ベンラリズマブ

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

アストラゼネカ株式会社

CONFIDENTIAL

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
ADA	Anti-drug antibody（抗薬物［ベンラリズマブ］抗体）
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
AR	Accumulation ratio（蓄積比）
HRP	Horseradish peroxidase（西洋わさびペルオキシダーゼ）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
IgG1κ	Immunoglobulin G subclass 1, κ isotype（免疫グロブリン G サブクラス 1、κ 型アイソタイプ）
IL	Interleukin（インターロイキン）
IL-5Rα	Interleukin-5 receptor alpha subunit（インターロイキン-5 受容体 α サブユニット）
mAb	Monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
NA	Not applicable（適応外）
OD	Optical density（光学濃度）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
R	Receptor（受容体）
sIL-5Rα	Soluble interleukin-5 receptor alpha subunit（可溶性インターロイキン-5 受容体 α サブユニット）
TK	Toxicokinetics（トキシコキネティクス）
TMB	3,3',5,5'-tetramethylbenzidine（テトラメチルベンジジン）

用語の定義

用語	定義
AUC	血漿（血清）中薬物濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-t}	投与後 t 時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-12d}	投与後 12 日までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-14d}	投与後 14 日までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-21d}	投与後 21 日までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	投与間隔（τ）での血清中薬物濃度–時間曲線下面積
AUC_{inf}	無限大時間までの血漿（血清）中薬物濃度–時間曲線下面積
BD	出生児の出生後の日数を表す（生後日数、Birth date）
BIW-8405	ベンラリズマブの別名（BioWa 社の開発コード番号）
BLQ	定量下限未満
CL	全身クリアランス
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿（血清）中薬物濃度
ELISA	固相酵素結合免疫測定法
Fc	免疫グロブリンの結晶化可能断片領域
GD	妊娠後の日数を表す（妊娠日数、Gestation day）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
KHK4563	ベンラリズマブの別名（協和発酵キリン社の開発コード番号）
LLOQ	定量下限
MEDI-563	ベンラリズマブの別名（AstraZeneca/MedImmune 社の開発コード番号）
[redacted]	[redacted]
PPD	産後の日数を表す（出産後日数、Postpartum date）
t_{max}	最高血漿（血清）中薬物濃度到達時間
$t_{1/2}$	血漿（血清）中消失半減期
ULOQ	定量上限
V_{ss}	定常状態における分布容積
[redacted]	[redacted]

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.6.4 薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.1.1 非臨床薬物動態試験の概要 5
2.6.4.1.2 主要結果の概要 6
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.2.1 非臨床試験での生体試料中薬物濃度分析 7
2.6.4.2.1.1 カニクイザル血漿中ベンラリズマブ定量 ELISA（試験番号：30421QP）資料番号：参考 4.2.2.1-1 7
2.6.4.2.1.2 カニクイザル血清中ベンラリズマブ定量 ELISA（試験番号：CTVR-0032）資料番号：4.2.2.1-2 7
2.6.4.2.1.3 カニクイザル血漿中抗ベンラリズマブ抗体定量 ELISA（試験番号：30424QP）資料番号：参考 4.2.2.1-3 7
2.6.4.2.1.4 カニクイザル血清中抗ベンラリズマブ抗体定量 ELISA（試験番号：CTVR-0029）資料番号：4.2.2.1-4 8
2.6.4.3 吸収 8
2.6.4.4 分布 8
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 8
2.6.4.6 排泄 8
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 9
2.6.4.8.1 雄性カニクイザルを用いた皮下投与によるトキシコキネティクス試験（試験番号：[redacted].263.02；非 GLP）資料番号：4.2.3.1-1 9
2.6.4.8.2 カニクイザルを用いた 9 週間反復静脈内投与試験及び 18 日間回復性試験（試験番号：[redacted].112.01；GLP）資料番号：4.2.3.2-1 10
2.6.4.8.3 カニクイザルを用いた 15 週間反復皮下投与及び 12 週間回復性試験（試験番号：[redacted].263.04；GLP）資料番号：4.2.3.2-2 13
2.6.4.8.4 カニクイザルを用いた 9 ヵ月間反復静脈内及び皮下投与試験並びに 12 週間回復性試験（試験番号：AAO00095；GLP）資料番号：4.2.3.2-3 15
2.6.4.8.5 妊娠カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する生殖発生毒性試験（試験番号：AAO00036；GLP）資料番号：4.2.3.5.3-1 17
2.6.4.9 考察及び結論 19
2.6.4.10 図表 20
2.6.4.11 参考文献 20

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ベンラリズマブ（遺伝子組換え）（以下、ベンラリズマブ、別名：MEDI-563、BIW-8405 又は KHK4563）は、成人の好酸球性の重症喘息患者に対する維持療法の追加薬剤として開発中である。ベンラリズマブは好酸球及び好塩基球に発現するヒトインターロイキン（IL）-5 受容体（R）α サブユニット（IL-5Rα）を標的とするフコース欠損型ヒト化免疫グロブリン（Ig）G サブクラス 1、κ 型アイソタイプ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）である。ベンラリズマブは増強した抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を介したアポトーシスの誘導により、好酸球及び好塩基球を特異的に除去する。

ヒト及びカニクイザルの IL-5Rα に対するベンラリズマブの結合親和性は同様で、ベンラリズマブはカニクイザルにおいて IL-5 誘発により増加した好酸球を効果的に除去した。したがって、カニクイザルはベンラリズマブの非臨床薬物動態（PK）及び毒性評価の動物種として適切であると考えられた。

2.6.4.1.1 非臨床薬物動態試験の概要

非臨床 PK 試験結果の概要を本項に記載した。表 2.6.4.1.1-1に、ベンラリズマブの非臨床 PK（毒性試験の一部として実施）試験の一覧を示す。

表2.6.4.1.1-1 ベンラリズマブの非臨床トキシコキネティクス（TK）及び毒性試験一覧

試験番号（資料番号）GLP 適合性	試験種	種	投与経路	試験名	試験施設
[redacted].263.02（4.2.3.1-1）非 GLP	単回投与 TK	カニクイザル	皮下	A toxicokinetics study of MEDI-563 administered subcutaneously in male cynomolgus monkeys	[redacted], USA
[redacted].112.01（4.2.3.2-1）GLP	反復投与毒性	カニクイザル	静脈内	Repeat dose intravenous toxicity study of BIW-8405 in cynomolgus monkeys with an 18 day recovery period	[redacted], USA
[redacted].263.04（4.2.3.2-2）GLP	反復投与毒性	カニクイザル	皮下	A fifteen week repeat dose subcutaneous toxicity study of MEDI-563 in cynomolgus monkeys followed by a 12 week recovery period	[redacted], USA
AAO00095（4.2.3.2-3）GLP	反復投与毒性	カニクイザル	静脈内及び皮下	A 9-month intravenous and subcutaneous dose toxicity, toxicokinetics, and immunogenicity study of MEDI-563 in cynomolgus monkeys with a 12-week recovery period	[redacted], USA
AAO00036（4.2.3.5.3-1）GLP	反復投与生殖発生毒性	カニクイザル	静脈内	Maternal, embryo-fetal and neonatal toxicity study of MEDI-563 administered bi weekly by intravenous injection to pregnant cynomolgus monkeys, including a 6.5 month postnatal evaluation	[redacted], USA

この表でベンラリズマブは MEDI-563 又は BIW-8405 で称されている

2.6.4.1.2 主要結果の概要

[redacted].263.02 試験において、3 例の雄性カニクイザルに 30 mg/kg のベンラリズマブを単回皮下投与した。カニクイザルでのベンラリズマブの吸収は緩やかで、投与後約 3 日に C_{max} に達した。平均 CL/F 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 8.37 mL/kg/d 及び 9.73 日であった。投与前及び投与後ともに 3 例の動物に抗薬物（ベンラリズマブ）抗体（ADA）は検出されなかった。また、各個体の PK プロファイルは免疫原性反応がないことを支持した。

[redacted].112.01 試験において、カニクイザルにベンラリズマブを 0.1、1.0、10 又は 30 mg/kg の用量で 3 週間に 1 回、9 週間の反復静脈内投与したときの曝露は、投与量に比例していた。$t_{1/2}$ は 7.83 から 20.4 日であり、薬物の明らかな蓄積は認められなかった。平均 CL は 3 回目投与（Day 43）における最高投与量での値（6.48 mL/kg/d）以外はすべての投与量及び投与日で差は認められなかった（3.6 から 4.56 mL/kg/d）。V_{ss} は検討した投与量範囲において同様の値であり、細胞外液量に近い値であった。ベンラリズマブの PK に性差は認めなかった。ADA はベンラリズマブ投与個体 24 例中 2 例に検出され、ADA が検出された動物のベンラリズマブの曝露は低下していた。

[redacted].263.04 試験において、雌雄カニクイザルにベンラリズマブを 0、1、10 又は 30 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、15 週間反復皮下投与したときの曝露は投与量に比例していた。$t_{1/2}$ は約 2 週間であった。皮下投与部位からのベンラリズマブの吸収は緩やかで、初回（Day 1）投与後約 3 日で C_{max} に達した。初回投与での平均 CL/F は 4.64 から 6.07 mL/kg/d であった。ベンラリズマブの曝露は、初回投与と最終投与の間で約 2 倍の蓄積を示した。PK は雌雄で同様であった。ADA はコントロール動物の 12 例中 1 例（8%）、ベンラリズマブ投与動物の 36 例中 9 例（25%）で検出された。ベンラリズマブ投与群の ADA 陽性動物のうち 2 例では、ベンラリズマブの曝露が低下していた。ベンラリズマブの曝露はその他のベンラリズマブ投与動物では維持されていた。

AAO00095 試験において、雌雄カニクイザルにベンラリズマブを 2 週に 1 回 39 週間（合計 20 回）、0、10 若しくは 25 mg/kg の用量で静脈内インフュージョン（30 分）又は 0 若しくは 30 mg/kg の用量で皮下投与した。10 及び 25 mg/kg の静脈内投与後のベンラリズマブの全身曝露（AUC 及び C_{max}）は投与量に比例して増加した。皮下投与したときのベンラリズマブは、投与後 0.5 から 10 日の間に C_{max} に達した。隔週投与での各群の蓄積比は約 2 倍であった。ベンラリズマブの初回静脈内インフュージョン投与後の平均 CL は 3.94 から 4.57 mL/kg/d であった。また、ベンラリズマブの初回皮下投与後の平均 CL/F は 6.96 mL/kg/d であった。$t_{1/2}$ は投与 1、19 及び 20 回目で各群とも同様であり、10.3 から 15.6 日であった。皮下投与における初回及び 19 回投与後の生物学的利用率は、それぞれ約 61%及び約 58%であった。ADA はベンラリズマブ投与群の 36 例中 2 例に検出され、ADA が検出された個体の血清中のベンラリズマブの曝露は低下していた。

