第 2 部　CTD の概要

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.6.4　薬物動態試験の概要文
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.2.1 非臨床試験で用いた分析法 6
2.6.4.2.1.1 ELISA 法によるカニクイザルの血清中アニフロルマブ濃度測定 6
2.6.4.2.1.2 ELISA 法によるカニクイザルの乳汁中アニフロルマブ濃度測定 6
2.6.4.2.1.3 高感度 ELISA 法によるカニクイザルの血清中アニフロルマブ濃度測定 6
2.6.4.2.1.4 ELISA 法によるカニクイザル血清中の抗アニフロルマブ抗体測定 7
2.6.4.2.1.5 カニクイザル血液中のアニフロルマブの IFNAR1 への結合を評価するための受容体占有測定 7
2.6.4.2.2 臨床試験で用いた分析法 8
2.6.4.3 吸収 8
2.6.4.4 分布 8
2.6.4.5 代謝 8
2.6.4.6 排泄 8
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 8
2.6.4.8.1 カニクイザルにアニフロルマブを単回静脈内投与したときの毒性、トキシコキネティクス及び免疫原性試験（試験 7140-123、GLP 非適用） 8
2.6.4.8.2 雄カニクイザルにアニフロルマブを単回静脈内あるいは皮下投与したときの毒性、トキシコキネティクス、薬力学及び免疫原性試験（試験 7140-142、GLP 非適用） 10
2.6.4.8.3 カニクイザルにアニフロルマブを単回静脈内投与したときの毒性、トキシコキネティクス及び免疫原性試験（試験 7140-131、GLP 適用） 11
2.6.4.8.4 カニクイザルにアニフロルマブを 4 週間反復静脈内投与（含 7 週間の回復性）したときの毒性、トキシコキネティクス及び免疫原性試験（試験 [redacted].263.01、GLP 適用） 12
2.6.4.8.5 カニクイザルにアニフロルマブを 39 週間反復静脈内投与あるいは皮下投与（含 12 週間の回復性）したときの毒性、トキシコキネティクス及び免疫原性試験（試験 7140-129、GLP 適用） 15
2.6.4.8.6 妊娠カニクイザルを用いた静脈内投与による出生前及び出生後の生殖発生毒性試験（試験 [redacted].263.11、GLP 適用） 18
2.6.4.9 考察及び結論 21
2.6.4.10 図表 21
2.6.4.11 参考文献 21

表目次

表 1　アニフロルマブの TK を評価した毒性試験一覧 5
表 2　カニクイザルにアニフロルマブ単回 IV 投与後の TK パラメータ 9
表 3　雄カニクイザルにアニフロルマブ単回 IV 及び SC 投与後の TK パラメータ 11
表 4　カニクイザルにアニフロルマブ単回 IV 投与後の TK パラメータ 12
表 5　カニクイザルにアニフロルマブ初回及び 4 回投与後の TK パラメータ 14
表 6　カニクイザルにアニフロルマブを週 1 回 IV 及び SC 投与したときの TK パラメータ（1 回、39 回及び 40 回投与後のみ） 17
表 7　雌カニクイザルにおけるアニフロルマブ初回投与後（GD20）、5 回投与後（GD76）、9 回投与後（GD132）及び最終投与後（授乳期 3 回投与後）の TK パラメータ 19
表 8　カニクイザル母動物の血清及び乳汁中アニフロルマブ濃度、並びに出生児の血清中アニフロルマブ濃度（平均値［標準偏差］） 20

図目次

図 1　カニクイザルにアニフロルマブ単回 IV 投与後の平均血清中アニフロルマブ濃度推移 9
図 2　雄カニクイザルにアニフロルマブ単回 IV 及び SC 投与後の平均血清中アニフロルマブ濃度推移 10
図 3　カニクイザルにアニフロルマブ単回 IV 投与後の平均血清中アニフロルマブ濃度推移 12
図 4　カニクイザルにアニフロルマブ初回投与後（1 日目）の平均血清中アニフロルマブ濃度推移 13
図 5　カニクイザルにアニフロルマブ週 1 回 4 回投与後（22 日目）の平均血清中アニフロルマブ濃度推移 14
図 6　カニクイザルにアニフロルマブを週 1 回 IV 及び SC 投与したときの平均血清中アニフロルマブ濃度推移（1 回投与後から回復期を通して） 15
図 7　カニクイザルにアニフロルマブを週 1 回 IV 及び SC 投与したときの平均血清中アニフロルマブ濃度推移（1 回及び 39 回投与後のみ） 16
図 8　カニクイザルにアニフロルマブを週 1 回 IV 及び SC 投与したときの平均血清中アニフロルマブ濃度推移（回復期のみ） 16
図 9　雌カニクイザルにアニフロルマブ 30 mg/kg IV 投与後の個体毎の血清中アニフロルマブ濃度推移 18
図 10　雌カニクイザルにアニフロルマブ 60 mg/kg IV 投与後の個体毎の血清中アニフロルマブ濃度推移 19

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
AUC	Area under the concentration-time curve：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：無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	Area under the concentration-time curve from dosing to the last time point：最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
CL	Systemic clearance：全身クリアランス
CL/F	Apparent systemic clearance：見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
DB	Day after birth：出生後日数
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay：酵素免疫測定（法）
GD	Gestation day：妊娠日数
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IFN	Interferon：インターフェロン
IFNAR1	Subunit 1 of the type I interferon receptor：I 型インターフェロン受容体のサブユニット 1
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IV	Intravenous：静脈内
LD	Lactation day：授乳日数
QC	Quality control：品質管理
SC	Subcutaneous：皮下
$t_{½}$	Terminal half-life：消失半減期
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
T_{max}	Time to maximum serum concentration：最高血清中濃度到達時間

2.6.4.1 まとめ

アニフロルマブ（開発コード：MEDI-546）は、I 型インターフェロン（IFN）受容体のサブユニット 1（IFNAR1）に結合するヒト免疫グロブリン G1 kappa（IgG1κ）モノクローナル抗体であり、I 型 IFN と IFNAR1 の結合の競合的阻害により、I 型 IFN の生物活性を抑制する。

カニクイザルはアニフロルマブの薬理学的評価を行った動物種であり、薬物動態もカニクイザルで評価した。アニフロルマブはカニクイザル IFNAR1 に交差反応性を示し、ヒト及びカニクイザルの IFNAR1 への結合親和性は同程度であった。また、サル IFNAR 発現サル細胞における大部分の遺伝子組換えカニクイザル IFN-αサブタイプの生物活性と、ヒト IFNAR 発現ヒト細胞における遺伝子組換えヒト IFN-αサブタイプの生物活性に対し、アニフロルマブは同程度の中和活性を示した。したがって、カニクイザルは非臨床薬物動態及び毒性評価に適した動物種と考えられた。

表 1 に示した毒性試験のトキシコキネティクス（TK）の結果からアニフロルマブの薬物動態特性を評価した。

表 1　　アニフロルマブの TK を評価した毒性試験一覧

試験番号	試験の種類	動物種 ／投与経路	試験名	実施 施設	GLP 適否
7140-123	単回投与 毒性試験	カニクイザル ／IV	Single-Dose Intravenous Infusion Toxicity, Toxicokinetic, and Immunotoxicology Study with MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys	[redacted], USA	非適用
7140-142	単回投与 毒性試験	カニクイザル ／IV 及び SC	Single Intravenous or Subcutaneous Dose Toxicity, Toxicokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity Study of MEDI□546 in Male Cynomolgus Monkeys	[redacted], USA	非適用
7140-131	単回投与 毒性試験	カニクイザル ／IV	Single IV Dose Toxicity Study of MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys with Toxicokinetics and Immunogenicity Evaluation	[redacted], USA	適用
[redacted].263.01	反復投与 毒性試験	カニクイザル ／IV	A 4-Week Repeat Intravenous Dose Toxicity Study of MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys, with TK and Immunogenicity Evaluation, Followed by a 7-Week Recovery Period	[redacted], USA	適用
7140-129	反復投与 毒性試験	カニクイザル ／IV 及び SC	39-Week Repeat Subcutaneous Injection and Intravenous Infusion Toxicity, Toxicokinetic, and Immunogenicity Study With MEDI□546 in Cynomolgus Monkeys With a 12□Week Recovery Period	[redacted], USA	適用
[redacted].263.11	反復投与 生殖発生毒性試験	カニクイザル ／IV	Assessment of Effects of MEDI-546 on Pre- and Postnatal Development When Administered by Intravenous Infusion Once Every Two Weeks to Pregnant Cynomolgus Monkeys	[redacted], USA	適用

表 1　　アニフロルマブの TK を評価した毒性試験一覧

試験番号	試験の種類	動物種／投与経路	試験名	実施施設	GLP 適否
			Starting on GD20 to Early Lactation Period		

GD：妊娠日数、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、IV：静脈内、MEDI-546：アニフロルマブ、SC：皮下

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　非臨床試験で用いた分析法

2.6.4.2.1.1　ELISA 法によるカニクイザルの血清中アニフロルマブ濃度測定

カニクイザルの血清中アニフロルマブ濃度測定のため、酵素免疫測定（ELISA）法による分析法を開発し、バリデーションを実施した（試験 CTVR-0022）。本分析法では、可溶化 IFN-α1 受容体 1 を固相化したマイクロプレートでアニフロルマブを捕捉、西洋ワサビペルオキシダーゼで標識したマウス抗ヒト IgG Fc 抗体で検出、テトラメチルベンジジンで発色させた。標準試料及び品質管理（QC）試料はカニクイザルのプール血清にアニフロルマブを添加して調製した。QC 試料及びカニクイザル血清試料中のアニフロルマブ濃度は標準曲線から算出した。定量下限及び定量上限はそれぞれ 3.125 µg/mL 及び 100.00 µg/mL であった。バリデーションでは、測定者 3 名が 81 日間で 26 回の測定を行い、真度、再現性、精度、頑健性、選択性、特異性、希釈直線性、及び安定性は許容範囲内であった。本分析法を用いた血清中アニフロルマブ濃度測定の結果は試験 CTBR-0027、CTBR-0031、CTBR-0078 及び CTBR-0093 に記載した（それぞれ試験 7140-123、[redacted] 263.01、7140-129 及び [redacted].263.11 の一部として実施）。

2.6.4.2.1.2　ELISA 法によるカニクイザルの乳汁中アニフロルマブ濃度測定

カニクイザルの乳汁中アニフロルマブ濃度測定には、血清中アニフロルマブ濃度測定に用いた ELISA 法を利用した。ELISA 法による乳汁中アニフロルマブ濃度測定法をバリデーションし（試験 CTVR-0066）、試験 [redacted].263.11 におけるカニクイザル乳汁中アニフロルマブ濃度を測定した。本分析法でも、可溶化 IFN-α1 受容体 1 を固相化したマイクロプレートでアニフロルマブを捕捉、西洋ワサビペルオキシダーゼで標識したマウス抗ヒト IgG Fc 抗体で検出した。試料は 1:100 希釈して測定し、定量範囲はカニクイザル血清及び乳汁中のいずれも 0.31～10 µg/mL であった。

2.6.4.2.1.3　高感度 ELISA 法によるカニクイザルの血清中アニフロルマブ濃度測定

カニクイザルに低用量のアニフロルマブ投与時の血清中濃度を測定するため、高感度 ELISA 法を開発した（試験 TS546-0004）。本分析法は、カニクイザルに低用量のアニフロルマブを投与した試験 7140-131 における血清試料を GLP 非適用下で評価するために開発した。試験 7140-131 における血清試料をバリデーション済みの ELISA 法で測定した場合、血清中アニフロルマブ濃度は大部分の試料で定量下限未満（<3.125 µg/mL）になると予測された。高感度 ELISA 法では、ヒト IgG に対する 2 種類のポリクローナル抗体を用い、アニフロルマブを捕捉・検出した。本分析法を評価する際に、異なる 2 種類の濃度で定量下限・上限の評価、QC 試料の真度・精度の評価、及び選択性の評価を施した。すなわち、カニクイザルに低用量投与時の血清中濃度推移の範囲を

