2.6.4　薬物動態試験の概要文

デュルバルマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次 頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.2.1 ELISA 法による血清中デュルバルマブ濃度測定 8
2.6.4.2.2 ECL 法による血清中抗デュルバルマブ抗体検出 9
2.6.4.2.3 フローサイトメトリー法による末梢血球上のフリー膜型 PD-L1 測定 9
2.6.4.2.4 ECL 法による血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度測定 10
2.6.4.2.5 ELISA 法による乳汁中デュルバルマブ濃度測定 10
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.3.1 カニクイザルを用いたデュルバルマブの薬物動態／薬力学及び用量設定試験（試験 302833、GLP 非適用） 10
2.6.4.3.2 カニクイザルを用いたデュルバルマブの 4 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（試験 VMM0008、GLP 適用） 14
2.6.4.3.3 カニクイザルを用いたデュルバルマブの 13 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（試験 VMM0033、GLP 適用） 18
2.6.4.3.4 カニクイザルを用いたデュルバルマブの拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（試験 8291365、GLP 適用） 24
2.6.4.4 分布 32
2.6.4.5 代謝 32
2.6.4.6 排泄 32
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 32
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 32
2.6.4.9 考察及び結論 32
2.6.4.10 図表 33

表目次

表 1 デュルバルマブの非臨床薬物動態／薬力学及び毒性試験の一覧表 6

表 2　カニクイザルにデュルバルマブを反復静脈内投与後の薬物動態パラメータ（試験 302833）.....12
表 3　カニクイザルにデュルバルマブの負荷用量を静脈内投与後の薬物動態パラメータ（試験 1 日目、試験 VMM0008）.....16
表 4　カニクイザルにデュルバルマブの維持用量を静脈内投与後の薬物動態パラメータ（試験 22 及び 29 日目、試験 VMM0008）.....16
表 5　カニクイザルにデュルバルマブを週 1 回 13 週間静脈内投与後の薬物動態パラメータ（試験 VMM0033）.....20
表 6　カニクイザルを用いたデュルバルマブの 13 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験における抗薬物抗体発現（試験 VMM0033）.....21
表 7　妊娠 20 日（初回投与）及び妊娠 132 日（17 回目投与）のカニクイザルにデュルバルマブを静脈内投与後の薬物動態パラメータ（試験 8291365）.....27

図目次

図 1　カニクイザルにデュルバルマブを反復静脈内投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移（試験 302833）.....11
図 2　カニクイザルにデュルバルマブを反復静脈内投与後の $CD4^+$リンパ球上のフリー膜型 PD-L1 推移（試験 302833）.....13
図 3　カニクイザルにデュルバルマブを反復静脈内投与後の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度推移（試験 302833）.....14
図 4　カニクイザルにデュルバルマブを週 1 回 4 週間静脈内投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移（試験 VMM0008）.....15
図 5　カニクイザルにデュルバルマブを週 1 回 4 週間静脈内投与後の血清中デュルバルマブ及びフリー可溶性 PD-L1 濃度の個体別データ（試験 VMM0008）.....18
図 6　カニクイザルを用いたデュルバルマブの 13 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験における血清中デュルバルマブ濃度推移（試験 VMM0033）.....19
図 7　カニクイザルに溶媒を週 1 回静脈内投与後の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度の個体別データ（投与群 1、試験 VMM0033）.....22
図 8　カニクイザルにデュルバルマブを 30/15 mg/kg 週 1 回静脈内投与後の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度の個体別データ（投与群 2、試験 VMM0033）.....22
図 9　カニクイザルにデュルバルマブを 60/30 mg/kg 週 1 回静脈内投与後の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度の個体別データ（投与群 3、試験 VMM0033）.....23
図 10　カニクイザルにデュルバルマブを 200/100 mg/kg 週 1 回静脈内投与後の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度の個体別データ（投与群 4、試験 VMM0033）.....23

図 11　妊娠 20 日（初回投与）及び妊娠 132 日（17 回目投与）のカニクイザルにデュルバルマブを静脈内投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移（試験 8291365）.....25
図 12　デュルバルマブを週 1 回静脈内投与した母動物から生まれた出生児の血清中デュルバルマブ濃度推移（試験 8291365）.....29
図 13　妊娠カニクイザルにデュルバルマブを週 1 回静脈内投与後の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度推移（試験 8291365）.....30
図 14　デュルバルマブを週 1 回静脈内投与した母動物から生まれた出生児の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度推移（試験 8291365）.....31

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
AR	Accumulation ratio：累積係数
AUC	Area under the serum concentration-time curve：血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity：時間 0 から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the serum concentration-time curve from time 0 to time t：時間 0 から最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the serum concentration-time curve within a dosing interval：投与間隔τの血清中濃度-時間曲線下面積
C_0	Estimated serum concentrations at time 0：時間 0 における推定血清中濃度
CL	Clearance：全身クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
ECL	Electrochemiluminescence：電気化学発光法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定法
FITC	Fluorescein Isothiocyanate：フルオレセイン イソチオシアネート
GeoMFI	Geometric mean fluorescent intensities：蛍光強度の幾何平均値
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
HRP	Horseradish peroxidase：西洋ワサビペルオキシダーゼ
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PD-L1	Programmed cell death ligand 1（別名：B7-H1）
PE	Phycoerythrin：フィコエリスリン
PerCP	Peridinin chlorphyll protein：ペリジニン クロロフィル プロテイン
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
QC	Quality control：品質管理
R	Recovery phase：回復期
sPD-L1	Soluble PD-L1：可溶性 PD-L1
$t_{1/2}$	Terminal half-life：消失半減期
T_{max}	Time of occurrence of maximum serum concentration：最高血清中濃度到達時間
TMB	3,3',5,5'- Tetramethylbenzidine：3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン
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 the elimination phase：終末相における分布容積

2.6.4.1 まとめ

以下のカニクイザルを用いたデュルバルマブの毒性試験において、デュルバルマブの薬物動態（PK）／薬力学（PD）及び免疫原性を検討した。

- カニクイザルを用いた PK/PD 及び用量設定試験（GLP 非適用）
- カニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（GLP 適用）
- カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（GLP 適用）
- 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試験（GLP 適用）

カニクイザルの血清中デュルバルマブ濃度を測定するための酵素免疫測定法（ELISA）を開発し、バリデートした。また、デュルバルマブに対する抗薬物抗体（ADA）を検出するための電気化学発光法（ECL）を開発し、バリデートした。さらに、カニクイザルの乳汁中デュルバルマブ濃度を測定するための ELISA 法を開発し、バリデートした。

カニクイザル血清中のフリー（デュルバルマブと結合していない）可溶性 programmed cell death ligand 1（sPD-L1）濃度を測定のための ECL 法及び末梢血球上のフリー膜型 PD-L1 を測定するためのフローサイトメトリー法を開発した。

カニクイザルを用いたデュルバルマブの PK/PD 及び毒性試験の一覧表を表 1に示す。

表 1　デュルバルマブの非臨床薬物動態／薬力学及び毒性試験の一覧表

試験番号	試験の種類	動物種	試験表題	試験実施施設
302833	PK/PD 及び用量設定	カニクイザル	MEDI4736：カニクイザルを用いた PK/PD 及び用量設定試験	[redacted], Canada
VMM0008	反復投与毒性	カニクイザル	MEDI4736：カニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験	[redacted], United Kingdom
VMM0033	反復投与毒性	カニクイザル	MEDI4736：カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験	[redacted], United Kingdom
8291365	拡充型出生前及び出生後の発生	カニクイザル	MEDI4736：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試験	[redacted], Germany

MEDI4736：デュルバルマブ、PD：薬力学、PK：薬物動態

試験の要約

試験 302833 において、試験 1 日目にカニクイザルにデュルバルマブを 0.1 及び 1 mg/kg の用量で初回静脈内投与、並びに試験 15、22 及び 29 日目に 10 及び 100 mg/kg の用量で反復静脈内投与し、デュルバルマブの PK/PD 及び免疫原性を評価した。試験 1 日目に 0.1 及び 1 mg/kg 初回投与後、デュルバルマブの C_0 はそれぞれ 1.77 ± 0.424 及び 20.8 ± 1.27 µg/mL であり、ほぼ用量に比例して増加したが、$AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 2.10 ± 0.165 及び 80.3 ± 14.7 µg·day/mL であり、用量比を上回る増加を示した。また、CL はそれぞれ 43.8 ± 3.27 及び 11.1 ± 1.11 mL/day/kg あり、用量の増加とともに低下した。これらより、0.1～1 mg/kg におけるデュルバルマブの PK は非線形であることが示唆され、その原因として標的である PD-L1 を介したデュルバルマブの消失過程の飽和が考えられた。このような PK の非線形性は、標的と結合する治療抗体で一般的に認められる事象である。試験 29 日目に 10 及び 100 mg/kg 最終投与後、血清中デュルバルマブ濃度に比較的大きなばらつきが認められた。10～100 mg/kg における $AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 70.0 ± 57.9 及び 7370 ± 7240 µg·day/mL であり、用量比を上回る増加を示した。デュルバルマブを投与した動物において、0.1/10 mg/kg 投与群の全例、1/100 mg/kg 投与群の 5 例中 4 例が ADA 陽性であった。デュルバルマブ最終投与後の曝露量の非線形性及び血清中デュルバルマブ濃度の大きなばらつきは、ADA の影響及び標的を介する影響に起因する可能性が考えられた。循環血中のリンパ球及び単球上のフリー膜型 PD-L1、並びに血清中フリーsPD-L1 濃度によりデュルバルマブの PD を評価した結果、デュルバルマブの C_{max} の時点でフリー膜型 PD-L1 及び sPD-L1 のほぼ完全な抑制が認められ、その持続時間は用量依存的であった。

試験 VMM0008 において、試験 1 日目にカニクイザルにデュルバルマブを 30、60 及び 200 mg/kg（負荷用量）で初回静脈内投与、並びに試験 8、15、22 及び 29 日目に 15、30 及び 100 mg/kg（維持用量）で週 1 回静脈内投与し、デュルバルマブの PK/PD 及び免疫原性を評価した。30、60 及び 200 mg/kg 初回投与後、血清中デュルバルマブ濃度は二相性の消失を示し、$t_{1/2}$ は 5.9～6.8 日であった。デュルバルマブの CL は 3 用量で同程度（6.1～7.5 mL/day/kg）であり、C_{max} 及び AUC はほぼ用量に比例して増加した。この 30～200 mg/kg の用量範囲における PK の線形性は、試験 302833 の低用量で非線形性の原因と考えられた標的を介した消失過程が飽和されたためと考えられた。デュルバルマブを反復投与したとき、一部の動物にデュルバルマブの曝露量に対する ADA の影響が認められたが、大部分の動物ではデュルバルマブの曝露量は維持され、PD も持続した。AUC_{τ} に基づく平均累積係数（AR）は、用量に関わらず 1.3～1.7 であった。血清中デュルバルマブ濃度は 8 週間の回復期間終了時まで残存したが、低値でばらつきが大きかった。このばらつきは、ADA 発現の個体差に起因すると考えられた。

試験 VMM0033 において、試験 1 日目にカニクイザルにデュルバルマブを 30、60 及び 200 mg/kg（負荷用量）で初回静脈内投与、並びに試験 8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78、85 及び 92 日目に 15、30 及び 100 mg/kg（維持用量）で週 1 回静脈内投与し、デュルバルマブの PK/PD 及び免疫原性を評価した。30、60 及び 200 mg/kg 初回投与後、血清中デュルバルマブ濃度は二相性の消失を示し、$t_{1/2}$ は約 6～8 日であった。デュルバルマブの C_{max} 及び AUC_{τ} は 30～200 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。15、30 及び 100 mg/kg 週 1 回静脈内投与したとき、定常状態（試験 85 日目）におけるデュルバルマブの曝露量は初回投与後と比較して増加しており、AUC_{τ} に基づく平均 AR は 1.56～1.91 であった。ADA が発現しなかった動物及び ADA が発現したがデュルバルマブの PK に影響がなかった動物において、デュルバルマブの曝露量は 15～100 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。いずれの用量においても、雌雄カニクイザルの血清中デュルバルマブ濃度はほぼ同程度であり、明らかな雌雄差は認められなかった。投与期間中の ADA 陽性率は、30/15、60/30 及び 200/100 mg/kg 投与群でそれぞれ 75%（12 例中 9 例）、66.7%（12 例中 8 例）及び 25.0%（12 例中 3 例）であり、溶媒対照群で 33%

（12 例中 4 例）であった。30/15 及び 60/30 mg/kg 投与群の各 3 例（25%）では、ADA の発現によるデュルバルマブの CL の増加が認められた。デュルバルマブの曝露量に対する ADA の影響はないと判定された動物では、デュルバルマブ週 1 回（最長 13 週間）投与により、全投与期間を通して全例の血清中フリーsPD-L1 濃度が定量下限未満までほぼ完全に抑制されていた。

