第 2 部　CTD の概要

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.6.4　薬物動態試験の概要文
ニルセビマブ（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

標題ページ 1
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 非臨床試験に用いた生体試料分析法 6
2.6.4.2.1.1 カニクイザル血清中ニルセビマブ濃度測定用バリデート済み ELISA 法 6
2.6.4.2.1.2 カニクイザル鼻腔内洗浄液検体中ニルセビマブ濃度測定用適格性評価済み ELISA 法 6
2.6.4.2.1.3 カニクイザル血清中抗ニルセビマブ抗体測定用バリデート済み ECL イムノアッセイ法 7
2.6.4.2.1.4 カニクイザル血清、鼻腔内洗浄液及び気管支肺胞洗浄液検体中ニルセビマブ、MEDI-524 及び MEDI-557 濃度測定用適格性評価済み ELISA 法 7
2.6.4.3 吸収 8
2.6.4.3.1 カニクイザルを用いた 1 か月間反復静脈内／筋肉内投与毒性試験及び 25 週間回復性試験（試験 1468-038） 8
2.6.4.4 分布 11
2.6.4.5 代謝 11
2.6.4.6 排泄 11
2.6.4.7 薬物動態学的相互作用 11
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 12
2.6.4.8.1 ニルセビマブ、MEDI-557 及び MEDI-524 濃度比較による雄カニクイザルを用いた GLP 非適用単回投与肺内分布及び薬物動態試験（試験 20089726） 12
2.6.4.9 考察及び結論 15
2.6.4.10 参考文献 16

表目次

表 1 ニルセビマブの非臨床薬物動態試験の一覧 6
表 2 試験 1468-038 の試験デザイン 8
表 3 初回投与後のニルセビマブの TK パラメータ（試験 1468-038） 9
表 4 5 回目投与後（Day 29）のニルセビマブの TK パラメータ（試験 1468-038） 10
表 5 試験 20089726 の試験デザイン 12

表 6 ニルセビマブ、MEDI-524 及び MEDI-557 の薬物動態パラメータ（試験 20089726）..... 13
表 7 ニルセビマブ、MEDI-524 及び MEDI-557 の NW 中濃度並びに血清中濃度に対する分配率（試験 20089726）..... 14
表 8 ニルセビマブ、MEDI-524 及び MEDI-557 の BAL 中濃度並びに血清中濃度に対する分配率（試験 20089726）..... 15

図目次

図 1 カニクイザルにニルセビマブを 50 mg/kg IV、300 mg/kg IV 及び 300 mg IM の用量で週 1 回（合計 5 回）反復投与したときの平均血清中ニルセビマブ濃度－時間推移（試験 1468-038）..... 9
図 2 ニルセビマブ（MEDI8897）、MEDI-524 及び MEDI-557 の平均血清中濃度－時間推移（試験 20089726）..... 13

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	Antidrug antibody：抗薬物抗体
AUC	Area under the serum concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
BAL	Bronchoalveolar lavage：気管支肺胞洗浄液
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
ECL	Electrochemiluminescent：電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定
Fc	Fragment crystallizable region：結晶化可能断片領域
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
HRP	Horseradish peroxidase：ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IM	Intramuscular：筋肉内
IV	Intravenous：静脈内
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MEDI-524	Motavizumab：モタビズマブ
MEDI-557	YTE-version of motavizumab：YTE 改変型モタビズマブ
MEDI8897	Nirsevimab：ニルセビマブ
MRD	Minimum required dilution：最小希釈倍率
MSD	Meso Scale Discovery（企業名）
NW	Nasal wash：鼻腔内洗浄液
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
RSV	Respiratory Syncytial Virus：乳幼児気道感染症ウイルス
SA-HRP	HRP-labeled streptavidin：HRP 標識ストレプトアビジン
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
TK	Toxicokinetic(s)：トキシコキネティクス
T_{max}	Time of maximum observed concentration：最高濃度到達時間
TMB	Tetramethylbenzidine：テトラメチルベンジジン
ULOQ	Upper limit of quantification：定量上限
VTM	Viral transport medium：ウイルス輸送培地
YTE	Immunoglobulin constant heavy chain substitutions to modify the half-life of the antibody (M252Y/S254T/T256E)：抗体の半減期を改変する免疫グロブリン重鎖定常領域のアミノ酸置換（M252Y/S254T/T256E）

