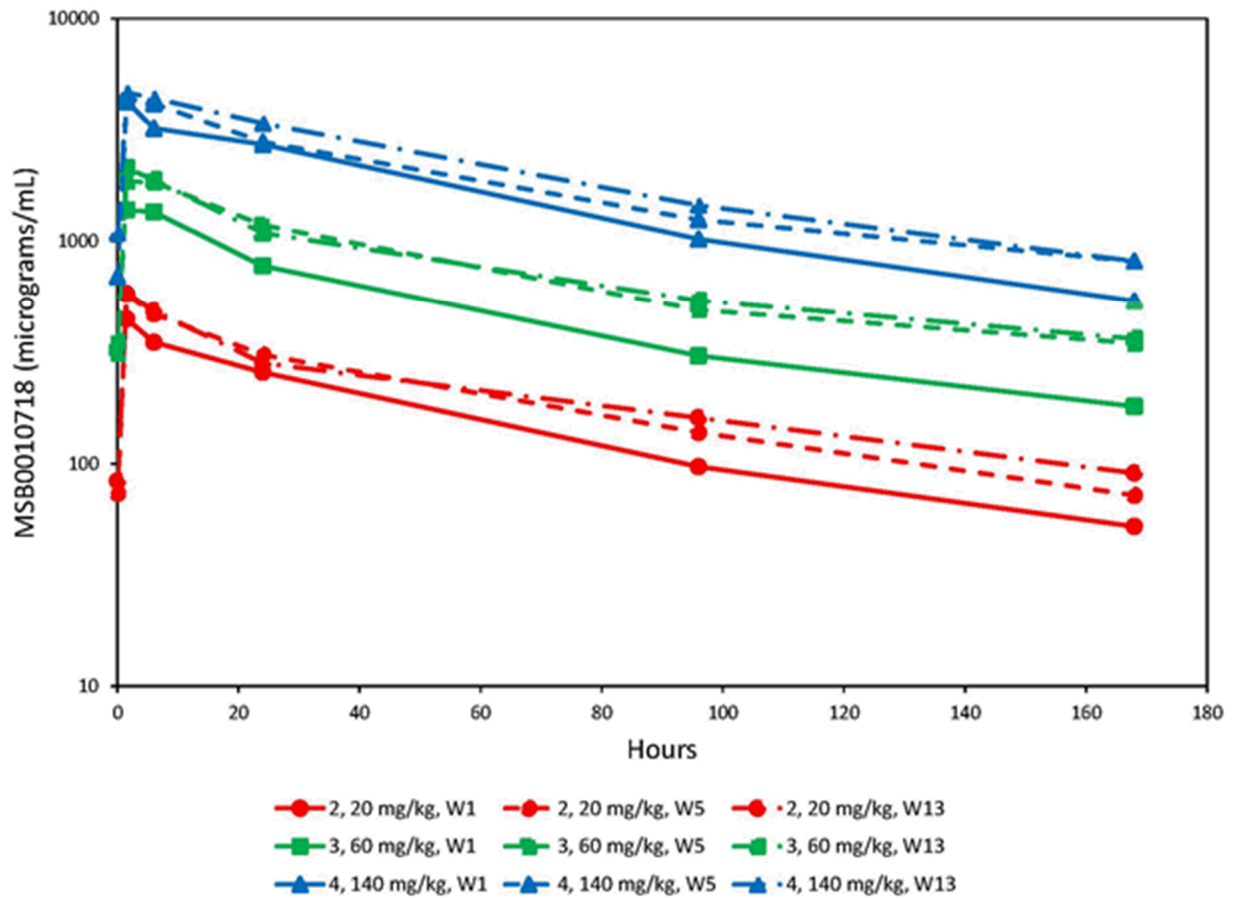
Source: Table 1, Section 7.2.2 of RF2710

Mean±s.d., N=4

AUC₁₆₈: 投与後 0 時間から 168 時間までの濃度時間曲線下面積; AUC₁₆₈ ratio: AUC₁₆₈ (各投与量) / AUC₁₆₈ (最低投与量); CL: クリアランス; F: 雌; M: 雄; V_z: 消失相における分布容積; V_{ss}: 定常状態における分布容積; t_{1/2}: 半減期

カニクイザルにおける反復投与毒性試験 (RF4990 ; モジュール 2.6.6.3.4 参照) では、曝露量は 20 ~140 mg/kg の用量範囲でほぼ比例して増加した (図 2.6.4 - 6、表 2.6.4 - 9)。反復点滴静注後の蓄積については、1 日目と比較して 29 日目でわずかな蓄積が認められたのみで、85 日目では蓄積の増加は認められなかった。性差は認められなかった。

図 2.6.4 - 6 カニクイザルにおける静脈内投与後の平均血清中濃度推移 (RF4990)



Source: Table 13-15, Toxicokinetic Descriptive Statistics of RF4990

表 2.6.4 - 9 カニクイザルにおける静脈内投与後の主な TK パラメータ (RF4990)

投与量 (mg/kg)	投与 量比	Day	性別	C _{max} ^a (µg/mL)	C _z (µg/mL)	AUC ₁₆₈ ^a (µg·h/mL)	RA _{AUC}	AUC ₁₆₈ ratio
20	1	1	F	431.0±52.4	54.4±15.2	24378.8±4059.9	1	1
			M	496.0±79.7	50.3±20.4	24015.1±793.2	1	1
		29	F	595.9±84.6	78.9±31.1	33340.8±7543.6	1.4±0.3	1
			M	563.9±91.7	65.7±39.0	30920.5±7861.0	1.3±0.3	1
		85	F	609.5±89.8	86.4±34.0	33980.2±9274.7	1.4±0.3	1
			M	561.8±15.4	95.5±65.6	33785.2±8902.3	1.4±0.4	1
60	3	1	F	1854.4±854.6	195.2±30.2	82476.2±12377.2	1	3.4
			M	1501.9±247.2	166.4±87.8	74279.7±14209.3	1	3.1
		29	F	1940.7±183.8	385.0±115.8	128030.0±25940.8	1.6±0.4	3.8
			M	2446.5±718.8	309.6±139.1	117727.5±66121.2	1.5±0.6	3.8
		85	F	2182.5±68.3	422.8±128.4	140645.1±32878.2	1.7±0.5	4.1
			M	2210.0±93.2	305.1±163.6	110702.3±26707.8	1.5±0.2	3.3
140	7	1	F	4197.4±586.4	544.8±180.3	223285.1±48174.9	1	9.2
			M	4660.1±89.2	536.1±239.0	274427.1±32794.4	1	11.4
		29	F	4349.2±784.4	747.8±370.5	275122.0±82831.1	1.3±0.5	8.3
			M	4444.8±427.6	886.8±403.7	315139.9±77498.2	1.1±0.2	10.2
		85	F	4617.7±183.9	928.9±115.2	303661.8±80271.8	1.4±0.5	8.9
			M	4700.0±0.0	705.6±339.0	356513.8±80008.7	1.3±0.2	10.6

Source: Table I, Section 7.2.2 of RF4990

Mean±s.d., N=3 (at 20, 60 mg/kg), N=5 (at 140 mg/kg),

AUC₁₆₈: 投与後 0 時間から 168 時間までの濃度時間曲線下面積; AUC₁₆₈ ratio: AUC₁₆₈ (各投与量) / AUC₁₆₈ (最低投与量); C_{max}: 最高濃度; C_z: 最終定量時間の濃度; F: 雌; M: 雄; RA_{AUC}: AUC₁₆₈ (day 29 or 85) / AUC₁₆₈ (day 1);