試験 8291365 において、妊娠 20 日のカニクイザルにデュルバルマブを 60 及び 200 mg/kg（負荷用量）で初回静脈内投与、並びに妊娠 27 日から分娩まで 30 及び 100 mg/kg（維持用量）で週 1 回静脈内投与し、デュルバルマブの PK/PD 及び免疫原性を評価した。60 及び 200 mg/kg 初回投与後、C_{max} 及び AUC_{τ} は用量に比例して増加した。30 及び 100 mg/kg 週 1 回静脈内投与したとき、血清中デュルバルマブ濃度はほぼ妊娠 76 日までに定常状態に達した。17 回目投与後の AUC_{τ} に基づく AR は、30 及び 100 mg/kg 投与群でそれぞれ 1.68 ± 0.333 及び 1.74 ± 0.687 であった。17 回目投与後の C_{max} 及び AUC_{τ} は用量に比例して増加したことから、反復投与によりデュルバルマブの CL は変わらないことが示唆された。分娩後 28 日の母動物から乳汁中にデュルバルマブが検出され、デュルバルマブの乳汁移行が確認された。デュルバルマブの乳汁移行は用量依存的であった。妊娠 20 日の初回投与後、血清中フリーsPD-L1 は定量下限（80 pg/mL）未満に低下し、この抑制は妊娠期間中持続した。デュルバルマブ週 1 回投与後、30 mg/kg 投与群の 20 例中 2 例（10%）及び 100 mg/kg 投与群の 20 例中 1 例（5%）に ADA が発現し、これに伴いデュルバルマブの CL が増加した。ADA の発現により血清中デュルバルマブ濃度が低下したことから、血清中フリーsPD-L1 濃度の回復が認められた。60/30 及び 200/100 mg/kg 投与群の分娩後 1 ± 1 日における出生児の血清中デュルバルマブ濃度はそれぞれ 242 ± 121 及び 1010 ± 491 μg/mL であり、デュルバルマブの胎盤通過が示唆された。出生児の血清中デュルバルマブ濃度は経時的に低下し、分娩後 180 ± 1 日では定量下限（80 pg/mL）未満であった。出生児の血清中デュルバルマブ濃度の低下により、分娩後 180 ± 1 日での血清中フリーsPD-L1 濃度は対照群レベルまで上昇した。ADA が発現しデュルバルマブの CL が増加した母動物 3 例中 1 例のみが分娩した。出生児も ADA 陽性であったことから、母動物の ADA の胎盤通過が示唆された。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 ELISA 法による血清中デュルバルマブ濃度測定

カニクイザルの血清中デュルバルマブ濃度を測定する ELISA 法を開発した。カニクイザル血清の標準試料、QC 試料及び測定試料を、ヒツジ抗ヒト IgG (H+L) 抗体を固相化したマイクロプレートに添加した。洗浄後、デュルバルマブを西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識ヤギ抗ヒト IgG (H+L) 抗体と反応させ、3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン（TMB）で発色させた。波長 450/650 nm での吸光度を測定し、検量線を用いて血清中デュルバルマブ濃度を求めた。100%血清におけるデュルバルマブの定量範囲は 50～800 ng/mL であった。

カニクイザルの血清中デュルバルマブ濃度を測定する ELISA 法を開発し、バリデートした（試験 AR4008）。カニクイザル血清の標準試料、QC 試料及び測定試料（10%血清）を、デュルバルマブに対する抗イディオタイプ抗体を固相化したマイクロプレートに添加した。洗浄後、ビオチン化抗 triple mutation 抗体（triple mutation：デュルバルマブの定常領域における 3 箇所のアミノ酸変異）及び HRP 標識ストレプタジンを添加し、TMB で発色させた。波長 450/650 nm での吸光度を測定し、検量線を用いて血清中デュルバルマブ濃度を求めた。100%カニクイザル血清におけるデュルバルマブの定量範囲は 50～600 ng/mL であった。

2.6.4.2.2 ECL 法による血清中抗デュルバルマブ抗体検出

カニクイザルの血清中デュルバルマブに対する ADA を検出する ECL 法を開発した。血清試料、ビオチン化デュルバルマブ溶液及びルテニウム標識デュルバルマブ溶液を等容量ずつ混合し、ADA の免疫複合体を形成させた。混合溶液をストレプトアビジンプレートに添加し、ADA の免疫複合体を捕捉した。ADA の免疫複合体中のルテニウム錯体を電気化学的刺激により発光させ、ECL シグナルを [redacted] で測定した。ヒツジ抗ヒト IgG (H+L) 抗体を陽性対照とした。10%の未処置カニクイザル血清をマトリックスとして用いた。

カニクイザルの血清中デュルバルマブに対する ADA を検出する ECL 法を開発し、バリデートした（試験 V-IM-0056）。血清試料、ビオチン化デュルバルマブ溶液及びルテニウム標識デュルバルマブ溶液を混合し、ADA の免疫複合体を形成させた。混合溶液をストレプトアビジンプレートに添加し、ADA の免疫複合体を捕捉した。ADA の免疫複合体中のルテニウムを電気化学的刺激により発光させ、ECL シグナルを [redacted] で測定した。デュルバルマブに対する抗イディオタイプ抗体（モノクローナル中和抗体、IgG1）を陽性対照とした。本分析法の検出限界は 100%血清で 61.035 ng/mL であった。Drug tolerance 試験において、100 μg/mL のデュルバルマブを含む血清試料では、デュルバルマブに対する抗イディオタイプ抗体は 556 ng/mL 超で検出可能であった。

2.6.4.2.3 フローサイトメトリー法による末梢血球上のフリー膜型 PD-L1 測定

カニクイザルの末梢血球上の膜型 PD-L1 に対するデュルバルマブの占有率を測定するフローサイトメトリー法を開発した。本分析法は、末梢血球上のフリー膜型 PD-L1 の測定法である。

カニクイザルから血液をヘパリンナトリウム添加採血管に採取した。血液試料を 5 等分に分注し、血球集団（$CD4^+$リンパ球、$CD8^+$リンパ球、$CD14^+$単球）に対する免疫染色の有無の条件下で、Alexa Flour 647 標識抗 PD-L1 抗体クローン 2.7A4（2.7A4-Ax647）又はアイソタイプ対照抗体（isotype control-Ax647）で免疫染色した。2.7A4-Ax647 の PD-L1 への結合に競合する非標識抗 PD-L1 抗体（2.14H9）を 5 等分試料の 2 試料にスパイクしてバックグランド対照とした。5 等分試料における 2.14H9 スパイクの有無及び細胞表面染色の条件を以下に示す。試料 A：未スパイク血液試料（2.7A4-Ax647）、試料 B：2.14H9 スパイク血液試料（2.7A4-Ax647）、試料 C：未スパイク血液試料（2.7A4-Ax647、PE 標識抗 CD14 抗体[CD14-PE]、PerCP 標識抗 CD4 抗体[CD4-PerCP]、FITC 標識抗 CD8 抗体[CD8-FITC]）、試料 D：未スパイク血液試料（isotype control-Ax647、CD14-PE、CD4-PerCP、CD8-FITC）、試料 E：2.14H9 スパイク血液試料（isotype control-Ax647、CD14-PE、CD4-PerCP、CD8-FITC）。

免疫染色した血球試料をフローサイトメトリーにより分析し、各血球集団（$CD4^+$リンパ球、$CD8^+$リンパ球、$CD14^+$単球及び顆粒球）について、2.7A-Ax647 又は isotype control-Ax647 の PD-L1 への結合に対応する蛍光強度の幾何平均値（GeoMFI）を求めた。試料 A と試料 B の GeoMFI 値の差（倍数）、試料 C と試料 E の GeoMFI 値の差（倍数）及び試料 D と試料 E の GeoMFI 値の差（倍数）を算出した。

各血液から調製した試料 C と試料 E を用いて、血球集団におけるフリー膜型 PD-L1 の比率を算出した。投与 1 日目のデュルバルマブ投与前の血液試料の GeoMFI 値を 100%フリー膜型 PD-L1（ベースライン）とした。各血液試料において、試料 E の GeoMFI 値をバックグランドとした。

試料 C の GeoMFI 値から試料 E の GeoMFI 値を引いた値の投与前値（100%）からの変化率（%）を求めた。

2.6.4.2.4 ECL 法による血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度測定

カニクイザルの血清中フリーsPD-L1 濃度を測定する ECL 法を開発した。

デュルバルマブ血清の標準試料、QC 試料及び測定試料（100%血清）を、抗 PD-L1 抗体であるクローン 2.7A4 を固相化したマイクロプレートに添加し、室温で 1 時間インキュベートした。洗浄後、ルテニウム標識抗 PD-L1 抗体であるクローン 130021 を添加した。洗浄後、各プレートウェルの ECL シグナルを [redacted] で測定した。標準物質として可溶性 B7-H1（sPD-L1）を用いて、検量線により血清中 sPD-L1 濃度を求めた。100%血清における定量上限及び定量下限はそれぞれ 60 及び 0.0823 ng/mL であった。

カニクイザルの血清中フリーsPD-L1 濃度を測定する ECL 法を開発し、バリデートした（試験 V-BI-0060）。本分析法では上記の方法を改良し、抗 PD-L1 抗体であるクローン 2.7A4 のコーティング濃度を 0.25 μg/mL に変更し、標準試料、QC 試料及び測定試料のインキュベート時間を 30 分に変更した。100%血清における定量上限及び定量下限はそれぞれ 12.5 及び 0.160 ng/mL であった。

2.6.4.2.5 ELISA 法による乳汁中デュルバルマブ濃度測定

カニクイザルの乳汁中デュルバルマブ濃度を測定する ELISA 法を開発し、バリデートした（試験 AR6139）。標準試料、QC 試料及び測定試料（10%乳汁）を、デュルバルマブの抗イディオタイプ抗体で固相化したマイクロプレートに添加した。洗浄後、ビオチン化抗 triple mutation 抗体及び poly-HRP Streptavidin conjugate を添加し TMB で発色させた。本分析法による乳汁中デュルバルマブの定量上限及び定量下限はそれぞれ 0.6 及び 0.050 μg/mL であった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 カニクイザルを用いたデュルバルマブの薬物動態／薬力学及び用量設定試験（試験 302833、GLP 非適用）

カニクイザルを用いたデュルバルマブの PK/PD 及び用量設定試験において、カニクイザルにデュルバルマブを反復静脈内投与したときの PK/PD 及び免疫原性を検討した。投与群 1、2 及び 3 のカニクイザル（雄 5 例／群）に対して、試験 1 日目にデュルバルマブをそれぞれ 0（溶媒）、0.1 及び 1 mg/kg の用量を急速静脈内投与、並びに試験 15、22 及び 29 日目にそれぞれ 0（溶媒）、10 及び 100 mg/kg の用量で急速静脈内投与した。血清中デュルバルマブ濃度推移及び PK パラメータをそれぞれ図 1及び表 2に示す。

試験 1 日目に 0.1 及び 1 mg/kg 初回投与後、試験 1～15 日目までのデュルバルマブの曝露量（C_0 及び $AUC_{0\text{-}t}$）を評価した。0.1 及び 1 mg/kg 投与後の C_0 はそれぞれ 1.77 ± 0.424 及び 20.8 ± 1.27 μg/mL であり、ほぼ用量に比例して増加したが、$AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 2.10 ± 0.165 及び 80.3 ± 14.7 μg·day/mL であり、用量比を上回る増加を示した。また、CL はそれぞれ 43.8 ± 3.27 及

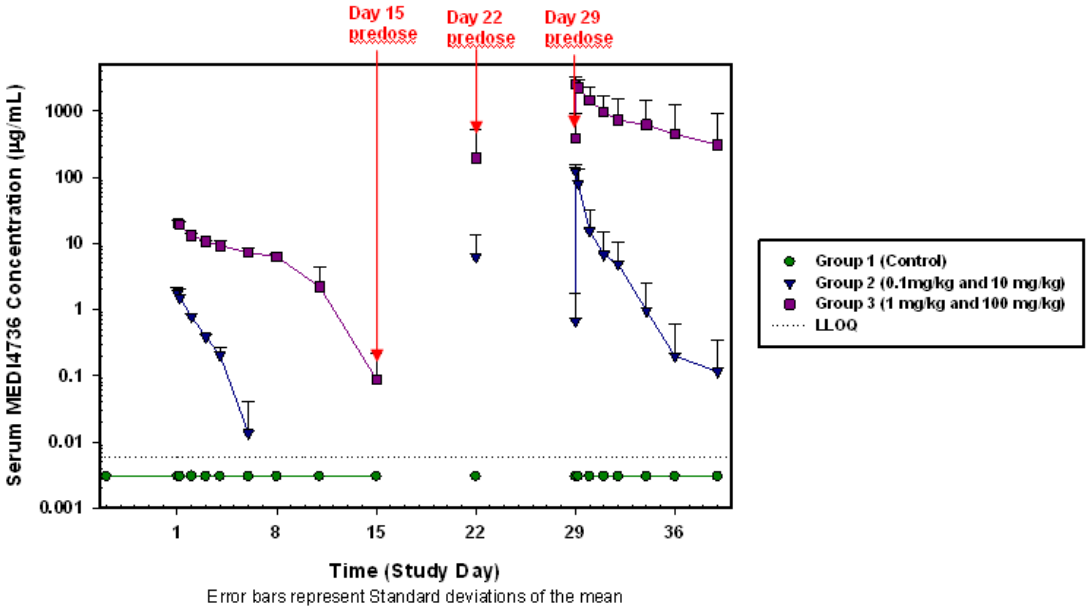
び 11.1 ± 1.11 mL/day/kg あり、用量の増加とともに低下した。これらより、0.1～1 mg/kg におけるデュルバルマブの PK は非線形であることが示唆され、その原因として標的を介したデュルバルマブの消失過程の飽和が考えられた。このような PK の非線形性は、標的と結合する治療抗体で一般的に認められる事象である。

0.1 及び 1 mg/kg 初回投与後の V_{ss} はそれぞれ 49.1 ± 18.3 及び 40.5 ± 7.00 mL/kg であり、デュルバルマブの血管外分布は限定的であった。

試験 29 日目に 10 及び 100 mg/kg 最終投与後、血清中デュルバルマブ濃度に比較的大きなばらつきが認められた。10 及び 100 mg/kg 投与後の $AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 70.0 ± 57.9 及び 7370 ± 7240 µg·day/mL であり、用量比を上回る増加を示した。C_{max} はそれぞれ 124 ± 26.9 及び 2660 ± 692 µg /mL であった。

