2.6.6 毒性試験の概要文

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
略号一覧 4
1 まとめ 5
2 単回投与毒性試験 6
3 反復投与毒性試験 6
3.1 カニクイザルを用いた皮下及び静脈内投与（2 回投与）によるブリッジング試験 7
4 遺伝毒性試験 9
5 がん原性試験 9
6 生殖発生毒性試験 10
6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 10
6.1.1 カニクイザルを用いた 13 週間静脈内投与による雌雄の受胎能への影響に関する試験 10
6.2 胚及び胎児発生に関する試験 12
6.2.1 カニクイザルを用いた静脈内投与による胚及び胎児発生に関する試験 12
6.3 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 12
6.3.1 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（静脈内投与） 12
7 幼若動物を用いる毒性試験 14
8 局所刺激性試験 14
9 その他の毒性試験 14
9.1 同等性及び不純物 15
10 全身曝露量比の比較 15
11 考察及び結論 16
12 参考文献 18

表 一 覧

Table 1-1 本承認申請の毒性試験一覧 5
Table 1-2 アーゼラ点滴静注液承認申請時の毒性試験一覧 6
Table 3-1 皮下投与毒性試験（2 回投与）における TK パラメータ 9
Table 3-2 静脈内投与毒性試験（2 回投与）における TK パラメータ 9
Table 6-1 サルを用いた雌雄の受胎能に関する試験における TK パラメータ 11
Table 6-2 サルを用いた ePPND 試験の母動物における TK パラメータ 14
Table 6-3 サルを用いた ePPND 試験の乳児における血清中濃度パラメータ 14

Table 10-1 毒性試験の無毒性量とヒト臨床用量における曝露量の比較..... 16

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）
AUCtau	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the end of the dosing interval tau)	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～投与間隔 tau）
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
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC50	half maximal (50%) effective concentration	50%有効濃度
EFD	embryonic and fetal development study	胚及び胎児発生に関する試験
ePPND	enhanced pre and postnatal development study	拡充型出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験
F%	bioavailability of a compound	バイオアベイラビリティ
FEED	fertility and early embryonic development study	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MAPPs	MHC-associated peptide proteomics	-
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
RBC	red blood cell	赤血球
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

1 まとめ

本承認申請では，適応追加に伴いオファツムマブの生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する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）を実施した（Table 1-1）。なお，皮下及び静脈内投与（2 回投与）によるブリッジング試験では，カニクイザルに本適応症を対象とした臨床投与経路である皮下投与時の安全性プロファイル及び曝露量を静脈内投与時と比較した。

先の承認申請時（アーゼラ点滴静注液）では，安全性薬理試験，反復静脈内投与毒性試験（最長 7 ヵ月投与），生殖発生毒性試験（胚及び胎児発生に関する試験），組織交差反応性試験，局所刺激性試験，及び免疫毒性試験の成績が提出されている（Table 1-2）（1.13.1-1-CTD 2.6.2, 2.6.6）。

主要な毒性試験は，医薬品規制調和国際会議（ICH）S6 ガイドライン（バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価）及びその他の安全性に関する ICH ガイドラインに従い，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。これらの試験は，受託研究機関の試験施設で実施した。

オファツムマブは非ヒト霊長類（カニクイザル及びアカゲザル）の分化抗原群（CD）20 に対して交差反応性を示すが，霊長類以外の動物種（マウス，ラット，ウサギ，イヌ，及びブタ）の CD20 には交差反応性を示さない。また，カニクイザルには背景データがあること，広範囲の医薬品に対して反応性を示すことから，毒性試験の動物種として選択した。非臨床試験用及び臨床試験用の製剤バッチ，並びに市販予定の原薬及び製剤は，いずれも同等である。毒性試験における投与条件は，予定臨床使用を参考に設定した。

Table 1-1 本承認申請の毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	備考（評価項目等）
反復投与毒性			
2 週間 （皮下及び静脈内投与）[a] GLP 適用	静脈内 + 皮下	カニクイザル	2 回投与，局所刺激性及び薬理学的評価
生殖発生毒性			
受胎能及び初期胚発生 GLP 適用	静脈内	カニクイザル	9 回投与，安全性薬理，免疫毒性及び薬理学的評価
拡充型出生前及び出生後の発生（ePPND） GLP 適用	静脈内	カニクイザル	妊娠 20 日から妊娠 160 日まで 13 回投与，免疫毒性（乳児）及び薬理学的評価

a： アーゼラ点滴静注液承認申請時点で実施済

Table 1-2　　アーゼラ点滴静注液承認申請時の毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	備考（評価項目等）
反復投与毒性			
2 週間[a] GLP 適用	静脈内 + 皮下	カニクイザル	2 回投与，局所刺激性及び 薬理学的評価
4 日間 GLP 非適用	静脈内	カニクイザル	4 回投与，リツキシマブとの比較，薬理学的評価
5 日間 GLP 非適用	静脈内	カニクイザル	2 回投与
4 週間 GLP 適用	静脈内	カニクイザル	4 回投与，安全性薬理，免疫毒性，及び薬理学的評価
サイクル投与 GLP 適用	静脈内	カニクイザル	4 回投与（2 回投与の 2 サイクル），免疫毒性及び薬理学的評価
7 ヵ月間 GLP 適用	静脈内	カニクイザル	13 回投与，安全性薬理，免疫毒性，及び薬理学的評価
生殖発生毒性			
胚及び胎児発生（EFD） GLP 適用	静脈内	カニクイザル	妊娠 20 日から妊娠 50 日まで 5 回投与，免疫毒性（母動物）及び薬理学的評価
その他の試験			
In vitro 組織交差反応性 GLP 適用	NA	ヒト	種々の組織における免疫組織化学的交差反応性
In vitro 組織交差反応性 GLP 非適用	NA	ヒト及びサル（アカゲザル及びカニクイザル）	扁桃／リンパ節における免疫組織化学的交差反応性及び PBMC における EC50 算出
In vitro 組織交差反応性 GLP 非適用	NA	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ブタ	脾臓における免疫組織化学的交差反応性
免疫毒性 GLP 非適用	静脈内	カニクイザル	5 日間試験からの検体，サイトカイン放出症候群の評価
免疫毒性 GLP 非適用	静脈内	カニクイザル	1 回投与，他の抗 CD20 mAb との比較，免疫毒性及び薬理学的評価

NA：該当せず，EC50：50%有効濃度，mAb：モノクローナル抗体，PBMC：末梢血単核細胞
a： アーゼラ点滴静注液承認申請時点で実施済

2　　単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施しなかった。

3　　反復投与毒性試験

先の承認申請時において，カニクイザルを用いた最長 7 ヵ月間の反復静脈内投与毒性試験（GLP 適用）が実施されている（Table 1-2）。すべての非臨床試験の結果，オファツムマブの安全性プロファイルは良好であり，カニクイザルに 100 mg/kg までの用量で最長 7 ヵ月間静脈内投

与したとき標的外毒性は認められなかった。複数の反復投与毒性試験において，検討したすべての用量（1.25～100 m/kg）において，末梢血及びリンパ系器官で急性かつ顕著な CD20 陽性 B 細胞の枯渇がみられ，その結果，リンパ節，パイエル板，及び脾臓で胚中心及び濾胞の萎縮が認められた。好中球，単球，T 細胞，及びナチュラルキラー（NK）細胞集団にはほとんど変化は認められなかった。本薬投与に関連したキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する液性免疫応答の低下が認められたが，休薬後に回復性を示した。細胞性免疫応答への影響は認められなかった。また，感染率の増加は認められなかった。すべての変化について，休薬による用量依存的な回復性が示され，B 細胞数の減少は投与終了後 6 ヵ月以内に投与前値に回復した。静脈内及び皮下投与部位では，明らかな局所刺激性変化は認められなかった。オファツムマブの安全性プロファイル及び曝露量は，皮下投与後及び静脈内投与後で同程度であった。

静脈内及び皮下投与後のいずれの投与経路においても，抗薬物抗体（ADA）が検出された。低用量 （20 mg/kg まで）では，ADA の発現により一部の個体でオファツムマブの曝露量が減少し，それに続く薬理活性の消失に伴って血中 CD20 陽性 B 細胞の回復が認められた。

なお，少数例において，急性過敏反応，赤血球（RBC）量の減少，又は組織中の血管／血管周囲炎症が認められ，本薬の免疫複合体を介した過敏症が示唆された。一般的に，サルの免疫原性反応は，ヒトでの反応に対する予測性が低いことが知られている（Bussiere 2003, van Meer et al. 2013）。