^a C_{max} 及び AUC₁₆₈ の計算に、定量上限と報告された血清中薬物濃度を 4700 µg/mL と設定した。

3.3 免疫原性

非臨床試験でのアベルマブに対する免疫原性の発現の結果からは、ヒトでの免疫原性の発現を予測できない。ただし、免疫原性データは、これらの非臨床試験でのアベルマブ曝露量の減少が、免疫原性の発現による可能性があることの裏付けになる。

3.3.1 げっ歯類における免疫原性

CD-1 マウスにおける単回投与 PK 試験 (B-09-009、モジュール 2.6.5 表 4 参照) では、一部の検体の ADA を SPR 法によって測定した。ADA は投与後 8~15 日目のすべての血漿検体で検出された。ADA が検出された比較的遅い投与後採血時点で、MSB0010294 のクリアランスの増加が認められた

ことから、免疫原性の発現が MSB0010294 の PK を変動させるように見受けられた (図 2.6.4-1)。但し、この現象は薬物濃度が 1 µg/mL 未満となった際に影響を受ける標的介在性クリアランスがみられる投与後時間でもある。このように、免疫原性の発現による濃度の低下は、直接的なクリアランスの増加又は ELISA での MSB0010294 検出の妨害に起因している可能性がある。

CD-1 マウスにおける 4 週反復投与毒性試験 (RF2740、モジュール 2.6.5 表 6 参照) では、投与前並びに 3、8、10、15、22 及び 29 日目に ADA 測定のための血液試料を採取した。結果として、アベルマブを投与したマウス 37 匹中 15 匹 (40.5%) が ADA 陽性であり、低用量群と中用量群で発現率が高かった (表 2.6.4-10)。ADA の産生は 8 日目に最初に観測された。高用量群で ADA の発現率が低かったのは、SPR 法での遊離薬物による干渉に起因している可能性が高い。雄の 2 倍の数の雌で ADA が検出されたが、これは偶発的なことと考えられる。この試験では TK 及び免疫原性の評価に異なる動物 (サテライト群) を用いたため、同一個体における PK (この場合、TK) と ADA 産生の直接的な関連をみることはできなかった。

表 2.6.4 - 10 CD-1 マウスにおける免疫原性の発現率 (RF2740)

投与量 (mg/kg)	雄	雌	合計
20	2/6 (33%)	3/6 (50%)	5/12 (42%)
40	2/6 (33%)	5/7 (71%)	7/13 (54%)
140	1/6 (17%)	2/6 (33%)	3/12 (25%)
合計	5/18 (28%)	10/19 (53%)	15/37 (41%)

Source: Table 8-13, Subreport D-029 of RF2740

Wistar Han ラットに週 1 回の投与を行った 4 週反復投与毒性試験 (RF3310、モジュール 2.6.5 表 6 参照) では、投与前並びに 1、3、8、10、15、22 及び 29 日目に ADA 測定用の血液試料を雌雄の動物から採取した。SPR 法の前処理に酸解離ステップを用いて、ADA を測定した。結果として、アベルマブを投与したラット 36 匹中 9 匹 (25%) で ADA が産生した。低用量群の ADA 陽性動物 3 匹のうち 2 匹及び中用量群の ADA 陽性動物 2 匹のうち 1 匹で、5 回目投与後のアベルマブ濃度推移が初回投与後の濃度推移と比較して急速に低下していたことから、ADA がアベルマブの検出を妨害するように見受けられた。それに対して高用量群の 3 匹の ADA 陽性動物では、アベルマブの濃度推移において免疫原性 (すなわち ADA 産生) による有意な影響は認められなかった。低用量と中用量での濃度の低下は、直接的なクリアランスの増加によって曝露量が減少したこと又は ADA が ECLA 測定での低濃度のアベルマブの検出を妨害したことを示唆する。

3.3.2 非げっ歯類における免疫原性

カニクイザルにおける PK/PD 試験 (RF2120、モジュール 2.6.5 表 5 参照) では、試験前並びに 4、7、10、14、21、28、35 及び 42 日目に ADA 測定用の血液試料を採取した。結果として、本剤を投与したサル 9 匹中 9 匹 (100%) で ADA が産生した。低用量群と中用量群では、14 日目に ADA の発現が認められた。ただし、例外として中用量群の 1 匹では、投与後 10 日目にすでに発現が認められて

いた。それに対して高用量群では ADA の発現が遅く、14、28 及び 35 日目から検出され始めた。これはおそらく酸解離処理を用いなかったために、遊離薬物による干渉を受けたためと考えられた。

カニクイザルにおける 4 週反復投与毒性試験 (RF2710、モジュール 2.6.5 表 8 参照) では、投与前並びに 8、15、22 及び 29 日目 (それぞれの投与前) に ADA 測定用の血液試料を各群から採取した。結果として、アベルマブを投与したサル 12 匹中 3 匹 (25%) で ADA が産生した (表 2.6.4-11)。ADA の発現は 15 又は 22 日目に認められた。本試験では、すべてのサルで ADA の発現が認められた前述の RF2120 試験よりも、用量がはるかに高かった点に注意が必要である。この RF2710 試験ではより高い曝露量が認められたことから、中用量群と高用量群における低い ADA の発現率は、高い濃度の遊離薬物による干渉を受けた可能性が高い。動物 0701039M (個体番号で表示) では曝露量の低下と高いクリアランスが認められ、ADA がアベルマブの PK に影響していることが考えられた (表 2.6.4-12)。あるいは、濃度の観測値が比較的低かったことは、ECLA において低い濃度のアベルマブの検出が ADA によって妨害された可能性もある。

表 2.6.4-11 カニクイザルにおける免疫原性の発現率 (RF2710)

投与量 (mg/kg)	雄	雌	合計
20	1/2 (50%)	1/2 (50%)	2/4 (50%)
40	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/4 (0%)
140	1/2 (50%)	0/2 (0%)	1/4 (25%)
合計	2/6 (33%)	1/6 (17%)	3/12 (25%)

Source: Tables 6-8, Subreport D-10-031 of RF2710

表 2.6.4-12 カニクイザル 0701039M における静脈内投与後の主な PK パラメータ (RF2710)

投与量 (mg/kg)	Day	C _{max} (µg/mL)	AUC ₁₆₈ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)	V _z (mL/kg)
20	1	373	18800	61.4	0.879	80.1	77.9
20	22	425	12200	31.4	1.60	63.9	72.5

Source: Appendix 8 of RF2710

AUC₁₆₈: 投与後 0 時間から 168 時間までの濃度時間曲線下面積; CL: クリアランス; C_{max}: 最高濃度; t_{1/2}: 半減期; V_z: 消失相における分布容積; V_{ss}: 定常状態における分布容積

カニクイザルにおける 13 週間の反復投与毒性試験 (RF4990、モジュール 2.6.5 表 9 参照) では、投与前、8、29、36、50、64、78 及び 85 日目 (それぞれの投与前) 並びに回復期間中の 2 週間ごとに、ADA 測定用の血液試料をすべての動物から採取した。分析したすべての試料で、ADA は陰性であった。13 週間の反復投与毒性試験では、トラフ濃度が ADA 測定法において許容される共存薬物濃度を超えていたので、ADA 陽性動物が認められなかったことは、ADA 測定における遊離薬物の干渉による影響を示すと考えられる。

ADA 測定法の薬物許容性は、高用量のアベルマブでの免疫原性反応を評価するには不十分であった。各試験における免疫原性発現率は、同一時点で測定されたアベルマブ濃度に逆相関していた。ただし、非臨床試験における免疫原性評価の主目的は、曝露量の違いを理解することにあるため、総合

的な評価に対する影響はない。たとえ一部の動物で ADA 測定において検出されない免疫原性反応があったとしても、それは 13 週反復投与毒性試験で曝露量を低下させるレベルではなかったと考えられる。また、アベルマブはヒト型抗体であり、カニクイザルにおける免疫原性発現率を、ヒトにおける発現率の予測に当てはめることはできないと考えられる。

