2.6.4 薬物動態試験の概要文

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
略号一覧 3
1 まとめ 4
2 分析 4
2.1 オファツムマブ濃度測定法 4
2.2 抗薬物抗体（ADA）測定法 5
3 吸収 5
3.1 サル 2 週間皮下／静脈内投与試験（CD2007/01024/00） 5
3.2 サル 4 日間反復静脈内投与試験（CD2008/01295/00） 6
4 分布 6
5 代謝（動物種間の比較） 6
6 排泄 6
7 薬物動態学的薬物相互作用 6
8 考察及び結論 6
9 参考文献 7

表 一 覧

Table 1-1 トキシコキネティクスを評価した毒性試験の概要 4

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-t	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to t)	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度到達時間

1 まとめ

オファツムマブの薬物動態／トキシコキネティクスは，カニクイザルに臨床投与経路と同じ皮下投与を用いた 2 週間反復毒性試験（CD2007/01024/00 試験）及び 4 日間反復毒性試験（CD2008/01295/00 試験），並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（1670402 試験）及び拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（1670033 試験）で評価した（Table 1-1）。

雌性サルにオファツムマブを皮下投与したとき，AUC0-t 及び Cmax はほぼ用量に比例して増加した。皮下投与後のオファツムマブのバイオアベイラビリティは約 70%であった（CD2007/01024/00 試験）。雌雄サルにオファツムマブを静脈内投与したとき，曝露量に性差は認められなかった（CD2008/01295/00 試験）。

分布に関しては新たな試験は実施していない。代謝，排泄，及び薬物動態学的薬物相互作用に関しては，本薬は抗体であることから実施していない（1.13.1-1-CTD2.6.4，厚生労働省 2012）。

Table 1-1 トキシコキネティクスを評価した毒性試験の概要

毒性試験	動物種/系統	投与方法	投与量（mg/kg）	試験番号	添付資料番号
2 週間反復投与毒性	カニクイザル	皮下投与，静脈内投与	0，20，100	CD2007/01024/00	4.2.3.2-1
4 日間反復投与毒性	カニクイザル	静脈内投与	1.25，6.25，12.5	CD2008/01295/00	4.2.2.2-1
受胎能に及ぼす影響	カニクイザル	静脈内投与	0，10/3，100/20 a)	1670402	4.2.3.5.1-1
出生前後の発生に及ぼす影響	カニクイザル	静脈内投与	0，10/3，100/20 a)	1670033	4.2.3.5.3-1

Source: Table 2.6.5.4B-CD2008/01295/00，Table 2.6.7.7A-CD2007/01024/00，Table 2.6.7.12-1670402，Table 2.6.7.14-1670033

a) 0 mg/kg，10 mg/kg，及び 100 mg/kg をそれぞれ週 1 回投与（初回投与後～Week 5），維持用量として 0 mg/kg，3 mg/kg，及び 20 mg/kg をそれぞれ隔週 1 回

2 分析

2.1 オファツムマブ濃度測定法

CD2008/01295/00 試験では，サンドイッチ酵素結合免疫測定法（ELISA）により血清中オファツムマブ濃度を定量した（1.13.1-1-CTD2.6.4-2.1 項，1.13.1-1-CTD2.6.5.2.1 項）。CD2007/01024/00 試験では，化学発光免疫測定法により血漿中オファツムマブ濃度を定量した（Table 2.6.5.2A-CD2007/01220/00）。定量範囲は 1～25 µg/mL，精度（試験内）及び真度はそれぞれ 14%以下及び-5.7%～18.9%であった。

1670402 試験及び 1670033 試験では，サンドイッチ ELISA により血清中オファツムマブ濃度を定量した。定量範囲は 400～16000 ng/mL，精度（試験内）及び真度はそれぞれ 1%～18%及び-5%～2%であった。オファツムマブはディープフリーザーで凍結保存したとき，729 日間安定であっ

た（Table 2.6.5.2B-DMPK R1670033-pk，DMPK 1680019-pk，DMPK 1680019-pk-01，DMPK 1680019-pk-02）。