2.6.4.1 まとめ

ニルセビマブ（別名 MEDI8897）は、RS ウイルス（RSV）融合（F）タンパク質の融合前の高次構造に対するヒト免疫グロブリン G1 カッパ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）である。ニルセビマブのヒトでの終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）を延長させるため、本 mAb の結晶性フラグメント（Fc）領域に「YTE」と称される 3 アミノ酸置換、M257Y/S259T/T261E（欧州連合の付番方式に従うと M252Y/S254T/T256E）が施されている（Griffin et al 2017, Robbie et al 2013）。

ニルセビマブの非臨床薬物動態（PK）特性及び免疫原性について、カニクイザルを用いた GLP 適用の 1 か月間反復静脈内（IV）／筋肉内（IM）投与毒性試験で評価した。この毒性試験におけるトキシコキネティクス（TK）分析は GLP 規制を遵守して実施した。肺及び鼻腔内へのニルセビマブの排出について、RSV の治療／予防のため過去に開発され、ヒトデータが利用可能な他の 2 種類の抗 RSV F mAb［MEDI-524（motavizumab）及び MEDI-557（YTE 改変型 motavizumab）］（O'Brien et al 2015）を基準として比較評価した。この比較評価は、カニクイザルを用いた GLP 非適用試験でこれらの mAb を単回 IV 投与したときの気管支肺胞洗浄液（BAL）及び鼻腔内洗浄液（NW）検体中の mAb 濃度を測定することにより実施した。両試験では、30 mM ヒスチジン／ヒスチジン HCl、80 mM アルギニン HCl、120 mM 精製白糖、0.04%ポリソルベート 80 を含有するニルセビマブ製剤（pH 6.0）を使用し、生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム）で希釈して投与した。これらの試験で使用した製剤は、市販用製剤が 0.02%（w/v）ポリソルベート 80 を含有することを除いて、市販用製剤と同じであった。

GLP 適用毒性試験の TK 分析から、ニルセビマブ投与群のすべての動物が本抗体による全身曝露を受けたことが確認され、溶媒対照群の動物に由来する血清検体中に定量可能な濃度のニルセビマブは検出されなかった。

カニクイザルにニルセビマブ 50 又は 300 mg/kg を週 1 回（合計 5 回）IV 投与したとき、初回投与後の血清中曝露量は用量に比例し PK は線形性を示したが、最終投与後（Day 29）の血清中曝露量の増加は用量比を僅かに下回った。カニクイザルにニルセビマブ 300 mg を週 1 回 IM 投与したとき、5 回投与後の血清中曝露量は初回投与後に比べて約 3 倍に増加した。平均血清中濃度は、初回投与後では 2.3 日及び 5 回目投与後（Day 29）では 1 日に最高値に達したことから、IM における注射部位からの全身吸収は緩徐であることが示された。カニクイザルでは、曝露量に一貫した性差は認められなかった。

毒性試験（試験 1468-038）では、溶媒投与群及びニルセビマブ投与群のいずれにおいても、5 週間の投与期間中に抗薬物抗体（ADA）陽性と判定された動物はいなかったが、25 週間の回復期間については、ニルセビマブ投与群の動物 12 匹中 4 匹（300 mg/kg IV 群 2 匹及び 300 mg IM 群 2 匹）が ADA 陽性と判定され、PK に対する影響にはばらつきが認められた。カニクイザルにニルセビマブを週 1 回（合計 5 回）IV 又は IM 投与したときの血清中ニルセビマブ濃度の終末相 $t_{1/2}$（平均値）は約 40 日であった。