4 分布

RF2710 における静脈内投与後の定常状態での平均分布容積（用量及び投与回数に関わらず、 V_{ss} :40.8~67.2 mL/kg）は、カニクイザルの血清量と同程度であった（表 2.6.4 - 8）。アベルマブは細胞膜受容体を標的とする IgG（Immunoglobulin class G）1 抗体で予測される PK 挙動を示すこと及び予期しない臓器毒性が認められなかったことから、組織分布試験は重要な意義を持たないと考えられる。

生殖発生毒性試験を実施しなかったため、胎盤及び乳汁移行は評価しなかった（2.6.6.6 毒性試験の概要文参照）。ただし、IgG クラスの抗体は母乳中に分泌されることが知られているため（Hurley 2011 参照）、アベルマブでも乳汁移行が予測される。

5 代謝

バイオテクノロジー応用医薬品の代謝で予測されるのは、小ペプチドと個々のアミノ酸への分解である。ICH-S6 ガイドライン「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」には、一般の医薬品で実施される従来の生体内変化を調べる試験は必要ないと記載されており、代謝に関する試験は実施しなかった。

6 排泄

アベルマブは、内因性免疫グロブリンと同様、小ペプチドとアミノ酸に分解されるため、排泄に関する試験は実施しなかった。

7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的相互作用の試験は実施しなかった。また、特異的な非臨床 *in vitro* 及び *in vivo* 薬物相互作用試験も実施しなかった。サイトカインは広範な CYP 酵素のダウンレギュレーションを引き起こす可能性がある（Lee 2010; Morgan 2008 参照）ことから、サイトカインが低分子薬との薬物相互作用を引き起こすかについて、*in vitro* の肝細胞データに基づいて予測するのは、現在のところ、適切であると考えられていない（Girish 2011 ; Kraynov 2011 参照）。ただし、アベルマブは、そのサイトカイン放出可能性を考慮すると、併用薬との薬物相互作用に関与する可能性があるため、臨床試験でこれを評価した（モジュール 2.7.2.3.2.5 参照）。

8 その他の薬物動態試験

8.1 非担癌マウスにおける標的占有率モデル

アベルマブの必要な最小トラフ濃度を決定するため、非担がん C57BL/6 マウスにおける単回投与試験 (IONC030820■RT; モジュール 2.6.2.2.3.7 参照) を実施した。この試験では、マウスに 25、50、100、200 又は 400 µg のアベルマブを単回静脈内投与し、脾細胞及び血液中の受容体占有率、並びに PK を測定した。

標的占有率の評価モデルにあてはめるため、アベルマブの血液中の PK 及び標的占有率データを受容体結合モデルに適合させた (15-IV153-P0、モジュール 2.6.5 表 11、Mager 及び Jusko、2001; Mager 及び Krzyzanski、2005 参照)。3.1 µg/mL のアベルマブ濃度で 50% 標的占有率が達成されたことから、65% 及び 95% 標的占有率を得るために必要な血漿濃度は、それぞれ 5.7 及び 58.8 µg/mL と推算された。これは、MC38 マウス皮下モデルで腫瘍の増殖阻害を引き起こした用量である 400 µg (モジュール 2.6.2.2.2.2 参照) を投与したときの最低血漿濃度の 50 µg/mL に近似していた。

8.2 カニクイザルからヒトへの薬物動態の予測

C_0 と AUC は、3 つのカニクイザル試験から、20~140 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例しており、標的介在性クリアランスの飽和が示された (表 2.6.4 - 13)。 $t_{1/2}$ とクリアランスは、RF2120 及び RF2710 において、20~140 mg/kg の用量範囲で同程度であった。

表 2.6.4 - 13 カニクイザルにおける PK 及び TK パラメータ (第 1 週)

試験	性別	投与量 (mg/kg)	C_0 (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)
RF2120	3M	0.8	19±7.02	807±31.8	32.3±3.37	0.992±0.0392
	3M	4	97.8±17.3	3270±273	33.1±5.76	1.23±0.101
	3M	20	474±32.9	31100±17000	64.2±31.7	0.766±0.346
RF2710	2M+2F	20	409±27.9	23200±3140	62.2±6.27	0.709±0.126
	2M+2F	60	1710±278	87900±15200	62.2±6.37	0.588±0.109
	2M+2F	140	3680±494	201000±24300	58.9±11.6	0.593±0.0844
RF4990	3M	20	496.0±79.7	24015.1±793.2	NC	NC
	3F	20	431.0±52.4	24378.8±4059.9	NC	NC
	3M	60	1501.9±247.2	74279.7±14209.3	NC	NC
	3F	60	1854.4±854.6	82476.2±12377.2	NC	NC
	5M	140	4660.1±89.2	274427.1±32794.4	NC	NC
	5F	140	4197.4±586.4	223285.1±48174.9	NC	NC

Source: Table 2, Section 3.1 of RF2120; Table 1, Section 7.2.2 of RF2710; Table 1, Section 7.2.2 of RF4990

AUC: 濃度時間曲線下面積; C_0 : 静脈内投与直後の濃度; CL: クリアランス; F: 雌; M: 雄; NC: 計算せず; $t_{1/2}$: 半減期

ヒトにおけるクリアランスは、ヒトの体重を 70 kg、カニクイザルの体重を 2.6 kg、指数を 0.75 としたアロメトリックスケーリングを用いて予測した (Dong 2011 参照)。カニクイザルにおけるクリアランス範囲 0.00153~0.00199 L/h から、ヒトのクリアランス範囲は 0.0181~0.0235 L/h と予測された。推定に用いた 70 kg は、体重の実測値の幾何平均 73 kg に近かった。また、最終的なヒト母集団 PK モデルからのクリアランスは 0.0268 L/h、95%信頼区間 0.0190~0.0630 L/h (モジュール 2.7.2.3.1 参照) であり、これはアロメトリックスケーリングでの予測値と重なっている。アロメトリックスケーリングでの予測値とヒトでの実測データが一致しており、カニクイザルが PK 試験の主要な動物種として適切であったことを示している。

9 考察及び結論

アベルマブは、細胞外標的に結合する抗体で予測される PK プロファイルを示し、マウスとサルにおいて一次関数的な異化クリアランスと標的を介した飽和性クリアランスの混在が認められた。PK 解析は主としてノンコンパートメント解析から導いた。マウスとサルのいずれでも、PK 試験において非線形経路 (標的を介したクリアランス) は 20 mg/kg 又は少し低い用量で飽和した。アベルマブの分布容積は、各動物種の血漿又は血清量の範囲内であった。マウスとサルにおける毒性試験では、20~140 mg/kg の用量範囲で同程度の $t_{1/2}$ が認められ (58~70 時間)、標的介在性クリアランスの飽和が示唆された。

マウスとサルのいずれにおいても有意な性差は認められなかった。マウス (RF2740) 及びサル (RF2710、RF4990) への週 1 回の投与では、4~5 回の投与後にわずかな蓄積が認められ、サルにおける 13 回目の投与後では蓄積の増加は認められなかった。

アベルマブは動物の免疫系にとって異種タンパク質であるため、げっ歯類及び非げっ歯類では抗アベルマブ抗体が認められることから、非臨床データを解釈する上で考慮する必要がある。全試験の結果として、アベルマブを投与したマウスの 40.5~100%、ラットの 22.2%、及びサルの 0~100% で検出可能なレベルの ADA が発現した。マウスとサルの試験では、概して用量が高いほど免疫原性の発現率が低かったが、これはアベルマブのトラフ濃度による ADA 測定妨害に起因している可能性がある。高めの用量群で、発現率が低く報告された可能性があったとしても、曝露量には影響がないため、毒性試験の結論にも影響はない。動物では、発現した ADA がアベルマブのクリアランスを増大させる可能性があるが、比較的低濃度のアベルマブの測定を ADA が妨害したり、標的介在性のクリアランスが飽和していないときに、クリアランスの変化が同時に起こることによって濃度が低くなる可能性もある。このように動物におけるヒト抗体のアベルマブに対する免疫原性の発現率は、ヒトでの予測にはあてはまらない。カニクイザルにおける毒性試験では、投与期間を通じて曝露が維持されていた。