GLP 基準に準拠して実施した出生前及び出生後発生試験（試験番号：AAO00036）において、妊娠雌性カニクイザルにベンラリズマブを 0、10 及び 30 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの曝露は投与量に比例していた。平均 $t_{1/2}$ は 7.92 から 10.8 日で初回及び 9 回目投与後で各投与群ともに同様であった。平均 CL は 4.98 から 6.72 mL/kg/d であった。出生児へのベンラリズマブの曝露が確認されたことから、母動物の循環血中ベンラリズマブは胎盤を通過して胎児に移行したと考えられる。ADA は第 2 群（10 mg/kg）の 14 例中 1 例（7%）、第 3 群（30 mg/kg）の 19 例中 2 例（11%）で検出された。これら ADA 陽性動物の血清中のベンラ

リズマブの曝露は低下していた。それ以外の ADA 陰性の母動物のベンラリズマブの曝露は維持されていた。出生児ではすべての時点で ADA は検出されなかった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 非臨床試験での生体試料中薬物濃度分析

2.6.4.2.1.1 カニクイザル血漿中ベンラリズマブ定量 ELISA（試験番号：30421QP）資料番号：参考 4.2.2.1-1

[redacted].112.01 及び [redacted].263.02 試験では、カニクイザル血漿中ベンラリズマブ濃度を [redacted] 社（[redacted]、米国）にて構築された定量 ELISA を用いて測定した（Qualification Report 30421QP）。このアッセイでは、初めに IL-5Rα 特異的マウス mAb である KM1257 をマイクロタイタープレートに固相化し、ブロッキングと洗浄の後、リコンビナントの可溶性インターロイキン-5 受容体 α サブユニット（sIL-5Rα）をプレートに捕捉させ、結合していない sIL-5Rα を洗浄により取り除いた。ベンラリズマブを含むサンプル及び検量線用試料をプレートで反応させ、ベンラリズマブを固相化 IL-5Rα 抗原と結合させた。非結合物質を洗浄で取り除いた後、結合しているベンラリズマブをヒト IgG の重鎖を特異的に認識するアルカリフォスファターゼ結合 mAb で検出した。結合酵素はアルカリフォスファターゼ基質である BCIP（5-bromo-4-chloro-3-indoyl phosphate）を用いた。試料中のベンラリズマブ濃度は検量線試料中ベンラリズマブ濃度及び 650 nm の吸光度から 4-パラメータロジスティックモデルで回帰した標準曲線を用いて算出した。検出下限値は 0.02 から 0.11 µg/mL の範囲であった。

2.6.4.2.1.2 カニクイザル血清中ベンラリズマブ定量 ELISA（試験番号：CTVR-0032）資料番号：4.2.2.1-2

[redacted].263.04、AAO00095 及び AAO00036 試験では、カニクイザル血清中ベンラリズマブ濃度を MedImmune 社にて開発及びバリデート（Validation Report CTVR-0032）された ELISA を用いて測定した。このアッセイは間接的比色 ELISA で、sIL-5Rα を捕捉するためにマウス抗 IL-5Rα 抗体を固相化して、その後 sIL-5Rα と検体中のベンラリズマブを結合させた。結合したベンラリズマブをアルカリフォスファターゼ標識マウス抗ヒト IgG Fcγ 特異的抗体で検出し、比色反応には BluePhos®を用いた。検量線試料及び精度管理試料はカニクイザルプール血清にベンラリズマブ標準物質を希釈して調製した。検量線試料、精度管理試料及び未知試料は assay buffer で 20 倍希釈して測定した。試料中のベンラリズマブ濃度は検量線試料中ベンラリズマブ濃度及び 650 nm の吸光度から 4-パラメータロジスティックモデルで回帰した標準曲線を用いて算出した。アッセイの LLOQ は 0.066 µg/mL で ULOQ は 2.00 µg/mL であった。バリデーションではカニクイザル血清における真度、アッセイ内及びアッセイ間精度、頑健性、選択性、特異性、希釈直線性及び安定性を評価した。

2.6.4.2.1.3 カニクイザル血漿中抗ベンラリズマブ抗体定量 ELISA（試験番号：30424QP）資料番号：参考 4.2.2.1-3

[redacted].112.01 及び [redacted].263.02 試験の抗ベンラリズマブ抗体を [redacted] 社にて構築された ELISA を用いて測定した（Qualification Report 30424QP）。このアッセイでは、初めにベンラリズマブを固相化し、ブロッキング及び洗浄を行った。検量線用試料として用いるマウス由来抗ベンラリズマブ抗体である KM2022 は、assay diluent で 10%になるよう希釈したコントロー

ル血漿で調製した。調製された検体及び検量線用試料をプレートで反応させ、KM2022 をベンラリズマブに結合させた。未結合の物質を洗浄で取り除いた後、プレートにビオチン標識ベンラリズマブ を添加し、KM2022 と結合させた。ビオチン標識物質と結合するストレプトアビジン標識西洋わさびペルオキシダーゼ（HRP）を添加し、TMB（テトラメチルベンジジン）基質で発色させた。抗ベンラリズマブ抗体の定量には吸光度 450 nm、補正波長 630 nm を用いた。検出下限値は約 0.3 μg/mL であった。

2.6.4.2.1.4 カニクイザル血清中抗ベンラリズマブ抗体定量 ELISA（試験番号：CTVR-0029）資料番号：4.2.2.1-4

[redacted].263.04、AAO00095 及び AAO00036 試験では、カニクイザル血清中抗ベンラリズマブ濃度を MedImmune 社にて開発及びバリデート（Validation Report CTVR-0029）された ELISA を用いて測定した。このアッセイでは、試料中に存在する抗ベンラリズマブ抗体をマイクロタイタープレートに結合させたベンラリズマブで捕捉させ、結合した抗ベンラリズマブ抗体をビオチン標識ベンラリズマブ及び HRP 標識ストレプトアビジンで検出した。TMB を比色反応の基質として用い、吸光度 450 nm で測定した。光学濃度（OD）は試料中の抗ベンラリズマブ抗体量に比例した。陽性対象は正常カニクイザルプール血清に 25 から 750 ng/mL のヤギ抗ベンラリズマブイディオタイプ抗体を添加したものを用いた。サンプルの反応は同一プレート上カニクイザルプール血清の平均 OD の 1.2 倍を陽性陰性カットオフ OD として比較した。1.2 カットポイントファクターはバリデーションにて 30 個体のカニクイザル血清サンプルにおいて 5%の偽陽性が得られる値をもとに決定した。OD 値がカットオフ値を下回った検体は陰性と判定し、最小希釈倍率から算出する力価を 10 未満と表記した。OD がカットオフ値以上となった検体は陽性と判定し、力価測定のため、プールカニクイザル血清で段階希釈し再測定した。バリデーションでは分類真度及び精度、並びに力価、アッセイ内及びアッセイ間精度、頑健性、選択性、特異性並びにマトリックス安定性を評価した。カットオフ OD のアッセイ感度は約 2.8 ng/mL と算出された。

2.6.4.3 吸収

ベンラリズマブの吸収及び曝露は 2.4.3.1 項で要約したようにカニクイザルを用いた単回及び反復静脈内又は皮下投与試験にて評価した。概して、皮下の吸収は緩やかで、絶対的生物学的利用率は約 60%であった。

2.6.4.4 分布

ベンラリズマブの組織分布試験は実施しなかった。IgG と同様、ベンラリズマブの分布は細胞外液に限定されていると考えられる。

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

ベンラリズマブの代謝試験は実施しなかった。

2.6.4.6 排泄

ベンラリズマブの排泄試験は実施しなかった。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

ベンラリズマブとの薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 雄性カニクイザルを用いた皮下投与によるトキシコキネティクス試験（試験番号：[redacted].263.02；非 GLP）資料番号：4.2.3.1-1

[redacted].263.02 試験は雄性カニクイザルを用いた単回皮下投与におけるベンラリズマブの PK 及び免疫原性評価を目的とした。3 例の雄性カニクイザルにベンラリズマブを 30 mg/kg 単回皮下投与した。本試験では対照群を設置しなかった。

ベンラリズマブを雄性カニクイザルに 30 mg/kg 単回皮下投与したときの平均血漿中ベンラリズマブの濃度推移を図 2.6.4.8.1-1に、ノンコンパートメントモデルにより算出した PK パラメータを表 2.6.4.8.1-1に示す。

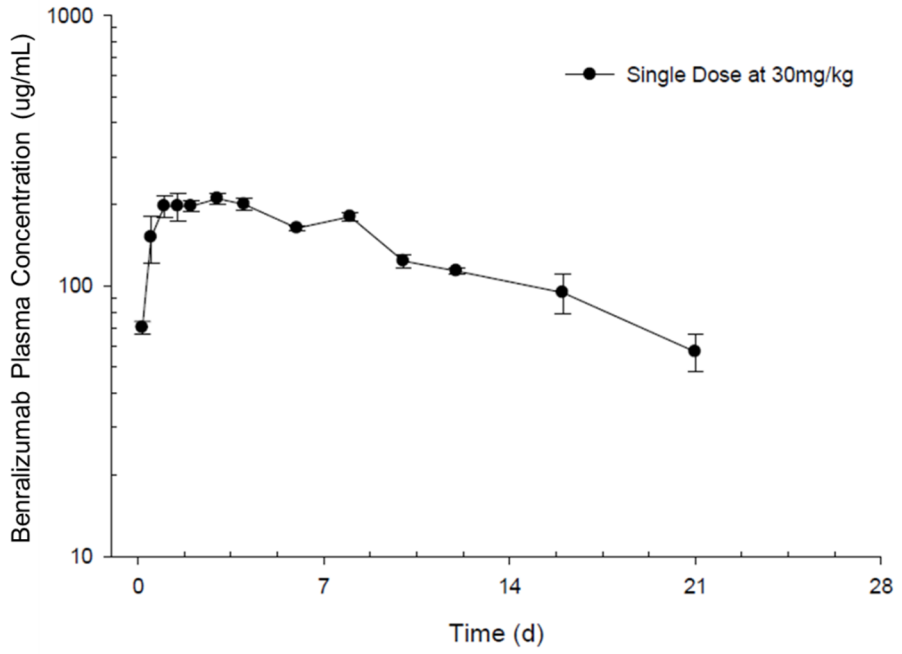
ベンラリズマブの単回皮下投与後の t_{max} の中央値は投与後 3 日であった。平均 CL/F 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 8.37 mL/kg/d 及び 9.73 日であった。投与前及び投与後ともに 3 例の動物に ADA は検出されず、各個体の PK プロファイルは ADA が生成しなかったことを支持した。