カニクイザルにニルセビマブを単回 IV 投与した生体内分布試験（試験 20089726）において、投与後 72 時間における BAL 検体中ニルセビマブ濃度は、等用量を投与した比較対照 mAb の 2 分の 1～1 倍（1/2～1）であり、BAL への分配率（血清中濃度に対する割合）は他の mAb の 3 分の 1～2 分の 1（1/3～1/2）であった。また、NW 検体中ニルセビマブ濃度は、比較対照に用いた他の mAb に対し、投与後 24 時間で 3 分の 1～2 分の 1（1/3～1/2）、72 時間で 7 分の 1～2 分の 1（1/7～1/2）の範囲であったが、個体間変動が大きかった。等用量を投与したときのニルセビマブの血清中曝露量は、MEDI-524 及び MEDI-557 に比べて高値を示した。

非臨床 PK 試験及び他の関連試験の概要を表 1 に示す。

表 1 ニルセビマブの非臨床薬物動態試験の一覧

Study Type	Study Number	Study Title	Study Site	GLP Yes/No
Validation	CTVR-0097	Validation of the Quantitative ELISA Assay for Measurement of MEDI8897 Concentrations in Cynomolgus Monkey Serum	MedImmune	No
Validation	CTVR-0098	Validation Report for the MSD ECL Assay for the Detection and Titration of Anti-Drug Antibodies Against MED18897 in Cynomolgus Monkey Serum	MedImmune	No
Absorption	1468-038 [a]	A 1-Month Repeat Dose IV/IM Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 25-Week Recovery Period	[redacted]	Yes
Other PK studies	20089726	A Single Dose Non-GLP Lung Biodistribution and Pharmacokinetic Study in Male Cynomolgus Monkeys to Compare MEDI8897, MEDI-557, and MEDI-524 Levels	[redacted]	No

[a] Only TK and immunogenicity data from study 1468-038 are included in this summary. See Module 2.6.6 for toxicology results.

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 非臨床試験に用いた生体試料分析法

2.6.4.2.1.1 カニクイザル血清中ニルセビマブ濃度測定用バリデート済み ELISA 法

カニクイザルを用いた GLP 適用 1 か月間毒性試験（試験 1468-038）における血清検体中ニルセビマブ濃度は、バリデート済みの酵素免疫測定（ELISA）法（CTVR-0097 参照）を用いて測定した。この方法は、捕捉用の抗ニルセビマブイディオタイプ mAb（クローン 16B8）及び検出用の非競合的二次ビオチン化抗ニルセビマブイディオタイプ mAb（クローン 14E1）を用いるサンドイッチイムノアッセイ法であり、酵素としてホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン（SA-HRP）、発色基質としてテトラメチルベンジジン（TMB）を使用する比色反応を利用した分析法である。この方法の真度、精度、選択性、希釈直線性、頑健性及び安定性は許容範囲内であることが明らかになっている。本分析法の定量下限（LLOQ）は 0.50 µg/mL、定量上限（ULOQ）は 32.00 µg/mL である。ULOQ を大幅に超える濃度（最高 960 µg/mL まで検討）のニルセビマブを含む検体については、血清を用いて定量範囲内に希釈することで正確かつ精度高く測定できることが立証されている。カニクイザル血清を用いた品質管理用検体中でニルセビマブは、5 回の凍結／融解サイクル、室温で 20 時間、冷蔵で 7 日間まで安定であることが証明されている。

2.6.4.2.1.2 カニクイザル鼻腔内洗浄液検体中ニルセビマブ濃度測定用適格性評価済み ELISA 法

カニクイザルを用いた GLP 適用 1 か月間毒性試験（試験 1468-038）における NW 検体中ニルセビマブ濃度は、適格性評価済みの GLP 非準拠 ELISA 法を用いて測定した（1468-038 試験参照）。この方法は段階的分析法であり、各インキュベーションステップ後に洗浄ステップが設け