考慮し、2 種類の濃度試料（1:10 希釈、高濃度試料では 1:200 希釈）を用いて検討した。1:10 希釈試料の定量範囲は 75 ng/mL～1.5 µg/mL、1:200 希釈試料の定量範囲は 1.0～50 µg/mL であった。選択性検討のため、5 例のカニクイザルから採取した血清にアニフロルマブを種々の濃度で添加し、1:10 希釈試料及び 1:200 希釈試料の真度を評価した。QC 試料測定は 8 回の試験で測定者 2 名が実施した。また、試験 7140-131 の血清中アニフロルマブ濃度測定時、同時に測定した QC 試料の真度は試験期間を通して全て所定濃度の 20%以内であった。したがって、バリデーション済みの ELISA 法の定量下限を下回る試料の濃度測定に際し、本高感度 ELISA 法による測定が可能であることが示された。

2.6.4.2.1.4 ELISA 法によるカニクイザル血清中の抗アニフロルマブ抗体測定

カニクイザル血清中のアニフロルマブに対する抗薬物抗体（ADA）の検出及び力価測定に関する ELISA 法を開発し、バリデーションを実施した（試験 CTVR-0026）。本分析法を用い、試験 7140-142、7140-131、[redacted] 263.01、7140-129 及び [redacted].263.11 におけるカニクイザル血清中の ADA を測定した。本分析法では、アニフロルマブを固相化したマイクロプレートで ADA を捕捉し、ビチオン標識アニフロルマブと結合させ、西洋ワサビペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンで検出、テトラメチルベンジジンで発色させた。QC 試料にはカニクイザルのプール血清を用い、陰性対照及び 3 濃度のヤギ抗アニフロルマブーイディオタイプ抗体を添加した試料（2.0～60.0 ng/mL）を調製した。ADA の存在は、測定プレート毎に算出したカットオフ光学密度（OD）値との相対比較から決定した（バリデーションの際に、カニクイザル血清 32 試料の OD 値の統計的バラツキから 1.2 カットポイント係数を求めた。カットオフ OD 値は、陰性対照 10～12 穴の平均 OD 値に 1.2 カットポイント係数を乗じた値）。バリデーションでは測定者 2 名が数週間で 23 回の測定を行い、真度及び精度、室内再現精度、再現性、頑健性、選択性、及び安定性は許容範囲内であった。ADA の測定感度は 0.5 ng/mL 以下と推定された。ADA 200 ng/mL をアニフロルマブ 200 ng/mL 存在下で検出可能であったが、アニフロルマブ 2.0 µg/mL 存在下（アニフロルマブの定量下限 3.125 µg/mL に近い濃度）では検出できなかった。2.0 µg/mL 以上の ADA はアニフロルマブ 2.0 µg/mL 存在下でも検出可能であった。

2.6.4.2.1.5 カニクイザル血液中のアニフロルマブの IFNAR1 への結合を評価するための受容体占有測定

カニクイザルにおける血液中 $CD14^+$単球上の IFNAR1 に結合するアニフロルマブ測定のため、フローサイトメトリーによる受容体占有測定法を開発した（試験 TS546-0005）。本分析法を用い、試験 7140-123 及び 7140-131 における受容体占有について測定した（それぞれ試験 TS546-0002 及び TS546-0001 に結果記載）。本分析法では、2 種類の蛍光標識モノクローナル抗体（抗 IFNAR1 抗体）を用いた。すなわち、非占有の IFNAR1 に対する蛍光標識モノクローナル抗体（蛍光標識アニフロルマブ）及び総 IFNAR1 に対する蛍光標識モノクローナル抗体（第 2 の蛍光標識抗 IFNAR1 抗体）用いて測定した。血液中のアニフロルマブは蛍光標識アニフロルマブの $CD14^+$単球への結合を濃度依存的に阻害するが、第 2 の蛍光標識抗 IFNAR1 抗体はアニフロルマブの IFNAR1 への結合に関わりなく非競合的に IFNAR1 発現量を検出する。2 種類の非競合的抗 IFNAR1 抗体による蛍光発色の比から受容体占有を評価した。本分析法を用いて検討した試験の結果、IFNAR1 に対する 2 種類の非競合的抗 IFNAR1 抗体の使用はカニクイザル血液試料における受容体占有の評価に有用であった。本分析法では、アニフロルマブ濃度 10～200 ng/mL で受容体占有を測定可能であり、10 ng/mL 未満では検出不可、200 ng/mL 以上では受容体占有は飽和とした。さらに、多数のカニクイザルで受容体占有の測定可能な濃度範囲は同程度であり、50%受容体占有濃度（IC_{50}）の平均値は 27 ± 7 ng/mL（範囲 21～35 ng/mL）であった。これら結果か

ら、本測定法によりカニクイザル血液におけるアニフロルマブの IFNAR1 への結合を評価することが可能と考えられた。

2.6.4.2.2 臨床試験で用いた分析法

臨床試験で用いた分析法は、「生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項」に記載した。

2.6.4.3 吸収

カニクイザルにアニフロルマブを SC 投与後の吸収は試験 7140-142（投与量 5 mg/kg）及び試験 7140-129（投与量 15 及び 60 mg/kg）で評価した。SC 投与約 2 日後に最高濃度に達し、IV 投与と比較した SC 投与のバイオアベイラビリティは約 79%であった。

2.6.4.4 分布

分布に関する試験は実施していない。

2.6.4.5 代謝

代謝に関する試験は実施していない。

2.6.4.6 排泄

排泄に関する試験は実施していない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施していない。

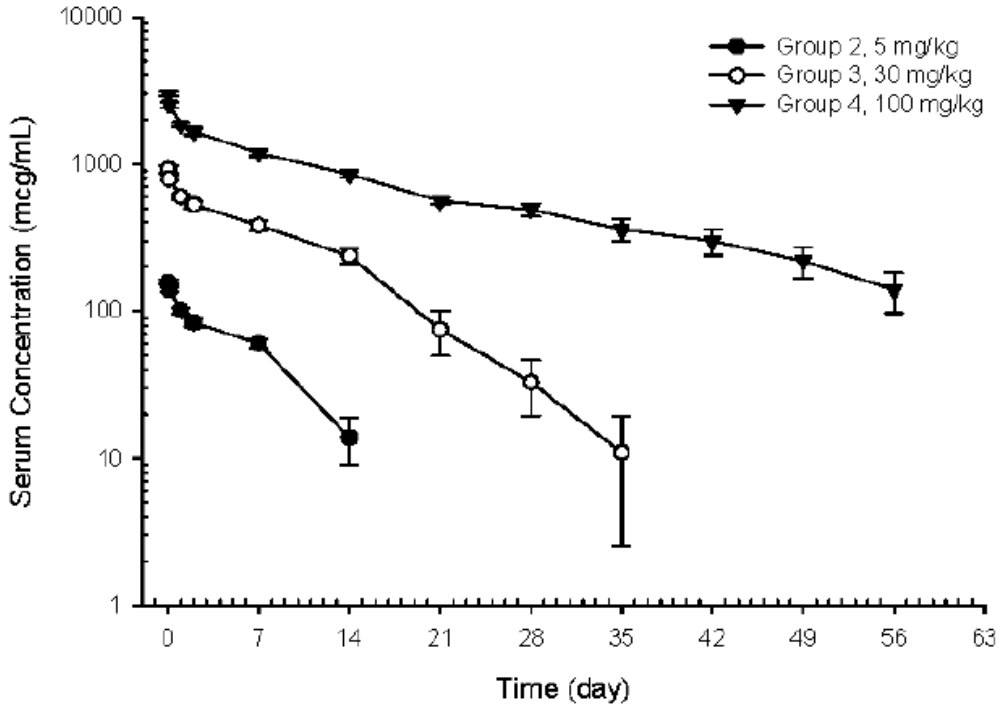
2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 カニクイザルにアニフロルマブを単回静脈内投与したときの毒性、トキシコキネティクス及び免疫原性試験（試験 7140-123、GLP 非適用）

雌雄カニクイザルにアニフロルマブを 5、30 及び 100 mg/kg の投与量で 30 分かけて単回 IV 投与し、アニフロルマブの毒性、TK 及び免疫原性について評価した。投与 57 日目まで採血し、血清中アニフロルマブ濃度及び ADA を測定した。試験デザイン及び結果の詳細は「毒性試験の概要文 2.6.6 項」に示す。

単回 IV 投与後の平均血清中アニフロルマブ濃度推移を図 1 に、ノンコンパートメント解析による TK パラメータを表 2 に示す。

図 1　　カニクイザルにアニフロルマブ単回 IV 投与後の平均血清中アニフロルマブ濃度推移



エラーバーは標準誤差を示す

表 2　　カニクイザルにアニフロルマブ単回 IV 投与後の TK パラメータ

Group	2	3	4
Dose (mg/kg)	5	30	100
T_{max} (d)	0.0208 (0.0208 - 0.0833)	0.0208 (0.0208 - 0.0833)	0.0208 (0.0208 - 0.0208)
C_{max} (µg/mL)	159 (22)	998 (184)	3020 (400)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (µg·d/mL)	791 (157)	7040 (200)	34900 (4700)
AUC_{inf} (µg·d/mL)	933 (100)	7590 (1610)	40700 (10400)
CL (mL/kg/d)	5.41 (0.57)	4.11 (0.90)	2.58 (0.56)
$t_{½}$ (d)	4.87 (1.88)	5.98 (2.06)	19.2 (8.4)

T_{max} は中央値（範囲）、他のパラメータは平均値（標準偏差）で示す
パラメータの有効数字は 3 桁

単回 IV 投与後の最高血清中濃度（C_{max}）は、5～100 mg/kg の投与量範囲で用量比例的に増加した。血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量比例性を上回る増加を示した。全身クリアランス（CL）の平均値は、5、30 及び 100 mg/kg 投与時にそれぞれ 5.41、4.11 及び 2.58 mL/kg/日であった。100 mg/kg 投与群の消失半減期（$t_{½}$）は 5 mg/kg 及び 30 mg/kg 投与群の $t_{½}$に比べ有意に長かった。アニフロルマブをカニクイザルに単回 IV 投与後の TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。

投与前の試料に ADA は検出されなかった。アニフロルマブ単回 IV 投与後のカニクイザル 15 例中 11 例に ADA が検出された。発現頻度は投与量に反比例し、投与後の時間経過に伴い増加した。ADA の力価は、試験終了時点で 40～768000 の範囲にあった。

グループ 2 の低用量 5 mg/kg 投与群の 3 例を 36 日目からグループ 6 に再登録し、37 日目及び 50 日目にアニフロルマブ 5 mg/kg を再投与した。再投与前に ADA は 3 例とも検出されなかった。再投与後の ADA の力価を測定した結果、投与後 70 日における力価は 3072000～6144000 の範囲にあり、初回投与後より非常に高い値を示した。