臨床での母集団 PK モデルから得たクリアランスは、カニクイザルでのアロメトリックスケーリングによって予測されたものとよく一致しており、これは非臨床 PK 試験の主要な評価動物種としてカニクイザルが適切であることを示している。

10 図表

図表は本文中に記載した。

11 参考文献

- Deng R, Bumbaca D, Pastuskovas CV, et al. Preclinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, tissue distribution, and tumor penetration of anti-PD-L1 monoclonal antibody, an immune checkpoint inhibitor. *MABS* 2016;8:593-603.
- Dong JQ, Salinger DH, Endres CJ, et al. Quantitative Prediction of Human Pharmacokinetics for Monoclonal Antibodies Retrospective Analysis of Monkey as a Single Species for First-in-Human Prediction. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:131-42.
- Girish S, Martin SW, Peterson MC, et al. AAPS Workshop Report: Strategies to Address Therapeutic Protein-Drug Interactions during Clinical Development. *AAPS J* 2011;13:405-16.
- Hurley W, Theil P. Perspectives on Immunoglobulins in Colostrum and Breast Milk. *Nutrients* 2011;3:442-74.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704.
- Kraynov E, Martin SW, Hurst S, et al. How Current Understanding of Clearance Mechanisms and Pharmacodynamics of Therapeutic Proteins Can Be Applied for Evaluation of Their Drug-Drug Interaction Potential. *Drug Metab Dispos* 2011;39:1779-783.
- Lee J-I, Zhang L, Men AY, et al. CYP-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Clinical Findings, Proposed Mechanisms and Regulatory Implications. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:295-310.
- Mager DE, Jusko WJ. General Pharmacokinetic Model for Drugs Exhibiting Target-Mediated Drug Disposition. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2001;28:507-32.
- Mager DE, Krzyzanski W. Quasi-Equilibrium Pharmacokinetic Model for Drugs Exhibiting Target-Mediated Drug Disposition. *Pharm Res* 2005;22:1589-96.
- Morgan ET, Goralski KB, Piquette-Miller M, et al. Regulation of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Infection, Inflammation, and Cancer. *Drug Metab Disp* 2008;36(2):205-16.
- Ober RJ, Radu CG, Ghetie V, Ward ES. Differences in promiscuity for antibody-FcRn interactions across species: implications for therapeutic antibodies. *Int Immunol* 2001;13:1551-9.
- Petroff MG, Chen L, Phillips TA, Hunt JS. B7 Family Molecules: Novel Immunomodulators at the Maternal-Fetal Interface. *Placenta* 2002;23:S95-S101.
- Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et al. Expression of Programmed Death 1 Ligands by Murine T Cells and APC. *J Immunol* 2002;169:5538-45.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

目次

1	薬物動態試験: 一覧表	2
2	分析方法及びバリデーション試験.....	4
3	薬物動態試験: 吸収: 単回投与.....	7
4	薬物動態試験: 吸収: 反復投与.....	10
5	薬物動態試験: 分布.....	19
6	薬物動態試験: たん白結合.....	20
7	薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験.....	21
8	薬物動態試験: その他の分布試験.....	22
9	薬物動態試験: 代謝: In Vivo	23
10	薬物動態試験: 代謝: In Vitro	24
11	薬物動態試験: 推定代謝経路.....	25
12	薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導/阻害.....	26
13	薬物動態試験: 排泄.....	27
14	薬物動態試験: 排泄: 胆汁中.....	28
15	薬物動態試験: 薬物相互作用.....	29
16	薬物動態試験: その他.....	30

1 薬物動態試験: 一覧表

Table 1 Summary of all Pharmacokinetics Studies (avelumab, also known as MSB0010718C or MSB0010718)

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	Location
Analytical Methods and Validation					
Validation of the Immunoassay Method PBTM-105-00 for the Quantification of Anti-PD-L1 (MSB0010718) in Monkey Serum	N.A.	N.A.	Istituto di Ricerche Biomediche RBM S.p.A , Italy	RF5080	4.2.2.1.1
Validation of the Immunogenicity Method PBTM-106-00 for the Detection of Binding Antibodies Anti MSB0010718 (Anti-PD-L1) in Monkey Serum	N.A.	N.A.	Istituto di Ricerche Biomediche RBM S.p.A , Italy	RF5090	4.2.2.1.2
Absorption					
PK study of anti-PDL1 F02 in CD-1 mice after single dose	CD-1 Mice MSB0010294H test article	i.v.	EMD Serono Research Center Inc. Billerica, MA, USA	B-009 (Reference)	4.2.2.2.2
PK/PD study of anti-PDL1 MSB0010682 in cynomolgus monkeys after single dose	Cynomolgus monkeys MSB0010682 test article	i.v.	Istituto di Ricerche Biomediche RBM S.p.A , Italy	RF2120 (Reference)	4.2.2.2.1
Repeat-dose (4-week) toxicity study in CD-1 mice by Intravenous route	CD-1 Mice	i.v. bolus	Istituto di Ricerche Biomediche RBM S.p.A , Italy	RF2740	4.2.3.2.1
Repeat-dose (4-week) toxicity study in Wistar Han rats by intravenous route	Wistar Han rats	i.v. bolus	Istituto di Ricerche Biomediche RBM S.p.A , Italy	RF3310 (Reference)	4.2.3.2.3
Repeat-dose (4-week) toxicity study in cynomolgus monkeys by intravenous infusion	Cynomolgus monkeys	i.v. infusion	Istituto di Ricerche Biomediche RBM S.p.A , Italy	RF2710	4.2.3.2.4
Repeat-dose (13-week study with 8-week recovery period) toxicity study in cynomolgus monkeys by intravenous infusion	Cynomolgus monkeys	i.v. infusion	Istituto di Ricerche Biomediche RBM S.p.A , Italy	RF4990	4.2.3.2.5

Table 1 (continued) Summary of all Pharmacokinetics Studies (avelumab, also known as MSB0010718C or MSB0010718)

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	Location
Distribution					
	No studies performed	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Metabolism					
	No studies performed	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Excretion					
	No studies performed	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Pharmacokinetic drug interactions					
	No studies performed	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Other					
PK/PD study in non-tumor bearing C57BL/6 mice	C57BL/6 mice	i.v.	EMD Serono Research Center Inc. Billerica, MA, USA	IONC030820-RT	4.2.1.1.10
Population PK Modelling of Mice and Monkey Data, and Human Extrapolation Based on Mouse Target Occupancy Data	multiple	i.v.	Merck KGaA Darmstadt, Germany	IV153-P0	4.2.2.7

i.v.:intravenous; N.A.: not applicable; PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetic

2 分析方法及びバリデーション試験

Table 2 Analytical Method: Validation of Avelumab in Monkey Serum (RF5080)