デュルバルマブ反復投与により、0.1/10 mg/kg 投与群の全例、1/100 mg/kg 投与群の 5 例中 4 例が ADA 陽性であった。試験 29 日目の最終投与後のデュルバルマブの PK に大きなばらつきが認められたのは、初回投与後にみられた PK の非線形性の影響に加えて、大部分の動物にみられた ADA 陽性の影響によるものと考えられた。

図 1　　カニクイザルにデュルバルマブを反復静脈内投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移（試験 302833）



平均値+標準偏差（N=4～5）
LLOQ：定量下限、MEDI4736：デュルバルマブ

表 2　　カニクイザルにデュルバルマブを反復静脈内投与後の薬物動態パラメータ（試験 302833）

投与群（用量）	動物数	試験日	PK パラメータ						
			C_{max}[b] (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·day/mL)	AUC_{inf} (μg·day/mL)	CL (mL/day/kg)	$t_{1/2}$ (day)	V_{ss}[c] (mL/kg)	MRT_{0-t} (day)
2	4[a]	1	1.77	2.10	2.29	43.8	0.969	49.1	1.1
(0.1/10 mg/kg)			(0.424)	(0.165)	(0.167)	(3.27)	(0.211)	(18.3)	(0.323)
		29	124	70.0	ND	ND	ND	ND	ND
			(26.9)	(57.9)					
3	5	1	20.8	80.3	90.8	11.1	3.05	40.5	3.66
(1/100 mg/kg)			(1.27)	(14.7)	(9.06)	(1.11)	(0.995)	(7.00)	(0.684)
		29	2660	7370	ND	ND	ND	ND	ND
			(692)	(7240)					

平均値（標準偏差）

AUC_{0-t}：時間 0 から最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、AUC_{inf}：時間 0 から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、MRT_{0-t}：時間 0 から最終測定可能時点までの平均滞留時間、ND：算出せず、PK：薬物動態、$t_{1/2}$：消失半減期、V_{ss}：定常状態における分布容積

a　試験 22 日目の投与後に死亡した雄 1 例は PK パラメータの算出から除外した。

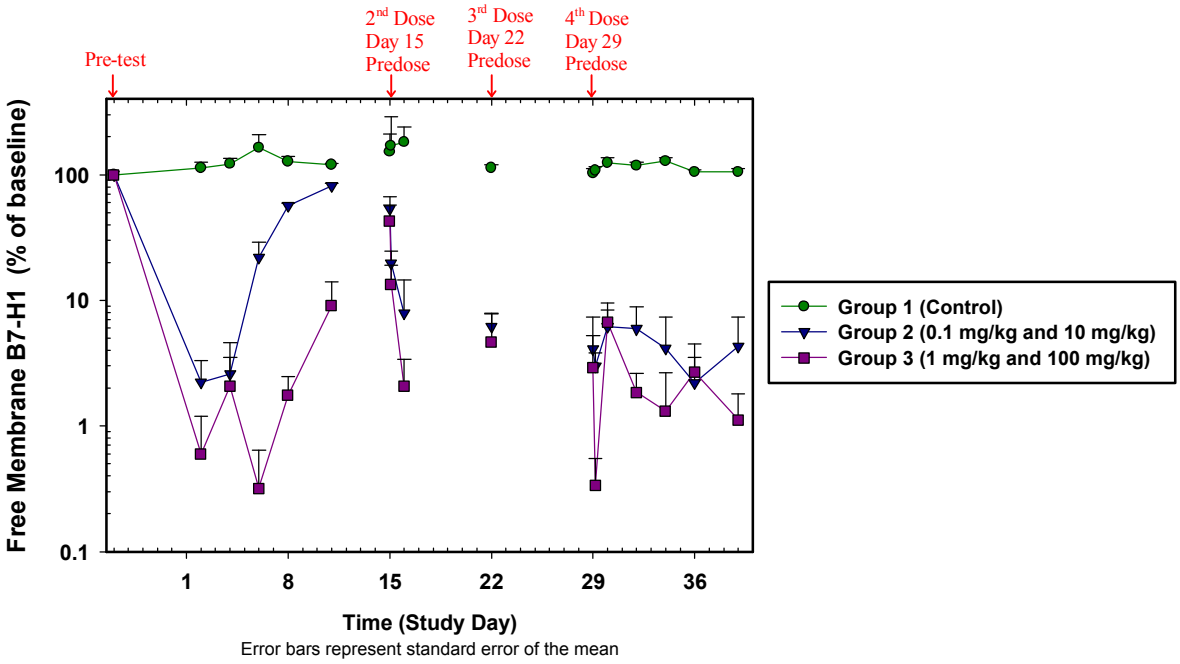
b　試験 1 日目の C_{max} は C_0 とした。

c　$V_{ss} = MRT_{0-t} \times CL$

PD バイオマーカーとして、末梢血球上のフリー膜型 PD-L1 及び血清中フリーsPD-L1 濃度を測定した。デュルバルマブ投与後の CD4⁺リンパ球上のフリー膜型 PD-L1 及び血清中フリーsPD-L1 濃度の投与前値（100%）に対する低下率をそれぞれ図 2及び図 3に示す。

0.1 及び 1 mg/kg 初回投与直後に CD4⁺リンパ球上のフリー膜型 PD-L1 のほぼ完全な（>97%）占有が認められ、その持続時間は用量依存的であった。100 mg/kg 投与により、CD4⁺リンパ球上のフリー膜型 PD-L1 のほぼ最大の占有が認められ維持された。100 mg/kg 投与後の CD8⁺リンパ球及び CD14⁺単球上のフリー膜型 PD-L1 の占有も同様の結果であった。

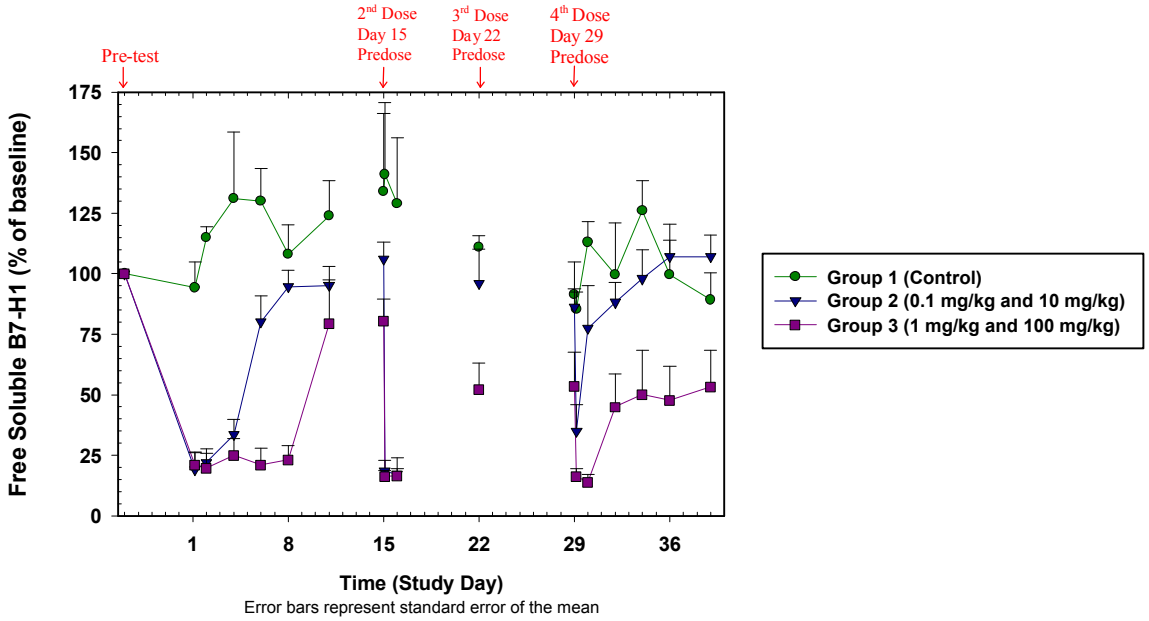
図 2　　カニクイザルにデュルバルマブを反復静脈内投与後の CD4⁺リンパ球上のフリー膜型 PD-L1 推移（試験 302833）



平均値+標準偏差（N=3～5）
B7-H1：PD-L1

0.1 及び 1 mg/kg 初回投与後、最初の測定時点（投与 24 時間後）で血清中フリーsPD-L1 濃度の大きな低下が認められ、その持続時間は用量依存的であった。0.1 mg/kg 初回投与後の血清中フリーsPD-L1 濃度は投与 7 日後でほぼ投与前のベースラインまで回復したが、1 mg/kg 初回投与では 14 日後の 2 回目投与前までにベースラインまで完全には回復しなかった。デュルバルマブの 4 回目投与後、血清中フリーsPD-L1 の抑制の低下及び持続時間の短縮が認められ、特に 10 mg/kg 投与後で顕著であった。この原因として、ADA 発現の影響の可能性が考えられた。

図 3　　カニクイザルにデュルバルマブを反復静脈内投与後の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度推移（試験 302833）



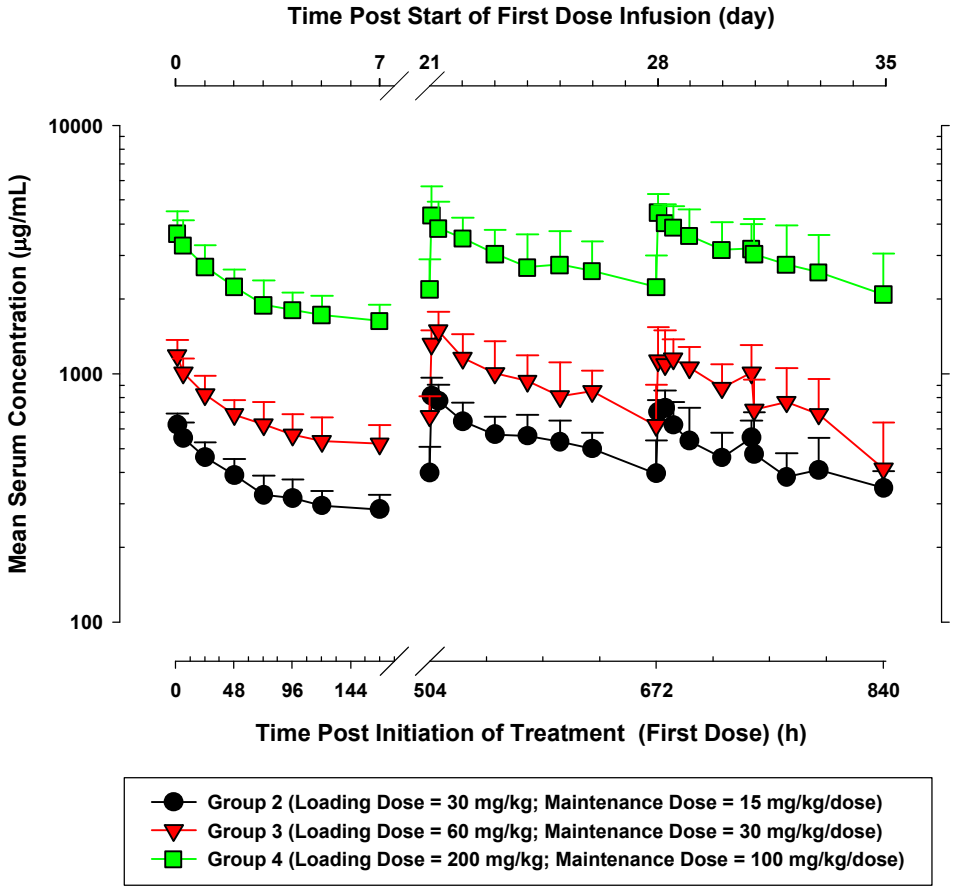
平均値+標準偏差（N=4～5）
B7-H1：PD-L1

2.6.4.3.2　カニクイザルを用いたデュルバルマブの 4 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（試験 VMM0008、GLP 適用）

カニクイザルを用いたデュルバルマブの 4 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験において、カニクイザルにデュルバルマブを 4 週間反復静脈内投与したときの PK/PD 及び免疫原性を検討した。投与群 1（対照群）、2、3 及び 4 のカニクイザル（雌雄各 6 例／群）に対して、試験 1 日目にデュルバルマブをそれぞれ 0（溶媒）、30、60 及び 200 mg/kg の用量（負荷用量）を点滴静脈内投与、並びに試験 8、15、22 及び 29 日目にそれぞれ 0（溶媒）、15、30 及び 100 mg/kg の用量（維持用量）で点滴静脈内投与した。各投与群を剖検の時期に応じて主試験群（投与期）及び回復群（回復期）の 2 つのサブグループ（雌雄各 3 例／サブグループ）に分けた。回復期は最終投与翌日から 1 日目とし、回復期の日数は R で示した（例えば、回復期の 56 日目は 56R）。

試験 1 日目（初回）、試験 22 日目（投与期）及び試験 29 日目（回復期）にデュルバルマブ投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移を図 4に示す（ADA の影響がないと判定された動物の濃度推移）。デュルバルマブの維持用量（15、30 及び 100 mg/kg）を週 1 回反復投与後の血清中デュルバルマブ濃度は、負荷用量（30、60 及び 200 mg/kg）を初回投与後とほぼ同程度であった。デュルバルマブの C_{max} は概して静脈内投与終了時に認められた。

図 4　　カニクイザルにデュルバルマブを週 1 回 4 週間静脈内投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移（試験 VMM0008）



雌雄併合データの平均値+標準偏差（N=3～12）
試験 1 日目に負荷用量、試験 22 及び 29 日目に維持用量を静脈内投与した。
血清中デュルバルマブ濃度は、ADA の影響がないと判定された動物のデータである。