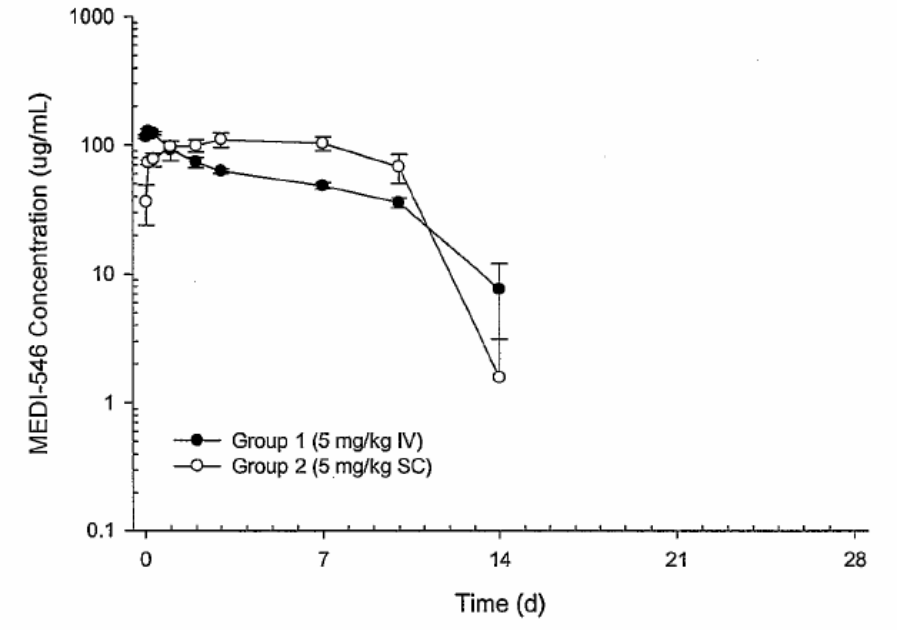
2.6.4.8.2 雄カニクイザルにアニフロルマブを単回静脈内あるいは皮下投与したときの毒性、トキシコキネティクス、薬力学及び免疫原性試験（試験 7140-142、GLP 非適用）

雄カニクイザルにアニフロルマブ 5 mg/kg を単回 IV 又は SC 投与し、アニフロルマブの毒性、TK、薬力学、バイオアベイラビリティ及び免疫原性について評価した。投与 29 日目まで採血し、血清中アニフロルマブ濃度及び ADA を測定した。

単回 IV 又は SC 投与後の平均血清中アニフロルマブ濃度推移を図 2 に、ノンコンパートメント解析による TK パラメータを表 3 に示す。

SC 投与後の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）は投与 2 日後（中央値）であった。AUC 平均値は、SC 投与群の方が IV 投与群に比べ高かった。SC 投与後の見かけの全身クリアランス（CL/F）及び $t_{½}$はそれぞれ 2.55 mL/kg/日及び 13.2 日、IV 投与後の CL 及び $t_{½}$はそれぞれ 4.94 mL/kg/日及び 8.42 日であった。投与前の血清試料に ADA は検出されなかった。ADA は全ての動物で投与 29 日目に検出され、力価は投与経路に関わりなく同程度であった。

図 2 雄カニクイザルにアニフロルマブ単回 IV 及び SC 投与後の平均血清中アニフロルマブ濃度推移



エラーバーは標準誤差を示す
投与後 21 日及び 28 日目の血清中濃度は全動物で定量下限未満であった

表 3　　雄カニクイザルにアニフロルマブ単回 IV 及び SC 投与後の TK パラメータ

Group	1 (IV)	2 (SC)
Dose (mg/kg)	5	5
T_{max} (d)	0.973 (0.0479)	2.00 (1.00)
C_{max} (µg/mL)	129 (9.24)	118 (16.9)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (µg·d/mL)	723 (61.3)	1110 (232)
AUC_{inf} (µg·d/mL)	1050 (249)	2440 (1200)
CL, CL/F (mL/kg/d)	4.94 (1.11)	2.55 (1.55)
$t_{½}$ (d)	8.42 (3.65)	13.2 (8.64)

パラメータは平均値（標準偏差）で示す
パラメータの有効数字は 3 桁

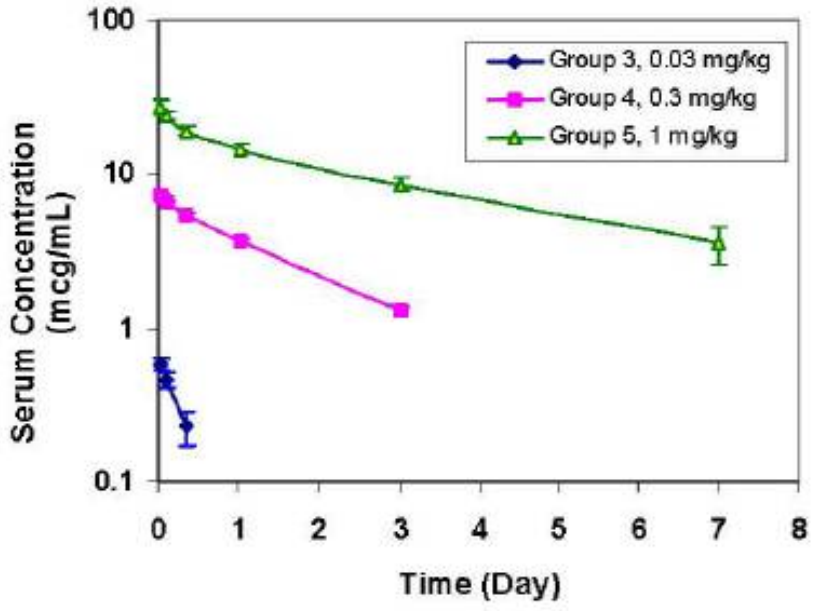
2.6.4.8.3　カニクイザルにアニフロルマブを単回静脈内投与したときの毒性、トキシコキネティクス及び免疫原性試験（試験 7140-131、GLP 適用）

雌雄カニクイザルにアニフロルマブ 0.003、0.03、0.3 及び 1 mg/kg を 30 分かけて単回 IV 投与し、アニフロルマブの毒性、TK 及び免疫原性について評価した。投与 29 日目まで採血し、血清中アニフロルマブ濃度及び ADA を測定した。

単回 IV 投与後の平均血清中アニフロルマブ濃度推移を図 3 に示す。0.003 mg/kg 投与群では全試料で血清中濃度は定量下限未満であり、TK パラメータを算出しなかった。表 4 に 0.03、0.3 及び 1 mg/kg を単回 IV 投与後のノンコンパートメント解析による TK パラメータを示す。

単回 IV 投与後の C_{max} は 0.03～1 mg/kg の投与量範囲で用量比例的に増加した。AUC は用量比例性を上回る増加を示した。平均 CL 値は、投与量 0.03、0.3 及び 1 mg/kg でそれぞれ 140、25.2 及び 14.4 mL/kg/日であった。TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。ADA はアニフロルマブを投与した 24 例中 20 例で検出され、ADA の力価は 20～2621440 の範囲にあった。投与 15 日目において、0.3 及び 1 mg/kg 投与群は全動物で ADA 陽性であり、0.003 及び 0.03 mg/kg 投与群ではそれぞれ 6 例中 3 例及び 6 例中 4 例で ADA 陽性であった。

図 3 カニクイザルにアニフロルマブ単回 IV 投与後の平均血清中アニフロルマブ濃度推移



エラーバーは標準誤差を示す

表 4 カニクイザルにアニフロルマブ単回 IV 投与後の TK パラメータ

Group	3	4	5
Dose (mg/kg)	0.03	0.3	1
T_{max} (d)	0.0208 (0.0208 – 0.0208)	0.0208 (0.0208 – 0.104)	0.0208 (0.0208 – 0.0208)
C_{max} (µg/mL)	0.577 (0.130)	7.32 (0.57)	27.3 (7.0)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (µg·d/mL)	0.208 (0.085)	12.2 (1.1)	76.9 (21.6)
AUC_{inf} (µg·d/mL)	0.246 (0.096)	12.0 (1.3)	75.8 (23.5)
CL (mL/kg/d)	140 (57)	25.2 (2.6)	14.4 (4.9)
$t_{½}$ (d)	0.291 (0.072)	1.29 (0.14)	2.48 (0.92)

T_{max} は中央値（範囲）、他のパラメータは平均値（標準偏差）で示す
パラメータの有効数字は 3 桁

2.6.4.8.4 カニクイザルにアニフロルマブを 4 週間反復静脈内投与（含 7 週間の回復性）したときの毒性、トキシコキネティクス及び免疫原性試験（試験 [redacted].263.01、GLP 適用）

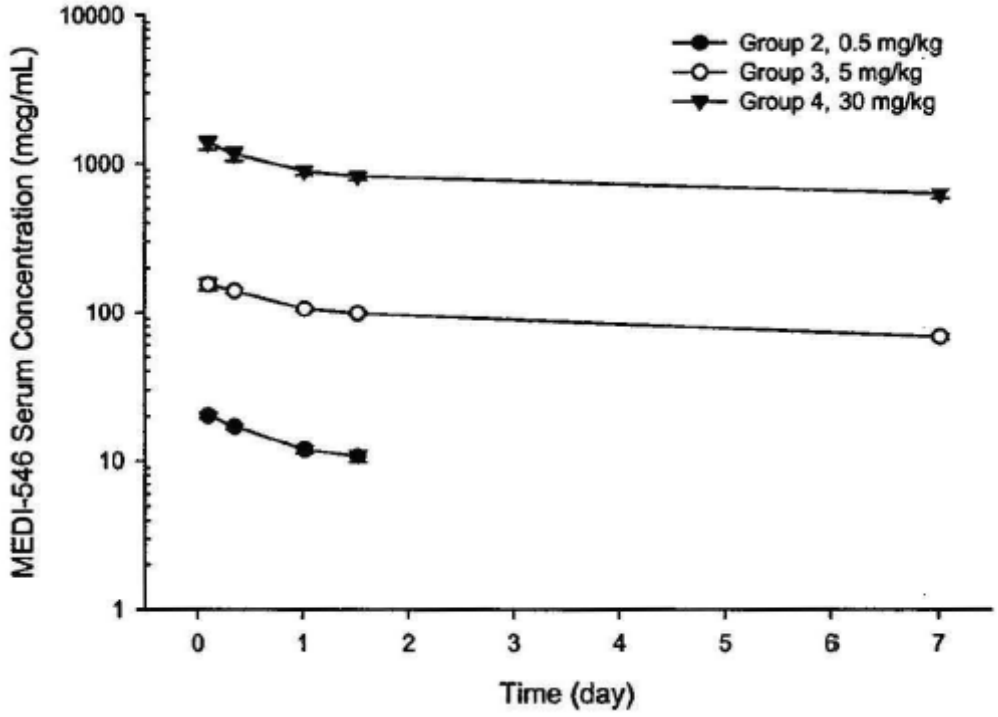
雌雄カニクイザルにアニフロルマブ 0.5、5 及び 30 mg/kg を週 1 回 4 週間反復 IV 投与し、アニフロルマブの毒性、TK 及び免疫原性、並びに 7 週間の回復期間後の回復性について評価した。投与 71 日目まで採血し、血清中アニフロルマブ濃度及び ADA を測定した。

初回及び 4 回投与後の平均血清中アニフロルマブ濃度推移をそれぞれ図 4 及び図 5 に示す。0.5 mg/kg 投与群における 4 回投与後（試験 22 日目）の血清中濃度は大部分が定量下限未満であり、曝露量評価はできなかった。したがって、図 5 には 5 及び 30 mg/kg 投与後の平均血清中濃度推移のみを示す。表 5 にノンコンパートメント解析による TK パラメータを示す。

初回投与後、C_{max} は 0.5～30 mg/kg の投与量範囲で概ね用量比例的に増加した。$AUC_{(0\text{-}7d)}$は 5～30 mg/kg の範囲で用量比例性を上回る増加を示した。4 回投与後の 0.5 mg/kg 投与群における TK パラメータ解析は実施できなかったが、5 及び 30 mg/kg 間で C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}7d)}$は用量比例性を上回る増加を示した。回復期における動物では、5 及び 30 mg/kg 投与群における $t_{½}$はそれぞれ 5.57 日及び 10.1 日であった。5 mg/kg 投与群で $t_{½}$が短かった要因は、免疫原性陽性を示した動物が多かったためと考えられる。曝露量に明らかな性差は認められなかった。