2.2 抗薬物抗体（ADA）測定法

CD2008/01295/00 試験では，ELISA を用いて ADA を検出した（1.13.1-1-CTD2.6.4-2.2 項及び 1.13.1-1-CTD4.2.2.1-2）。

CD2007/01024/00 試験では，ビオチン化オファツムマブ及びルテニウム標識オファツムマブ（TAG オファツムマブ）を試験試料とインキュベートした。ADA をビオチン化オファツムマブ及び TAG オファツムマブに結合させ，抗体結合複合体を形成後，試料をストレプトアビジンでコーティングしたプレートに添加した。ビオチン化オファツムマブをプレートに捕捉させたのちに洗浄し，電気化学的刺激により生じる TAG の化学発光シグナルで検出した（電気化学発光法：4.2.2.1-6-CD2007/01212/00）。

1670402 試験及び 1670033 試験では，オファツムマブと複合体を形成した ADA を遊離させるため，試験試料を酸解離処理した後，検体を中和した。ADA をビオチン化オファツムマブ及び SULFO-TAG 標識オファツムマブに結合させ，抗体結合複合体を形成後，試料をストレプトアビジンでコーティングしたプレートに添加した。ビオチン化オファツムマブをプレートに捕捉させたのちに洗浄し，電気化学的刺激により生じる SULFO-TAG の化学発光シグナルで検出した（電気化学発光法：4.2.2.1-7-DMPK R1800431-ig）。

3 吸収

3.1 サル 2 週間皮下／静脈内投与試験（CD2007/01024/00）

雌性カニクイザル（各群 6 例，対照群 4 例）にオファツムマブを 0 mg/kg，20 mg/kg，及び 100 mg/kg で Day 1 及び Day 15 に皮下投与した（Table 2.6.7.7A-CD2007/01024/00）。また，雌性サル（1 群 6 例）にオファツムマブを 100 mg/kg で Day 1 及び Day 15 に 30 分かけて静脈内注入した。

皮下投与後，オファツムマブの AUC0-t 及び Cmax はほぼ用量に比例して増加した。また，20 mg/kg と 100 mg/kg で曝露量を比較すると，AUC0-t 及び Cmax は Day 1 ではそれぞれ 4.4 倍及び 4.6 倍に増加し，AUC0-312h 及び Cmax は Day 15 ではそれぞれ 5.9 倍及び 5.1 倍に増加した（Table 2.6.5.4A-CD2007/01024/00）。20 mg/kg 及び 100 mg/kg を皮下投与したときの Tmax は投与後 24～168 時間，100 mg/kg を静脈内投与したときの Tmax は投与後 0.5～6 時間であった。皮下投与したときの Cmax は同じ用量の静脈内投与したときと比較して約 50%であった。皮下投与後のオファツムマブのバイオアベイラビリティは，AUC0-t（平均値）に基づくと約 70%であった（2.6.6-Table 3-1）。

3.2 サル 4 日間反復静脈内投与試験（CD2008/01295/00）

雌雄カニクイザル（各群雌雄各 1 例）にオファツムマブを 1.25 mg/kg，6.25 mg/kg，及び 12.5 mg/kg の用量で 4 日間，静脈内投与し，Day 1 及び Day 4 にトキシコキネティクスを評価した。Day 1 及び Day 4 のいずれにおいても，Cmax はほぼ用量に比例して上昇したが，AUC0-24h は用量比以上に増加し，オファツムマブの薬物動態は非線形であった。オファツムマブのトキシコキネティクスに明らかな性差は認められなかった。1.25 mg/kg 及び 6.25 mg/kg で投与したときの AUC0-24h（平均値）を比較すると，Day 1 では約 10 倍，Day 4 では約 12 倍に増加し，6.25 mg/kg 及び 12.5 mg/kg で投与したときの AUC0-24h（平均値）を比較すると，Day 1 では約 1.7 倍，Day 4 では約 3.1 倍に増加した（Table 2.6.5.4B-CD2008/01295/00）。