られている。分析用プレートに抗ニルセビマブマウス mAb を添加して一晩放置することにより固相化する。ブロッキングステップ後、検量線用標準検体及び品質管理用検体、並びに、本分析法で必要とされる最小希釈倍率（MRD）1:50 に希釈した分析検体をマイクロタイタープレートに添加し、振盪しながら 1 時間インキュベートする。洗浄後、ビオチン標識抗ニルセビマブマウス mAb をプレートに添加し、振盪しながら 1 時間インキュベートする。プレートに SA-HRP を添加し、振盪しながら 1 時間インキュベートすることにより、結合複合体を完成させる。基質として TMB を使用して、得られた結合複合体を定量的に測定する。本分析法の定量範囲は 50～6400 ng/mL である。分析前に、NW 検体に血液汚染の徴候がないかどうか目視検査する。1 個体の動物に由来する 2 検体に血液の混入がないと考えられる場合、両検体をプールして分析を行った。ピンク色～赤色であることにより血液汚染の徴候が認められた検体については、別々に分析した。

2.6.4.2.1.3 カニクイザル血清中抗ニルセビマブ抗体測定用バリデート済み ECL イムノアッセイ法

カニクイザルを用いた GLP 適用 1 か月間毒性試験（試験 1468-038）における血清検体中のニルセビマブに対する ADA の検出には、Meso Scale Discovery（MSD）技術を用いるバリデート済みの液相電気化学発光（ECL）ブリッジングイムノアッセイ法（CTVR-0098 参照）を使用した。この分析法では、被験検体に等モル濃度の捕捉試薬（ビオチン標識ニルセビマブ）及び検出試薬（ルテニウム標識ニルセビマブ）混合液を添加して一晩インキュベートする。一晩インキュベートした後、ストレプトアビジンを固相化した high-bind MSD マイクロタイタープレートにこの溶液を移し、ビオチン化ニルセビマブを介して免疫複合体をプレートに結合させる。洗浄ステップ後、トリプロピルアミンを含有する MSD Read Buffer（読取り用緩衝液）をウェルに添加して ECL シグナルを発生させ、Sector™ Imager Model 6000 リーダーを用いてプレートの ECL シグナルを測定する。この分析法は、分類及び抗体価測定に許容可能な真度及び精度、室内再現精度、併行精度、頑健性、選択性、特異性並びにマトリックス安定性を有することが明らかになっている。カニクイザル血清を用いた品質管理用検体中でニルセビマブに対する ADA は、5 回の凍結／融解サイクル、室温で 20 時間、冷蔵で 7 日間まで安定であることが証明されている。この分析法では、バリデーション中にカニクイザル血清 30 検体から得られた 120 の値に基づき統計学的手法により偽陽性率 0.5%となるように設定したフローティングカットポイント（normalization factor）1.33 を使用する。品質管理用検定及び被験検体は、ウェル内 MRD 1:50（2%血清）で測定する。ヤギポリクローナル抗ニルセビマブイディオタイプサロゲート対照抗体の場合、薬物非存在下での本分析法の感度は 26.04 ng/mL であると推定された。本分析法は、10 µg/mL ニルセビマブ存在下、濃度 62.5 ng/mL 以上のニルセビマブに対する ADA を検出可能であり、100 µg/mL ニルセビマブ存在下、濃度 500 ng/mL の ADA を再現性高く検出することができる。

2.6.4.2.1.4 カニクイザル血清、鼻腔内洗浄液及び気管支肺胞洗浄液検体中ニルセビマブ、MEDI-524 及び MEDI-557 濃度測定用適格性評価済み ELISA 法

GLP 非適用試験（試験 20089726）におけるカニクイザル血清、NW 及び BAL 検体中のニルセビマブ、MEDI-524 及び MEDI-557 濃度は、適格性評価済み GLP 非準拠 ELISA 法を用いて測定した（試験 20089726 参照）。

血清、NW 及び BAL 検体中のニルセビマブ濃度は、2.6.4.2.1.1 項及び 2.6.4.2.1.2 項に記載する方法と類似した ELISA 法を用いて測定した。血清検体中のニルセビマブの定量範囲は、MRD

