ユプリズナ点滴静注 100 mg
製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.4　薬物動態試験の概要文

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.4　薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1　まとめ 4
2.6.4.2　分析法 6
2.6.4.2.1　マウス血清中 Inebilizumab 測定のための分析法バリデーション 6
2.6.4.2.2　マウス血清中抗 Inebilizumab 抗体検出のための分析法バリデーション 6
2.6.4.3　吸収 7
2.6.4.3.1　ヒト CD19 トランスジェニックマウスに 1 ケ月間反復静脈内投与したときのトキシコキネティックス（試験[redacted]-2083） 7
2.6.4.3.2　ヒト CD19 トランスジェニックマウスに 3 ケ月間反復静脈内投与したときのトキシコキネティックス（試験[redacted]-2084） 10
2.6.4.3.3　ヒト CD19 トランスジェニックマウスに 6 ケ月間反復静脈内投与したときのトキシコキネティックス（試験[redacted]-2153） 13
2.6.4.3.4　ヒト CD19 トランスジェニックマウスに 3 ヶ月間反復皮下投与したときのトキシコキネティクス（試験[redacted]-2237） 15
2.6.4.4　分布 18
2.6.4.4.1　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験時におけるトキシコキネティクス（試験[redacted]00141） 18
2.6.4.4.2　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた出産前及び出産後の発生並びに母体機能に関する試験時のトキシコキネティクス（試験[redacted]-62509） 20
2.6.4.5　代謝 22
2.6.4.6　排泄 22
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 22
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 22
2.6.4.9　考察及び結論 22
2.6.4.10　参考文献 22

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AR	accumulation ratio	蓄積比
AUC	area under the concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}7d}$	area under the concentration-time curve from Time 0 to 7 days postdose	0 時間から投与後 7 日までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity	投与から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
C_{2h}	observed concentration 2 hours after dose	投与 2 時間後の血清中濃度
CL	total clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血清中濃度
C_{min}	minimum observed concentration	最低血清中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
IV	Intravenous	静脈内
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
huCD19 Tg	human CD19 transgenic	ヒト CD19 トランスジェニック
LD	lactation day	授乳日数
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MSD	meso scale discovery	メソスケールディスカバリー
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QC	quality control	品質管理
SC	Subcutaneous	皮下
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	time to maximum concentration	最高血清中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態分布容積

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

Inebilizumab はヒト CD19 を特異的に認識し，げっ歯類又はヒト以外の霊長類の CD19 に対してほとんど交差反応性を示さない．そのため，Inebilizumab の薬物動態の評価に適切な動物種としてヒト CD19 トランスジェニック（huCD19 Tg）マウスを選択し，毒性試験の一環として Inebilizumab のトキシコキネティクス（TK）を評価した［表 2.6.4.1－1］.

表 2.6.4.1－1　Inebilizumab の非臨床薬物動態及び TK 試験の一覧表

Study Number	Study Type	Species	Title
[redacted]-2083	Repeat dose (once weekly for 5 weeks); GLP	Human CD19 transgenic mouse	A 1-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)
[redacted]-2084	Repeat dose (once weekly for 13 weeks); GLP	Human CD19 transgenic mouse	A 3-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice
[redacted]-2153	Repeat dose (once weekly for 26 weeks); GLP	Human CD19 transgenic mouse	A 6-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)
[redacted]-2237	Repeat dose (once weekly for 13 weeks); GLP	Human CD19 transgenic mouse	A 3-Month Subcutaneous Repeat-Dose Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)
[redacted]00141	Repeat dose (male: once weekly for 9 weeks; female: once weekly for 5 weeks)	Human CD19 transgenic mouse	Combined Intravenous Male and Female Fertility and Embryofetal Developmental Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice
[redacted]-62509	Repeat dose (females- on gestation and lactation days)	Human CD19 transgenic mouse	An Intravenous Study of the Effects of MEDI-551 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Mice

GLP = good laboratory practice; huCD19 = human cluster of differentiation antigen 19;
MEDI-551 = inebilizumab.

薬物動態及び TK 試験の結果の概要は以下のとおりである.

- 試験 [redacted]-2083 では，huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を初回静脈内（IV）投与した後，0.675～36.6 mg/kg の用量範囲において，用量比例的な増加を上回る $AUC_{0\text{-}7d}$ の増加が認められた．Inebilizumab の最終投与（週 1 回 5 週間反復）後，中間（3.71 mg/kg）及び高（36.6 mg/kg）用量群において終末相の濃度推移の傾きはおおむね同じであり，同程度の全身クリアランス（CL）及び半減期（$t_{1/2}$）が認められた．中間及び高用量群におけ

る CL は，抗原シンク現象が起こらないヒト IgG1 を投与した後のヒト IgG1 の典型的な CL とほとんど同じであった．この結果は，中間及び高用量群において認められた CD19 陽性 B リンパ球の激減と一致している．投与期間中の中間及び高用量群において，雌雄間の明らかな曝露の差は認められなかった．一方，回復期間中において雌マウスの血清中 Inebilizumab 濃度の低下は雄マウスより速かった．

- 試験[redacted]-2084 では，huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を初回 IV 投与した後，用量比例的な増加を上回る全身曝露の増加が認められた．この結果は，抗原シンクに起因するものと思われる．一方，週 1 回 3 ヶ月間反復 IV 投与したときの定常状態（Day 71）においては，Inebilizumab の非線形曝露の程度は初回時よりも小さかった．この結果は，B 細胞の消失に伴う抗原シンク効果の減弱によるものと思われる．
- 試験[redacted]-2153（週 1 回 6 ヶ月間反復 IV 投与）では，Inebilizumab を初回及び 26 回（最終）IV 投与した後，雌雄 huCD19 Tg マウスにおいて 2 用量群（3 及び 30 mg/kg）の間で用量比例的な曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$）を示した．雌マウスは，雄マウスよりも $t_{1/2}$ が短く，CL が高かった．定常状態には，13 回反復投与した時点までに達した．
- 試験[redacted]-2237 では，Inebilizumab を初回皮下（SC）投与した後，3 及び 30 mg/kg の用量群の間でほぼ用量比例的な曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$）を示した．Inebilizumab を 13 回（最終）SC 投与した後，見かけの全身クリアランス（CL/F）と $t_{1/2}$ は両群間（3 及び 30 mg/kg）でおおむね同じであり，それぞれ $t_{1/2}$ は 18.2 及び 20.6 日，CL/F は 3.49 及び 4.63 mL/日/kg であった．Inebilizumab を 30 mg/kg の用量で反復 IV 投与した後の $t_{1/2}$ は，SC 投与時とおおむね同じで 20.9 日であった．CL は，4.83 mL/日/kg であった．30 mg/kg SC 投与時のバイオアベイラビリティは 104%であった．
- 試験[redacted]00141 では，Inebilizumab を 3 及び 30 mg/kg の用量で，雄 huCD19 Tg マウスに週 1 回 9 週間反復 IV 投与，雌 huCD19 Tg マウスに週 1 回 5 週間反復 IV 投与した．Inebilizumab の初回及び最終 IV 投与後，3～30 mg/kg の用量範囲において，全身曝露はほぼ用量に比例して増加した．母体に対する胎児の Inebilizumab 濃度の比は，3 及び 30 mg/kg の用量でそれぞれ 114%及び 31.1%であった．胎児の血清中 Inebilizumab 濃度が母体の血清中濃度と同程度であったことから，胎児へ Inebilizumab が移行することが明らかとなった．
- 試験[redacted]-62509 では，妊娠 6 日目，9 日目，12 日目，15 日目，18 日目，授乳 1 日目，4 日目，7 日目，10 日目，14 日目，17 日目，20 日目に Inebilizumab を 3 及び 30 mg/kg の用量で IV 投与した．授乳 21 日目時点で母体の Inebilizumab の血清中濃度はほぼ用量に比例した．出生後 21 日目の出生児血清中の Inebilizumab 濃度は，同じ時点の母体血清中濃度と比較してわずかに低かった．雌雄の出生児間の血清中濃度は同程度であった．
- TK 群に割付けた動物において，免疫原性の評価試料の採取は行わなかった．そのため，TK プロファイル及び TK パラメータに対する免疫原性の影響は解析できなかった．

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　マウス血清中 Inebilizumab 測定のための分析法バリデーション

