テセントリク点滴静注1200 mg
（アテゾリズマブ（遺伝子組換え））
［非小細胞肺癌］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ATA	anti-therapeutic antibody	抗治療薬抗体
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{t1\text{-}t2}$	AUC from time day t1 to day t2	t1日から t2日までの AUC
AUC_{inf}	AUC from zero to extrapolated infinity	0時間から無限時間まで外挿した AUC
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	固相酵素免疫測定
F	bioavailability	生物学的利用率
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IgG	Immunogloblin G	免疫グロブリン G
PD	pharmacodynamics	薬力学
PD-L1	programmed death-ligand 1	（PD-1, B7-1のリガンド）
PK	pharmacokinetics	薬物動態
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
V_{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積

目次

頁
2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.2.1 標識化合物 4
2.6.4.2.2 非標識化合物 4
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.3.1 単回投与 5
2.6.4.3.1.1 カニクイザル 5
2.6.4.3.2 反復投与 7
2.6.4.3.2.1 マウス 7
2.6.4.3.2.2 カニクイザル 8
2.6.4.3.2.2.1 8 週間反復投与毒性試験 8
2.6.4.3.2.2.2 26 週間反復投与毒性試験 9
2.6.4.4 分布 10
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 11
2.6.4.6 排泄 11
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 11
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 11
2.6.4.8.1 マウス PK/PD 試験 11
2.6.4.9 考察及び結論 14
2.6.4.10 図表 15
2.6.4.11 参考文献 15

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下，アテゾリズマブ又は本薬）の薬物動態（PK）をマウス及びカニクイザルで評価した。また，本薬の誘導体であるヒト／マウスキメラ抗体PRO304397（PRO304397）を用いたBALB/cマウスでのPK/PD試験を実施し，Tリンパ球上のprogrammed death-ligand 1（PD-L1）に結合した抗PD-L1抗体量を評価した。

カニクイザルに0.5，5及び20 mg/kg の本薬を単回静脈内投与したとき，3用量間で曝露量は用量に伴って増加し，PK パラメータに雌雄差は認められなかった。投与後14日の時点において，全個体で抗治療薬抗体（ATA）が検出された。

マウスに10及び50 mg/kg の本薬を週1回，計3回反復静脈内投与したとき，3回目投与後（初回投与後14日）の血清中濃度は急速に低下し，全個体においてATAが検出された。3回目投与後0日から7日の曝露量は初回投与後0日から7日の約1/2倍と減少していた。

カニクイザルに5，15及び50 mg/kg の本薬を週1回，計9回反復静脈内投与したとき，5～50 mg/kg の用量間で投与後7日までの曝露量は用量に伴って増加し，PK パラメータに雌雄差は認められなかった。15及び50 mg/kg で皮下投与したときの $AUC_{0\text{-}7}$を用いて算出した生物学的利用率（F）は，それぞれ54.3%及び51.8%であった。また，56例中50例（89%）の個体にATAの産生が認められた。ATA は低用量では PK に影響を与えたものの，高用量における ATA 陽性及び陰性動物の平均曝露量は同程度であった。

カニクイザルに5，15及び50 mg/kg の本薬を週1回，計27回反復静脈内投与したとき，15及び50 mg/kg の用量間で曝露量は用量に伴って増加し，PK パラメータに雌雄差は認められなかった。30例中21例（70%）の個体にATAの産生が認められ，最終投与後低用量の5 mg/kg 群で顕著に血清中濃度が低下した。

BALB/c マウスに1，10及び30 mg/kg の PRO304397を単回静脈内投与したとき，PRO304397はいずれの用量も4日目までは二相性の濃度推移を示し，それ以降急速に低下した。PRO304397の全身クリアランス（CL）は16.3～57.7 mL/day/kg であり，定常状態の分布容積（V_{ss}）は概ね血漿量と同程度であった。曝露量は用量に伴って増加したものの，1 mg/kg と10 mg/kg の間では用量比以上の増加が認められた。また，いずれの投与量においても，PRO304397投与後24時間から48時間では，CD8陽性及び CD4陽性リンパ球上の PD-L1がPRO304397と結合し，完全に飽和状態になっていたが，1 mg/kg 投与群では投与7日後までに，10及び30 mg/kg 投与群では投与14日後までに，全個体において，T リンパ球上の PD-L1からPRO304397の消失が認められた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識化合物

該当なし。

2.6.4.2.2 非標識化合物

(1) 血清中アテゾリズマブ濃度測定法（ELISA 法）

（資料番号 4.2.2.1-3，4.2.2.1-4，4.2.2.7-1，4.2.3.2-1）

カニクイザル血清中のアテゾリズマブ濃度測定法として間接型酵素免疫測定法を開発しバリデーション試験を実施した。バリデーション結果については表2.6.5.2-1に示す。血清中アテゾリズマブ捕捉用の[redacted]に標準品，QC サンプル，測定対象希釈試料を加えインキュベートした。続いて検出用に[redacted]及び[redacted]を添加し，再度インキュベーション後，[redacted]を

加えて発色させた。1 mol/L リン酸を加え反応停止後，測定波長450 nm（対照波長630 nm）で吸光度を測定した。本測定法の最小希釈倍率は100倍であり，その際の定量範囲は75～2500 ng/mL であった。100，400及び1500 ng/mL での真度は － 10%～0%であり，日内及び日間再現性の精度はそれぞれ1%～6%及び3%～8%であった。

26週間反復毒性試験では，測定施設を変更したことから，再度カニクイザル血清中のアテゾリズマブ濃度測定法としてバリデーション試験を実施した。本測定法の最小希釈倍率は100倍であり，その際の定量範囲は60～2000 ng/mL であった。80～1600 ng/mL での真度は － 4.37%～6.74%であり，日内及び日間再現性の精度は1.96%～3.78%及び7.79%～12.9%であった。

C57BL/6マウス，CD-1マウス血清中アテゾリズマブ濃度測定法及び BALB/c マウス血清中のPRO304397濃度測定についても，カニクイザルとほぼ同様の測定法で実施し，検量線範囲はアテゾリズマブでは70～4000 ng/mL（C57BL/6）及び140～4000 ng/mL（CD-1），PRO304397では7.8～500 ng/mL（BALB/c）であった。

(2) 血清中抗治療薬抗体（ATA）測定法（ELISA 法）

（資料番号 4.2.2.1-5，4.2.3.2-1，4.2.2.1-6）

開発初期においては，カニクイザル血清中の ATA 測定法として，[redacted]を開発しバリデーション試験を実施した。バリデーション結果については表2.6.5.2-2に示す。

希釈した試料，対照試料をプレートに添加し，[redacted]と[redacted]の混合溶液とともにインキュベートした。続いて [redacted]プレートに各試料を移し，更にインキュベートした。続いて [redacted]を添加し，[redacted]で発色させ，1 mol/L リン酸を添加し反応停止後，測定波長450 nm（対照波長620又は630 nm）で吸光度を測定した。

本測定法の最小希釈倍率は50倍であり，陽性対照としてヒツジ抗ヒト IgG 抗体を用いたときの本測定法の相対感度は39 ng/mL であった。陰性対照の日内及び日間再現性の精度はそれぞれ13%及び10%であった。また，陽性対照抗体価（1.4 μg/mL，希釈係数2）の日内及び日間再現性の精度はそれぞれ23%及び21%であった。陽性スクリーニング対照（0.25 μg/mL）の日内及び日間再現性の精度はそれぞれ4%及び4%であった。

本測定法では，組換えヒト PD-L1（rhuPD-L1）を500 ng/mL の濃度で添加した際に疑陽性反応が認められた。また，血清中アテゾリズマブ濃度が50 μg/mL まで上昇した場合でも，125 ng/mL の ATA を検出可能と考えられる。

C57BL/6及び CD-1マウス血清中抗アテゾリズマブ抗体濃度測定についても，陽性対照として[redacted]を用いて，カニクイザルとほぼ同様の測定法で実施した。

26週間反復毒性試験では，測定施設を変更したことから，[redacted]を用いた[redacted]測定法を開発し，バリデーション試験を実施した。バリデーション結果については表2.6.5.2-2に示す。本測定法の最小希釈倍率は20倍であり，その際の相対感度は51.2 ng/mL，陰性対照の日内及び日間再現性の精度はそれぞれ3.03%～18.0%及び28.8%であった。また，陽性対照抗体価（400 ng/mL，希釈係数2）の日間再現性の精度は5.74%であった。陽性スクリーニング対照（50 ng/mL）の日内及び日間再現性の精度はそれぞれ0.633%～11.8%及び15.3%であった。

