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
2.6.6　毒性試験の概要文

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.6　毒性試験の概要文 4
2.6.6.1　まとめ 4
2.6.6.2　単回投与毒性試験 6
2.6.6.2.1　huCD19 Tg マウスを用いた予備的単回 IV 投与毒性試験（試験 [redacted]551-0013） 6
2.6.6.2.2　huCD19 Tg マウスを用いた単回 IV 投与毒性試験（試験 [redacted]551-0014） 7
2.6.6.3　反復投与毒性試験 7
2.6.6.3.1　huCD19 Tg マウスを用いた 1 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験（試験 [redacted]-2083） 8
2.6.6.3.2　huCD19 Tg マウスを用いた 3 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験（試験 [redacted]-2084） 8
2.6.6.3.3　huCD19 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験（試験 [redacted]-2153） 9
2.6.6.3.4　huCD19 Tg マウスを用いた 3 ヶ月間反復 SC 投与毒性試験（試験 [redacted]-2237） 10
2.6.6.4　遺伝毒性試験 12
2.6.6.5　がん原性試験 12
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 13
2.6.6.6.1　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（試験 [redacted]00141） 13
2.6.6.6.2　huCD19 Tg マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験 [redacted]-62509） 14
2.6.6.7　局所刺激性試験 15
2.6.6.8　その他の毒性試験 15
2.6.6.8.1　正常ヒト，Fischer-344 ラット及び huCD19 Tg マウスの正常組織を用いた組織交差反応性試験（試験 MI-0007） 15
2.6.6.8.2　Fischer-344 ラットを用いた組織分布試験（試験 [redacted]551-0012） 16
2.6.6.8.3　Fischer-344 ラットを用いた精巣毒性試験（試験 [redacted]-2087） 17
2.6.6.9　考察及び結論 17
2.6.6.10　参考文献 19

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
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
CD	cluster of differentiation	-
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EFD	embryofetal development	胚・胎児発生
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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG1 κ	immunoglobulin G1 kappa	免疫グロブリン G1 カッパ
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IV	intravenous	静脈内
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
PALS	periarterial lymphoid sheath	動脈周囲リンパ鞘
PPND	pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生
SC	subcutaneous	皮下
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

Inebilizumab は，B 細胞特異的表面抗原 CD19 に結合するヒト化免疫グロブリン G1 カッパ（IgG1κ）モノクローナル抗体である．Inebilizumab は，非臨床安全性評価に汎用される動物種（げっ歯類，ウサギ又はカニクイザル，アフリカミドリザル，ヒヒ等の非ヒト霊長類）の CD19 と結合しないこと，及び huCD19 Tg マウスには薬理作用を示し，血液中及び組織内の CD19 陽性 B 細胞の減少と回復が観察できること（Module 2.6.2）に基づき，Inebilizumab の非臨床安全性評価のための動物種としてヒト CD19 トランスジェニック（huCD19 Tg）マウスを選択した．B 細胞を減少させる複数のモノクローナル抗体が上市済み又は臨床試験中であり，主な毒性はオフターゲットではなく薬理作用に起因することが分かってきている．したがって，huCD19 Tg マウスを用いることで，Inebilizumab の臨床開発をサポートするのに十分な非臨床安全性評価が可能と考えられる．

Inebilizumab の非臨床安全性評価として，［表 2.6.6.1－1］に示す毒性試験を実施した．主な毒性試験は，医薬品規制調和国際会議（以下，ICH）S6(R1)ガイドライン及びその他安全性評価に関する 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（以下，GLP）に準拠して実施した．なお，無毒性量を推定する上で，薬理作用である B 細胞減少及び薬理作用に起因すると考えられる可逆的な変化は毒性とは判断しなかった．

表 2.6.6.1－1　Inebilizumab の毒性試験一覧

Study Number	Study Type	Species	Title
[redacted]551-0013 (MI-310-06/ [redacted])	Single dose; non-GLP	huCD19 Tg mouse	Pilot Acute Single Dose Toxicity Study of MEDI-551 Delivered Intravenously to Human CD19 Transgenic Mice (non-GLP)
[redacted]551-0014 (MI-310-06-005)	Single dose; non-GLP	huCD19 Tg mouse	MEDI-551 anti-CD19 Monoclonal Antibody: non-GLP Single-Dose Toxicity and Toxicokinetics Study of MEDI-551 Delivered Intravenously to huCD19 Transgenic Mice
[redacted]-2083	Repeat dose (weekly × 5); GLP	huCD19 Tg mouse	A 1-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)
[redacted]-2084	Repeat dose (weekly × 13); GLP	huCD19 Tg mouse	A 3-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)
[redacted]-2153	Repeat dose (weekly × 26); GLP	huCD19 Tg mouse	A 6-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)

表 2.6.6.1－1　Inebilizumab の毒性試験一覧（続き）

Study Number	Study Type	Species	Title
[redacted]-2237	Repeat IV and SC dose (weekly × 13); GLP	huCD19 Tg mouse	A 3-Month Subcutaneous Repeat-Dose Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)
MI-0007	Tissue cross reactivity; GLP	Human, huCD19 Tg mouse, Fischer-344 rat (in vitro)	Cross-Reactivity Study of MEDI-551 with Normal Human, Fischer-344 Rat, and Human CD19 Transgenic Mouse Tissues
[redacted]551-0012 (MI-310-06-004)	Single dose / Biodistribution; non-GLP	Rat	Anti-CD19 and R347 Afucosylated Antibodies: One-week Single Intravenous Dose Tissue Biodistribution Study in Fischer-344 Rats
[redacted]-2087	Repeat dose (weekly × 5) / Testicular toxicity; GLP	Rat	A 1-Month Repeat-Dose Intravenous Testicular Toxicity Study of MEDI-551 in Fischer Rats with a 3-Week Recovery Period
[redacted]00141	Fertility – EFD; GLP	huCD19 Tg mouse	Combined Intravenous Male and Female Fertility and Embryofetal Developmental Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice
[redacted]-62509	PPND, GLP	huCD19 Tg mouse	An Intravenous Study of the Effects of MEDI-551 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Mice

EFD = embryofetal development; GLP = Good Laboratory Practice; huCD19 Tg = humanized CD19 transgenic; IV = intravenous; MEDI-551 = inebilizumab; PPND = pre- and postnatal development

huCD19 Tg マウスを用いた 1 ヶ月間，3 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復静脈内（以下，IV）投与毒性試験では，最高用量まで良好な忍容性を示し，また毒性学的に意義のある変化は認められなかった．これらの反復 IV 投与毒性試験では，最低用量から Inebilizumab の薬理作用である全身の B 細胞減少と，B 細胞減少に起因する変化が認められたが，いずれも回復性が認められた．したがって，これらの反復 IV 投与毒性試験における無毒性量は各試験の最高用量と考えられ，1 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験では 36.6 mg/kg/週，3 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験では 30 mg/kg/週と結論した．

IV 投与時と皮下（以下，SC）投与時の毒性を比較するために実施した 3 ヶ月間反復 SC 投与毒性試験では，他の反復 IV 投与毒性試験と同様に全身の B 細胞減少と，B 細胞減少に起因する変化が認められた．

遺伝毒性試験は実施していない．がん原性試験は，Inebilizumab がげっ歯類の CD19 に結合

しないことから実施しなかった．Inebilizumab の非臨床及び臨床試験結果，並びに公知情報から，Inebilizumab の長期投与が患者の生涯発がんリスクを上昇させるという明らかな懸念は示されなかった．

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では，3 mg/kg/週以上の用量で受胎率が低下したが，評価した最高用量の 30 mg/kg/週まで胚・胎児発生に影響は認められなかった．Inebilizumab の薬理作用に起因する変化として，親動物では末梢血 B 細胞の減少が，胎児では末梢血及び肝臓で huCD19 陽性 B 細胞の減少が認められ，Inebilizumab は胎盤を通過することが示唆されたが，胎児の B 細胞の減少に起因する影響は認められなかった．したがって，雌雄の生殖機能に対する無毒性量は 3 mg/kg/週未満，胚・胎児発生に対する無毒性量は評価した最高用量の 30 mg/kg/週と結論した．huCD19 Tg マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では，母動物（F_0），出生児（F_1）の全身毒性，生殖能及び神経発達並びに胎児（F_2）の発生に関する無毒性量は，評価した最高用量である 30 mg/kg/dose と結論した．一方，母動物（F_0）に 3 及び 30 mg/kg/dose の Inebilizumab を投与することにより，出生児（F_1）の B 細胞が減少し，その B 細胞減少の回復後においてもキーホールリンペットヘモシアニン（以下，KLH）に対する抗体産生能の低下が認められた．したがって，出生児（F_1）の免疫機能を含めた発達に対する無毒性量は決定できなかった．

ヒト，Fischer-344 ラット及び huCD19 Tg マウスの正常組織パネルを用いて組織交差反応性試験を実施した．その結果，ヒト及び huCD19 Tg マウスの B 細胞のみに Inebilizumab による細胞膜の染色が認められた．この結果は，ヒトの CD19 に結合し，げっ歯類の CD19 には結合しないという Inebilizumab の特性と一致した．また，ヒト，ラット及び huCD19 Tg マウスの複数の組織及び細胞で Inebilizumab による細胞質の染色が認められたが，細胞内に交差反応性エピトープが存在したとしても *in vivo* 条件下では Inebilizumab のような高分子は細胞内エピトープに到達できないと考えられた．ヒト組織で認められた染色パターン，強度及び頻度はラット組織で認められた染色パターンに類似していた．

Fischer-344 ラットを用いて実施した組織分布試験では，精細管内の細胞のみに Inebilizumab による染色が認められた．しかし，Fischer-344 ラットを用いて精巣に対するオフターゲット毒性を検討したところ，評価した最高用量の 25 mg/kg/週まで精巣への影響は認められなかった．

以上の非臨床安全性評価の結果は，視神経脊髄炎関連疾患の治療のための Inebilizumab の臨床開発及び承認を支持するものである．

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　huCD19 Tg マウスを用いた予備的単回 IV 投与毒性試験（試験 [redacted]551-0013）

各群 5 例の huCD19 Tg マウスに 0（生理食塩水），2.5，10 及び 40 mg/kg の Inebilizumab を単回 IV 投与した．投与日を Day 1 とし，7 日間観察した後に剖検した．検査項目は，一般状態，体重並びに Day 8 の末梢血イムノフェノタイピング，剖検及び病理組織学的検査とした．

いずれの投与群にも投薬に起因した死亡，一般状態及び体重への影響は認められなかった．

末梢血イムノフェノタイピングでは，2.5 mg/kg以上の投与群でB細胞の減少が認められた．他の免疫細胞には影響は認められなかった．

病理組織学的検査では，投薬に起因した変化として脾臓の髄外造血亢進，白脾髄における T 細胞，B 細胞の分布領域の変化が認められ，CD45 陽性 B 細胞は減少していた．

認められた変化はいずれも Inebilizumab の薬理作用又は薬理作用に起因する変化と判断し，huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を単回 IV 投与したときの無毒性量は，評価した最高用量の 40 mg/kg と結論した．

2.6.6.2.2　huCD19 Tg マウスを用いた単回 IV 投与毒性試験（試験 [redacted]551-0014）

雌雄各群 10～14 例の huCD19 Tg マウスに 0（25 mmol/L ヒスチジン，pH 6.0），0.5，10 及び 50 mg/kg の Inebilizumab を単回 IV 投与した．投与日を Day 1 とした．検査項目は，一般状態，体重並びに Day 8 及び Day 29 の血液学的検査，末梢血イムノフェノタイピング，骨髄中 B 細胞イムノフェノタイピング，骨髄塗抹，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査とした．

いずれの投与群にも投薬に起因した死亡及び一般状態への影響は認められなかった．

Day 8 に実施した末梢血イムノフェノタイピング及び骨髄中 B 細胞イムノフェノタイピングでは，0.5 mg/kg 以上の投与群で B 細胞の減少が認められ，血液学的検査では，リンパ球及び白血球の減少が認められた．末梢血 B 細胞減少，骨髄中 B 細胞減少，リンパ球減少及び白血球減少は Inebilizumab の薬理作用に起因する変化と判断した．これらの変化は Day 29 にも認められた．

病理組織学的検査では，投薬に起因した変化がリンパ組織で認められた．Day 8 では，10 及び 50 mg/kg 投与群で下顎リンパ節の傍皮質及び濾胞／胚中心，脾臓の動脈周囲リンパ鞘（以下，PALS），胸腺の皮質及び髄質でのリンパ球単細胞壊死の発生頻度及び程度の増加が認められた．更に 10 及び 50 mg/kg 投与群では脾臓の辺縁帯及び PALS でリンパ球減少の発現頻度の増加が認められ，50 mg/kg 投与群では濾胞／胚中心の平均数減少が認められた．胸腺のリンパ球の単細胞壊死は Day 29 には回復していたが，その他の変化は Day 29 でも認められた．また，Day 29 では腸間膜リンパ節で濾胞／胚中心の減少が 10 及び 50 mg/kg 投与群で認められた．病理組織学的検査で認められた所見は，Inebilizumab の薬理作用である B 細胞減少に起因する変化と判断した．

その他の検査では，毒性学的意義のある変化は認められなかった．

以上の結果より，huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を単回 IV 投与したときの無毒性量は，評価した最高用量の 50 mg/kg と結論した．

2.6.6.3　反復投与毒性試験

huCD19 Tg マウスを用いて，［表 2.6.6.1－1］に示した反復投与毒性試験を実施した．各試

験における初回投与日を Day 1 とした.