4 分布

新たな試験は実施しなかった。カニクイザルの胚及び胎児発生に関する試験及び拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験により，オファツムマブは胎盤を通過すると考えられている（2.6.6-6.3.1 項，1.13.1-1-CTD2.6.4-4.1 項）。

5 代謝（動物種間の比較）

本薬は抗体医薬品であるため，新たな試験は実施しなかった。

6 排泄

本薬は抗体医薬品であるため，新たな試験は実施しなかった。

7 薬物動態学的薬物相互作用

本薬は抗体医薬品であるため，新たな試験は実施しなかった。

8 考察及び結論

雌性サルにオファツムマブを皮下投与したとき，AUC0-t 及び Cmax はほぼ用量に比例して増加した。皮下投与後のオファツムマブのバイオアベイラビリティは，約 70%であった。既に提出済みの試験結果（1.13.1-1-CTD2.6.4-3.1 項）と同様に，雌雄サルにオファツムマブを静脈内投与したとき，曝露量に明らかな性差は認められなかった。

本薬はヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり，カニクイザルを用いた反復静脈内投与試験における本薬の分布容積の結果から本薬の組織移行性は低いと考えられている（1.13.1-1-CTD2.6.4-3.1 項）。サルの胚及び胎児発生に関する試験及び拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験により，オファツムマブは胎盤を通過すると考えられている（2.6.6-6.3.1 項，1.13.1-1-CTD2.6.4-4.1 項）。

本薬は抗体医薬品であり，その代謝経路は一般によく分かっていることから，代謝に関する試験は実施しなかった。また，本薬（分子量 149 kDa）は，糸球体ろ過される分子量（約 60 kDa 以下）よりも大きいことから，腎排泄される可能性は低いと考え，排泄に関する試験は実施しなかった。さらに，本薬は CD20 以外の蛋白質や高分子には結合しないこと，CD20 がチトクローム P450（CYP）やトランスポーターの発現を調節するとの報告がないこと，及び本薬は CYP 等による代謝を受けないことから，CYP の基質，誘導薬，又は阻害薬との併用により，薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性はないと考え，薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施しなかった（1.13.1-1-CTD2.6.4-8 項）。

9 参考文献

厚生労働省（2012）「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について：薬食審査発 0323 第 1 号：2012 年 3 月 23 日 (Internet) Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000156471.pdf>（Accessed 28 Mar 2020）

2.6.5 薬物動態試験概要表

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧 4
2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法 6
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 9
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 10
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 13
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物または授乳動物における試験 14
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 18
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 19
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 20
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 21
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 22
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 23
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 24
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 25
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 26

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-t	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to t)	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
D	dose	用量
EDTA	disodium edetate dihydrate	エデト酸ナトリウム水和物
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
GD	gestation day	妊娠日数
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
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ISR	incurred sample reanalysis	-
iv	intravenous	静脈内
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MRD	minimal required dilution	最小希釈倍率
NA	not applicable	該当なし
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PL	parameter logistic	パラメータロジスティック
PND	postnatal day	生後日数
sc	subcutaneous	皮下
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度到達時間
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧

Type of study	Test system, Species, Strain	Administration, Batch(es)	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Report / Study Number	Location in CTD
Analytical Methods and Validations 2.6.5.2								
Analytical Methods and Validations 2.6.5.2A	Chemiluminescent immunoassay to detect GSK1841157 in monkey plasma	GSK1841157, Batch Number: 31050ARS	NA	LLOQ:1 µg/mL ULOQ: 25 µg/mL	Not required	GlaxoSmithKline, USA	CD2007/01220/00	4.2.2.1-1
Analytical Methods and Validations 2.6.5.2B	Sandwich ELISA to determine ofatumumab in monkey serum	C732295	NA	LLOQ: 400 ng/mL ; ULOQ: 16000 ng/mL	Not required	Covance, UK	DMPK R1670033-pk, DMPK R1680019-pk, DMPK R1680019-pk-01, DMPK R1680019-pk-02	4.2.2.1-2, 4.2.2.1-3, 4.2.2.1-4, 4.2.2.1-5
Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose 2.6.5.3								
No studies under this section								
Pharmacokinetics: Absorption after a Multiple Doses 2.6.5.4								
Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Doses 2.6.5.4A	Monkey / Cynomolgus	Subcutaneous / Intravenous	2 weeks (2 doses)	0, 20, 100 (sc) 100 (iv)	Yes	GlaxoSmithKline, USA	CD2007/01024/00	4.2.3.2-1
Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Doses 2.6.5.4B	Monkey / Cynomolgus	Intravenous	4 days (4 doses)	1.25, 6.25, 12.5	No	Inveresk, UK	CD2008/01295/00	4.2.2.2-1
Pharmacokinetics: Organ Distribution 2.6.5.5								
No studies under this section								
A summary of the TK information can be found in the Tox tab summary [Table 2.6.7.2] and [Table 2.6.7.3]								
Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding 2.6.5.6								
No studies under this section								