2.6.4.3 吸収

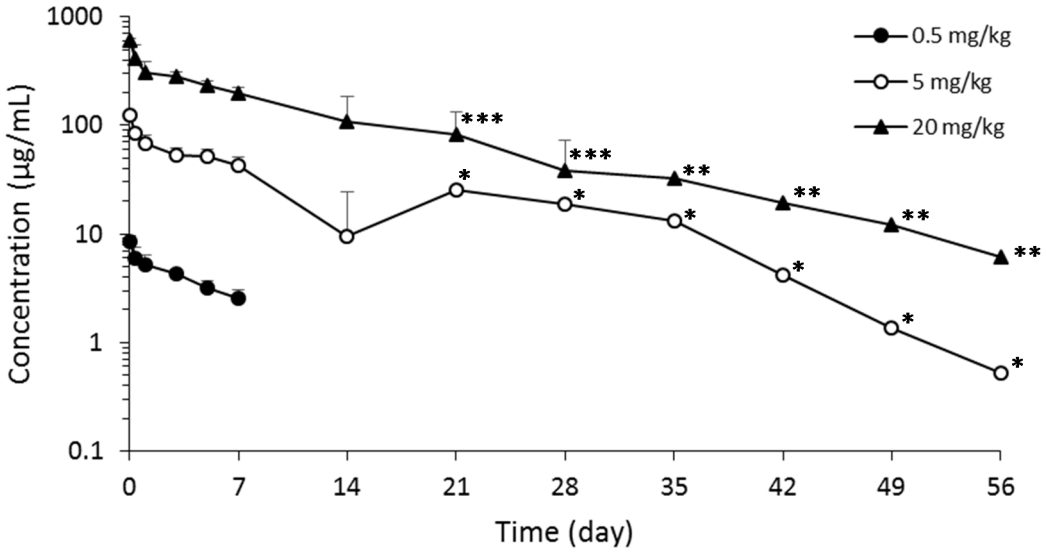
2.6.4.3.1 単回投与

2.6.4.3.1.1 カニクイザル

（資料番号 4.2.2.2-1）

雌雄カニクイザルに0.5，5及び20 mg/kg の本薬を単回静脈内投与したときの PK を評価した。単回投与時の血清中濃度推移を図 2.6.4.3.1.1-1，PK パラメータを表 2.6.4.3.1.1-1及び表 2.6.4.3.1.1-2に示した。3用量間で曝露量は用量に伴って増加し（表 2.6.4.3.1.1-1），PK パラメータに雌雄差は認められなかった（表2.6.5.3-1）。投与後14日の時点では，全個体で ATA 陽性であったが，PK に影響が認められなかった動物（2例）及び投与後14日以降の観察時点において ATA 陰性になった動物（1例）における CL は3.65～3.79 mL/day/kg，V_{ss} は54.9～63.5 mL/kg 及び消失半減期（$t_{1/2}$）は11.1～12.2日であった。

図 2.6.4.3.1.1-1 カニクイザルにアテゾリズマブを単回静脈内投与したときの血清中濃度推移



各時点は4例の平均値 + 標準偏差を示す。

*：n=1, **：n=2, ***：n=3

定量下限：0.075 µg/mL

[4.2.2.1-1 Figure E1を改変]

表 2.6.4.3.1.1-1 カニクイザルにアテゾリズマブを単回静脈内投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	$t_{1/2}$[a] (day)	C_{max}[b] (µg/mL)	AUC_{0-7}[b] (day•µg/mL)	AUC_{inf}[a] (day•µg/mL)
0.5	8.26 ± 5.38	8.55 ± 1.04	29.0 ± 2.84	61.8 ± 24.3
5	7.31 ± 2.76	123 ± 7.89	409 ± 56.3	830 ± 342
20	10.1 ± 3.43	610 ± 29.6	1940 ± 192	4680 ± 1290

[a]: 2コンパートメント解析

[b]:ノンコンパートメント解析

各値は4例の平均値 ± 標準偏差を示す。

[4.2.2.1-1 Appendix 6 Table 2及び Table C1～C3を改変]

表 2.6.4.3.1.1-2 カニクイザルにアテゾリズマブを単回静脈内投与したときの2コンパートメントパラメータ

パラメータ	投与量		
	2001-MF4848M[a]	3002-MF4803M[b]	3501-MF29450F[a]
	5 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg
CL (mL/day/kg)	3.79	3.67	3.65
$t_{1/2}$ (day)	11.2	12.2	11.1
V_{ss} (mL/kg)	61.0	63.5	54.9

PK への影響がみられなかった ATA 陽性動物と ATA 陰性動物を用いて検討した。

[a]: ATA 陽性

[b]: Day15では ATA 陽性を示したが，Day15を過ぎて試験終了時まで ATA 陰性

[4.2.2.1-1 Appendix 6 Table D2を改変]

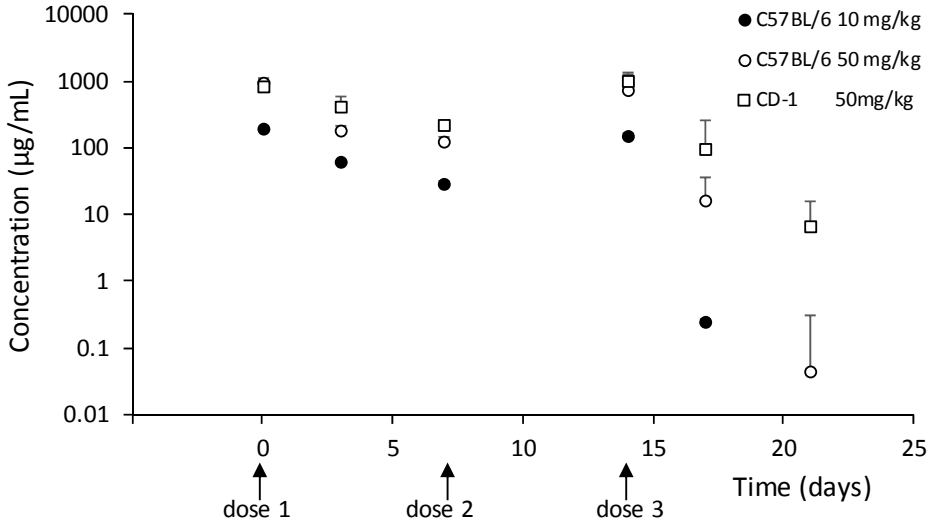
2.6.4.3.2 反復投与

2.6.4.3.2.1 マウス

（資料番号 4.2.3.2-1）

C57BL/6マウスに10及び50 mg/kg，CD-1マウスに50 mg/kg の本薬を週1回，計3回静脈内投与した反復投与毒性試験において，PK を評価した。反復投与時の血清中濃度推移を図 2.6.4.3.2.1-1，PK パラメータを表 2.6.4.3.2.1-1に示した。3回目投与後（初回投与後14日）の血清中濃度は急速に低下し，初回投与後21日（最終投与後7日）には，10 mg/kg 投与群では3例いずれの個体も血清中濃度は定量下限未満であり，50 mg/kg 投与群では，平均濃度が0.2～0.7 μg/mL であった。C57BL/6マウスに10 mg/kg 投与したとき，初回投与後の曝露量（$AUC_{0\text{-}7}$）は537 day•μg/mL，3回目投与後の曝露量（$AUC_{14\text{-}21}$）は230 day•μg/mL であり， $AUC_{14\text{-}21}$は $AUC_{0\text{-}7}$の約1/2倍であった。また，C57BL/6及び CD-1マウスに50 mg/kg 投与したとき，$AUC_{0\text{-}7}$はそれぞれ2250及び3020 day•μg/mL，$AUC_{14\text{-}21}$はそれぞれ1150及び1820 day•μg/mL であり，10 mg/kg 投与時と同様，反復投与後の曝露量は初回投与時に比較して低値であった。反復投与において曝露量は減少し，投与後17日から試験終了時まで，全個体において ATA が確認された。

図 2.6.4.3.2.1-1 C57BL/6及び CD-1マウスにアテゾリズマブを週1回計3回反復静脈内投与したときの血清中濃度推移



各時点は3例の平均値 + 標準偏差を示す。

定量下限：0.070 μg/mL（C57BL/6マウス），0.140 μg/mL（CD-1マウス）

[4.2.3.2-1 Appendix M Figure 1を改変]

表 2.6.4.3.2.1-1 C57BL/6及び CD-1マウスにアテゾリズマブを週1回計3回反復静脈内投与したときの曝露量

パラメータ	投与量		
	C57BL/6 mice	C57BL/6 mice	CD-1 mice
	10 mg/kg	50 mg/kg	50 mg/kg
$AUC_{0\text{-}7}$ (day•μg/mL)	537	2250	3020
$AUC_{14\text{-}21}$ (day•μg/mL)	230	1150	1820

$AUC_{0\text{-}7}$=初回投与後7日までの AUC

$AUC_{14\text{-}21}$=3回目投与後7日までの AUC

[4.2.3.2-1 Appendix M Table 2を改変]