2.6.6.3.1　huCD19 Tg マウスを用いた 1 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験（試験[redacted]-2083）

雌雄各群 10 例の huCD19 Tg マウスに 0（10 mmol/L ヒスチジン，75 mmol/L 塩化ナトリウム，4%トレハロース，pH 6.0），0.675，3.71 及び 36.6 mg/kg/週の Inebilizumab を週 1 回，5 回反復 IV 投与した．更に雌雄各群 14 例を用いて回復性試験を実施した．回復期間中に末梢血中 B 細胞数をモニターし，Inebilizumab 投与動物の B 細胞が対照群の B 細胞の 25%を超えることを指標に回復期間を 35 週間（雌）又は 37 週間（雄）とした．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査（投与期間のみ），血液学的検査，血液生化学的検査，末梢血イムノフェノタイピング，骨髄中及び脾臓中 B 細胞イムノフェノタイピング，臓器重量，剖検，病理組織学的検査及び抗薬物抗体（以下，ADA）とした．また，雌雄各群 18 例のトキシコキネティクス（以下，TK）測定群を設け，TK 測定を実施した．

いずれの投与群にも投薬に起因した死亡及び一般状態への影響は認められなかった．

0.675 mg/kg/週以上の投与群で，Inebilizumab の薬理作用に起因する変化として，末梢血 B 細胞減少，脾臓中 B 細胞減少，骨髄中 B 細胞減少，リンパ球減少及び脾臓重量低下などが認められた．病理組織学的検査では，脾臓における白脾髄領域の縮小及び細胞密度の減少，髄外造血の亢進，腸間膜リンパ節の皮質の濾胞（B 細胞領域）の縮小及び細胞密度の減少が認められた．回復期間終了後には，いずれの変化に対してもすべての投与群で回復又は回復傾向が認められた．また，回復期間終了後に 3.71 mg/kg/週以上の投与群の雄及び 36.6 mg/kg/週投与群の雌で血清グロブリンの減少，36.6 mg/kg/週投与群の雄で総たん白質の減少が認められた．

その他の検査では，毒性学的意義のある変化は認められなかった．

Inebilizumab の全身曝露量は用量比を上回り増加した．3.71 mg/kg/週及び 36.6 mg/kg/週投与群では明らかな性差は認められなかったが，0.675 mg/kg/週投与群の雌の最終投与後の全身曝露量は雄に比べ低かった．ADA の産生が 0.675 mg/kg/週群の雄 2 例，雌 4 例で認められた．

以上の結果より，いずれの変化も薬理作用に起因する変化と考えられること，回復性が期待できることを考慮し，huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を週 1 回 5 週間反復 IV 投与したときの無毒性量は，評価した最高用量の 36.6 mg/kg/週と結論した．

2.6.6.3.2　huCD19 Tg マウスを用いた 3 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験（試験[redacted]-2084）

雌雄の huCD19 Tg マウスに 0（10 mmol/L ヒスチジン，75 mmol/L 塩化ナトリウム，4%トレハロース，pH 6.0），0.5，3 及び 30 mg/kg/週の Inebilizumab を週 1 回，13 回反復 IV 投与した．更に雌雄の回復性評価群を設け，35 週間（雌）又は 36 週間（雄）の回復性試験を実施した．回復期間中に B 細胞数をモニターし，Inebilizumab 投与動物の B 細胞が対照群の B 細胞の 25%を超えるまで回復していることを確認した後に解剖した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査（投与期間のみ），血液学的検査，血液生化学的検査，末梢血イムノフェノ

タイピング，臓器重量，剖検，病理組織学的検査，TK 及び ADA とした．試験は，毒性評価用に雌雄各群 10 例，回復性評価用に雌雄各群 14 例，及び TK 測定用に雌雄各群 18 例を用いて開始したが，各群への野生型マウスの混入が投与 6 週目に判明したため，投与 6 週目に野生型マウスを除外した．投与 6 週目以降は毒性評価群，回復性評価群及び TK 測定群の huCD19 Tg マウスを投与用量毎にまとめ，毒性評価用に雌雄各群 8-10 例，回復性評価用に雌雄各群 10-16 例を用いて試験を継続した．対照群の動物数が不足したため，投与 6 週目に雄 13 例及び雌 14 例の huCD19 Tg マウスを対照群に新たに加え，他の動物と同じ日に解剖した．TK 測定は毒性評価用動物及び回復性評価用動物を用いて行った．

いずれの投与群にも投薬に起因した死亡及び一般状態への影響は認められなかった．

投与期間終了時の末梢血イムノフェノタイピング並びに骨髄中及び脾臓中 B 細胞イムノフェノタイピングでは，雌雄ともに 0.5 mg/kg/週以上の投与群で末梢血，骨髄及び脾臓中の B 細胞減少が認められた．血液学的検査では，0.5 mg/kg/週以上の投与群の雄のみでリンパ球減少とそれに伴う白血球の減少及び平均血小板容積の軽微な増加などが認められた. 回復期間後には，いずれの変化に対してもすべての投与群で回復又は回復傾向が認められた．血液生化学的検査では，0.5 mg/kg/週以上の投与群の雄で血清グロブリンの減少とそれに伴う総たん白質の減少及びアルブミン／グロブリン比の上昇が認められた．回復期間後には，3 mg/kg/週以上の投与群の雌雄で血清グロブリンの減少，3 mg/kg/週以上の投与群の雄及び 30 mg/kg/週投与群の雌で総たん白質の減少及びアルブミン／グロブリン比の上昇が認められた．

病理組織学的検査では，すべての投与群で投薬に起因した変化が脾臓，腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節に認められた．脾臓における主な所見は，白脾髄領域の縮小及び細胞密度の低下と髄外造血の亢進であり，これは主に B 細胞減少に起因すると考えらえた．脾臓の所見は全投与群の大半の動物で認められ，その程度は用量依存的であった．白脾髄の縮小は，剖検で認められた脾臓小型及び脾臓重量の減少と関連していた．腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節では，皮質濾胞（B 細胞領域）のサイズ及び細胞密度に軽微～重度の減少が認められた．発生頻度と程度はおおむね用量と相関した. 回復期間終了後にはいずれの変化に対してもすべての投与群で回復が認められた．

Inebilizumab の全身曝露量は用量増加により増加した．ADA の産生が 0.5 mg/kg/週群の 2 例で認められた．

その他の検査では，毒性学的意義のある変化は認められなかった．

以上の結果より，いずれの変化も薬理作用に起因する変化と考えられること，回復性が期待できることを考慮し，huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を週 1 回 13 週間反復 IV 投与したときの無毒性量は，評価した最高用量の 30 mg/kg/週と結論した．

2.6.6.3.3　huCD19 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験（試験[redacted]-2153）

雌雄各群 10 例の huCD19 Tg マウスに 0（1～3 回目投与：10 mmol/L ヒスチジン，75 mmol/L 塩化ナトリウム，4%トレハロース，pH 6.0，4～26 回目投与 : 10 mmol/L ヒスチジン，75 mmol/L

塩化ナトリウム，4%トレハロース，0.02%ポリソルベート 80，pH 6.0），3 及び 30 mg/kg/週の Inebilizumab を週 1 回，26 回反復 IV 投与した．更に雌雄各群 14 例を用いて 37 週間の回復性試験を実施した．回復期間中に B 細胞数をモニターし，Inebilizumab 投与動物の B 細胞が対照群の B 細胞の 25%を超えるまで回復していることを確認した後に解剖した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査（投与期間のみ），血液学的検査，血液生化学的検査，末梢血及び脾臓中イムノフェノタイピング，骨髄中 B 細胞イムノフェノタイピング，臓器重量，剖検，病理組織学的検査及び ADA とした．また，雌雄各 18 例の TK 測定群を設け，TK 測定を実施した．

いずれの投与群にも投薬に起因した死亡及び一般状態への影響は認められなかった．

投与期間終了時の末梢血及び脾臓中イムノフェノタイピング並びに骨髄中 B 細胞イムノフェノタイピングでは，3 及び 30 mg/kg/週投与群の雌雄で末梢血，骨髄及び脾臓中の B 細胞減少が認められた．血液学的検査では，3 及び 30 mg/kg/週投与群の雄のみで B 細胞減少に起因したと考えられるリンパ球減少が認められた．回復期間後には，いずれの変化に対してもすべての投与群で回復又は回復傾向が認められた．

その他に投与期間終了時の血液学的検査及び血液生化学的検査では，3 及び 30 mg/kg/週投与群の雄で好中球の増加，3 及び 30 mg/kg/週投与群の雌雄で血清グロブリンの減少とそれに伴うアルブミン／グロブリン比の上昇など認められた．これらの変化は回復期間後に回復又は回復傾向が認められた．

投与期間終了時の病理組織学的検査では，投薬に起因した所見が 3 及び 30 mg/kg/週投与群の脾臓，腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節に認められ，その発現頻度と程度は同等であった．脾臓では，白脾髄の縮小（中等度～重度）が認められ，これは主に B 細胞減少に起因すると考えられた．白脾髄の縮小は剖検で認められた脾臓小型及び脾臓重量の減少と関連していた．また，髄外造血の亢進（軽微～中等度）が認められた．腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節では，皮質領域の濾胞及び胚中心が大部分消失していた．回復期間終了後には，いずれの変化に対してもすべての投与群で回復又は回復傾向が認められた．

その他の検査では，毒性学的意義のある変化は認められなかった．

Inebilizumab の全身曝露量は用量増加により増加した．13 回反復 IV 投与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 への曝露は維持された．全身曝露量には性差が認められ，雌の全身曝露量は雄に比べ低かった．ADA の産生が 3 mg/kg/週群の 2 例で認められた．

以上より，いずれの変化も薬理作用に起因する変化と考えられること，回復性が期待できることを考慮し，huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を週 1 回 26 週間反復 IV 投与したときの無毒性量は評価した最高用量の 30 mg/kg/週であると結論した．

2.6.6.3.4　huCD19 Tg マウスを用いた 3 ヶ月間反復 SC 投与毒性試験（試験[redacted]-2237）

雌雄各群 10 例の huCD19 Tg マウスに 0（20 mmol/L ヒスチジン，75 mmol/L 塩化ナトリウ

ム，4%トレハロース，0.05%ポリソルベート 80，pH 6.0），3 及び 30 mg/kg/週の Inebilizumab を週 1 回，13 回反復 SC 投与した．比較対象として 30 mg/kg/週の Inebilizumab を週 1 回，13 回反復 IV 投与する群を設けた．更に雌雄各 14 例を用いて 45 週間の回復性試験を実施した．回復期間中に B 細胞数をモニターし，Inebilizumab 投与動物の B 細胞が対照群の B 細胞の 25%を超えるまで回復していることを確認した後に解剖した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査（投与期間のみ），血液学的検査，血液生化学的検査，末梢血及び脾臓中イムノフェノタイピング，骨髄中 B 細胞イムノフェノタイピング，臓器重量，剖検，病理組織学的検査及び ADA とした．雌雄各 18 例の TK 測定群を設け，TK 測定を実施した．

投与期間中に 3 mg/kg/週 SC 投与群の雄 1 例，30 mg/kg/週 SC 投与群の雌 1 例，回復期間中に 3 mg/kg/週 SC 投与群の雌 2 例，30 mg/kg/週 SC 投与群の雌 2 例，及び 30 mg/kg/週 IV 投与群の雌 1 例で皮膚潰瘍／感染に起因すると考えられる状態悪化のため安楽致死が行われた．病理組織学的検査の結果，皮膚潰瘍／感染及び亜急性／慢性炎症が認められ，Inebilizumab による免疫抑制作用が関連している可能性があると考えられた．

投与期間終了時の末梢血及び脾臓中イムノフェノタイピング並びに骨髄中 B 細胞イムノフェノタイピングでは，すべての投与群で末梢血，骨髄及び脾臓中の B 細胞減少が認められた．血液学的検査では，30 mg/kg/週 SC 投与群及び 30 mg/kg/週 IV 投与群の雄で，並びにすべての投与群の雌で，B 細胞減少に起因するリンパ球の軽度な減少が認められた．回復期間後には，いずれの変化に対してもすべての投与群で回復又は回復傾向が認められた．また，すべての投与群の雌で，赤血球量（ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数）の軽微な増加及び平均赤血球容積の減少などが認められた．回復期間終了後にもこれらの変化は認められ，更に雄でも同様の所見が認められた．

投与期間終了時の血液生化学的検査では，すべての投与群の雌雄で血清グロブリンの軽微な減少とそれに伴うアルブミン／グロブリン比の上昇などが認められた．また，3 及び 30 mg/kg/週 SC 投与群の雄並びにすべての投与群の雌で総たん白質のわずかな減少が認められた．回復期間終了時にもすべての投与群の雌雄で血清グロブリンの減少は認められ，30 mg/kg/週 SC 投与群及び 30 mg/kg/週 IV 投与群の雄並びにすべての投与群の雌でアルブミン／グロブリン比の上昇が認められた．

投与期間終了時の病理組織学的検査では，投薬に起因した所見が脾臓，腸間膜リンパ節，縦隔リンパ節，及び SC 投与部位に認められた．脾臓では，3 及び 30 mg/kg/週 SC 投与群及び 30 mg/kg/週 IV 投与群において白脾髄の縮小及び細胞密度の低下が認められ，これは主に B 細胞減少に起因すると考えられた．白脾髄の縮小は，剖検で認められた脾臓の小型及び脾臓重量の減少と関連していた．また，3 及び 30 mg/kg/週 SC 投与群及び 30 mg/kg/週 IV 投与群の雌で，脾臓の髄外造血の亢進が認められた．腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節では，3 及び 30 mg/kg/週 SC 投与群及び 30 mg/kg/週 IV 投与群で顕著～重度のリンパ節濾胞数/細胞密度の減少が認められた．SC 投与部位では，30 mg/kg/週 SC 投与群の雌雄及び 3 mg/kg/週 SC 投与群の雌で軽微～軽度の急性／亜急性炎症が認められた．回復期間終了後には，いずれの変化に対してもすべての投与群で回復又は回復傾向が認められた．一方，30 mg/kg/週 IV 投与群の雄で細気管支

肺胞腺腫の発現頻度の増加が認められた（14 例中 7 例）．この所見は本試験のみで認められ，より長期間投与した 6 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験（30 mg/kg/週 IV 投与群も含む）では認められなかったこと，雄 huCD19 Tg マウスを用いた生涯試験で細気管支肺胞腺腫が背景的に発生すること（Iverson et al, 2017）を踏まえると，当該所見は偶発的なものであり患者へのリスクを示すものではないと考える．その他の検査では，毒性学的意義のある変化は認められなかった．

Inebilizumab の全身曝露量は 3 及び 30 mg/kg/週 SC 投与群で用量増加により増加し，30 mg/kg/週 SC 投与群と 30 mg/kg/週 IV 投与群で同等であった．ADA の産生はいずれの投与群でも認められなかった．

以上より，huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を 3 及び 30 mg/kg/週の用量で週 1 回 13 週間反復 SC 投与又は 30 mg/kg/週の用量で週 1 回 13 週間反復 IV 投与した結果，二つの投与経路群で同様に薬理作用に起因する変化が認められた．

2.6.6.4　遺伝毒性試験

ICH S6 に従い，遺伝毒性試験は実施していない．Inebilizumab はモノクローナル抗体であるため，核膜又はミトコンドリア膜を通過し DNA などの染色体成分と直接相互作用するとは予想されない．

2.6.6.5　がん原性試験

Inebilizumab は標準的ながん原性試験に用いられるげっ歯類の CD19 に結合しないため，がん原性試験は実施していない．Inebilizumab による CD19 陽性 B リンパ球の長期減少に関連するがん原性リスクは ICH S6(R1)に概説されている科学的な重要度に基づき評価した．

以下に示すとおり，これまでに実施した Inebilizumab の非臨床及び臨床試験の試験結果から，悪性腫瘍のリスク増加に関連する特異的な懸念は示唆されていない．更に，公知情報（ノックアウトマウスモデル，クラスエフェクト等の情報）の評価の結果，Inebilizumab の長期投与が患者の生涯発がんリスクを上昇させるという明らかな懸念は示されなかった．この科学的重要度に基づく評価の結果，がん原性試験は不要であることが米国食品医薬品局の神経疾患治療薬部門により認められた．

- huCD19 TG マウスを用いた Inebilizumab の 6 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験で，Inebilizumab 投与による前がん病変及び腫瘍の発現増加は認められてない．
- Inebilizumab の臨床試験で，Inebilizumab 投与と関連のある悪性腫瘍の発現は認められていない．
- CD19 ノックアウトマウスについて実施した網羅的な文献検索で，発がんあるいはがんの増悪を示唆する論文は見出されなかった．
- B 細胞減少作用を持つリツキシマブ，ベリムマブ及びアレムツズマブの長期投与で悪性

腫瘍の発現リスクは増加していないと報告されている（Slimani et al, 2011，Ginzler et al, 2014，Tuohy et al, 2015，Winthrop et al, 2019，Emery et al, 2020）.