1:50 で 0.05～3.20 µg/mL であり、NW 及び BAL 検体中の定量範囲は、MRD 1:10 で 5.00～1280 ng/mL である。

血清、NW 及び BAL 検体中の MEDI-524 及び MEDI-557 濃度は、段階的サンドイッチ ELISA 法を用いて同様に測定した。MEDI-524 及び MEDI-557 は同じ抗原結合部位を含むフラグメントを共有するため、捕捉用に同じ固相化抗体（抗 MEDI-524 ポリクローナル抗体）を使用することができる。検出抗体には HRP 標識ヤギ抗ヒト IgG を使用し、比色反応用の基質として TMB を使用する。血清検体中の MEDI-524 及び MEDI-557 の定量範囲は、MRD 1:50 で 0.05～2.15 µg/mL であり、NW 及び BAL 検体中の定量範囲は、MRD 1:10 で 5.00～1280 ng/mL である。

2.6.4.3 吸収

カニクイザルを用いた GLP 適用の 1 か月間反復 IV/IM 投与毒性試験（データは 2.6.4.3.1 項に示す）並びにカニクイザルを用いた GLP 非適用の単回 IV 投与 PK 及び肺内分布試験（データは 2.6.4.8.1 項に示す）を実施し、ニルセビマブの非臨床 PK 特性を評価した。両試験では、30 mM ヒスチジン／ヒスチジン HCl、80 mM アルギニン HCl、120 mM 精製白糖、0.04%ポリソルベート 80 を含有するニルセビマブ製剤（pH 6.0）を使用し、生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム）で希釈して投与した。

2.6.4.3.1 カニクイザルを用いた 1 か月間反復静脈内／筋肉内投与毒性試験及び 25 週間回復性試験（試験 1468-038）

毒性試験（試験 1468-038）の一部として、カニクイザルにニルセビマブを投与したときの TK 特性を評価した。この試験では、表 2 に詳細を示すように、動物に週 1 回の頻度で合計 5 回にわたり溶媒投与（IV/IM）、ニルセビマブ 50 又は 300 mg/kg IV 投与（30 分間持続注入）及びニルセビマブ 300 mg IM 投与（急速注入）を行った。ニルセビマブ濃度測定及び ADA 検出のため、31 日間の投与期間中及び 25 週間の回復期間中の指定時点で血清検体を採取した。また、投与期間終了時（Day 31）及び回復期間後（Day 169）にニルセビマブ濃度測定のため、NW 検体を採取した。ノンコンパートメント解析によりニルセビマブの TK パラメータを算出した。

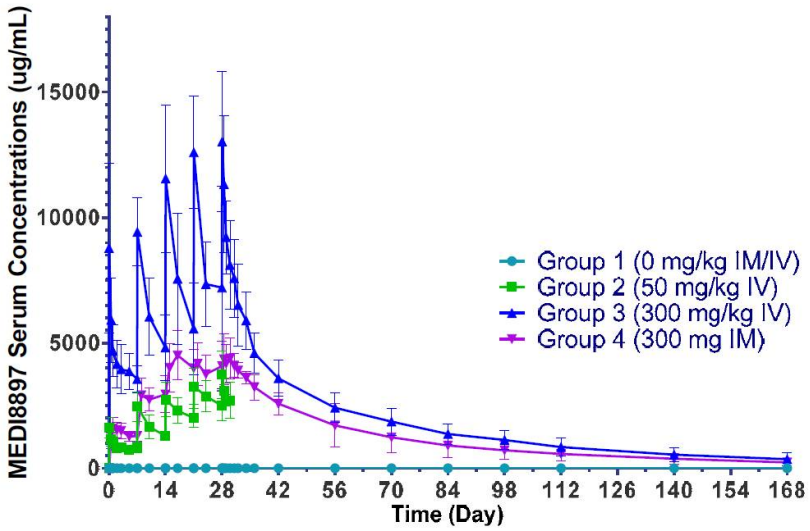
表 2 試験 1468-038 の試験デザイン

Treatment Group	Route	Dose Level	Number of Animals	
			Males	Females
1	IV/IM [a]	0 (vehicle)	3 [b] + 3 [c]	3 [b] + 3 [c]
2	IV	50 mg/kg	3 [b]	3 [b]
3	IV	300 mg/kg	3 [b] + 3 [c]	3 [b] + 3 [c]
4	IM	300 mg (fixed dose)	3 [b] + 3 [c]	3 [b] + 3 [c]

[a] Animals received IM injection prior to IV administration.
[b] Terminal sacrifice following 5 doses (Day 31).
[c] Recovery sacrifice following 25 weeks of recovery (Day 169).