試験 1 日目に負荷用量を初回投与後の AUC_{τ}、AUC_{inf}、C_{max}、$t_{1/2}$、CL 及び V_z、並びに試験 22 日目（主試験群）及び 29 日目（回復群）に維持用量を反復投与後の AUC_{τ} 及び C_{max} を評価した。デュルバルマブの PK に雌雄差は認められなかったため、雌雄データを併合した。試験 1 日目の負荷用量投与後の PK パラメータを表 3、試験 22 及び 29 日目の維持用量投与後の PK パラメータを表 4に示す。

ADA 陽性の動物では、血清中デュルバルマブ濃度推移に明らかな変動が認められたため、データ解析から除外した。負荷用量投与後の血清中デュルバルマブ濃度は二相性の消失を示し、$t_{1/2}$ は 5.9～6.8 日であった。デュルバルマブの CL は 3 用量（30、60 及び 200 mg/kg）で同程度（6.1～7.5 mL/day/kg）であり、C_{max} 及び AUC はほぼ用量に比例して増加した。30～200 mg/kg の用量範囲において PK が線形性を示したのは、試験 302833 の低用量での非線形性の原因である標的を介する消失過程が飽和されたためと考えられた。

維持用量を週 1 回静脈内投与後の血清中デュルバルマブ濃度に累積が認められ、その程度は雌雄間及び 3 用量間でほぼ同程度であった。試験 22 及び 29 日目の AUC_{τ} に基づく平均 AR は、それぞれ 1.3～1.7 及び 1.3～1.4 であった。C_{max} に基づく平均 AR は、1.1～1.3 であった。

表 3　カニクイザルにデュルバルマブの負荷用量を静脈内投与後の薬物動態パラメータ（試験 1 日目、試験 VMM0008）

投与群		2	3	4
負荷用量 (mg/kg)		30	60	200
AUC_{τ}	N	12	12	12
(µg·day/mL)	平均値	2490	4530	14500
	(SD)	(313)	(776)	(2560)
AUC_{inf}	N	2	1	4
(µg·day/mL)	平均値	4920	8010	28400
	(SD)	(NA)	(NA)	(5470)
C_{max}	N	12	12	12
(µg/mL)	平均値	630	1180	3800
	(SD)	(64.6)	(181)	(928)
$t_{1/2}$	N	2	1	4
(day)	平均値	5.93	6.75	6.29
	(SD)	(NA)	(NA)	(0.114)
CL	N	2	1	4
(mL/day/kg)	平均値	6.10	7.49	7.24
	(SD)	(NA)	(NA)	(1.4)
V_z	N	2	1	4
(mL/kg)	平均値	52.1	73.0	65.6
	(SD)	(NA)	(NA)	(12.5)

AUC_{inf}：時間 0 から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、AUC_{τ}：投与間隔τの血清中濃度-時間曲線下面積（τ = 168 時間）、CL：全身クリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、N：例数、NA：該当せず、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、V_z：終末相における分布容積

表 4　カニクイザルにデュルバルマブの維持用量を静脈内投与後の薬物動態パラメータ（試験 22 及び 29 日目、試験 VMM0008）

試験日		22			29		
投与群		2	3	4	2	3	4
維持用量 (mg/kg)		15	30	100	15	30	100
AUC_{τ}	N	3	6	6	3	5	5
(µg·day/mL)	平均値	3910	6690	19900	3170	5500	20500
	(SD)	(763)	(1560)	(5270)	(922)	(1430)	(7380)
C_{max}	N	3	6	6	3	5	5
(µg/mL)	平均値	815	1520	4410	729	1340	4470
	(SD)	(146)	(256)	(1320)	(129)	(286)	(830)

AUC_{τ}：投与間隔τの血清中濃度-時間曲線下面積（τ = 168 時間）、C_{max}：最高血清中濃度、N：例数、
SD：標準偏差

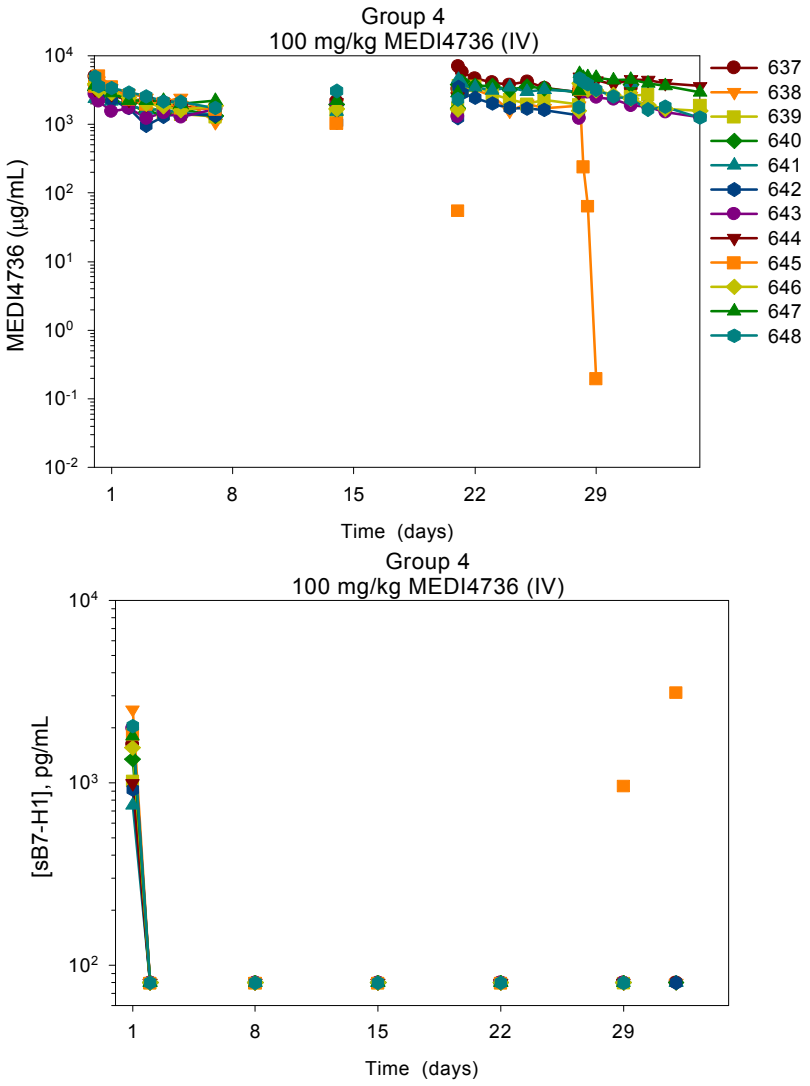
デュルバルマブを週 1 回静脈内投与後、ADA 陽性の動物数は時間の経過とともに増加した。ADA 発現に明らかな雌雄差は認められなかった。試験 29 日目の最終投与前において、30/15 mg/kg 投与群の ADA 陽性は 12 例中 11 例であった。60/30 及び 200/100 mg/kg 投与群の ADA 陽性は共に 12 例中 5 例であり、より低い ADA 陽性率であった。デュルバルマブを投与した動物の ADA 陽性反応は 8 週間の回復期間中も持続し、回復期間終了時まで 30/15 及び 60/30 mg/kg 投与群の全例及び 200/100 mg/kg 投与群の 6 例中 4 例で ADA が検出された。

投与群 1（対照群）の動物から採取した血清試料において、いずれも ADA は検出されなかった。例外として、56R 日目に動物番号 609 から採取した血清試料で ADA が検出されたが、これは偽陽性と判定された。対照群の血清試料に占める偽陽性の割合は 1.4%（72 試料中 1 試料）であった。

ADA 発現による投与期間中のデュルバルマブの曝露量に影響が認められ、特に 200/100 mg/kg 投与群の動物番号 645 で顕著であった。試験 22 日目の投与前及び投与後の血清において動物番号 645 の曝露量は同一投与群の他の動物に比べて顕著に低く、これは ADA を介してデュルバルマブの消失が増大したためと考えられた。血清デュルバルマブ濃度は 8 週間の回復期間終了時まで残存したが、いずれの投与群及び動物においても低値でばらつきが大きかった。このばらつきは、ADA 発現の個体差に起因すると考えられた。

30/15 mg/kg 投与群の全ての動物において、試験 1 日目の負荷用量投与後に血清中フリーsPD-L1 の完全な抑制（定量下限未満）が認められ、12 例中 9 例では試験 32 日目まで抑制が持続した。60/30 mg/kg 投与群の反復投与期の全ての動物において、血清中フリーsPD-L1 の完全な抑制が試験 32 日目まで認められた。200/100 mg/kg 投与群では、反復投与期の 1 例を除く全ての動物で血清中フリーsPD-L1 の完全な抑制が試験 32 日目まで認められた。なお、例外の 1 例では、試験 29 及び 32 日目の投与前の血清中フリーsPD-L1 濃度が上昇していた。いずれの投与群においても、血清中フリーsPD-L1 抑制の消失と血清中デュルバルマブ濃度の低下の間に相関性が認められた。血清中フリーsPD-L1 抑制の消失は、ADA を介して血清中デュルバルマブの消失が増大したためと考えられた。200/100 mg/kg 投与群における血清中デュルバルマブ濃度及び血清中フリーsPD-L1 濃度の個体別データを図 5に示す。

図 5　　カニクイザルにデュルバルマブを週 1 回 4 週間静脈内投与後の血清中デュルバルマブ及びフリー可溶性 PD-L1 濃度の個体別データ（試験 VMM0008）



IV：静脈内投与、MEDI4736：デュルバルマブ、sB7-H1：可溶性 programmed cell death ligand 1（sPD-L1）
試験 1 日目に負荷用量（200 mg/kg）、試験 8、15、22 及び 29 日目に維持用量（100 mg/kg）を静脈内投与した。
凡例は動物番号を示す。

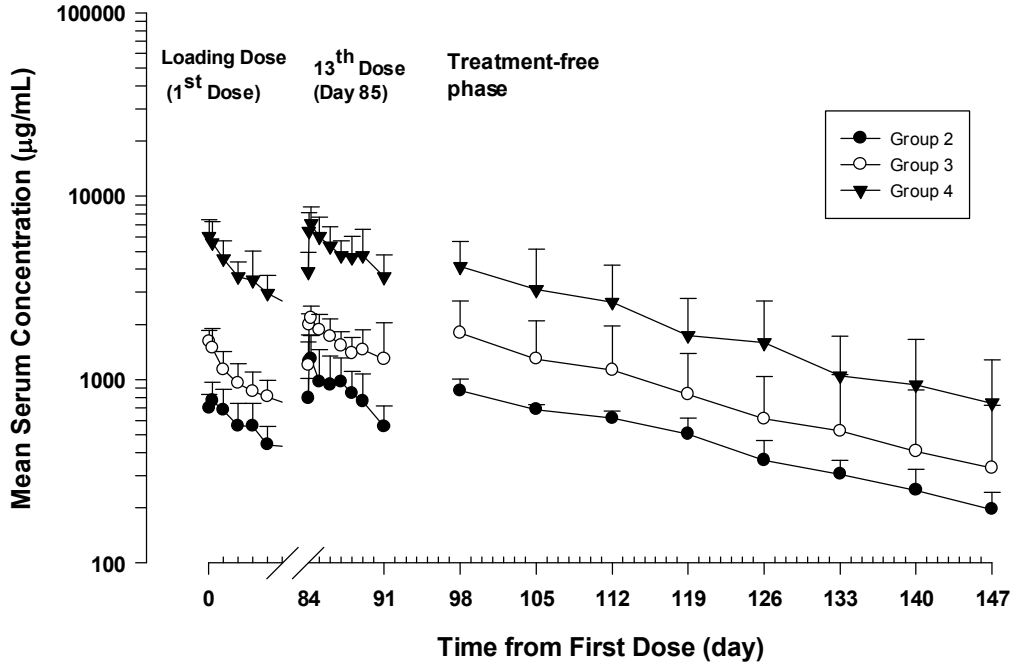
2.6.4.3.3　カニクイザルを用いたデュルバルマブの 13 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（試験 VMM0033、GLP 適用）

カニクイザルを用いたデュルバルマブの 13 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験において、デュルバルマブを 13 週間反復静脈内投与したときの PK/PD 及び免疫原性を検討した。投

与群 1、2、3 及び 4 のカニクイザル（雌雄各 6 例／群）に対して、試験 1 日目にデュルバルマブをそれぞれ 0（溶媒）、30、60 及び 200 mg/kg の用量（負荷用量）で点滴静脈内投与し、それ以降はそれぞれ 0（溶媒）、15、30 及び 100 mg/kg の用量（維持用量）で週 1 回点滴静脈内投与した。13 週間の投与期間中に計 14 回投与した。試験 92 日目の最終投与から 3 日後に 8 例／群（雌雄各 4 例）を安楽死させ、残りのカニクイザルは回復性を 8 週間観察した。回復期は最終投与翌日から 1 日目とした。

投与期及び回復期における血清中デュルバルマブ濃度推移を図 6に示す。初回投与後、血清中デュルバルマブ濃度は二相性の消失を示した。週 1 回反復投与により血清中デュルバルマブのトラフ濃度は徐々に上昇し、試験約 36～57 日目に定常状態に達した。試験 92 日目の最終投与後、血清中デュルバルマブ濃度は低下した。3 用量群のいずれにおいても回復期の 56 日目（56R 日目）で血清中デュルバルマブは定量可能であった。回復期における血清中デュルバルマブ濃度の消失相の傾きは 3 用量群で同程度であった。血清中デュルバルマブ濃度に明らかな雌雄差は認められなかった。

図 6　　カニクイザルを用いたデュルバルマブの 13 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験における血清中デュルバルマブ濃度推移（試験 VMM0033）



雌雄併合データの平均値+標準偏差（N=3～12）
投与群 2、3 及び 4 に対して、試験 1 日目に負荷用量（30、60 及び 200 mg/kg）、それ以降は維持用量（15、30 及び 100 mg/kg）を週 1 回静脈内投与した。
投与群 2 の動物番号 465、468 及び 472、並びに投与群 3 の動物番号 475、480 及び 486 は ADA 発現に伴い血清中デュルバルマブ濃度に変動が認められたため、試験 85 日目及び回復期におけるデータ解析から除外した。