以上，すべての反復静脈内投与毒性試験で認められた本薬投与に関連した変化は，薬理作用に一致した CD20 陽性 B 細胞枯渇であった。その他として，免疫調節作用による二次的変化又はサルに対して異種タンパク質に曝露された免疫原性に関連した変化が認められた。皮下投与後及び静脈内投与後におけるオファツムマブの安全性プロファイル及び曝露量は同程度であった。すべての反復静脈内投与毒性試験において，最高用量である 100 mg/kg が無毒性量（NOAEL）であった。

3.1 カニクイザルを用いた皮下及び静脈内投与（2 回投与）によるブリッジング試験

本試験[Table 2.6.7.7A-CD2007/01024/00]は，カニクイザルにオファツムマブを本適応症の臨床投与経路である皮下投与したときの毒性及びトキシコキネティクス（TK）を静脈内投与時と比較することを目的として GLP 適用で実施した。

各群 4 又は 6 例の雌カニクイザルに，オファツムマブを試験 1 及び 15 日目に 0（溶媒），20，及び 100 mg/kg で皮下投与又は 100 mg/kg で静脈内投与（30 分間点滴）した。対照群では，溶媒（50 mM 酢酸ナトリウム三水和物，0.05 mM エデト酸二ナトリウム二水和物，1% L-アルギニン遊離塩基，[redacted] mM 塩化ナトリウム，0.02% ポリソルベート 80，pH 5.5）のみを投与した。対照群の 2 例及び各投薬群 3 例の雌を，6 日間観察した後，試験 21 日目に剖検した。残りの動物は 8 ヵ月間の観察期間後，試験 258 日目に剖検した。

本薬投与に関連した死亡，一般状態及び体重の変化，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量の変化，並びに剖検及び病理組織学的変化は認められなかった。皮下及び静脈内投与部位には，本薬投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

リンパ球サブセット解析では，20 又は 100 mg/kg 皮下投与群又は静脈内投与群において，試験 15 及び 20 日目に血中 CD20 陽性 B 細胞は検出されなかった。この変化に関連して，当該群では CD40 陽性 B 細胞数の減少が認められた。20 mg/kg 皮下投与群では，試験 47～128 日目に血中 CD20 陽性 B 細胞が検出されたが，試験 163 日目までにベースライン値まで回復した。100 mg/kg 皮下投与群では，試験 76～195 日目に血中 CD20 陽性 B 細胞の回復が示唆された。100 mg/kg 静脈内投与群では，試験 195 日目に血中 CD20 陽性 B 細胞の回復が示唆された。100 mg/kg 皮下投与又は静脈内投与群では，試験 250 日目の CD20 陽性 B 細胞絶対数は，ベースライン値の約半分であった。いずれの投薬群においても血中 CD40 陽性 B 細胞絶対数の回復速度及び程度は，CD20 陽性 B 細胞の回復と同程度であった。

TK 試験では，皮下投与後の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC0-t）及び最高血漿中薬物濃度（Cmax）は，用量依存的に増加した。100 mg/kg 静脈内投与群の最高血漿中薬物濃度到達時間（Tmax）は 0.5～6 時間である一方で，20 及び 100 mg/kg 皮下投与群の Tmax は延長して 24～168 時間であった。皮下投与群の Cmax は，同用量での静脈内投与群の約半分であった。皮下投与のバイオアベイラビリティは約 70%であった。

ADA 検査では，20 mg/kg 皮下投与群の 6 例中 3 例，100 mg/kg 皮下投与群の 6 例中 1 例で血清 ADA が検出された。100 mg/kg 静脈内投与群では，ADA は検出されなかった。回復試験群の 3 例では，休薬期間を通して ADA が検出された。血清 ADA 陽性例の血漿中薬物濃度は陰性例に比べて，試験 47 日目又は休薬期間を通して低かった。したがって，ADA がオファツムマブのクリアランスを加速したと考えられた。この変化に関連して，ADA 血清陽性例では B 細胞減少の回復性も早期であった。100 mg/kg 群の血清陰性例において，皮下又は静脈内投与経路にかかわらず，CD20 陽性／CD40 陽性 B 細胞の枯渇，休薬後の B 細胞回復速度，及び曝露量（AUC を指標とする）は同程度であった。

以上のことから，本試験条件下での NOAEL は，皮下及び静脈内のいずれの投与経路においても 100 mg/kg と考えられた。本薬投与に関連した変化は，薬理作用に一致した CD20 陽性 B 細胞枯渇であった。皮下投与後及び静脈内投与後におけるオファツムマブの安全性プロファイル及び曝露量（AUC を指標とする）は同程度であった。

Table 3-1 皮下投与毒性試験（2 回投与）における TK パラメータ

皮下投与群 用量（mg/kg）	時期	AUC0-t[a]（μg·h/mL） 雌	Cmax[a]（μg/mL）	F%[a,b]
20	1 日目[c]	57900	218	85.1
100		257000	1000	75.6
20	15 日目[d]	46400	297	39.8[e]
100		274000	1510	74.9[e]
20	休薬期間[f]	80000	NA	NA
100		753000	NA	NA

Table 3-2 静脈内投与毒性試験（2 回投与）における TK パラメータ

静脈内投与群 用量（mg/kg）	時期	AUC0-t[a]（μg·h/mL） 雌	Cmax[a]（μg/mL）	F%[a,b]
100	1 日目[c]	340000	2760	NA
	15 日目[d]	392000	3270	NA
	休薬期間[f]	1005000	NA	NA

NA：該当せず

a: 平均値

b: バイオアベイラビリティ

c: n = 6，AUC0-t は試験 1 日目の投与後 0 時間から 336 時間後の最終検体採取時点まで算出した。

d: n = 3，AUC0-t は試験 15 日目の投与後 0 時間から 312 時間後の検体採取時点まで算出した。

e: n = 3

f: n = 3，AUC0-t は試験 15 日目の投与後 0 時間から休薬期間中の最終定量可能時点まで算出した。

4 遺伝毒性試験

ICH S6(R1) ガイドラインに基づき，モノクローナル抗体について遺伝毒性試験は必要なく，またオファツムマブは，デオキシリボ核酸（DNA）及び染色体に対する直接的な相互作用はないと考えられることから，遺伝毒性を評価するための試験は実施していない。

5 がん原性試験

ICH S6(R1)ガイドラインでは，標準的ながん原性試験は一般的に必要とされないため，オファツムマブのがん原性試験は実施されていない。オファツムマブは，げっ歯類に薬理活性を示さず，カニクイザルを用いたがん原性試験は実施不可能である。また，2 年間がん原性試験は免疫抑制に関連するがん原性リスクに対する予測性が低い（Bugelski et al. 2010）。したがって，オファツムマブのがん原性試験は適切ではないと考えられた。

オファツムマブのがん原性の潜在的リスクを非臨床試験及び臨床試験の成績，並びに他の抗 CD20 抗体の生物学的特性，本薬の作用機序，公知の報告を評価した結果，オファツムマブが発

がんに寄与する形質転換細胞の増殖を示唆する結果は認められず，本薬の発がん性リスクは低いと考えられた[2.6.7-10 項]。

- カニクイザルを用いた 7 ヵ月間反復投与毒性試験では，100 mg/kg までの用量において器官重量増加，組織の過形成及び異形成，細胞増殖，並びにリンパ増殖性等のがん原性リスクの増加は認められない。
- オファツムマブには，分子構造及び代謝物に関連した遺伝毒性及びがん原性の懸念はない。
- 非臨床及び臨床試験成績に基づいて，B 細胞の枯渇が腫瘍形成及び促進において重要な影響を与えることはない。
- リツキシマブに関する臨床試験成績から，悪性腫瘍のリスク増加はなく，Ocrelizumab については，認められた悪性腫瘍と投薬との関連性は否定できないが，臨床における B 細胞枯渇療法のがん原性リスクは低い。Ocrelizumab が投与された被験者女性 778 名中 6 名でみられた乳癌（発現率：0.77%）は，疫学調査から予測される発現割合（発現率：0.94～1.21%）と比較して高くはなく（Kingwell et al. 2012, Nielsen et al. 2006），非盲検の継続投与試験で発現割合が低下する傾向が認められたことから，臨床的意義はないと考えられた（Gelfand et al. 2017, Wormser et al.2019）。

6 生殖発生毒性試験

6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

6.1.1 カニクイザルを用いた 13 週間静脈内投与による雌雄の受胎能への影響に関する試験

本試験[Table 2.6.7.12-1670402]は，オファツムマブをカニクイザルに静脈内投与（30 分間点滴）し，雌雄の受胎能への影響を検討することを目的として GLP 適用で実施した。