GLP 安全性評価試験で採取したマウス血清試料中の Inebilizumab 濃度を測定するために，メソスケールディスカバリー（MSD）技術を用いた電気化学発光（ECL）サンドイッチ免疫測定法のバリデーションを実施した（Method SOP CT-050090, バリデーション報告書 CTVR-0044）．本測定では，MSD マイクロタイタープレート上にコーティングした[redacted]（[redacted]）によって Inebilizumab を捕捉する．洗浄後，ビオチン標識ロバ抗ヒト IgG Fcγ 特異抗体，続いてルテニウム標識ストレプトアビジンを添加して，結合した Inebilizumab を検出する．非結合物質を洗浄して除去し，測定用緩衝液を添加し，MSD Sector™ Imager でプレートを測定する．この装置は，MSD マイクロタイタープレートに埋め込まれた炭素電極を通して電流を流し，トリプロピルアミンを含む測定用緩衝液の存在下でルテニウムを発光させる．測定装置によって検出される信号強度は，試料中に存在する Inebilizumab の量に比例する．huCD19 Tg マウスの背景マウス株である C57BL/6 マウスからプールした血清に希釈した Inebilizumab 標準液を添加して，検量線用標準試料及び QC 試料を調製する．QC 及びマウス血清試料中の Inebilizumab 濃度は検量線から算出する．この測定系の定量下限（LLOQ）は 0.020 µg/mL，定量上限は 2.00 µg/mL である．主たるバリデーション試験は，2 名の測定担当者が実施した．本解析方法は，真度（理論値の±20%，LLOQ は±25%），日内再現性及び日間再現性（≦20%CV，LLOQ は≦25%），頑健性，選択性（C57BL/6 マウス血清及び huCD19 Tg マウス血清の両方），特異性及び希釈直線性の合格基準を満たした．-80±10℃で保存した場合のマウス血清中の Inebilizumab の長期安定性は 376 日まで確かめられた．

2.6.4.2.2　マウス血清中抗 Inebilizumab 抗体検出のための分析法バリデーション

MSD 技術を用いた ECL ブリッジングイムノアッセイ法を開発し，マウス血清中の Inebilizumab に対する抗薬物抗体（ADA）の検出と抗体価測定についてのバリデーションを実施した（Method SOP CT-050091，バリデーション報告書 CTVR-0045）．本測定法では，血清試料をビオチン標識 Inebilizumab 及びルテニウム標識 Inebilizumab と一晩インキュベートすることにより，血清試料中の ADA と両標識体との複合体を形成させる．このブリッジング複合体が，炭素電極を埋め込んだストレプトアビジンでコーティングした MSD プレートにより捕捉される．非結合物質は洗浄して洗い流す．電極を通して電流を流すと，トリプロピルアミンを含む測定緩衝液の存在下で Inebilizumab に結合しているルテニウムが発光する．ビオチン標識 Inebilizumab 及びルテニウム標識 Inebilizumab の両者に結合した ADA を含む試料のみが ECL 信号を発する．MSD Sector™ Imager によって検出される信号強度は，試料中に存在する抗 Inebilizumab 抗体量に比例する．

CD-1 マウスプール血清を陰性対照とし，ヤギ抗 Inebilizumab イディオタイプ抗体を検出可能な 3 濃度（20.0～1000 ng/mL）で添加したマウスプール血清を陽性対照として用いた．ADA

の有無を決定する各プレートの ECL のカットポイント値は，10～12 ウェルの陰性対照の平均値にカットポイント係数（3.3）を乗じて算出した．このカットポイント係数（3.3）は，バリデーション時においてヒト CD19 Tg マウス由来の血清試料 20 個体から得られた偽陽性反応率 5%に基づき，算出した．本バリデーション試験は，2 名の測定担当者が実施した．本解析方法は，陽性と陰性の分類及び抗体価の真度と精度，日内再現性，日間再現性，頑健性，選択性，特異性及びマトリックス中安定性の合格基準を満たした．カットポイントでの測定感度は約 10 ng/mL と推定された．Inebilizumab 25 µg/mL の存在下において，0.5 µg/mL の ADA が検出可能であった．Inebilizumab 50 µg/mL の存在下では，1.0 µg/mL 以上の ADA が再現性よく検出された．

2.6.4.3　吸収

以下の項に示すように，huCD19 Tg マウスに単回及び反復 IV 又は SC 投与したときの，Inebilizumab の吸収及び曝露を評価した．

2.6.4.3.1　ヒト CD19 トランスジェニックマウスに 1 ケ月間反復静脈内投与したときのトキシコキネティックス（試験[redacted]-2083）

本試験では，雌雄 huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を 0.675，3.71 及び 36.6 mg/kg の用量で週 1 回 5 週間反復 IV 投与した．群 1～4 より ADA 評価用試料を採取し，TK 評価用として群 5～7 を設けた．試験[redacted]-2083 における群構成及び用量を［表 2.6.4.3－1］に示す．

表 2.6.4.3－1　huCD19 Tg マウスの 1 ケ月間反復 IV 投与試験（試験[redacted]-2083）における TK 及び免疫原性の群構成

Group	Route	Analysis	Dose Levels (mg/kg)	Number of Animals	Number of Animals
				Male	Female
1	IV	ADA	0	7	7
2	IV	ADA	0.675	7	7
3	IV	ADA	3.71	7	7
4	IV	ADA	36.6	7	7
5	IV	TK	0.675	18	18
6	IV	TK	3.71	18	18
7	IV	TK	36.6	18	18

ADA = anti-drug antibodies; IV = intravenous; TK = toxicokinetics

平均血清中 Inebilizumab 濃度のノンコンパートメント解析により，TK パラメータを算出した．平均血清中 Inebilizumab 濃度の時間推移を［図 2.6.4.3－1 及び図 2.6.4.3－2］に示す．

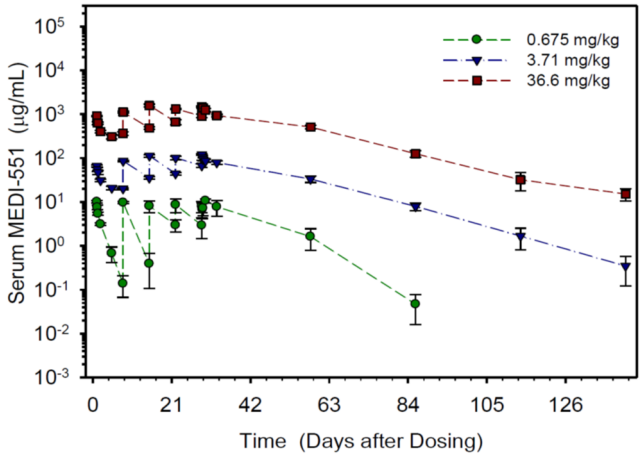


図 2.6.4.3－1　huCD19 Tg マウスに反復 IV 投与したときの血清中 Inebilizumab 濃度推移（試験 [redacted]-2083）

MEDI-551 = inebilizumab
Data are shown as mean ± standard error.

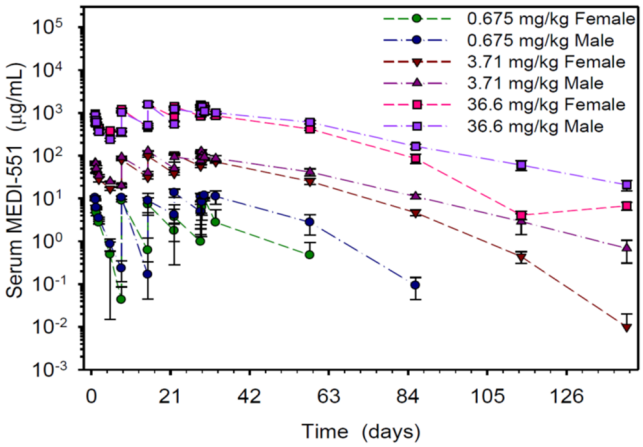


図 2.6.4.3－2　huCD19 Tg マウスに反復 IV 投与したときの血清中 Inebilizumab 濃度推移（性別）（試験 [redacted]-2083）

MEDI-551 = inebilizumab
Data are shown as mean ± standard error.

採血時点ごとに採血個体が異なる複合採血デザインのため，個体別の TK パラメータは算出できなかった．マウスに Inebilizumab を IV 投与したときの，ノンコンパートメント解析により算出した Day 1（初回）及び Day 29（最終）の TK パラメータを［表 2.6.4.3－2］に示す．

表 2.6.4.3－2　huCD19 Tg マウスに反復 IV 投与したときの TK パラメータ（試験 [redacted]-2083）

Group Dose (mg/kg)		5 (0.675 mg/kg)	6 (3.71 mg/kg)	7 (36.6 mg/kg)
1st Dose	C_{max} (μg/mL)	10.1	66.3	907
	$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg·d/mL)	12.4	185	2670
	AUC_{inf} (μg·d/mL)	12.7	341	7370
	$t_{1/2}$ (d)	1.23	6.09	10.4
5th Dose	C_{max} (μg/mL)	10.7	123	1490
	$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg·d/mL)	54.0	568	7330
	V_{ss} (mL/kg)	147	141	120
	CL (mL/d/kg)	14.7	6.60	5.00
	$t_{1/2}$ (d)	7.78	12.0	14.7
Accumulation ratio $AUC_{0\text{-}7d,\ 5th\ dose}$ / $AUC_{0\text{-}7d,\ 1st\ dose}$		4.36	3.07	2.75

$AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 7 days postdose; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity; CL= total clearance after intravenous administration; C_{max} = maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.
All parameters are shown in 3 significant figures.