表2.6.4.8.1-1 [redacted].263.02 試験でのカニクイザルにおけるベンラリズマブのノンコンパートメント解析 PK パラメータ

投与用量 (mg/kg)	動物数	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·d/mL)	AUC_{inf} (μg·d/mL)	CL/F (mL/kg/d)	$t_{1/2}$ (d)
30	3	3 (1.5–3)	213 (20.8)	2750 (108)	3630 (476)	8.37 (1.04)	9.73 (2.90)

PK パラメータは t_{max} を除き有効数字 3 桁で表示した。
t_{max} は中央値（範囲）で表示し、それ以外は平均値（標準偏差）で表示した。

図2.6.4.8.1-1 [redacted].263.02 試験でのカニクイザルにおけるベンラリズマブ単回皮下投与時の平均血漿中濃度推移



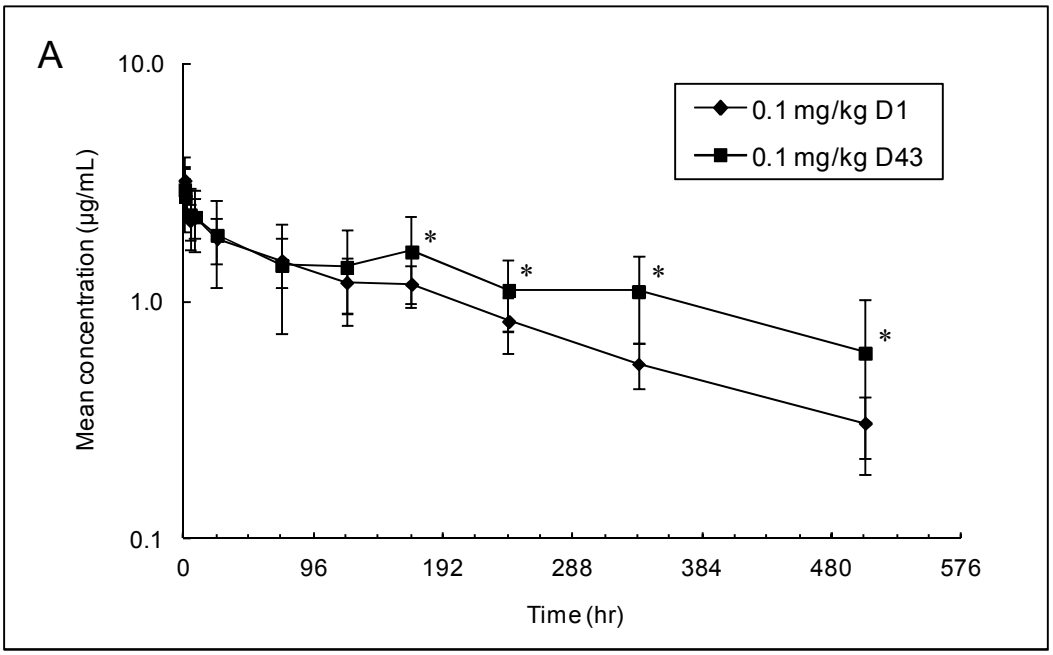
エラーバーは標準誤差（n=3）を示す。

2.6.4.8.2 カニクイザルを用いた 9 週間反復静脈内投与試験及び 18 日間回復性試験（試験番号：[redacted].112.01；GLP）資料番号：4.2.3.2-1

[redacted].112.01 試験はカニクイザルを用いた 3 週間に 1 回の 9 週間（合計 4 回）静脈内投与におけるベンラリズマブの毒性評価を目的とした。24 例のカニクイザルを 4 群に割り当てた。構成は第 2 群（雄 2 例及び雌 2 例）、第 3 群（雄 3 例及び雌 3 例）、第 4 群（雄 2 例及び雌 2 例）及び第 5 群（雄 5 例及び雌 5 例）とした。各群に Day 1、22、43 及び 64 にそれぞれ 0.1、1、10 及び 30 mg/kg でベンラリズマブを急速静脈内投与した。

Day 1 及び Day 43 における平均血漿中ベンラリズマブ濃度推移を図 2.6.4.8.2-1に示す。カニクイザルでの反復静脈内投与時のノンコンパートメントモデルにより算出した PK パラメータを表 2.6.4.8.2-1に示す。カニクイザルにベンラリズマブを 0.1、1.0、10 又は 30 mg/kg の用量で 3 週間に 1 回、9 週間の反復静脈内投与したときの曝露は投与量に比例していた。平均 $t_{1/2}$ は 7.83 から 20.4 日であった。反復投与による明らかな曝露の蓄積は認められなかった。平均 CL は Day 43 での最高投与量における CL（6.48 mL/kg/d）以外はすべての投与量及び投与日で同様であった（3.6 から 4.56 mL/kg/d）。V_{ss} は検討した投与量範囲において同様の値であり、カニクイザルの細胞外液量である 65 mL/kg に近い値であった。ベンラリズマブの PK パラメータに性差は認めなかった。ADA はベンラリズマブ投与個体 24 例中 2 例に検出され、ADA が検出された動物のベンラリズマブの曝露は低下していた。

図2.6.4.8.2-1 [redacted].112.01 試験でのカニクイザルにおける Day 1 及び Day 43 にベンラリズマブを静脈内投与したときの平均血漿濃度推移



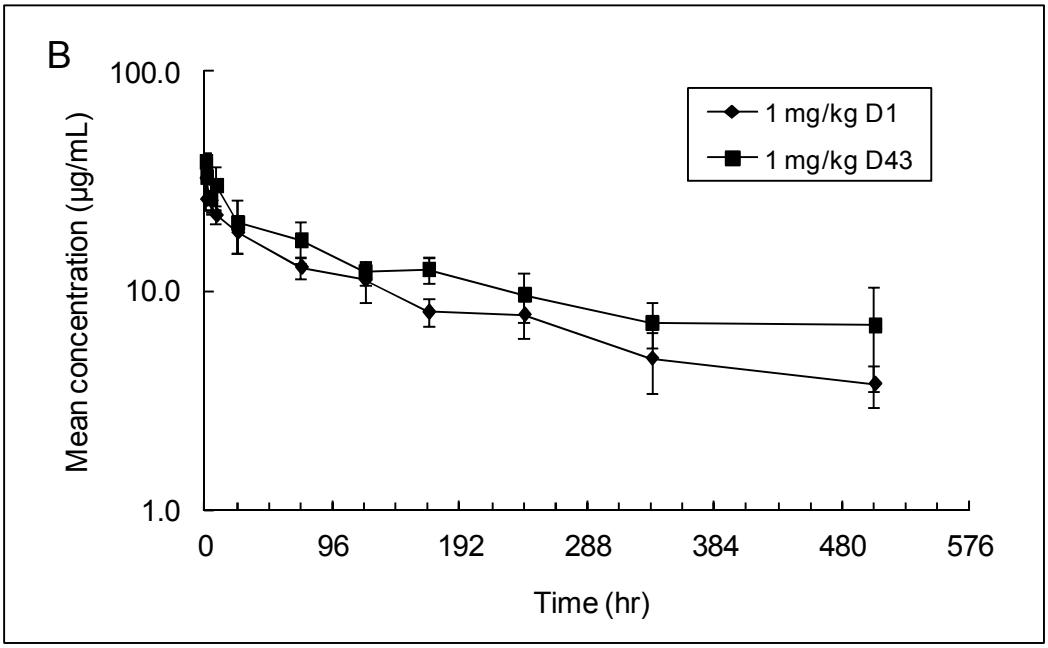
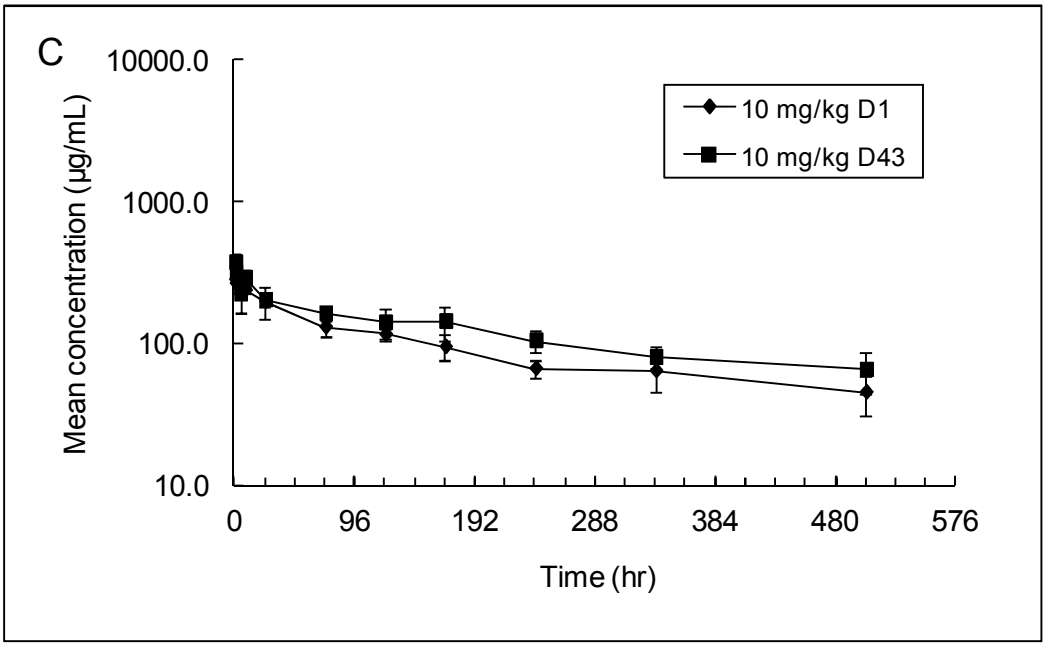
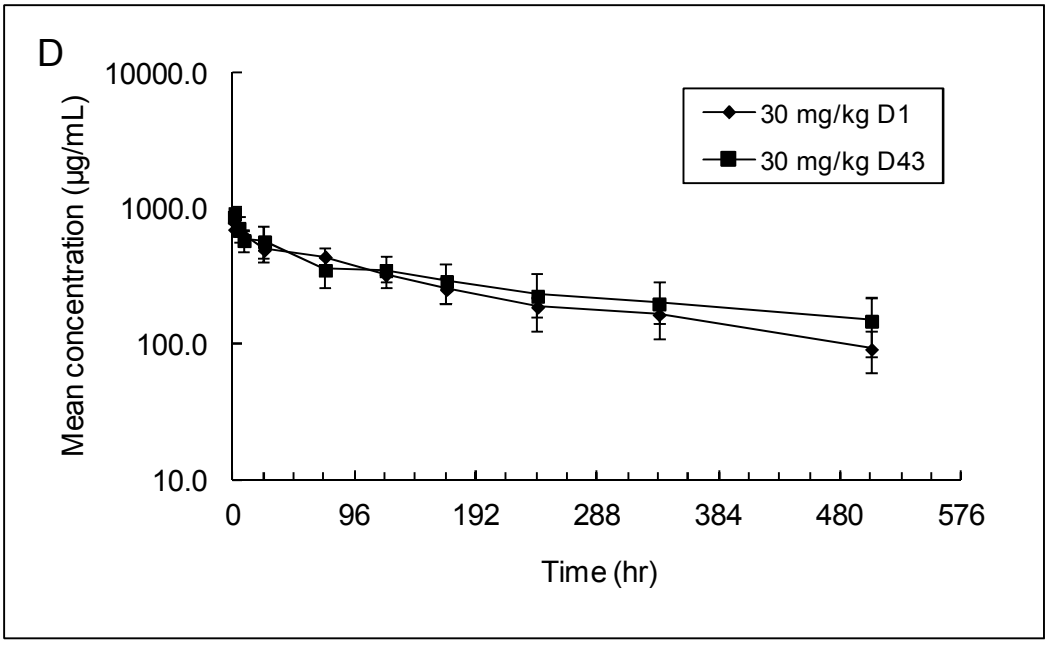