1 群雌雄各 6 例のカニクイザルに，オファツムマブを 0（溶媒），10/3 及び 100/20 mg/kg の用量で静脈内投与（30 分間点滴）した。初期用量（10 又は 100 mg/kg）を週 1 回，5 週間投与（試験 1，8，15，22，及び 29 日目）した後，維持用量（3 又は 20 mg/kg）を 2 週に 1 回，4 回投与（試験 43，57，71，及び 85 日目）した。各投薬群を 10/3 及び 100/20 mg/kg 群と表記した。

対照群の雌雄各 6 例には溶媒（50 mM 酢酸ナトリウム三水和物，[redacted] mM 塩化ナトリウム，1% L-アルギニン遊離塩基，0.05 mM エデト酸ニナトリウム二水和物，0.02% ポリソルベート 80，pH 5.5）のみを同様に投与した。1 群雌雄各 4 例を試験 92 日目に剖検した。残りの動物についてはさらに 8 週間の観察期間後，試験 148 日目に剖検した。

本試験では母動物の死亡はみられず，一般状態，体重，安全性薬理の評価項目，血液学的検査，血液生化学的検査，サイトカイン濃度，器官重量，剖検，及び生殖パラメータ（性周期及び卵巣・子宮の成熟段階の病理組織学的評価）の変化は認められなかった。

組織免疫フェノタイピング検査では，10/3 及び 100/20 mg/kg 群で血中 CD20 陽性 B 細胞減少が，投与期間を通して持続的に認められ，予想される薬理作用に関連する変化と考えられた。

病理組織学的検査では，全投薬群の脾臓及びリンパ節において，リンパ濾胞の低細胞性及び胚中心の消失又は減少がみられ，その発現頻度及び／又は程度には用量依存性が認められた。雌雄の生殖器（精巣，精巣上体，前立腺，精嚢，子宮，卵巣，膣）において，本薬投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。CD20 染色（成熟 B 細胞マーカー）の結果，リンパ系器官で CD20 細胞陽性反応の強度，数，及び分布に顕著な減少が示唆された。これらの組織における CD3 染色（T 細胞マーカー）の軽度の変化は，本薬投与に関連した胚中心のサイズ又は数の減少による二次的変化と考えられた。8 週間の休薬期間後において，血中 CD20 陽性 B 細胞は継続して検出レベルを下回っており，100/20 mg/kg 群では，リンパ系器官の変化は依然として認められ，10/3 mg/kg 群においても軽度に認められた。

TK 試験では，オファツムマブの曝露量は，試験 1 日目には 10～100 mg/kg，試験 85 日目には 3～20 mg/kg（2 週に 1 回）の用量間で，概ね用量依存的に増加した。

10/3 mg/kg 群の 12 例中 5 例では，高い ADA 値を示し，試験 22／57 日目以降の血中オファツムマブ濃度は定量限界未満であった。この変化に一致して，当該動物では，血中及びリンパ系器官で CD20 陽性 B 細胞の減少は認められなかった。当該用量では別の 5 例に ADA 陽性が散見され，100/20 mg/kg 群でも 12 例中 2 例のサルで単発的に認められたが，本薬曝露量には影響を及ぼさなかった。

以上のとおり，本試験条件下で，作用機序による B 細胞枯渇及び関連した変化が認められた。本薬投与による毒性変化はみられず，雌雄の受胎能への影響は認められなかった。雌雄の受胎能に関する NOAEL は最高用量の 100/20 mg/kg と判断された。

Table 6-1　　サルを用いた雌雄の受胎能に関する試験における TK パラメータ

試験日	用量（mg/kg）	AUC0-t（μg·h/mL）		Cmax（μg/mL）	
		雄	雌	雄	雌
1 日目[b]	10	22600	22300	275	248
	100	247000	222000	2760	2530
85 日目	10/3[a]	11300[b] / 11300[c]	13900[b] / 26500[c]	113	136
	100/20	162000[b] / 312000[c]	124000[b] / 251000[c]	1340	1090

a: 10/3 mg/kg 群の雄 4 例，雌 1 例では試験 22／57 日目以降の値が定量下限（LLOQ）未満であったため，計算から除外した。

b: AUC0-168h

c: AUC0-t（試験 85 日目の 0 時間から最終定量可能時点まで）

6.2 胚及び胎児発生に関する試験

6.2.1 カニクイザルを用いた静脈内投与による胚及び胎児発生に関する試験

カニクイザルを用いた胚及び胎児発生に関する試験成績は，先の承認申請時に提出されている。オファツムマブを 20 及び 100 mg/kg/週の用量で妊娠期間中のサルに静脈内投与したところ，催奇形性はみられず，母動物毒性及び発生毒性も認められなかった。母動物の血中並びに胎児の臍帯血中及び脾臓における B 細胞数減少が，全投薬群で認められた。関連して 100 mg/kg/週で胎児脾重量が減少したが，関連する病理組織学的変化は認められなかった。これらの試験条件下での胚及び胎児発生に関する NOAEL は 100 mg/kg/週と考えられた。

6.3 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

6.3.1 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（静脈内投与）

本試験[Table 2.6.7.14-1670033]は，オファツムマブを妊娠カニクイザルに静脈内投与（30 分間点滴）し，妊娠，分娩，授乳，並びに出生前及び出生後の生存，成長，及び発達への影響を検討することを目的として GLP 適用で実施した。

1 群 14 例の妊娠カニクイザルに，オファツムマブを妊娠 20 日から分娩まで投与した。対照群として，溶媒［50 mM 酢酸ナトリウム三水和物，[redacted] mM 塩化ナトリウム，1% L-アルギニン遊離塩基，0.05 mM エデト酸二ナトリウム二水和物，0.02% ポリソルベート 80，pH 5.5］を設定した。

オファツムマブの投与量は初期用量（0，10，又は 100 mg/kg）を週 1 回，5 週間（妊娠 20，27，34，41，及び 48 日）投与した後，妊娠 62 日以降は維持用量（0，3，又は 20 mg/kg）を 2 週に 1 回（妊娠 62，76，90，104，118，132，146，及び 160 日）投与した。乳児の出生後は投薬を中止し，母動物及び乳児について 6 ヵ月間観察した後，分娩後／生後 180 ± 1 日に剖検した。各投薬群を 10/3 及び 100/20 mg/kg 群と表記した。

本薬投与に直接関連した母動物の死亡は認められなかった。100/20 mg/kg 群の母動物 1 例（分娩後 96 日に安楽死処分）で瀕死がみられ，免疫反応に起因した重度の両側性糸球体腎症（臨床検査の変化及び軽微な多巣性血管炎症を伴う）と考えられた。関連した変化として，瀕死例では投与期間中に血中 ADA が認められ，急性炎症を示唆する腎臓の血管内皮細胞に免疫グロブリン（Ig）M 陽性沈着物が認められた。

母動物では，一般状態及び体重の変化，臨床検査値（薬理作用の CD20 陽性 B 細胞枯渇以外），及び妊娠検査（妊娠期間，出生前生存率，分娩，及び授乳）の変化は認められなかった。分娩後 180 ± 1 日（最終剖検時）の心臓，腎臓，肺，肝臓，脾臓，及び胃の剖検では，本薬投与に関連した変化は認められなかった。母動物では，血中 CD20 陽性 B 細胞枯渇が認められ，薬理作用に起因した変化と考えられた。CD20 陽性 B 細胞数は，10/3 mg/kg 群の分娩後 91 日以降又は 100/20 mg/kg 群の分娩後 175 日までに，ほぼ正常値まで回復した。オファツムマブの曝露が確認

されなかった 10/3 mg/kg 群の母動物 4 例では，CD20 陽性 B 細胞数は正常値を示した。T 細胞，NK 細胞，及び単球には，本薬投与に関した変化は認められなかった。

乳児検査では，対照群の 10 例，10/3 mg/kg 群の 9 例，100/20 mg/kg 群の 7 例の乳児が，生後 180 日まで生存した。100/20 mg/kg 群の早期死亡した乳児の病理組織学的検査では，3 例中 1 例で副腎の炎症性細胞浸潤及び出血を伴う壊死，1 例で肝細胞変性・壊死及び肝門脈領域の細胞増加（肝酵素の増加及び CD20 陽性 B 細胞枯渇を伴う），1 例で肺胞に局所拡大性の炎症性変化が認められ，薬理作用に起因した免疫調節における二次感染症を示唆する変化と考えられた。