初回及び 13 回目静脈内投与後のデュルバルマブの PK パラメータを表 5に示す。初回投与後のデュルバルマブの T_{max} は投与 1～6 時間（最初の 2 時点）であり、$t_{1/2}$ は約 6～8 日であった。デュルバルマブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）は 30～200 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。

ADA が発現しなかった動物及び ADA が発現したがデュルバルマブの PK に変動が認められなかった動物では、維持用量（15～100 mg/kg）を週 1 回投与後の曝露量は用量に比例して増加した。試験 1 日目及び試験 85 日目の AUC_{τ} の比較から、平均 AR は 1.56～1.91 であった。

表 5　カニクイザルにデュルバルマブを週 1 回 13 週間静脈内投与後の薬物動態パラメータ（試験 VMM0033）

投与群	負荷用量／維持用量 (mg/kg)		T_{max} (day)		C_{max} (μg/mL)		AUC_{τ} (μg·day/mL)		$t_{1/2}$ (day)	
			1 日目	85 日目	1 日目	85 日目	1 日目	85 日目	1 日目	85 日目
2	30/15	N	12	9	12	9	9	9	9	9
		平均値	ND	ND	833	1380	3590	6040	6.44	6.08
		SD	ND	ND	171	508	1030	2300	1.82	3.77
		CV (%)	ND	ND	20.6	36.8	28.7	38.1	28.3	62.0
		最小値	0.0625	0.0625	552	805	2370	3680	4.38	1.93
		最大値	3.02	0.271	1090	2480	5470	11600	9.73	14.1
		中央値	0.271	0.0625	786	1130	3900	5670	5.94	6.97
3	60/30	N	12	9	12	9	12	9	12	8
		平均値	ND	ND	1720	2190	6210	10900	6.78	9.38
		SD	ND	ND	325	339	1380	2330	2.16	4.19
		CV (%)	ND	ND	18.8	15.5	22.2	21.2	31.8	44.6
		最小値	0.0625	0.0625	1280	1676	4710	8150	4.57	3.25
		最大値	0.271	0.271	2300	2890	9310	14300	11.4	17.0
		中央値	0.0625	0.271	1670	2100	6040	10300	6.29	9.27
4	200/100	N	12	12	12	12	12	12	12	11
		平均値	ND	ND	6420	7470	23200	34900	8.27	10.3
		SD	ND	ND	1490	1710	4400	8740	12.7	7.47
		CV (%)	ND	ND	23.2	22.9	19.0	25.1	154	72.6
		最小値	0.0625	0.0625	4040	4850	17700	20900	0.901	1.84
		最大値	0.271	5.02	8470	11000	29100	50900	48.3	29.0
		中央値	0.0625	0.271	6410	7430	24400	34500	4.36	7.57

AUC_{τ}：投与間隔τの血清中濃度-時間曲線下面積（τ = 168 時間）、C_{max}：最高血清中濃度、CV：変動係数、N：例数、ND：算出せず、SD：標準偏差、$t_{1/2}$：消失半減期、T_{max}：最高血清中濃度到達時間

デュルバルマブを週 1 回反復静脈内投与したとき、一部の動物に ADA の発現が認められた。ADA 発現の結果を表 6に示す。最初に ADA が検出されたのは試験 15 日目（投与後最初に ADA 評価用試料を採取した時点）であった。投与期間中の ADA 陽性率は、投与群 2 で 75%（12 例中 9 例）、投与群 3 で 66.7%（12 例中 8 例）及び投与群 4 で 25.0%（12 例中 3 例）であった。しか

し、デュルバルマブ投与と関連のない ADA 発現も認められた。投与群 1（対照群）における ADA 陽性は 33%（12 例中 4 例）であった。また、投与群 3 及び 4 の各 1 例、並びに投与群 1 の 1 例は、回復期間中（28R 日目）に ADA 陽性となった。投与群 2 及び 3 の各 3 例（25%）において、ADA 発現によるデュルバルマブの血清クリアランスの増加が認められたため、これらの動物から試験 8 日目以降に採取した試料はデータ解析から除外した。なお、投与群 4 において、ADA 陽性でデュルバルマブの PK に変動が認められた動物はいなかった。

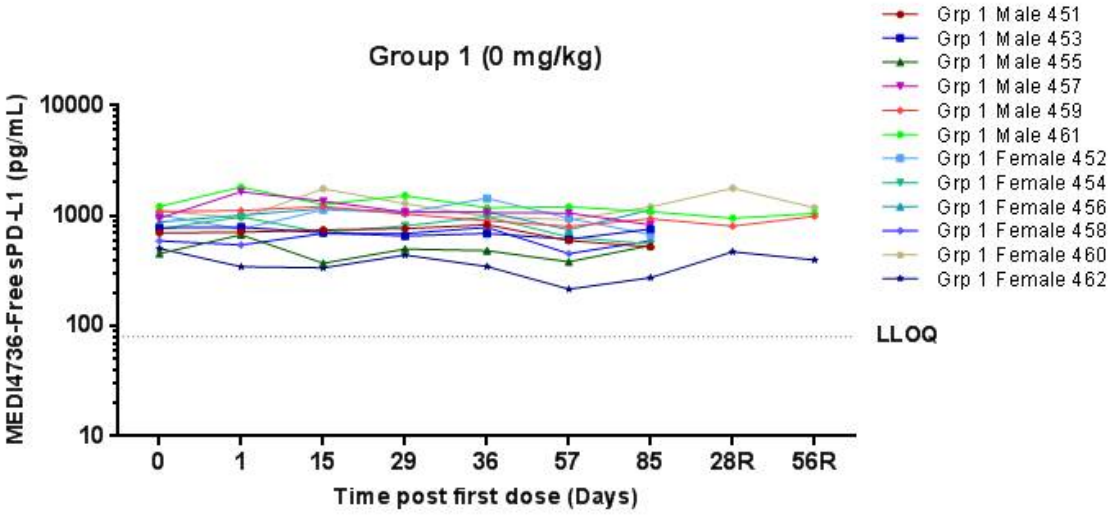
表 6　カニクイザルを用いたデュルバルマブの 13 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験における抗薬物抗体発現（試験 VMM0033）

投与群	負荷用量／維持用量 (mg/kg)	ADA 陽性の動物数	ADA 発現開始日	ADA 発現による PK の変動が認められた動物数
1	0	12 例中 1 例(雌) ：8.33%	投与前	NA
		12 例中 1 例(雌) ：8.33%	29 日目	
		12 例中 2 例(雌雄各 1 例)： 16.7%	57 日目	
		4 例中 1 例(雄) ：25.0%	28R 日目	
2	30/15	12 例中 7 例(雌 5 例、雄 2 例)：58.3%	15 日目	12 例中 3 例：25.0%（動物番号 465、468 及び 472）
		12 例中 2 例(雄)：16.7%	29 日目	
3	60/30	12 例中 7 例(雌 4 例、雄 3 例)：58.3%	15 日目	12 例中 3 例：25.0%（動物番号 475、480 及び 486）
		12 例中 1 例(雌)：8.33%	29 日目	
		4 例中 1 例(雌)：25.0%	28R 日目	
4	200/100	12 例中 3 例(雄)：25.0%	15 日目	12 例中 0 例：0%
		12 例中 1 例(雌)：8.33%	28R 日目	

ADA：抗薬物抗体、NA：該当せず、PK：薬物動態、R：回復期

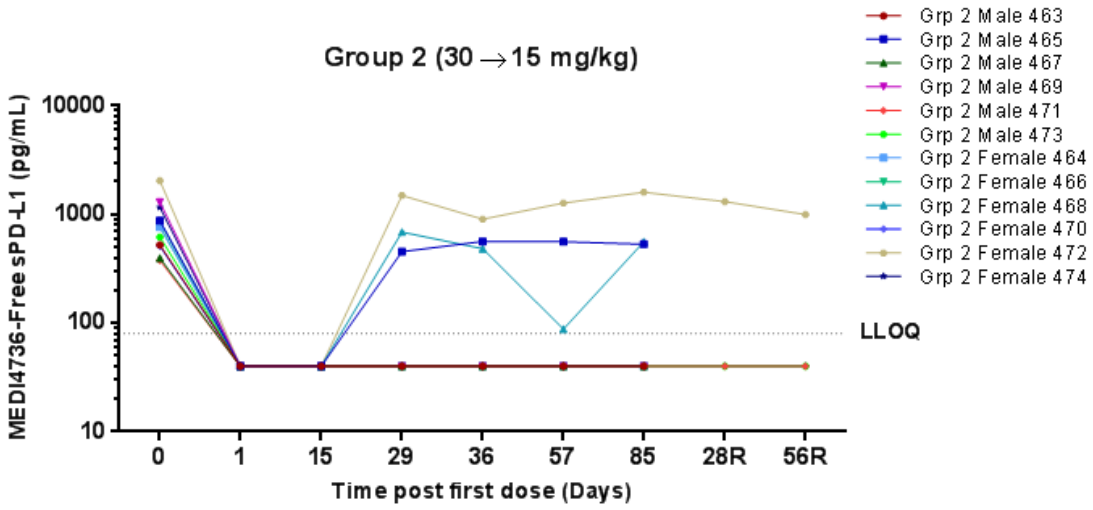
カニクイザルの計 373 の血清試料（投与期の試験 85 日目までの 336 試料及び回復期の試験 56 日目までの 37 試料）について、血清中フリーsPD-L1 濃度を測定した。投与期間中、投与群 1（溶媒対照群）における血清中フリーsPD-L1 の抑制は認められなかったが、投与群 2、3 及び 4（デュルバルマブ投与群）ではいずれも血清中フリーsPD-L1 の抑制が認められた（図 7、図 8、図 9及び図 10）。

図 7　　カニクイザルに溶媒を週 1 回静脈内投与後の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度の個体別データ（投与群 1、試験 VMM0033）



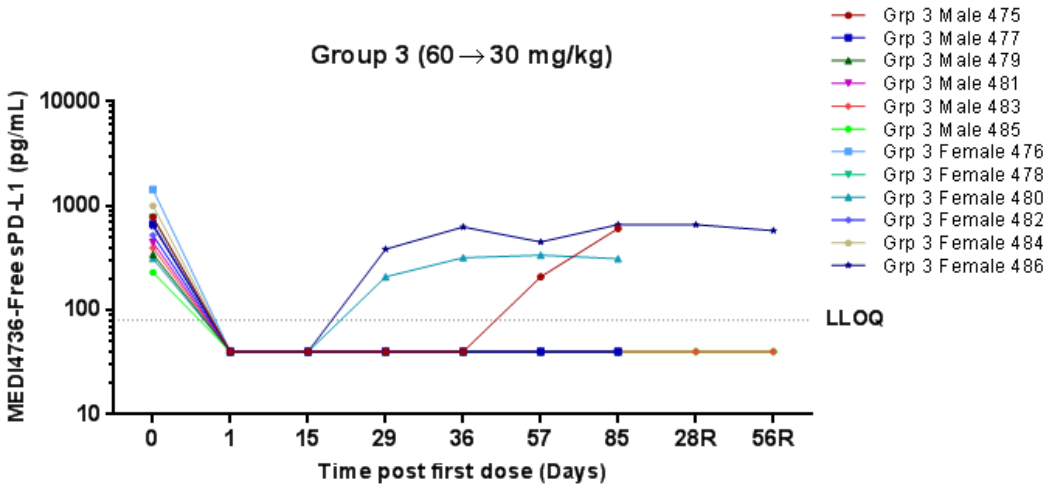
Grp：投与群、LLOQ：定量下限、MEDI4736：デュルバルマブ、R：回復期、sPD-L1：可溶性 programmed cell death ligand 1

図 8　　カニクイザルにデュルバルマブを 30/15 mg/kg 週 1 回静脈内投与後の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度の個体別データ（投与群 2、試験 VMM0033）



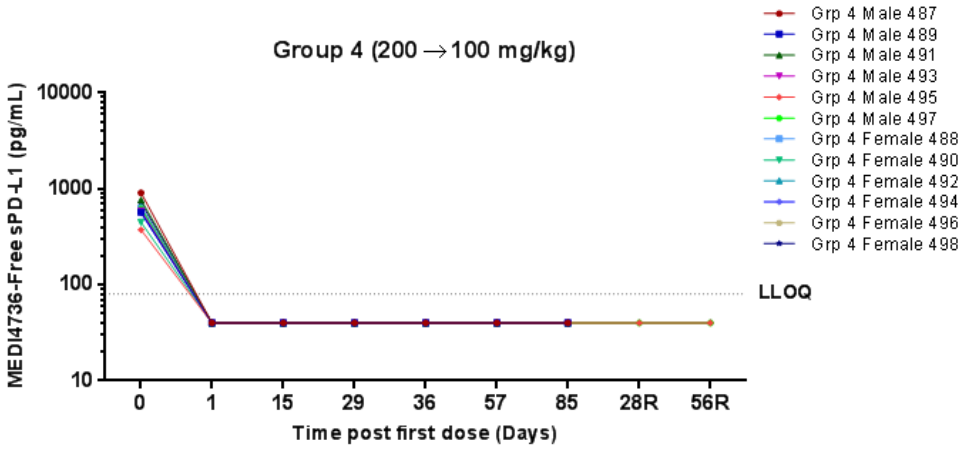
Grp：投与群、LLOQ：定量下限、MEDI4736：デュルバルマブ、R：回復期、sPD-L1：可溶性 programmed cell death ligand 1
動物番号 472 及び 473 の試験 56R 日目の結果は血清中フリーsPD-L1 濃度推移のデータから除外した。