図2.6.4.8.2-1 [redacted].112.01 試験でのカニクイザルにおける Day 1 及び Day 43 にベンラリズマブを静脈内投与したときの平均血漿濃度推移（続き）





エラーバーは標準偏差を示す
A：第 2 群（0.1 mg/kg）n=4、*n=3
B：第 3 群（1 mg/kg）n=6
C：第 4 群（10 mg/kg）n=4
D：第 5 群（30 mg/kg）n=10

表2.6.4.8.2-1 [redacted].112.01 試験でのカニクイザルにおけるベンラリズマブのノンコンパートメント解析 PK パラメータ

投与用量 (mg/kg)	投与回数 (投与日)	動物数	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC[a] (μg·d/mL)	CL (mL/kg/d)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (d)
0.1	1 回目 (1)	4	0.003 (0.003 - 0.021)	3.28 (0.780)	23.0 (5.43)	4.56 (0.960)	49.2 (9.18)	7.83 (0.633)
	3 回目 (43)	4[b]	0.003 (0.003-0.333)	3.10 (0.500)	27.9 (7.76)	3.84 (0.960)	55.4 (15.5)	10.8 (4.75)
1	1 回目 (1)	6[c]	0.003 (0.003 - 0.003)	32.7 (5.43)	242 (44.9)	4.32 (0.720)	64.1 (8.07)	11.3 (1.51)
	3 回目 (43)	6[d]	0.003 (0.003 - 0.021)	38.8 (3.97)	234 (44.4)	4.32 (0.720)	81.8 (17.7)	12.8 (1.40)
10	1 回目 (1)	4[e]	0.003 (0.003 - 0.021)	290 (8.16)	3090 (1450)	3.60 (1.44)	76.8 (32.9)	20.4 (18.7)
	3 回目 (43)	4[f]	0.003 (0.003 - 0.333)	380 (40.8)	2450 (281)	4.08 (0.480)	71.7 (26.5)	12.1 (3.69)
30	1 回目 (1)	10	0.003 (0.003 - 0.021)	802 (44.7)	6750 (1190)	4.56 (0.720)	61.7 (14.6)	10.6 (4.89)
	3 回目 (43)	10[g]	0.021 (0.003 - 0.021)	934 (86.4)	5760 (1760)	6.48 (5.28)	114 (49.2)	18.6 (9.83)

PK パラメータは t_{max} を除き有効数字 3 桁で表示した。t_{max} は中央値（範囲）で表示し、それ以外は平均値（標準偏差）で表示した。
a：初回投与時は AUC_{inf}、3 回目投与時は $AUC_{0\text{-}21d}$ を示す。
b：AUC、CL、V_{ss} 及び $t_{1/2}$ は n=3
c：AUC、CL、V_{ss} 及び $t_{1/2}$ は n=5
d：V_{ss} 及び $t_{1/2}$ は n=5
e：AUC、CL、V_{ss} 及び $t_{1/2}$ は n=3
f：V_{ss} 及び $t_{1/2}$ は n=3
g：V_{ss} 及び $t_{1/2}$ は n=9

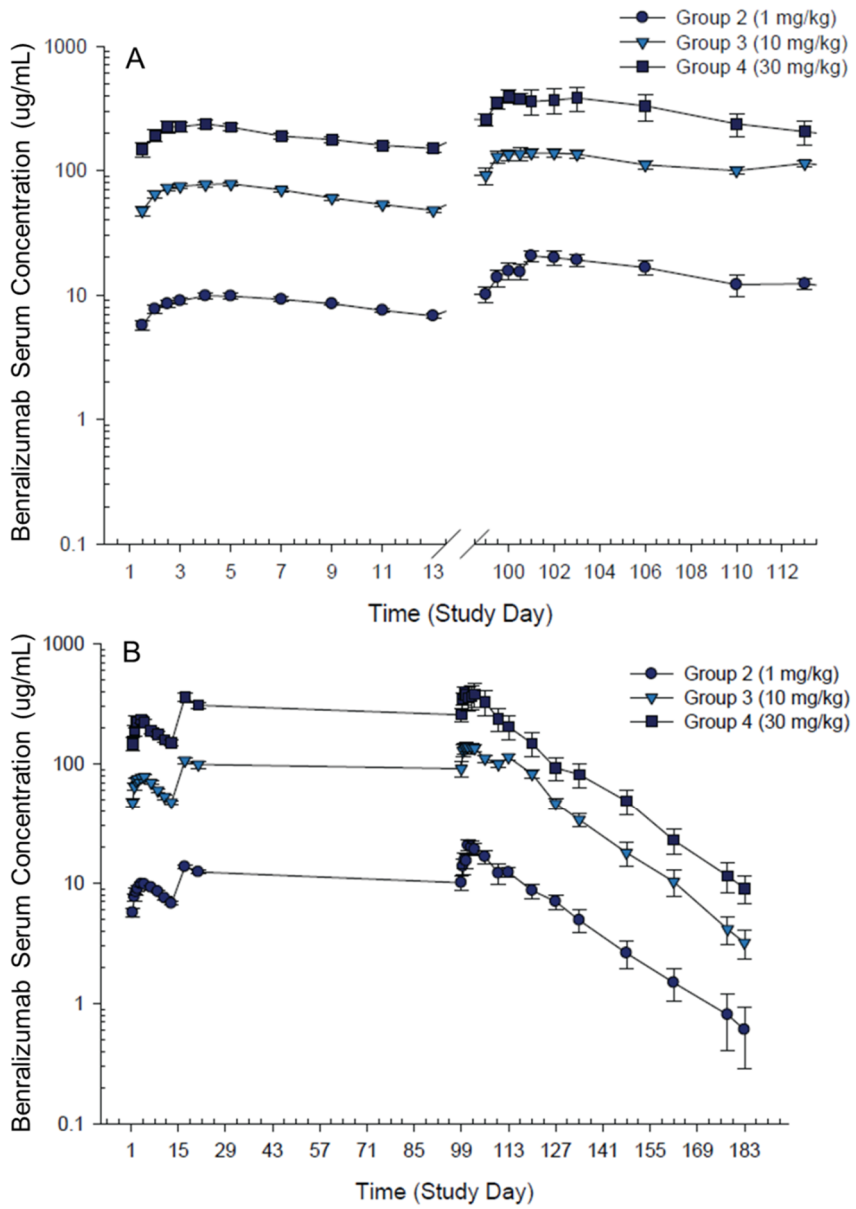
2.6.4.8.3 カニクイザルを用いた 15 週間反復皮下投与及び 12 週間回復性試験（試験番号：[redacted].263.04；GLP）資料番号：4.2.3.2-2

[redacted].263.04 試験はカニクイザルを用いた 2 週間に 1 回の 15 週間（合計 8 回）皮下投与におけるベンラリズマブの 毒性評価、PK 推移及び免疫原性評価並びに 12 週回復期間後の可逆性、持続性又は遅延して発生する影響を検討することを目的とした。48 例の雌雄カニクイザルを無作為に 4 群（6/sex/group）に割り当て、2 週に 1 回（投与日は Day 1、15、29、43、57、71、85 及び 99）の頻度で 0、1、10 又は 30 mg/kg（計 8 回）のベンラリズマブを皮下投与した。1 群あたり雌雄各 3 例は Day 101 に剖検を実施し、残りの雌雄各 3 例は Day 183 に剖検を行った。

PK パラメータはノンコンパートメントモデルにより算出した。図 2.6.4.8.3-1には、初回及び最終皮下投与時の平均血清中ベンラリズマブ濃度推移について、剖検時まで及び回復期間を含めた期間に分けて示した。また、カニクイザルでの皮下投与時のノンコンパートメントモデルで算出した PK パラメータを表 2.6.4.8.3-1に示す。

カニクイザルでのベンラリズマブの曝露は 1 から 30 mg/kg の投与量範囲で投与量に比例して増加し、$t_{1/2}$ は約 2 週間であり、皮下投与部位からのベンラリズマブの吸収は緩やかであった。t_{max} の中央値は初回投与後で 3 から 3.5 日、最終投与後で 1 から 2.5 日であった。初回投与での平均 CL/F は 4.64 から 6.07 mL/kg/d であった。ベンラリズマブの曝露は初回投与と最終投与の間で約 2 倍蓄積し、PK パラメータに性差はなかった。