全投薬群の生存乳児において，性別比，乳児の体重，形態学的検査，骨格検査，中枢神経系検査，及び臨床検査（薬理作用である CD20 陽性 B 細胞の減少以外）に変化は認められなかった。本薬投与に関連した器官重量，剖検，及び病理組織学的変化は認められなかった。

血中リンパ球サブセット解析では，全投薬群の乳児で薬理作用である血中 CD20 陽性 B 細胞枯渇が認められた。乳児の CD20 陽性 B 細胞数は，10/3 mg/kg 群では生後 63 日に，100/20 mg/kg 群では生後 91／119 日（雄／雌）に正常値まで回復した。ADA 産生によって曝露が確認できなかった 10/3 mg/kg 群の乳児では，CD20 陽性 B 細胞数は正常値であった。なお，全投薬群ともにリンパ系器官の病理組織学的変化は認められなかった。T 細胞，NK 細胞，及び単球に本薬投与に関連した変化は認められなかった。

免疫グロブリン検査では，100/20 mg/kg 群の乳児の生後 70 日に IgG 値が減少したが，生後 175 日までに回復傾向が認められた。当該群では IgA 及び IgM 値の変化は認められなかった。10/3 mg/kg 群の乳児では，IgG，IgA，及び IgM 値に本薬投与に関連した変化はみられなかった。

T 細胞依存性抗体検査では，100/20 mg/kg 群の乳児において，生後 91 日に B 細胞数が最も低値を示したが，生後 119 日の初回 KLH 免疫投与後に IgG 及び IgM 値の減少が認められた。当該乳児は，生後 147 日の 2 回目の KLH 免疫投与後にリコール応答（抗原に反応して抗体産生する応答）が認められたため，メモリーB 細胞の分化が示唆された。100/20 mg/kg 群の乳児で KLH に対する液性免疫応答の低下が認められたが，10/3 mg/kg 群の乳児では影響はなかった。

TK 試験では，母動物における曝露量は妊娠 20 日（単回投与後）の 10～100 mg/kg，妊娠 146 日（反復投与後）の 3～20 mg/kg の用量間で，用量依存的に増加した。反復投与後の累積性は認められなかった。乳児では，10/3 mg/kg 群の生後 28 日，100/20 mg/kg 群の生後 91 日まで曝露が確認された。10/3 mg/kg 群の母動物 4 例（妊娠 48 日以降）及びその乳児では，曝露が確認されなかったが，ADA に起因した変化と考えられた。乳児では約 40%に ADA が検出された。ADA は，10/3 mg/kg 群の別の母動物 5 例及び 100/20 mg/kg 群の母動物 5 例にも検出されたが，曝露量への影響は認められなかった。

オファツムマブ投与した妊娠動物の一般状態並びに乳児の出生前及び出生後の発生に影響は認められなかった。100/20 mg/kg 群の乳児にみられた感染症による死亡は，本薬投与に関連した免疫調節による変化と考えられた。

以上の結果から，出生前及び出生後の発生に対する NOAEL（乳児）は 100/20 mg/kg，一般毒性（薬理作用に起因した CD20 陽性 B 細胞の減少）に基づく NOAEL（乳児）は 10/3 mg/kg と考えられた。母動物における NOAEL は，100/20 mg/kg と考えられた。

Table 6-2　サルを用いた ePPND 試験の母動物における TK パラメータ

試験日	用量（mg/kg）	母動物	
		Cmax（μg/mL）	AUC （μg·h/mL）
妊娠 20 日	10	225	23800
	100	2400	250000
妊娠 146 日	3	90.1	10500 / 16900[a]
	20	733	77900 / 111000[a]

a: AUC0-168h / AUC0-336h

Table 6-3　サルを用いた ePPND 試験の乳児における血清中濃度パラメータ

試験日	用量（mg/kg）	乳児
		血清中濃度（μg/mL）
生後 28 日	10/3	1.15
	100/20	81.7

7　幼若動物を用いる毒性試験

幼若動物を用いた毒性試験は実施しなかった。

8　局所刺激性試験

皮下及び静脈内投与部位の局所刺激性は，反復投与毒性試験の一環として，オファツムマブの 100 mg/kg までの用量で実施した結果，明らかな局所刺激性変化は認められなかった（3.1 項）。

9　その他の毒性試験

カニクイザルを用いた組織交差反応性試験の成績は，先の承認申請時に提出されている。ヒト組織交差反応性試験において，オファツムマブは B 細胞（リンパ系器官内及び上皮組織に存在）のみに結合することが確認されたことから，本薬はヒトに対して標的外毒性を示さないと考えられた。

ICH S6(R1)ガイドラインに従い，免疫原性反応を先の承認申請時に提出された主要な反復投与毒性試験及び ePPND 試験成績から評価した。

カニクイザルの中枢神経系検査に本薬投与に関連した変化が認められなかった（6.1.1 項）。また，既知の乱用薬物と化学的及び薬理学的に類似していないこと，刺激作用，抑うつ作用，カン

ナビノイド作用，及びオピオイド作用を生じないと考えられることから，依存性を評価する試験は実施しなかった。

9.1 同等性及び不純物

製剤は，オートインジェクターに組み込まれたプレフィルドシリンジに充填された注射液である。目的物質関連物質及び不純物を含めた抗体の特性は既承認のアーゼラ点滴静注液 100 mg（承認番号 22500AMX00879000）及びアーゼラ点滴静注液 1000 mg（承認番号 22500AMX00880000）の原薬オファツムマブ（遺伝子組換え）と同様である。

使用した非臨床試験用及び臨床試験用ロットの同等性／同質性，並びに市販予定の原薬及び製剤の同等性／同質性が確認されている。工程を通して，製造工程由来不純物が一貫して適正なレベルまで除去されていることが示されている。また，毒性試験による安全性確認が必要と考えられる新たな目的物質関連物質は認められなかった。

10 全身曝露量比の比較

カニクイザルを用いた毒性試験の NOAEL における曝露量とヒト曝露量との比較をTable 10-1に示す。申請用法用量（オファツムマブ 20 mg を導入投与として Day 1，Day 7，Day 14 に，維持投与として Day 28 以降 4 週ごとに皮下投与）で皮下投与したとき，ヒトの定常状態における平均全身曝露量は AUCtau：483.4 µg·h/mL，Cmax：1.425 µg/mL であった。

カニクイザルを用いた皮下及び静脈内投与（2 回投与）による反復投与毒性試験の NOAEL は，高用量の 100 mg/kg と考えられた。この用量での静脈内投与後及び皮下投与後における曝露量は同程度であった。

受胎能，出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する NOAEL は，高用量の 100/20 mg/kg と考えられ，この用量での AUC を指標とした安全域は 160 倍以上であった。

ePPND 試験では，一般毒性（薬理作用に起因した CD20 陽性 B 細胞の減少）に基づく乳児の NOAEL は 10/3 mg/kg と考えられた。乳児の NOAEL における曝露量の安全域は，22 以上であった。

Table 10-1 毒性試験の無毒性量とヒト臨床用量における曝露量の比較

試験の種類					曝露量比 [a]	
	NOAEL（mg/kg）	性	AUC0-t（μg·h/mL）	Cmax（μg/mL）	AUCtau	Cmax
2 週間（皮下）	100	雌	274000 / 753000[b]	1510	570 / 1600	1100
2 週間（静脈内）	100	雌	392000 / 1005000[b]	3270	810 / 2100	2300
FEED（静脈内）	100/20[c]	雄	162000 / 312000[d]	1340	340 / 650	940
		雌	124000 / 251000[d]	1090	260 / 520	770
ePPND（静脈内）	10/3[c]	雌 [e]	10500 / 16900[g]	90	22 / 35	63
	100/20[c]	雌 [f]	77900 / 111000[g]	733	160 / 230	510