図 9　　カニクイザルにデュルバルマブを 60/30 mg/kg 週 1 回静脈内投与後の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度の個体別データ（投与群 3、試験 VMM0033）



Grp：投与群、LLOQ：定量下限、MEDI4736：デュルバルマブ、R：回復期、sPD-L1：可溶性 programmed cell death ligand 1
動物番号 483、484 及び 486 の試験 56R 日目の結果は血清中フリーsPD-L1 濃度推移のデータから除外した。

図 10　　カニクイザルにデュルバルマブを 200/100 mg/kg 週 1 回静脈内投与後の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度の個体別データ（投与群 4、試験 VMM0033）



Grp：投与群、LLOQ：定量下限、MEDI4736：デュルバルマブ、R：回復期、sPD-L1：可溶性 programmed cell death ligand 1

投与群 2 において、試験 1 日目の初回投与後に血清中フリーsPD-L1 のほぼ完全な抑制が認められ、この抑制は 12 例中 9 例で試験 85 日目まで持続した。残り 3 例（動物番号 465、468 及び 472）では、試験 15 日目以降に血清中フリーsPD-L1 濃度の回復が認められた。投与群 3 においても、試験 1 日目の初回投与後に血清中フリーsPD-L1 のほぼ完全な抑制が認められ、この抑制は 12 例中 9 例で試験 85 日目まで持続した。残り 3 例中 2 例（動物番号 480 及び 486）は試験 15 日目以降、1 例（動物番号 475）は試験 36 日目以降に血清中フリーsPD-L1 濃度の回復が認められた。投与群 4 においては、全ての動物で血清中フリーsPD-L1 のほぼ完全な抑制が 85 日目まで持続した。

投与群 2 の動物番号 465、468 及び 472、並びに投与群 3 の動物番号 475、480 及び 486 における血清中フリーsPD-L1 濃度の回復は、デュルバルマブに対する ADA の発現によるものと考えられた。すなわち、ADA の発現で血清中デュルバルマブ濃度が低下したことにより、血清中フリーsPD-L1 濃度が回復したと考えられた。

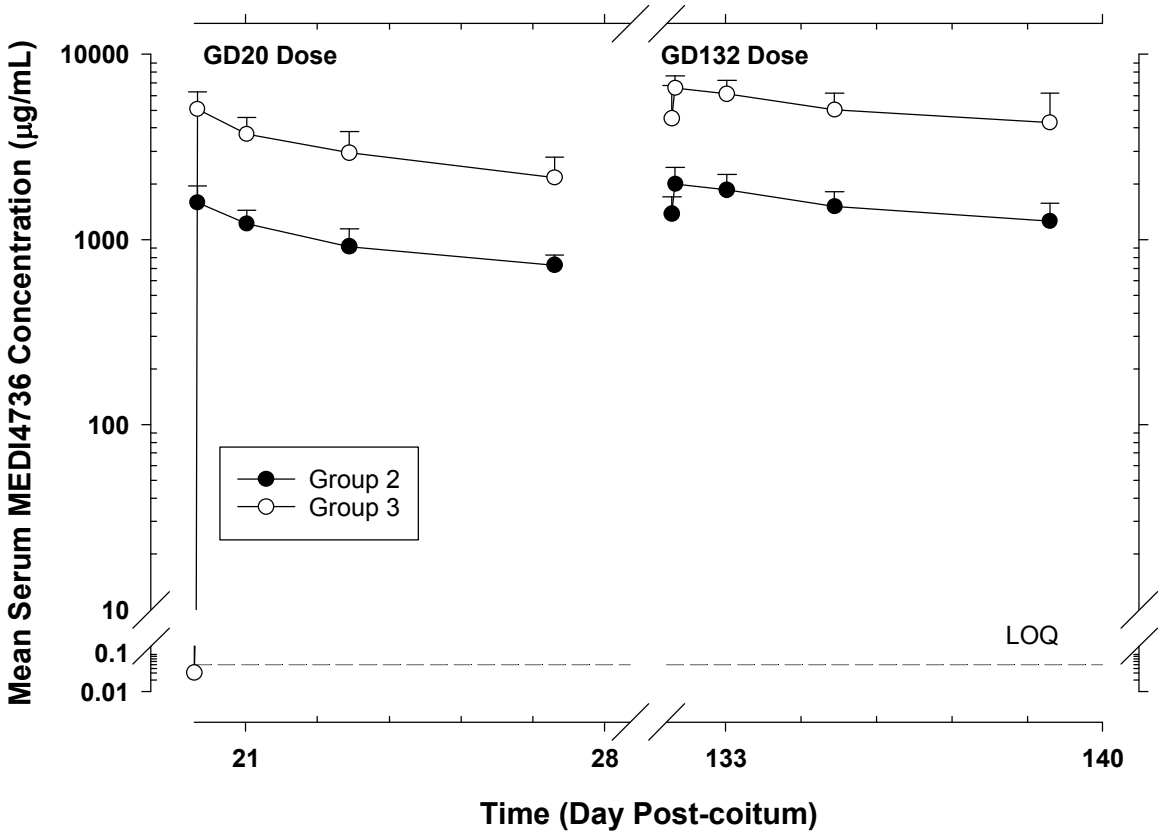
回復期の投与群 2 及び 3 の各 4 例中 3 例、並びに投与群 4 の全例において、血清中フリーsPD-L1 のほぼ完全な抑制が回復期 56 日目まで持続した。なお、投与群 2 の動物番号 472 及び投与群 3 の動物番号 486 において、血清中フリーsPD-L1 の抑制されなかったことと ADA の発現が一致していた。これらの動物では、ADA の発現により、血清中デュルバルマブ濃度が低下していた。

2.6.4.3.4 カニクイザルを用いたデュルバルマブの拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（試験 8291365、GLP 適用）

カニクイザルを用いたデュルバルマブの拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において、妊娠カニクイザルにデュルバルマブを反復静脈内投与したときの PK/PD 及び免疫原性を検討した。投与群 1（対照群）、2 及び 3 の妊娠カニクイザル（20 例／群）に対して、妊娠 20 日にデュルバルマブ を 0（溶媒）、60 及び 200 mg/kg の用量（負荷用量）、並びに妊娠 27 日から分娩まで 0（溶媒）、30 及び 100 mg/kg の用量（維持用量）で週 1 回点滴静脈内投与した。

投与群 2（60/30 mg/kg）及び投与群 3（200/100 mg/kg）における妊娠 20 日の初回投与及び妊娠 132 日の 17 回目投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移を図 11に示す。血清中デュルバルマブ濃度は、C_{max} 到達後に二相性の消失を示した。30 及び 100 mg/kg（維持用量）投与後の消失相の傾きは同程度であり、両用量で血清中デュルバルマブの消失速度に差がないことが示唆された。

図 11　　妊娠 20 日（初回投与）及び妊娠 132 日（17 回目投与）のカニクイザルにデュルバルマブを静脈内投与後の血清中デュルバルマブ濃度推移（試験 8291365）



平均値+標準偏差（N=15～20）
LOQ：定量下限（0.05 µg/mL）、MEDI4736：デュルバルマブ
投与群 2 及び 3 に対して、試験 1 日目に負荷用量（60 及び 200 mg/kg）、それ以降は維持用量（30 及び 100 mg/kg）を週 1 回静脈内投与した。
ADA 発現に伴い血清中デュルバルマブ濃度に変動が認められた動物はデータ解析から除外した。

妊娠 20 日（初回投与）及び妊娠 132 日（17 回目投与）のデュルバルマブ投与後の PK パラメータを表 7に示す。60 及び 200 mg/kg 初回投与後の C_{max} はそれぞれ 1610 ± 323 及び 5060 ± 1180 µg/mL であり、AUC_{τ}（τ = 168 時間）はそれぞれ 6760 ± 1160 及び 21000 ± 5430 µg･day/mL であった。C_{max} 及び AUC_{τ} は 60～200 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。30 及び 100 mg/kg（維持用量）を週 1 回静脈内投与したとき、血清中デュルバルマブ濃度はほぼ妊娠 76 日までに定常状態に達した。投与群 2（30 mg/kg）及び投与群 3（100 mg/kg）の 17 回目投与後の C_{max} はそれぞれ 2060 ± 419 及び 6880 ± 1681 µg/mL であり、AUC_{τ} はそれぞれ 10800 ± 2040 及び 34800 ± 7922 µg･day /mL であった。定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} はほぼ投用量に比例して増加し、デュルバルマブ週 1 回投与後の PK に変動は生じないことが示唆された。妊娠 20 日（初回投与）及び妊娠 132 日（17 回目投与）にデュルバルマブを投与した後の AUC_{τ} に基づく AR は、投与群 2 及び 3 でそれぞれ 1.68 ± 0.333 及び 1.74 ± 0.687 であり、血清中デュルバルマブのトラフ濃度に

基づく AR も同程度の値であった。妊娠 76 日目以降（定常状態）の平均 AR は、投与群 2 及び 3 でそれぞれ 1.50～1.98 及び 1.43～2.31 であった。

表 7　　妊娠 20 日（初回投与）及び妊娠 132 日（17 回目投与）のカニクイザルにデュルバルマブを静脈内投与後の薬物動態パラメータ（試験 8291365）

投与群		2		3	
用量 (mg/kg)		60	30	200	100
投与日		GD20	GD132	GD20	GD132
AUC_{τ} (µg·day/mL)	N	20	16	20	17
	平均値	6760	10800	21000	34800
	SD	1160	2040	5430	7922
	CV (%)	17.1	18.9	25.8	22.7
	最小値	4730	6250	13900	23500
	中央値	6580	10900	19400	34000
	最大値	9250	14700	33300	59300
AR	N	NA	16	NA	17
	平均値	NA	1.68	NA	1.74
	SD	NA	0.333	NA	0.687
	CV (%)	NA	19.8	NA	39.5
	最小値	NA	1.04	NA	0.758
	中央値	NA	1.67	NA	1.68
	最大値	NA	2.41	NA	3.59
C_{max} (µg/mL)	N	20	16	20	19
	平均値	1610	2060	5060	6880
	SD	323	419	1180	1681
	CV (%)	20.1	20.4	23.3	24.4
	最小値	1170	1210	3570	4950
	中央値	1630	1960	4820	6450
	最大値	2170	2900	7090	12900
T_{max} (day) [a]	N	20	16	20	19
	平均値	ND	ND	ND	ND
	SD	ND	ND	ND	ND
	CV (%)	ND	ND	ND	ND

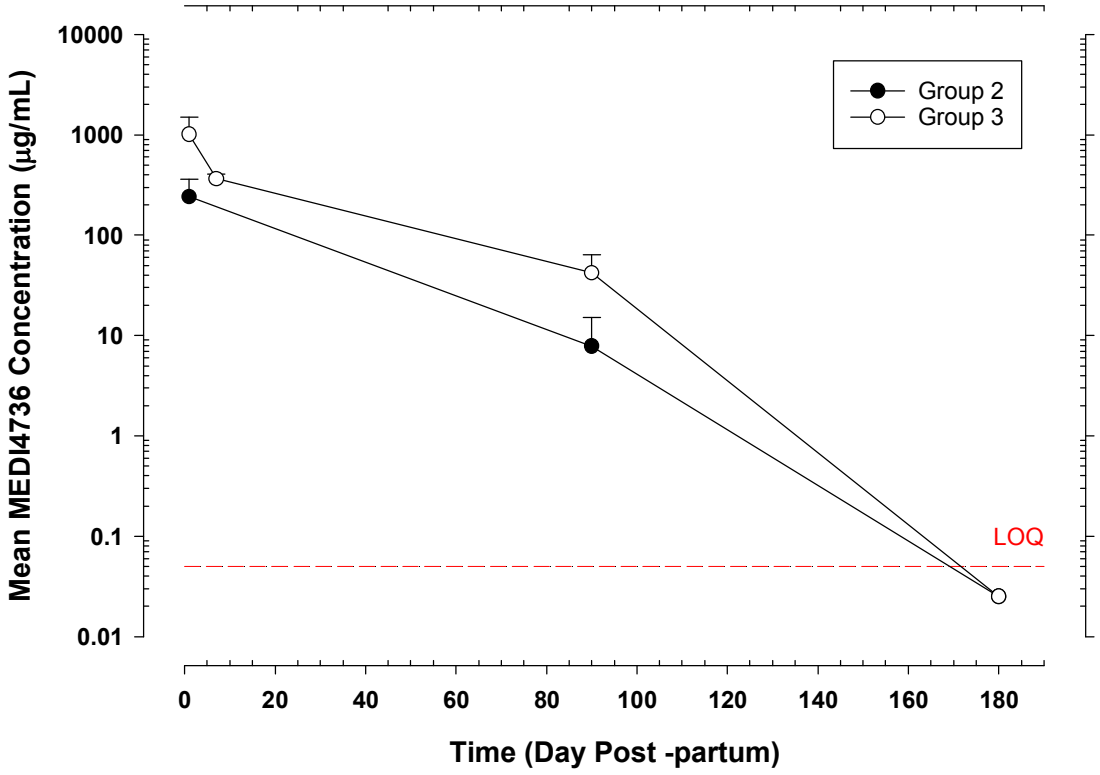
投与群		2		3	
用量 (mg/kg)		60	30	200	100
投与日		GD20	GD132	GD20	GD132
	最小値	0.0417	0.000	0.0417	0.0000
	中央値	0.0417	0.0417	0.0417	0.0417
	最大値	1.02	1.02	0.0417	1.02
CL (mL/day/kg)	N	20	16	20	17
	平均値	ND	2.89	ND	2.99
	SD	ND	0.640	ND	0.590
	CV (%)	ND	22.1	ND	19.7
	最小値	ND	2.04	ND	1.69
	中央値	ND	2.75	ND	2.94
	最大値	5.81	4.80	7.29	4.26