2.6.4.3.2.2 カニクイザル

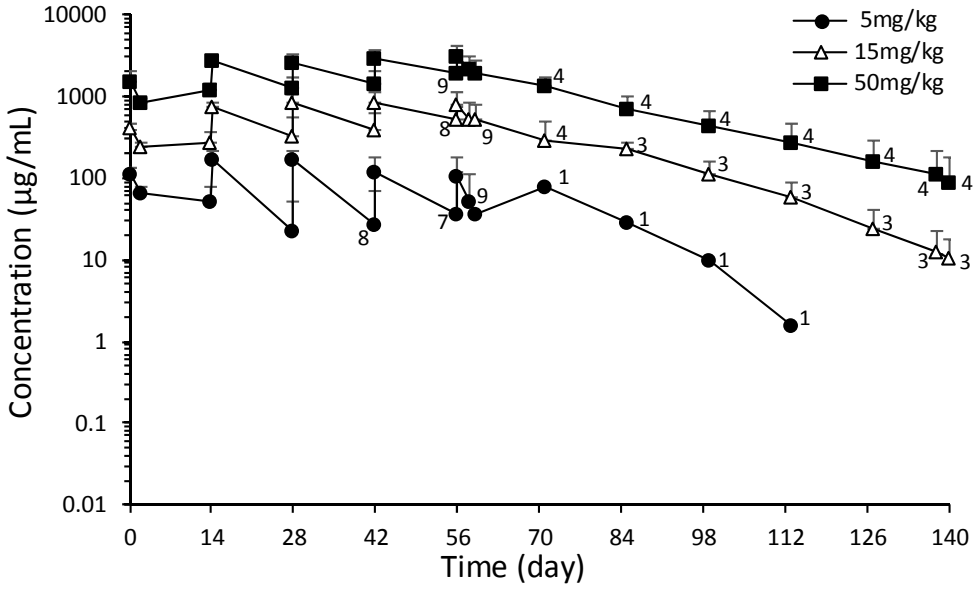
2.6.4.3.2.2.1 8週間反復投与毒性試験

（資料番号 4.2.3.2-2）

雌雄カニクイザルに5，15及び50 mg/kg 又は15及び50 mg/kg の本薬を週1回，計9回静脈内又は皮下投与した反復投与毒性試験において，PK を評価した。毒性評価群の血清中濃度推移を図 2.6.4.3.2.2.1-1，$AUC_{0\text{–}7}$，$AUC_{0\text{–}56}$及び $AUC_{0\text{–}140}$を表 2.6.4.3.2.2.1-1に示した。5～50 mg/kg の用量で静脈内投与したときの7日までの曝露量は用量に伴って増加し，PK パラメータに雌雄差は認められなかった（表2.6.5.4-2）。15及び50 mg/kg の用量で皮下投与したときの $AUC_{0\text{-}7}$を用いて算出した F は，それぞれ54.3%及び51.8%であった（表 2.6.4.3.2.2.1-1）。

56例（毒性評価群50例，テレメトリー評価群6例）中50例（毒性評価群46例，テレメトリー評価群4例）（89%）に ATA の産生が認められた。ATA は低用量（5 mg/kg）の動物の PK に影響を与えたものの，高用量（50 mg/kg）の ATA 陽性及び陰性動物の平均曝露量は同程度であった（表2.6.5.4-2）。

図 2.6.4.3.2.2.1-1 カニクイザルにアテゾリズマブを週1回，計9回反復静脈内投与したときの血清中濃度推移（毒性評価群）



定量下限：0.075 µg/mL

0～56日の各時点は10例の平均値 ± 標準偏差を示す。ただし，例数が異なる場合は，時点ごとに図中に例数を示した。

[4.2.3.2-2 Appendix 7 Figure 1を改変]

表 2.6.4.3.2.2.1-1 カニクイザルにアテゾリズマブを週1回，計9回反復静脈内及び皮下投与したときの PK パラメータ（毒性評価群）

	投与量				
	静脈内投与			皮下投与	
パラメータ	5 mg/kg	15 mg/kg	50 mg/kg	15 mg/kg	50 mg/kg
AUC_{0-7}[a] (day•µg/mL)	486 ± 68.9	1860 ± 296	6990 ± 904	1010 ± 275	3620 ± 517
AUC_{0-56}[a] (day•µg/mL)	4780 ± 1560	28700 ± 8890	104000 ± 22200	11700 ± 10100	61400 ± 21700
AUC_{0-140}[b] (day•µg/mL)	5630 ± 3590	43800 ± 10300	170000 ± 37800	13400 ± 22900	115000 ± 21000
F(%)	NA	NA	NA	54.3	51.8

NA: 非適応

[a]: 10例の平均値 ± 標準偏差を示す。

[b]: 4例の平均値 ± 標準偏差を示す（回復期動物）。

[4.2.3.2-2 Appendix 7 Table 2を改変]

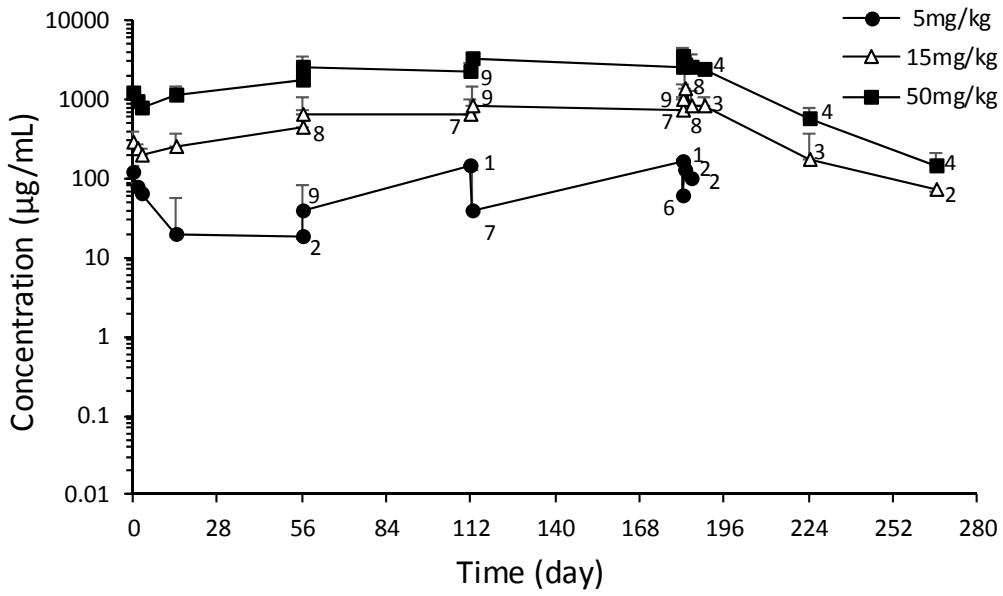
2.6.4.3.2.2.2 26週間反復投与毒性試験

（資料番号 4.2.3.2-3）

雌雄カニクイザルに5，15及び50 mg/kg の本薬を週1回，計27回静脈内投与した反復投与毒性試験において，PK を評価した。血清中濃度推移を図 2.6.4.3.2.2.2-1，全投与群の最高血清中濃度（C_{max}），AUC_{0-3}，$AUC_{182-185}$及び蓄積係数を表 2.6.4.3.2.2.2-1に示した。15及び50 mg/kg の用量間で曝露量は用量に伴って増加し，PK パラメータに雌雄差は認められなかった（表 2.6.5.4-3）。15及び50 mg/kg 投与群での C_{max} 及び AUC の最終投与時と初回投与時を比較した蓄積係数はそれぞれ3.09～5.28及び3.01～4.89であった。

30例中21例（70%）に ATA の産生が認められ，最終投与後の血清中濃度は低用量群（5 mg/kg）で顕著に低下した。

図 2.6.4.3.2.2.2-1 カニクイザルにアテゾリズマブを週1回，計27回反復静脈内投与したときの血清中濃度推移



定量下限：0.060 µg/mL

各時点は10例の平均値 ± 標準偏差を示す。ただし，例数が異なる場合は，時点ごとに図中に例数を示した。

[4.2.3.2-3 Final Toxicokinetics Report Figure A.2を改変]

表 2.6.4.3.2.2.2-1 カニクイザルにアテゾリズマブを週1回，計27回反復静脈内投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	初回投与		最終投与		蓄積係数		ATA
	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}3}$ (day•µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{182\text{-}185}$ (day•µg/mL)	C_{max}	AUC	
5	123 ± 19.5	243 ± 31.2	61.4 ± 107[b]	378 ± NA[a]	NA	NA	10/10
15	301 ± 79.2	693 ± 122	1290 ± 1090	3350 ± 2210[c]	5.28 ± 4.71	4.89 ± 3.34	8/10
50	1200 ± 127	2790 ± 215	3680 ± 730	8400 ± 2100	3.09 ± 0.634	3.01 ± 0.684	3/10