なお，トランスジェニックマウスやノックアウトマウスを用いて Inebilizumab のがん原性を追加で検討することも考慮したが，これらの動物モデルでは Inebilizumab のがん原性を適切には評価できず臨床的に更に有用な情報は得られないと考えられたため，追加の非臨床試験は実施しなかった.

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

組織交差反応性試験でヒト，Fischer-334 ラット，及び huCD19 Tg マウスの生殖器に Inebilizumab による染色が認められた（2.6.6.8.1）．しかし，Inebilizumab による染色部位は B 細胞以外の細胞では細胞質のみであり，細胞内に交差反応性エピトープが存在したとしても，*in vivo* 条件下で Inebilizumab のような高分子は到達できないと考えられた．GLP で実施された 1 ヶ月間，3 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験での病理組織学的検査では，雌雄 huCD19 Tg マウスの生殖器に Inebilizumab 投与に起因した毒性所見は認められなかった（2.6.6.3）.

Inebilizumab の生殖発生毒性試験として雌雄 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を実施し，受胎能及び胚・胎児発生への影響を評価した．更に huCD19 Tg マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験を実施し，母動物の妊娠，分娩，授乳，及び出生児の成長，生存率，発達，免疫機能，生殖能への影響を評価した.

2.6.6.6.1　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（試験 [redacted]00141）

雌雄各群 25 例の huCD19 Tg マウスに 0（10 mmol/L ヒスチジン，75 mmol/L 塩化ナトリウム，4%トレハロース，0.02%ポリソルベート 80，pH 6.0），3 及び 30 mg/kg/週の Inebilizumab を週 1 回 IV 投与した．雄には交配前 28 日から解剖（投与開始から 61～63 日目）まで，雌には交配前 15 日から妊娠 15 日まで週 1 回 IV 投与した．検査項目は，一般状態，体重，血液学的検査，親動物末梢血 B 細胞イムノフェノタイピング，性周期，交尾行動，受胎率，精子検査，臓器重量（雄性生殖器のみ），剖検，胎児末梢血及び肝臓中 B 細胞イムノフェノタイピング及び TK とし，妊娠 18 日目に母動物を帝王切開して胚・胎児発生への影響について検討した.

いずれの投与群にも投薬に起因した死亡は認められなかった.

3 及び 30 mg/kg/週投与群では，受胎率の低下が認められた．しかし，一般状態，体重，性周期，精子を含む親動物の生殖機能，器官重量，剖検及び胚・胎児発生に投与に起因した変化は認められなかった.

Inebilizumab の薬理作用に起因する変化として，親動物では末梢血 B 細胞減少が，胎児では末梢血及び B 細胞の分化部位である肝臓で huCD19 陽性 B 細胞の減少が認められた．これらの結果より，Inebilizumab は胎盤を通過し胎児の B 細胞を減少させることが示唆されたが，胎児においてこの B 細胞の減少に起因する影響は認められなかった.

胎児の血清中 Inebilizumab 濃度は母動物の血清中 Inebilizumab 濃度と同程度であった．

以上より，huCD19 Tg マウスに Inebilizumab を 3 及び 30 mg/kg/週の用量で週 1 回反復 IV 投与した結果，3 及び 30 mg/kg/週投与群で受胎率の低下が認められたことから，雌雄の生殖機能に対する無毒性量は 3 mg/kg/週未満と結論した．一方，胚・胎児発生への影響はいずれの用量でも認められなかったことから，胚・胎児発生に対する無毒性量は評価した最高用量の 30 mg/kg/週と結論した．

2.6.6.6.2　huCD19 Tg マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験[redacted]-62509）

雌 111～130 例の huCD19 Tg マウスに 0（10 mmol/L ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩，75 mmol/L 塩化ナトリウム，106 mmol/L トレハロース二水和物，0.02%ポリソルベート 80，pH 6.0），3 及び 30 mg/kg の Inebilizumab を妊娠 6 日から哺育 20 日まで 3 日ごとに IV 投与した．検査項目は，母動物（F_0）については一般状態，体重，摂餌量，分娩観察及び剖検とした．出生児（F_1）については，生存率，一般状態，性比，体重，生後発育，性周期，生殖能，末梢血イムノフェノタイピング，T 細胞依存性抗体産生能，剖検，病理組織学的検査，帝王切開及び胎児（F_2）の外表検査とした．哺育 21 日の 5 例の母動物（F_0）及び出生後 21 日の 12 例の出生児（F_1）について TK 測定を行った．

母動物（F_0）では，いずれの投与群にも投薬に起因した死亡は認められなかった．その他，一般状態，体重，摂餌量，妊娠状態，分娩状態及び剖検に投薬に起因した変化は認められなかった．

出生児（F_1）では，Inebilizumab の薬理作用に起因する変化を除き，いずれの投与群でも出生児（F1）の成長，生存，生殖器の発達及び生殖能への影響並びに胎児（F_2）の発生への影響は認められなかった．出生児（F_1）の Inebilizumab の薬理作用に起因する変化として，出生後 50 日に実施した末梢血イムノフェノタイピングでは，B 細胞の顕著な減少が認められたが，出生後 357 日までに正常と考えられるレベルに回復した．出生後 364，371，385，392 及び 399 日に実施した T 細胞依存性抗体産生能評価では，3 及び 30 mg/kg/dose 投与群で KLH に対する IgM 及び IgG 産生能の低下が認められた．B 細胞減少の回復後でも KLH に対する IgG 及び IgM 産生能が低下していることから，B 細胞の正常な機能が阻害されていることが示唆された．出生後 50 日に実施した病理組織学的検査では，3 及び 30 mg/kg/dose 投与群で B 細胞減少に関連すると考えられる脾臓の白脾髄の縮小及び細胞密度の低下並びにリンパ節濾胞の数及び細胞密度の低下などが認められた．これらの変化は出生後 357 日までに回復した．

授乳 21 日目に測定した母動物（F_0）での Inebilizumab の全身暴露量は，用量に比例して増加した．一方，出生後 21 日に測定した出生児（F_1）での Inebilizumab の全身暴露量は，母動物の全身暴露量と比較してわずかに低かった．

以上より，T 細胞依存性抗体産生能の低下が 3 mg/kg/dose 以上で認められたことから，出生児（F_1）の免疫機能を含めた発達に関する無毒性量は 3 mg/kg/dose 未満と結論した．その他の

項目に影響が認められなかったことから，母動物（F_0），出生児（F_1）の一般毒性，生殖機能及び神経発達並びに胎児（F_2）の発生に関する無毒性量は実施した最高用量である 30 mg/kg/dose と結論した．

2.6.6.7　局所刺激性試験

Inebilizumab の独立した局所刺激性試験は実施しなかったが，huCD19 Tg マウスを用いた 1 ヶ月間，3 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復 IV 投与した毒性試験の一部として投与部位を評価した（2.6.6.3）．Inebilizumab の臨床適用経路である IV 投与に起因する肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった．

3 ヶ月間反復 SC 投与毒性試験では，30 mg/kg/週 SC 投与群の雌雄及び 3 mg/kg/週 SC 投与群の雌の投与部位で，軽微～軽度の急性／亜急性炎症が認められた．この変化の主体は好中球及び単核細胞の限局的な集簇であり，時に皮下組織への微小膿瘍の形成が認められた．しかし，これらの所見は回復期間終了後には認められなかった．

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　正常ヒト，Fischer-344 ラット及び huCD19 Tg マウスの正常組織を用いた組織交差反応性試験（試験 MI-0007）

正常なヒト，Fischer-344 ラット及び huCD19 Tg マウスの凍結切片を用いて Inebilizumab の組織交差反応性を評価した．Inebilizumab の濃度は 0.5 及び 5 µg/mL とした．ヒト組織では，Inebilizumab 特異的な染色が脾臓，リンパ節，扁桃，並びに胃，小腸，大腸，及び食道の消化管関連リンパ組織内の B 細胞の細胞膜に認められた．加えて，肺，唾液腺，皮膚（真皮），胸腺，及び乳腺に散在する B 細胞など，他の器官内の B 細胞も Inebilizumab により染色された．また，副腎皮質，乳管上皮，大腸上皮，小腸の上皮及び粘膜下腺，食道粘膜下腺上皮，肝細胞，卵胞上皮，膵腺房上皮，前立腺上皮，唾液腺上皮，皮膚のアポクリン腺及びエクリン腺の上皮並びに子宮内膜及び子宮頸腺上皮の細胞質内の顆粒が染色された．その他に，副腎髄質，脳（皮質）のニューロン及びグリア細胞，小脳のプルキンエ細胞，上皮正体の主細胞，脊髄ニューロン，食道及び小腸の筋層間神経叢（ニューロン），精原細胞，精母細胞，及び精巣の間質（ライディッヒ）細胞などが Inebilizumab により染色された．Inebilizumab による染色部位は B 細胞では細胞膜であったが，上述した他のすべての細胞では細胞質のみであった．その他の組織では Inebilizumab による染色は認められなかった．

Fischer-344 ラットでは，Inebilizumab 特異的な染色が副腎皮質，大脳及び小脳の脈絡叢，乳管上皮，眼の結膜上皮，卵管上皮，小腸のブルンネル腺上皮，食道上皮，肝細胞，膵腺房上皮，前立腺上皮，唾液腺上皮，甲状腺濾胞上皮，肺胞上皮細胞及び細気管支上皮の細胞質内の顆粒に認められた．その他に，副腎髄質，脳（皮質）のニューロン及びグリア細胞，上皮正体の主細胞，脊髄ニューロン，食道及び胃の筋層間神経叢（ニューロン），食道の外膜及び粘膜固有

層の線維芽細胞及び線維細胞，精巣の精原細胞及び精母細胞，下垂体前葉，糸球体メサンギウム細胞，末梢神経のシュワン細胞，卵巣顆粒膜及び莢膜細胞，ならびに皮膚の樹状細胞，線維細胞及び線維芽細胞などが Inebilizumab により染色された．上述したすべての細胞において Inebilizumab による染色は細胞質のみで認められた．その他の組織では，Inebilizumab による染色は認められなかった．

huCD19 Tg マウスでは，Inebilizumab 特異的な染色が脾臓，リンパ節，並びに小腸及び大腸内の消化管関連リンパ組織内の B 細胞の細胞膜に認められた．加えて，尿管，胸腺（髄質）及び膀胱内に散在する B 細胞を含む，他の器官内の B 細胞も Inebilizumab により染色された．また，乳管上皮，卵管上皮，小腸陰窩上皮，肝細胞，膵腺房上皮，前立腺上皮，唾液腺上皮，子宮内膜及び子宮頸腺上皮，尿管上皮，及び精巣上体上皮の細胞質内の顆粒が染色された．その他に，精巣の精母細胞及び間質（ライディッヒ）細胞，卵巣の顆粒膜細胞及び卵巣間質細胞などが Inebilizumab により染色された．Inebilizumab による染色部位は B 細胞では細胞膜であったが，上述した他のすべての細胞では細胞質のみであった．その他の組織では Inebilizumab による染色は認められなかった．

以上より，Inebilizumab による染色はヒト及び huCD19 Tg マウスの B 細胞では細胞膜で認められ，その他の細胞では細胞質のみで認められた．しかし，細胞内に交差反応性エピトープが存在したとしても，*in vivo* では Inebilizumab のような高分子は到達できないと考えられた．なお，ヒト組織で認められた B 細胞以外への Inebilizumab の染色パターン，強度及び頻度はラット組織で認められた染色パターンに類似していた．

2.6.6.8.2　Fischer-344 ラットを用いた組織分布試験（試験 [redacted]551-0012）

雌雄各群 6 例の Fischer-344 ラットに 25 mg/kg の Inebilizumab 又は比較対象として用いたアフコシル化抗体（R347afuc）を単回 IV 投与したときの組織分布を評価した．検査項目は，一般状態及び体重とした．投与日を Day 1 とし，雌雄各群 3 例を Day 3 に，残りの雌雄各群 3 例を Day 7 に剖検し，Inebilizumab 及び R347afuc の組織分布を免疫染色法により評価した．

本試験で死亡例は認められず，全例が予定した剖検時点である Day 3 又は Day 7 まで生存した．体重及び一般状態への影響は認められなかった．

Inebilizumab 又は R347afuc を投与した動物のすべての組織の血管内に Inebilizumab 又は R347afuc による染色が認められ，その染色強度は Day 3 で大きく，Day 7 には減少した．Inebilizumab 投与群の精細管内の細胞に Inebilizumab による染色が Day 3 及び Day 7 で認められた．その他の組織では Inebilizumab による染色は認められなかった．

以上より，生体内で Inebilizumab が標的以外の組織へ分布する可能性は低いと考えられる．Fisher-344 ラットでは Inebilizumab による染色が精巣で認められたことから，Fischer-344 ラットを用いたオフターゲット精巣毒性を評価する試験を追加で実施した（2.6.6.8.3）．

2.6.6.8.3　Fischer-344 ラットを用いた精巣毒性試験（試験 [redacted]-2087）

本試験は，組織交差反応性試験で Inebilizumab による染色が精巣組織で認められたこと（2.6.6.8.1），及び Fischer-344 ラットを用いた組織分布試験で Inebilizumab による染色が精巣で認められたこと（2.6.6.8.2）に基づき，精巣への影響を評価するために実施した．組織交差反応性試験でヒト組織で認められた染色パターン，強度及び頻度はラット組織で認められた染色パターンに類似していたことから，huCD19 Tg マウスでは精巣に対するオフターゲット毒性のリスク評価ができない可能性を考え，ラットを用いた精巣毒性試験を実施した．

雄各群 5 例の Fischer-344 ラットに 0（10 mmol/L ヒスチジン，75 mmol/L 塩化ナトリウム，4%トレハロース，pH 6.0），2.5 及び 25 mg/kg/週の Inebilizumab を週 1 回，5 回反復 IV 投与したときの精巣毒性を評価した．更に雄各群 5 例を用いて 3 週間の回復性試験を実施した．検査項目は，一般状態，体重，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査（精巣及び精巣上体）とした．高用量として設定した 25 mg/kg/週は，Fisher-344 ラット体内分布試験で精巣への分布が認められた用量である．

いずれの投与群にも精巣に肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかったことから，回復群の臓器重量測定，剖検及び病理組織学的検査は実施しなかった．

以上の結果から，Fischer-334 ラットに 2.5 又は 25 mg/kg/週の Inebilizumab を週 1 回 4 週間反復 IV 投与したときの精巣に対する無毒性量は，25 mg/kg/週と結論した．