溶媒対照群では、血清及び NW 検体のいずれについても、すべての測定時点で定量可能な濃度のニルセビマブは認められなかった。この試験において、カニクイザルの曝露量に一貫した性差は認められなかったため、本概要文では雌雄を統合したデータを示す。ニルセビマブを 50 mg/kg IV、300 mg/kg IV 及び 300 mg（固定用量）IM の用量で週 1 回（合計 5 回）投与したときの平均血清中ニルセビマブ濃度－時間推移を図 1 に示す。

図 1　　カニクイザルにニルセビマブを 50 mg/kg IV、300 mg/kg IV 及び 300 mg IM の用量で週 1 回（合計 5 回）反復投与したときの平均血清中ニルセビマブ濃度－時間推移（試験 1468-038）



Data presented as arithmetic mean ± standard deviation (sexes combined).

初回及び最終投与後のニルセビマブの TK パラメータをそれぞれ、表 3 及び表 4 に要約する。

表 3　　初回投与後のニルセビマブの TK パラメータ（試験 1468-038）

Parameter	Group 2 (50 mg/kg IV) (N=6)	Group 3 (300 mg/kg IV) (N=12)	Group 4 (300 mg IM) (N=12)
T_{max} (day)	0.104 (0.204)	0.021 (0)	2.333 (1.67)
C_{max} (µg/mL)	1678 (339.8)	8782 (3401)	1774 (397.9)
C_{trough} (µg/mL)	834 [a] (220)	3556 (545.3)	1287 (196.4)
$AUC_{(1-8)}$ (µg·day/mL)	5909 (736.9)	30040 (4324)	9334 (1329)

Values are presented as arithmetic mean (standard deviation).
$AUC_{(1-8)}$ = area under the serum concentration-time curve over the dosing interval from Day 1 to Day 8; C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = observed trough serum concentration; N = number of animals; T_{max} = time of maximum observed serum concentration.
[a] N=4.

初回 IV 投与後のニルセビマブの曝露量は、用量 50～300 mg/kg の範囲で用量に比例して増加した。50 mg/kg から 300 mg/kg への用量増加に伴って、C_{max}、C_{trough} 及び $AUC_{(1-8)}$の平均値はそれぞれ、1678 µg/mL から 8782 µg/mL、834 µg/mL から 3556 µg/mL、5909 µg·day/mL から 30040 µg·day/mL へと増加した。

ニルセビマブ 300 mg を IM 投与したときの初回投与後の C_{max}、C_{trough} 及び $AUC_{(1-8)}$の平均値はそれぞれ、1774 µg/mL、1287 µg/mL 及び 9334 µg·day/mL であった。ニルセビマブ 300 mg を IM 投与したときの T_{max}（平均値）は約 2.3 日であった。

表 4　　5 回目投与後（Day 29）のニルセビマブの TK パラメータ（試験 1468-038）

Parameter	Group 2 (50 mg/kg IV) (N=6)	Group 3 (300 mg/kg IV) (N=12)	Group 4 (300 mg IM) (N=12)
$T_{max,5}$ (day)	0.014 (0.011)	0.099 (0.187)	1 (0.798)
$C_{max,5}$ (µg/mL)	3772 (910.7)	13360 (2704)	4982 (863.4)
$C_{trough,4}$ (µg/mL)	2495 (609.2)	7204 (4033)	4078 (1010)
C_{31} (µg/mL)	2702 (720.1)	8105 (1776)	4383 (820.3)
$AUC_{(29-31)}$ (µg·day/mL)	5852 (972.5)	19710 (3518)	8513 (1382)
$AUC_{(1-31)}$ (µg·day/mL)	61590 (7370)	208500 (43270)	92380 (9428)
$AI.C_{max}$	2.36 (0.86)	1.65 (0.47)	2.93 (0.74)
$AI.C_{trough}$	3.15 [a] (0.46)	2.07 (1.19)	3.2 (0.85)
$t_{1/2}$ (day)	NC	40.45 [b] (14.86)	39.91 [c] (7.442)