Inebilizumab を 0.675～36.6 mg/kg の用量範囲で初回 IV 投与したとき，平均 C_{max} はほぼ用量に比例して増加した．一方，$AUC_{0\text{-}7d}$ は用量比例的な増加を上回る増加が認められた．用量が 0.675 mg/kg から 3.71 及び 36.6 mg/kg に増加すると，$t_{1/2}$ は 1.23 日からそれぞれ 6.09 及び 10.4 日に延長した．Inebilizumab により B 細胞が激減するまでには到っていない初回投与後では，Inebilizumab と B 細胞膜上の CD19 との結合に介されるエンドサイトーシスによるクリアランス経路が存在し，非線形性となる理由はこの経路が飽和するためと推察される．

Inebilizumab 最終投与後の蓄積比は 0.675，3.71 及び 36.6 mg/kg 用量群でそれぞれ 4.36，3.07 及び 2.75 であった．3.71 及び 36.6 mg/kg 用量群の CL は同程度の値を示した．3.71 及び 36.6 mg/kg 用量群で終末相の濃度推移の傾きはおよそ同じであり，$t_{1/2}$ は同程度であった．中間及び高用量群における CL は，抗原シンク現象が起こらないヒト IgG1 を投与した後のヒト IgG1 の典型的な CL と同じであった．本結果は，中間及び高用量群において認められた CD19 陽性 B リンパ球の激減と一致している．

投与期間中，中間及び高用量群において，TK の明らかな性差は認められなかった．ただし，低用量群の雌マウスにおいて，最終投与後の AUC が低かった．この違いは，雄マウスよりも

雌マウスにおいて免疫原性の発現率が高いため，又は B 細胞減少幅が少ないために生じると考えられる. 回復期間中, 雌マウスの血清中 Inebilizumab 濃度は雄マウスより速く低下した［図 2.6.4.3－2］.

Inebilizumab に対する ADA の産生を，最終投与後 1 日目，4，8，12 及び 16 週目，及び回復期間終了時（雌マウスは最終投与後 35 週目，雄マウスは最終投与後 36 週目）に採取した血清試料を用いて評価した．その結果，0.675 mg/kg 用量群においてのみ ADA の産生が認められた（13 例中 6 例，雌 4 匹及び雄 2 匹）．試験終了までの抗体価は 1：10～1：20480 であった.

2.6.4.3.2　ヒト CD19 トランスジェニックマウスに 3 ケ月間反復静脈内投与したときのトキシコキネティックス（試験[redacted]-2084）

本試験では，雌雄 huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を 0.5，3 及び 30 mg/kg の用量で週 1 回 13 週間反復 IV 投与した．試験[redacted]-2084 における TK 及び免疫原性の評価のための群構成及び用量を［表 2.6.4.3－3］に示す.

表 2.6.4.3－3　huCD19 Tg マウスの 3 ケ月間反復 IV 投与試験（試験[redacted]-2084）における TK 及び免疫原性の群構成

Group	Route	Analysis	Dose Levels (mg/kg)	Number of Animals [a]	Number of Animals [a]
				Male	Female
Group Designations and Dose Levels for Weeks 1 to 5					
5	IV	ADA/TK	0.5	6	10
6	IV	ADA/TK	3	10	8
7	IV	ADA/TK	30	9	9
Group Designations and Dose Levels for Weeks 6 to 14					
1	IV	ADA/TK	0	23	26
2/5	IV	ADA/TK	0.5	21	19
3/6	IV	ADA/TK	3	22	20
4/7	IV	ADA/TK	30	24	21

ADA = anti-drug antibody; IV = intravenous; TK = toxicokinetics.
a. number of animals in TK group for weeks 1-5; animals in TK and toxicity groups combined for the recovery period; ADA samples collected from toxicity group.

平均血清中 Inebilizumab 濃度のノンコンパートメント解析により，TK パラメータを算出した．平均血清中 Inebilizumab 濃度の時間推移を［図 2.6.4.3－3 及び図 2.6.4.3－4］に示す.

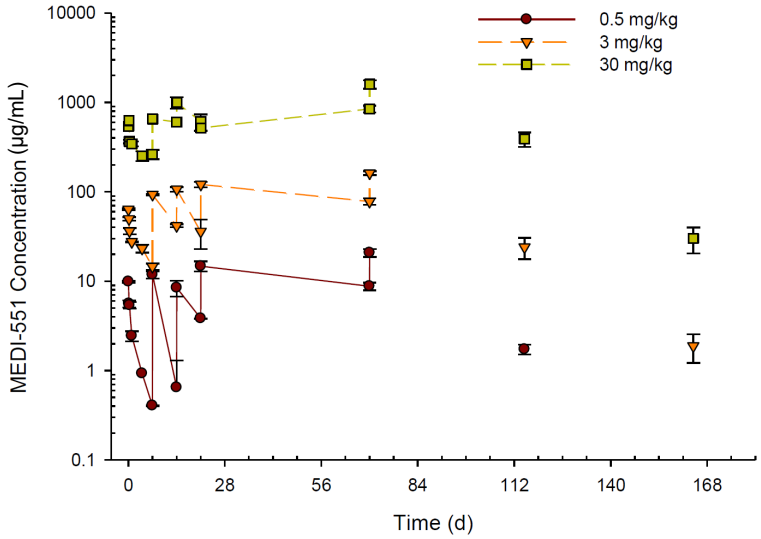


図 2.6.4.3－3　huCD19 Tg マウスに反復 IV 投与したときの血清中 Inebilizumab 濃度推移（試験 [redacted]-2084）

MEDI-551 = inebilizumab
Data are shown as mean ± standard error.

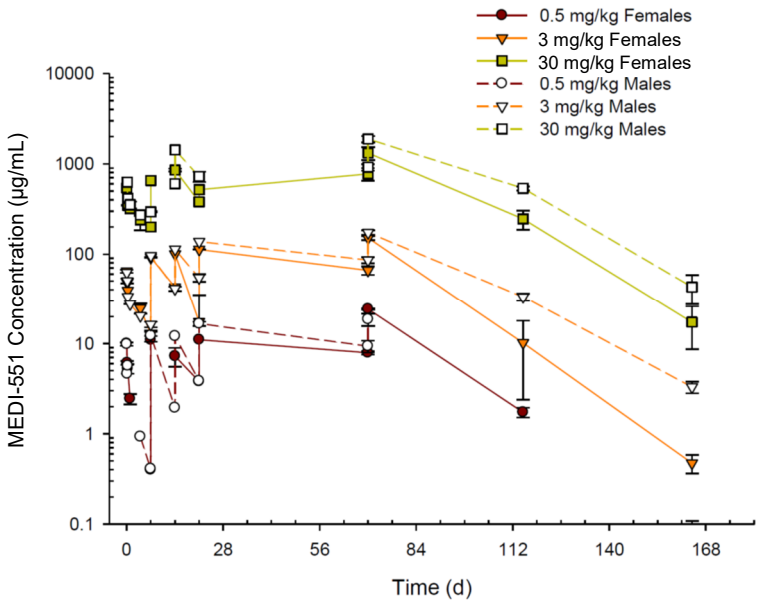


図 2.6.4.3－4　huCD19 Tg マウスに反復 IV 投与したときの血清中 Inebilizumab 濃度推移（性別）（試験 [redacted]-2084）

MEDI-551 = inebilizumab
Data are shown as mean ± standard error.

採血時点ごとに採血個体が異なる複合採血デザインのため，個体別の TK パラメータは算出できなかった．マウスに Inebilizumab を IV 投与したときの，ノンコンパートメント解析により算出した TK パラメータ及び反復投与後の蓄積比を［表 2.6.4.3－4］に示す．

表 2.6.4.3－4　huCD19 Tg マウスに反復 IV 投与したときの TK パラメータ（試験 [redacted]-2084）

	Group Dose (mg/kg)	2/5 (0.5 mg/kg)	3/6 (3 mg/kg)	4/7 (30 mg/kg)
After 1st Dose	C_{max} (μg/mL)	9.89	63.7	626
	C_{min} (μg/mL)	0.405	14.6	262
	$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg·d/mL)	12.0	171	2080
	AUC_{inf} (μg·d/mL)	12.9	270	4290
	$t_{1/2}$ (d)	1.83	4.73	6.75
Before 11th Dose	C_{min} (μg/mL)	8.78	77.8	845
Accumulation Ratio $C_{min,\ before\ 11th\ dose}$ / $C_{min,\ after\ 1st\ dose}$		21.7	5.33	3.23

$AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 7 days postdose; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; C_{min} = minimum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life.
All parameters are shown in 3 significant figures.