2.6.6.9　考察及び結論

Inebilizumab の非臨床安全性評価として，ヒトでのリスク評価に適切と判断された動物種である huCD19 Tg マウスを用いた最長 6 ヶ月間の反復 IV 投与毒性試験，受胎能及び胚・胎児発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験を実施した．そのほか，正常ヒト，Fischer-344 ラット及び huCD19 Tg マウスの組織を用いた組織交差反応性試験，Fischer-344 ラットを用いた組織分布試験並びに Fischer-344 ラットを用いた精巣毒性試験を実施した．

臨床適用経路を用いて実施した反復 IV 投与毒性試験では，huCD19 Tg マウスに週 1 回 1 ヶ月間，3 ヶ月間又は 6 ヶ月間投与した結果，各試験の最高用量まで良好な忍容性を示した．これらの反復 IV 投与毒性試験では毒性学的に意義のある変化は認められず，最低用量から Inebilizumab の薬理作用である全身の B 細胞減少及び B 細胞減少に起因する変化と考えられる脾臓での白脾髄の縮小，腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節での大部分の皮質領域の濾胞又は胚中心消失などが認められたが，これらの変化には回復性が認められた．したがって，これらの反復 IV 投与毒性試験における無毒性量は各試験の最高用量と考えられ，1 ヶ月間投与では 36.6 mg/kg/週，3 ヶ月間及び 6 ヶ月間投与では 30 mg/kg/週と結論した．

IV 投与時と SC 投与時の毒性を比較するために実施した 3 ヶ月間反復 SC 投与毒性試験では，IV 投与及び SC 投与の両経路で同様に他の反復 IV 投与毒性試験で認められた全身の B 細胞減少と，B 細胞減少に起因する変化が認められた．SC 投与群及び IV 投与群で皮膚潰瘍及び

感染が認められたが，Inebilizumab による免疫抑制作用が関連していると考えられた．また，30 mg/kg/週 IV 投与群の雄で細気管支肺胞腺腫の発生頻度が増加した．しかし，細気管支肺胞腺腫の発生頻度の増加は本試験のみで認められ，6 ヶ月間反復 IV 投与では認められなかったこと，無処置の huCD19 Tg マウスを用いた生涯試験で自然発生性の細気管支肺胞腺腫が 5.7%の雄で発症すること（Iverson et al, 2017）から，当該所見は偶発的なものであり患者へのリスクを示すものではないと考えられた．

遺伝毒性試験は実施していない．Inebilizumab は標準的ながん原性試験に用いられるげっ歯類の CD19 に結合しないため，がん原性試験は実施していない．Inebilizumab による CD19 陽性 B リンパ球の長期減少に関連するがん原性リスクを ICH S6(R1)に概説されている科学的な重要度に基づき評価した結果，Inebilizumab の長期投与により患者の生涯発がんリスクが上昇するという明らかな懸念は示されず，がん原性試験が不要であることが米国食品医薬品局の神経疾患治療薬部門により認められた．

huCD19 Tg マウスを用いて実施した受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では，3 及び 30 mg/kg/週の Inebilizumab を週 1 回反復 IV 投与した結果，受胎率が低下したが，胚・胎児発生には影響しなかった．Inebilizumab の薬理作用に起因する変化として，親動物では末梢血 B 細胞減少が，胎児では末梢血及び肝臓で huCD19 陽性 B 細胞の減少が認められ，Inebilizumab は胎盤を通過し胎児の B 細胞を減少させることが示唆されたが，胎児においてこの B 細胞の減少に起因する影響は認められなかった．出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では，母動物（F_0）に 3 及び 30 mg/kg/dose の Inebilizumab を着床から離乳まで 3 日ごとに投与した結果，いずれの用量でも母動物（F_0）への影響，出生児（F_1）の成長，生存，生殖器の発達及び生殖能への影響並びに胎児（F_2）への影響は認められなかった．母動物（F_0），出生児（F_1）の一般毒性，生殖能及び神経発達並びに胎児（F_2）の発生に関する無毒性量は，評価した最高用量である 30 mg/kg/dose と結論した．出生児（F_1）では，すべての投与群で B 細胞減少が認められ，更に B 細胞減少の回復後でも KLH に対する抗体産生能の低下が認められた．したがって，出生児（F_1）の免疫機能を含めた発達に関する無毒性量は決定できなかった．

ヒト，ラット及び huCD19 Tg マウスの正常組織パネルを用いて実施した組織交差反応性試験では，Inebilizumab による細胞膜の染色がヒト及び huCD19 Tg マウスの B 細胞にのみ認められた．また，Inebilizumab による細胞質の染色がヒト，ラット及び huCD19 Tg マウスの複数の組織及び細胞に認められたが，細胞内に交差反応性エピトープが存在したとしても，*in vivo* 条件下では Inebilizumab のような高分子は到達できないと考えられた．ヒト組織で認められた染色パターン，強度及び頻度はラット組織で認められた染色パターンに類似していた．

ラットを用いて実施した組織分布試験では，精巣のみに Inebilizumab の分布が認められた．更にラットを用いて精巣に対するオフターゲット毒性を検討したところ，評価した最高用量の 25 mg/kg/週まで精巣への影響は認められなかった．

臨床試験で患者にみられた全身曝露量と huCD19 Tg マウスを用いた反復投与毒性試験の無毒性量での全身曝露を比較した．臨床試験で視神経脊髄炎関連疾患の患者に 300 mg の Inebilizumab を初回，2 週目及び以後 6 か月間隔で点滴静脈注射したときの AUC_{inf} は 2980

μg·d/mL であった（Module 2.7.2）．huCD19 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験の無毒性量である 30 mg/kg/週を投与した際の定常状態における $AUC_{0\text{-}7d}$ は 6340 μg·d/mL であり，臨床試験との投与間隔の違いを補正した値は 164840 μg· d/mL と算出された．よって，安全係数は 55 倍と算出された．なお，臨床試験の投与間隔は 6 ヶ月であり huCD19 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験の投与間隔は 1 週間であることから，投与間隔の違いを補正するために 6 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験の定常状態における $AUC_{0\text{-}7d}$ を 26 倍した値を用いて安全係数を算出した．また，huCD19 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間反復 IV 投与毒性試験での全身曝露量に性差が認められたため，より低暴露であった雌の数値を用いて安全係数を算出した．

以上より，Inebilizumab は予定している臨床用量及び用法で安全に使用することができ，重篤な副作用を起こす可能性は低いと結論した．

2.6.6.10　参考文献

1. Emery P, Furst DE, Kirchner P, Melega S, Lacey S, Lehane PB. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab: Analyses of global postmarketing safety data and long-term clinical trial data. Rheumatology and Therapy. 2020 Mar;7(1):121-131.
2. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. The Journal of Rheumatology. 2014 Feb;41(2):300-309.
3. Iverson W, Straley E, Oldham S, Rojko J, Turman S, Wang Y. A lifetime aging study of human CD19 transgenic mice. Transgenic Research. 2017 Jun;26(3):363-373.
4. Slimani S, Lukas C, Combe B, Morel J. Rituximab in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: Report from a French cohort. Joint Bone Spine. 2011 Oct;78(5):484-487.
5. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: Long-term safety and efficacy. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2015 Feb;86(2):208-215.
6. Winthrop KL, Saag K, Cascino MD, Pei J, John A, Jahreis A, et al. Long-term safety of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: Results of a five-year observational study. Arthritis Care & Research. 2019 Aug;71(8):993–1003.

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
2.6.7　毒性試験概要表

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.7　毒性試験概要表 4
2.6.7.1　毒性試験一覧表 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の一覧表 7
2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクスデータの概要 8
2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧 9
2.6.7.5　単回投与毒性試験 11
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験 12
2.6.7.6.1　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 1 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験[redacted]-2083） 12
2.6.7.6.2　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験[redacted]-2084） 17
2.6.7.6.3　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験[redacted]-2153） 23
2.6.7.6.4　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験（試験[redacted]-2237） 28
2.6.7.7　遺伝毒性試験 35
2.6.7.8　がん原性試験 35
2.6.7.9　生殖発生毒性試験：受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 36
2.6.7.9.1　生殖発生毒性試験 - ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（試験[redacted]00141） 36
2.6.7.10　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 43
2.6.7.10.1　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験[redacted]-62509） 43
2.6.7.11　局所刺激性試験 52
2.6.7.12　その他の毒性試験 53
2.6.7.12.1　組織交差反応性試験の要約 53
2.6.7.12.2　組織分布試験の要約 54
2.6.7.12.3　精巣毒性試験の要約 54

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
AUC	area under the serum concentration-time	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
CD	cluster of differentiation	-
CL	total clearance	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
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EFD	embryofetal development	胚・胎児発生
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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IV	intravenous	静脈内
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LD	lactation day	授乳日数
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PALS	periarterial lymphoid sheath	動脈周囲リンパ鞘
PND	post natal day	出生後日数
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 the 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

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験一覧表

被験物質：Inebilizumab

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg [a])	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Single-Dose Toxicity (non-GLP)	huCD19 Tg mouse	IV Bolus Injection	Single	0, 2.5, 10, or 40	MedImmune	[redacted]551-0013 (MI-310-06/[redacted])	4.2.3.1
Single-Dose Toxicity (non-GLP)	huCD19 Tg mouse	IV Bolus Injection	Single	0, 0.5, 10, or 50	MedImmune	[redacted]551-0014 (MI-310-06-005)	4.2.3.1
Repeat-Dose Toxicity (GLP)	huCD19 Tg mouse	IV Bolus Injection	1 month	0, 0.675, 3.71, or 36.6 weekly	[redacted]	[redacted]-2083	4.2.3.2
Repeat-Dose Toxicity (GLP)	huCD19 Tg mouse	IV Bolus Injection	3 months	0, 0.5, 3, or 30 weekly	[redacted]	[redacted]-2084	4.2.3.2
Repeat-Dose Toxicity (GLP)	huCD19 Tg mouse	IV Bolus Injection	6 months	0, 3, or 30 weekly	[redacted]	[redacted]-2153	4.2.3.2
Repeat SC Dose Toxicity (GLP)	huCD19 Tg mouse	SC and IV Bolus Injection	3 months	SC: 0, 3, or 30 IV: 30 weekly	[redacted]	[redacted]-2237	4.2.3.2

2.6.7.1　毒性試験一覧表（続き）

被験物質：Inebilizumab

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg [a])	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Developmental and Reproductive Toxicity – Fertility & Embryo Fetal Development (GLP)	huCD19 Tg mouse	IV Bolus Injection	Male: from 28 days before cohabitation through the day before sacrifice Female: from 15 days before cohabitation through GD 15	0, 3, or 30 weekly	[redacted]	[redacted]00141	4.2.3.5.2
Reproductive and developmental toxicity (PPND) (GLP)	huCD19 Tg mouse	IV Bolus Injection	F_0 female: from GD 6 through LD 20	0, 3, or 30 every 3 days	[redacted]	[redacted]-62509	4.2.3.5.3
Local Tolerance	A component of the Toxicity Studies [redacted]-2083, [redacted]-2084, [redacted]-2153, and [redacted]-2337						
Other Safety Studies (GLP)/Tissue Cross- Reactivity (ex vivo)	Human, Fischer rat, huCD19 Tg mouse	NA	NA	NA	MedImmune	MI-0007	4.2.3.7.7

2.6.7.1　毒性試験一覧表（続き）

被験物質：Inebilizumab

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg [a])	Testing Facility	Study Number	CTD Location
Other Safety Studies (non-GLP)/ Biodistribution	Fischer rat	IV Bolus Injection	Single	0 or 25	MedImmune	[redacted]551-0012 (MI-310-06- 004)	4.2.3.7.7
Other Safety Studies (GLP)/ Testicular Toxicity	Fischer rat	IV Bolus Injection	1 month	0, 2.5, or <u>25</u> weekly	[redacted]	[redacted]-2087	4.2.3.7.7

[redacted]; CTD = Common Technical Document; GD = Gestation Day; GLP = Good Laboratory Practice; [redacted]; hu = human; IV = intravenous; LD = Lactation Day; NA = not applicable; NOAEL = no observed adverse effect level; PPND = pre- and postnatal development; SC = subcutaneous; Tg = transgenic

a. The highest NOAEL dose is underlined.

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の一覧表

被験物質：Inebilizumab

Type of Study	Study Number	Test System	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP Compliance	CTD Location
Repeat-dose toxicity	[redacted]-2083	huCD19 Tg Mice	IV Bolus Injection	0.675, 3.71, or 36.6	Yes	4.2.3.2
	[redacted]-2084		IV Bolus Injection	0.5, 3, or 30		4.2.3.2
	[redacted]-2153		IV Bolus Injection	3 or 30		4.2.3.2
	[redacted]-2237		SC and IV Bolus Injection	SC: 3 or 30 IV: 30		4.2.3.2
Reproductive and developmental toxicity	[redacted]00141		IV Bolus Injection	3 or 30		4.2.3.5.2
Reproductive and developmental toxicity	[redacted]-62509		IV Bolus Injection	3 or 30		4.2.3.5.3

GLP = Good Laboratory Practice; hu = human; IV = intravenous; SC = subcutaneous; Tg = transgenic.
Toxicokinetic evaluations were conducted as a component of the toxicology studies with inebilizumab.

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクスデータの概要

トキシコキネティクスデータは，各毒性試験の表，Module 2.6.4 及び 2.6.5 に示す.