Batch No.: S148/211017/P1/DS S148/L4

Test Article: avelumab

Location in CTD: 4.2.2.1.1

Study Number: RF5080

Method Name: Immunoassay Method for the Quantification of Anti-PD-L1 (MSB0010718) in Monkey Serum		
Report Number: RF5080		
Method principle: A Gyrolab assay was employed for the quantitative determination of avelumab in monkey serum. Avelumab was captured with biotinylated recombinant human PDL1-Fc (=huB7-H1/Fc) immobilized on the surface of a Gyrolab disk. Bound avelumab was detected using Alexa Fluor-647 labelled huB7-H1/Fc.		
Tabulated results:		
Assay Range		0.9 – 280.6 µg/mL
Intrabatch Precision (CV %)	LLOQ	0 to 17.8%
	LQC	1.7 to 17.6%
	MQC	0.8 to 8.9%
	HQC	0.8 to 6.2%
	ULOQ	2.0 to 6.8%
Intrabatch Accuracy (% BIAS)	LLOQ	-3.3 to 20%
	LQC	-3.3 to 20%
	MQC	-18.5 to -6.5%
	HQC	-10.4 to 10.3%
	ULOQ	-12.9 to 4.5%
Interbatch Precision (CV %)	LLOQ	11.2%
	LQC	10.7%
	MQC	6.6%
	HQC	8.3%
	ULOQ	7.1%
Interbatch Accuracy (% BIAS)	LLOQ	8.8%
	LQC	8.0%
	MQC	-13.0%
	HQC	-3.2%
	ULOQ	-6.5%

Method Name: Immunoassay Method for the Quantification of Anti-PD-L1 (MSB0010718) in Monkey Serum		
Report Number: RF5080		
Method principle: A Gyrolab assay was employed for the quantitative determination of avelumab in monkey serum. Avelumab was captured with biotinylated recombinant human PDL1-Fc (=huB7-H1/Fc) immobilized on the surface of a Gyrolab disk. Bound avelumab was detected using Alexa Fluor-647 labelled huB7-H1/Fc.		
Tabulated results:		
(continued)		
Calibration Range	Inter-curve precision (CV %)	2.9 to 10.0%
	Inter-curve accuracy (% BIAS)	-3.9 to 10.0%
Selectivity	Blank	100 % < LLOQ
	LLOQ spiked	100 % of samples within ± 25 % accuracy
Linearity of dilution:	Samples spiked with 5000 $\mu\text{g/mL}$	within ± 20 % accuracy and ± 20 % precision
Hook Effect		No hook effect up to 5000 $\mu\text{g/mL}$
Freeze-Thaw Stability	Up to five cycles	Stable
Bench-Top Stability	Up to 8 hours and/or 5 disks per batch	Stable
Long Term Stability	Up to 12 months at -80°C	Stable
Carry-Over		no carry-over observed

Source: RF5080

CV %: coefficient of variation (sometimes described in report as RSD: relative standard deviation); HQC: high quality control; LLOQ: lower limit of quantitation; LQC: low quality control; MQC: medium quality control; ULOQ: upper limit of quantitation

Avelumab is also referred to as MSB0010718 and MSB0010718C

Table 3 Analytical Method: Validation of anti-Avelumab in Monkey Serum (RF5090)

Batch No.: S148/211017/P1/DS S148/L4

Test Article: avelumab

Location in CTD: 4.2.2.1.2

Study Number: RF5090

Method Name: ELISA Method PBTM-106-00 for the Detection of Binding Antibodies Against MSB0010718 (Anti-PD-L1) in Monkey Serum		
Report Number: RF5090		
Method principle: A validated bridging ELISA was used to assess immunogenicity in cynomolgus monkey serum. Avelumab is immobilized on the surface of a microtiter plate. Unknown samples and controls are added. Bound anti-avelumab antibodies are subsequently detected with a biotin labeled avelumab followed by HRP labeled streptavidin and TMB. A fixed cut-point based on the 99.9 th percentile of 50 untreated monkey serum samples (25 males; 25 females) is used to identify positive samples.		
Target Analyte(s): Antibodies directed against avelumab		
Tabulated results:		
Screening Cut-Point		Fixed Cut-Point Ratio
Specificity Cut-Point		19.13% inhibition
Relative assay sensitivity		40 ng/mL
Recovery	HPC	79.0 to 90.6%
	LPC	94.3 to 124.1%
Drug tolerance	HPC	938 ng/mL
	LPC	14.6 ng/mL
Intra-Assay Precision (CV%)	NC	2.37 to 19.97%
	LPC	0.31 to 8.08%
	HPC	0.21 to 4.27%
Inter-Assay Precision (CV%)	NC	6.60%
	LPC	7.68%
	HPC	7.72%
Freeze-Thaw Stability	Up to five cycles	Stable
Bench-Top Stability	Up to 4 hours	Stable
Long Term Stability	Up to 12 months at -80°C	Stable

Source: RF5090

CV %: coefficient of variation; HPC: high positive control; LPC: low positive control; NC: negative control; ULOQ: upper limit of quantitation

Avelumab is also referred to as MSB0010718 and MSB0010718C

3 薬物動態試験：吸収：単回投与

Table 4 Absorption After a Single Dose in CD-1 Mouse (B-█-009)

Batch: A08-274-1

Test Article: MSB0010294

Location in CTD: 4.2.2.2.1

Study No. B-█-009 (PK █-05)

Report Number	B-█-009 Pharmacokinetic Evaluation of Four Anti PD-L1 candidates (A02, F02, C11, H05)		
Species/Strain	CD-1 Mouse		
Feeding condition	NS		
Vehicle/formulation	NS		
Method of administration	i.v.		
Sample (whole blood, plasma, serum)	Plasma		
Analyte	MSB0010294		
Assay	Immunoassay		
Number of animals	3	3	3
Gender	NS	NS	NS
Dose (mg/kg)	0.4 mg/kg	4 mg/kg	20 mg/kg
PK parameters from noncompartmental analysis:			
C _{max} (µg/mL)	9.91	96.1	675
AUC _{last} (mg·h/mL)	0.079	2.74	14.1
CL (mL/h/kg)	5.04	1.29	1.20
V _z (mL/kg)	100	73.3	79.5
V _{ss} (mL/kg)	73.3	66.9	73.9
t _{1/2} (h)	13.7	39.4	46.1
MRT (h)	14.6	51.9	61.8
Additional Information			
Immunogenicity: ADA positive	3/3	3/3	3/3
Source: B-█-009			

(Continued)

AUC_{last}: area under the concentration-time curve through the last observed concentration; CL: total systemic clearance; C_{max}: maximum observed concentration; MRT: mean residence time; NS: not specified; PK: pharmacokinetic; t_{1/2}: terminal half life; V_{ss}: volume of distribution at steady state; V_z: terminal phase volume of distribution
MSB0010294 is equivalent to MSB0010294H, a precursor antibody to avelumab (refer to Module 2.6.2.1)

Table 5 Absorption After a Single Dose in Monkey (RF2120)

Batch: A10-134-4

Test Article: MSB0010682

Location in CTD: 4.2.2.2.2

Study No. RF2120 (D- ■-004)

Report Number	RF2120 MSB0010682 (Anti-PDL1): PK/PD Study After Single Intravenous Administration in Monkeys		
Species	Cynomolgus monkey		
Feeding condition	Fasted		
Vehicle/formulation	10 mM sodium acetate, 140 mM sodium chloride pH 6.00 no pH adjustment, 0.05% (v/v) Tween-20		
Method of administration	i.v.		
Sample (whole blood, plasma, serum)	Serum		
Analyte	Anti-PDL1 MSB0010682		
Assay	Electrochemiluminescence (ECLA)		
Gender (M/F)/number of animals	M/3	M/3	M/3
Dose (mg/kg)	0.8 mg/kg	4 mg/kg	20 mg/kg
PK parameters from noncompartmental analysis:			
C ₀ (µg/mL)	19 ± 7.02	97.8 ± 17.3	474 ± 32.9
AUC(µg·h/mL)	807 ± 31.8	3270 ± 273	31100 ± 17000
t _{1/2} (h)	32.3 ± 3.37	33.1 ± 5.76	64.2 ± 31.7
CL (mL/h/kg)	0.992 ± 0.0392	1.23 ± 0.101	0.766 ± 0.346
V _z (mL/kg)	46.3 ± 6.58	59.0 ± 13.7	60.6 ± 2.93
V _{ss} (mL/kg)	54.0 ± 2.80	70.2 ± 22.5	74.1 ± 13.0
MRT (h)	54.4 ± 1.06	56.7 ± 15.0	109 ± 41.1
Additional Information:			
Immunogenicity: ADA positive	3/3	3/3	3/3