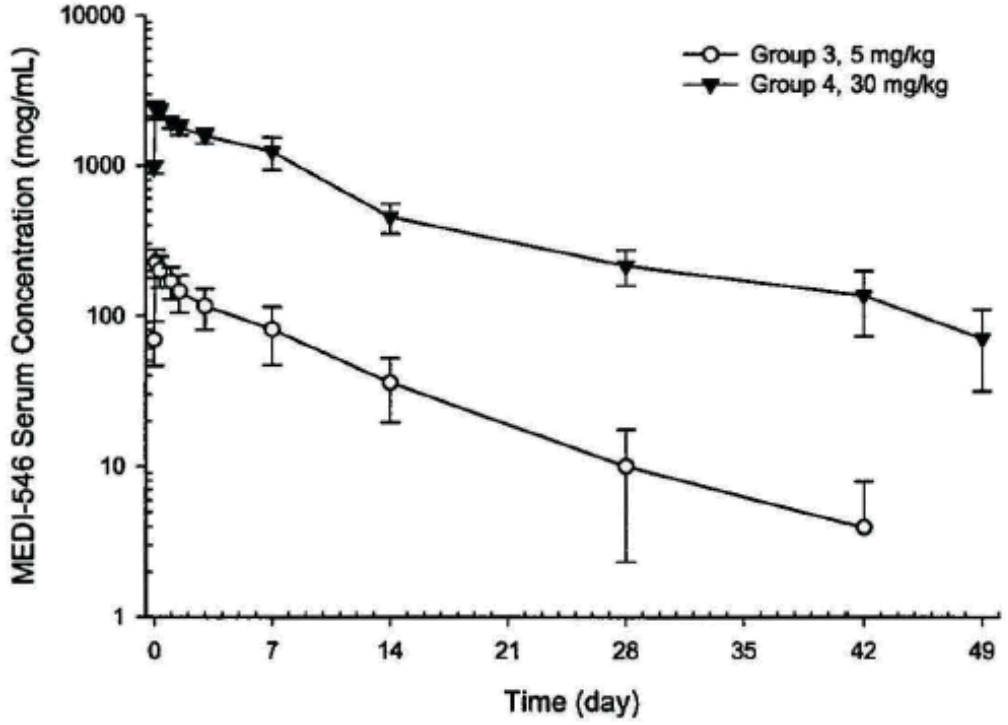
免疫原性陽性の頻度は投与量増加に伴って減少した。試験期間中の免疫原性の検討で、陽性判定が 1 回以上あった動物数は、0.5 mg/kg 投与群全例（100%）、5 mg/kg 投与群 12 例中 9 例（75%）、30 mg/kg 投与群 12 例中 2 例（17%）であった。ADA の発現頻度及び力価は曝露量と逆の相関を示した。

図 4　　カニクイザルにアニフロルマブ初回投与後（1 日目）の平均血清中アニフロルマブ濃度推移



エラーバーは標準誤差を示す

図 5 カニクイザルにアニフロルマブ週 1 回 4 回投与後（22 日目）の平均血清中アニフロルマブ濃度推移



エラーバーは標準誤差を示す

表 5 カニクイザルにアニフロルマブ初回及び 4 回投与後の TK パラメータ

Group	Dose (mg/kg)	Week	T_{max} [a] (d)	C_{max} [a] (μg/mL)	$AUC_{(0\text{-}7d)}$ [a] (μg·d/mL)	$t_{½}$ [a] (d)
2	0.5	1	0.104 (0.104 – 1.52)	20.3 (3.2)	50.0 (11.5)	ND
		4 [b]	ND	ND	ND	ND
3	5	1	0.104 (0.104 – 0.354)	165 (42)	630 (65)	ND
		4	0.104 (0.104 – 1.02)	237 (163)	903 [c] (751)	5.57 [c, d] (4.51)
4	30	1	0.104 (0.104 – 0.354)	1470 (490)	5470 (1180)	ND
		4	0.104 (0.104 – 1.02)	2640 (920)	11100 [c] (5310)	10.1 [c] (5.4)

a T_{max} は中央値（範囲）、他のパラメータは平均値（標準偏差）で示す。有効数字 3 桁

b 血清中濃度の多くが BLQ であったため、パラメータの解析は実施できず

c 回復群（n=6/群）

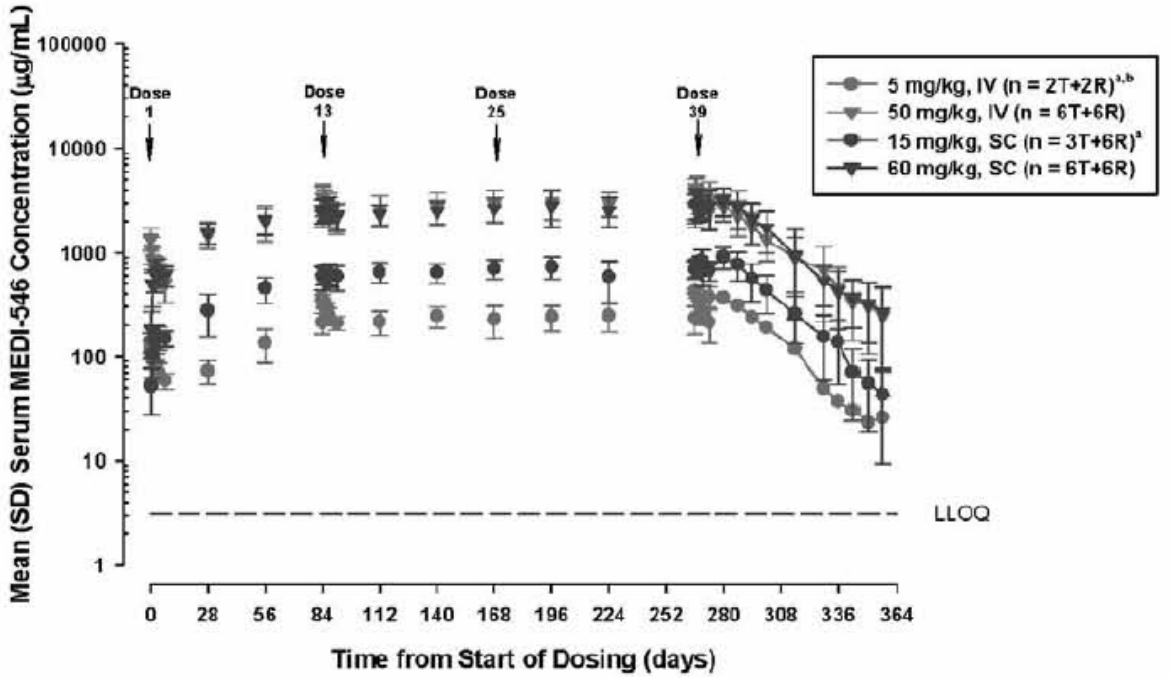
d 終末相を特定できない個体（動物番号 32）があり、他の 5 例より $t_{½}$ の平均値を算出

2.6.4.8.5 カニクイザルにアニフロルマブを 39 週間反復静脈内投与あるいは皮下投与（含 12 週間の回復性）したときの毒性、トキシコキネティクス及び免疫原性試験（試験 7140-129、GLP 適用）

雌雄カニクイザルにアニフロルマブを反復 SC 及び IV 投与し、アニフロルマブの TK 及び免疫原性について評価した。雌雄カニクイザルにアニフロルマブを週 1 回 39 週間（計 40 回）30 分かけて IV 注入（5 及び 50 mg/kg）、又は SC 投与（15 及び 60 mg/kg）した。投与 360 日目まで採血し、血清中アニフロルマブ濃度及び ADA を測定した。

試験期間中（1 回投与後から回復期を通して）の平均血清中アニフロルマブ濃度推移を図 6 に示す。また、1 回及び 39 回投与後のみの平均血清中アニフロルマブ濃度推移を図 7 に、回復期のみの平均血清中アニフロルマブ濃度推移を図 8 に示す。1 回、39 回及び 40 回投与後の TK パラメータを表 6 に示す。