Source: Table 2.6.7.7A-CD2007/01024/00, Table 2.6.7.12-1670402, Table 2.6.7.14-1670033

a: 毒性試験の NOAEL における曝露量／申請用法用量におけるヒトの曝露量（AUCtau：483.4 μg·h/mL, Cmax：1.425 μg/mL）

b: 2 週間試験：平均 AUC0-312h／AUC0-t（定量可能な最終時点まで）

c:初期用量（10 又は 100 mg/kg）を週 1 回 5 週間投与し，続いて維持用量（3 又は 20 mg/kg）を 2 週に 1 回投与した。

d: FEED 試験：平均 AUC0-168h／AUC0-t（定量可能な最終時点まで）

e:乳児の一般毒性（薬理作用に起因した CD20 陽性 B 細胞減少）に基づく NOAEL

f:母動物及び出生前／出生後の発生に関する NOAEL

g: ePPND 試験：平均 AUC0-168h／AUC0-336h

11 考察及び結論

本承認申請では，適応追加に伴いオファツムマブの生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに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）を実施した。先の承認申請時では，安全性薬理試験，反復静脈内投与毒性試験（最長 7 ヵ月投与），生殖発生毒性試験（胚及び胎児発生に関する試験），組織交差反応性試験，局所刺激性試験，及び免疫毒性試験の成績が提出されている。すべての非臨床試験成績の結果，オファツムマブの安全性プロファイルは良好であり，カニクイザルに 100 mg/kg までの用量で最長 7 ヵ月間静脈内投与したとき標的外毒性は認められなかった（1.13.1-1-CTD 2.6.2, 2.6.6）。

カニクイザルを用いた皮下及び静脈内投与（2 回投与）によるブリッジング試験では，本薬投与に関連した変化は，薬理作用に一致した CD20 陽性 B 細胞枯渇であった。皮下投与後及び静脈内投与後におけるオファツムマブの安全性プロファイル及び曝露量は同程度であった。したがって，先の承認申請時に実施した静脈内投与による毒性試験成績に基づいて，皮下投与時の毒性評価も可能と考えられた。静脈内及び皮下投与部位では，明らかな局所刺激性変化は認められなかった。

カニクイザルの FEED 試験では，雌雄の受胎能への影響は認められなかった。カニクイザルの ePPND 試験及び EFD 試験では，妊娠中の本薬投与による母動物毒性及び催奇形性はみられず，胚及び胎児発生，出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に対する影響は認められなかった。

ePPND 試験では 100/20 mg/kg 群の妊娠動物 1 例が，一般状態悪化により安楽死処分された。死因は重度の両側性糸球体腎症と考えられ，腎臓の血管内皮細胞の IgM 陽性沈着物及び血中 ADA に関連した軽微な多巣性血管炎症を伴っていた。当該変化は本薬に対する免疫原性反応であり，腎臓に免疫複合体が沈着することで腎障害が発現したと考えられた（Rojko et al. 2014）。糸球体は慢性病変であったため，試験早期に発現した変化と考えられた。早期に糸球体の一部に変化が発現して，経時的にびまん性かつ重度の糸球体腎症に慢性化し，糸球体における免疫複合体の検出が困難になった。また，他のヒト化抗 CD20 抗体（オビヌツズマブ）を投与したサルにおいても同様に免疫複合体を介した過敏症が認められている（Heyen et al. 2014, Leach et al. 2014, Rojko et al. 2014, Kronenberg et al. 2017, Husar et al. 2017）。ヒト樹状細胞による抗原提示機構を応用した MAPPs 技術を用いた検討では，オファツムマブにおいて免疫原性ヘルパーT 細胞が認識するエピトープの存在が示唆された[2.6.2-6 項]。一般的に，サルの免疫原性反応は，ヒトでの反応に対する予測性が低いことが知られている（Bussiere 2003, van Meer et al. 2013）。したがって，当該変化はヒト型モノクローナル抗体であるオファツムマブに曝露されたサル特有に認められる免疫原性による変化であり，ヒトに免疫原性が発現する可能性は比較的低いと考えられた。

ePPND 試験では 100/20 mg/kg 群の早期死亡した乳児 3 例は，免疫調節に起因した感染症の可能性が考えられた。免疫調節を示唆する変化として，死亡乳児のうち 1 例で完全な B 細胞枯渇が認められた。感染症に起因した乳児の早期死亡は，Ocrelizumab（別の抗 CD20 モノクローナル抗体）の ePPND 試験でも認められている（Ocrelizumab FDA pharmacology review 2016）。また，感染症は B 細胞枯渇療法を含む免疫抑制療法又は免疫調節療法に関連する既知のリスクとして報告されている（Uettwiller et al. 2011）。なお，オファツムマブのカニクイザルを用いた反復投与毒性試験では感染率の増加は認められない。

胎児及び乳児の血中でオファツムマブが検出されたことから，オファツムマブの胎盤移行及び胎児への曝露が確認された。妊娠中のオファツムマブの曝露により，予想される薬理作用である CD20 陽性 B 細胞の枯渇が，母動物並びにその胎児及び乳児で認められ，100/20 mg/kg 群ではそれに伴って乳児の液性免疫応答が低下した。これらの変化はいずれも回復傾向を示した。また，乳児では約 40%に ADA が検出された。

生殖発生毒性試験で認められた主な変化は，末梢血及びリンパ系器官における薬理作用に一致した CD20 陽性 B 細胞の枯渇であり，休薬後に回復傾向が示唆された。その他として，免疫調節に対する二次的変化（KLH に対する液性免疫応答の低下，感染症に関連した乳児の早期死亡）又は異種タンパク質に曝露されたサルの免疫原性反応に関連した変化が認められた。以上のことから，多発性硬化症の治療にオファツムマブを申請用量での皮下投与により使用することが支持されると判断した。

12 参考文献

[Bugelski PJ, Volk A, Walker MR, et al. (2010)] Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia. Int J Toxicol; 29(5):435-66.

[Bussiere JL (2003)] Animal models as indicators of immunogenicity of therapeutic proteins in humans. Dev Biol; 112:135-9.

[Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL (2017)] Ocrelizumab and other CD20+ B-Cell-depleting therapies in multiple sclerosis. Neurotherapeutics; 14(4):835-41.

[Heyen JR, Rojko J, Evans M, et al. (2014)] Characterization, biomarkers, and reversibility of a monoclonal antibody-induced immune complex disease in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). Toxicol Pathol; 42(4):765-73.

[Husar E, Solonets M, Kuhlmann O, et al. (2017)] Hypersensitivity reactions to obinutuzumab in cynomolgus monkeys and relevance to humans. Toxicol Pathol; 45(5):676-86.

[Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, et al. (2012)] Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. Brain; 135(Pt 10):2973-9.

[Kronenberg S, Husar E, Schubert C, et al. (2017)] Comparative assessment of immune complex-mediated hypersensitivity reactions with biotherapeutics in the non-human primate: Critical parameters, safety and lessons for future studies. Regul Toxicol Pharmacol; 88:125-37.

[Leach MW, Rottman JB, Hock MB, et al. (2014)] Immunogenicity/hypersensitivity of biologics. Toxicol Pathol; 42(1):293-300.

[Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, et al. (2006)] Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. Int J Cancer; 118(4):979-84.

Ocrelizumab FDA pharmacology review (2016) Ocrelizumab, Center for Drug Evaluation and Research, application no. 761053Orig1s000 Pharmacology Review(s), 2016, BLA 761053, Food and Drug Administration, Division of Neurology Products. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761053Orig1s000PharmR.pdf> (Accessed 12 Mar 2019).

[Rojko JL, Evans MG, Price SA, et al. (2014)] Formation, clearance, deposition, pathogenicity, and identification of biopharmaceutical-related immune complexes: review and case studies. Toxicol Pathol; 42(4):725-64.

[Uettwiller F, Rigal E, Hoarau C (2011)] Infections associated with monoclonal antibody and fusion protein therapy in humans. MAbs; 3(5):461-6.

[van Meer PJ, Kooijman M, Brinks V, et al. (2013)] Immunogenicity of mAbs in non-human primates during nonclinical safety assessment. MAbs; 5(5):810-6.

[Wormser D, Evershed J, Ferreira G, et al. (2019)] VERISMO: A post-marketing safety study to determine the incidence of all malignancies and breast cancer in patients with multiple sclerosis treated with Ocrelizumab.