AR：累積係数、AUC_τ：投与間隔τの血清中濃度-時間曲線下面積（τ = 168 時間）、CL：全身クリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、CV：変動係数、
GD：妊娠日数、N：例数、NA：該当せず、ND：算出せず、SD：標準偏差
a T_{max} (day) は静脈内投与終了時からの日数で示す。
ADA 発現に伴い血清中デュルバルマブ濃度に変動が認められた動物はデータ解析から除外した。

分娩後 28 ± 1 日の授乳母動物から乳汁を採取し、乳汁中デュルバルマブ濃度を測定した。投与群 2（60/30 mg/kg）及び投与群 3（200/100 mg/kg）の乳汁中デュルバルマブ濃度はそれぞれ 0.453 ± 0.250 及び 1.95 ± 0.860 µg/mL であった。これより、デュルバルマブの乳汁移行が確認され、乳汁移行は用量依存的であった。

分娩後 1 ± 1 日、分娩後 90 ± 1 日及び分娩後 180 ± 1 日に出生児から血清試料を計 3 回採取し、血清中デュルバルマブ濃度を測定した。デュルバルマブを静脈内投与した母動物（投与群 2 及び 3）から生まれた出生児の血清中デュルバルマブ濃度は分娩後経時的に低下し、分娩後 180 日までに定量下限未満に低下した（図 12）。これより、デュルバルマブの胎盤通過が示唆され、胎盤通過は用量依存的と考えられた。

図 12　デュルバルマブを週 1 回静脈内投与した母動物から生まれた出生児の血清中デュルバルマブ濃度推移（試験 8291365）



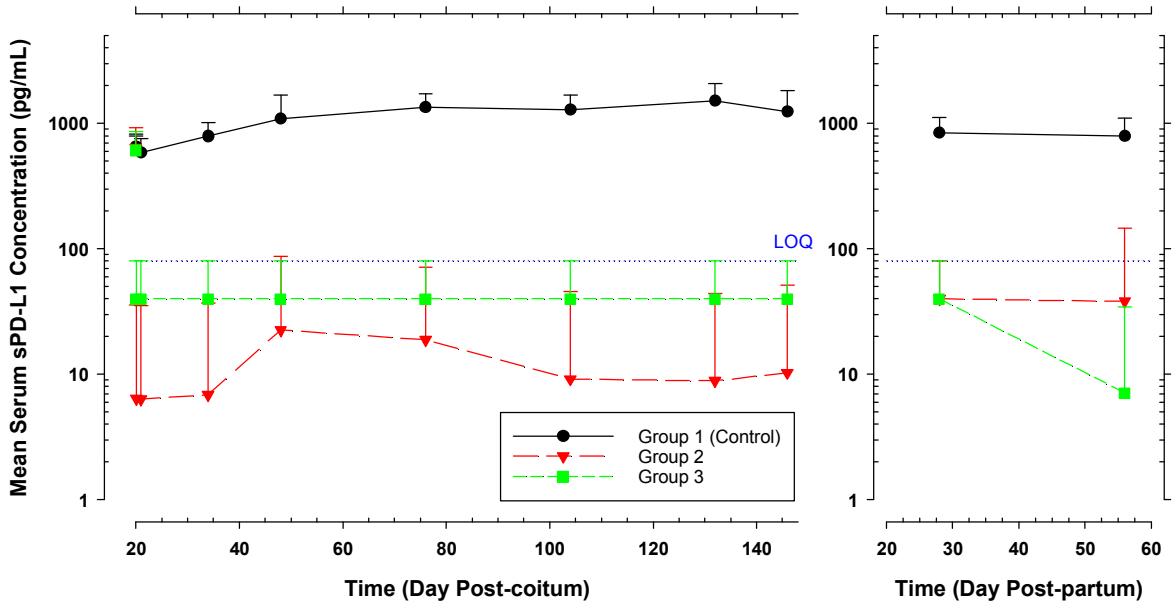
平均値+標準偏差（N=12～15）
LOQ：定量下限（0.05 µg/mL）、MEDI4736：デュルバルマブ

母動物及び出生児における ADA の発現を検討した。投与群 2（60/30 mg/kg）の母動物 20 例中 2 例（10%）及び投与群 3（200/100 mg/kg）の母動物 20 例中 1 例（5%）に ADA の発現が認められた。これら 3 例では ADA 発現による血清中デュルバルマブ濃度の低下がみられ、デュルバルマブの CL の増加が示唆された。ADA 陽性であり、デュルバルマブの CL が増加した母動物 3 例

中 1 例（動物番号 17677）のみが分娩した。出生児（Mk 17677-Inf）も ADA 陽性であり、血清中デュルバルマブは定量下限未満であった。

妊娠カニクイザルにデュルバルマブを静脈内投与後の血清中フリーsPD-L1 濃度推移を図 13に示す。投与群 2（60 mg/kg）及び投与群 3（200 mg/kg）の初回投与後、投与群 2 の 1 例（動物番号 18038）を除き、ほぼ投与直後に血清中フリーsPD-L1 濃度は定量下限（80 pg/mL）未満に低下した。デュルバルマブを週 1 回投与したとき、2 例を除く投与群 2 及び 3 の全ての動物で、血清中フリーsPD-L1 濃度は定量下限未満に維持された。

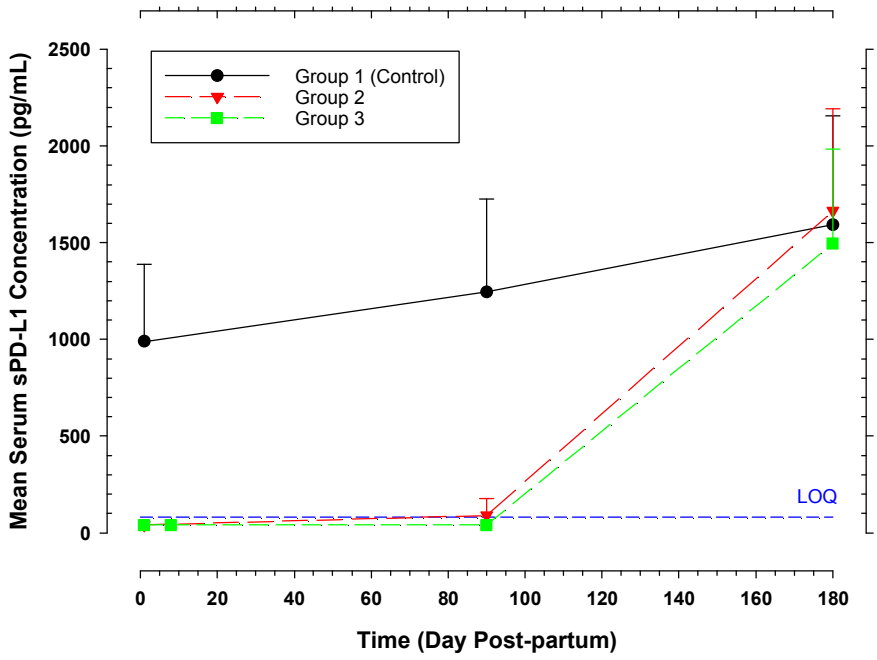
図 13　　妊娠カニクイザルにデュルバルマブを週 1 回静脈内投与後の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度推移（試験 8291365）



平均値+標準偏差（N=13～20）
LOQ：定量下限（80 pg/mL）、sPD-L1：可溶性 programmed cell death ligand 1
ADA 発現に伴い血清中デュルバルマブ濃度に変動が認められた動物はデータ解析から除外した。

デュルバルマブを週 1 回静脈内投与した母動物から生まれた出生児の血清中 sPD-L1 濃度推移を図 14に示す。投与群 1（対照群）の母動物から生まれた出生児の血清中フリーsPD-L1 濃度は、分娩後 1 ± 1 日、90 ± 1 日及び 180 ± 1 日でそれぞれ、989 ± 399、1240 ± 480 及び 1590 ± 565 pg/mL であった。一方、投与群 2 及び 3 の出生児の血清中フリーsPD-L1 濃度は、分娩後 1 ± 1 日では定量下限（80 pg/mL）未満、分娩後 90 ± 1 日では定量下限未満又は定量下限未満付近の値であった。分娩後 180 ± 1 日の出生児の血清中フリーsPD-L1 濃度は、投与群 1、2 及び 3 で同程度であり、血清中フリーsPD-L1 抑制の消失が認められた。デュルバルマブを静脈内投与した母動物から生まれた分娩後 1 ± 1 日及び 90 ± 1 日の出生児の血清中フリーsPD-L1 の抑制は、出生児の血清中デュルバルマブ濃度と相関していた。分娩後 180 ± 1 日では、出生児の血清中デュルバルマブ濃度は定量下限未満に低下し、血清中フリーsPD-L1 濃度は対照群のレベルに回復した。

図 14　　デュルバルマブを週 1 回静脈内投与した母動物から生まれた出生児の血清中フリー可溶性 PD-L1 濃度推移（試験 8291365）



平均値+標準偏差（N=12～19）
LOQ：定量下限（80 pg/mL）、sPD-L1：可溶性 programmed cell death ligand 1
ADA 発現に伴い血清中デュルバルマブ濃度に変動が認められた出生児 1 例（投与群 2 の動物番号 17677-1）はデータ解析から除外した。

2.6.4.4 分布

カニクイザルを用いたデュルバルマブの PK/PD 及び用量設定試験（試験 302833）において、デュルバルマブを 0.1 及び 1 mg/kg 静脈内投与後の V_{ss} はそれぞれ 49.1 ± 18.3 及び 40.5 ± 7.00 mL/kg であり、デュルバルマブの血管外分布は限定的であった（2.6.4.3.1項参照）。

カニクイザルを用いたデュルバルマブの拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（試験 8291365）において、デュルバルマブを反復静脈内投与した母動物から生まれた出生児の血清中にデュルバルマブが検出されたことから、デュルバルマブの胎盤通過が示唆された（2.6.4.3.4項参照）。

2.6.4.5 代謝

デュルバルマブの代謝試験は実施しなかった。

2.6.4.6 排泄

デュルバルマブの尿、糞及び胆汁中排泄試験は実施しなかった。カニクイザルを用いたデュルバルマブの拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（試験 8291365）において、デュルバルマブを反復静脈内投与した母動物の乳汁中にデュルバルマブが検出されたことから、デュルバルマブは乳汁中に排泄されると考えられた（2.6.4.3.4項参照）。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

デュルバルマブの非臨床薬物動態学的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

デュルバルマブのその他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

カニクイザルにおけるデュルバルマブの PK は、0.1～1 mg/kg の用量範囲で非線形性を示した。0.1 mg/kg 投与後のデュルバルマブの CL は、細網内皮系により消失するヒト IgG で予測される CL よりも高値であった。これより、血清中デュルバルマブ濃度が低い場合には、標的であるフリーsPD-L1 及び膜型 PD-L1 がデュルバルマブの消失に影響を及ぼす可能性が示唆された。ADA が発現しなかったカニクイザル及び ADA が発現したが PK の変動が生じなかったカニクイザル

において、デュルバルマブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）は 30/15～200/100 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増加した。カニクイザルにデュルバルマブを反復投与したとき、一部の動物に ADA が発現し、デュルバルマブの曝露量が低下した。デュルバルマブの PK に明らかな雌雄差は認められなかった。デュルバルマブを週 1 回、最長 13 週間反復投与したとき、ADA 発現によるデュルバルマブの曝露量への影響がないと判定された全てのカニクイザルにおいて、全投与期間を通して血清中フリーsPD-L1 が定量下限未満に抑制された。デュルバルマブを反復静脈内投与した母動物から生まれた出生児の血清中にデュルバルマブが検出されたことから、デュルバルマブの胎盤通過が示唆された。デュルバルマブを反復静脈内投与した母動物の乳汁中にデュルバルマブが検出されたことから、デュルバルマブは乳汁中に排泄されると考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.5　薬物動態試験概要表
デュルバルマブ

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次 頁

目次 2
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：吸収：単回投与 6
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 7
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 12
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 12
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 13
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 15
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 15
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 15
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 15
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 15
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 15
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 16
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 16
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 16

LIST OF TABLES

Table 2.6.5.1-1 List of Pharmacokinetic and Toxicokinetic Studies of Durvalumab 4
Table 2.6.5.2-1 Analytical Methods for Durvalumab 5
Table 2.6.5.2-2 Validation Reports for Durvalumab 5
Table 2.6.5.4-1 Mean PK Parameters of Durvalumab in Cynomolgus Monkeys Following IV Administration on Days 1 and 29 7
Table 2.6.5.4-2 Mean PK Parameters of Durvalumab in Cynomolgus Monkeys Following IV Administration of Loading Doses on Day 1 8
Table 2.6.5.4-3 Mean PK Parameters of Durvalumab in Cynomolgus Monkeys Following IV Administration of Maintenance Doses on Days 22 and 29 9
Table 2.6.5.4-4 Mean PK Parameters of Durvalumab in Cynomolgus Monkeys Following IV Administration of Loading Doses on Day 1 10

Table 2.6.5.4-5 Mean PK Parameters of Durvalumab in Cynomolgus Monkeys Following IV Administration of Maintenance Doses on Day 85 11
Table 2.6.5.7-1 Mean PK Parameters of Durvalumab in Pregnant Cynomolgus Monkeys Following IV Administration on GD 20 and 132 13