Type of study	Test system, Species, Strain	Administration, Batch(es)	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Report / Study Number	Location in CTD
Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals 2.6.5.7								
Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals 2.6.5.7A	Monkey / Cynomolgus	Intravenous	13 weeks (9 doses)	0, 10/3, 100/20[a]	Yes	Covance, Germany	1670402	4.2.3.5.1-1
Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals 2.6.5.7B	Monkey / Cynomolgus	Intravenous	GD20 until birth (13 doses)	0, 10/3, 100/20[a]	Yes	Covance, Germany	1670033	4.2.3.5.3-1
Pharmacokinetics: Other Distribution Studies 2.6.5.8								
No studies under this section								
Pharmacokinetics: Metabolism *In Vivo* 2.6.5.9								
No studies under this section								
Pharmacokinetics: Metabolism *In Vitro* 2.6.5.10								
No studies under this section								
Pharmacokinetics: Possible Metabolic Pathways 2.6.5.11								
No studies under this section								
Pharmacokinetics: Induction / Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes 2.6.5.12								
No studies under this section								
Pharmacokinetics: Excretion 2.6.5.13								
No studies under this section								
Pharmacokinetics: Excretion into Bile 2.6.5.14								
No studies under this section								
Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions 2.6.5.15								
No studies under this section								
Pharmacokinetics: Other 2.6.5.16								
No studies under this section								

a = Initial doses of 0, 10, and 100 mg/kg were given once weekly for the first five weeks, followed by maintenance doses of 0, 3, and 20 mg/kg, respectively, given once every other week

2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法

2.6.5.2A Analytical Methods and Validation Reports (CD2007/01220/00)

Study title:	The Validation of a Method for the Determination of GSK1841157 in Monkey Plasma (range 1.00-25.00 ug/mL) using Chemiluminescent Immunoassay.	Report No. CD2007/01220/00
Location in CTD:	4.2.2.1-1	
GLP compliance:	not required	
Method:	Validation of a chemiluminescent immunoassay method for the determination of GSK1841157 (HuMax-CD20) in monkey plasma. GSK1841157 was captured using a mouse idiotypic antibody against HuMax Anti-CD20 and detected using a horse radish peroxidase labelled mouse anti-human IgG1, specific for the Fc region.	
Reference compound:	GSK1841157 (HuMax-CD20)	
Matrix analyzed:	Cynomolgus monkey plasma	
Detection:	Chemiluminescence	
Results:		
Calibration model	5 PL weighted (1/x2)	
Validated range	1.00 to 25.00 µg/mL	
Within-run precision (%CV)	≤ 14.0%	
Between-run precision (%CV)	≤ 9.5%	
Accuracy	-5.7% ≤ Bias ≤ 18.9%	
Matrix dilution	66.7-fold in assay buffer	
Prozone concentration tested	1607 µg/mL read above the highest limit of quantification: no prozone effect is present	
Stability	At least 24 hours at room temperature	
	At least 3 cycles from -20°C to room temperature	
	Stability in spiked cynomolgus monkey plasma diluted in assay buffer: At least 24 hours at 4°C	
Selectivity	6 individual cynomolgus monkey samples measured unspiked and spiked at 4 and 20 µg/mL. Bias within ± 20% for the spiked samples and no quantifiable values for the unspiked samples.	