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧

被験物質：Inebilizumab

Test Article Lot Number	Bulk Drug Product or Substance Lot Number	Purity (% Monomer)	Study Number	Type of Study
3704P37	NA	ND	[redacted]551-0013 (MI-310-06/[redacted])	Single-Dose Toxicity (non-GLP)
ZZ3863.034 (A, B, and C for concentrations of 0.1, 2, and 10 mg/mL, respectively)	NA	[redacted]% monomer	[redacted]551-0014 (MI-310-06-005)	Single-Dose Toxicity (non-GLP)
RT4277.073, RT4277.074, and RT4277.075 for 0.135, 0.741, and 7.31 mg/mL, respectively	NDL4517-005R	[redacted]% monomer	[redacted]-2083	Repeat-Dose Toxicity (GLP)
RT4277.111, RT4277.112, and RT4277.113 for 0.1, 0.6, and 6 mg/mL, respectively	NDL4517-005R	[redacted]% monomer	[redacted]-2084	Repeat-Dose Toxicity (GLP)
RT4874.010	NDL4517.005-R2	[redacted]% monomer	MI-0007	Other Safety Studies (GLP)/ Tissue Cross-Reactivity
ZZ3863.009	NA	[redacted]% monomer	[redacted]551-0012 (MI-310-06-004)	Other Safety Studies (non-GLP)/ Biodistribution
RT4875.014 and RT4875.015 for 0.5 and 5 mg/mL, respectively	NDL4517-020	[redacted]% monomer	[redacted]-2087	Other Safety Studies (GLP)/ Testicular Toxicity

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧（続き）

被験物質：Inebilizumab

Test Article Lot Number	Bulk Drug Product or Substance Lot Number	Purity (% Monomer)	Study Number	Type of Study
CNF5186.075 and CNF5186.076 for 0.6 and 6.0 mg/mL, respectively, during Weeks 1 to 3; CNF5186.086 and CNF5186.087 for 0.6 and 6.0 mg/mL, respectively, during Weeks 4 to 26	[redacted]BM10-A for CNF5186.075 and CNF5186.076 [redacted]BM09 for CNF5186.086 and CNF5186.087	[redacted]% monomer	[redacted]-2153	Repeat-Dose Toxicity (GLP)
NDL4517.072 for bulk IV test material	NDL4517.072	[redacted]% monomer	[redacted]00141	Developmental and Reproductive Toxicity–Fertility & Embryo Fetal Development (GLP)
NDL4517.088 for bulk IV test material (10.7 mg/mL) and NDL4517.114 for bulk SC test material (105 mg/mL)	NDL4517.088; NDL4517.114	[redacted]% monomer	[redacted]-2237	Repeat SC Dose Toxicity (GLP)
BM0001	BF5066	[redacted]% monomer	[redacted]-62509	Pre- and Postnatal Development Reproductive Toxicity Study (GLP)

GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; NA = not applicable; ND = not determined; SC = subcutaneous

2.6.7.5　単回投与毒性試験

被験物質：Inebilizumab

Title of Study	Species	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Design	Doses (mg/kg)	Noteworthy Findings
Pilot Acute Single Dose Toxicity Study of MEDI-551 Delivered Intravenously to Human CD19 Transgenic Mice (non-GLP); [redacted]551-0013 (MI-310-06/[redacted]) Non-GLP	huCD19 Tg mouse	IV Bolus Injection (sterile saline for control; 25 mmol/L histidine, pH 6.0 for inebilizumab/ solution)	Toxicology evaluation: 5/group; dose on Day 1; necropsy Day 8	0, 2.5, 10, or 40	● NOAEL = 40 mg/kg ● Pharmacological effect-related changes: - Depletion of peripheral blood B cells - Extramedullary hematopoiesis in red pulp, shift in T and B cell zone populations in white pulp, small CD45+ intense (decreased B cell area) in the spleen
MEDI-551 anti-CD19 Monoclonal Antibody: non-GLP Single Dose Toxicity and Toxicokinetics Study of MEDI-551 Delivered Intravenously to Human CD19 Transgenic Mice [redacted]551-0014 (MI-310-06-005) Non-GLP	huCD19 Tg mouse	IV Bolus Injection (25 mmol/L histidine, pH 6.0/ solution)	Toxicology evaluation: 5/group; dose on Day 1; necropsy Day 8 and Day 29	0, 0.5, 10, or 50	● NOAEL = 50 mg/kg ● Pharmacological effect-related changes: - Decreased peripheral blood B cells, bone marrow B cells, white blood cells, and lymphocytes - Single cell necrosis of lymphocytes in the paracortex and follicles/germinal centers of the mandibular lymph node, the PALS of the spleen, and the cortex and medulla of the thymus, increased lymphoid depletion in both the marginal zone and PALS of the spleen, a reduction in the mean number of follicles/germinal centers of the spleen, and a reduction in the mean number of follicles/germinal centers in the mesenteric lymph node

GLP = Good Laboratory Practice; hu = human; MEDI-551 = inebilizumab; NOAEL = no observed adverse effect level; PALS = periarterial lymphoid sheath; Tg = transgenic

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.6.1　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 1 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験 [redacted]-2083）

Report Title: A 1-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)

Test Article: Inebilizumab

Species/Strain: Human CD19 Transgenic Mouse

Duration of Dosing: Once weekly for 5 total administrations (Days 1, 8, 15, 22, and 29)

Study No. [redacted]-2083

Age at First Dose: 70 to 80 days

Duration of Postdose: 35 weeks for females and 37 weeks for males (from last dose)

Location in CTD: 4.2.3.2

Date of First Dose: [redacted], [redacted], or [redacted] 20[redacted]

Method of Administration: IV bolus injection

GLP Compliance: GLP

Vehicle/Formulation: 10 mmol/L histidine, 75 mmol/L NaCl, 4% trehalose, pH 6.0/ solution

Special Features: Immunogenicity (ADA), flow cytometry for lymphocyte populations

No Observed Adverse Effect Level: at least 36.6 mg/kg (the highest does tested)

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (control)**		**0.675**		**3.71**		**36.6**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Noteworthy Adverse Findings [b]	None	None	None	None	None	None	None	None
Mortality during dosing phase - not attributed to inebilizumab [c]	None	None	1	2	None	None	None	None
Mortality during recovery phase - not attributed to inebilizumab [c]	1	1	1	1	1	2	2	None

2.6.7.6.1　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 1 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験[redacted]-2083）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (control)**		**0.675**		**3.71**		**36.6**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Noteworthy Pharmacology Findings								
Hematology through Day 30								
Decreased absolute lymphocytes (% decrease relative to control)	NA	NA	40	27	50	44	59	43
Decreased total leukocyte count (% decrease relative to control)	NA	NA	31	25	43	36	51	28
Increased mean platelet volume (% increase relative to control)	NA	NA	13	13	13	28	21	26
Hematology through end of recovery								
Increased absolute monocytes (% increase relative to control)	NA	NA	None	None	None	None	89	None
Increased absolute eosinophils (fold increase relative to control)	NA	NA	None	None	None	None	2.3	None
Clinical chemistry through end of recovery								
Decreased globulin (% decrease relative to control)	NA	NA	None	None	10	None	14	18
Decreased total protein (% decrease relative to control)	NA	NA	None	None	None	None	6	None

2.6.7.6.1　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 1 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験 [redacted]-2083）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (control)**		**0.675**		**3.71**		**36.6**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Organ Weights								
Decreased spleen weight on Day 30 (% decrease relative to control)	NA	NA	44	24	49	48	47	51
Decreased spleen weight at end of recovery	NA	NA	None	None	None	None	None	None
Macroscopic pathology on Day 30								
Small spleen (incidence/number examined)	0/10	0/10	4/9	0/10	5/10	1/10	6/10	2/10
Macroscopic pathology at end of recovery								
Small spleen (incidence/number examined)	0/13	0/13	0/13	0/11	0/13	0/12	3/12	0/14
Histopathology on Day 30								
Reduced size and cellularity of the white pulp of the spleen (incidence/number examined)	0/10	0/10	7/9	4/10	9/10	10/10	10/10	8/10
Increased extramedullary hematopoiesis/myelopoiesis in the spleen (incidence/number examined)	0/10	0/10	1/9	2/10	1/10	3/10	10/10	3/10
Reduced number and cellularity of the mesenteric lymph node follicles (incidence/number examined)	0/10	2/10	6/9	10/10	8/10	10/10	10/10	10/10

2.6.7.6.1　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 1 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験 [redacted]-2083）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (control)**		**0.675**		**3.71**		**36.6**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Histopathology at end of recovery								
Reduced size and cellularity of the white pulp of the spleen (incidence/number examined)	1/13	0/13	0/13	0/11	0/13	0/12	3/12	0/14
Peripheral blood lymphocyte phenotyping Depletion of peripheral blood B cells on Day 30 (% of controls)	NA	NA	0	21.9	0	0	0	0
Recovery of peripheral blood B cells (Week of recovery) [d]	NA	NA	16	5	28	20	36	32
Tissue lymphocyte phenotyping Decreased splenic B cells on Day 30 (% of controls)	NA	NA	6.1	78.7	2.3	1.6	5.1	0.5
Decreased splenic B cells at end of recovery (% of controls)	NA	NA	None	None	None	None	None	None
Decreased bone marrow B cells on Day 30 (% of controls)	NA	NA	2.1	55.8	1.5	0.8	2.1	0.5
Decreased bone marrow B cells at end of recovery (% of controls)	NA	NA	None	None	None	None	None	None

2.6.7.6.1　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 1 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験 [redacted]-2083）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (control)**		**0.675**		**3.71**		**36.6**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Toxicokinetics:								
1st Dose								
C_{max} (µg/mL)	NA		10.1		66.3		907	
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)	NA		12.4		185		2670	
AUC_{inf} (µg·day/mL)	NA		12.7		341		7370	
$t_{1/2}$ (d)	NA		1.23		6.09		10.4	
5th Dose								
C_{max} (µg/mL)	NA		10.7		123		1490	
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)	NA		54.0		568		7330	
V_{ss} (mL/kg)	NA		147		141		120	
CL (mL/day/kg)	NA		14.7		6.60		5.00	
$t_{1/2}$ (d)	NA		7.78		12.0		14.7	
Positive ADA Response through end of recovery Number of animals positive (total number)	0/7	1/7	2/7	4/6	0/7	0/7	0/7	0/7

ADA = anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-}7d}$ = Area under the concentration-time curve of the dosing interval from Time 0 to 7 days post-dose; AUC_{inf} = area under the concentration time curve from time dosing extrapolated to infinity; CL= clearance; C_{max} = maximum observed concentration; GLP = Good Laboratory Practice; MEDI-551 = inebilizumab; NA = Not applicable; $t_{1/2}$ = elimination half-life; TK = toxicokinetics; V_{ss} = volume of distribution at steady state

a. Fourteen of 24 animals were maintained for a 35- (female) or 37-week (male) recovery period in the control, 0.65, 3.71 and 36.6 mg/kg dose groups. Up to five animals/sex/group each were used for hematology and clinical chemistry evaluations at the terminal necropsy. Up to 7 animals/sex/group each were used for hematology and clinical chemistry evaluations at the recovery necropsy. Up to 7 animals/sex/group each were used for lymphocyte phenotyping and immunogenicity throughout the entire study. A separate set of 18 animals/sex/group were maintained as TK animals for which up to 3/sex/group/timepoint were used for TK sampling.

b. No noteworthy adverse findings were noted in clinical observations, body weights, food consumption, ophthalmology, hematology, clinical chemistry, peripheral blood lymphocyte phenotyping, tissue lymphocyte phenotyping, organ weights, macroscopic pathology, and histopathology.

c. Accidental death

d. Recovery of peripheral blood B cells was defined as >25% of B cell counts (cells/µL) of the control group.

2.6.7.6.2　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験[redacted]-2084）

Report Title: A 3-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)

Test Article: Inebilizumab

Species/Strain: Human CD19 Transgenic Mouse

Duration of Dosing: Once weekly for 13 total administrations (Days 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, and 85)

Study No. [redacted]-2084

Age at First Dose: 8-9 weeks

Duration of Postdose: 35 weeks for females and 36 weeks for males (from last dose)

Location in CTD: 4.2.3.2

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Method of Administration: IV bolus injection

GLP Compliance: GLP

Vehicle/Formulation: 10 mmol/L histidine, 75 mmol/L NaCl, 4% trehalose, pH 6.0/ solution

Special Features: Immunogenicity (ADA), flow cytometry for lymphocyte populations

No Observed Adverse Effect Level: at least 30 mg/kg (the highest dose tested)

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**0.5**		**3**		**30**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	23 (13)	26 (16)	21 (11)	19 (11)	22 (13)	20 (10)	24 (14)	21 (12)
Noteworthy Adverse Findings [b]	None	None	None	None	None	None	None	None
Mortality during dosing phase - not attributed to inebilizumab [c]	None	None	None	None	None	1	None	None
Mortality during recovery phase - not attributed to inebilizumab [c]	None	None	None	1	1	1	None	None

2.6.7.6.2　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験 [redacted]-2084）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**0.5**		**3**		**30**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	23 (13)	26 (16)	21 (11)	19 (11)	22 (13)	20 (10)	24 (14)	21 (12)
Noteworthy Pharmacology Findings Hematology through Day 86:								
Decreased absolute lymphocytes (% decrease relative to control)	NA	NA	32	None	36	None	41	None
Decreased total leukocyte count (% decrease relative to control)	NA	NA	27	None	30	None	35	None
Increased platelet count (% increase relative to control)	NA	NA	21	None	15	None	22	None
Increased mean platelet volume (% increase relative to control)	NA	NA	3	None	2	None	3	None
Hematology through end of recovery: Increased absolute monocytes (% increase relative to control)	NA	NA	None	None	None	None	50	None
Clinical chemistry through Day 86: Decreased globulin (% decrease relative to control)	NA	NA	15	None	15	None	5	None
Decreased total protein (% decrease relative to control)	NA	NA	6	None	6	None	2	None

2.6.7.6.2　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験 [redacted]-2084）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**0.5**		**3**		**30**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	23 (13)	26 (16)	21 (11)	19 (11)	22 (13)	20 (10)	24 (14)	21 (12)
Increased albumin/globulin ratio (% increase relative to control)	NA	NA	19	None	29	None	6	None
Decreased serum triglycerides (% decrease relative to control)	NA	NA	30	None	24	None	26	None
Clinical chemistry through end of recovery: Decreased globulin (% decrease relative to control)	NA	NA	None	None	14	9	14	18
Decreased total protein (% decrease relative to control)	NA	NA	None	None	8	None	6	8
Increased albumin/globulin ratio (% increase relative to control)	NA	NA	None	None	20	None	20	31
Organ weights on Day 86 Decreased spleen weight at terminal necropsy (% decrease relative to control)	NA	NA	51	31	55	51	56	44
Macroscopic pathology on Day 86 Small spleen (incidence/number examined)	0/10	0/10	6/10	4/6	6/9	6/9	7/10	2/9

2.6.7.6.2　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験 [redacted]-2084）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**0.5**		**3**		**30**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	23 (13)	26 (16)	21 (11)	19 (11)	22 (13)	20 (10)	24 (14)	21 (12)
Histopathology on Day 86 (incidence/number examined): Reduced size and cellularity of the B- cell zone of the spleen	0/10	0/10	9/10	5/6	9/9	10/10	10/10	9/9
Reduced size and cellularity of the white pulp of the spleen	0/10	0/10	9/10	5/6	9/9	10/10	10/10	9/9
Increased extramedullary hematopoiesis in the spleen	0/10	0/10	1/10	4/6	0/9	3/10	1/10	8/9
Reduced size and cellularity of mesenteric lymph node follicles	0/10	0/10	7/10	6/6	8/9	9/10	8/10	8/9
Reduced size and cellularity of the mediastinal lymph node follicles	0/10	0/10	1/10	5/6	6/9	7/10	6/10	8/9
Peripheral blood lymphocyte phenotyping Depletion of peripheral blood B cells on Day 86 (% of controls)	NA	NA	0	21.5	0	0	0	0
Recovery of peripheral blood B cells (Week of recovery) [d]	NA	NA	20	12	28	20	36	28