2.6.7 毒性試験概要表

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.7.1 毒性試験一覧 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 6
2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.6 反復投与毒性試験 9
2.6.7.7 反復投与毒性試験 10
2.6.7.7 A 反復投与毒性試験 (CD2007/01024/00) 10
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 13
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 14
2.6.7.10 がん原性試験 15
2.6.7.11 生殖発生毒性試験 16
2.6.7.12 生殖発生毒性試験 (1670402) 17
2.6.7.13 生殖発生毒性試験 22
2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1670033) 23
2.6.7.15 幼若動物を用いた試験 28
2.6.7.16 局所刺激性試験 29
2.6.7.17 その他の毒性試験 30

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）
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
CNS	central nervous system	中枢神経系
C-section	caesarian section	帝王切開
EDTA	disodium edetate dihydrate	エチレンジアミン四酢酸
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
IV	intravenous	静脈内
LD	lactation day	授乳日数
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PND	postnatal day	妊娠日数
SC	subcutaneous	皮下
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.7.1 毒性試験一覧

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Repeat dose toxicity:	Monkey / Cynomolgus	Subcutaneous Intravenous (infusion)	2 weeks (2 doses)	0, 20, <u>100</u> 100	Yes	[redacted], USA	[CD2007/01024/00]	4.2.3.2-1
Reproductive and development toxicity:	Monkey / Cynomolgus	Intravenous (infusion)	13 weeks (9 doses)	0, 10/3, <u>100/20</u>[b]	Yes	[redacted], Germany	[1670402]	4.2.3.5.1-1
	Monkey / Cynomolgus	Intravenous (infusion)	GD 20 until birth (13 doses)	0, <u>10/3</u>, <u>100/20</u>[b,c]	Yes	[redacted], Germany	[1670033]	4.2.3.5.3-1

GD = gestation day

a = Unless otherwise specified. For repeat dose toxicity, the highest NOAEL (no observed adverse-effect level) is underlined.

b = 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.

c = The NOAEL is 10/3 mg/kg for infants and 100/20 mg/kg for maternal animals.

2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験一覧表

Study type	Species	Strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	GLP compliance	Study number	Location in CTD
2-week repeat dose toxicity	Monkey	Cynomolgus	SC, IV infusion	0, 20, 100 100	Yes	[CD2007/01024/00]	4.2.3.2-1
Fertility	Monkey	Cynomolgus	IV infusion	0, 10/3, 100/20[a]	Yes	[1670402]	4.2.3.5.1-1
Pre- and post-natal development	Monkey	Cynomolgus	IV infusion	0, 10/3, 100/20[a]	Yes	[1670033]	4.2.3.5.3-1

IV = intravenous; SC = subcutaneous
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.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表

Daily Dose (mg/kg)	Sampling point	Monkeys		Study number	Location in CTD
		Male	Female		
Cmax[a] (µg/mL)					
20 (SC)	2 weekly doses	NA	297	[CD2007/01024/00]	4.2.3.2-1
100 (SC)	2 weekly doses	NA	1510	[CD2007/01024/00]	4.2.3.2-1
100 (IV)	2 weekly doses	NA	3270	[CD2007/01024/00]	4.2.3.2-1
3[b]	9 doses	113	136	[1670402]	4.2.3.5.1-1
20[b]	9 doses	1340	1090	[1670402]	4.2.3.5.1-1
3[b]	13 doses	NA	90.1	[1670033]	4.2.3.5.3-1
20[b]	13 doses	NA	733	[1670033]	4.2.3.5.3-1
AUC0-t (µg·h/mL)					
20 (SC)	2 weekly doses	NA	46400 / 80000[c]	[CD2007/01024/00]	4.2.3.2-1
100 (SC)	2 weekly doses	NA	274000 / 753000[c]	[CD2007/01024/00]	4.2.3.2-1
100 (IV)	2 weekly doses	NA	392000 / 1005000[c]	[CD2007/01024/00]	4.2.3.2-1
3[b]	9 doses	11300 / 11300[d]	13900 / 26500[d]	[1670402]	4.2.3.5.1-1
20[b]	9 doses	162000 / 312000[d]	124000 / 251000[d]	[1670402]	4.2.3.5.1-1
3[b]	13 doses	NA	10500 / 16900[e]	[1670033]	4.2.3.5.3-1
20[b]	13 doses	NA	77900 / 111000[e]	[1670033]	4.2.3.5.3-1

NA = not applicable, IV = intravenous; SC = subcutaneous
a = At the last dose administration. Cmax values based on mean of main study and recovery study animals, where applicable.
b = Initial doses of 10 and 100 mg/kg were given once weekly for the first five weeks, followed by maintenance doses of 3 and 20 mg/kg, respectively, given once every other week.
c = mean AUC0-t at the last dose administration: from time 0 up to last collected time-point (first value) / up to last quantifiable time-point (second value), where applicable.
d = At the last dose administration. Mean AUC0-168h (first value) / AUC0-t (up to the time of the last quantifiable concentration, second value)
e = At the last dose administration. Mean AUC0-168h (first value) / AUC0-336h (second value)

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物

Batch no.	Purity[a] (% IgG)	Specified impurities	Study type	Study number	Location in CTD
Proposed specification:		Host cell protein			
	≥ 95%	≤ 100 ng/mg A_{280} protein			
48885	99.5	ND[b] / <21	2-week subcutaneous / intravenous	[CD2007/01024/00]	4.2.3.2-1
152394721	99.6	NA	Fertility	[1670402]	4.2.3.5.1-1
162395852	99.7	NA	Pre- and post-natal development	[1670033]	4.2.3.5.3-1

ND = not detected; NA = not applicable (drug product)
a = SDS-PAGE (reduced)
b = Host cell protein (Western blot)

2.6.7.5 単回投与毒性試験

記載事項なし

2.6.7.6 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験

記載事項なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験 (CD2007/01024/00)

Report title: 2-Dose Subcutaneous and Intravenous Toxicity Study in Female Cynomolgus Monkeys Followed by a 33-Week Off-Dose Period

Study no.: [CD2007/01024/00]

Species/strain: Monkeys / Cynomolgus

Duration of dosing: 21 days (2 doses: Days 1 and 15)

Location in CTD: 4.2.3.2-1

Initial age: 3 to 5 years

Duration of postdose: ca. 33 weeks

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: Subcutaneous or Intravenous infusion (30 minutes)

Vehicle/formulation: 50 mM sodium acetate trihydrate / 0.05 mM disodium edetate dihydrate (EDTA) / 1% L-arginine free base / [redacted] mM sodium chloride / 0.02% Polysorbate 80, pH 5.5

Special features: Assessment of anti-drug antibodies and flow cytometry for lymphocyte subset counts in blood were also performed.

No observed adverse effect level: 100 mg/kg (not indicated in study report)

Dose (mg/kg)		0 SC (Control – Group 1)	20 SC (Group 2)	100 SC (Group 3)	100 IV (Group 4)
Number of animals Main		F: 2	F: 3	F: 3	F: 3
Recovery		F: 2	F: 3	F: 3	F: 3
Toxicokinetics:					
AUC0-t (µg·h/mL)	Day 1[a]	-	57.9	257	340
	Day 15[b]	-	46.4	274	392
	Off-dose[c]	-	80.0	753	1005
Cmax (mg/mL)	Day 1[a]	-	0.218	1.00	2.76
	Day 15[a]	-	0.297	1.51	3.27
Noteworthy findings					
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0
Body weight		-	-	-	-
Clinical observations		-	-	-	-
Hematology		-	-	-	-
Clinical chemistry		-	-	-	-

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験 (CD2007/01024/00, cont.)

Report title: 2-Dose Subcutaneous and Intravenous Toxicity Study in Female Cynomolgus Monkeys Followed by a 33-Week Off-Dose Period Study no.: CD2007/01024/00

Dose (mg/kg)	0 SC (Control – Group 1)	20 SC (Group 2)	100 SC (Group 3)	100 IV (Group 4)
Number of animals Main	F: 2	F: 3	F: 3	F: 3
Recovery	F: 2	F: 3	F: 3	F: 3
Flow cytometry analysis: ($x10^9$/L)				
CD20+ (CD3- / CD20+)				
Day -6	0.53	0.54	0.71	0.53
Day 1	0.44	0.67	0.84	0.61
Day 15	0.40	0.00	0.00	0.00
Day 20	0.44	0.00	0.00	0.00
Day 47	0.48	0.05	0.00	0.00
Day 76	0.59	0.12	0.13	0.00
Day 104	0.60	0.28	0.15	0.00
Day 128	0.50	0.29	0.16	0.00
Day 163	0.72	0.37	0.14	0.00
Day 195	0.77	0.41	0.28	0.03
Day 222	0.59	0.36	0.43	0.17
Day 250	0.66	0.38	0.43	0.27
CD40+ (CD3- / CD40+)				
Day -6	0.54	0.53	0.71	0.53
Day 1	0.45	0.67	0.84	0.61
Day 15	0.40	0.02	0.01	0.01
Day 20	0.44	0.03	0.01	0.01
Day 47	0.48	0.06	0.02	0.01
Day 76	0.59	0.13	0.16	0.02
Day 104	0.59	0.28	0.17	0.02

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験 (CD2007/01024/00, cont.)