図 6 カニクイザルにアニフロルマブを週 1 回 IV 及び SC 投与したときの平均血清中アニフロルマブ濃度推移（1 回投与後から回復期を通して）

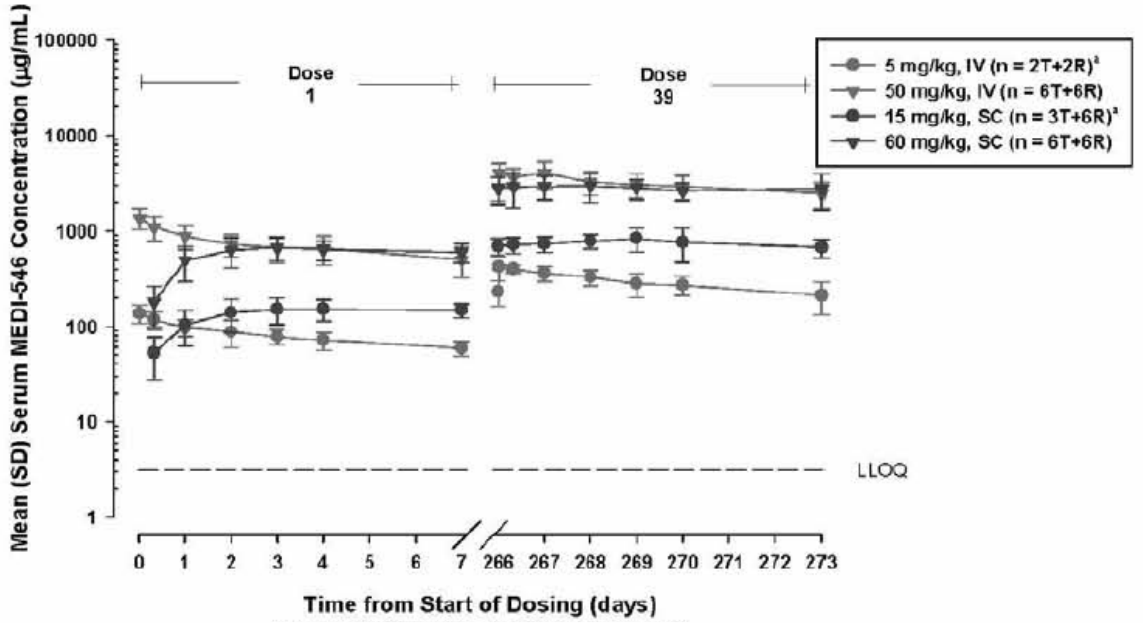


T = Terminal Necropsy Animal, R = Recovery Necropsy Animal

a Group 2 (5 mg/kg, IV) 及び Group 4 (15 mg/kg, SC) で ADA 陽性反応を示した動物を集計から除外

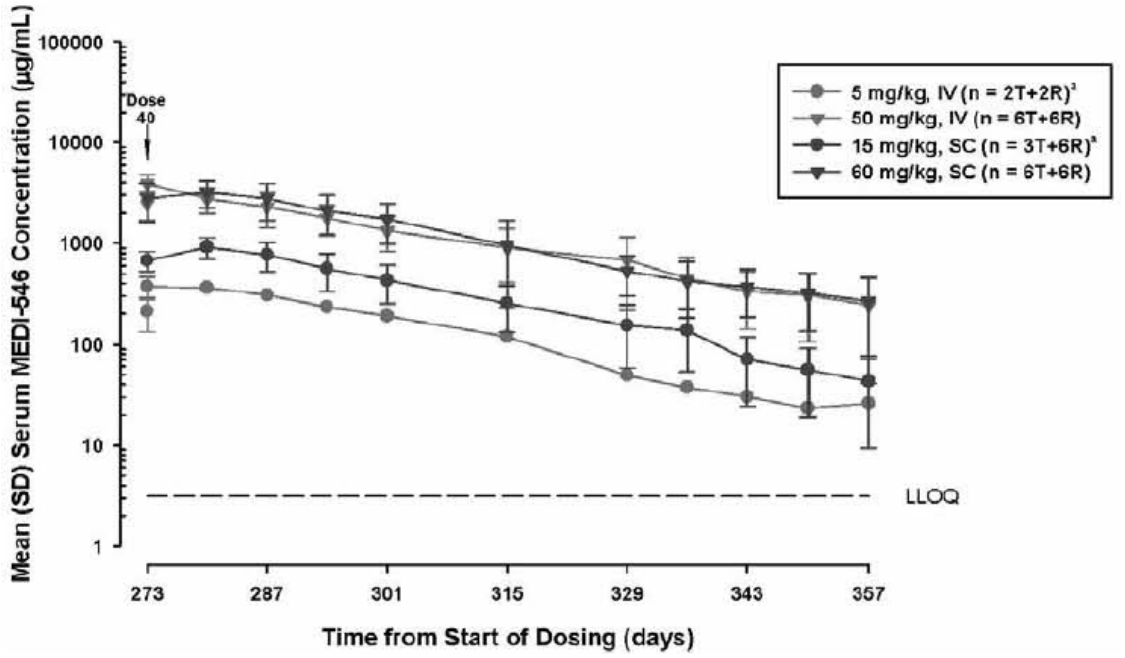
b Group 2 における 3 例 (動物番号 164966, 164967, 164968) の Day 267 (Week 39) の投与前濃度は集計から除外

図 7　　カニクイザルにアニフロルマブを週 1 回 IV 及び SC 投与したときの平均血清中アニフロルマブ濃度推移（1 回及び 39 回投与後のみ）



T = Terminal Necropsy Animal, R = Recovery Necropsy Animal
a　Group 2 (5 mg/kg, IV) 及び Group 4 (15 mg/kg, SC) で ADA 陽性反応を示した動物を集計から除外

図 8　　カニクイザルにアニフロルマブを週 1 回 IV 及び SC 投与したときの平均血清中アニフロルマブ濃度推移（回復期のみ）



T = Terminal Necropsy Animal, R = Recovery Necropsy Animal
a　Group 2 (5 mg/kg, IV) 及び Group 4 (15 mg/kg, SC) で ADA 陽性反応を示した動物を集計から除外

表 6　　カニクイザルにアニフロルマブを週 1 回 IV 及び SC 投与したときの TK パラメータ（1 回、39 回及び 40 回投与後のみ）

Group (Dose)	投与回数（例数）	T_{max} (d)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{(0\text{-}7d)}$ (μg·d/mL)	CL [d] (mL/d/kg)	$t_{½}$ (d)	累積係数
2 (5 mg/kg, IV)	1st (n=4) [a]	0.0208 (0.0208 – 0.333)	144 ± 27.0	557 ± 107	ND	ND	3.77 ± 1.06
	39th (n=4) [a]	0.177 (0.0208 – 0.333)	432 ± 20.6	2040 ± 436	2.55 ± 0.569	ND	
	40th (n=2) [b]	N/A	N/A	N/A	N/A	16.3 ± N/A	
3 (50 mg/kg, IV)	1st (n=12)	0.0208 (0.0208 – 0.0208)	1370 ± 324	4960 ± 1460	ND	ND	4.49 ± 1.04
	39th (n=12)	0.0208 (0.0208 – 1.00)	4510 ± 1200	21600 ± 5780	2.47 ± 0.653	ND	
	40th (n=6)	N/A	N/A	N/A	N/A	20.7 ± 3.72	
4 (15 mg/kg, SC)	1st (n=9) [c]	3.00 (2.00 – 7.00)	171 ± 35.1	935 ± 237	ND	ND	6.12 ± 2.46
	39th (n=9) [c]	2.50 (0.00 – 7.00)	909 ± 247	5250 ± 1230	2.98 ± 0.615	ND	
	40th (n=6)	N/A	N/A	N/A	N/A	15.7 ± 2.80	
5 (60 mg/kg, SC)	1st (n=12)	3.00 (2.00 – 7.00)	730 ± 175	3990 ± 975	ND	ND	5.29 ± 2.33
	39th (n=12)	2.50 (0.00 – 7.00)	3230 ± 1120	19500 ± 5620	3.08 ± 1.05	ND	
	40th (n=6)	N/A	N/A	N/A	N/A	19.4 ± 2.84	

T_{max} は中央値（範囲）、他のパラメータは平均値（標準偏差）を示す。有効数字 3 桁

累積係数 = $AUC_{(0\text{-}7d),\ Dose39}$ / $AUC_{(0\text{-}7d),\ Dose1}$ で算出

a　n=4：Group 2 の 12 例中 8 例は ADA 発現のため要約統計量の算出から除外

b　n=2：Group 2 の回復群 6 例中 4 例は ADA 発現のため要約統計量の算出から除外

c　n=9：Group 4 の 12 例 3 例は ADA 発現のため要約統計量の算出から除外

d　SC 投与群（group 4 及び 5）では見かけの全身クリアランス（CL/F）を算出

初回 IV 投与後の全身曝露量（$AUC_{(0\text{-}7d)}$及び C_{max}）を評価した。$AUC_{(0\text{-}7d)}$及び C_{max} はいずれも検討した 5～50 mg/kg の投与量範囲で概ね用量比例的に増加した。初回 SC 投与後の曝露量も検討した 15～60 mg/kg の投与量範囲で概ね用量比例的であった。SC 投与後の T_{max} は投与後 2～7 日であった。

IV で 39 回投与後の定常状態における CL 平均値は 5 mg/kg 及び 50 mg/kg 投与群でそれぞれ 2.55 ± 0.569 mL/d/kg 及び 2.47 ± 0.653 mL/d/kg であった。SC で 39 回投与後の T_{max} は 15 mg/kg 及び 60 mg/kg 投与群で投与後 2 日及び 2.5 日であった。定常状態における CL/F 平均値は 15 mg/kg 及び 60 mg/kg 投与群でそれぞれ 2.98 ± 0.615 mL/d/kg 及び 3.08 ± 1.05 mL/d/kg であった。

IV 及び SC 最終（40 回目）投与後、回復群における ADA 陰性の動物のみから TK パラメータを評価した。最終 IV 投与後の $t_{½}$は 5 及び 50 mg/kg 投与群でそれぞれ 16.3 ± N/A 日及び 20.7 ± 3.72 日であった。最終 SC 投与後の $t_{½}$は 15 及び 60 mg/kg 投与群でそれぞれ 15.7 ± 2.80 日及び 19.4 ± 2.84 日であった。AUC 平均値から算出した SC 投与のバイオアベイラビリティは 78.7%であった。

グループ 1（コントロール群）で ADA 陽性を示した動物は 12 例中 7 例（58%、雌 3 例、雄 4 例）であった。コントロール群における ADA 力価は検出限界付近（10 及び 20）から 655000 ま

であった。コントロール群にアニフロルマブは投与されていないため、ADA 陽性の結果は、分析法における OD カットオフ閾値付近でのシグナルノイズ比のバラツキによる偽陽性と考えられる。高い力価を示した動物では、測定試薬に非特異的に結合する不特定物質が血清中に存在したため、偽陽性になったと考えられる。グループ 2（5 mg/kg、IV）で ADA 陽性を示した動物は 12 例中 8 例（67%、雌 4 例、雄 4 例）、グループ 4（15 mg/kg、SC）では 12 例中 3 例（25%、雌 2 例、雄 1 例）であった。

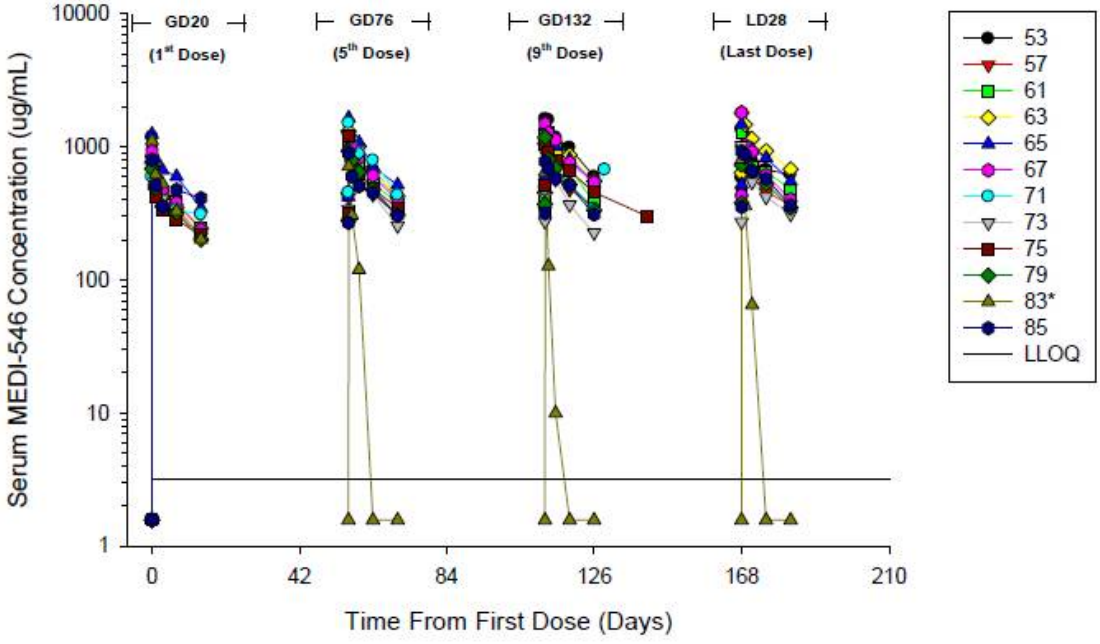
2.6.4.8.6　妊娠カニクイザルを用いた静脈内投与による出生前及び出生後の生殖発生毒性試験（試験 [redacted].263.11、GLP 適用）

妊娠期／授乳期のカニクイザルにアニフロルマブを 2 週間 1 回反復 IV 投与し、TK 及び免疫原性について評価した。器官形成期の妊娠 20 日目（GD20）から授乳初期（分娩後約 4 週間）までアニフロルマブを投与した。妊娠動物の 3 つの投与群を設定した（溶媒対照、30 又は 60 mg/kg）。妊娠期～授乳期の母動物及び出生児から採血及び採乳し、血清中のアニフロルマブ濃度及び ADA、並びに乳汁中のアニフロルマブ濃度を測定した。

初回投与後（GD20）、5 回投与後（GD76）、9 回投与後（GD132）及び最終投与後（概ね授乳 28 日目［LD28］）の母動物における個体毎の血清中アニフロルマブ濃度推移を図 9（30 mg/kg 群）及び図 10（60 mg/kg 群）に示す。表 7 に両投与群（30 mg/kg 及び 60 mg/kg 群）の初回投与後（GD20）、5 回投与後（GD76）、9 回投与後（GD132）及び最終投与後（授乳期 3 回投与後）の TK パラメータを要約する。