2.6.7.6.2　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験 [redacted]-2084）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**0.5**		**3**		**30**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	23 (13)	26 (16)	21 (11)	19 (11)	22 (13)	20 (10)	24 (14)	21 (12)
Tissue lymphocyte phenotyping								
Depletion of spleen B cells on Day 86 (% of controls)	NA	NA	19.7	18.9	1.2	0.7	0.4	0.2
Depletion of spleen B cells at end of recovery (% of controls)	NA	NA	None	None	None	None	None	None
Depletion of bone marrow B cells on Day 86 (% of controls)	NA	NA	18.2	17.4	0.9	0.5	1.2	0.5
Depletion of bone marrow B cells at end of recovery (% of controls)	NA	NA	None	None	None	None	None	None
Toxicokinetics								
1st dose								
C_{max} (µg/mL)	NA		9.89		63.7		626	
C_{min} (µg/mL)	NA		0.405		14.6		262	
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)	NA		12.0		171		2080	
AUC_{inf} (µg·day/mL)	NA		12.9		270		4290	
$t_{1/2}$ (d)	NA		1.83		4.73		6.75	
11th dose								
C_{min} (µg/mL)	NA		8.78		77.8		845	

2.6.7.6.2　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験 [redacted]-2084）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**0.5**		**3**		**30**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	23 (13)	26 (16)	21 (11)	19 (11)	22 (13)	20 (10)	24 (14)	21 (12)
Positive ADA Response								
Number of animals positive during dosing phase/total number evaluated	2/17		2/9		0/11		0/12	
Number of animals positive during recovery phase/total number evaluated	3/15		0/9		0/12		0/13	

ADA = Anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-}7d}$ = Area under the concentration-time curve of the dosing interval from Time 0 to 7 days post-dose; AUC_{inf} = area under the concentration time curve from time dosing extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; C_{min} = minimum observed concentration; GLP = Good Laboratory Practice; MEDI-551 = inebilizumab; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = elimination half-life; TK = toxicokinetic

a. Ten to 16 animals per sex, per group were maintained for a 35- (female) or 36-week (male) recovery period in the control, 0.5, 3 and 30 mg/kg dose groups. Up to 5 animals per sex/group each were used for hematology and clinical chemistry evaluations at the terminal necropsy. Up to 7 animals/sex/group each were used for hematology and clinical chemistry evaluations at the recovery necropsy. Up to 7 animals/sex/group each were used for lymphocyte phenotyping and immunogenicity throughout the entire study. Up to 3/sex/group/timepoint were used for TK sampling. (Comment: Animals used for TK sampling were also used for immunogenicity samples at different intervals. Since blood samples were also collected from WT mice early in the study, some time points were represented by less than 3 mice/sex).
b. No noteworthy adverse findings were noted in clinical observations, body weights, food consumption, ophthalmology, hematology, clinical chemistry, peripheral blood lymphocyte phenotyping, tissue lymphocyte phenotyping, organ weights, macroscopic pathology, and histopathology.
c. Accidental death
d. Recovery of peripheral blood B cells was defined as >25% of B cell counts (cells/μL) of the control group.

2.6.7.6.3　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験[redacted]-2153）

Report Title: A 6-Month Repeat-dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)

Test Article: Inebilizumab

Species/Strain: Human CD19 Transgenic Mouse　**Duration of Dosing:** Once weekly for 26 total administrations　**Study No.** [redacted]-2153

Age at First Dose: 6 to 10 weeks　**Duration of Postdose:** 37 weeks (from last dose)　**Location in CTD:** 4.2.3.2

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]　**Method of Administration:** IV bolus injection　**GLP Compliance:** GLP

Vehicle/Formulation: 10 mmol/L histidine, 75 mmol/L NaCl, 4% trehalose*, pH 6.0 (weeks 1 to 3); 10 mmol/L histidine, 75 mmol/L NaCl, 4% trehalose, 0.02% polysorbate 80, pH 6.0 (weeks 4 to 26)/ solution *For weeks 1-3, the concentration of trehalose was 7.7% for the control, 7.5% for 3 mg/kg, and 5.3% for 30 mg/kg.

Special Features: Immunogenicity (ADA), flow cytometry for lymphocyte populations

No Observed Adverse Effect Level: at least 30 mg/kg (the highest dose tested)

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**3**		**30**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Noteworthy Adverse Findings [b]	None	None	None	None	None	None
Mortality during dosing phase - not attributed to inebilizumab [c]	None	None	None	1	None	None
Mortality during recovery phase - not attributed to inebilizumab [c]	3	1	None	3	None	None

2.6.7.6.3　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験 [redacted]-2153）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**3**		**30**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Noteworthy Pharmacology Findings						
Hematology through end of dosing phase:						
Decreased absolute lymphocytes (% decrease relative to control)	NA	NA	26	None	54	None
Increased mean neutrophils (% increase relative to control)	NA	NA	500	None	90	None
Increased platelets (% increase relative to control)	NA	NA	21	None	8	None
Increased mean platelet volume (% increase relative to control)	NA	NA	5	None	13	None
Increased mean monocytes (% increase relative to control)	NA	NA	None	None	None	225
Hematology through end of recovery:						
Increased mean platelet volume (% increase relative to control)	NA	NA	10	None	7	None
Increased erythrocyte count (% increase relative to control)	NA	NA	None	5	None	6
Increased hematocrit (% increase relative to control)	NA	NA	None	None	None	6
Decreased mean corpuscular hemoglobin (% decrease relative to control)	NA	NA	None	5	None	5
Decreased mean corpuscular hemoglobin concentration (% decrease relative to control)	NA	NA	None	None	None	5

2.6.7.6.3　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験[redacted]-2153）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		30	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Clinical chemistry through end of dosing phase:						
Decreased serum globulin (% decrease relative to control)	NA	NA	17	22	6	17
Increased albumin/globulin ratio (% increase relative to control)	NA	NA	29	29	12	18
Decreased serum cholesterol (% decrease relative to control)	NA	NA	None	9	None	10
Clinical chemistry at end of recovery (Week 37):						
Decreased serum globulin (% decrease relative to control)	NA	NA	None	None	None	9
Decreased serum total protein (% decrease relative to control)	NA	NA	None	None	None	6
Organ weights						
Decreased spleen weight at terminal necropsy (Day 178) (% decrease relative to control):	NA	NA	53	31	49	28
Macroscopic findings at terminal necropsy (Day 178)						
Small spleen (incidence/number examined):	1/10	0/10	10/10	7/11	9/10	7/10

2.6.7.6.3　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験 [redacted]-2153）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**3**		**30**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Histopathology at terminal necropsy (Day 178) (incidence/number examined):						
Reduced size and cellularity of the B-cell zone of the spleen	0/10	0/10	10/10	11/11	10/10	10/10
Increased extramedullary hematopoiesis in the spleen	0/10	1/10	4/10	7/11	5/10	7/10
Reduced size and cellularity of the white pulp of the spleen	0/10	0/10	10/10	11/11	10/10	10/10
Reduced number and cellularity of mesenteric lymph node follicles	2/4	0/8	10/10	10/10	9/9	10/10
Reduced number and cellularity of the mediastinal lymph node follicles	1/10	0/10	9/10	11/11	9/9	9/10
Histopathology at recovery necropsy (Week 37) (incidence/number examined):						
Reduced size and cellularity of the B-cell zone of the spleen	None	None	None	None	1/14	2/14
Reduced size and cellularity of the white pulp of the spleen	None	None	None	None	1/14	2/14
Peripheral blood lymphocyte phenotyping						
Depletion of peripheral blood B cells on Day 178 (% of controls)	NA	NA	0	0	0	0
Recovery of peripheral blood B cells (Week of recovery) [d]	NA	NA	28	24	36 (6 out of 7 animals recovered)	36
Tissue lymphocyte phenotyping						
Depletion of spleen B cells on Day 178 (% of controls)	NA	NA	0.2	0.2	0.4	0.3
Depletion of spleen B cells at end of recovery (% of controls)	NA	NA	None	None	None	None
Depletion of bone marrow B cells on Day 178 (% of controls)	NA	NA	0.5	0.5	0.5	0.6
Depletion of bone marrow B cells at end of recovery (% of controls)	NA	NA	None	None	None	None

2.6.7.6.3　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験（試験 [redacted]-2153）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		30	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Toxicokinetics:						
1st Dose						
T_{max} (d)	NA		0.04	0.04	0.04	0.04
C_{max} (µg/mL)	NA		56.7	41.0	654	529
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)	NA		166	141	1820	1610
26th Dose						
T_{max} (d)	NA		175.17	175.33	175.17	175.04
C_{max} (µg/mL)	NA		229	138	2020	1170
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)	NA		1160	743	8910	6340
Positive ADA Response						
Number of animals positive/total number evaluated	2/14		2/14		0/14	

ADA = anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-}7d}$ = Area under the concentration-time curve of the dosing interval from Time 0 to 7 days post-dose; C_{max} = maximum concentration; GLP = Good Laboratory Practice; MEDI-551 = inebilizumab; NA = not applicable; TK = toxicokinetic; T_{max} = time to the maximum concentration

a. Ten to 14 animals per sex, per group were maintained for a 37-week recovery period in the control, 3, and 30 mg/kg dose groups. Up to 5 animals per sex/group each were used for hematology and clinical chemistry evaluations at the terminal necropsy. Up to 7 animals/sex/group each were used for hematology and clinical chemistry evaluations at the recovery necropsy. Up to 7 animals/sex/group each were used for lymphocyte phenotyping and immunogenicity throughout the entire study. A separate set of 18 animals/sex/group were maintained as TK animals for which up to 3/sex/group/timepoint were used for TK sampling.

b. No noteworthy adverse findings were noted in clinical observations, palpable masses, body weights, food consumption, ophthalmology, hematology, clinical chemistry, peripheral blood lymphocyte phenotyping, tissue lymphocyte phenotyping, organ weights, macroscopic pathology, and histopathology.

c. Accidental death

d. Recovery of peripheral blood B cells was defined as >25% of B cell counts (cells/µL) of the control group.

2.6.7.6.4　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験（試験[redacted]-2237）

Report Title: A 3-Month Subcutaneous Repeat-Dose Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)

Test Article: Inebilizumab

Species/Strain: Human CD19 Transgenic Mouse

Duration of Dosing: Once weekly for 13 total administrations (Days 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, and 85)

Study No. [redacted]-2237

Age at First Dose: 71 to 74 days

Duration of Postdose: 45 weeks (from last dose)

Location in CTD: 4.2.3.2

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Method of Administration: IV bolus injection

GLP Compliance: GLP

Vehicle/Formulation: For control and SC — 20 mmol/L histidine, 75 mmol/L NaCl, 4% trehalose, 0.05% polysorbate 80, pH 6.0/ solution; For IV bolus — 10 mmol/L histidine, 75 mmol/L NaCl, 4% trehalose, 0.02% polysorbate 80, pH 6.0/ solution

Special Features: Immunogenicity (ADA), flow cytometry for lymphocyte populations

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control SC)**		**3 (SC)**		**30 (SC)**		**30 (IV)**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Noteworthy Adverse Findings [b]								
Cutaneous ulcers leading to early euthanasia during the dosing period (number of animals affected)	0	0	1	0	0	1	0	0
Cutaneous ulcers leading to early euthanasia during the recovery period (number of animals affected)	0	0	0	2	0	2	0	1

2.6.7.6.4　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験（試験 [redacted]-2237）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	0 (Control SC)		3 (SC)		30 (SC)		30 (IV)	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Histopathology at the terminal necropsy (incidence/number examined):								
Acute/subacute inflammation at the SC injection site	0/10	0/10	0/11	5/10	3/10	9/11	NA	NA
Mortality during dosing period - not attributed to inebilizumab [c]	0	1	0	0	0	0	0	0
Mortality during recovery period - not attributed to inebilizumab [c]	3	1	0	1	0	0	0	1
Gross Pathology at end of recovery (incidence/number examined):								
Nodules in the lungs [d, e]	0/14	0/14	0/13	0/14	1/14	0/13	1/14	0/14
Histopathology at end of recovery (incidence/number examined):								
Bronchiolo-alveolar adenoma [e]	1/14	0/14	1/13	0/14	1/14	1/13	7/14	0/14
Noteworthy Pharmacology Findings								
Hematology through Day 86:								
Decreased absolute lymphocytes (% decrease relative to control)	NA	NA	None	24	47	13	43	16
Increased absolute neutrophils (% increase relative to control)	NA	NA	108	None	None	None	None	None
Increased hemoglobin (% increase relative to control)	NA	NA	None	6.8	None	7.6	None	3.4
Increased hematocrit (% increase relative to control)	NA	NA	None	2.8	None	5.7	None	3.5
Increased red blood cell count (% increase relative to control)	NA	NA	None	6.5	None	8.2	None	5.0
Decreased mean corpuscular volume (% decrease relative to control)	NA	NA	None	3.6	None	2.5	None	1.3

2.6.7.6.4　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験（試験 [redacted]-2237）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control SC)**		**3 (SC)**		**30 (SC)**		**30 (IV)**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Hematology at end of recovery:								
Increased white blood cells (% increase relative to control)	NA	NA	143	None	86	None	61	None
Increased absolute lymphocytes (% increase relative to control)	NA	NA	145	None	79	None	59	None
Increased absolute neutrophils (% increase relative to control)	NA	NA	149	None	135	None	70	None
Increased absolute monocytes (% increase relative to control)	NA	NA	None	133	None	266	None	167
Increased absolute eosinophils (% increase relative to control)	NA	NA	None	300	None	200	None	100
Increased hemoglobin (% increase relative to control)	NA	NA	6.2	18	7.0	18	7.0	12
Increased hematocrit (% increase relative to control)	NA	NA	6.6	16	7.5	16	8.7	13
Increased red blood cell count (% increase relative to control)	NA	NA	6.5	22	7.8	22	8.2	17
Decreased reticulocytes (% decrease relative to control)	NA	NA	20	None	16	None	18	None
Decreased mean corpuscular volume (% decrease relative to control)	NA	NA	None	5.5	None	5.3	None	3.2
Decreased mean corpuscular hemoglobin concentration (% decrease relative to control)	NA	NA	None	3.2	None	3.2	None	4.5
Decreased red cell distribution width (% decrease relative to control)	NA	NA	6.1	None	4.5	None	4.5	None

2.6.7.6.4　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験（試験 [redacted]-2237）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control SC)**		**3 (SC)**		**30 (SC)**		**30 (IV)**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Clinical chemistry through Day 86:								
Decreased globulins (% decrease relative to control)	NA	NA	20	22	15	17	10	17
Increased albumin/globulin ratio (% increase relative to control)	NA	NA	25	21	13	16	13	11
Decreased total proteins (% decrease relative to control)	NA	NA	7.7	6.0	7.7	6.0	None	8.0
Clinical chemistry at end of recovery:								
Decreased globulins (% decrease relative to control)	NA	NA	14	14	14	19	14	19
Increased albumin/globulin ratio (% increase relative to control)	NA	NA	None	21	13	29	20	36
Organ weights at Terminal necropsy (Day 86):								
Decreased spleen weight (% decrease relative to sex-matched control)	NA	NA	54	44	53	46	56	45
Organ weights at recovery necropsy:								
Decreased spleen weight (% decrease relative to sex-matched control)	NA	NA	21	27	23	29	28	27