Report title: 2-Dose Subcutaneous and Intravenous Toxicity Study in Female Cynomolgus Monkeys Followed by a 33-Week Off-Dose Period　Study no.: CD2007/01024/00

Dose (mg/kg)	0 SC (Control – Group 1)	20 SC (Group 2)	100 SC (Group 3)	100 IV (Group 4)
Number of animals Main	F: 2	F: 3	F: 3	F: 3
Recovery	F: 2	F: 3	F: 3	F: 3
Flow cytometry analysis: ($x10^9$/L) (cont.)				
CD40+ (CD3- / CD40+)				
Day 128	0.50	0.30	0.18	0.02
Day 163	0.72	0.37	0.14	0.02
Day 195	0.77	0.42	0.27	0.04
Day 222	0.60	0.36	0.43	0.18
Day 250	0.65	0.39	0.42	0.27
Anti-drug antibodies	0	3	1	0
Organ weights	-	-	-	-
Gross pathology	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-

- = no noteworthy findings; F = female; IV = intravenous; SC = subcutaneous
a = mean AUC0-t was calculated from time 0 to the last sampling time 336 hours after dosing on Day 1 (n = 6)
b = mean AUC0-t was calculated from time 0 up to the sampling time 312 hours after dosing on Day 15 (n = 3)
c = mean AUC0-t was calculated from time 0 on Day 15 up to the last quantifiable time-point during the off-dose period (n = 3)

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

記載事項なし

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

記載事項なし

2.6.7.10 がん原性試験

オファツムマブのがん原性試験は実施されていない。証拠の重み付けによる方法を用いて，オファツムマブのがん原性の潜在的リスクを評価した結果，本薬の発がん性リスクは低いと考えられた（Location in CTD: 4.2.3.4.3-1） [Carcinogenicity risk assessment]。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験

記載事項なし

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 (1670402)

Report 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]

Species/strain: Monkeys / Cynomolgus

Duration of dosing: 13 weeks (weekly for the first 5 administrations and then biweekly for 8 weeks)

Location in CTD: 4.2.3.5.1-1

Initial age: 3.5 to 7 years

Day of C-section: Not applicable

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Method of administration: Intravenous infusion (30 minutes)

Vehicle/formulation: 50 mM sodium acetate trihydrate / 0.05 mM EDTA / 1% L-arginine free base / [redacted] mM sodium chloride / 0.02% Polysorbate 80, pH 5.5

Special features: Assessment of respiratory effect, CNS effect, anti-drug antibodies, immunophenotyping, cytokines and immunohistochemistry

No observed adverse effect level: males: 100 mg/kg weekly / 20 mg/kg biweekly females: 100 mg/kg weekly / 20 mg/kg biweekly

Dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)		10 weekly / 3 biweekly (Group 2)		100 weekly / 20 biweekly (Group 3)	
Number of animals	Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
	Recovery	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Toxicokinetics[a]:							
AUC0-168h (µg·h/mL)	Day 1	-	-	22600 (10 mg/kg)	22300 (10 mg/kg)	247000 (100 mg/kg)	222000 (100 mg/kg)
	Day 85	-	-	11300 (3 mg/kg)	13900 (3 mg/kg)	162000 (20 mg/kg)	124000 (20 mg/kg)
AUC0-t (µg·h/mL)	Day 85	-	-	11300 (3 mg/kg)	26500 (3 mg/kg)	312000 (20 mg/kg)	251000 (20 mg/kg)
Cmax (µg/mL)	Day 1	-	-	275 (10 mg/kg)	248 (10 mg/kg)	2760 (100 mg/kg)	2530 (100 mg/kg)
	Day 85	-	-	113 (3 mg/kg)	136 (3 mg/kg)	1340 (20 mg/kg)	1090 (20 mg/kg)
Noteworthy findings							
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0
Body weight		-	-	-	-	-	-
Clinical observations		-	-	-	-	-	-
Respiratory rate		-	-	-	-	-	-

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 (1670402, cont.)

Report 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

Dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)		10 weekly / 3 biweekly (Group 2)		100 weekly / 20 biweekly (Group 3)	
Number of animals Main		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Recovery		M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Physical and neurological examination		-	-	-	-	-	-
Neurobehavioral observation		-	-	-	-	-	-
Menstrual cycle		NA	-	NA	-	NA	-
Semen evaluation		-	NA	-	NA	-	NA
Anti-drug antibodies		-	-	4	1	-	-
Hematology and Coagulation		-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry		-	-	-	-	-	-
Urinalysis		-	-	-	-	-	-
Immunophenotyping[b]	Pre. day 8/65	34.09	23.87	23.80	23.17	25.86	30.09
(CD20+ B cells,% cells)	Pre. day 16/71	30.16	21.40	21.22	21.87	23.59	30.34
	Dos. day 85	33.25	25.40	6.36**	4.19**	0.01***	0.00***
	Rec. day 50/52	43.94	28.28	17.44	0.09	0.00	0.00
Cytokines		-	-	-	-	-	-
Organ weights		-	-	-	-	-	-
Gross pathology		-	-	-	-	-	-
Histopathology							
Number evaluated:		4	4	4	4	4	4
Reproductive organs		-	-	-	-	-	-
Spleen							
Absence of germinal center		0	1	0	0	0	0
Reduction of germinal centers – moderate to severe		0	0	3	3	4	3
Decreased cellularity of lymphoid center differentiation – slight to marked		0	0	1	0	4	2

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 (1670402, cont.)

Report 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

Dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		10 weekly / 3 biweekly (Group 2)		100 weekly / 20 biweekly (Group 3)	
Number of animals Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Recovery	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Mandibular/Mesenteric lymph nodes						
Reduction of germinal centers – slight to severe	0	0	4/2	2/2	4/4	3/3
Immunohistochemistry						
Number evaluated:	4	4	4	4	4	4
Depletion of CD20+ve cells						
Mandibular / Mesenteric Lymph Nodes within the follicles, germinal centers and sinuses	-	-	+	+	++	++
Gut-Associated Lymphoid Tissue within follicles, germinal centers, dome region and lamina propria	-	-	+	+	++	++
Spleen within follicles, germinal centers, periarteriolar lymphoid sheaths and red pulp sinuses	-	-	+	+	++	++
Thymus within the cortical and medullary region	-	-	+	+	++	++
Depletion of CD3+ve cells						
Mandibular / Mesenteric Lymph Nodes within germinal centers	-	-	+	+	++	++
Gut-Associated Lymphoid Tissue within germinal centers	-	-	+	+	++	++
Spleen within germinal centers	-	-	+	+	++	++

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 (1670402, cont.)

Report 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

Dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		10 weekly / 3 biweekly (Group 2)		100 weekly / 20 biweekly (Group 3)	
Number of animals Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Recovery	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Postdose evaluation:						
Immunohistochemistry						
Number evaluated:	2	2	2	2	2	2
Depletion of CD20+ve cells						
Mandibular / Mesenteric Lymph Nodes within the follicles, germinal centers and sinuses	-	-	Evidence of recovery	Evidence of recovery	++	++
Gut-Associated Lymphoid Tissue within follicles, germinal centers, dome region and lamina propria	-	-	Evidence of recovery	Evidence of recovery	++	++
Spleen within follicles, germinal centers, periarteriolar lymphoid sheaths and red pulp sinuses	-	-	Evidence of recovery	Evidence of recovery	++	++
Thymus within the cortical and medullary region	-	-	Evidence of recovery	Evidence of recovery	++	++
Depletion of CD3+ve cells						
Mandibular / Mesenteric Lymph Nodes within germinal centers	-	-	Full recovery	Less frequent	++	++
Gut-Associated Lymphoid Tissue within germinal centers	-	-	Evidence of recovery	Evidence of recovery	++	++
Spleen within germinal centers	-	-	Evidence of recovery	Evidence of recovery	++	++

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 (1670402, cont.)

Report 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

Dose (mg/kg)	0 (Control – Group 1)		10 weekly / 3 biweekly (Group 2)		100 weekly / 20 biweekly (Group 3)	
Number of animals Main	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Recovery	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Histopathology						
Number evaluated:	2	2	2	2	2	2
Spleen						
Reduction of germinal centers – moderate to severe	0	0	0	2	2	2
Decreased cellularity of lymphoid center differentiation – slight to moderate	0	0	0	2	2	2
Mandibular / Mesenteric lymph nodes						
Absence or reduction of germinal centers – slight to marked	0	0	0/1 (slight)	1/2 (slight)	2/2	1/2

- = no noteworthy findings; C-section = caesarian section; F = female; M = male; Pre. Day 8/65 = predose day 8 (males)/65 (females); Dos. Day = dosing day; Rec. day 50/52= recovery day 50 (males)/52 (females); + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked

a = AUC and Cmax values based on mean of main and recovery animals.

b = For all groups, group means are shown. Statistical analysis was performed using SAS release 9.2 with ANOVA and Dunnett's tests and as needed, Rank-transformed data. Statistical significance based on actual data; * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$.