Inebilizumab を 0.5～30.0 mg/kg の用量範囲で初回 IV 投与したとき，平均 C_{max} はほぼ用量に比例して増加した．また，0.5～30.0 mg/kg の用量群における AUC の増加は，用量比例的な増加を上回った．すなわち，用量が 0.5 から 3.0 mg/kg に増加すると $AUC_{0\text{-}7d}$ は 14 倍に，用量が 3.0 から 30.0 mg/kg に増加すると 12 倍に増加した．Inebilizumab により B 細胞が激減するまでには到っていない初回投与後では，Inebilizumab と B 細胞膜上の CD19 との結合に介されるエンドサイトーシスによるクリアランス経路が存在し，非線形性となる理由はこの経路が飽和するためと推察される．一方，反復 IV 投与したときの定常状態（Day 71）においては，Inebilizumab の非線形性の程度は初回 IV 投与後に比べると小さかった．この結果は，Inebilizumab を反復 IV 投与したときの定常状態において B 細胞が激減し，抗原シンクの効果が減弱したことと一致している．Day 71（11 回目投与）の投与前トラフ値は，用量 6 倍（0.5 から 3 mg/kg）で 9 倍に増加し，用量 10 倍（3 から 30 mg/kg）で 11 倍に増加した．3 用量群の蓄積比は，3.23～21.7 の範囲であった．

投与期間中，媒体対照群の 17 例中 2 例及び 0.5 mg/kg 用量群の 9 例中 2 例（雌 2 匹）が ADA 陽性であった．抗体価は 1：10～1：1280 であった．回復期間中，媒体対照群の 15 例中 3 例（雄 2 匹，雌 1 匹）が ADA 陽性で，抗体価は 1：10～1：20 であった．Inebilizumab 投与群において，回復期に ADA 産生は認められなかった．

2.6.4.3.3　ヒト CD19 トランスジェニックマウスに 6 ケ月間反復静脈内投与したときのトキシコキネティックス（試験[redacted]-2153）

本試験では，雌雄 huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を 3 及び 30 mg/kg の用量で 6 ヶ月にわたり週 1 回 26 週間反復 IV 投与した．本試験における TK 及び免疫原性の評価のための群構成及び用量を［表 2.6.4.3－5］に示す．Inebilizumab の毒性を評価するため，huCD19 Tg マウス 144 匹を 3 群（群 1，2，3）に割付けた．また，TK 測定のため，huCD19 Tg マウス 72 匹を 2 群に割付けた．免疫原性評価には，群 1，2，3 のマウスを用いた．

表 2.6.4.3－5　huCD19 Tg マウスの 6 ケ月間反復 IV 投与試験（試験[redacted]-2153）の TK 及び免疫原性の群構成

Weekly Doses				Number of Animals									
				Total on Study		Toxicity Study						TK Study	
						Total		Terminal Necropsy		Recovery Necropsy			
Group	Dose (mg/kg)	Volume (mL/kg)	Conc. (mg/mL)	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
1	0	5	0	24	24	24	24	10	10	14	14	0	0
2	3	5	0.6	24	24	24	24	10	10	14	14	0	0
3	30	5	6	24	24	24	24	10	10	14	14	0	0
4	3	5	0.6	18	18	0	0	0	0	0	0	18	18
5	30	5	6	18	18	0	0	0	0	0	0	18	18

Conc. = concentration; F = female; M = male; TK = toxicokinetics

TK 評価用試料は，試験期間中に，所定の採血時点ごとに採血個体が異なる複合採血デザインで採取した．平均血清中 Inebilizumab 濃度のノンコンパートメント解析により，TK パラメータを算出した．

回復期間を含めた雌雄マウスの平均血清中 Inebilizumab 濃度の時間推移を［図 2.6.4.3－5］に示す．

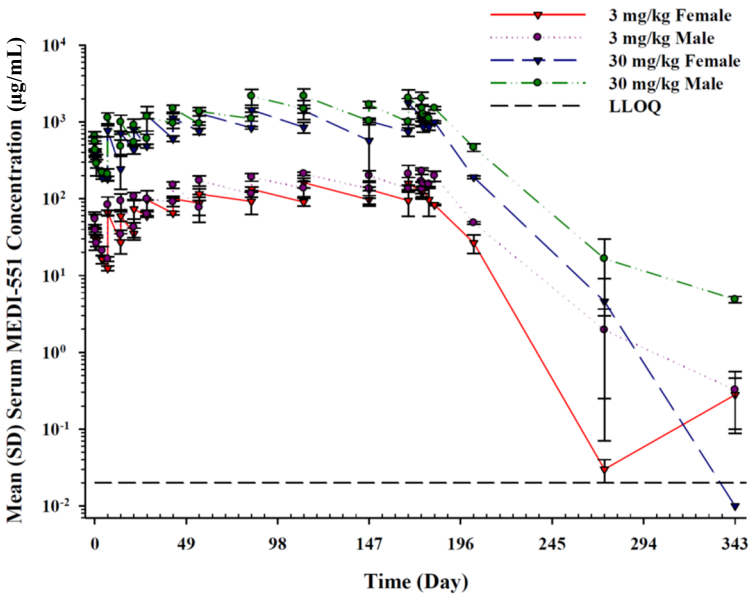


図 2.6.4.3－5　huCD19 Tg マウスに反復 IV 投与したときの血清中 Inebilizumab 濃度推移（試験 [redacted]-2153）

LLOQ = lower limit of quantitation (0.02 µg/mL); MEDI-551 = inebilizumab
Data below the LLOQ are plotted at ½ LLOQ for illustration purposes only.

初回投与後（Day 0）及び 26 回投与後（Day 175）のマウスにおける，ノンコンパートメント解析により算出した TK パラメータを［表 2.6.4.3－6］に示す．各用量群で TK プロファイル及びパラメータに明らかな性差が認められたため，Inebilizumab の TK パラメータは雌雄マウスから得られたデータを用いて別々に計算して表示した．

表 2.6.4.3－6　huCD19 Tg マウスに反復 IV 投与したときの TK パラメータ（試験 [redacted]-2153）

Group	Dose (mg/kg)	Animal gender	Dose No.	T_{max} (d)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·d/mL)	CL (mL/d/kg)	$t_{1/2}$ (d)	AR	$AUC_{0\text{-}7d}$/Dose (d·kg body/L)
4	3	Female	1	0.04	41.0	141	4.04	7.74	5.27	47.0
			26	175.33	138	743				248
		Male	1	0.04	56.7	166	2.59	19.4	6.99	55.3
			26	175.17	229	1160				387
5	30	Female	1	0.04	529	1610	4.73	12.0	3.94	53.7
			26	175.04	1170	6340				211
		Male	1	0.04	654	1820	3.37	21.3	4.90	60.7
			26	175.17	2020	8910				297

AR = accumulation ratio; $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 7 days postdose; CL = total clearance after intravenous administration; C_{max} = maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; TK = toxicokinetics; T_{max} = time to the maximum concentration.

TK parameters were rounded to 3 significant figures after calculations were performed, except for T_{max}.
Accumulation ratios (AR) were determined using $AUC_{0\text{-}7d,\ Dose\ 26}/AUC_{0\text{-}7d,\ Dose\ 1}$
Total clearance was calculated as $Dose/AUC_{0\text{-}7d,\ Dose26}$
Samples without reportable results or with concentrations below LLOQ were excluded from the TK analysis.

雌雄マウスに Inebilizumab を初回及び 26 回（最終）IV 投与したとき，2 用量群（3 及び 30 mg/kg）で曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$）は用量に比例して増加した．半減期は雌の方が短く，雌では 7.74～12.0 日，雄では 19.4～21.3 日の範囲であった．CL は雄より雌が速く，雌では 3 及び 30 mg/kg の用量群でそれぞれ 4.04 及び 4.73 mL/日/kg，雄では 3 及び 30 mg/kg の用量群でそれぞれ 2.59 及び 3.37 mL/日/kg であった．

Inebilizumab を 26 回反復 IV 投与後（Day 175）の蓄積比は 3.94～6.99 であった．9 回（Day 56），13 回（Day 84）及び 17 回（Day 112）の反復投与前の平均トラフ値（図 2.6.4.3－5）から，いずれの投与群も反復投与 13 回（Day 84）までに定常状態に到達し，投与期間中を通して huCD19 Tg マウスにおける Inebilizumab の曝露は維持された．

免疫原性評価試料は毒性評価群 1，2，3 から採取した．群 1（媒体対照）の 14 例中 2 例，群 2（3 mg/kg）の 14 例中 2 例に ADA 産生が認められた．免疫原性評価試料を TK 群から採取しなかったため，TK プロファイル及び TK パラメータに対する ADA の影響は解析しなかった．

2.6.4.3.4　ヒト CD19 トランスジェニックマウスに 3 ヶ月間反復皮下投与したときのトキシコキネティクス（試験[redacted]-2237）

試験[redacted]-2237 では，huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を週 1 回 13 週間反復 SC 投与した．本試験の TK 及び ADA 評価における群構成及び用量を［表 2.6.4.3－7］に示す．ADA 評価試料は，毒性評価群から採取した．

表 2.6.4.3－7　huCD19 Tg マウスの 3 ヶ月間反復 SC 又は IV 投与試験（試験[redacted]-2237）の TK 及び免疫原性の群構成

Weekly Dose [a]					Number of Animals									
					Total on Study		Toxicity Study						TK Study	
							Total		Terminal Necropsy		Recovery Necropsy			
Group	Route	Dose (mg/kg)	Volume (mL/kg)	Conc. (mg/mL)	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
1	SC	0	2	0	24	24	24	24	10	10	14	14	0	0
2	SC	3	2	1.5	24	24	24	24	10	10	14	14	0	0
3	SC	30	2	15	24	24	24	24	10	10	14	14	0	0
4	IV	30	5	6	24	24	24	24	10	10	14	14	0	0
5	SC	3	2	1.5	18	18	0	0	0	0	0	0	18	18
6	SC	30	2	15	18	18	0	0	0	0	0	0	18	18
7	IV	30	5	6	18	18	0	0	0	0	0	0	18	18

Conc. = concentration; F = female; IV = intravenous; M = male; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetics.
a.　Dose represents active ingredient.