2.6.7.6.4　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験（試験 [redacted]-2237）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control SC)**		**3 (SC)**		**30 (SC)**		**30 (IV)**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Gross Pathology on Day 86 (incidence/number examined):								
Small spleen	0/10	0/9	1/9	0/10	0/10	0/9	2/10	0/10
Histopathology on Day 86 (incidence/number examined):								
Reduced size and cellularity of the B-cell zone of the spleen	0/10	0/10	9/11	9/10	9/10	11/11	8/10	8/10
Reduced size and cellularity of the white pulp of the spleen	0/10	0/10	9/11	9/10	9/10	11/11	8/10	8/10
Increased extramedullary hematopoiesis in the spleen	0/10	1/10	4/11	5/10	1/10	5/11	0/10	6/10
Reduced number and cellularity of mesenteric lymph node follicles	0/10	1/8	10/10	8/8	6/6	11/11	8/8	8/8
Reduced number and cellularity of the mediastinal lymph node follicles	1/10	3/9	9/10	7/7	8/8	8/8	9/9	8/8
Histopathology at end of recovery (incidence/number examined):								
Reduced size and cellularity of the B-cell zone of the spleen	0/11	1/13	0/13	1/11	1/14	2/11	1/14	1/12
Reduced size and cellularity of the white pulp of the spleen	0/11	1/13	0/13	1/11	1/14	2/11	1/14	1/12
Increased extramedullary hematopoiesis in the spleen	2/11	6/13	0/13	5/11	0/14	5/11	1/14	3/12
Reduced number and cellularity of mesenteric lymph node follicles	1/10	1/11	1/12	3/11	2/13	1/11	1/13	1/12
Reduced number and cellularity of the mediastinal lymph node follicles	2/11	3/13	0/11	0/10	5/14	2/11	3/13	1/12

2.6.7.6.4　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験（試験 [redacted]-2237）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	**0 (Control SC)**		**3 (SC)**		**30 (SC)**		**30 (IV)**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Peripheral blood lymphocyte phenotyping								
Depletion of peripheral blood B cells on Day 86 (% of sex matched controls)	NA	NA	0	0.1	0	0.1	0	0.1
Recovery of peripheral blood B cells (Week of recovery) [f]	NA	NA	42	32	44	42	44	42
Tissue lymphocyte phenotyping								
Depletion of spleen B cells on Day 86 (% of sex matched controls)	NA	NA	1.1	0.8	1.5	1.3	1.3	0.5
Depletion of spleen B cells at end of recovery (% of sex matched controls)	NA	NA	None	None	None	None	None	None
Depletion of bone marrow B cells on Day 86 (% of sex matched controls)	NA	NA	0.5	0.8	0.6	0.8	0.8	0.9
Depletion of bone marrow B cells at end of recovery (% of sex matched controls)	NA	NA	None	None	None	None	None	None
Toxicokinetics:								
1st dose								
C_{max} (µg/mL)	NA		20.8		234		437	
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)	NA		122		1340		1550	
13th dose								
C_{max} (µg/mL)	NA		143		1040		1120	
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·day/mL)	NA		859		6480		6210	
$t_{1/2}$ (d)	NA		18.2		20.6		20.9	

2.6.7.6.4　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験（試験 [redacted]-2237）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	0 (Control SC)		3 (SC)		30 (SC)		30 (IV)	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals (number of recovery animals) [a]	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)	24 (14)
Bioavailability (F%)	NA		104%				NA	
Positive ADA Response Number of animals positive / day of first detection	3 (Days 30, 87 and 30, respectively)		0		0		0	

ADA = Anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-}7d}$ = Area under the concentration-time curve of the dosing interval from Time 0 to 7 days post-dose; C_{max} = maximum concentration; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; MEDI-551 = inebilizumab; NA = not applicable; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; TK = toxicokinetic
Bioavailability (F%) = $AUC_{0\text{-}7d}$ (13th SC dose) / $AUC_{0\text{-}7d}$ (13th IV dose)

a. Eleven to 14 animals per sex, per group were maintained for a 45-week recovery period in the control, 0, 3 and 30 mg/kg SC and 30 mg/kg IV dose groups. Up to 5 animals per sex/group each were used for hematology and clinical chemistry evaluations at the terminal necropsy. Up to 7 animals/sex/group each were used for hematology and clinical chemistry evaluations at the recovery necropsy. Up to 7 animals/sex/group each were used for lymphocyte phenotyping and immunogenicity throughout the entire study. A separate set of 18 animals/sex/group were maintained as TK animals for which up to 3/sex/group/timepoint were used for TK sampling.
b. No noteworthy adverse findings were noted in body weights, food consumption, ophthalmology, hematology, clinical chemistry, peripheral blood lymphocyte phenotyping, tissue lymphocyte phenotyping, and organ weights.
c. Accidental death
d. Nodules noted in the lungs of 1 male in each of the 30 mg/kg/week IV and SC dose groups were diagnosed microscopically as bronchiolo-alveolar adenomas.
e. Incidental change
f. Recovery of peripheral blood B cells was defined as >25% of mean B220+ counts (cells/µL) of the control group.

2.6.7.7　遺伝毒性試験

ICH S6 に従い，遺伝毒性試験は実施していない．Inebilizumab はモノクローナル抗体であるため，核膜又はミトコンドリア膜を通過し DNA などの染色体成分と直接相互作用するとは予想されない．

2.6.7.8　がん原性試験

Inebilizumab は標準的ながん原性試験に用いられるげっ歯類の CD19 に結合しないため，がん原性試験は実施していない．Inebilizumab による CD19 陽性 B リンパ球の長期減少に関連するがん原性リスクを ICH S6(R1)に概説されている科学的な重要度に基づき評価した結果，Inebilizumab の長期投与が患者の生涯発がんリスクを上昇させるという明らかな懸念は示されなかった．この科学的重要度に基づく評価の結果，がん原性試験が不要であることが米国食品医薬品局の神経疾患治療薬部門により認められた．

2.6.7.9　生殖発生毒性試験：受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.9.1　生殖発生毒性試験 - ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（試験 [redacted]00141）

Report Title: Combined Intravenous Male and Female Fertility and Embryofetal Development Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice

Test Article: Inebilizumab

Species/Strain: Human CD19 transgenic mouse

Duration of Dosing:

M: Once every 7 days beginning 28 days before cohabitation through day of sacrifice ([redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted])

F: Once every 7 days beginning 15 days before cohabitation through day 15 of gestation ([redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted])

Study No. [redacted]00141

Age at First Dose: 80 to 93 days

Day of C-Section: DG (presumed day of gestation) 18

Location in CTD: 4.2.3.5.2

Date of First Dose: 28 days before cohabitation (males dosed)

Method of Administration: IV bolus injection

GLP Compliance: Yes

Vehicle/Formulation: 10 mmol/L Histidine, 75 mmol/L NaCl, 4% Trehalose, 0.02% polysorbate 8.0, pH 6.0/ solution

No Observed Adverse Effect Level:

F_0 Males: < 3 mg/kg

F_0 Females: < 3 mg/kg

F_1 Litters: 30 mg/kg

2.6.7.9.1　　生殖発生毒性試験 - ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（試験 [redacted]00141）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	0 (Control)	3	30
Males			
Toxicokinetics: C_{max} (µg/mL)	1st dose (0) Last dose (0)	1st dose (44.0) Last dose (97.1)	1st dose (484) Last dose (983)
Number Evaluated	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund [a]	0	0	1
Clinical Observations	None	None	None
Necropsy Observations	None	None	None

2.6.7.9.1　　生殖発生毒性試験 - ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（試験 [redacted]00141）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	0 (Control)	3	30
Males			
Body Weight Change (g)	+2.8	+3.1	+2.4
Mean No. Days Prior to Mating	1.9	2.0	2.3
No. of Males that Mated	25	25	25
No. of Fertile Males	25	25	25
Peripheral Blood Immunophenotyping on post dose day 58, 59, or 60			
Total B-Lymphocytes (B220+) (cells/µL)	947	20.3	19.1
B-cells subset 1 (B220+mCD19+) (cells/µL) [b]	910	1.38	1
B-cells subset 2 (B220+hCD19+) (cells/µL) [c]	924	0	0
B-cells subset 3 (B220+mCD19+hCD19+) (cells/µL)	907	0	0
Females			
Toxicokinetics: C_{max} (µg/mL)	1st dose (0) Last dose (0)	1st dose (45.3) Last dose (58.1)	1st dose (376) Last dose (534)
No. Evaluated	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund [a]	2	1	2
Clinical Observations	None	None	None
Necropsy Observations	None	None	None
Premating Body Weight Change (g)	+1.2	+0.8	+0.8

2.6.7.9.1　　生殖発生毒性試験 - ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（試験 [redacted]00141）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	0 (Control)	3	30
Females			
Gestation Body Weight (g)	+16.7	+17.1	+16.9
Mean No. Estrous Cycles/14 days (pre-dose)	3.4	3.2	3.4
Mean No. Estrous Cycles/14 days (pre- cohabitation)	3.3	3.4	3.5
Mean No. Days Prior to Mating	1.9	2.0	2.3
No. of Pregnant Females	24 (96%)	19 (76%)	16 (64%)
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	2	1	2
Mean No. of Corpora Lutea	10	10	9.6
Mean No. Implantations	9.9	10	9.5
Mean % Preimplantation Loss	0.4	0	1.5
Mean No. Live Conceptuses	9	8.6	8.4
Mean No. Resorptions	18	26	16
No. Dead Conceptuses	1	0	0
Mean % Post-implantation Loss	8.4	14.5	13.3

2.6.7.9.1　　生殖発生毒性試験 - ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（試験 [redacted]00141）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	0 (Control)	3	30
Females			
Peripheral Blood Immunophenotyping on gestation day 15			
Total B-Lymphocytes (B220+) (cells/µL)	521	12.1	13.2
B-cells subset 1 (B220+mCD19+) (cells/µL) [b]	505	0.25	0.88
B-cells subset 2 (B220+hCD19+) (cells/µL) [c]	508	0	0.08
B-cells subset 3 (B220+mCD19+hCD19+) (cells/µL)	502	0	0.08
Litters			
No. Litters Evaluated	22	18	14
No. Live Fetuses	199	155	117
Mean No. Resorptions	18	26	16
% Litters with Dead Fetuses	8.4	14.5	13.3
Mean Fetal Body Weight (g)	1.03	1.08	1.10
Live Male Fetuses	88	74	61
Live Female Fetuses	111	81	56
Fetal Anomalies	9 (40.9%)	6 (33.3%)	5 (35.7%)

2.6.7.9.1　　生殖発生毒性試験 - ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（試験 [redacted]00141）（続き）

Weekly Dose (mg/kg)	0 (Control)	3	30
Litters			
Gross External	Fetuses 4813-6 and 4811-10 in the control group had micrognathia. Fetus 4813-6 also had a cleft palate, which was confirmed at soft tissue evaluation. Fetus 4811-10 also had no tongue noted at soft tissue evaluation. No additional alterations occurred in these fetuses.	Fetuses 4842-9 in the 3 mg/kg/dose group had micrognathia and open eye lids. Soft tissue confirmed the open eye lids and revealed a folded retina in one eye. No additional alterations occurred in these fetuses.	Fetus 4875-9 in the 30 mg/kg/dose group had depressed eye bulges. Soft tissue exam revealed microphthalmia and slight dilation of the lateral ventricles of the brain.
Soft Tissue Anomalies	None	None	None
Skeletal Anomalies	Small eye socket noted in 3 fetuses	Small eye socket noted in 2 fetuses	Small eye socket noted in 1 fetus
Peripheral Blood Immunophenotyping			
Total B-Lymphocytes (B220+) (cells/µL)	19.6	19.6	23
B-cells subset 1 (B220+mCD19+) (cells/µL) [b]	17.7	17.2	20
B-cells subset 2 (B220+hCD19+) (cells/µL) [c]	13.3	0	0
B-cells subset 3 (B220+mCD19+hCD19+) (cells/µL)	13.1	0	0
Liver Immunophenotyping			
B220+hCD19+ population (%)	60.7	0.32	0.15

C_{max} = maximum observed concentration; h = human; m = mouse; MEDI-551 = inebilizumab; No. = number

a. Accidental death

b. Include B220+mCD19+hCD19+ cells and B220+mCD19+hCD19− cells

c. Include B220+mCD19+hCD19+ cells and B220+mCD19−hCD19+ cells

2.6.7.10　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験

2.6.7.10.1　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験[redacted]-62509）

Report Title: An Intravenous Study of the Effects of MEDI-551 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Mice

Test Article: Inebilizumab

Design similar to ICH 4.1.2? Yes　**Duration of Dosing:** Once every 3 days from GD 6 to LD 20　**Study No.** [redacted]-62509

Species/Strain: Human CD19 transgenic mouse　**Day of Mating:** GD 0　**Location in CTD:** 4.2.3.5.3

Age at Receipt: 7 to 31 weeks　**Method of Administration:** IV bolus injection

Vehicle/Formulation:

Control: 10 mmol/L histidine/histidine-HCl, 75 mmol/L sodium chloride, 106 mmol/L trehalose dihydrate, 0.02% (w/v) Polysorbate-80, pH 6.0/ solution

Inebilizumab: 20 mmol/L histidine/histidine-HCl, 70 mmol/L sodium chloride, 106 mmol/L trehalose dihydrate, 0.05% (w/v) Polysorbate 80, pH 6.0/ solution

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]　**Litters Culled/Not Culled:** Culled　**GLP Compliance:** Yes

Special Features:

No Observed Adverse-Effect Level:

- **F_0 Maternal:** 30 mg/kg
- **F_1 Systemic:** 30 mg/kg
- **F_1 Development and Immunology:** < 3 mg/kg
- **F_1 Reproductive:** 30 mg/kg
- **F_2 Embryo/fetal developmental toxicity:** 30 mg/kg

IV bolus injection once every 3 days from GD6 to LD20 (mg/kg)		0 (Control)	3	30
F_0 Females:	Toxicokinetics:			
	Mean maternal inebilizumab concentration (µg/mL) ~25 h after final dose	< 0.02	46.70	520.95
	Mean pup inebilizumab concentration (µg/mL) ~25 h after final dose			
	Male	< 0.02	30.42	413.87

2.6.7.10.1　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験 [redacted]-62509）（続き）

IV bolus injection once every 3 days from GD6 to LD20 (mg/kg)		0 (Control)	3	30
F_0 Females:	Female	< 0.02	33.33	390.81
	No. Evaluated	111	130	129
	No. Pregnant	78	68	81
	No. Died or Euthanized in Extremis [a]	5	0	7
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0
	Clinical Observations [b]	None	None	None
	Gestation Body Weight g (%) [c]			
	GD 18	35.3	36.0 (2.0)	35.6 (0.8)
	Lactation Body Weight g (%) [c]			
	LD 21	32.0	31.8 (-0.6)	32.2 (0.6)
	Gestation Food Consumption (g/animal/day)			
	GD 6-18	4.3	4.3	4.5
	Lactation Food Consumption (g/animal/day)			
	GD 1-21	9.8	10.0	9.8
	Mean Duration of Gestation (days)	19.3	19.1	19.2
	Abnormal Parturition	None	None	None
	No. of Total Litter Losses	15	8	9
	Necropsy Observations	None	None	None
F_1 Litters: Preweaning	No. Litters Evaluated	66	61	64
	Mean No. of Implantations	7.8	7.9	7.9