図2.6.4.8.3-1 [redacted].263.04 試験でのカニクイザルにおける初回及び最終投与時のベンラリズマブ平均血清濃度推移



エラーバーは標準誤差を示す。
A：剖検時まで、B：回復期間を含む

表2.6.4.8.3-1 [redacted].263.04 試験でのカニクイザルにおけるベンラリズマブのノンコンパートメント解析 PK パラメータ

投与用量 (mg/kg)	投与回数 (投与日)	動物数	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{τ} (μg·d/mL)[a]	AUC_{inf} (μg·d/mL)	CL/F (mL/kg/d)	$t_{1/2}$ (d)
1	初回 (Day 1, 全例)	12	3.5 (2 - 8)	10.5 (1.39)	99.3 (11.6)	222 (39.7)	4.64 (0.851)	12.5 (2.92)
	最終 (Day 99, 回復動物)	6	2.5 (1 - 3)	21.2 (5.61)	222 (66.7)	NA	NA	15.7 (3.41)
10	初回 (Day 1, 全例)	12	3 (1.5 - 6)	80.3 (10.7)	756 (88.9)	1740 (403)	6.07 (1.64)	13.8 (4.44)
	最終 (Day 99, 回復動物)	6	2.5 (0.5 - 4)	151 (30.9)	1640 (266)	NA	NA	14.9 (3.97)
30	初回 (Day 1, 全例)	12	3 (1.5 - 4)	247 (74.9)	2220 (474)	5470 (1700)	5.92 (1.57)	16 (8.82)
	最終 (Day 99, 回復動物)	5	1 (1 - 4)	407 (224)	5090 (1060)	NA	NA	15.1 (1.56)

PK パラメータは t_{max} を除き有効数字 3 桁で表示した。t_{max} は中央値（範囲）で表示し、それ以外は平均値（標準偏差）で表示した。
NA：適応外
a：初回投与では $AUC_{0\text{-}12d}$、最終投与では $AUC_{0\text{-}14d}$ を示す。

ADA はコントロール動物の 12 例中 1 例（8%）、ベンラリズマブ投与動物の 36 例中 9 例（25%）で検出された。ベンラリズマブ投与動物 2 例で ADA の抗体価が高く、この 2 例の動物では Day 99 にはベンラリズマブ濃度が検出下限を下回った。1 例については ADA が検出されなかったにもかかわらずベンラリズマブの曝露が低下していたことから、ADA が産生されていた可能性が考えられる。その他のベンラリズマブ投与動物では曝露が維持されていた。

2.6.4.8.4 カニクイザルを用いた 9 ヵ月間反復静脈内及び皮下投与試験並びに 12 週間回復性試験（試験番号：AAO00095；GLP）資料番号：4.2.3.2-3

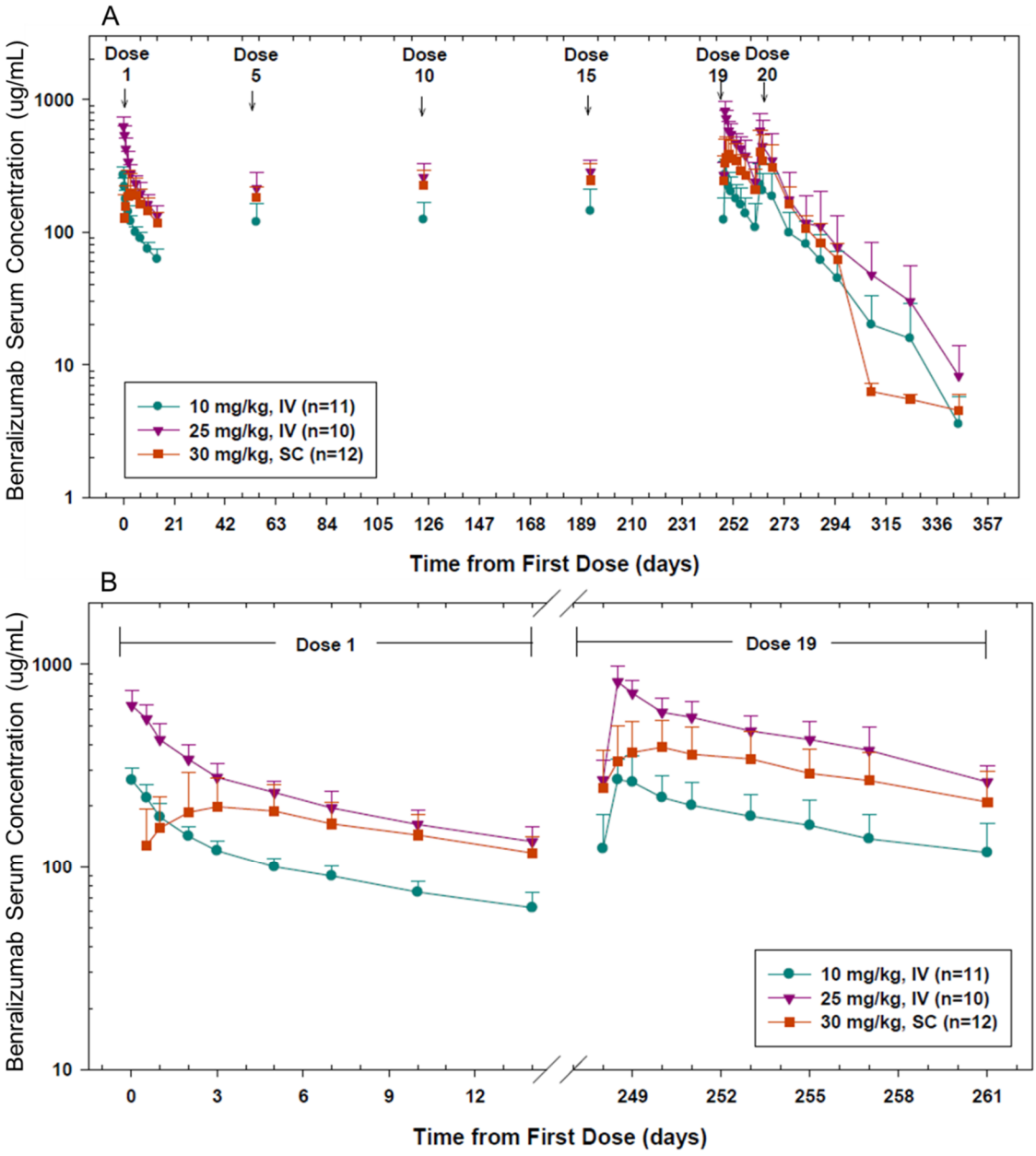
AAO00095 試験はカニクイザルを用いた 2 週間に 1 回の 9 ヵ月間の静脈内インフュージョン投与又は皮下投与におけるベンラリズマブの 毒性評価、静脈内及び皮下投与後の PK 推移及び免疫原性の比較、雌雄生殖パラメータへの影響評価及び少なくとも 12 週間の被験物質影響の回復性を評価することを目的とした。雌雄各 24 例のカニクイザルを 0、10 及び 25 mg/kg の静脈内インフュージョン投与（30 分）並びに 0 及び 30 mg/kg の皮下投与群の 4 投与群に無作為に割り当て、Day 1 から Day 267（合計 20 回）まで 14 日間に 1 回投与を実施した。

平均血清中ベンラリズマブ濃度推移を図 2.6.4.8.4-1に示す。すべてのベンラリズマブ投与群におけるノンコンパートメントモデルで算出した PK パラメータを表 2.6.4.8.4-1に示す。

ベンラリズマブの初回静脈内投与後、全身曝露（AUC_{inf} 及び C_{max}）は 10 から 25 mg/kg の検討した投与量範囲で投与量に比例して増加した。平均 CL は 3.94 から 4.57 mL/kg/d であり、$t_{1/2}$ は 12.3 から 13.7 日であった。ベンラリズマブの初回皮下投与後、t_{max} は 2 から 10 日の範囲（中央値は 3 日）で、平均 CL/F 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 6.96 mL/kg/d 及び 13.4 日であった。ベンラリズマブの 19 回目静脈内投与後の全身曝露（$AUC_{0\text{-}14d}$ 及び C_{max}）は 10 から 25 mg/kg の検討した投与量範囲で投与量に比例して増加し、平均 $t_{1/2}$ は 10.3 から 15.2 日であった。ベンラリズマブの 19 回目皮下投与後の t_{max} は 0.5 から 5 日の範囲（中央値は 2 日）であり、平均 $t_{1/2}$ は 13.7 日であった。

ベンラリズマブ 最終投与時（20 回目）の PK パラメータは回復群のみで算出した。ベンラリズマブの最終静脈内投与時、平均 $t_{1/2}$ は 13.9 から 15.6 日であった。ベンラリズマブの最終皮下投与時、平均 $t_{1/2}$ は 12.5 日であった。各投与群における蓄積比は約 2 倍であり、2 週間に 1 回の投与では初回投与に比べて全身曝露が 2 倍になることを示唆していた。皮下投与における初回及び 19 回投与後の生物学的利用率は、それぞれ約 60.8 及び 57.6%であった。ADA はベンラリズマブ投与群の 36 例中 2 例（4.2%）に検出され、ADA が検出されたこれら動物の血清中のベンラリズマブの曝露は低下していた。

図2.6.4.8.4-1　ベンラリズマブを 2 週間間隔で静脈内及び皮下投与した時のカニクイザルにおけるベンラリズマブ平均血清濃度推移



エラーバーは標準偏差を示す。
A：投与 1 回目から 20 回目の推移、B：投与 1 回目及び投与 19 回目の推移
第 2 群（10 mg/kg 投与群）の 1 例は ADA 陽性のため 解析から除外した。
第 3 群（25 mg/kg 投与群）の 1 例は ADA 陽性のため 、また 1 例は初期に試験から除外されたため解析から除外した。

表2.6.4.8.4-1 カニクイザルにおけるベンラリズマブのノンコンパートメント解析 PK パラメータ（AAO00095 試験）

群 (投与用量, 投与経路)	投与回数	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·d/mL)	AUC_{inf} (μg·d/mL)	CL 又は CL/F (mL/kg/d)[c]	$t_{1/2}$ (d)	AR[e]
2[a] (10 mg/kg, 静脈内)	1 回目	0.0208 (0.0208-0.500)	269 (41.5)	1430 (146)	2680 (657)	3.94 (0.945)	13.7 (4.23)	1.62 (0.458)
	19 回目	0.500 (0.500-1.00)	287 (77.4)	2320 (700)	NA	NA	15.2 (5.33)	
	20 回目	NA	NA	NA	NA	NA	13.9 (0.857)	
3[b] (25 mg/kg, 静脈内)	1 回目	0.0208 (0.0208-0.0208)	627 (116)	3270 (439)	5560 (776)	4.57 (0.593)	12.3 (2.29)	1.93 (0.648)
	19 回目	0.500 (0.500-1.00)	834 (140)	6100 (1170)	NA	NA	10.3 (2.62)	
	20 回目	NA	NA	NA	NA	NA	15.6 (0.797)	
4 (30 mg/kg, 皮下)	1 回目	3.00 (2.00-10.0)	218 (80.9)	2170 (656)	4500 (982)[d]	6.96 (1.52)[d]	13.4 (4.21)[d]	2.12 (1.26)
	19 回目	2.00 (0.500-5.00)	406 (149)	4110 (1480)	NA	NA	13.7 (8.58)	
	20 回目	NA	NA	NA	NA	NA	12.5 (0.989)	