週 1 回反復 SC 又は IV 投与したときの全例の平均血清中 Inebilizumab 濃度推移を［図 2.6.4.3－6］に示す.

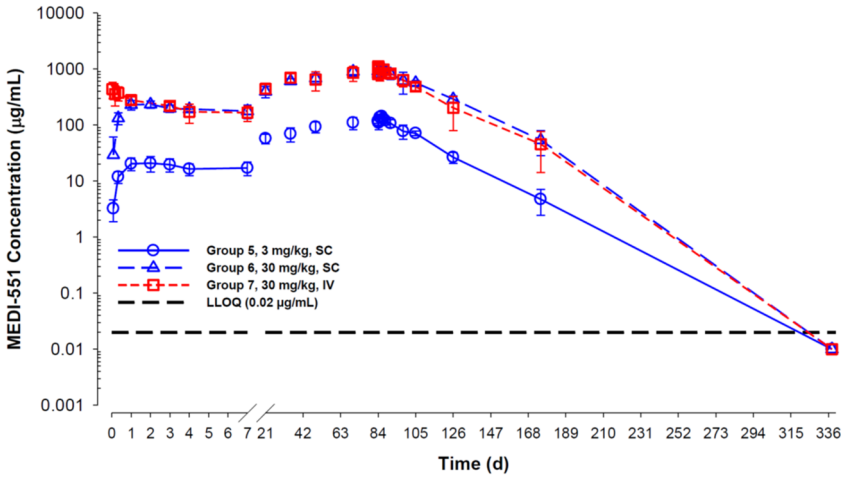


図 2.6.4.3－6　huCD19 Tg マウスに反復 SC 又は IV 投与したときの血清中 Inebilizumab 濃度推移（試験[redacted]-2237）

IV = intravenous; LLOQ = lower limit of quantitation; MEDI-551 = inebilizumab; SC = subcutaneous
Data are shown as mean ± standard deviation; Data below the LLOQ are plotted at ½ LLOQ for illustration purposes only.

同じ用量を投与した雌雄 huCD19 Tg 間において，ほぼ同じ Inebilizumab 濃度推移が認められた．そのため，雌雄データを併合し，ノンコンパートメント解析を行った．ノンコンパートメント解析により算出した Inebilizumab の TK パラメータを［表 2.6.4.3－8］に示す．

表 2.6.4.3－8　huCD19 Tg マウスに反復 SC 又は IV 投与したときの TK パラメータ（試験 [redacted]-2237）

Group	Dose (mg/kg)	Route	Dose No.	T_{max} (d)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·d/mL)	CL or CL/F (mL/d/kg)	$t_{1/2}$ (d)	AR	% Bio-availability
5	3	SC	1	2	20.8	122	3.49	18.2	7.05	NA
			13	2	143	859				
6	30	SC	1	2	234	1340	4.63	20.6	4.84	104
			13	1	1040	6480				
7	30	IV	1	0.0417	437	1550	4.83	20.9	4.01	NA
			13	0.167	1120	6210				

AR = accumulation ratio determined using $AUC_{0\text{-}7d,\ 13th\ dose}/AUC_{0\text{-}7d,\ 1st\ dose}$; $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 7 days post 1st and 13th dose; CL = total clearance after intravenous administration; CL/F = total clearance after subcutaneous administration;
C_{max} = maximum observed concentration; IV = intravenous; NA = calculation not applicable; SC = subcutaneous; T_{max} = time to the maximum concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life.
TK parameters were rounded to 3 significant figures after calculations were performed, except for T_{max}. Total clearance after IV administration (CL) was calculated for the 13th dose as Dose / $AUC_{0\text{-}7d}$.
Bioavailability (F) = $AUC_{0\text{-}7d,\ 13th\ SC\ dose}/AUC_{0\text{-}7d,\ 13th\ IV\ dose}$.

Inebilizumab を初回 SC 投与したとき，3 及び 30 mg/kg 用量群で曝露（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$）はほぼ用量に比例して増加した．Inebilizumab を 13 回（最終）SC 投与したとき，両群間でほぼ同じ CL/F と $t_{1/2}$ が認められ，3 及び 30 mg/kg 用量群の平均 $t_{1/2}$ はそれぞれ 18.2 及び 20.6 日，平均 CL/F は 3.49 及び 4.63 mL/日/kg であった．

Inebilizumab を 30 mg/kg の用量で IV 投与したとき，$t_{1/2}$ は SC 投与時とほぼ同じであり，20.9 日であった．CL は 4.83 mL/日/kg であった．

蓄積比［$AUC_{0\text{-}7d}$（13 回投与）/ $AUC_{0\text{-}7d}$（初回投与）］は 30 mg/kg SC 投与群及び IV 投与群でほぼ同じであり，4.01（30 mg/kg IV）から 4.84（30 mg/kg SC）の範囲であった．蓄積比は 3 mg/kg SC 投与群の方が高く，7.05 であった．

30 mg/kg SC 投与群のバイオアベイラビリティは 104%であった．

本試験の媒体対照 SC 投与群において，雌 2 例及び雄 1 例に ADA が認められた．3 mg/kg SC 投与群の雌 1 例において Inebilizumab に対する ADA を事前に測定したところ，Inebilizumab の

投与前においてのみ Inebilizumab に対する ADA が認められた．30 mg/kg 投与群（SC 又は IV 投与）では Inebilizumab に対する ADA は全ての時点において認められなかった．群 5～7 の免疫原性試験は実施していないため，TK プロファイル及び TK パラメータに対する ADA の影響は検討できなかった．

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験時におけるトキシコキネティクス（試験 [redacted]00141）

本試験において，雄 huCD19 Tg マウスに交配 28 日前から剖検する前日まで Inebilizumab を 3 及び 30 mg/kg の用量で週 1 回 9 週間反復 IV 投与した．また，雌 huCD19 Tg マウスに交配 15 日前から妊娠 15 日目（推定）まで Inebilizumab を週 1 回 5 週間反復 IV 投与した．試験 [redacted]00141 における TK 評価のための群構成及び用量を［表 2.6.4.4－1］に示す．

表 2.6.4.4－1　huCD19 Tg マウスの受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（試験 [redacted]00141）の群構成

Dose Group	Number of Mice (Male/Female)	Injection Rate	Nominal Dose Level (mg/kg)	Dose Volume (mL/kg)	Nominal Dose Solution Concentration (mg/mL)
I	25/25	Bolus	0 (control)	5.0	0
II	25/25	Bolus	3	5.0	0.6
III	25/25	Bolus	30	5.0	6

TK 評価試料は初回及び最終投与時（投与 2 時間後）に採取した．他に雄マウスでは剖検時にも採取し，雌マウスでは妊娠 18 日目（推定）の帝王切開時にも採取した．また，胎児の血液も母体の剖検時に採取した．

平均血清中 Inebilizumab 濃度のノンコンパートメント解析により，TK パラメータを算出した．本試験では免疫原性は評価しなかった．

初回及び最終投与 2 時間後の雌雄別の血清中 Inebilizumab 濃度を［図 2.6.4.4－1］に示す．

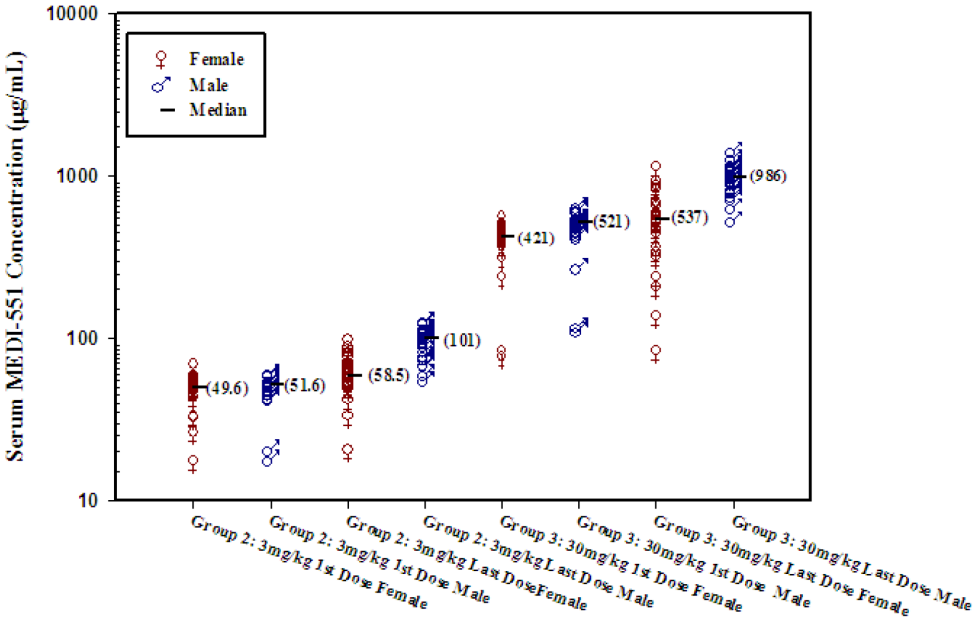


図 2.6.4.4－1　huCD19 Tg マウスに反復 IV 投与したときの初回及び最終投与 2 時間後の血清中 Inebilizumab 濃度（雌雄別の個体値及び中央値）（試験 [redacted]00141）

MEDI-551 = inebilizumab
Female last dose – 5th dose; male last dose – 9th dose.