NA:非適応

各値は10例の平均値 ± 標準偏差を示す。

[a]:雄は全例が算出できなかったため，雌2例の平均値を示した。

[b]:6例の平均値 ± 標準偏差を示す。

[c]:8例の平均値 ± 標準偏差を示す。

[4.2.3.2-3 Final Toxicokinetics Report Table 1及び2を改変]

2.6.4.4 分布

（資料番号 4.2.3.7.7-3）

本薬の放射性標識体を用いた定型的な組織内分布試験は実施していないが，毒性試験において，ビオチン標識アテゾリズマブの交差反応性を，正常なヒト及びカニクイザル組織の凍結切片を用いて評価した。ヒト組織では，胎盤，リンパ節，扁桃及び胸腺で，カニクイザル組織では，リンパ節でビオチン標識アテゾリズマブの特異的染色が認められた（2.6.6.8.3参照）

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

本薬の代謝に関する試験は実施していない。

2.6.4.6 排泄

本薬の排泄に関する試験は実施していない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

本薬の薬物相互作用に関する非臨床試験は実施していない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 マウス PK/PD 試験

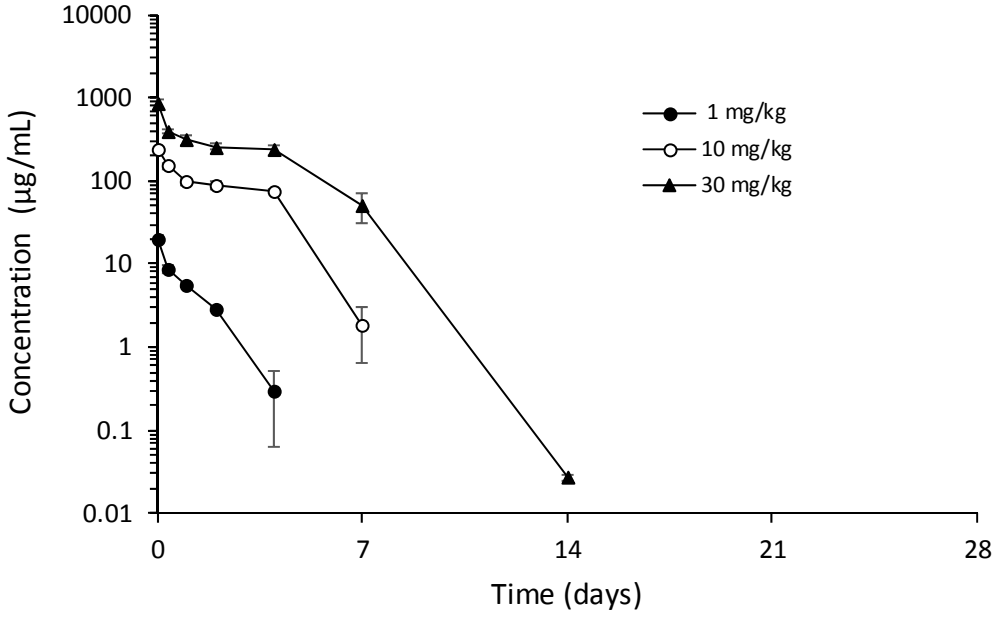
（資料番号 4.2.2.7-1）

本薬はマウスで免疫原性を示すため，ヒト／マウスキメラ抗体 PRO304397を用いて PK 及び PD マーカー（T リンパ球上の PD-L1に結合した抗 PD-L1抗体量）を評価した。

BALB/c マウスに1，10及び30 mg/kg の PRO304397を単回静脈内投与したときの PK を評価した。PRO304397はいずれの用量も4日目までは二相性の濃度推移を示し，それ以降急速に低下した（図 2.6.4.8.1-1）。

PRO304397を静脈内投与後の CL は16.3～57.7 mL/day/kg，V_{ss} は42.6～57.7 mL/kg であった。1，10及び30 mg/kg を投与したときの AUC_{0-4}はそれぞれ17.1，406及び1230 day•μg/mL であった（表 2.6.4.8.1-1）。曝露量は用量に伴って増加したものの，1 mg/kg と10 mg/kg の間では用量比以上の増加が認められた。

図 2.6.4.8.1-1 BALB/c マウスに PRO304397を単回静脈内投与したときの血清中濃度推移



各時点は3例の平均値 ± 標準偏差を示す。
定量下限：0.008 µg/mL

[4.2.2.7-1 Figure 1を改変]

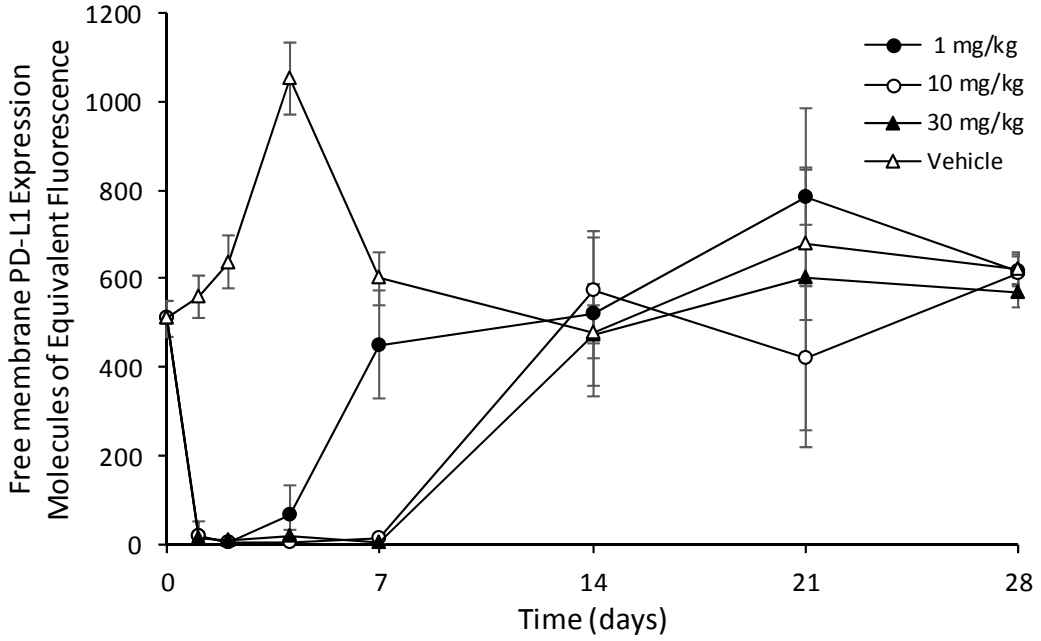
表 2.6.4.8.1-1 BALB/c マウスに PRO304397を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

	投与量		
パラメータ	1 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
$AUC_{0\text{-}4}$ (day•µg/mL)	17.1	406	1230
AUC_{inf} (day•µg/mL)	17.3	527	1840
CL (mL/day/kg)	57.7	19.0	16.3
C_{max} (µg/mL)	20.3	234	848
$t_{1/2}$ (day)	0.688	1.15	0.738
V_{ss} (mL/kg)	57.7	42.6	46.7

[4.2.2.7-1 Table 3を改変]

BALB/c マウスに1，10及び30 mg/kg の PRO304397を単回静脈内投与し，末梢血中の CD8陽性細胞傷害性 T リンパ球上及び CD4陽性ヘルパーT リンパ球上の PD-L1に結合した抗 PD-L1抗体量を評価した。測定は，PRO304397投与後，PRO304397と結合していない T リンパ球上の PD-L1にビオチン標識抗 PD-L1抗体及びフィコエリスリン蛍光標識ストレプトアビジンと結合させた後，フローサイトメトリーを用いて蛍光標識した抗体量を定量した。PRO304397投与後24時間から48時間には，CD8陽性及び CD4陽性リンパ球上の PD-L1に PRO304397が結合し，完全に飽和状態になっていることがすべての投与量において認められた。しかし，1 mg/kg 投与群では投与7日後までに，10及び30 mg/kg 投与群では投与14日後までに，全個体において，T リンパ球上の PD-L1から PRO304397の消失が認められた（図 2.6.4.8.1-2，図 2.6.4.8.1-3）。なお，T リンパ球上の PD-L1に PRO304397が結合し飽和状態になっている際の血清中 PRO304397濃度は3～50 µg/mL 程度であった。