AR 及び PK パラメータは計算後有効数字 3 桁にした。t_{max} は中央値（範囲）で表示し、それ以外は平均値（標準偏差）で表示した。
AR：蓄積比、NA：適応外
a： n = 11、第 2 群の 1 例は ADA 陽性のため 解析から除外した。
b： n = 10、第 3 群の 1 例は ADA 陽性のため 、また 1 例は初期に試験から除外されたため解析から除外した。
c ：皮下投与群（第 4 群）の値は CL/F を示す。
d ：n = 11、第 4 群の 1 例は消失相を算出できなかったため、AUC_{inf}、 CL/F 及び $t_{1/2}$ は算出できなかった。
e ：$AR = AUC_{0\text{-}14d,\ Dose\ 19} / AUC_{0\text{-}14d,\ Dose\ 1}$

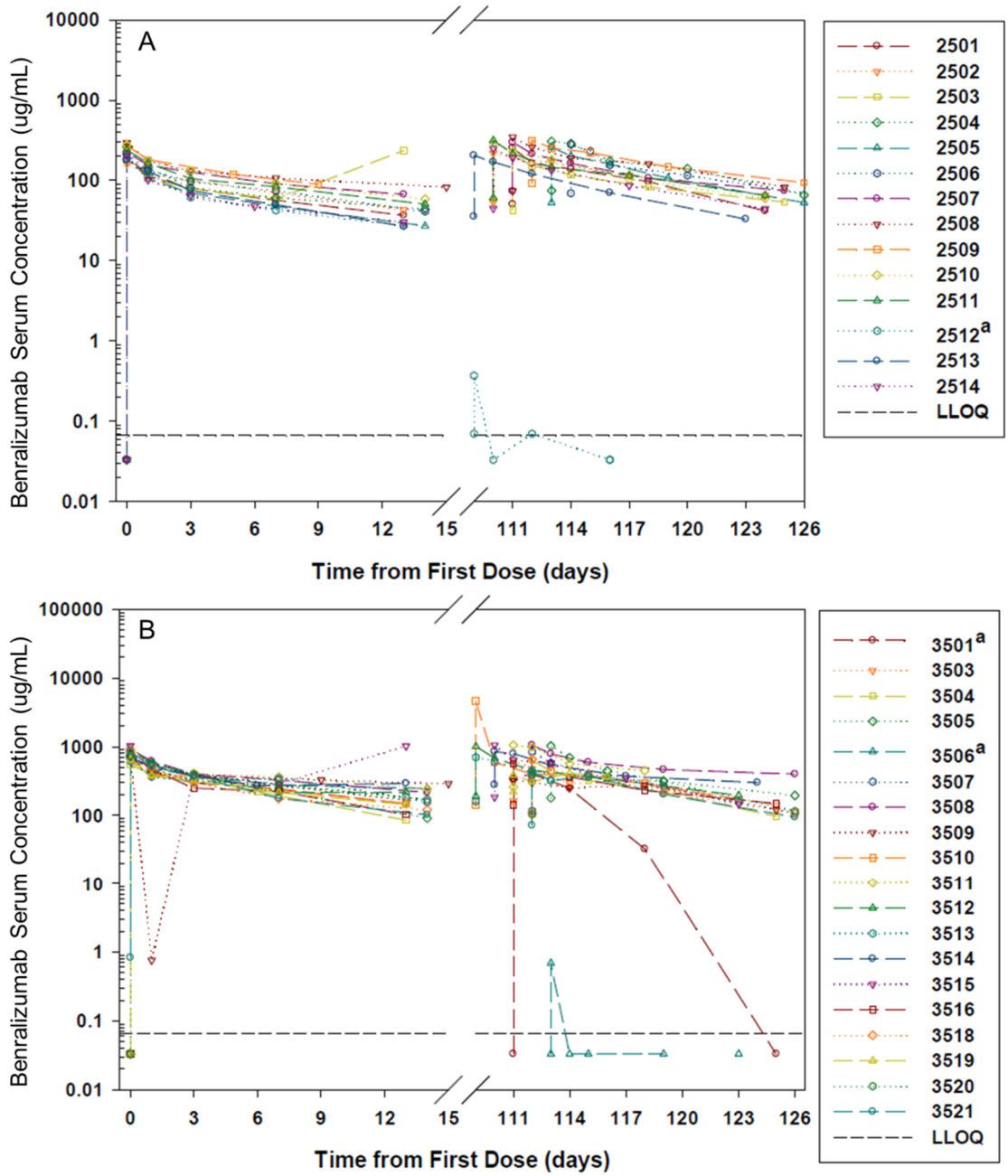
2.6.4.8.5 妊娠カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する生殖発生毒性試験（試験番号：AAO00036；GLP）資料番号：4.2.3.5.3-1

AAO00036 試験は、（1）妊娠カニクイザルに妊娠約 20 日（GD20）から出産後 1 ヵ月まで 2 週間に 1 回急速静脈内投与したときのベンラリズマブの母動物毒性、薬力学及び PK 推移、（2）出生児の生後 1 ヵ月時点での外形、骨格及び行動影響並びに剖検時の外形及び内臓（発達）影響、及び（3）妊娠から出産後 1 ヵ月の期間、母動物にベンラリズマブ を投与した際の出生児の 6.5 ヵ月の生育及び発達を評価することを目的とした。50 例の妊娠カニクイザルを 3 投与群に割り当てた。成熟した妊娠雌性カニクイザルにベンラリズマブを GD20-22、GD35 及びそれ以降 14 日ごとに妊娠期間中及び出産後 1 ヵ月（最高 14 回）まで 0、10 及び 30 mg/kg で静脈内投与した。

初回及び 9 回投与時の母動物の個体別血清中ベンラリズマブ濃度推移を図 2.6.4.8.5-1に示す。すべてのベンラリズマブ投与群におけるノンコンパートメントモデルにより算出した PK パラメータを表 2.6.4.8.5-1に示す。

ベンラリズマブの初回及び 9 回目投与後、全身曝露（$AUC_{0\text{-}14d}$ 及び C_{max}）は 10 から 30 mg/kg の範囲で投与量に比例して増加し、平均 CL は 4.98 から 6.72 mL/kg/d 、平均 $t_{1/2}$ は 7.92 から 10.8 日であった。9 回目投与後の母動物におけるベンラリズマブ蓄積比は 10 及び 30 mg/kg 投与でそれぞれ 1.5 及び 1.2 であった。

図2.6.4.8.5-1　ベンラリズマブを２週間間隔で母動物に静脈内投与した時の個体別ベンラリズマブ血清濃度推移（初回及び９回目投与のみ）



A：第２群（10 mg/kg）、B：第３群（30 mg/kg）
a：９回目投与前に ADA 陽性と判定された

表2.6.4.8.5-1 成熟雌性カニクイザルにおけるベンラリズマブのノンコンパートメント解析 PK パラメータ（AAO00036 試験）

投与群	投与回数 (投与日)	動物数	t_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·d/mL)	AUC_{inf} (μg·d/mL)	CL (mL/kg/d)	$t_{1/2}$ (d)	AR[e]
10	1st (GD20-22)	14	0.00139 (0.00139-0.00139)	222 (39.9)	1120 (316)	1790 (787)	6.42 (2.21)	9.71 (2.93)	1.53 (0.254)
	9th[a] (GD133)	13	0.00139 (0.00139-0.00139)	273 (45.4)	1710 (343)	NA	6.07 (1.22)	7.92 (1.53)	
30	1st (GD20-22)	19[b]	0.00139 (0.00139-0.00139)	763 (124)	4040 (617)	6930 (3110)	4.98 (1.68)	10.8 (5.51)	1.18 (0.226)
	9th[c] (GD133)	17[d]	0.00139 (0.00139-3.00)	957 (972)	4760 (1290)	NA	6.72 (1.78)	8.39 (3.80)	

AR 及び PK パラメータは計算後有効数字 3 桁にした。t_{max} は中央値（範囲）で表示し、それ以外は平均値（標準偏差）で表示した。
AR：蓄積比、NA：適応外
a：10 mg/kg 投与群の 9 回目投与の 1 例は ADA 陽性のため 解析から除外した。
b：AUC_{inf}、CL 及び $t_{1/2}$ は n=18
c ：30 mg/kg 投与群の 9 回目投与の 2 例は ADA 陽性のため 解析から除外した。
d：CL 及び $t_{1/2}$ は n=16
e：AR = $AUC_{0\text{-}14d}$, GD133/ $AUC_{0\text{-}14d}$, GD20-22

出生児の生後 7 日目（BD7）と同時点の母動物（母動物 PPD7 を参照）のベンラリズマブ濃度を比較し、以下の表 2.6.4.8.5-2に示した。これらの結果から、ベンラリズマブは母動物の循環血中から胎盤を通過して胎児に移行したと考えられる。

表2.6.4.8.5-2 母動物と出生児における出産後及び生後ベンラリズマブ濃度の要約

群 (投与用量)	PPD7 / BD7		PPD28 / BD28		PPD91 / BD91		PPD180 / BD180	
	母動物	出生児	母動物	出生児	母動物	出生児	母動物	出生児
2 (10 mg/kg)	56.3 (29.7)	37.3 (14.2)	64.1 (23.2)	14.5 (5.72)	7.20 (4.30)	0.749 (0.938)	0.448 (0.383)	BLQ
3 (30 mg/kg)	164 (102)	109 (35.4)	195 (84.9)	53.4 (29.1)	20.3 (14.2)	2.10 (1.59)	1.28 (1.05)	0.130

数値は計算後有効数字 3 桁にし、平均値（標準偏差）で表示した。
母動物は出産後 14 日に追加投与を行っている。
BD199 における出生児の濃度はすべて定量下限未満だった。
PPD：出産後日数、BD：生後日数