Source: RF2120

AUC: area under the concentration-time curve; C₀: initial observed concentration; CL: total systemic clearance; i.v.: intravenous; MRT: mean residence time; PK: pharmacokinetic; t_{1/2}: terminal half life; V_z: terminal phase volume of distribution; V_{ss}: volume of distribution at steady state
MSB0010682 is a precursor antibody to avelumab (refer to Module 2.6.2.1)

4 薬物動態試験：吸収：反復投与

Table 6 Absorption After Repeated Doses in CD-1 Mice (RF2740)

Batch: A10-260-13

Test Article: avelumab

Location in CTD: 4.2.3.2.1

Study No. RF2740

Report Number	RF2740 MSB0010718 (anti-PD-L1) – 4-week Toxicity/Tolerance Study in CD-1 Mice by Intravenous route, The TK data are reported in the report D- ■-029					
Species/Strain	CD-1 Mice					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/formulation	10 mM sodium acetate, 140 mM sodium chloride, 0.05% (v/v) Tween-20, pH 6.00					
Method of administration	i.v.					
Sample (whole blood, plasma, serum)	Plasma					
Analyte	avelumab					
Assay	Electrochemiluminescence (ECLA)					
Number of animals	3	3	3	3	3	3
Gender	M	F	M	F	M	F
Dose (mg/kg)	20 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg	40 mg/kg	140 mg/kg	140 mg/kg
Dose Ratio	1	1	2	2	7	7
PK parameters from toxicokinetics (Week 1):						
AUC ₁₆₈ (µg·h/mL)	20100	21800	33800	38900	124000	120000
AUC ₁₆₈ (norm)	1010	1090	845	972	888	860
CL (mL/h/kg)	0.771	0.755	0.976	0.734	0.965	0.946
V _z (mL/kg)	87.3	77.8	93.5	96.6	82.4	88
V _{ss} (mL/kg)	87.6	76.2	94.4	98	83.1	91.1
t _{1/2} (h)	78.5	71.4	66.4	91.2	59.1	64.5
AUC ₁₆₈ ratio	1	1	1.7	1.8	6.2	5.5

Report Number	RF2740 MSB0010718 (anti-PD-L1) – 4-week Toxicity/Tolerance Study in CD-1 Mice by Intravenous route, The TK data are reported in the report D- ■029					
Species/Strain	CD-1 Mice					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/formulation	10 mM sodium acetate, 140 mM sodium chloride, 0.05% (v/v) Tween-20, pH 6.00					
Method of administration	i.v.					
Sample (whole blood, plasma, serum)	Plasma					
Analyte	avelumab					
Assay	Electrochemiluminescence (ECLA)					
Number of animals	3	3	3	3	3	3
Gender	M	F	M	F	M	F
Dose (mg/kg)	20 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg	40 mg/kg	140 mg/kg	140 mg/kg
Dose Ratio	1	1	2	2	7	7
PK parameters from toxicokinetics (Week 4):						
AUC ₁₆₈ (µg·h/mL)	20700	22600	30000	38600	111000	117000
AUC ₁₆₈ (norm)	1030	1130	749	964	792	837
CL (mL/h/kg)	0.763	0.841	1.2	0.857	1.07	0.883
V _z (mL/kg)	81.1	55	84.6	73.3	91.2	96.7
V _{ss} (mL/kg)	81.9	57	84.4	76.2	92.9	103
t _{1/2} (h)	73.7	45.3	48.7	59.3	59.3	75.9
RA _{AUC}	1.03	1.04	0.886	0.992	0.892	0.973
Additional information:						
Immunogenicity: ADA positive	2/6M	3/6F	2/6M	5/7F	1/6M	2/6F

Source: RF2740

AUC₁₆₈: area under the concentration-time curve till the last observed concentration; AUC₁₆₈ (norm): AUC₁₆₈ divided by dose; CL: total systemic clearance; PK: pharmacokinetic; RA_{AUC}: AUC₁₆₈ (Week 4)/AUC₁₆₈ (Week 1); V_z: terminal phase volume of distribution; V_{ss}: volume of distribution at steady state; t_{1/2}: terminal half life
Avelumab is also referred to as MSB0010718 and MSB0010718C

Two out of 12 mice (both female) of the control group (treated with vehicle) were tested positive for ADA.
Different animals were used for immunogenicity assessments.

Table 7 Absorption After Repeated Doses in Wistar Han Rats (RF3310)

Batch: A10-329-12

Location in CTD: 4.2.3.2.3

Test Article: avelumab

Study No. RF3310

Report Number	RF3310 MSB0010718 (anti-PD-L1) – 4-week Toxicity/Tolerance Study in Rats by Intravenous route The TK data are reported in the report D-■■-005					
Species/Strain	Wistar Han rat					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/formulation	280 mM Mannitol, 10 mM Acetate, 1.4 mM Methionine, 0.05% Tween 20 pH 5.5					
Method of administration	i.v.					
Sample (whole blood, plasma, serum)	Plasma					
Analyte	avelumab					
Assay	Electrochemiluminescence (ECLA)					
Number of animals	3	3	3	3	3	3
Gender	M	F	M	F	M	F
Dose (mg/kg)	20 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg	40 mg/kg	140 mg/kg	140 mg/kg
Dose Ratio	1	1	2	2	7	7
PK parameters from toxicokinetics (Week 1):						
C ₀ (µg/mL)	536	384	520	715	4380	2610
t _z (h)	168	168	168	168	168	168
C _z (µg/mL)	104	80.0	124	117	805	542
AUC ₁₆₈ (µg·h/mL)	31605	25284	48376	40953	252210	169579
t _{1/2} (h)	144	116	107	112	132	92.9
CL (mL/h/kg)	0.375	0.517	0.593	0.668	0.346	0.578
V _{ss} (mL/kg)	71.6	82.4	80.7	99.3	61.0	79.3
V _z (mL/kg)	78.0	86.5	91.1	108	65.6	77.4
M/F AUC ₁₆₈ ratio	1.3	-	1.2	-	1.5	-
AUC ₁₆₈ ratio	1	1	1.5	1.6	8.0	6.7

Report Number	RF3310 MSB0010718 (anti-PD-L1) – 4-week Toxicity/Tolerance Study in Rats by Intravenous route The TK data are reported in the report D-■-005					
Species/Strain	Wistar Han rat					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/formulation	280 mM Mannitol, 10 mM Acetate, 1.4 mM Methionine, 0.05% Tween 20 pH 5.5					
Method of administration	i.v.					
Sample (whole blood, plasma, serum)	Plasma					
Analyte	avelumab					
Assay	Electrochemiluminescence (ECLA)					
Number of animals	3	3	3	3	3	3
Gender	M	F	M	F	M	F
Dose (mg/kg)	20 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg	40 mg/kg	140 mg/kg	140 mg/kg
Dose Ratio	1	1	2	2	7	7
PK parameters from toxicokinetics (Week 5):						
C ₀ (µg/mL)	559	630	1420	1400	4000	3830
t _z (h)	168	168	168	168	168	168
C _z (µg/mL)	115	184	290	308	1240	977
AUC ₁₆₈ (µg·h/mL)	39236	52209	100600	89748	333865	274237
t _{1/2} (h)	111	144	94.1	112	102	137
CL _{ss} (mL/h/kg)	0.510	0.383	0.398	0.446	0.419	0.511
V _{ss} (mL/kg)	72.1	73.4	51.7	71.5	66.4	95.3
V _z (mL/kg)	81.4	79.8	54.0	71.8	61.8	101
M/F AUC ₁₆₈ ratio	0.8	-	1.1	-	1.2	-
AUC ₁₆₈ ratio	1	1	2.6	1.7	8.5	5.3
RA _{AUC}	1.2	2.1	2.1	2.2	1.3	1.6
Additional information:						
Immunogenicity: ADA positive	3/6M	0/6F	0/6M	3/6F	0/6M	3/6F