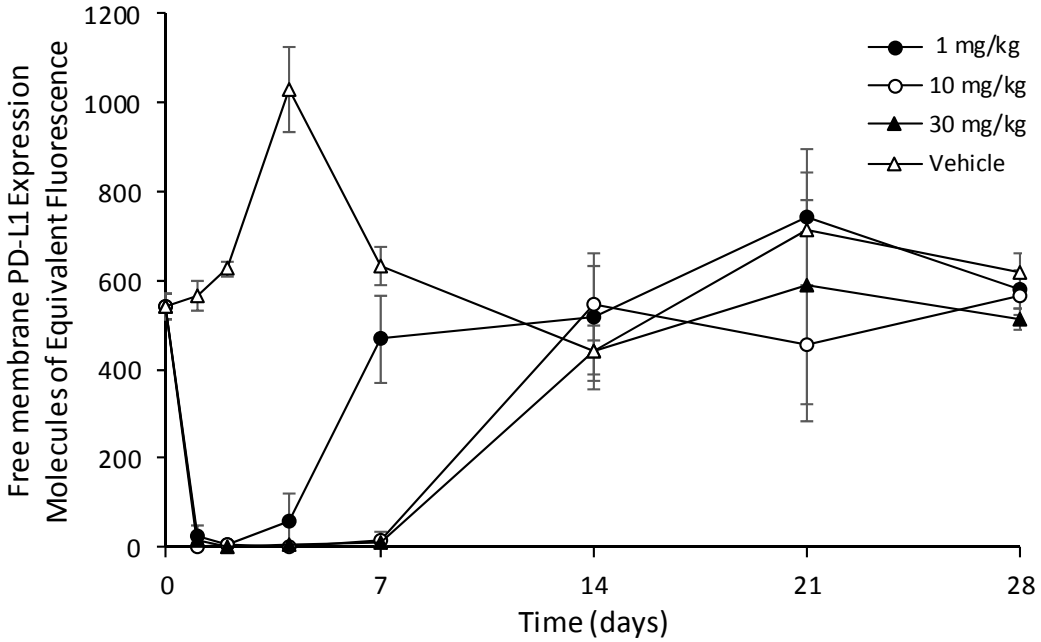
図 2.6.4.8.1-2 PR0304397を BALB/c マウスに単回静脈内投与後の CD8陽性細胞傷害性 T リンパ球上 PD-L1に結合した抗 PD-L1抗体量



各時点は3例の平均値 ± 標準偏差を示す。

[4.2.2.7-1 Figure 2を改変]

図 2.6.4.8.1-3 PR0304397を BALB/c マウスに単回静脈内投与後の CD4陽性ヘルパーT リンパ球上 PD-L1に結合した抗 PD-L1抗体量



各時点は3例の平均値 ± 標準偏差を示す。

[4.2.2.7-1 Figure 3を改変]

2.6.4.9 考察及び結論

カニクイザルに0.5，5及び20 mg/kg の本薬を単回静脈内投与したとき，3用量間で投与後7日までの曝露量には用量に伴った増加が認められ，全個体で ATA が検出された。PK に影響が認められなかった ATA 陽性及び陰性動物の CL は3.65～3.79 mL/day/kg，V_{ss} は54.9～63.5 mL/kg であった。$t_{1/2}$は11.1～12.2日であり，カニクイザルで認められた本薬の PK 特性は，他のヒト化 IgG1抗体と同様であった[2)]。

本薬は Fcγ 受容体との結合性を低減するために Fc の298位の一アミノ酸を改変した脱糖鎖抗体（2.5.1.1.4）であるが，一般的な IgG1サブタイプと同様の PK を示した。 PK 特性に差異が認められなかった理由としては，主に Fc の298位は FcRn（胎児性 Fc 受容体）との結合性には影響を与えないため[3)]と推察される。

マウスに10及び50 mg/kg の本薬を週1回，計3回静脈内投与した反復投与毒性試験において，PK を評価した。3回目投与後の血清中濃度は初回投与時と比較して速やかに低下し，3回目投与7日後には，10 mg/kg 投与群では血清中濃度は定量下限未満であり，50 mg/kg 投与群では，平均濃度が0.2～0.7 μg/mL であった。$AUC_{14\text{-}21}$は$AUC_{0\text{-}7}$の約1/2倍であり，反復投与において曝露量は減少し，投与後17日から試験終了時まで，全個体において ATA が確認された。したがって，反復投与後の血清中濃度の急速な低下は ATA によるものと考えられた。これより，マウスを用いた2週間を超える投与期間の毒性試験は実施しなかった。

カニクイザルに5，15及び50 mg/kg の本薬を週1回，計9回静脈内反復投与したとき，5～50 mg/kg の用量間で7日までの曝露量は用量に伴った増加を示した。PK パラメータに雌雄差は認められなかった。15及び50 mg/kg で皮下投与したときの F は，それぞれ54.3%及び51.8%であった。56例中50例（89%）の個体で ATA の産生が認められたが，ATA は低用量（5 mg/kg）の血清中動態に影響を与えたものの，高用量群（50 mg/kg）では ATA 陽性及び陰性動物の平均曝露量は同程度であった（表 2.6.5.4-2）。カニクイザルに5，15及び50 mg/kg の本薬を週1回，計27回静脈内投与したとき，15及び50 mg/kg 投与群での C_{max} 及び AUC の最終投与時と初回投与時を比較した蓄積係数はそれぞれ3.09～5.28及び3.01～4.89であった。この蓄積係数は本薬の$t_{1/2}$，11.8～23.5日（表2.6.5.4-3）から算出した値（3.0～5.4）と近似していた[4)]。

定型的な組織内分布試験は実施していないが，カニクイザルの V_{ss} の平均値は血漿量と類似しており[1)]，主に循環血液中に分布し，組織への移行は少ないことが示唆された。また，ヒト及びカニクイザル正常組織を用いた本薬の交差反応性試験の結果，ヒト組織では，胎盤，リンパ節，扁桃及び胸腺で，カニクイザル組織では，リンパ節でのみビオチン標識アテゾリズマブの特異的染色が認められた。

本薬の代謝及び排泄に関する試験は実施していない。本薬は一般的な IgG1サブタイプと同様な PK を示し，他のヒト化モノクローナル抗体と同じ IgG フレームワークを有していることから，最終的には生体内で低分子ペプチドやアミノ酸に分解されると考えられる[5)]。一般的に IgG 抗体は尿や胆汁中にはほとんど排泄されず，生体内で低分子ペプチドやアミノ酸に分解された後，その一部は尿中に排泄されるか，内因性アミノ酸として再利用されると考えられる[5)]。本薬の体内からの消失も他の IgG と同様と考えられる。なお，本薬の乳汁中排泄試験は実施していないが，IgG は乳汁中に移行することが知られており[6)]，授乳婦への投与に関しては注意が必要である。

本薬はマウスで免疫原性を示すため，キメラ抗体 PRO304397を用いて PK 及び PD マーカー（T リンパ球上の PD-L1に結合した抗 PD-L1抗体量）を BALB/c マウスで評価した。

PRO304397の CL は16.3～57.7 mL/day/kg であり，血清中からの消失は速やかであった。V_{ss} は42.6～57.7 mL/kg であり，概ね血漿量と同程度であり[1]，カニクイザルの結果と一致した。1，10及び30 mg/kg の PRO304397を単回静脈内投与したときの AUC_{0-4}は，それぞれ17.1，406及び1230 day•μg/mL であり，1 mg/kg と10 mg/kg の間で用量比以上の増加が認められた。この非線形性は PRO304397がマウス PD-L1と反応性を示すため，1 mg/kg では抗原依存的クリアランスが主であったものの，10 mg/kg 以上では抗原依存的クリアランスが飽和し，抗原非依存的クリアランスが主になったためと考えられる[7),8)]。 PRO304397投与後24時間から48時間には，CD8陽性及び CD4陽性リンパ球上のほぼすべての PD-L1は，PRO30439と結合していた。しかし，1 mg/kg 投与群では投与7日後までに，10及び30 mg/kg 投与群では投与14日後までに，全個体において，T リンパ球上の PD-L1から PRO304397の消失が認められた。これらの結果から，投与量と抗 PD-L1抗体の末梢血中 CD8陽性及び CD4陽性リンパ球上 PD-L1への結合持続期間に関連があることが示唆される。

以上，本薬は Fcγ 受容体との結合性を低減させるために Fc の298位の1アミノ酸を改変した脱糖鎖抗体であるが，一般的な IgG1サブタイプと同様の PK を示した。本薬をマウス及びカニクイザルに投与した場合，いずれも ATA が産生されたが，カニクイザルにおいては，ATA により低用量（5 mg/kg）の血清中動態が影響を受けたものの，高用量（50 mg/kg）では ATA 陽性及び陰性動物の平均曝露量は同程度であった。一方，マウスでは ATA の影響で血清中濃度は急速に低下しており，マウスを用いた2週間を超える投与期間の毒性試験は実施しなかった。なお，ヒトにおいてもすべての投与群で ATA が認められたが，カニクイザルと同様10 mg/kg 以上では PK に影響を与えなかった（2.7.2.2.3.2参照）。

2.6.4.10 図表

図表は必要に応じ本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

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

2） Petkova SB, Akilesh S, Sproule TJ, Christianson GJ, Khabbaz HA, Brown AC, et al. Enhanced half-life of genetically engineered human IgG1 antibodies in a humanized FcRn mouse model: potential application in humorally mediated autoimmune disease. Int Immuol 2006;18:1759-69.