2.6.5.2B Analytical Methods and Validation Reports (DMPK R1670033-pk, DMPK R1680019-pk, DMPK R1680019-pk-01, DMPK R1680019-pk-02)

Study title:	Quantitative determination of OMB157 (Ofatumumab) in Cynomolgus Monkey Serum by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	Report No. DMPK R1670033-pk, DMPK R1680019-pk, DMPK R1680019-pk01, DMPK R1680019-pk-02
Location in CTD:	4.2.2.1-2，4.2.2.1-3，4.2.2.1-4，4.2.2.1-5	
GLP compliance:	not required	
Method:	Validation and method description of an ELISA method for the determination of OMB157 (ofatumumab) in monkey serum. OMB157 was captured using a mouse anti-idiotypic antibody against OMB157 and detected using a horse radish peroxidase labelled mouse anti-human IgG1, specific for the Fc region.	
Reference compound:	OMB157	
Matrix analyzed:	Cynomolgus monkey serum	
Detection:	Optical density at 450 nm	
MRD:	1:20	
Results:		
Calibration curve	The calibration curves consist of 8 calibration standard samples of OMB157 prepared in pooled cynomolgus monkey serum in the range of 400 to 16000 ng/mL and two anchor points at 200 and 20000 ng/mL. 5 PL fit	
LLOQ	400 ng/mL OMB157 in cynomolgus monkey serum pool	
ULOQ	16000 ng/mL OMB157 in cynomolgus monkey serum pool	
Intra-run accuracy (bias) and precision	Bias: -13% to 10%; precision: 1% to 18%.	
Inter-run accuracy (bias) and precision	Bias: -5% to 2%; precision: 4% to 12%.	
Inter-run total error	Inter-run total error: 8% to 16%.	
Dilution linearity	Samples can be pre-diluted up to 1:5000 in sample dilution buffer (containing 5% pooled monkey serum).	
Selectivity	Matrix effect was investigated by analyzing blank and spiked cynomolgus monkey serum samples at 400 ng/mL (LLOQ level) of OMB157 from 15 different individual batches of cynomolgus monkey serum and from 5 haemolyzed cynomolgus monkey serum samples. For 12/15 (80%) of the spiked normal matrix samples and 5/5 of the spiked haemolyzed samples, the bias was within ± 25% from the nominal concentration. No matrix effect is observed.	
Stability	At room temperature: up to 24 hours.	

Study title:	Quantitative determination of OMB157 (Ofatumumab) in Cynomolgus Monkey Serum by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	Report No. DMPK R1670033-pk, DMPK R1680019-pk, DMPK R1680019-pk01, DMPK R1680019-pk-02
	At refrigerator temperature: up to 7 days. At freezer temperature: up to 112 days, assessments up to 24 months ongoing. At deep freezer temperature: up to 729 days. Stable after 6 freeze-thaw cycles in the freezer and deep freezer.	
Additional information:		
Parallelism	Parallelism was assessed using 3 study samples from study 1670033. Samples were diluted across the range of the assay and the precision of the recovery was assessed.	
ISR	ISR was investigated by the reanalysis of 62 specimens from Covance Laboratories Limited study 1670402, corresponding to approximately 10% of the total specimen number. Two results were generated for 3 of the samples due to the initial analysis being out of the range of the assay or one replicate being outside of the range of the assay.	

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

The pharmacokinetics of ofatumumab was assessed via short-term toxicity in monkeys using subcutaneous administration as well as intravenous administration where Day 1 toxicokinetics were well characterized. For this reason, no dedicated single dose pharmacokinetics studies were performed.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4A Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Doses (CD2007/01024/00)

The preclinical pharmacokinetics of ofatumumab was evaluated from data from repeated dose toxicology and fertility studies in cynomolgus monkeys.