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 Durvalumab

Test article: Durvalumab

Type of study	Test system	Dose (mg/kg) /MOA	Testing facility	Study number	Location in CTD
Absorption					
Repeat dose PK, 1 month	Cynomolgus monkey	0.1, 1 on Day 1/IV, 10, 100 on Days 15, 22, 29/IV	[redacted] Canada	302833	4.2.3.2.1
Repeat dose TK, 1 month	Cynomolgus monkey	Loading: 30, 60, 200/IV, Maintenance: 15, 30, 100/ Once-weekly IV	[redacted] United Kingdom	VMM0008	4.2.3.2.2
Repeat dose TK, 3 months	Cynomolgus monkey	Loading: 30, 60, 200/IV, Maintenance: 15, 30, 100/ Once-weekly IV	[redacted] United Kingdom	VMM0033	4.2.3.2.3
Repeat dose TK, (Pre- and postnatal dev.)	Cynomolgus monkey	Loading: 60, 200/IV, Maintenance: 30, 100/ Once-weekly IV	[redacted] Germany	8291365	4.2.3.5.3.1
Distribution					
No studies conducted					
Metabolism					
No studies conducted					
Excretion					
No studies conducted					

IV = intravenous; MOA = method of administration; PK = pharmacokinetics; TK = toxicokinetics.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Table 2.6.5.2-1 Analytical Methods for Durvalumab

Analytical Method Number	Species/Sample Matrix	Analyte	Method Utilized	Type of Assay	Limits of Quantitation
AP.302833.RO.02	Cynomolgus monkey / blood	Free membrane B7-H1	Flow cytometry	Flow cytometry	NA
NA	Cynomolgus monkey / serum	Free soluble B7-H1	ECL	[redacted]	LLOQ: 0.0823 ng/mL ULOQ: 60 ng/mL
RH-060123	Cynomolgus monkey / serum	Free soluble B7-H1	ECL	[redacted]	LLOQ: 0.16 ng/mL ULOQ: 12.5 ng/mL
IC-P-1017	Cynomolgus monkey / serum	Durvalumab	ELISA	ELISA	LLOQ: 50 ng/mL ULOQ: 600 ng/mL
IC-P-1772	Cynomolgus monkey / breast milk	Durvalumab	ELISA	ELISA	LLOQ: 50 ng/mL ULOQ: 600 ng/mL
RH-060120	Cynomolgus monkey / serum	Anti-drug antibodies	ECL	[redacted]	Screening cut point: 1.13

ECL = electrochemiluminescence; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; [redacted]; NA = not applicable; ULOQ = upper limit of quantification.
In this table, PD-L1 is referred to as B7-H1.

Table 2.6.5.2-2 Validation Reports for Durvalumab

Study Number	Species/Sample Matrix	Analyte	Type of Assay	Limits of Quantitation	Location in CTD
V-BI-0060	Cynomolgus monkey / serum	Free Soluble B7-H1	ECL	LLOQ: 0.16 ng/mL ULOQ: 12.5 ng/mL	4.2.2.1.1
AR4008	Cynomolgus monkey / serum	Durvalumab	ELISA	LLOQ: 50 ng/mL ULOQ: 600 ng/mL	4.2.2.1.2
V-IM-0056	Cynomolgus monkey / serum	Anti-drug antibodies	ECL	LOD: 61.035 ng/mL	4.2.2.1.3
AR6139	Cynomolgus monkey / breast milk	Durvalumab	ELISA	LLOQ: 50 ng/mL ULOQ: 600 ng/mL	4.2.2.1.4

ECL = electrochemiluminescence; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; LOD = limit of detection; ULOQ = upper limit of quantification.
In this table, PD-L1 is referred to as B7-H1.

2.6.5.3　　薬物動態試験：吸収：単回投与

該当する試験は実施していない。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

Table 2.6.5.4-1 Mean PK Parameters of Durvalumab in Cynomolgus Monkeys Following IV Administration on Days 1 and 29

Test article: Durvalumab
Study number: 302833
Location in CTD: 4.2.3.2.1

Group	2		3	
Species	Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey	
Gender/number of animals	M/4 [a]		M/5	
Method of administration	IV		IV	
Dose (mg/kg)	0.1 on Day 1, 10 on Days 15, 22, 29		1 on Day 1, 100 on Days 15, 22, 29	
Sample	Serum		Serum	
Analyte	Durvalumab		Durvalumab	
Assay	ELISA		ELISA	
PK parameters	**Study Day**			
	1	**29**	**1**	**29**
C_{max} (µg/mL) [b]	1.77 (0.424)	124 (26.9)	20.8 (1.27)	2660 (692)
AUC_{0-t} (µg·d/mL)	2.10 (0.165)	70.0 (57.9)	80.3 (14.7)	7370 (7240)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·d/mL)	2.29 (0.167)	ND	90.8 (9.06)	ND
CL (mL/d/kg)	43.8 (3.27)	ND	11.1 (1.11)	ND
$t_{1/2}$ (d)	0.969 (0.211)	ND	3.05 (0.995)	ND
V_{ss} (mL/kg) [c]	49.1 (18.3)	ND	40.5 (7.00)	ND
MRT_{0-t} (d)	1.1 (0.323)	ND	3.66 (0.684)	ND

Parameters are shown as mean (SD).
AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from 0 to time t; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from 0 to infinity; CL = clearance; C_{max} = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = intravenous; M = male; MRT_{0-t} = mean residence time from 0 to time t; ND = not determined; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.
a One male died after dosing on Day 22 and was excluded from calculation of pharmacokinetic parameters.
b C_{max} for Day 1 is represented by C_0.
c $V_{ss} = MRT_{0-t} \times CL$.

Table 2.6.5.4-2 Mean PK Parameters of Durvalumab in Cynomolgus Monkeys Following IV Administration of Loading Doses on Day 1

Test article: Durvalumab
Study number: VMM0008
Location in CTD: 4.2.3.2.2

Group		2	3	4
Species		Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey
Gender (M/F)/number of animals		6/6	6/6	6/6
Method of administration		IV	IV	IV
Loading dose (mg/kg)		30	60	200
Sample		Serum	Serum	Serum
Analyte		Durvalumab	Durvalumab	Durvalumab
Assay		ELISA	ELISA	ELISA
PK parameters on Day 1				
AUC_{τ} (µg·d/mL)	N	12	12	12
	Mean (SD)	2490 (313)	4530 (776)	14500 (2560)
AUC_{inf} (µg·d/mL)	N	2	1	4
	Mean (SD)	4920 (NA)	8010 (NA)	28400 (5470)
C_{max} (µg/mL)	N	12	12	12
	Mean (SD)	630 (64.6)	1180 (181)	3800 (928)
$t_{1/2}$ (d)	N	2	1	4
	Mean (SD)	5.93 (NA)	6.75 (NA)	6.29 (0.114)
CL (mL/d/kg)	N	2	1	4
	Mean (SD)	6.10 (NA)	7.49 (NA)	7.24 (1.4)
V_z (mL/kg)	N	2	1	4
	Mean (SD)	52.1 (NA)	73.0 (NA)	65.6 (12.5)

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{τ} = area under the concentration-time curve within a dosing interval (τ = 168 hours or 1 week); CL = clearance; C_{max} = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; N = number; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal half-life; V_z = terminal volume of distribution.

Table 2.6.5.4-3 Mean PK Parameters of Durvalumab in Cynomolgus Monkeys Following IV Administration of Maintenance Doses on Days 22 and 29

Test article: Durvalumab
Study number: VMM0008
Location in CTD: 4.2.3.2.2

Group		2		3		4	
Species		Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey		Cynomolgus monkey	
Gender (M/F)/number of animals		6/6		6/6		6/6	
Method of administration		Once-weekly IV		Once-weekly IV		Once-weekly IV	
Maintenance dose (mg/kg)		15		30		100	
Sample		Serum		Serum		Serum	
Analyte		Durvalumab		Durvalumab		Durvalumab	
Assay		ELISA		ELISA		ELISA	
PK parameters		**Study day**					
		22	**29**	**22**	**29**	**22**	**29**
AUC_τ (µg·d/mL)	N	3	3	6	5	6	5
	Mean (SD)	3910 (763)	3170 (922)	6690 (1560)	5500 (1430)	19900 (5270)	20500 (7380)
C_{max} (µg/mL)	N	3	3	6	5	6	5
	Mean (SD)	815 (146)	729 (129)	1520 (256)	1340 (286)	4410 (1320)	4470 (830)

AUC_τ = area under the concentration-time curve within a dosing interval (τ = 168 hours or 1 week); C_{max} = maximal concentration;
ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; N = number; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.

Table 2.6.5.4-4 Mean PK Parameters of Durvalumab in Cynomolgus Monkeys Following IV Administration of Loading Doses on Day 1

Test article: Durvalumab
Study number: VMM0033
Location in CTD: 4.2.3.2.3

Group		2	3	4
Species		Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey
Gender (M/F)/number of animals		6/6	6/6	6/6
Method of administration		IV	IV	IV
Loading dose (mg/kg)		30	60	200
Sample		Serum	Serum	Serum
Analyte		Durvalumab	Durvalumab	Durvalumab
Assay		ELISA	ELISA	ELISA
PK parameters on Day 1				
AUC_{τ} (µg·d/mL)	N	9	12	12
	Mean (SD)	3590 (1030)	6210 (1380)	23200 (4400)
C_{max} (µg/mL)	N	12	12	12
	Mean (SD)	833 (171)	1720 (325)	6420 (1490)
$t_{1/2}$ (d)	N	9	12	12
	Mean (SD)	6.44 (1.82)	6.78 (2.16)	8.27 (12.7)

AUC_{τ} = area under the concentration-time curve within a dosing interval (τ = 168 hours or 1 week); C_{max} = maximal concentration;
ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; N = number; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation;
$t_{½}$ = terminal half-life.

Table 2.6.5.4-5 Mean PK Parameters of Durvalumab in Cynomolgus Monkeys Following IV Administration of Maintenance Doses on Day 85

Test article: Durvalumab
Study number: VMM0033
Location in CTD: 4.2.3.2.3

Group		2	3	4
Species		Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey
Gender (M/F)/number of animals		6/6	6/6	6/6
Method of administration		Once-weekly IV	Once-weekly IV	Once-weekly IV
Maintenance dose (mg/kg)		15	30	100
Sample		Serum	Serum	Serum
Analyte		Durvalumab	Durvalumab	Durvalumab
Assay		ELISA	ELISA	ELISA
PK parameters on Day 85				
AUC_{τ} (µg·d/mL)	N	9	9	12
	Mean (SD)	6040 (2300)	10900 (2330)	34900 (8740)
C_{max} (µg/mL)	N	9	9	12
	Mean (SD)	1380 (508)	2190 (339)	7470 (1710)
$t_{1/2}$ (d)	N	9	8	11
	Mean (SD)	6.08 (3.77)	9.38 (4.19)	10.3 (7.47)

AUC_{τ} = area under the concentration-time curve within a dosing interval (τ = 168 hours or 1 week); C_{max} = maximal concentration;
ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; N = number; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal half-life.

2.6.5.5　　薬物動態試験：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：たん白結合

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

Table 2.6.5.7-1 Mean PK Parameters of Durvalumab in Pregnant Cynomolgus Monkeys Following IV Administration on GD 20 and 132

Test article: Durvalumab
Study number: 8291365
Location in CTD: 4.2.3.5.3.1

Group		**2**		**3**	
Dose (mg/kg)		**60**	**30**	**200**	**100**
Day		**GD 20**	**GD 132**	**GD 20**	**GD 132**
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·d/mL)	N	20	16	20	17
	Mean	6760	10800	21000	34800
	SD	1160	2040	5430	7922
	CV%	17.1	18.9	25.8	22.7
	Min	4730	6250	13900	23500
	Median	6580	10900	19400	34000
	Max	9250	14700	33300	59300
Accumulation Ratio	N	NA	16	NA	17
	Mean	NA	1.68	NA	1.74
	SD	NA	0.333	NA	0.687
	CV%	NA	19.8	NA	39.5
	Min	NA	1.04	NA	0.758
	Median	NA	1.67	NA	1.68
	Max	NA	2.41	NA	3.59
C_{max} (µg/mL)	N	20	16	20	19
	Mean	1610	2060	5060	6880
	SD	323	419	1180	1681
	CV%	20.1	20.4	23.3	24.4
	Min	1170	1210	3570	4950

Group		2		3	
Dose (mg/kg)		**60**	**30**	**200**	**100**
Day		**GD 20**	**GD 132**	**GD 20**	**GD 132**
	Median	1630	1960	4820	6450
	Max	2170	2900	7090	12900
t_{max} (d) [a]	N	20	16	20	19
	Mean	ND	ND	ND	ND
	SD	ND	ND	ND	ND
	CV%	ND	ND	ND	ND
	Min	0.0417	0.000	0.0417	0.0000
	Median	0.0417	0.0417	0.0417	0.0417
	Max	1.02	1.02	0.0417	1.02
CL (mL/d/kg)	N	ND	16	ND	17
	Mean	ND	2.89	ND	2.99
	SD	ND	0.640	ND	0.590
	CV%	ND	22.1	ND	19.7
	Min	ND	2.04	ND	1.69
	Median	ND	2.75	ND	2.94
	Max	5.81	1.49	7.29	1.96

Pregnant females received a loading dose (double the maintenance dose) of 60 or 200 mg/kg durvalumab by IV infusion upon confirmation of pregnancy on gestation day 20 (GD20), followed by weekly doses of 30 or 100 mg/kg durvalumab from GD27 until delivery.
Animals that developed ADA with associated change in PK were excluded from calculation of summary statistics.
$AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 7 days; CL = clearance; C_{max} = maximal concentration; CV = coefficient of variation; GD = gestation day; N = number; NA =not applicable; ND = not determined; SD = standard deviation.
a t_{max} (d) = day from end of infusion. t_{max} differs from the value exported from Phoenix WinNonlin which is reported as day from start of infusion.

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：推定代謝経路

該当する試験は実施していない。

2.6.5.12　　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する試験は実施していない。

2.6.5.13　　薬物動態試験：排泄

該当する試験は実施していない。

2.6.5.14　　薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する試験は実施していない。

2.6.5.15　　薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

2.6.5.16　　薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。