更に，妊娠 18 日目（推定）における母体及び胎児の平均血清中濃度を［表 2.6.4.4－2］に示す.

表 2.6.4.4－2　huCD19 Tg マウスに反復 IV 投与したときの妊娠 18 日目（推定）における母体及び胎児の平均血清中濃度（試験 [redacted]00141）

Dose (mg/kg)	Maternal Terminal (µg/mL)	Fetal Terminal (µg/mL)	% ratio [a]
0	0 ± 0	0 ± 0	NA
3	10.5 ± 17.3	12.0 ± 3.00	114
30	196 ± 211	60.9 ± 27.9	31.1

NA = calculation not applicable; 3 mg/kg, n = 10; 30 mg/kg, n = 7.
All values were rounded to 3 significant figures after calculations were performed; values are shown as mean ± standard deviation.
a.　% ratio calculated as fetal terminal mean over maternal terminal mean.

Inebilizumab 投与群の初回及び最終投与 2 時間後の平均血清中濃度（C_{2h}）及び蓄積比を雌雄別に［表 2.6.4.4－3］に示す.

表 2.6.4.4－3　huCD19 Tg マウスに反復 IV 投与したときの雌雄別の平均 C_{2h}（試験 [redacted]00141）

Dose (mg/kg)	Sex (N)	$C_{2h,\ 1st\ dose}$ (μg/mL)	$C_{2h,\ last\ dose}$ (μg/mL)	AR [a]
0	Female	0 ± 0	0 ± 0	NA
	Male	0 ± 0	0 ± 0	NA
3	Female (25)	45.3 ± 13.2	58.1 ± 19.7	1.41 ± 0.760
	Male (25)	44.0 ± 18.1	97.1 ± 20.8	5.50 ± 10.4
30	Female (25)	376 ± 128	534 ± 248	1.99 ± 2.09
	Male (25)	484 ± 133	983 ± 205	2.49 ± 1.87

AR = accumulation ratio; C_{2h} = observed concentration 2 hours after dose; NA = calculation not applicable; N = number; SD = standard deviation; Tg = transgenic; TK = toxicokinetics.
TK parameters and AR were rounded to 3 significant figures after calculations were performed.
Parameters are shown as mean ± SD
a. Note: Female last dose - 5th dose; Male last dose - 9th dose; after exclusion of animals 4726, 4735 and 4747 first dose values from AR calculation, mean AR ratio was 2.17 with SD of 1.33.

Inebilizumab の初回及び最終 IV 投与後，試験に用いた用量範囲（3～30 mg/kg）において，全身曝露はほぼ用量に比例して増加した．

雌マウスに 3 及び 30 mg/kg の用量で 5 回反復投与したとき，蓄積比はそれぞれ 1.41 及び 1.99 であった．雄マウスに 3 及び 30 mg/kg の用量で 9 回反復投与したとき，蓄積比はそれぞれ 5.50 及び 2.49 であった．雄マウスの 3 mg/kg 投与群において蓄積比が高値を示したが，この原因として 3 例において初回投与後に明らかに低い値（はずれ値）が認められたことが考えられた．これら 3 例の初回投与後の値を除くと，雄マウスの 3 mg/kg 投与群の蓄積比は 2.17 に低下した．

母体に対する胎児の Inebilizumab 濃度比は 3 及び 30 mg/kg の用量でそれぞれ 114%及び 31.1%であった．胎児の血清中 Inebilizumab 濃度が母体の血清中濃度と同程度であったことから，胎児に Inebilizumab が移行することが明らかとなった．

2.6.4.4.2　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた出産前及び出産後の発生並びに母体機能に関する試験時のトキシコキネティクス（試験 [redacted]-62509）

F_0 雌マウスに対し，妊娠 6 日目，9 日目，12 日目，15 日目，18 日目，授乳 1 日目，4 日目，7 日目，10 日目，14 日目，17 日目，20 日目に Inebilizumab を IV 投与した．群構成及び用量を［表 2.6.4.4－4］に示す．

表 2.6.4.4－4　huCD19 Tg マウスを用いた出産前及び出産後の発生並びに母体機能に関する試験（試験[redacted]-62509）の群構成

Group Number	Test Article	Dosage Level [a] (mg/kg)	Dosage Concentration (mg/mL)	Dosage Volume (mL/kg)	Number of F_0 Females [b]
1	Placebo	0	0	3.0	111
2	Inebilizumab	3	1.0	3.0	130
3	Inebilizumab	30	10	3.0	129

a. No correction factor was used.
b. Number of F_0 females varies by group, depending on the number of pregnant dams needs to produce sufficient offspring for the F_1 generation.

母体への直接曝露と比較して，子宮内及び授乳中の出生児への曝露を確認するため，授乳／出生後 21 日目の母体及び出生児の試料を採取した．したがって，ノンコンパートメント解析は実施しなかった．授乳 21 日目の F_0 母体及び出生後 21 日目の F_1 出生児の平均血清中 Inebilizumab 濃度を以下の［表 2.6.4.4－5］に示す．

表 2.6.4.4－5　授乳 21 日目の F_0 母体及び出生後 21 日目の F_1 出生児における平均血清中濃度

Multiple dose, IV once every 3 days from GD6 to LD20	3 mg/kg, IV Maternal	30 mg/kg, IV Maternal	3 mg/kg, IV Pups		30 mg/kg, IV Pups	
			M	F	M	F
N	22	19	12	12	11 [a]	12
Serum conc. ~25 h after final dose (µg/mL)	46.70	520.95	30.42	33.33	413.87	390.81

F= female; GD = gestation day; IV = intravenous; LD20 = lactation day; M= male; N = number of animals; TK = toxicokinetics.
a. The group mean summary statistics exclude 1 animal whose sample generated no reportable TK result.

母体の Inebilizumab の平均血清中濃度は，3 及び 30 mg/kg 投与群でそれぞれ 46.70 及び 520.95 µg/mL であり，授乳 21 日目時点でほぼ用量に比例した．出生後 21 日の出生児の Inebilizumab の平均血清中濃度は，母体の濃度と比較してわずかに低く，3 mg/kg 投与群で 30.42～33.33 µg/mL，30 mg/kg 投与群で 390.81～413.87 µg/mL であった．平均血清中濃度は，雌雄の出生児間で同程度であった．

2.6.4.5　代謝

Inebilizumab の代謝試験は実施していない．Inebilizumab はヒト化 IgG1κ モノクローナル抗体であり，生体内にて小さなペプチドとアミノ酸に分解されると考えられる．

2.6.4.6　排泄

Inebilizumab の排泄試験は実施していない．Inebilizumab は分子量が大きいため，尿中に排泄されないと考えられる．一方，Inebilizumab はヒト化 IgG1κ モノクローナル抗体であり，乳汁中に排泄されると考えられる（Hurley WL and Theil PK, 2011）．

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

Inebilizumab の薬物動態的薬物相互作用試験は実施していない．

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

Inebilizumab のその他の薬物動態試験は実施していない．

2.6.4.9　考察及び結論

毒性試験を裏付けるため，Inebilizumab の PK/TK を huCD19 Tg マウスを用いて評価した．薬物動態及び TK の非臨床試験の結果を以下に要約する．

- huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を初回投与した後，0.5～36.6 mg/kg の用量範囲において，用量比例的な増加を上回る曝露の増加が認められた．これは，抗原シンクに起因するものと考察される．
- 反復投与試験では，雌雄 huCD19 Tg マウスへの Inebilizumab の最終投与後，3.0～36.6 mg/kg の用量範囲において，終末相の濃度推移の傾きはおよそ同じであり，同程度の CL 及び $t_{1/2}$ が認められた．CL は，抗原シンク現象が起こらないヒト IgG1 を投与した後のヒト IgG1 の典型的な CL とほぼ同じであった．この結果は，CD19 陽性 B リンパ球の激減と一致している．定常状態には，反復投与 13 回までに達した．
- TK 群に割付けた動物において，免疫原性試料の採取は行わなかった．そのため，TK プロファイル及び TK パラメータに対する免疫原性の影響は解析できなかった．

2.6.4.10　参考文献

Hurley WL and Theil PK. Perspectives on Immunoglobulins in Colostrum and Milk. Nutrients. 2011; 3:442-474.