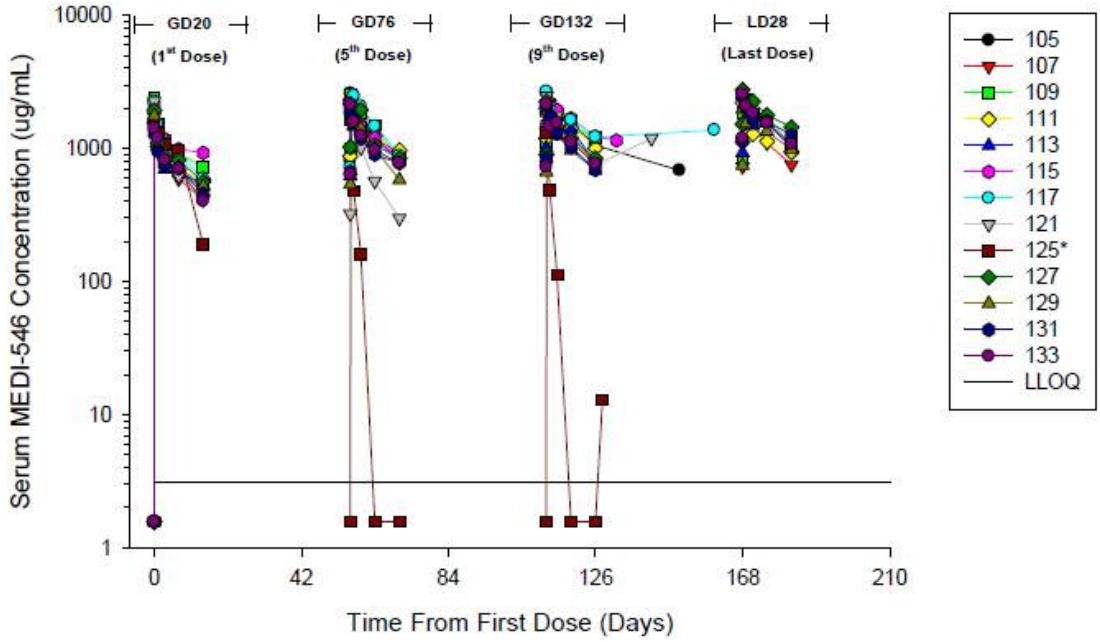
概して各投与群の終末相の傾きは同程度であった。

図 9　　雌カニクイザルにアニフロルマブ 30 mg/kg IV 投与後の個体毎の血清中アニフロルマブ濃度推移



* 5 回投与前に ADA が発現し、5 回投与以降の TK プロファイルに影響

図 10　　雌カニクイザルにアニフロルマブ 60 mg/kg IV 投与後の個体毎の血清中アニフロルマブ濃度推移



* 5 回投与前に ADA が発現し、5 回投与以降の TK プロファイルに影響

表 7　　雌カニクイザルにおけるアニフロルマブ初回投与後（GD20）、5 回投与後（GD76）、9 回投与後（GD132）及び最終投与後（授乳期 3 回投与後）の TK パラメータ

Dose (mg/kg)	投与回数	T_{max} (d)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{(0\text{-}14d)}$ (µg·d/mL)	AUC_{inf} (µg·d/mL)	CL (mL/d/kg)	$t_{½}$ (d)	累積係数
30	1 [b]	0.0208 (0.0208 – 0.0208)	886 (206)	5410 (1030)	9760 (1660)	3.14 (0.460)	12.6 (2.50)	N/A
	5 [a]	0.0208 (0.0208 – 0.0208)	1180 (248)	8510 (1790)	N/A	3.67 (0.746)	11.3 (1.74)	1.63 (0.270)
	9 [a]	0.0208 (0.0208 – 1.00)	1180 (255)	9570 (2550)	N/A	3.35 (0.913)	11.4 (2.07)	1.83 (0.432)
	LD [a]	0.0208 (0.0208 – 1.00)	1270 (368)	9420 (2370)	N/A	3.36 (0.799)	16.2 (7.21)	1.74 (0.444)
60	1 [b]	0.0208 (0.0208 – 0.0208)	1820 (350)	11300 (1920)	22700 (6290)	2.87 (0.900)	15.5 (6.14)	N/A
	5 [a]	0.0208 (0.0208 – 1.00)	2220 (263)	17400 (3200)	N/A	3.59 (0.811)	12.2 (3.91)	1.56 (0.289)
	9 [a,b]	0.0208 (0.0208 – 1.00)	2230 (276)	19000 (2820)	N/A	3.26 (0.469)	13.4 (2.96)	1.70 (0.206)
	LD	0.0208 (0.0208 – 1.00)	2380 (236)	20900 (3270)	N/A	2.94 (0.461)	17.5 (5.43)	1.95 (0.291)

LD = 最終投与

T_{max} は中央値（範囲）、他のパラメータは平均値（標準偏差）で示す。有効数字 3 桁

累積係数 = $AUC_{(0\text{-}14d),\,GD76}$ / $AUC_{(0\text{-}14d),\,GD20}$、$AUC_{(0\text{-}14d),\,GD132}$ / $AUC_{(0\text{-}14d),\,GD20}$ 又は $AUC_{(0\text{-}14d),\,LD}$ / $AUC_{(0\text{-}14d),\,GD20}$ で算出

a 動物番号 83（30 mg/kg 群）及び動物番号 125（60 mg/kg 群）は ADA 発現のため、5 回目、9 回目及び最終投与（動物番号 83 のみ）の要約統計量算出から除外

b 終末相の半減期を正確に評価できなかった動物番号 71（30 mg/kg 群の初回投与）、動物番号 115（60 mg/kg 群の初回投与）及び動物番号 117（60 mg/kg 群の 9 回目投与）は要約統計量算出から除外

妊娠カニクイザルにアニフロルマブを初回投与後、全身曝露量（$AUC_{(0\text{-}14d)}$及び C_{max}）は 30 mg/kg 及び 60 mg/kg の投与量間で概ね用量比例的であった。30 mg/kg 及び 60 mg/kg 群における平均 CL はそれぞれ 3.14 ± 0.460 mL/d/kg 及び 2.87 ± 0.900 mL/d/kg、平均 $t_{½}$はそれぞれ 12.6 ± 2.50 日及び 15.5 ± 6.14 日であった。5 回投与後の全身曝露量は 30 mg/kg 及び 60 mg/kg 間で用量比例的であった。30 mg/kg 及び 60 mg/kg 群における平均 CL はそれぞれ 3.67 ± 0.746 mL/d/kg 及び 3.59 ± 0.811 mL/d/kg、平均 $t_{½}$はそれぞれ 11.3 ± 1.74 日及び 12.2 ± 3.91 日であった。9 回投与後の全身曝露量は 30 mg/kg 及び 60 mg/kg 間で用量比例的であった。30 mg/kg 及び 60 mg/kg 群における平均 CL はそれぞれ 3.35 ± 0.913 mL/d/kg 及び 3.26 ± 0.469 mL/d/kg、平均 $t_{½}$はそれぞれ 11.4 ± 2.07 日及び 13.4 ± 2.96 日であった。最終投与後（授乳期）の全身曝露量は 30 mg/kg 及び 60 mg/kg 間で用量比例的であった。30 mg/kg 及び 60 mg/kg 群における平均 CL はそれぞれ 3.36 ± 0.799 mL/d/kg 及び 2.94 ± 0.461 mL/d/kg、平均 $t_{½}$はそれぞれ 16.2 ± 7.21 日及び 17.5 ± 5.43 日であった。5 回、9 回及び最終投与後の累積係数は 30 mg/kg 及び 60 mg/kg 群でそれぞれ 1.6～1.8 及び 1.5～2.0 であった。9 回投与までに定常状態に達し、それ以降の曝露量はほぼ一定であった。

出生児血清中にアニフロルマブが検出され、出生児への曝露が認められた。出生後 30 日（DB30）の出生児において、30 mg/kg 投与群では大部分の出生児（n=9）、60 mg/kg 投与群では全出生児（n=8）で血清中にアニフロルマブが検出された。出生児の血清中アニフロルマブ濃度は 30 mg/kg 及び 60 mg/kg 間で用量比を上回る増加を示した。

出生児（DB30）の血清中アニフロルマブ濃度と母動物の血清（LD28～30）及び乳汁（LD25～30）中アニフロルマブ濃度との比較を表 8 に示した。出生児の血清中濃度は乳汁中濃度より高かったことから、アニフロルマブの胎盤通過による胎児移行が示唆され、この結果は他のモノクローナル抗体の試験結果と一致するものであった（Auyeung-Kim et al 2009;Martin et al 2007）。

表 8 カニクイザル母動物の血清及び乳汁中アニフロルマブ濃度、並びに出生児の血清中アニフロルマブ濃度（平均値［標準偏差］）

Group	母動物血清 (µg/mL)	母動物乳汁 (µg/mL)	出生児血清 (µg/mL)
	LD28 - 30	LD 25 - 30	DB 30
2	447 (116)	1.65 (0.89)	18.9 (12.3)
3	1020 (270)	4.50 (1.35)	98.6 (60.4)

LD = 授乳日数、DB = 出生後日数

コントロール群の 2 例及び 60 mg/kg 群の 1 例で投与前（GD20）に ADA が検出された。またコントロール群の 7 例で試験期間中（LD180 まで）に ADA が検出された（力価範囲 10～163840）。30 mg/kg 群では 12 例中 1 例（8.3%）、60 mg/kg 群では 13 例中 1 例（7.7%）で 5 回目投与（GD76）までに ADA が検出された。ADA 発現に伴い、これら動物では血清中アニフロルマブ濃度が低下し、曝露量の正確な評価は困難であった。LD80 では 30 mg/kg 投与群の 10 例中 9 例、60 mg/kg 投与群の 8 例中 3 例で ADA が検出された。出生児で ADA 陽性を示した例数は、コントロール群 5 例、30 mg/kg 群 2 例、60 mg/kg 群 4 例であった。

2.6.4.9 考察及び結論

カニクイザルにアニフロルマブを最大 100 mg/kg の投与量で IV 又は SC 投与した 6 つの毒性試験（3 つの単回投与毒性試験、4 週間反復投与毒性試験、39 週間反復投与毒性試及び出生前及び出生後の生殖発生毒性試験）において、薬物動態及び免疫原性を評価した。SC 投与後の投与部位からのアニフロルマブの吸収は緩やかであり、T_{max} は投与後約 2 日であった。IV 及び SC 投与後の血清中アニフロルマブ濃度推移の終末相の傾きは同程度であった。曝露量に明らかな性差は認められなかった。概して、C_{max} は IV 及び SC 投与後ともに用量比例的であったが、AUC は用量比を上回る増加を示した。AUC の非線形は、アニフロルマブの標的抗原（IFNAR1）を介した消失の影響と考えられた。$t_{½}$は投与量の増加に伴い延長し、低用量では 1 週間未満であったが、高用量の反復投与後では 2 週間を超えていた。新生児動物の血中にアニフロルマブが認められ、アニフロルマブは母動物の血中から胎盤を通過して胎児に移行したものと考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

Auyeung-Kim et al 2009

Auyeung-Kim DJ, Devalaraja MN, Migone TS, Cai W, Chellman GJ. Developmental and peri-postnatal study in cynomolgus monkeys with belimumab, a monoclonal antibody directed against B-lymphocyte stimulator. Reprod Toxicol. 2009 Dec;28(4):443-55.

Martin et al 2007

Martin PL, Oneda S, Treacy G. Effects of an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, administered throughout pregnancy and lactation, on the development of the macaque immune system. Am J Reprod Immunol. 2007 Aug;58(2):138-49.