3） Souders CA, Nelson SC, Wang Y, Crowley AR, Klempner MS, Thomas W Jr. A novel *in vitro* assay to predict neonatal Fc receptor-madiated human IgG half-life. mAbs. 2015;7:912-21.

4） 林　正弘，谷川原祐介:生物薬剤学．南江堂；2001. P203.

5） Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.

6） Van de Perre P. Transfer of antibody via mother’s milk. Vaccine 2003;21:3374-6.

7） Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59.

8） Deng R, Jin Feng, Prabhu S, Iyer S. Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development? Expert Opin Drug Metab Toxcol 2012;8:141-60.

テセントリク点滴静注1200 mg
（アテゾリズマブ（遺伝子組換え））
［非小細胞肺癌］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.5 薬物動態試験概要表

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ATA	anti-therapeutic antibody	抗治療薬抗体
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{t1-t2}	AUC from time day t1 to day t2	t1日から t2日までの AUC
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	固相酵素免疫測定
F	bioavailability	生物学的利用率
IV	intravenous	静脈内投与
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SC	subcutaneous	皮下投与
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
PRO304397	－	Atezolizumab の誘導体であるヒト／マウスキメラ抗体
T_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積

目次

頁
2.6.5 薬理動態試験概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験一覧表 4
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 6
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 9
2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布 17
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合 17
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 17
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 17
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 17
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 17
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 17
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 17
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 17
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 18
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 18
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 19

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

表 2.6.5.1-1　薬物動態試験一覧表

被験物質：　Atezolizumab

Type of Study		Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report No.
Absorption:	Single Dose	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted]	4.2.2.2-1
Absorption:	Repeat Dose	Mouse	IV	Genentech Inc.	4.2.3.2-1
Absorption:	Repeat Dose	Cynomolgus Monkey	IV, SC	[redacted]	4.2.3.2-2 [a)]
Absorption:	Repeat Dose	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted] (Germany)	4.2.3.2-3 [a)]

被験物質：　PRO304397

Type of Study		Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report No.
PK Other:	Single Dose	Mouse	IV	Genentech Inc.	4.2.2.7-1

[a)]Good Laboratory Practice study

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2-1　分析方法及びバリデーション試験結果（抗 PD-L1抗体）

Species： Analyte: Analytical method :	BALB/c mouse PRO304397 ELISA	C57BL/6 mouse Atezolizumab ELISA	CD-1 mouse Atezolizumab ELISA	Cynomolgus monkey Atezolizumab ELISA	Cynomolgus monkey Atezolizumab ELISA
Range of Quantification:	7.8 – 500 ng/mL	70 – 4000 ng/mL	140 – 4000 ng/mL	75 – 2500 ng/mL	60 – 2000 ng/mL
Accuracy (%):	Not reported	Not reported	Not reported	-10 – 0	-4.37 – 6.74
Intra-Assay Precision (%):	Not reported	Not reported	Not reported	1 – 6	1.96 – 3.78
Inter-Assay Precision (%):	Not reported	Not reported	Not reported	3 - 8	7.79 – 12.9
Study No.:	08-1946	08-0806	08-0806	4.MPDL.1.AVR_0	ICD 590
Location in CTD:	4.2.2.7-1	4.2.3.2-1	4.2.3.2-1	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4

表 2.6.5.2-2　分析方法及びバリデーション試験結果（ATA）

Species： Analyte:	C57BL/6 mouse Anti- Atezolizumab	CD-1 mouse Anti- Atezolizumab	Cynomolgus monkey Anti- Atezolizumab	Cynomolgus monkey Anti- Atezolizumab
Relative Sensitivity	45.4 ng/mL	16.7 ng/mL	39 ng/mL	51.2 ng/mL
Atezolizumab Interference	<250 µg/mL*	<500 µg/mL*	<50 µg/mL**	<31.3 µg/mL***
Intra-Assay Precision (%):	Not reported	Not reported	13[a)], 23[b)], 4[c)]	3.03 – 18.0[a)], 0.633 -11.8[c)]
Inter-Assay Precision (%):	Not reported	Not reported	10[a)], 21[b)] , 4[c)]	28.8[a)], 5.74[b)], 15.3[c)]
Study No.:	08-0806	08-0806	4.MPDL.2.AVR_0	ICDIM 207
Location in CTD:	4.2.3.2-1	4.2.3.2-1	4.2.2.1-5	4.2.2.1-6

a): negative control

b): positive titer control

c): positive screen control

*: to detect [redacted]

**: to detect [redacted]

***: to detect [redacted]

2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収

表 2.6.5.3-1　単回投与（サル）

被験物質：　Atezolizumab
記載箇所：　4.2.2.2-1
試験番号：　[redacted]-0598

Species / Strain :	Cynomolgus monkey / *Macaca fascicularis*
Gender / Number of animals :	Male / 2, Female / 2
Formulation / Vehicle :	Preformulated aqueous solution / Atezolizumab vehicle
Method of administration :	IV
Dose :	0.5, 5 and 20 mg/mL/kg
Sample :	Serum
Sampling time :	Atezolizumab : Pre, Day 1 (0.5, 8 h), Day 2, 4, 6, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 and 57
	ATA : Pre, Day 15, 29, 43 and 57
Analyte :	PK : Atezolizumab
	ATA : anti-therapeutic antibody
Analytical method :	ELISA

表 2.6.5.3-1 単回投与（サル）（続）

Individual and Mean (± SD) Non-Compartmental PK Parameter of Atezolizumab following a Single IV Administration of Atezolizumab to Cynomolgus Monkeys

Gender (M/F) / Number of Animals :	Male / 2	Female / 2	Male / 2	Female / 2	Male / 2	Female / 2
Dose (mg/kg) :	0.5		5		20	
Analyte	Atezolizumab & ATA		Atezolizumab & ATA		Atezolizumab & ATA	
PK parameters						
AUC_{all} (day・μg/mL): individual	26.8, 31.2	26.4, 31.8	1300, 551	616, 456	2430, 5210	5340, 4090
Mean ± SD	29.1 ± 2.84		731 ± 385		4270 ± 1350	
AUC_{inf} (day・μg/mL): individual	50.1, 43.3	39.1, 60.5	1310, 580	617, 456	2430, 5350	5370, 4090
Mean ± SD	48.3 ± 9.34		741 ± 386		4310 ± 1390	
AUC_{0-7} (day・μg/mL): individual	26.8, 31.2	26.4, 31.8	466, 376	446, 347	1810, 1910	2220, 1830
Mean ± SD	29.0 ± 2.84		409 ± 56.3		1940 ± 192	
CL (mL/day/kg) : individual	9.98, 11.5	12.8, 8.27	3.83, 8.62	8.11, 11.0	8.22, 3.74	3.73, 4.90
Mean ± SD	10.6 ± 1.95		7.89 ± 2.99		5.15 ± 2.12	
C_{max} (μg/mL) : individual	7.22, 9.73	8.80, 8.43	130, 130	118, 115	576, 642	625, 595
Mean ± SD	8.55 ± 1.04		123 ± 7.89		610 ± 29.6	
$t_{1/2}$ (day): individual	6.27, 3.47	4.21, 6.16	4.47, 3.01	1.07, 1.11	1.43, 11.0	6.77, 1.34
Mean ± SD	5.03 ± 1.40		2.42 ± 1.64		5.14 ± 4.66	
V_{ss} (mL/kg): individual	91.7, 60.4	78.8, 75.1	54.1, 45.6	34.1, 42.5	32.8, 57.7	47.9, 40.3
Mean ± SD	76.5 ± 12.9		44.1 ± 8.26		44.7 ± 10.6	
ATA	+, +	+, +	+, +	+, +	+, -*	+, +

Mean ± SD was calculated in n=4.

*: ATA positive at Day 14, but ATA negative after Day 14 until the end of the study.

PK parameters were determined using non-compartmental methods with WinNonlin®, version 5.2.