ADA は第 2 群（10 mg/kg）の 14 例中 1 例（7%）、第 3 群（30 mg/kg）の 19 例中 2 例（11%）で検出された。これら ADA 陽性動物の血清中のベンラリズマブの曝露は低下した。出生児はすべての時点で ADA 陰性であった。

2.6.4.9 考察及び結論

ベンラリズマブの PK 及び免疫原性について、カニクイザルを用いた最高用量 30 mg/kg まで単回及び反復静脈内又は皮下投与した 5 つの非臨床安全性試験（単回皮下投与 PK 試験、9 週間反復静脈内投与毒性試験、15 週間反復皮下投与毒性試験、9 ヵ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験並びに拡充型出生前及び出生後の発生に関する生殖発生毒性試験）により評価した。カニクイザルにおけるベンラリズマブの曝露は投与量 1 から 30 mg/kg の範囲で投与量に比例していた。皮下で投与したときのベンラリズマブの吸収は緩やかであり、投与後約 3 日で C_{max}

に達した。PK パラメータに雌雄差は認められなかった。カニクイザルにおけるベンラリズマブの PK パラメータは、標的介在性の薬物消失のない IgG1 抗体の特徴を示した。平均 CL は 3.6 から 8.37 mL/kg/d の範囲で、平均 $t_{1/2}$は 7.83 から 20.4 日の範囲であった。出生児血清中にベンラリズマブが検出されており、母動物から胎盤を通過してベンラリズマブが胎児に移行したと考えられた。反復投与によって一部の動物は ADA を産生し、これら動物でベンラリズマブの曝露が低下した。

2.6.4.10 図表

本章のすべての図表は本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

本章に記載のすべて情報は本申請文書のモジュール 4 掲載の報告書データに基づいている。本章の情報に関する追加の参考文献はない。

ベンラリズマブ

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

2.6.5　薬物動態試験概要表

アストラゼネカ株式会社

CONFIDENTIAL

目次

目次 2
2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.2.1 ベンラリズマブ分析法 4
2.6.5.2.2 バリデーション報告書 6
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与 7
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与 8
2.6.5.5 薬物動態試験：臓器分布 11
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合 11
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 12
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 13
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 13
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 13
2.6.5.11 薬物動態試験：排泄 13
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物間相互作用 13
2.6.5.13 薬物動態試験：その他 13

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

Table 2.6.5.1-1 List of Pharmacokinetic and Toxicokinetic Studies of Benralizumab

Study Number	Study Title	Species/ROA	Testing Facility	GLP	資料番号
[redacted].263.02	A Toxicokinetics Study of MEDI-563 Administered Subcutaneously in Male Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus monkey/SC	[redacted], USA	No	4.2.3.1-1
[redacted].112.01	Repeat Dose Intravenous Toxicity Study of BIW-8405 in Cynomolgus Monkeys with an 18 Day Recovery Period	Cynomolgus monkey/IV	[redacted], USA	Yes	4.2.3.2-1
[redacted].263.04	A Fifteen Week Repeat Dose Subcutanenous Toxicity Study of MEDI-563 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 12 Week Recovery Period	Cynomolgus monkey/SC	[redacted], USA	Yes	4.2.3.2-2
AAO00095	A 9-Month Intravenous and Subcutaneous Dose Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-563 in Cynomolgus Monkeys with a 12-Week Recovery Period	Cynomolgus monkey (sexually mature)/IV/SC	[redacted], USA	Yes	4.2.3.2-3
AAO00036	Maternal, Embryo-Fetal and Neonatal Toxicity Study of MEDI-563 Administered Bi Weekly by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys, Including a 6.5 Month Postnatal Evaluation	Cynomolgus monkey/IV	[redacted], USA	Yes	4.2.3.5.3-1

IV = intravenous; ROA: route of administration; SC = subcutaneous
In this table benralizumab is referred to as MEDI-563 and BIW-8405.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 ベンラリズマブ分析法

Table 2.6.5.2.1-1 Analytical Methods for Benralizumab

Bioanalytical Report Number	Species/Sample Matrix	Analyte	Analytical Method	Type of Assay	Limits of Quantitation	GLP	資料番号
30423.00 (found in Study [redacted].112.01, qualification report 30421QP)	Cynomolgus monkey/plasma	benralizumab	ELISA	ELISA	LOD: 0.02-0.11 µg/mL	Yes	4.2.3.2-1 参考 4.2.2.1-1
30426.01 (found in Study [redacted].112.01, qualification report 30424QP)	Cynomolgus monkey/plasma	Anti- benralizumab Antibody	ELISA	ELISA	LOD: 0.3 µg/mL	Yes	4.2.3.2-1 参考 4.2.2.1-3
30423.02 (found in Study [redacted]. 263.02, qualification report 30421QP)	Cynomolgus monkey/plasma	benralizumab	ELISA	ELISA	LOQ: 0.03 µg/mL	No	4.2.3.1-1 参考 4.2.2.1-1
30426.02 (found in Study [redacted]. 263.02, qualification report 30424QP)	Cynomolgus monkey/plasma	Anti- benralizumab Antibody	ELISA	ELISA	LOQ: 0.31 µg/mL	No	4.2.3.1-1 参考 4.2.2.1-3
CTBR-0036 (found in Study [redacted]. 263.04)	Cynomolgus monkey/serum	benralizumab	ELISA	ELISA	LLOQ: 0.066 µg/mL ULOQ: 2.00 µg/mL	Yes	4.2.3.2-2
CTBR-0044 (found in Study [redacted]. 263.04)	Cynomolgus monkey/serum	benralizumab	ELISA	ELISA	LLOQ: 0.066 µg/mL ULOQ: 2.00 µg/mL	Yes	4.2.3.2-2
CTBR-0037 (found in Study [redacted]. 263.04)	Cynomolgus monkey/serum	Anti- benralizumab Antibody	ELISA	ELISA	Sensitivity at the cutoff OD: 2.8 ng/mL	Yes	4.2.3.2-2
CTBR-0082 (found in Study AAO00095)	Cynomolgus monkey/serum	benralizumab	ELISA	ELISA	LLOQ: 0.066 µg/mL ULOQ: 2.00 µg/mL	Yes	4.2.3.2-3

Table 2.6.5.2.1-1 Analytical Methods for Benralizumab (Continued)

Bioanalytical Report Number	Species/Sample Matrix	Analyte	Analytical Method	Type of Assay	Limits of Quantitation	GLP	資料番号
CTBR-0083 (found in Study AAO00095)	Cynomolgus monkey/serum	Anti- benralizumab Antibody	ELISA	ELISA	sensitivity at the cutoff OD: 2.8 ng/mL	Yes	4.2.3.2-3
CTBR-0086 (found in Study AAO00036)	Cynomolgus monkey/serum	benralizumab	ELISA	ELISA	LLOQ: 0.066 µg/mL ULOQ: 2.00 µg/mL	Yes	4.2.3.5.3-1
CTBR-0087 (found in Study AAO00036)	Cynomolgus monkey/serum	Anti- benralizumab Antibody	ELISA	ELISA	Assay sensitivity at the cutoff OD: 2.8 ng/mL	Yes	4.2.3.5.3-1

In this table benralizumab is referred to as MEDI-563 and BIW-8405.
LOD = limit of detection; LOQ = limit of quantification; LLOQ = Lower Limit of Quantification; ULOQ = Upper Limit of Quantification; OD = Optical density.

2.6.5.2.2 バリデーション報告書

Table 2.6.5.2.2-1 Assay Validation Reports for Benralizumab

Validation Report Number	Species/Sample Matrix	Analyte	Type of Assay	Limits of Quantitation	GLP	資料番号
CTVR-0029	Cynomolgus monkey/serum	Anti- benralizumab Antibody	ELISA	Cut point factor: 1.2; sensitivity at the cutoff OD: 2.8 ng/mL	No	4.2.2.1-4
CTVR-0032	Cynomolgus monkey/serum	benralizumab	ELISA	LLOQ: 0.066 µg/mL ULOQ: 2.00 µg/mL	No	4.2.2.1-2

In this table benralizumab is referred to as MEDI-563.
ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ=Assay lower limit of quantification; OD = optical density; ULOQ=Assay upper limit of quantification

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与

資料番号：4.2.3.1-1

Study No.:[redacted].263.02

Table 2.6.5.3-1 Summary of Mean Pharmacokinetic Parameters of Benralizumab: Single-dose SC Study in Male Cynomolgus Monkeys with a 3-Week Follow-Up (Study [redacted].263.02; Non-GLP)

Group	1
Species	Cynomolgus monkey
Number of animals/ Gender (M/F)	3M
Route of Administration	SC
Dose (mg/kg)	30
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Plasma
Analyte	Benralizumab
Assay	ELISA
PK Parameter	
T_{max} (d)	3 (1.5-3)
C_{max} (µg/mL)	213 (20.8)
AUC_{0-t} (µg·d/mL)	2750 (108)
AUC_{inf} (µg·d/mL)	3630 (476)
CL/F (mL/kg/d)	8.37 (1.04)
$t_{1/2}$ (d)	9.73 (2.90)

In this table benralizumab is referred to as MEDI-563.