第 2 部　CTD の概要

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.6.5　薬物動態試験概要表
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

目次 2
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.2.1　アニフロルマブの分析法 5
2.6.5.2.2　アニフロルマブの分析法バリデーション 6
2.6.5.2.3　アニフロルマブの分析法適格性評価 6
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 6
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 10
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 13
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 13
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 14
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 16
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 16
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 16
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 16
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 16
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 16
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 16
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 16
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 16

表目次

表 1　List of Pharmacokinetic and Toxicokinetic Studies of Anifrolumab 4
表 2　Analytical Methods for Anifrolumab 5
表 3　Assay Validation Reports for Anifrolumab 6
表 4　Assay Qualification Reports for Anifrolumab 6
表 5　Summary of Toxicokinetic Parameters of Anifrolumab: Single-Dose Intravenous Infusion Toxicity, Toxicokinetic, and Immunotoxicology Study with MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys (Study 7140-123; Non-GLP) 7
表 6　Summary of Toxicokinetic Parameters of Anifrolumab: Single Intravenous or Subcutaneous Dose Toxicity, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and

Immunogenicity Study of MEDI-546 in Male Cynomolgus Monkeys (Study 7140-142; non-GLP) 8

表 7 Summary of Toxicokinetic Parameters of Anifrolumab: Single Intravenous Dose Toxicity Study of MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys with Toxicokinetics and Immunogenicity Evaluation (Study 7140-131; GLP) 9

表 8 Summary of Toxicokinetic Parameters of Anifrolumab: A 4-Week Repeat Dose Toxicity Study of MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 7-Week Recovery Period (Study [redacted].263.01; GLP)..... 10

表 9 Summary of Mean Toxicokinetic Results of Anifrolumab in Cynomolgus Monkeys following Weekly IV and SC Administration of MEDI-546 (Parameters Presented for Dose 1, 39 and 40 Only) (Study 7140-129; GLP)..... 11

表 10 Summary Statistics of Toxicokinetic Results for Adult Female Cynomolgus Monkeys administered MEDI-546 by Intravenous Infusion at GD20 (First Dose), GD76 (Fifth Dose), GD132 (Ninth Dose), and Last Dose (third during Lactation Period) (Study [redacted].263.11; GLP) 14

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：アニフロルマブ

表 1　List of Pharmacokinetic and Toxicokinetic Studies of Anifrolumab

Study Number (GLP status)	Study Title	Species/ROA	Testing Facility
7140-123 (Non-GLP)	Single-Dose Intravenous Infusion Toxicity, Toxicokinetic, and Immunotoxicology Study with MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus Monkey/IV	[redacted], [redacted], [redacted], USA.
7140-142 (Non-GLP)	Single Intravenous or Subcutaneous Dose Toxicity, Toxicokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity Study of MEDI-546 in Male Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus Monkey/IV or SC	[redacted], [redacted], [redacted], USA.
7140-131 (GLP)	Single IV Dose Toxicity Study of MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys with Toxicokinetics and Immunogenicity Evaluation	Cynomolgus Monkey/IV	[redacted], [redacted], [redacted], USA
[redacted].263.01 (GLP)	A 4-Week Repeat Intravenous Dose Toxicity Study of MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys, with TK and Immunogenicity Evaluation, Followed by a 7-Week Recovery Period	Cynomolgus Monkey/IV	[redacted], [redacted], [redacted], USA
7140-129 (GLP)	39-Week Repeat Subcutaneous Injection and Intravenous Infusion Toxicity, Toxicokinetic, and Immunogenicity Study With MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys With a 12-Week Recovery Period	Cynomolgus Monkey/IV or SC	[redacted], [redacted], [redacted], USA.
[redacted]263.11 (GLP)	Assessment of Effects of MEDI-546 on Pre- and Postnatal Development When Administered by Intravenous Infusion Once Every Two Weeks to Pregnant Cynomolgus Monkeys Starting on GD20 to Early Lactation Period	Cynomolgus Monkey/IV	[redacted], [redacted], [redacted], USA

GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practices; IV = intravenous; MEDI-546 = anifrolumab; ROA = route of administration; SC= subcutaneous.

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1　アニフロルマブの分析法

表 2　Analytical Methods for Anifrolumab

Analytical Method Number	Species/ Sample Matrix	Analyte	Type of Assay	Limits of Quantitation (or screening cut point for ADA)	GLP (Yes/No)
CTBR-0027(found in Study 7140-123)	Cynomolgus monkey/serum	Anifrolumab	ELISA	LLOQ: 3.125 µg/mL ULOQ: 100 µg/mL	No
TS546-0002 (found in Study 7140-123)	Cynomolgus monkey/blood	Binding of anifrolumab to IFNAR1	Competitive FACS-based receptor occupancy assay	LLOQ: approximately 10 ng/mL ULOQ: approximately 100-200 ng/mL	No
TS546-0003 (found in Study 7140-123)	Cynomolgus monkey/serum	Anti-anifrolumab antibody	ELISA	LOD: not available.	No
CTBR-0033 (found in Study 7140-131)	Cynomolgus monkey/serum	Anti-anifrolumab antibody	ELISA	Sensitivity at the cutoff OD: 0.5 ng/mL	Yes
TS546-0001 (found in Study 7140-131)	Cynomolgus monkey/blood	Binding of anifrolumab to IFNAR1	Competitive FACS-based receptor occupancy assay	LLOQ: approximately 10 ng/mL ULOQ: approximately 100-200 ng/mL	No
CTBR-0031 (found in Study [redacted]263.01)	Cynomolgus monkey/serum	Anifrolumab	ELISA	LLOQ: 3.125 µg/mL ULOQ: 100 µg/mL	Yes
CTBR-0032 (found in Study [redacted]263.01)	Cynomolgus monkey/serum	Anti-anifrolumab antibody	ELISA	Sensitivity at the cutoff OD: 0.5 ng/mL	Yes
CTBR-0078 (found in Study 7140-129)	Cynomolgus monkey/serum	Anifrolumab	ELISA	LLOQ: 3.125 µg/mL ULOQ: 100 µg/mL	Yes
CTBR-0079 (found in Study 7140-129)	Cynomolgus monkey/serum	Anti-anifrolumab antibody	ELISA	Sensitivity at the cutoff OD: 0.5 ng/mL	Yes
CTBR-0093 (found in Study [redacted]263.11)	Cynomolgus monkey/serum	Anifrolumab	ELISA	LLOQ: 3.125 µg/mL ULOQ: 100 µg/mL	Yes
CTBR-0094 (found in Study [redacted]263.11)	Cynomolgus monkey/serum	Anti-anifrolumab antibody	ELISA	Sensitivity at the cutoff OD: 0.5 ng/mL	Yes

ADA = anti-drug antibodies; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; FACS = fluorescence-activated cell sorting; IFNAR1 = subunit 1 of the type I interferon receptor; LLOQ = lower limit of quantification; ULOQ = upper limit of quantification

2.6.5.2.2 アニフロルマブの分析法バリデーション

表 3 Assay Validation Reports for Anifrolumab

Validation Report Number	Species/ Sample Matrix	Analyte	Type of Assay	Limits of Quantitation	GLP (Yes/No)
CTVR-0022	Cynomolgus monkey/serum	Anifrolumab	ELISA	LLOQ: 3.125 µg/mL ULOQ: 100 µg/mL	No
CTVR-0026	Cynomolgus monkey/serum	Anti-anifrolumab antibody	ELISA	Sensitivity at the cutoff OD: 0.5 ng/mL	No
CTVR-0066	Cynomolgus monkey/milk	Anifrolumab	ELISA	LLOQ: 0.31 µg/mL ULOQ: 10.00 µg/mL	No

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; ULOQ = upper limit of quantification.

2.6.5.2.3 アニフロルマブの分析法適格性評価

表 4 Assay Qualification Reports for Anifrolumab

Qualification Report Number	Species/ Sample Matrix	Analyte	Type of Assay	Limits of Quantitation	GLP (Yes/No)
TS546-0004	Cynomolgus monkey/serum	Anifrolumab	ELISA	Dynamic Range: 1:10 dilution: 75 ng/mL -3.5 µg/mL 1:200 dilution: 1-50 µg/mL	No
TS546-0005	Cynomolgus monkey/blood	Binding of anifrolumab to IFNAR1	Competitive FACS-based receptor occupancy assay	LLOQ: approximately 10 ng/mL ULOQ: approximately 100-200 ng/mL	No

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; FACS = fluorescence-activated cell sorting; IFNAR1 = subunit 1 of the type I interferon receptor; LLOQ = lower limit of quantification; ULOQ = upper limit of quantification.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

被験物質：アニフロルマブ

表 5　Summary of Toxicokinetic Parameters of Anifrolumab: Single-Dose Intravenous Infusion Toxicity, Toxicokinetic, and Immunotoxicology Study with MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys (Study 7140-123; Non-GLP)

Group	2	3	4
Species	Cynomolgus Monkeys		
Gender (M/F)/number of animals	5M+5F	5M+5F	5M+5F
Vehicle/formulation	10 mM histidine buffer, pH 6.0		
Method of administration	IV infusion		
Dose (mg/kg)	5	30	100
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	serum		
Analyte	Anifrolumab		
Assay	ELISA		
TK parameters [a]			
T_{max} (d)	0.0208 (0.0208-0.0833)	0.0208 (0.0208-0.0833)	0.0208 (0.0208-0.0208)
C_{max} (µg/mL)	159 (22)	998 (184)	3020 (400)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·d/mL)	791 (157)	7040 (200)	34900 (4700)
AUC_{inf} (µg·d/mL)	933 (100)	7590 (1610)	40700 (10400)
CL (mL/kg/d)	5.41 (0.57)	4.11 (0.90)	2.58 (0.56)
$t_{1/2}$ (d)	4.87 (1.88)	5.98 (2.06)	19.2 (8.4)

AUC = area under the concentration time curve; CL = clearance; C_{max} =maximal concentration; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; MEDI-546 = anifrolumab; SD = standard deviation; T_{max} = time when maximal concentration occurs; $t_{1/2}$ = half-life
Parameters are sown as Mean (SD), except for T_{max} which is shown as Median (Range). Mean TK parameters are rounded to 3 significant figures

被験物質：アニフロルマブ

試験番号：7140-142

表 6　Summary of Toxicokinetic Parameters of Anifrolumab: Single Intravenous or Subcutaneous Dose Toxicity, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity Study of MEDI-546 in Male Cynomolgus Monkeys (Study 7140-142; non-GLP)

Group	1	2
Species	Cynomolgus Monkeys	
Gender (M/F)/number of animals	3M	3M
Vehicle/formulation	10 mM histidine buffer containing 2.35% Lysine and 0.02% Polysorbate 80, pH 6.0	10mM Histidine, 8% Trehalose, 0.02% Polysorbate 80, pH 6.0
Method of administration	IV	SC
Dose (mg/kg)	5	
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum	
Analyte	Anifrolumab	
Assay	ELISA	
TK parameters [a]		
T_{max} (d)	0.0973 (0.0479)	2.00 (1.00)
C_{max} (µg/mL)	129 (9.24)	118 (16.9)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (µg·d/mL)	723 (61.3)	1110 (232)
AUC_{inf} (µg·d/mL)	1050 (249)	2440 (1200)
CL (mL/kg/d)	4.94 (1.11)	2.55 (1.55)
$t_{1/2}$ (d)	8.42 (3.65)	13.2 (8.64)

AUC = area under the concentration time curve; C_{max} =maximal concentration; CL = clearance; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = intravenous; M = male; MEDI-546 = anifrolumab; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; T_{max} = time when maximal concentration occurs; $t_{1/2}$ = half-life

[a] Parameters are shown as Mean (SD). Parameter values are rounded to 3 significant figures

表 7　Summary of Toxicokinetic Parameters of Anifrolumab: Single Intravenous Dose Toxicity Study of MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys with Toxicokinetics and Immunogenicity Evaluation (Study 7140-131; GLP)

Group	3	4	5
Species	Cynomolgus Monkeys		
Gender (M/F)/number of animals	3M + 3F	3M + 3F	3M + 3F
Vehicle/formulation	10 mM histidine buffer containing 2.35% Lysine and 0.02% Polysorbate 80, pH 6.0		
Method of administration	IV infusion		
Dose (mg/kg)	0.03	0.3	1
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum		
Analyte	Anifrolumab		
Assay	ELISA		
TK parameters [a]			
T_{max} (d)	0.0208 (0.0208-0.0208)	0.0208 (0.0208-0.104)	0.0208 (0.0208-0.0208)
C_{max} (µg/mL)	0.577 (0.130)	7.32 (0.57)	27.3 (7.0)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·d/mL)	0.208 (0.085)	12.2 (1.1)	76.9 (21.6)
AUC_{inf} (µg·d/mL)	0.246 (0.096)	12.0 (1.3)	75.8 (23.5)
CL (mL/kg/d)	140 (57)	25.2 (2.6)	14.4 (4.9)
$t_{1/2}$ (d)	0.291 (0.072)	1.29 (0.14)	2.48 (0.92)

AUC = area under the concentration time curve; C_{max} = maximal concentration; CL = clearance; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; MEDI-546 = anifrolumab; SD = standard deviation; T_{max} = time when maximal concentration occurs; $t_{1/2}$ = half-life

[a] Parameters are sown as Mean (SD), except for T_{max} which is shown as Median (Range). Mean TK parameters are rounded to 3 significant figures.