Location in CTD:	4.2.3.2-1						
Study:	2-week repeat dose toxicity						
Study number:	CD2007/01024/00						
GLP compliance:	Yes						
Gender / number of animals:	6 females per group						
Method of administration:	Subcutaneous / Intravenous						
Duration of dosing:	2 weeks (weekly dosing)						
Sample matrix:	Plasma						
Analyte:	Ofatumumab						
Assay:	Chemiluminescent immunoassay						
Dose	(mg/kg)	20 (sc)	20 (sc)	100 (sc)	100 (sc)	100 (iv)	100 (iv)
Day		1	15	1	15	1	15
PK parameters							
Tmax	(h)	120 [36-168]	60 [24-72]	48 [24-48]	48 [24-72]	0.5 [0.5-0.5]	1 [0.5-6]
Cmax	(µg/mL)	218 [186-269]	297 [91.6-637]	1000 [923-1170]	1510 [1160-2010]	2760 [2470-3320]	3270 [2930-3930]
Cmax/D	(µg/mL)/(mg/kg)	10.9	14.9	10.0	15.1	27.6	32.7
AUC0-336[a]	(µg·h/mL)	57900 [44600-77000]	46400 [18700-67900]	257000 [225000-283000]	274000 [134000-347000]	340000 [322000-398000]	392000 [375000-423000]
AUC0-336/D	(µg·h/mL)/(mg/kg)	2895	2320	2570	2740	3400	3920

Additional information: The Cmax and AUC0-336 increased approximately proportionally with sc dose. The mean sc bioavailability was approximately 70%. The mean half-life of ofatumumab after the 100 mg/kg sc dose was 226 hours and 320 hours after the 100 mg/kg iv dose.

PK parameter values provided represent means and [range], except for Tmax where median values are listed.

[a] n=3, sampling interval for Day 15 was 0 to 312 hours

2.6.5.4B Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Doses (CD2008/01295/00)

Location in CTD:	4.2.2.2-1						
Study:	4-day repeat dose toxicity						
Study number:	CD2008/01295/00						
GLP compliance:	No						
Gender / number of animals:	1 male / 1 female per group, 3 groups						
Vehicle / formulation:	Sterile phosphate buffered saline						
Method of administration:	Intravenous						
Duration of dosing:	4 days						
Sample matrix:	Serum						
Analyte:	Ofatumumab						
Assay:	ELISA						
Dose	(mg/kg)	1.25 (iv)	1.25 (iv)	6.25 (iv)	6.25 (iv)	12.5 (iv)	12.5 (iv)
Day		1	4	1	4	1	4
PK parameters[a]							
Cmax	(µg/mL)	44.8	167	288	660	324	1123
Cmax/D	(µg/mL)/(mg/kg)	35.8	133	46.1	106	25.9	89.9
AUC0-24	(µg·h/mL)	302	6753	3019	84389	5152	263276
AUC0-24/D	(µg·h/mL)/(mg/kg)	242	5402	483	13502	412	21062
Additional information: No general difference in exposure between male and female animals was observed in the study. The Cmax increased approximately proportionally with dose whereas AUC0-24 more than proportionally with dose. This was mostly pronounced at Day 4.							

[a] Mean values from male and female animals

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

Being a monoclonal antibody, ofatumumab is expected to distribute mainly to vascular and interstitial fluids, and with a very low rate of distribution to peripheral tissues. Hence, no organ distribution studies have been conducted.

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

Being a monoclonal antibody, ofatumumab is a hydrophilic peptide-based structure with no binding to plasma protein. Hence, no studies of plasma protein binding have been conducted.

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物または授乳動物における試験

2.6.5.7A Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals (1670402)

Study title:	13 Week intravenous administration for effects on female and male fertility in the cynomolgus monkey with at least an 8 week recovery period	Study no.: 1670402
Location in CTD	4.2.3.5.1-1	
GLP compliance:	Yes	
Test article:	Ofatumumab	
Species / strain:	Monkeys / cynomolgus	
Gender / number of animals:	6 males / 6 females per group	
Feeding condition:	Non-fasted	
Vehicle / formulation:	50 mM sodium acetate trihydrate / 0.05 mM disodium edetate dihydrate (EDTA) / 1% L-arginine free base / 51 mM sodium chloride / 0.02% Polysorbate 80, pH 5.5	
Method / route / duration of administration:	Intravenous infusion / 13 weeks (weekly for the first 5 administrations and then biweekly for 8 weeks)	
Dose (mg/kg):	Group 2: 10 mg/kg weekly / 3 mg/kg biweekly, Group 3: 100 mg/kg weekly / 20 mg/kg biweekly	
Radionuclide:	No radiolabel used	
Specific activity:	Not relevant	
Analyte / assay (unit):	Ofatumumab / ELISA	