Source: RF3310

(Continued)

AUC₁₆₈: area under the concentration-time curve through 168 hours; AUC₁₆₈ ratio: AUC₁₆₈/AUC₁₆₈ at 20 mg/kg; C₀: initial observed concentration; C_z: last observed concentration; CL_{ss}: clearance at steady state; i.v.: intravenous; M/F AUC₁₆₈ ratio: AUC₁₆₈ for M/AUC₁₆₈ for F; PK: pharmacokinetic; RA_{AUC}: relative accumulation AUC₁₆₈ (Week 5)/AUC₁₆₈ (Week 1); t_{1/2}: terminal half life; t_z: time of last observed concentration; V_z: terminal phase volume of distribution; V_{ss}: volume of distribution at steady state
Avelumab is also referred to as MSB0010718 and MSB0010718C Different animals were used for immunogenicity assessments.

Table 8 Absorption After Repeated Doses in Cynomolgus Monkey (4 weeks; RF2710)

Batch: A10-329-12

Test Article: avelumab

Location in CTD: 4.2.3.2.4

Study No. RF2710 (D-031)

Report Number	RF2710 MSB0010718 (Anti-PD-L1): 4-week repeated-dose exploratory toxicity/tolerance study in Cynomolgus monkeys by intravenous infusion		
Species	Cynomolgus monkey		
Feeding condition	Fed		
Vehicle/formulation	280 mM Mannitol, 10 mM Sodium Acetate, 1.4 mM Methionine, 0.05% Tween20, pH 5.50		
Method of administration	i.v.		
Sample (whole blood, plasma, serum)	Serum		
Analyte	avelumab		
Assay	Electrochemiluminescence (ECLA)		
Gender (M/F)/number of animals	M/2 + F/2	M/2 + F/2	M/2 + F/2
Dose (mg/kg)	20 mg/kg	60 mg/kg	140 mg/kg
Dose Ratio	1	3	7
PK parameters from toxicokinetics (Week 1)			
C _{max} (µg/mL)	409±27.9	1710±278	3680±494
AUC ₁₆₈ (µg·h/mL)	23200±3140	87900±15200	201000±24300
t _{1/2} (h)	62.2±6.27	62.2±6.37	58.9±11.6
CL (mL/h/kg)	0.709±0.126	0.588±0.109	0.593±0.0844
V _z (mL/kg)	63.2±9.81	52.7±10.4	49.7±6.95
V _{ss} (mL/kg)	67.2±8.92	50.4±8.30	50.9±5.74
AUC ₁₆₈ ratio	1	3.8	8.7

Report Number	RF2710 MSB0010718 (Anti-PD-L1): 4-week repeated-dose exploratory toxicity/tolerance study in Cynomolgus monkeys by intravenous infusion		
Species	Cynomolgus monkey		
Feeding condition	Fed		
Vehicle/formulation	280 mM Mannitol, 10 mM Sodium Acetate, 1.4 mM Methionine, 0.05% Tween20, pH 5.50		
Method of administration	i.v.		
Sample (whole blood, plasma, serum)	Serum		
Analyte	avelumab		
Assay	Electrochemiluminescence (ECLA)		
Gender (M/F)/number of animals	M/2 + F/2	M/2 + F/2	M/2 + F/2
Dose (mg/kg)	20 mg/kg	60 mg/kg	140 mg/kg
Dose Ratio	1	3	7
PK parameters from toxicokinetics (Week 4)			
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	451 \pm 25.1	2030 \pm 300	4410 \pm 876
AUC_{168} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	26400 \pm 9590	115000 \pm 15700	227000 \pm 67700
$t_{1/2}$ (h)	70.2 \pm 30.1	67.3 \pm 13.2	57.6 \pm 1.10
CL (mL/h/kg)	0.764 \pm 0.562	0.439 \pm 0.0769	0.555 \pm 0.175
V_z (mL/kg)	61 \pm 10.8	41.6 \pm 3.36	46 \pm 14.0
V_{ss} (mL/kg)	58.6 \pm 6.60	40.8 \pm 2.52	47.7 \pm 12.4
AUC_{168} ratio	1	4.4	8.6
Additional information:			
Immunogenicity: ADA positive	1/2 M; 1/2 F	0/2 M; 0/2 F	1/2 M; 0/2 F

Source: RF2710

AUC_{168} : area under the concentration-time curve through 168 hours; AUC_{168} ratio: AUC_{168}/AUC_{168} at 20 mg/kg; C_0 : initial observed concentration; CL: total systemic clearance; C_z : last observed concentration; i.v.: intravenous; PK: pharmacokinetic; $t_{1/2}$: terminal half life; V_z : terminal phase volume of distribution; V_{ss} : volume of distribution at steady state
Avelumab is also referred to as MSB0010718 and MSB0010718C

Table 9 Absorption After Repeated Doses in Cynomolgus Monkey (13 weeks plus 8 weeks recovery; RF4990)

Batch: S148/211017/P1/DS S148/L1 and S148/211017/P1/DS S148/L4

Test Article: avelumab

Location in CTD: 4.2.3.2.5

Study No. RF4990

Report Number	RF4990 MSB0010718 (Anti-PD-L1): 13-week toxicity study in cynomolgus monkeys by intravenous infusion followed by an 8-week recovery period					
Species	Cynomolgus monkey					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/formulation	280 mM Mannitol, 10 mM Sodium Acetate, 1.4 mM Methionine, 0.05% Tween20, pH 5.50 ^a					
Method of administration	i.v. infusion (1.5 hours),					
Sample (whole blood, plasma, serum)	Serum					
Analyte	avelumab					
Assay	Electrochemiluminescence (ECLA)					
Gender (M/F)/number of animals	M/3	F/3	M/3	F/3	M/5	F/5
Dose (mg/kg)	20 mg/kg	20 mg/kg	60 mg/kg	60 mg/kg	140 mg/kg	140 mg/kg
Dose Ratio	1	1	3	3	7	7
PK parameters from toxicokinetics (Week 1)						
C _{max} (µg/mL)	496.0±79.7	431.0±52.4	1501.9±247.2	1854.4±854.6	4660.1±89.2	4197.4±586.4
C _z (µg/mL)	50.3±20.4	54.4±15.2	166.4±87.8	195.2±30.2	536.1±239.0	544.8±180.3
AUC ₁₆₈ (µg·h/mL)	24015.1±793.2	24378.8±4059.9	74279.7±14209.3	82476.2±12377.2	274427.1±32794.4	223285.1±48174.9
AUC ₁₆₈ ratio	1	1	3.1	3.4	11.4	9.2
PK parameters from toxicokinetics (Week 5)						
C _{max} (µg/mL)	563.9±91.7	595.9±84.6	2446.5±718.8	1940.7±183.8	4444.8±427.6	4349.2±784.4
C _z (µg/mL)	65.7±39.0	78.9±31.1	309.6±139.1	385.0±115.8	886.8±403.7	477.8±370.5
AUC ₁₆₈ (µg·h/mL)	30920.5±7861.0	33340.8±7543.6	117727.5±66121.2	128030.0±25940.8	315139.9±77498.2	275122.0±82831.1
RA _{AUC}	1.3±0.3	1.4±0.3	1.5±0.6	1.6±0.4	1.1±0.2	1.3±0.5
AUC ₁₆₈ ratio	1	1	3.8	3.8	10.2	8.3