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

被験物質：アニフロルマブ

試験番号：[redacted]263.01

表 8 Summary of Toxicokinetic Parameters of Anifrolumab: A 4-Week Repeat Dose Toxicity Study of MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 7-Week Recovery Period (Study [redacted].263.01; GLP)

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys					
Gender and number of animals	6M + 6F		6M + 6F		6M + 6F	
Method of administration	IV infusion					
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum					
Analyte	Anifrolumab					
Assay	ELISA					
Dose (mg/kg)	0.5		5		30	
TK parameters [a]	**1st dose (Day 1)**	**4th[b] dose (Day 29)**	**Day 1**	**Day 29**	**Day 1**	**Day 29**
T_{max} (d)	0.104 (0.104-1.52)	ND	0.104 (0.104-0.354)	0.104 (0.104-1.02)	0.104 (0.104-0.354)	0.104 (0.104-1.02)
C_{max} (µg/mL)	20.3 (3.2)	ND	165 (42)	237 (163)	1470 (490)	2640 (920)
$AUC_{(0\text{-}7d)}$ (µg·d/mL)	50.3 (11.5)	ND	630 (65)	903 [c] (751)	5470 (1180)	11100 [c] (5310)
$t_{1/2}$ (d)	ND	ND	ND	5.57 [c, d] (4.51)	ND	10.1 [c] (5.4)

AUC = area under the concentration time curve; BLQ = below level of quantitation, C_{max} =maximal concentration; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; MEDI-546 = anifrolumab; ND = not determined; SD = standard deviation; T_{max} = time when maximal concentration occurs; $t_{1/2}$ = half-life

[a] Parameters are shown as Mean (SD), except for T_{max}, which is shown as Median (Range). Mean TK parameters are rounded to 3 significant figures

[b] Noncompartmental analysis could not be performed since nearly all TK observations were BLQ

[c] Recovery animals (n=6/group)

[d] The terminal phase of Animal 32 could not be characterized. Therefore, the mean $t_{1/2}$ was derived from the other 5 recovery animals in this dose group

表 9　Summary of Mean Toxicokinetic Results of Anifrolumab in Cynomolgus Monkeys following Weekly IV and SC Administration of MEDI-546 (Parameters Presented for Dose 1, 39 and 40 Only) (Study 7140-129; GLP)

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys			
Gender and number of animals	6M + 6F	6M + 6F	6M + 6F	6M + 6F
Method of administration	IV infusion	IV infusion	SC	SC
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum			
Analyte	Anifrolumab			
Assay	ELISA			
Dose (mg/kg)	5	50	15	60

表 9　Summary of Mean Toxicokinetic Results of Anifrolumab in Cynomolgus Monkeys following Weekly IV and SC Administration of MEDI-546 (Parameters Presented for Dose 1, 39 and 40 Only) (Study 7140-129; GLP)

TK parameters [e]	1st dose (n=4) [a]	39th dose (n=4) [a]	40th dose (n=2) [b]	1st dose (n=12)	39th dose (n=12)	40th dose (n=6)	1st dose (n=9) [c]	39th dose (n=9) [c]	40th dose (n=6)	1st dose (n=12)	39th dose (n=12)	40th dose (n=6)
T_{max} (d)	0.0208 (0.0208-0.333)	0.177 (0.0208-0.333)	NA	0.0208 (0.0208-0.0208)	0.0208 (0.0208-1.00)	NA	3.00 (2.00-7.00)	2.00 (0.00-7.00)	NA	3.00 (2.00-7.00)	2.50 (0.00-7.00)	NA
C_{max} (µg/mL)	144 (27.0)	432 (20.6)	NA	1370 (324)	4510 (1200)	NA	171 (35.1)	909 (247)	NA	730 (175)	3230 (1120)	NA
$AUC_{(0\text{-}7d)}$ (µg·d/mL)	557 (107)	2040 (436)	NA	4960 (1460)	21600 (5780)	NA	935 (237)	5250 (1230)	NA	3990 (975)	19500 (5620)	NA
CL[d] (mL/d/kg)	ND	2.55 (0.569)	NA	ND	2.47 (0.653)	NA	ND	2.98 (0.615)	NA	ND	3.08-(1.05)	NA
$t_{1/2}$ (d)	ND	ND	16.3 (NA)	ND	ND	20.7 (3.72)	ND	ND	15.7 (2.80)	ND	ND	19.4 (2.84)
AR [f]	3.77 (1.06)			4.49 (1.04)			6.12 (2.46)			5.29 (2.33)		

AR = accumulation ratio; AUC = area under the concentration time curve; $AUC_{(0\text{-}7d)}$: area under the concentration-time Curve from 0 to 7 days postdose; C_{max} =maximal concentration; CL = clearance; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; MEDI-546 = anifrolumab; NA = not applicable; ND = not determined. Terminal phase could not be accurately estimated. TK parameters (AUC_{inf}, CL, $t_{1/2}$) could not be determined; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; T_{max} = time when maximal concentration occurs; $t_{1/2}$ = half-life

[a] n=4; Eight of the 12 animals (I64933, I64935, I64937, I64938, I64963, I64964, I64966, I64968) from Group 2 excluded from summary statistic calculations due to formation of ADA

[b] n=2; Four of the 6 recovery animals (I64937, I64938, I64966, I64968) from Group 2 excluded from summary statistic calculations due to formation of ADA

[c] n=9; Three of the 12 animals (I64945, I64975, I64977) from Group 4 excluded from summary statistic calculations due to formation of Anti-Drug Antibodies

[d] Apparent clearance (CL/F) calculated for SC administered animals (Groups 4 and 5)

[e] Parameters are shown as Mean ± SD, except for T_{max} which is shown as median (range). Parameters and Accumulation Ratio (AR) were rounded to 3 significant figures after calculations were performed

[f] Accumulation Ratio (AR) determined using $AUC_{(0\text{-}7d),\ Dose\ 39}/AUC_{(0\text{-}7d),\ Dose}$

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布

該当する試験は実施していない。

2.6.5.6　　薬物動態試験：たん白結合

該当する試験は実施していない。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

被験物質：アニフロルマブ

試験番号：[redacted].263.11

表 10 Summary Statistics of Toxicokinetic Results for Adult Female Cynomolgus Monkeys administered MEDI-546 by Intravenous Infusion at GD20 (First Dose), GD76 (Fifth Dose), GD132 (Ninth Dose), and Last Dose (third during Lactation Period) (Study [redacted].263.11; GLP)

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys							
Gender and number of animals	16+1[c] F				16F			
Method of administration	IV							
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum							
Analyte	Anifrolumab							
Assay	ELISA							
Dose (mg/kg)	30				60			
TK parameters [d]	**1 st dose [b] (GD20)**	**5 th dose [a] (GD76)**	**9 th dose [a] (GD132)**	**LD [a] (third during lactation period)**	**1 st dose [b] (GD20)**	**5 th dose [a] (GD76)**	**9 th dose [a] (GD132)**	**LD [a] (third during lactation period)**
T_{max} (d)	0.0208 (0.0208-0.0208)	0.0208 (0.0208-0.0208)	0.0208 (0.0208-1)	0.0208 (0.0208-1)	0.0208 (0.0208-0.0208)	0.0208 (0.0208-1)	0.0208 (0.0208-1)	0.0208 (0.0208-1)
C_{max} (µg/mL)	886 (206)	1180 (248)	1180 (255)	1270 (368)	1820 (350)	2220 (263)	2230 (276)	2380 (236)
$AUC_{(0\text{-}14d)}$ (µg·d/mL)	5410 (1030)	8510 (1790)	9570 (2550)	9420 (2370)	11300 (1920)	17400 (3200)	19000 (2820)	20900 (3270)
AUC_{inf} (µg·d/mL)	9760 (1660)	NA	NA	NA	22700 (6290)	NA	NA	NA
CL (mL/d/kg)	3.14 (0.460)	3.67 (0.746)	3.35 (0.913)	3.36 (0.799)	2.87 (0.900)	3.59 (0.811)	3.26 (0.469)	2.94 (0.461)
$t_{1/2}$ (d)	12.6 (2.50)	11.3 (1.74)	11.4 (2.07)	16.2 (7.21)	15.5 (6.14)	12.2 (3.91)	13.4 (2.96)	17.5 (5.43)
AR [e]	NA	1.63 (0.270)	1.83 (0.432)	1.74 (0.444)	NA	1.56 (0.289)	1.70 (0.206)	1.95 (0.291)

AR = accumulation ratio; AUC = area under the concentration time curve; $AUC_{(0\text{-}14d)}$ – area under the concentration-time curve from 0 to 14 days postdose; C_{max} =maximal concentration; CL = clearance; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; GD = gestation day; IV = intravenous; LD = last dose; MEDI-546 = anifrolumab; NA = not applicable; SD = standard deviation; T_{max} = time when maximal concentration occurs; $t_{1/2}$ = half-life

[a] For fifth and ninth dose and last dose (83 only), data for adult female cynomolgus monkey 83 (30 mg/kg group) and 125 (60 mg/kg group) were excluded from summary statistics due to ADA formation, which affected the overall TK profile of these animals

[b] TK parameters for adult female cynomolgus monkey 71 (30 mg/kg group, first dose), 115 (60 mg/kg group, first dose), and 117 (60 mg/kg, ninth dose) were excluded from the summary statistics due to insufficient data in the terminal phase for accurate estimation

[c] Additional animal added to replace animals that were removed from the study prematurely (ie, abortion) so that a minimum of 12 animals/group is maintained

[d] Parameters are shown as mean (SD), except for T_{max}, which is shown as median (range). Parameters were rounded to 3 significant figures after calculations were performed, except T_{max}

[e] Accumulation Ratio (AR) determined using $AUC_{(0\text{-}14d),\ GD76}/AUC_{(0\text{-}14d),\ GD20}$, $AUC_{(0\text{-}14d),\ GD132}/AUC_{(0\text{-}14d),\ GD20}$, and $AUC_{(0\text{-}14d),\ LD}/AUC_{(0\text{-}14d),\ GD20}$

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験は実施していない。

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当する試験は実施していない。

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当する試験は実施していない。

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

該当する試験は実施していない。

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する試験は実施していない。

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

該当する試験は実施していない。

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する試験は実施していない。

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。