2.6.7.13 生殖発生毒性試験

記載事項なし

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1670033)

Report title: Enhanced study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys Study no. [1670033]

Species/strain: Monkeys / Cynomolgus

Duration of dosing: GD20 to the end of gestation (weekly for the first 5 administrations and then biweekly)

Location in CTD: 4.2.3.5.3-1

Initial age: 5 to 6 years

Method of administration: intravenous infusion

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]

Vehicle/formulation: 50 mM sodium acetate trihydrate / 0.05 mM EDTA / 1% L-arginine free base / [redacted] mM sodium chloride / 0.02% Polysorbate 80, pH 5.5

Special features: Assessment of anti-drug antibodies, lymphocyte subset counts in blood, humoral immune function in infants

No observed adverse effect level:	F_0 females:	F_1 males:	F_1 females:
	100/20 mg/kg	100/20 mg/kg for pre/postnatal development 10/3 mg/kg for pharmacological effects	100/20 mg/kg for pre/postnatal development 10/3 mg/kg for pharmacological effects

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)	10 weekly / 3 biweekly (Group 2)	100 weekly / 20 biweekly (Group 3)
F_0 females	Number evaluated	14	14	14
Toxicokinetics				
AUC0-168h (µg·h/mL)	GD20	-	23800 (10 mg/kg)	250000 (100 mg/kg)
	GD146	-	10500 (3 mg/kg)	77900 (20 mg/kg)
AUC0-336h (µg·h/mL)	GD146	-	16900 (3 mg/kg)	111000 (20 mg/kg)
Cmax (µg/mL)	GD20	-	225 (10 mg/kg)	2400 (100 mg/kg)
	GD146	-	90.1 (3 mg/kg)	733 (20 mg/kg)
Anti-drug antibodies		2	9	5
Gestation phase				
No. pregnant		14	14	14
No. died or sacrificed moribund		-	-	-
Vaginal Bleeding during Pregnancy		-	-	-

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1670033, cont.)

Report title: Enhanced study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys Study no. 1670033

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)	10 weekly / 3 biweekly (Group 2)	100 weekly / 20 biweekly (Group 3)
F_0 females	Number evaluated	14	14	14
Prenatal loss (number)		2	4	1
Stillbirths[a]		0	1	0
Euthanized/found dead on PND0		1	0	1
Number of Early Delivery		2	0	3
Sex ratio at birth		6M / 6F	6M / 4F	6M / 7F
Number infants born alive (PND0)		11	9	12
Mean Gestation Duration (days)		159	160	154
Clinical Observations		-	-	-
Body Weight		-	-	-
Hematology, Coagulation, Clinical Chemistry		-	-	-
Immunophenotyping[b] (CD20+,% cells)	GD20	33.36	25.50	24.48*
	GD48	24.76	0.57***	0.00***
	GD118	19.38	3.16***	0.00***
	GD146	23.47	4.13***	0.01***
Lactation phase				
No. Died or Sacrificed Moribund		-	-	1 (glomerulonephropathy secondary to immunogenic response)
Clinical Observations		-	-	-
Body Weight		-	-	-
Hematology, Coagulation, Clinical Chemistry		-	-	-
Immunophenotyping[b] (CD20+,% cells)	LD28	23.15	4.33***	0.01***
	Number evaluated	14	14	14
	LD91	23.54	16.60	0.57***
	LD175	27.47	27.68	20.52

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1670033, cont.)

Report title: Enhanced study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys Study no. 1670033

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)	10 weekly / 3 biweekly (Group 2)	100 weekly / 20 biweekly (Group 3)
F_0 females	Number evaluated	14	14	14
Organ Weights		-	-	-
Macroscopic findings		-	-	-
Infants	Number evaluated	10	9	7
Toxicokinetics				
Concentration[c] (ng/mL)	PND28	< LLOQ	[< LLOQ-3890]	[14800-124000]
	PND63	< LLOQ	[< LLOQ-3740]	[456-45400]
	PND91	< LLOQ	< LLOQ	[< LLOQ-10400]
	PND119	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
	PND180 ± 1	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
Anti-drug antibodies		1	7	0
Number of infants born alive (PND0)		11	9	12
Number died or sacrificed moribund during maturation (PND1 to 181)		1	-	5
Number of infants alive on PND181		10	9	7
Clinical observations		-	-	-
Body weight		-	-	-
External examination		-	-	-
Morphologic examinations		-	-	-
Neurobehavioral assessment		-	-	-
Grip strength		-	-	-
Skeletal development		-	-	-
Bone mineral density / content		-/-	-/-	-/-
Hematology, coagulation, clinical chemistry		-	-	-
	Number evaluated	10	9	7
IgG values[b] (g/L, M/F)	PND70	2.67 / 3.09	4.07 / 2.71	BTL / 1.10

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1670033, cont.)

Report title: Enhanced study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys Study no. 1670033

Daily dose (mg/kg)			0 (Control – Group 1)	10 weekly / 3 biweekly (Group 2)	100 weekly / 20 biweekly (Group 3)
F_0 females		Number evaluated	14	14	14
Immunophenotyping[b] (CD20+,% cells, M/F)		PND175	5.84 / 5.10	5.32 / 5.64	4.02 / 1.85*
		PND28	37.10 / 31.61	15.48 / 15.07	0.00** / 0.00***
		PND63	38.56 / 31.94	35.59 / 36.48	0.44 / 0.00**
		PND91	40.75 / 29.65	38.88 / 35.33	18.09 / 0.04**
		PND119	37.48 / 30.23	37.63 / 36.74	31.43 / 10.32**
		PND180	35.10 / 26.45	33.67 / 28.85	38.96 / 22.63
T-cell dependent antibody response[b]					
After first immunization (PND133, M/F)		IgG	3307 / 2424	1953 / 1591	1514 / 149***
		IgM	866 / 626	773 / 727	114 / 100**
After second immunization (PND175, M/F)		IgG	32955 / 12167	20989 / 32119	39803 / 5135
		IgM	295 / 165	257 / 282	142 / 136
Terminal euthanasia (PND181 ± 1)					
Organ weight			-	-	-
Macroscopic findings			-	-	-
Microscopic findings			-	-	-
Decedent infants (attributed to infection)			-	-	3[d]
Clinical chemistry			NA	NA	1 (↑ ALT, AST, GLDH, ALP, TBil)
Main microscopic findings			NA	NA	
Adrenals (medulla)	Bilateral necrosis (moderate), inflammatory cell infiltration, hemorrhage		NA	NA	1
Liver	Hepatocellular degeneration (moderate, diffuse), necrosis, multifocal regeneration, increased cellularity in portal tracts, extramedullary hematopoiesis		NA	NA	1

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (1670033, cont.)

Report title: Enhanced study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys Study no. 1670033

Daily dose (mg/kg)		0 (Control – Group 1)	10 weekly / 3 biweekly (Group 2)	100 weekly / 20 biweekly (Group 3)
F_0 females	Number evaluated	14	14	14
Lungs	Alveolar inflammation (moderate, locally extensive)	NA	NA	1

- = no noteworthy findings; ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BTL = below test limit; F = female; GD = gestation day; GLDH = glutamate dehydrogenase; IgG / M = immunoglobulin G / M; LD = lactation day; < LLOQ = below lower limit of quantification; M = male; PND = postnatal day; TBil = total bilirubin.

[a] Stillbirth is defined as an infant born with a lung not inflated with air.

[b] For all groups, group means are shown. Statistical analysis was performed using SAS release 9.2 with ANOVA and Dunnett's tests and as needed, Rank-transformed data. Statistical significance based on actual data; * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$.

[c] For infants, the range of plasmatic ofatumumab concentrations (lowest and highest individual values) is indicated.

[d] The early death of 3 infants from female monkeys treated at 100/20 mg/kg during gestation was likely a consequence of immunomodulation resulting in potential infections as evidenced by histologic findings: one of these infants had necrosis, inflammatory cell infiltration and hemorrhage in the adrenal glands; one infant had hepatocellular degeneration/necrosis and increased cellularity in the portal tracts of the liver (along with correlating clinical pathology changes and CD20+ B cell depletion); and the last one had locally extensive moderate alveolar inflammation in the lung.

2.6.7.15 幼若動物を用いた試験

記載事項なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

記載事項なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

記載事項なし