CONFIDENTIAL
INFORMATION

17/32

Report Number	RF4990 MSB0010718 (Anti-PD-L1): 13-week toxicity study in cynomolgus monkeys by intravenous infusion followed by an 8-week recovery period					
Species	Cynomolgus monkey					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/formulation	280 mM Mannitol, 10 mM Sodium Acetate, 1.4 mM Methionine, 0.05% Tween20, pH 5.50 ^a					
Method of administration	i.v. infusion (1.5 hours),					
Sample (whole blood, plasma, serum)	Serum					
Analyte	avelumab					
Assay	Electrochemiluminescence (ECLA)					
Gender (M/F)/number of animals	M/3	F/3	M/3	F/3	M/5	F/5
Dose (mg/kg)	20 mg/kg	20 mg/kg	60 mg/kg	60 mg/kg	140 mg/kg	140 mg/kg
Dose Ratio	1	1	3	3	7	7
PK parameters from toxicokinetics (Week 13)						
C _{max} (µg/mL)	561.8±15.4	609.5±89.8	2210.0±93.2	2182.5±68.3	4700.0±0.0	4617.7±183.9
C _z (µg/mL)	95.5±65.6	86.4±34.0	305.1±163.6	422.8±128.4	705.6±339.0	928.9±115.2
AUC ₁₆₈ (µg·h/mL)	33785.2±8902.3	33980.2±9274.7	110702.3±26707.8	140645.1±32878.2	356513.8±80008.7	303661.8±80271.8
RA _{AUC}	1.4±0.4	1.4±0.3	1.5±0.2	1.7±0.5	1.3±0.2	1.4±0.5
AUC ₁₆₈ ratio	1	1	3.3	4.1	10.6	8.9
Additional information						
Immunogenicity	0/3	0/3	0/3	0/3	0/5	0/5

Source:RF4990

AUC₁₆₈: area under the concentration-time curve through 168 hours; AUC₁₆₈ ratio: AUC₁₆₈/AUC₁₆₈ at 20 mg/kg; C₀: initial observed concentration; CL: total systemic clearance; C_z: last observed concentration; i.v.: intravenous; PK: pharmacokinetic; RA_{AUC}: relative accumulation AUC₁₆₈ (Week 5 or Week 13)/AUC₁₆₈ (Week 1); t_{1/2}: terminal half life; Avelumab is also referred to as MSB0010718 and MSB0010718C

a: for batch S148/211007/P1/DS S148/L1 used from study Week 1 to study Week 8 the vehicle was 280 mM Mannitol, 10 mM Acetate, 1.4 mM Methionine, 0.0025% Tween 20, pH 5.5; for batch S148/211017/P1/DS S148/L4 used from study Week 9 to study Week 13 the vehicle was 280 mM Mannitol, 10 mM Acetate, 1.4 mM Methionine, 0.05% Tween 20, pH 5.5

5 薬物動態試験：分布

該当する試験は実施しなかった。

6 薬物動態試験：たん白結合

該当する試験は実施しなかった。

7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する試験は実施しなかった。

8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験は実施しなかった。

9 薬物動態試験：代謝：In Vivo

該当する試験は実施しなかった。

10 薬物動態試験：代謝：In Vitro

該当する試験は実施しなかった。

11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当する試験は実施しなかった。

12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する試験は実施しなかった。

13 薬物動態試験：排泄

該当する試験は実施しなかった。

14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する試験は実施しなかった。

15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験は実施しなかった。

16 薬物動態試験：その他

Table 10 Absorption and Target Occupancy After a Single Dose in C57BL/6 Mouse (IONC030820■RT)

Batch: A10-329-12

Test Article: avelumab

Location in CTD: 4.2.1.1.1

Study No. IONC030820■RT (B-■-033)

Report Number	IONC03082013RT Pharmacodynamic Dose-Response to MSB0010718C after Single Administration in Non-Tumor Bearing C57BL/6 Mice				
Species/Strain	C57BL/6 Mouse				
Feeding condition	NS				
Vehicle/formulation	NS				
Method of administration	i.v.				
Sample (whole blood, plasma, serum)	Plasma				
Analyte	avelumab				
Assay	Electrochemiluminescence (ECLA)				
Number of animals	20	20	20	20	20
Gender (M/F)	NS	NS	NS	NS	NS
Dose (mg/kg)	1.25 mg/kg	2.5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
PK parameters from noncompartmental analysis:					
Assumed C ₀ (µg/mL)	25	50	100	200	400
AUC _{last} (mg·h/mL)	0.88	2.00	5.64	12.3	30.9
RA _{AUC} (fold)	1	2.26	6.39	13.9	35.0
CL (mL/h/kg)	1.42	1.25	0.887	0.814	0.644
V _z (mL/kg)	32.2	25.4	15.3	21.6	36.9
V _{ss} (mL/kg)	22.4	32.9	37.4	42.7	45.6
t _{1/2} (h)	15.8	14.1	11.9	18.4	39.7
MRT (h)	15.7	26.2	42.2	52.5	69.6

(continued)

Additional information: TO on PBMCs

day 2	76%	81%	91%	93%	97%
day 5	77%	78%	75%	80%	81%
day 8	2%	3%	32%	79%	82%
day 12	0%	0%	3%	0%	65%

Source: IONC030820 ■RT

AUC_{last}: area under the concentration-time curve through last observed concentration; C₀: initial observed concentration; CL: total systemic clearance; i.v.: intravenous; MRT: mean residence time; NS: not specified; PBMCs: peripheral blood mononuclear cells; PK: pharmacokinetic; RA_{AUC}: relative accumulation AUC_{last} (Week 5)/AUC₁₆₈ (Week 1); t_{1/2}: terminal half life; TO: target occupancy; V_z: terminal phase volume of distribution; V_{ss}: volume of distribution at steady state
 Avelumab is also referred to as MSB0010718 and MSB0010718C

Table 11 Population PK Modeling of Mice and Monkey Data, and Human Extrapolation Based on Mouse Target Occupancy Data (■-IV153-P0)
 Location in CTD: 4.2.2.7.1 Study No. ■-IV153-P0

Report: ■-IV153-P0 Population PK Modelling of Mice and Monkey Data, and Human Extrapolation Based on Mouse Target Occupancy Data		
Pharmacokinetic Model	Species and Studies	Cynomolgus monkey (RF2120, RF2710) Mouse (B-■-009, RF2740)
Parameter	Estimate	Standard Error
V ₁ (mL)	145	5.39
V ₂ (mL)	175	11.6
Q (mL/h)	4.03	0.461
CLL (mL/h)	1.08	0.0854
V _M (μg/h)	12.2	3.24
K _M monkey (μg/mL)	0.35	0.193
K _M mouse (μg/mL)	3.75	1.48
PBMC Target Occupancy Model	Species and Studies	Mouse (TI-■-051, reported in IONC030820■RT)
Parameter	Estimate	Standard Error
B _{max}	100	-
K _{on} (mL/μg/h)	0.00617	0.00247
K _{off} (1/h)	0.0191	0.00383

Source: ■-IV153-P0

B_{max}: maximum binding; CLL: linear clearance; K_M: Michaelis-Menten constant; K_{on}: avelumab-receptor association rate; K_{off}: avelumab-receptor dissociation rate; PBMC: peripheral blood mononuclear cells; PK: pharmacokinetics; Q: intercompartmental clearance; V₁: central volume of distribution; V₂: peripheral volume of distribution V_M: maximal nonlinear elimination rate