ユプリズナ点滴静注 100 mg
製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5　薬物動態試験概要表

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.5　薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3　薬物動態試験：反復投与時の初回及び最終回の吸収 6
2.6.5.3.1　試験番号：[redacted]-2083：huCD19 Tg マウスを用いた 1 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験時における TK 6
2.6.5.3.2　試験番号：[redacted]-2084：huCD19 Tg マウスを用いた 3 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験時における TK 7
2.6.5.3.3　試験番号：[redacted]-2153：huCD19 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験時における TK 8
2.6.5.3.4　試験番号：[redacted]-2237：huCD19 Tg マウスを用いた 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験時における TK 9
2.6.5.4　薬物動態試験：組織分布試験 10
2.6.5.5　薬物動態試験：血漿たん白結合試験 10
2.6.5.6　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 11
2.6.5.6.1　試験番号：[redacted]00141：huCD19 Tg マウスを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験時における TK 11
2.6.5.6.2　試験番号：[redacted]-62509：huCD19 Tg マウスを用いた出産前及び出産後の発生並びに母体機能に関する試験時の TK 12
2.6.5.7　薬物動態試験：その他の分布試験 13
2.6.5.8　薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 13
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 13
2.6.5.10　薬物動態試験：推定代謝経路 13
2.6.5.11　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導及び阻害 13
2.6.5.12　薬物動態試験：排泄 14
2.6.5.13　薬物動態試験：胆汁中排泄 14
2.6.5.14　薬物動態試験：薬物相互作用 14
2.6.5.15　薬物動態試験：その他 14

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AR	accumulation ratio	蓄積比
$AUC_{0\text{-}7d}$	area under the concentration-time curve from Time 0 to 7 days postdose	0 時間から投与後 7 日までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity	投与から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
C_{2h}	observed concentration 2 hours after dose	投与 2 時間後の血清中濃度
CL	total clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血清中濃度
C_{min}	minimum observed concentration	最低血清中濃度
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
eCTD	electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
EFD	embryofetal development	胚・胎児発生
IV	Intravenous	静脈内
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
huCD19 Tg	human CD19 transgenic	ヒト CD19 トランスジェニック
LD	lactation day	授乳日数
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MSD	meso scale discovery	メソスケールディスカバリー
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPND	pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生
SC	Subcutaneous	皮下
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	time to maximum concentration	最高血清中濃度到達時間
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

表 2.6.5.1－1　Inebilizumab のトキシコキネティクス及び薬物動態試験一覧表

被験物質：Inebilizumab

Type of Study	Study Number	Species/ROA	Dose	Testing Facility	GLP Compliance	eCTD Location
Repeat dose toxicity/TK/ADA	[redacted]-2083	huCD19 Tg mice/IV	0.675, 3.71 and 36.6 mg/kg weekly (5 doses)	[redacted]	Yes	4.2.3.2
Repeat dose toxicity/TK/ADA	[redacted]-2084	huCD19 Tg mice/IV	0.5, 3.0 and 30.0 mg/kg weekly (13 doses)	[redacted]	Yes	4.2.3.2
Repeat dose toxicity/TK/ADA	[redacted]-2153	huCD19 Tg mice/IV	3.0 and 30.0 mg/kg (26 doses)	[redacted]	Yes	4.2.3.2
Repeat dose toxicity/TK/ADA	[redacted]-2237	huCD19 Tg mice/IV and SC	3.0 (SC) and 30.0 mg/kg (SC & IV) weekly (13 doses)	[redacted]	Yes	4.2.3.2
Reproductive and Development Toxicity (EFD)	[redacted]00141	huCD19 Tg mice/IV	3 and 30 mg/kg, Prior to and during pregnancy; once every 7 days (9 doses)	[redacted]	Yes	4.2.3.5.2
Reproductive and Development Toxicity (PPND)	[redacted]-62509	huCD19 Tg mice/IV	3 and 30 mg/kg, F_0 females on gestation days 6, 9, 12, 15, and 18 & lactation days 1, 4, 7, 10, 14, 17, and 20	[redacted]	Yes	4.2.3.5.3

ADA = anti-drug antibodies; eCTD = electronic Common Technical Document; EFD = embryofetal development; GLP = good laboratory practice; huCD19 Tg = human CD19 transgenic; IV = intravenous; PPND = pre- and postnatal development; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetic; ROA = route of administration.

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2－1　非臨床試験で用いた分析方法の要約

被験物質：Inebilizumab

Bioanalytical Report Number	Studies Supported by Method	Species/ Sample Matrix	Analytes	Type of Assay	Method Description
CTVR-0044	[redacted]-2083; [redacted]-2084; [redacted]-2153; [redacted]-2237; [redacted]00141; [redacted]-62509	mouse serum	inebilizumab	PK, GLP	Validated ECL sandwich immunoassay with MSD technology 0.020 to 2.00 µg/mL, LLOQ to ULOQ in neat matrix
CTVR-0045	[redacted]-2083; [redacted]-2084; [redacted]-2153; [redacted]-2237	mouse serum	ADA for inebilizumab	ADA screening, GLP	Validated ECL solution phase bridging immunoassay with MSD technology

ADA = anti-drug antibodies; ECL = electrochemiluminescence; GLP = Good Laboratory Practice; LLOQ = lower limit of quantitation; MSD = Meso Scale Discovery; PK = pharmacokinetics ULOQ = upper limit of quantitation

2.6.5.3　薬物動態試験：反復投与時の初回及び最終回の吸収

2.6.5.3.1　試験番号：[redacted]-2083：huCD19 Tg マウスを用いた 1 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験時における TK

表 2.6.5.3－1　huCD19 Tg マウスにおける Inebilizumab の薬物動態パラメータ（試験[redacted]-2083）

Group (Dose)	**5 (0.675 mg/kg)**		**6 (3.71 mg/kg)**		**7 (36.6 mg/kg)**	
Species	huCD19 Tg Mice		huCD19 Tg Mice		huCD19 Tg Mice	
Number of animals, sex	18 males and 18 females		18 males and 18 females		18 males and 18 females	
Route of administration	IV		IV		IV	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum		serum		serum	
Analyte	Inebilizumab		Inebilizumab		Inebilizumab	
Assay	ECL sandwich immunoassay		ECL sandwich immunoassay		ECL sandwich immunoassay	
TK parameters	1st Dose	5th Dose	1st Dose	5th Dose	1st Dose	5th Dose
C_{max} (μg/mL)	10.1	10.7	66.3	123	907	1490
$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg·d/mL)	12.4	54.0	185	568	2670	7330
AUC_{inf} (μg·d/mL)	12.7	NA	341	NA	7370	NA
$t_{1/2}$ (d)	1.23	7.78	6.09	12.0	10.4	14.7
CL (mL/d/kg)	NA	14.7	NA	6.60	NA	5.00
Accumulation Ratio $AUC_{0\text{-}7d,\ 5th\ dose}$ / $AUC_{0\text{-}7d,\ 1st\ dose}$	4.36		3.07		2.75	

$AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 7 days postdose; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity; CL = total clearance after IV administration; C_{max} = maximum observed concentration; ECL = electrochemiluminescence; huCD19 Tg = human CD19 transgenic; NA = calculation not applicable; TK = toxicokinetic; IV = intravenous; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life

The toxicokinetic samples were collected at selected time-points throughout the study period using a composite sampling design. Toxicokinetic parameters were determined by noncompartmental analysis on mean TK data.

2.6.5.3.2　試験番号：[redacted]-2084：huCD19 Tg マウスを用いた 3 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験時における TK

表 2.6.5.3−2　huCD19 Tg マウスにおける Inebilizumab の薬物動態パラメータ（試験[redacted]-2084）

Group (Dose)	**2/5 (0.5 mg/kg)**		**3/6 (3 mg/kg)**		**4/7 (30 mg/kg)**	
Species	huCD19 Tg Mice		huCD19 Tg Mice		huCD19 Tg Mice	
Number of animals, sex	21 males and 19 females		22 males and 20 females		24 males and 21 females	
Route of administration	IV		IV		IV	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum		serum		serum	
Analyte	Inebilizumab		Inebilizumab		Inebilizumab	
Assay	ECL sandwich immunoassay		ECL sandwich immunoassay		ECL sandwich immunoassay	
TK parameters	After 1st Dose	Before 11th Dose	After 1st Dose	Before 11th Dose	After 1st Dose	Before 11th Dose
C_{max} (μg/mL)	9.89	NA	63.7	NA	626	NA
C_{min} (μg/mL)	0.405	8.78	14.6	77.8	262	845
$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg·d/mL)	12.0	NA	171	NA	2080	NA
AUC_{inf} (μg·d/mL)	12.9	NA	270	NA	4290	NA
$t_{1/2}$ (d)	1.83	NA	4.73	NA	6.75	NA
Accumulation Ratio $C_{min,\ before\ 11th\ dose}$ / $C_{min,\ after\ 1st\ dose}$	21.7		5.33		3.23	

$AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 7 days postdose; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from dosing extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; C_{min} = minimum observed concentration; ECL = electrochemiluminescence; huCD19 Tg = human CD19 transgenic; IV = intravenous; NA = not applicable; TK = toxicokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life

The toxicokinetic samples were collected at selected time-points throughout the study period using a composite sampling design. Toxicokinetic parameters were determined by noncompartmental analysis on mean TK data.