Dose (mg/kg)		10 weekly / 3 biweekly (Group 2)		100 weekly /20 biweekly (Group 3)	
Number of animals Main		Male: 4	Female: 4	Male: 4	Female: 4
Recovery		Male: 2	Female: 2	Male: 2	Female: 2
Toxicokinetics:					
AUC0-168 (µg·h/mL)	Day 1[a]	22600	22300	247000	222000
	Day 85[a]	11300	13900	162000	124000
AUC0-t (µg·h/mL)	Day 85[a]	11300	26500	312000	251000
Cmax (µg/mL)	Day 1[a]	275	248	2760	2530
	Day 85[a]	113	136	1340	1090

[a] AUC0-168, AUC0-t and Cmax values based on mean of main study and recovery animals. Five animals were excluded from calculation in Group 2 due to below the limit of quantification values related to high ADA titers.

2.6.5.7B Pharmacokinetics: Study in Pregnant or Nursing Animals (1670033)

Study title:	Enhanced study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys	Study no.: 1670033
Location in CTD	4.2.3.5.3-1	
GLP compliance:	Yes	
Test article:	Ofatumumab	
Species / strain:	Monkeys / cynomolgus	
Gender / number of animals:	14 pregnant females per group	
Feeding condition:	Non-fasted	
Vehicle / formulation:	50 mM sodium acetate trihydrate / 0.05 mM disodium edetate dihydrate (EDTA) / 1% L-arginine free base / 51 mM sodium chloride / 0.02% Polysorbate 80, pH 5.5	
Method / route / duration of administration:	Intravenous infusion / 5 weekly doses followed by biweekly dosing	
Dose (mg/kg):	Group 2: 10 mg/kg weekly / 3 mg/kg biweekly, Group 3: 100 mg/kg weekly / 20 mg/kg biweekly	
Radionuclide:	No radiolabel used	
Specific activity:	Not relevant	
Analyte / assay (unit):	Ofatumumab / ELISA	

Dose (mg/kg)		10/3 mg/kg (Group 2)	100/20 mg/kg (Group 3)
Number of animals Main		14 Females	14 Females
Toxicokinetics, maternal animals:			
AUC0-168 (µg·h/mL)	GD20	23800 (n = 12/14)	250000 (n = 14/14)
	GD146	10500 (n = 5/6)	77900 (n = 8/10)
AUC0-336 (µg·h/mL)	GD146	16900 (n = 2/6)	111000 (n = 3/10)
Cmax (µg/mL)	GD20	225 (n = 14/14)	2400 (n = 14/14)
	GD146	90.1 (n = 6/6)	733 (n = 10/10)
# of ADA positive maternal animals		9	5
Infants			
Exposure[a]	PND28	[< LLOQ-3890] (n = 3/9)	[14800-124000] (n = 8/8)
Exposure[a]	PND63	[< LLOQ-3740] (n = 1/9)	[456-45400] (n = 7/7)
Exposure[a]	PND91	[< LLOQ] (n = 0/9)	[< LLOQ-10400] (n = 4/7)
Exposure[a]	PND119	[< LLOQ] (n = 0/9)	[< LLOQ] (n = 0/7)
Exposure[a]	PND180	[< LLOQ] (n = 0/9)	[< LLOQ] (n = 0/7)
# of ADA positive infants		7	0

Notes: A total of 9 maternal animals and 7 infants in the 10/3 mg/kg group were positive for anti-drug antibodies, impacting ofatumumab concentrations in serum in four of these maternal animals. Five maternal animals in the 100/20 mg/kg group had intermittent positive ADA results without impact on ofatumumab concentrations in serum.
[a]Exposure values expressed as [range] (#concentration values > LLOQ / #animals)

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：累積排泄

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

該当なし