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable time point; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CL/F = apparent clearance after extravascular administration; C_{max} = maximal observed concentration; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F=female; M = male; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximal observed concentration; Parameters are shown as mean (standard deviation) except for T_{max}, which is shown as median (range). PK parameters were rounded to 3 significant figures after calculations were performed.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与

資料番号：4.2.3.2-1

Study No.:[redacted].112.01

Table 2.6.5.4-1 Summary of Mean Pharmacokinetic Parameters of Benralizumab: Repeat-dose IV Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with an 18-day Recovery Period (Study [redacted].112.01; GLP)

Group	2		3		4		5	
Species	Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey	
Number of animals/ Gender (M/F)	2F/2M		3F/3M		2F/2M		5F/5M	
Route of administration	IV		IV		IV		IV	
Dose (mg/kg)	0.1		1		10		30	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Plasma		Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte	Benralizumab		Benralizumab		Benralizumab		Benralizumab	
Assay	ELISA		ELISA		ELISA		ELISA	
PK parameters	1st dose (Day 1)	3rd dose (Day 43)	1st dose (Day 1)	3rd dose (Day 43)	1st dose (Day 1)	3rd dose (Day 43)	1st dose (Day 1)	3rd dose (Day 43)
T_{max} (d)	0.003 (0.003 - 0.021)	0.003 (0.003 - 0.333)	0.003 (0.003 - 0.003)	0.003 (0.003 - 0.021)	0.003 (0.003 - 0.021)	0.003 (0.003 - 0.333)	0.003 (0.003 - 0.021)	0.021 (0.003- 0.021)
C_{max} (µg/mL)	3.28 (0.780)	3.10 (0.500)	32.7 (5.43)	38.8 (3.97)	290 (8.16)	380 (40.8)	802 (44.7)	934 (86.4)
AUC[a](µg·d/mL)	23.0 (5.43)	27.9 (7.76)	242 (44.9)	234 (44.4)	3090 (1450)	2450 (281)	6750 (1190)	5760 (1760)
CL (mL/d/kg)	4.56 (0.960)	3.84 (0.960)	4.32 (0.720)	4.32 (0.720)	3.60 (1.44)	4.08 (0.480)	4.56 (0.720)	6.48 (5.28)
V_{ss} (mL/kg)	49.2 (9.18)	55.4 (15.5)	64.1 (8.07)	81.8 (17.7)	76.8 (32.9)	71.7 (26.5)	61.7 (14.6)	114 (49.2)
$t_{1/2}$ (d)	7.83 (0.633)	10.8 (4.75)	11.3 (1.51)	12.8 (1.40)	20.4 (18.7)	12.1 (3.69)	10.6 (4.89)	18.6 (9.83)

In this report, benralizumab is referred to as BIW-8405. $AUC_{0\text{-}21d}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 21days postdose; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CL = systemic clearance; C_{max} = maximal observed concentration; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; $t_{1/2}$ =terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximal observed concentration; V_{ss} = observed volume of distribution at steady state; Parameters are shown as mean (standard deviation) except for T_{max}, which is shown as median (range). TK parameters were rounded to 3 significant figures after calculations were performed.

a: AUC_{inf} for 1st dose and $AUC_{0\text{-}21d}$ for 3rd dose.

資料番号：4.2.3.2-2

Study No.:[redacted].263.04

Table 2.6.5.4-2 Summary of Mean Pharmacokinetic Parameters of Benralizumab: A 15-week Repeat-dose SC Toxicity Study of benralizumab in Cynomolgus Monkeys with a 12-week Recovery Period (Study [redacted].263.04; GLP)

Group	2		3		4	
Species	Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey	
Number of animals/ Gender (M/F)	6F/6M		6F/6M		6F/6M	
Route of administration	SC		SC		SC	
Dose (mg/kg)	1		10		30	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum		Serum		Serum	
Analyte	Benralizumab		Benralizumab		Benralizumab	
Assay	ELISA		ELISA		ELISA	
PK parameters	1st dose (Day 1, all animals)	Last dose (Day 99, recovery animals)	1st dose (Day 1, all animals)	Last dose (Day 99, recovery animals)	1st dose (Day 1, all animals)	Last dose (Day 99, recovery animals)
T_{max} (d)	3.5 (2 - 8)	2.5 (1 - 3)	3 (1.5 - 6)	2.5 (0.5 - 4)	3 (1.5 - 4)	1 (1 - 4)
C_{max} (µg/mL)	10.5 (1.39)	21.2 (5.61)	80.3 (10.7)	151 (30.9)	247 (74.9)	407 (224)
AUC_{τ} (µg·d/mL)[a]	99.3 (11.6)	222 (66.7)	756 (88.9)	1640 (266)	2220 (474)	5090 (1060)
AUC_{inf} (µg·d/mL)	222 (39.7)	NA	1740 (403)	NA	5470 (1700)	NA
CL/F (mL/kg/d)	4.64 (0.851)	NA	6.07 (1.64)	NA	5.92 (1.57)	NA
$t_{1/2}$ (d)	12.5 (2.92)	15.7 (3.41)	13.8 (4.44)	14.9 (3.97)	16 (8.82)	15.1 (1.56)

In this report, benralizumab is referred to as MEDI-563.

AUC_{τ} =area under the concentration-time curve within dosing interval τ; AUC_{inf}= area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CL/F = apparent clearance after extravascular administration; C_{max} = maximal observed concentration; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; M= male; NA = calculation not applicable; $t_{1/2}$ =terminal elimination half-life; SC = subcutaneous; Tmax=time to maximal observed concentration; TK parameters were rounded to 3 significant figures after calculations were performed except Tmax. Parameters are shown as mean (standard deviation), except for Tmax, which is shown as median (range).

a: $AUC_{0\text{-}12d}$ for Day 1 and $AUC_{0\text{-}14d}$ for Day 99

資料番号：4.2.3.2-3

Study No.:AAO00095

Table 2.6.5.4-3 Summary of Mean Pharmacokinetic Parameters of Benralizumab: A 9-month IV and SC Toxicity, TK, and Immunogenicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 12-week Recovery Period (Study AAO00095; GLP)

Group	2[a]			3[b]			4[c]		
Species	Cynomolgus monkey			Cynomolgus monkey			Cynomolgus monkey		
Number of animals/ Gender (M/F)	6F/6M			6F/5M			6F/6M		
Route of administration	IV			IV			SC		
Dose (mg/kg)	10			25			30		
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum			Serum			Serum		
Analyte	Benralizumab			Benralizumab			Benralizumab		
Assay	ELISA			ELISA			ELISA		
PK parameters	1st dose	19th dose	20th dose	1st dose	19th dose	20th dose	1st dose	19th dose	20th dose
T_{max} (d)	0.0208 (0.0208-0.500)	0.500 (0.500-1.00)	NA	0.0208 (0.0208-0.0208)	0.500 (0.500-1.00)	NA	3.00 (2.00-10.0)	2.00 (0.500-5.00)	NA
C_{max} (µg/mL)	269 (41.5)	287 (77.4)	NA	627 (116)	834 (140)	NA	218 (80.9)	406 (149)	NA
AUC_{0-14d} (µg·d/mL)	1430 (146)	2320 (700)	NA	3270 (439)	6100 (1170)	NA	2170 (656)	4110 (1480)	NA
AUC_{inf} (µg·d/mL)	2680 (657)	NA	NA	5560 (776)	NA	NA	4500 (982)[c]	NA	NA
CL or CL/F (mL/kg/d)[d]	3.94 (0.945)	NA	NA	4.57 (0.593)	NA	NA	6.96 (1.52)[c]	NA	NA
$t_{1/2}$ (d)	13.7 (4.23)	15.2 (5.33)	13.9 (0.857)	12.3 (2.29)	10.3 (2.62)	15.6 (0.797)	13.4 (4.21)[c]	13.7 (8.58)	12.5 (0.989)
AR[e]	1.62 (0.458)			1.93 (0.648)			2.12 (1.26)		

In this report, benralizumab is referred to as MEDI-563. AR = accumulation ratio; AUC_{0-14d} = area under the concentration-time curve from time 0 to 14 days postdose; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; CL = systemic clearance; CL/F = apparent clearance after extravascular administration; C_{max} = maximal observed concentration; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; NA = calculation not applicable; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximal observed concentration; Parameters are shown as mean (standard deviation) except for T_{max}, which is shown as median (range). AR and TK parameters were rounded to 3 significant figures after calculations were performed.

a: n = 11, 1 animal from Group 2 was excluded from summary statistic calculations due to formation of ADA.

b: n = 10, 1 animal from Group 3 was excluded from summary statistic calculations due to formation of ADA; 1 animal from Group 3 was excluded from summary statistic calculation due to early termination from the study.

c: n = 11, terminal phase for 1 animal from Group 4 could not be accurately estimated; TK parameters (AUC_{inf}, CL/F, $t_{1/2}$) could not be determined

d: Apparent clearance (CL/F) calculated for animals administered benralizumab SC (Group 4).

e: $AR = AUC_{0-14d,\ Dose\ 19}/AUC_{0-14d,\ Dose\ 1}$

2.6.5.5 薬物動態試験：臓器分布

該当する試験は実施していない。

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合

該当する試験は実施していない。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

資料番号：4.2.3.5.3-1

Study No.:AAO00036

Table 2.6.5.7-1 Summary of Mean Pharmacokinetic Parameters of Benralizumab: Reproductive and Developmental Toxicity: Maternal, Embryo-Fetal and Neonatal IV Toxicity Study in Pregnant Cynomolgus Monkeys with a 6.5 Month Postnatal Evaluation (Study AAO00036; GLP)

Group	2[a]		3[b]	
Species	Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey	
Number of animals/ Gender (M/F)	14F		19F	
Route of administration	IV		IV	
Dose (mg/kg)	10		30	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum		Serum	
Analyte	Benralizumab		Benralizumab	
Assay	ELISA		ELISA	
PK parameters	1st Dose (GD20-22)	9th Dose (GD133)	1st Dose (GD20-22)	9th Dose (GD133)
T_{max} (d)	0.00139 (0.00139-0.00139)	0.00139 (0.00139-0.00139)	0.00139 (0.00139-0.00139)	0.00139 (0.00139-3.00)
C_{max} (μg/mL)	222 (39.9)	273 (45.4)	763 (124)	957 (972)
AUC_{0-14d} (μg·d/mL)	1120 (316)	1710 (343)	4040 (617)	4760 (1290)
AUC_{inf} (μg·d/mL)	1790 (787)	NA	6930 (3110)	NA
CL (mL/kg/d)	6.42 (2.21)	6.07 (1.22)	4.98 (1.68)	6.72 (1.78)
$t_{1/2}$ (d)	9.71 (2.93)	7.92 (1.53)	10.8 (5.51)	8.39 (3.80)
AR[c]	1.53 (0.254)		1.18 (0.226)	

In this report, benralizumab is referred to as MEDI-563. AR = accumulation ratio; AUC_{0-14d} = area under the concentration-time curve from time 0 to 14 days postdose; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; CL = systemic clearance; C_{max} = maximal observed concentration; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M=male; NA = calculation not applicable; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximal observed concentration; Parameters are shown as mean (standard deviation) except for T_{max}, which is shown as median (range). AR and TK parameters were rounded to 3 significant figures after calculations were performed.

a: For 9th Dose, data for adult female 2512 were excluded from summary statistics due to Anti-Drug Antibodies formation, which affected the overall TK profile of the adult female.

b: For 9th Dose, data for adult females (3501 and 3506) were excluded from summary statistics due to formation of Anti-Drug Antibodies, which affected the overall TK profile of the adult females .

c: $AR = AUC_{0-14d, GD133}/AUC_{0-14d, GD20-22}$

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験は実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当する試験は実施していない。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当する試験は実施していない。

2.6.5.11 薬物動態試験：排泄

該当する試験は実施していない。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物間相互作用

該当する試験は実施していない。

2.6.5.13 薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。