2.6.5.3.3　試験番号：[redacted]-2153：huCD19 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験時における TK

表 2.6.5.3−3　huCD19 Tg マウスにおける Inebilizumab の薬物動態パラメータ（試験[redacted]-2153）

Group (Dose)	**4 (3 mg/kg)**				**5 (30 mg/kg)**			
Species	huCD19 Tg Mice				huCD19 Tg Mice			
Number of animals, sex	18 males and 18 females				18 males and 18 females			
Route of administration	IV				IV			
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	serum				serum			
Analyte	Inebilizumab				Inebilizumab			
Assay	ECL sandwich immunoassay				ECL sandwich immunoassay			
TK parameters	Male		Female		Male		Female	
	1st Dose	26th Dose	1st Dose	26th Dose	1st Dose	26th Dose	1st Dose	26th Dose
T_{max} (d)	0.04	175.17	0.04	175.33	0.04	175.17	0.04	175.04
C_{max} (µg/mL)	56.7	229	41.0	138	654	2020	529	1170
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·d/mL)	166	1160	141	743	1820	8910	1610	6340
Accumulation Ratio[a] $AUC_{0\text{-}7d,\ 26th\ dose}$ / $AUC_{0\text{-}7d,\ 1st\ dose}$	6.99		5.27		4.90		3.94	
CL (mL/d/kg)	2.59		4.04		3.37		4.73	
$t_{1/2}$ (d)	19.4		7.74		21.3		12.0	

$AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 7 days postdose; CL = total clearance after IV administration; C_{max} = maximum observed concentration; ECL = electrochemiluminescence; huCD19 Tg = human CD19 transgenic; IV = intravenous; TK = toxicokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life

a.　Accumulation ratio was calculated for each sex.

The toxicokinetic samples were collected at selected time-points throughout the study period using a composite sampling design. Toxicokinetic parameters were determined by noncompartmental analysis on mean TK data.

2.6.5.3.4　試験番号：[redacted]-2237：huCD19 Tg マウスを用いた 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験時における TK

表 2.6.5.3−4　huCD19 Tg マウスにおける Inebilizumab の薬物動態パラメータ（試験[redacted]-2237）

Group (Dose)	**5 (3 mg/kg)**		**6 (30 mg/kg)**		**7 (30 mg/kg)**	
Species	huCD19 Tg Mice		huCD19 Tg Mice		huCD19 Tg Mice	
Number of animals, sex	18 males and 18 females		18 males and 18 females		18 males and 18 females	
Route of administration	SC		SC		IV	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum		serum		serum	
Analyte	Inebilizumab		Inebilizumab		Inebilizumab	
Assay	ECL sandwich immunoassay		ECL sandwich immunoassay		ECL sandwich immunoassay	
TK parameters	1st Dose	13th Dose	1st Dose	13th Dose	1st Dose	13th Dose
T_{max} (d)	2	2	2	1	0.0417	0.167
C_{max} (µg/mL)	20.8	143	234	1040	437	1120
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·d/mL)	122	859	1340	6480	1550	6210
CL or CL/F (mL/d/kg)	3.49		4.63		4.83	
$t_{1/2}$ (d)	18.2		20.6		20.9	
Accumulation Ratio $AUC_{0\text{-}7d,\ 13th\ dose}$ / $AUC_{0\text{-}7d,\ 1st\ dose}$	7.05		4.84		4.01	
% Bioavailability	NA		104		NA	

$AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 7 days postdose; CL = total clearance after intravenous administration; CL/F = total clearance after subcutaneous administration; C_{max} = maximum observed concentration; ECL = electrochemiluminescence; huCD19 Tg = human CD19 transgenic; IV = intravenous; NA = calculation not applicable; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to the maximum concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; SC = subcutaneous

Bioavailability (F) = $AUC_{0\text{-}7d,\ 13th\ SC\ dose}$ / $AUC_{0\text{-}7d,\ 13th\ IV\ dose}$

The toxicokinetic samples were collected at selected time-points throughout the study period using a composite sampling design. Toxicokinetic parameters were determined by noncompartmental analysis on mean TK data.

2.6.5.4　薬物動態試験：組織分布試験

組織分布試験は実施していない.

2.6.5.5　薬物動態試験：血漿たん白結合試験

血漿たん白結合試験は実施していない.

2.6.5.6　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.6.1　試験番号：[redacted]00141：huCD19 Tg マウスを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験時における TK

表 2.6.5.6－1　huCD19 Tg マウスにおける Inebilizumab の薬物動態パラメータ（試験 [redacted]00141）

Group (Dose)	**II (3 mg/kg)**				**III (30 mg/kg)**			
Species	huCD19 Tg Mice				huCD19 Tg Mice			
Number of animals, sex	25 males and 25 females				25 males and 25 females			
Route of administration	IV				IV			
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum				serum			
Analyte	Inebilizumab				Inebilizumab			
Assay	ECL sandwich immunoassay				ECL sandwich immunoassay			
TK parameters	Male		Female		Male		Female	
	1st Dose	Last Dose [a]	1st Dose	Last Dose [a]	1st Dose	Last Dose [a]	1st Dose	Last Dose [a]
C_{2h} (μg/mL)	44.0	97.1	45.3	58.1	484	983	376	534
Accumulation Ratio [b] $C_{2h,\ last\ dose}$ / $C_{2h,\ first\ dose}$	5.50		1.41		2.49		1.99	

C_{2h} = observed concentration 2 hours after dose; ECL = electrochemiluminescence; huCD19 Tg = human CD19 transgenic; IV = intravenous; TK = toxicokinetic

a. 9th dose for male and 5th dose for female

b. Accumulation ratio was calculated for each sex.

The toxicokinetic samples were collected at selected time-points throughout the study period using a composite sampling design. Toxicokinetic parameters were determined by noncompartmental analysis on mean TK data.

2.6.5.6.2　試験番号：[redacted]-62509：huCD19 Tg マウスを用いた出産前及び出産後の発生並びに母体機能に関する試験時の TK

表 2.6.5.6－2　huCD19 Tg マウスにおける Inebilizumab の平均血清中濃度（試験[redacted]-62509）

Species	**huCD19 Tg Mice**	**huCD19 Tg Mice**	**huCD19 Tg Mice**		**huCD19 Tg Mice**	
Route of administration	IV	IV	IV		IV	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	serum	Serum	serum		Serum	
Analyte	Inebilizumab	Inebilizumab	Inebilizumab		Inebilizumab	
Assay	ECL sandwich immunoassay	ECL sandwich immunoassay	ECL sandwich immunoassay		ECL sandwich immunoassay	
Q3D, from GD6 to LD20	3 mg/kg, Maternal	30 mg/kg, Maternal	3 mg/kg, Pups		30 mg/kg, Pups	
			Male	Female	Male	Female
Number of animals	22	19	12	12	11	12
Serum conc. ~25 hours after final dose (µg/mL)	46.70	520.95	30.42	33.33	413.87	390.81

conc. = concentration; ECL = electrochemiluminescence; GD = gestation day; huCD19 Tg = human CD19 transgenic; IV = intravenous;
LD = lactation day; Q3D = once every 3 days

2.6.5.7　薬物動態試験：その他の分布試験

その他の分布の薬物動態試験は実施していない.

2.6.5.8　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

Inebilizumab の *in vivo* 代謝試験は実施していない．Inebilizumab はヒト化 IgG1κ モノクローナル抗体であり，小さなペプチドとアミノ酸に分解されると考えられる.

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

Inebilizumab の *in vitro* 代謝試験は実施していない．Inebilizumab はヒト化 IgG1κ モノクローナル抗体であり，小さなペプチドとアミノ酸に分解されると考えられる.

2.6.5.10　薬物動態試験：推定代謝経路

Inebilizumab の代謝試験は実施していない．Inebilizumab はヒト化 IgG1κ モノクローナル抗体であり，小さなペプチドとアミノ酸に分解されると考えられる.

2.6.5.11　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導及び阻害

薬物代謝酵素の誘導又は阻害に関する試験は実施していない.

2.6.5.12 薬物動態試験：排泄

Inebilizumab の排泄試験は実施していない．Inebilizumab は分子量が大きいため，尿中に排泄されないと考えられる．一方，Inebilizumab はヒト化 IgG1κ モノクローナル抗体であり，乳汁中に排泄されると考えられる．

2.6.5.13 薬物動態試験：胆汁中排泄

Inebilizumab の胆汁排泄試験は実施していない．Inebilizumab は分子量が大きいため，胆汁中に排泄されないと考えられる．

2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施していない．

2.6.5.15 薬物動態試験：その他

その他の薬物動態試験は実施していない．