表 2.6.5.3-1　単回投与（サル）（続）

Two-Compartment PK Parameter Estimates (Mean ± SD, n=4) following a Single IV Administration of Atezolizumab to Cynomolgus Monkeys

Parameter	Dose (mg/kg)		
	0.5	5	20
AUC_{inf} (day•μg/mL)	61.8 ± 24.3	830 ± 342	4680 ± 1290
CL (ml/day/kg)	8.92 ± 2.89	6.73 ± 2.35	4.63 ± 1.74
$t_{1/2}$ (day)	8.26 ± 5.38	7.31 ± 2.76	10.1 ± 3.43
V_{ss} (mL/kg)	89.7 ± 24.2	63.4 ± 6.18	59.7 ± 8.34

Individual and Mean ± SD Two-Compartmental PK Parameter Estimates for Atezolizumab following a Single IV Administration to Potentially Unaffected ATA-Positive and ATA-Negative Animals

Parameter	Animal ID		
	2001-MF4848M	3002-MF4803M	3501-MF29450F
	Dose (mg/kg)		
	5	20	20
ATA	+	-*	+
CL (mL/day/kg)	3.79	3.67	3.65
$t_{1/2}$ (day)	11.2	12.2	11.1
V_{ss} (mL/kg)	61.0	63.5	54.9

*: ATA positive at Day 14, but ATA negative after Day 14 until the end of the study

PK parameters were determined using two-compartmental methods with IV bolus input using WinNonlin®, version 5.2.

2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収

表 2.6.5.4-1　反復投与（マウス15日間）

被験物質：　Atezolizumab
記載箇所：　4.2.3.2-1
試験番号：　[redacted]-0806

Species / Strain :	Mouse / C57BL/6 and CD-1
Gender / Number of animals :	Female / 3 / timepoint
Feeding condition :	
Formulation / Vehicle :	Preformulated aqueous solution / a clear solution of 20 mmol/L histidine acetate, 240 mmol/L sucrose, 0.02% polysorbate 20, pH 5.5
Method of administration :	IV
Dose :	10 and 50 mg/mL/kg, once weekly for 3 weeks
Sample :	Serum
Sampling time :	Atezolizumab : Day 1(30 min. post-dose), Day 4, Day 8 (pre-dose), Day 15 (30 min. post-dose), Day 18, Day 22 and Day43 ATA : Day 18 and Day 43
Analyte :	PK : Atezolizumab ATA : anti-therapeutic antibody
Analytical method :	ELISA

Strain :	C57BL/6	C57BL/6	CD-1
Dose (mg/kg) :	10	50	50
Analyte	Atezolizumab & ATA	Atezolizumab & ATA	Atezolizumab & ATA
PK parameters			
$AUC_{0\text{-}7}$ (day･μg/mL) :	537	2250	3020
$AUC_{14\text{-}21}$(day･μg/mL) :	230	1150	1820
ATA positive	Day 18 : 3/3, Day 43 : 9/9	Day 18 : 3/3, Day 43 : 9/9	Day 18 : 3/3, Day 43 : 9/9

The mean of group (3 animals) were used to calculation of PK parameter.
PK parameters were determined using non-compartmental methods with WinNonlin®, version 5.2.

表 2.6.5.4-2　反復投与（サル8週間）

被験物質：　Atezolizumab
記載箇所：　4.2.3.2-2
試験番号：　[redacted]-1148

Species / Strain :	Cynomolgus monkey / *Macaca fascicularis*
Gender / Number of animals :	Male / 5 Female / 5
Formulation / Vehicle :	Preformulated aqueous solution / Atezolizumab vehicle
Method of administration :	IV, SC, once weekly for 9 doses, over 8 consecutive weeks
Dose :	IV : 5, 15 and 50 mg/0.67 mL/kg, SC : 15 and 50 mg/0.67 mL/kg
Sample :	Serum
Sampling time :	Atezolizumab : IV; Day 1 (0.5 and 48 h post-dose), Day 15, 29, 43 (pre-dose and 0.5 h post-dose), Day 57 (pre-dose, 0.5, 48 and 72 h post-dose), Day 72, 86, 100, 114, 128, 140, and 141 SC Day 1 (8 and 48 h post-dose), Day 15, 29, 43 (pre-dose and 8 h post-dose), Day 57 (pre-dose, 8, 48, 72 h post-dose), Day 72, 86, 100, 114, 128, 140, and 141 ATA : Day 15, 57, 86, 114 and 140
Analyte :	PK : Atezolizumab ATA : anti-therapeutic antibody
Analytical method :	ELISA

表 2.6.5.4-2 反復投与（サル8週間）（続）

Method of administration : IV

Gender (M/F) / Number of Animals :	Male and Female / 5		Male and Female / 5		Male and Female / 5	
Dose (mg/kg) :	5		15		50	
Analyte :	Atezolizumab & ATA		Atezolizumab & ATA		Atezolizumab & ATA	
PK parameters	Male	Female	Male	Female	Male	Female
$AUC_{0\text{-}7}$ (day・μg/mL):	455 ± 60.5	516 ± 68.8	2010 ± 305	1710 ± 217	6990 ± 988	7000 ± 929
overall	486 ± 68.9		1860 ± 296		6990 ± 904	
$AUC_{0\text{-}56}$ (day・μg/mL):	5130 ± 1680	4430 ± 1520	30000 ± 9530	27300 ± 9090	117000 ± 11300	91100 ± 23900
overall	4780 ± 1560		28700 ± 8890		104000 ± 22200	
$AUC_{0\text{-}140}$ (day・μg/mL):	7770 ± NA[a]	3480 ± NA[a]	36700 ± NA[a]	51000 ± NA[a]	199000 ± NA[a]	140000 ± NA[a]
overall	5630 ± 3590		43800 ± 10300		170000 ± 37800	
AUC_{last} (day・μg/mL):	5830 ± 2950	4610 ± 1720	34900 ± 11100	35300 ± 16700	153000 ± 45700	113000 ± 36500
overall	5220 ± 2360		35100 ± 13400		133000 ± 44300	
C_{max} (μg/mL):	195 ± 52.8	180 ± 37.9	971 ± 172	946 ± 162	3760 ± 532	2850 ± 508
overall	187 ± 44.0		959 ± 158		3310 ± 686	
ATA	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5

Each value represents mean ± SD.

NA= not applicable

a: recovery animals n=2

表 2.6.5.4-2　反復投与（サル8週間）（続）

Method of administration : SC

Gender (M/F) / Number of Animals :	Male and Female / 5		Male and Female / 5	
Dose (mg/kg) :	15		50	
Analyte :	Atezolizumab & ATA		Atezolizumab & ATA	
PK parameters	Male	Female	Male	Female
$AUC_{0\text{-}7}$ (day･μg/mL) :	1010 ± 233	1010 ± 340	3820 ± 573	3410 ± 408
overall	1010 ± 275		3620 ± 517	
$AUC_{0\text{-}56}$ (day･μg/mL) :	14600 ± 8920	8870 ± 11400	61700 ± 30200	61200 ± 12100
overall	11700 ± 10100		61400 ± 21700	
$AUC_{0\text{-}140}$ (day･μg/mL) :	25300 ± NA[a]	1430 ± NA[a]	131000 ± NA[a]	97700 ± NA[a]
overall	13400 ± 22900		115000 ± 21000	
AUC_{last} (day･μg/mL) :	19400 ± 17100	9370 ± 12300	86200 ± 50900	78000 ± 22300
overall	14400 ± 15000		82100 ± 37300	
C_{max} (μg/mL) :	409 ± 219	317 ± 257	1730 ± 673	1550 ± 242
overall	363 ± 230		1640 ± 486	
T_{max} (day) :	28.7 ± 19.2	18.1 ± 23.1	43.9 ± 24.4	51.3 ± 8.40
overall	23.4 ± 20.8		47.6 ± 17.7	
F *(%) :	54.3		51.8	
ATA	5/5	5/5	4/5	4/5

Each value represents mean ± SD.

NA= not applicable

a: recovery animals, n=2

*: $F = AUC_{0\text{-}7}SC \div AUC_{0\text{-}7}IV\%$

表 2.6.5.4-2　反復投与（サル8週間）（続）

Influence of ATA (ATA positive vs ATA negative)

Route:	IV		SC	
Dose (mg/kg) :	50		50	
ATA:	positive	negative	positive	negative
Animal No.	8	2	8	2
PK parameters				
$AUC_{0\text{-}7}$ (day･μg/mL) :	7210 ± 782	6130	3570 ± 551	3810
$AUC_{0\text{-}56}$ (day･μg/mL) :	104000 ± 24900	103000	57300 ± 22600	77800
$AUC_{0\text{-}140}$ (day･μg/mL) :	170000 ± 37800*	NC	115000 ± 21000*	NC
AUC_{last} (day･μg/mL) :	138000 ± 48100	110000	81800 ± 42300	83300
C_{max} (μg/mL) :	3360 ± 719*	3130	1560 ± 516*	1960
T_{max} (day) :	NA	NA	49.0 ± 19.8*	42.2

Each value represents mean ± SD.