2.6.7.10.1　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験 [redacted]-62509）（続き）

IV bolus injection once every 3 days from GD6 to LD20 (mg/kg)		0 (Control)	3	30
F_1 Litters: Preweaning	Mean No. of Pups Born/Litter	6.9	7.0	6.6
	Mean No. Liveborn Pups/Litter	6.5	6.8	6.5
	Postnatal Survival to Day 4 (% per Litter)	86.0	86.0	87.2
	Postnatal Survival to Weaning (% per Litter)	62.2	68.8	66.5
	Pup Body Weight g (%) [d]			
	Males			
	PND 1	1.35	1.39 (3.0)	1.39 (3.0)
	PND 21	6.58	6.46 (-1.8)	6.60 (0.3)
	Females			
	PND 1	1.33	1.35 (1.5)	1.36 (2.3)
	PND 21	6.41	6.27 (-2.2)	6.48 (1.1)
	Pup Body Weight Change (g)			
	Males			
	PND 1-4	0.83	0.72	0.72
	PND 4-7	1.15	1.10	1.15
	PND 7-10	1.10	1.09	1.12
	Females			
	PND 1-4	0.75	0.74	0.68
	PND 4-7	1.09	1.06	1.12
	PND 7-10	1.08	1.03	1.05

2.6.7.10.1　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験 [redacted]-62509）（続き）

IV bolus injection once every 3 days from GD6 to LD20 (mg/kg)		0 (Control)	3	30
F_1 Litters: Preweaning	Pup Sex Ratio (% Males per Litter)	50.1	47.5	51.1
	Pup Clinical Observations [b]	None	None	None
	Pup Necropsy Observations	None	None	None
F_1 Males: Postweaning	No. Evaluated Postweaning	80	71	76
	No. Died or Euthanized in Extremis	8	5	10
	Clinical Observations [b]	None	None	None
	Body Weight g (%) [d]			
	PND 21	6.8	6.8 (0.0)	6.9 (1.5)
	PND 28	11.6	11.4 (-1.7)	11.4 (-1.7)
	PND 35	16.4	16.2 (-1.2)	16.5 (0.6)
	PND 42	19.7	19.6 (-0.5)	19.8 (0.5)
	PND 49	21.4	21.3 (-0.5)	21.5 (0.5)
	PND 105	25.8	26.3 (1.9)	25.8 (0.0)
	Body Weight Change (g)			
	PND 21-84 (Premating Period)	18.0	18.0	18.1
	PND 21-105 (Cumulative Interval; All Subgroups)	18.9	19.1	18.8
	Mean Age at Preputial Separation (days)	31.0	32.9	31.4
	Sensory Function	1018.9	977.6	1383.0*
	Motor Activity	None	None	None

2.6.7.10.1　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験 [redacted]-62509）（続き）

IV bolus injection once every 3 days from GD6 to LD20 (mg/kg)		0 (Control)	3	30
F_1 Males: Postweaning	Learning and Memory	None	None	None
	Mean No. of Days Prior to Mating	2.2	2.0	2.5
	No. of Males that Mated	19	25	24
	No. of Fertile Males	16	23	24
	Necropsy Observations	None	None	None
	Histopathology (PND 50) (incidence/number examined):			
	Reduced size and cellularity of the white pulp of the spleen	1/10	10/10	10/10
	Reduced number and cellularity of axillary lymph node follicles	3/9	9/9	10/10
	Reduced number and cellularity of mandibular lymph node follicles	2/10	9/9	9/9
	Reduced number and cellularity of mesenteric lymph node follicles	2/10	10/10	10/10
	Peripheral Blood Immunophenotyping [d]			
	Total B-Lymphocytes (B220+) (thous/µL)			
	PND 50	0.38	0.01 (-97.4)**	0.01(-97.4)**
	B-cells subset 1 (B220+mCD19+) (thous/µL) [e]			
	PND 50	0.40	0.01 (-97.5)**	0.01 (-97.5)**
	B-cells subset 2 (B220+hCD19+) (thous/µL) [f]			
	PND 50	0.36	0.00 (-100.0)**	0.00 (-100.0)**
	B-cells subset 3 (B220+mCD19+hCD19+) (thous/µL)			
	PND 50	0.35	0.00 (-100.0)**	0.00 (-100.0)**
	T-Cell Dependent Antibody Response [d]			
	Primary IgG KLH (µg/mL)			

2.6.7.10.1　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験[redacted]-62509）（続き）

IV bolus injection once every 3 days from GD6 to LD20 (mg/kg)		0 (Control)	3	30
F_1 Males: Postweaning	PND 364	6.33	<LLQ	4.12 (-34.9)
	PND 371	18.04	2.46 (-86.4)	0.82 (-95.5)
	Primary IgM KLH (µg/mL)			
	PND 364	1.49	0.60 (-59.7)	0.98 (-34.2)
	PND 371	1.39	0.99 (-28.8)	< LLQ
	Secondary IgG KLH (µg/mL)			
	PND 385	182.03	13.86 (-92.4)	20.51 (-88.7)
	PND 392	14233.72	1413.58 (-90.1)	52.14 (-99.6)
	PND 399	681.45	10.31 (-98.5)	37.39 (-94.5)
	Secondary IgM KLH (µg/mL)			
	PND 392	10.86	4.39 (-59.6)	2.32 (-78.6)*
F_1 Females: Postweaning	No. Evaluated Postweaning	77	84	77
	No. Died or Euthanized in Extremis	14	6	5
	Clinical Observations [b]	None	None	None
	Premating Body Weight g (%) [d]			
	PND 21	6.7	6.5 (-3.0)	6.7 (0.0)
	PND 28	11.0	10.7 (-2.7)	10.7 (-2.7)
	PND 35	15.2	15.0 (-1.3)	14.9 (-2.0)
	PND 42	17.3	17.2 (-0.6)	17.1 (-1.2)
	PND 49	17.9	17.9 (0.0)	17.7 (-1.1)
	PND 84	20.6	20.6 (0.0)	20.2 (-1.9)

2.6.7.10.1　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験 [redacted]-62509）（続き）

IV bolus injection once every 3 days from GD6 to LD20 (mg/kg)		0 (Control)	3	30
F_1 Females: Postweaning	Premating Body Weight Change (g)			
	PND 21-84 (Premating Period)	13.7	14.0	13.3
	Gestation Body Weight g (%) [c]			
	GD 0	20.9	21.2 (1.4)	21.1 (1.0)
	GD 18	36.3	37.2 (2.5)	35.4 (-2.5)
	Gestation Body Weight Change (g)			
	GD 0-18	15.4	16.0	14.3
	Mean Age at Vaginal Patency (days)	33.6	34.6	33.8
	Sensory Function	None	None	None
	Motor Activity	None	None	None
	Learning and Memory	None	None	None
	Mean Precoital Interval	2.2	2.0	2.5
	No. of Females Sperm-Positive	19	25	24
	No. Pregnant	19	23	24
	Necropsy Observations	None	None	None
	Histopathology (PND 50) (incidence/number examined):			
	Reduced size and cellularity of the white pulp of the spleen	0/10	10/10	10/10
	Reduced number and cellularity of axillary lymph node follicles	3/10	10/10	9/9
	Reduced number and cellularity of mandibular lymph node follicles	0/10	9/9	10/10
	Reduced number and cellularity of mesenteric lymph node follicles	1/10	10/10	10/10
	Peripheral Blood Immunophenotyping [d]			

2.6.7.10.1　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験 [redacted]-62509）（続き）

IV bolus injection once every 3 days from GD6 to LD20 (mg/kg)		0 (Control)	3	30
F_1 Females: Postweaning	Total B-Lymphocytes (B220+) (thous/µL)			
	PND 50	0.39	0.01 (-97.4)**	0.01 (-97.4)**
	B-cells subset 1 (B220+mCD19+) (thous/µL) [e]			
	PND 50	0.42	0.01 (-97.6)**	0.01 (-97.6)**
	B-cells subset 2 (B220+hCD19+) (thous/µL) [f]			
	PND 50	0.37	0.00 (-100.0)**	0.00 (-100.0)**
	B-cells subset 3 (B220+mCD19+hCD19+) (thous/µL)			
	PND 50	0.36	0.00 (-100.0)**	0.00 (-100.0)**
	T-Cell Dependent Antibody Response [d]			
	Primary IgG KLH (µg/mL)			
	PND 364	5.08	< LLQ	7.48 (47.2)
	PND 371	27.97	22.68 (-18.9)	3.88 (-86.1)
	Primary IgM KLH (µg/mL)			
	PND 364	1.44	0.95 (-34.0)	0.60 (-58.3)*
	PND 371	1.09	2.18 (100.0)	< LLQ
	Secondary IgG KLH (µg/mL)			
	PND 385	169.42	241.97 (42.8)	< LLQ
	PND 392	719.75	4401.80 (511.6)	47.09 (-93.5)
	PND 399	3880.92	118.23 (-97.0)	28.76 (-99.3)
	Secondary IgM KLH (µg/mL)			
	PND 392	1.73	3.93 (127.2)	2.12 (22.5)

2.6.7.10.1　　ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた Inebilizumab の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験[redacted]-62509）（続き）

IV bolus injection once every 3 days from GD6 to LD20 (mg/kg)		0 (Control)	3	30
F_1 Females: Postweaning	PND 399	7.60	0.63 (-91.7)	1.10 (-85.5)**
	Mean No. of Corpora Lutea	9.2	9.0	8.2
	Mean No. of Implantations	8.4	8.5	7.9
	Mean % Preimplantation Loss	7.0	5.3	3.4
F_2 Litters:	No. of Litters Evaluated	18	22	24
	Mean No. of Live Conceptuses/Litter	7.6	7.7	6.8
	Mean No. of Resorptions	0.8	0.8	1.1
	Mean No. Dead Conceptuses	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	10.0	10.7	16.5
	Mean Fetal Body Weight g (%) [d]	1.09	1.09 (0.0)	1.09 (0.0)
	Fetal Sex Ratio (% Males per Litter)	52.3	47.7	46.0
	Fetal Anomalies	None	None	None

GD = gestation day; h = human; IgG = immunoglobulin G; IgM = immunoglobulin M; KLH = keyhole limpet hemocyanin; LD = lactation day; LLQ = lower limit of quantitation; m = mouse; MEDI-551 = inebilizumab; No. = number; PND = postnatal day; thous = thousands

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ Dunnett's Test

a. Accidental death

b. Presented as the total occurrence/number of animals.

c. At end of premating, gestation, or lactation. For all groups, means are shown. For test article-treated groups, percent differences from control are shown in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

d. For all groups, means are shown. For test article-treated groups, percent differences from control are shown in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

e. Include B220+mCD19+hCD19+ cells and B220+mCD19+hCD19− cells

f. Include B220+mCD19+hCD19+ cells and B220+mCD19−hCD19+ cells

2.6.7.11 局所刺激性試験

Inebilizumab の独立した局所刺激性試験は実施しなかったが, huCD19 Tg マウスを用いた反復投与毒性試験の一部として投与部位を評価した. Inebilizumab の臨床適用経路である静脈内投与に起因する肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった.

3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験では，皮下投与部位に軽微から軽度の急性／亜急性炎症が認められた．しかし，これらの所見は，回復期間後は認められなかった.

2.6.7.12　その他の毒性試験

2.6.7.12.1　組織交差反応性試験の要約

Title of Study	Species	Concentrations of Inebilizumab tested	Staining Results	Study Number
Cross-Reactivity Study of MEDI-551 with Normal Human, Fischer-344 Rat, and Human CD19 Transgenic Mouse Tissues GLP	Human, Fischer- 344 Rat, and Human CD19 Transgenic Mouse (in vitro)	0.5 µg/mL and 5 µg/mL	In the human tissues examined, inebilizumab-specific staining was present on the membrane of B cells within the spleen, lymph node, tonsil, and gut-associated lymphoid tissue as well as scattered B cells within other organs. Additionally, there was staining of epithelial cells within multiple tissues as well as adrenal medulla, neurons, glial cells, parathyroid chief cells, spermatocytes, spermatogonia and Leydig cells. In the rat tissues examined, inebilizumab stained epithelial cells within the multiple tissues as well as adrenal medulla, neurons and glial cells, parathyroid chief cells, esophageal fibroblasts and fibrocytes located in the adventitia and lamina propria, spermatogonia and spermatocytes, pituitary adenohypophysis, glomerular mesangial cells, peripheral nerve Schwann cells, ovarian granulosa and thecal cells, and dermal dendritic cells, fibrocytes and fibroblasts. In the human CD19 transgenic mouse tissues examined, inebilizumab-specific staining was present on the membrane of B cells within the spleen, lymph node and gut-associated lymphoid tissue as well as scattered B cells within other organs. Additionally, inebilizumab stained epithelial cells within multiple tissues as well as spermatocytes and Leydig cells of the testis, and ovarian granulosa and stromal cells. The staining was limited to the cytoplasm and cytoplasmic granules in every cell type listed except B cells in human and human CD19 transgenic mouse tissues, where inebilizumab staining was membranous. All other tissues were negative.	MI-0007

GLP = Good Laboratory Practice; MEDI-551 = inebilizumab

2.6.7.12.2　組織分布試験の要約

Title of Study	Species	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Design	Doses (mg/kg)	Noteworthy Findings
Anti-CD19 and R347 Afucosylated Antibodies: One-week Single Intravenous Dose Tissue Biodistribution Study in Fischer-344 Rats [redacted]551-0012 (MI-310-06-004) non-GLP	Fischer-344 Rat	IV bolus injection (25 mmol/L histidine, pH 6.0/ solution)	In vivo biodistribution: 12/treatment group (2 untreated group); dose on Day 1; necropsy Days 3 and 7	25 or untreated	Detectable signal in rare cells within the seminiferous tubules

GLP = Good Laboratory Practice

2.6.7.12.3　精巣毒性試験の要約

Title of Study	Species	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Design	Doses (mg/kg)	Noteworthy Findings
A 1-Month Repeat-Dose Intravenous Testicular Toxicity Study of MEDI-551 in Fischer Rats with a 3-Week Recovery Period [redacted]-2087 GLP	Fischer-344 Rat	IV bolus injection (10 mmol/L Histidine, 75 mmol/L NaCl, 4% Trehalose, pH 6.0/ solution)	Testicular toxicity: 10/treatment group; dose on Days 1, 8, 15, 22, and 29; necropsy on Day 30 (recovery group euthanized on Day 50)	0, 2.5, or 25	No toxicity

GLP = Good Laboratory Practice; MEDI-551 = inebilizumab