*: n=4 (recovery animal only)

$AUC_{0–7}$ = area under the serum concentration−time curve from time = 0 to Study Day 8 (TK Day 7); $AUC_{0–56}$ = area under the serum concentration−time curve from time = 0 to time of the last measurable concentration just before terminal necropsy on Study Day 57 (TK Day 56); $AUC_{0–140}$ = area under the serum concentration−time curve from time = 0 to time of the last measurable concentration just before terminal necropsy on Study Day 141 (TK Day 140); AUC_{last} = area under the serum concentration−time curve from time = 0 to the last measurable concentration; NA = not applicable; NC = not calculated

PK parameters were determined using non-compartmental methods with WinNonlin-Pro, version 5.2.1.

表 2.6.5.4-3　反復投与（サル26週間）

被験物質：　Atezolizumab
記載箇所：　4.2.3.2-3
試験番号：　[redacted]-3278

Species / Strain :	Cynomolgus monkey / *Macaca fascicularis*
Gender / Number of animals :	Male / 5, Female / 5
Formulation / Vehicle :	Preformulated aqueous solution / Atezolizumab vehicle
Method of administration :	IV, once weekly for 27 doses, over 13 consecutive weeks
Dose :	IV : 5, 15 and 50 mg/5 mL/kg
Sample :	Serum
Sampling time :	Atezolizumab : IV; Day 1 (pre-dose, 0.25, 24 and 72 h post-dose), Day 15 (pre-dose), Day 57 and Day 113 (pre-dose and 0.25 h post-dose), Day 183 (pre-dose, 0.25, 24 and 72 h post-dose), Day 190, 225 and 267 ATA : Day15, 57, 113, 183, 225 and 267
Analyte :	PK : Atezolizumab ATA : anti-therapeutic antibody
Analytical method :	ELISA

表 2.6.5.4-3　反復投与（サル26週間）（続）

Comparison of the exposure at first dose and last doses

Dose (mg/kg)	Gender	Animal No.	First dose		Last dose		Accumulation Ratio		ATA
			C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-3} (day•μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{182-185}$ (day•μg/mL)	C_{max}	AUC	
5	Male	5	139 ± 12.2	263 ± 28.4	7.28 ± 12.1[b]	NA	NA	NA	5/5
	Female	5	107 ± 6.65	224 ± 20.3	116 ± 140[b]	378 ± NA[a]	NA	NA	5/5
	Over all	10	123 ± 19.5	243 ± 31.2	61.4 ± 107[c]	378 ± NA[a]	NA	NA	10/10
15	Male	5	351 ± 81.0	758 ± 149	1220 ± 690	4250 ± 341[b]	4.80 ± 1.46[b]	5.58 ± 1.36[b]	4/5
	Female	5	251 ± 35.7	629 ± 32.4	1350 ± 1470	2810 ± 2740	5.56 ± 6.12	4.47 ± 4.25	4/5
	Over all	10	301 ± 79.2	693 ± 122	1290 ± 1090	3350 ± 2210[d]	5.28 ± 4.71[d]	4.89 ± 3.34[d]	8/10
50	Male	5	1290 ± 109	2880 ± 178	4060 ± 754	10100 ± 1060	3.19 ± 0.723	3.50 ± 0.430	1/5
	Female	5	1110 ± 71.1	2690 ± 218	3300 ± 515	6740 ± 1370	3.00 ± 0.599	2.51 ± 0.508	2/5
	Over all	10	1200 ± 127	2790 ± 215	3680 ± 730	8400 ± 2100	3.09 ± 0.634	3.01 ± 0.684	3/10

Each value represents mean ± SD.

NA = not applicable

AUC_{0-3}= area under the concentration-time curve from 0 to 3 days; $AUC_{182-185}$= area under the concentration-time curve from 182 to 185 days;

[a]: n=2; [b]: n=3; [c]: n=6; [d]: n=8

Note: Limited quantifiable data were available post the last dose at the 5 mg/kg dose level due to formation of ATA.

表 2.6.5.4-3　反復投与（サル26週間）（続）

PK parameters after last doses

Dose (mg/kg)	Gender	n	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
15	Male	1	23.5 ± NA	1.68 ± NA	59.4 ± NA
	Female	2	11.8 ± NA	2.17 ± NA	46.8 ± NA
	Over all	3	15.7 ± 8.27	2.01 ± 0.806	51.0 ± 33.8
50	Male	2	20.3 ± NA	2.23 ± NA	66.5 ± NA
	Female	2	17.6 ± NA	3.02 ± NA	79.0 ± NA
	Over all	4	19.0 ± 1.63	2.63 ± 0.465	72.7 ± 7.63

Each value represents mean ± SD.

NA = not applicable

PK parameters were determined with WinNonlin®, Version 6.2.1.

2.6.5.5　薬物動態試験：組織分布

該当なし

2.6.5.6　薬物動態試験：血漿蛋白結合

該当なし

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし

2.6.5.9　薬物動態試験：*In Vivo* における代謝

該当なし

2.6.5.10　薬物動態試験：*In Vitro* における代謝

該当なし

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

該当なし

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

該当なし

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

表 2.6.5.16-1　マウスにおけるキメラ抗体 PRO304397投与後の血清中濃度及び T リンパ球に発現する遊離型 PD-L1量(MOEF)

被験物質：　PRO304397
記載箇所：　4.2.2.7-1
試験番号：　[redacted]-1946

Species / Strain :	Mouse / BALB/c
Number of animals :	3 / time point / group
Formulation / Vehicle :	Endotoxin-free solution in phosphate-buffered saline / phosphate-buffered saline
Method of administration :	IV
Dose :	1, 10 and 30 mg/kg
Sample :	PK; Serum PD; whole blood
Sampling time :	PK; 0.5, 8, 24 and 48 h, 4, 7, 14, 21 and 28 day PD; Pre-dose, 24 and 48 h, 4, 7, 14, 21 and 28 day
Analyte :	PK; PRO304397, PD; Free PD-L1(molecules of equivalent soluble fluorescence (MOEF))
Analytical method :	PK; ELISA, PD; Flow cytometry assay

Group Mean Non-compartmental Pharmacokinetic Parameters of PRO304397 following a Single IV Administration to Wild-type Mice

Dose (mg/kg) :	1	10	30
PK parameters :			
AUC_{0-4} (day･μg/mL) :	17.1	406	1230
AUC_{inf} (day･μg/mL) :	17.3	527	1840
CL (mL/day/kg) :	57.7	19.0	16.3
C_{max} (μg/mL) :	20.3	234	848
$t_{1/2}$ (day) :	0.688	1.15	0.738
V_{ss} (mL/kg) :	57.7	42.6	46.7

PK parameters were determined using non-compartmental methods with WinNonlin®, version 5.2.1.

表 2.6.5.16-1　マウスにおけるキメラ抗体 PRO304397投与後の血清中濃度及び molecules of equivalent soluble fluorescence (MOEF) (続)

$CD8^+$ T-lymphocyte PD-L1 MOEF Values following a Single IV Administration to Wild-type Mice

	Dose (mg/kg)			
Time (Day)	Vehicle	1	10	30
0*	510 ± 41.8	510 ± 41.8	510 ± 41.8	510 ± 41.8
1 (24 h)	558 ± 46.5	20.7 ± 32.2	20.2 ± 10.1	15.4 ± 8.70
2 (48 h)	637 ± 58.9	3.91 ± 6.78	3.42 ± 5.93	6.85 ± 5.93
4 (96 h)	1050 ± 81.2	64.3 ± 68.2	5.61 ± 9.72	16.3 ± 17.7
7 (168 h)	600 ± 58.8	450 ± 121	16.1 ± 8.79	5.37 ± 8.07
14	480 ± 58.2	521 ± 185	573 ± 121	472 ± 115
21	679 ± 172	785 ± 63.3	421 ± 163	601 ± 382
28	622 ± 36.2	617 ± 34.5	612 ± 42.9	568 ± 34.0

$CD4^+$ T-lymphocyte PD-L1 MOEF Values following a Single IV Administration to Wild-type Mice

	Dose (mg/kg)			
Time (Day)	Vehicle	1	10	30
0*	542 ± 30.6	542 ± 30.6	542 ± 30.6	542 ± 30.6
1 (24 h)	565 ± 33.5	23.1 ± 26.5	1.92 ± 1.67	14.0 ± 5.07
2 (48 h)	626 ± 15.3	4.89 ± 0.847	6.36 ± 3.69	0.489 ± 0.847
4 (96 h)	1030 ± 96.9	59.2 ± 59.9	0.510 ± 0.884	4.08 ± 1.77
7 (168 h)	632 ± 43.5	468 ± 98.2	17.6 ± 18.0	10.3 ± 7.75
14	442 ± 55.1	518 ± 143	548 ± 82.6	442 ± 86.6
21	712 ± 131	745 ± 37.0	455 ± 133	588 ± 306
28	616 ± 44.2	578 ± 43.3	565 ± 42.6	514 ± 23.4

Each value represents mean ± SD of three animals.

MOEF values that were below 0 after subtraction of isotype values, were forced to 0.

*: Animals were used to determine pre-dose MOEF values for all groups.