Values are presented as mean (standard deviation).
$AI.C_{max}$ = accumulation index for C_{max}; $AI.C_{trough}$ = accumulation index for C_{trough}; $AUC_{(29-31)}$ = area under the serum concentration-time curve from Day 29 to Day 31; $AUC_{(1-31)}$ = cumulative area under the serum concentration-time curve from Day 1 to Day 31; $C_{max,5}$ = maximum observed serum concentration after fifth dose on Day 29; $C_{trough,4}$ = trough serum concentration after fourth dose on Day 22; C_{31} = last measured serum concentration on Day 31; N = number of animals; NC = not calculated, as no recovery phase animals were included in this group; $T_{max,5}$ = time of maximum observed serum concentration after fifth dose on Day 29; $t_{1/2}$ = terminal phase elimination half-life.

[a] N=4.

[b] N=6.

[c] N=5.

Day 29 における最終（5 回目）IV 投与後のニルセビマブの曝露量は、50～300 mg/kg の用量範囲で用量比を下回る増加を示した。50 mg/kg から 300 mg/kg への用量増加に伴って、$C_{max,5}$、$C_{trough,4}$ 及び $AUC_{(29-31)}$の平均値はそれぞれ、3772 µg/mL から 13360 µg/mL、2495 µg/mL から 7204 µg/mL、5852 µg·day/mL から 19710 µg·day/mL へと増加した。50 及び 300 mg/kg IV 群における累積係数（平均値）はそれぞれ、C_{max}（初回投与から 5 回目投与まで）について 2.36 及び 1.65、C_{trough}（初回投与から 4 回目投与まで）について 3.15 及び 2.07 であった。また、50 及び 300 mg/kg IV 群における累積 $AUC_{(1-31)}$はそれぞれ 61590 及び 208500 µg·day/mL であった。

ニルセビマブ 300 mg の最終（5 回目）IM 投与後の $C_{max,5}$、$C_{trough,4}$ 及び $AUC_{(29-31)}$の平均値はそれぞれ、4982 µg/mL、4078 µg/mL 及び 8513 µg·day/mL であった。累積係数（平均値）は C_{max}（初回投与から 5 回目投与まで）について 2.93、C_{trough}（初回投与から 4 回目投与まで）につい

て 3.2 であった。ニルセビマブ 300 mg を週 1 回（合計 5 回）IM 投与したときの累積 $AUC_{(1-31)}$は 92380 µg·day/mL であった。

300 mg/kg IV 群及び 300 mg IM 群における 5 回目投与後のニルセビマブの血清中終末相 $t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 40.45 及び 39.91 日であった。

溶媒対照群及びニルセビマブ投与群のいずれにおいても、投与期間中に ADA 陽性と判定された動物はいなかった。回復期間中、ニルセビマブ投与群の動物 12 匹中 4 匹（300 mg/kg IV 群 2 匹及び 300 mg IM 群 2 匹）が ADA 陽性と判定され、PK に対する影響にはばらつきが認められた。ADA 陽性と判定された動物 4 匹中 2 匹（300 mg/kg IV 群 1 匹及び 300 mg IM 群 1 匹）では、血清中濃度が速やかに低下したが、他の動物 2 匹の PK に影響はなかった。

週 1 回（合計 5 回）投与後の Day 31 における NW 検体中ニルセビマブ濃度（平均値）は、50 mg/kg IV、300 mg/kg IV 及び 300 mg IM 群でそれぞれ 227、346 及び 161 ng/mL であった。NW 検体中濃度について対応する血清検体中濃度と比較した平均濃度比（NW／血清）は、50 mg/kg IV、300 mg/kg IV 及び 300 mg IM 群でそれぞれ 0.000091、0.000038 及び 0.000032 であった。回復期間中の Day 169 における NW 検体中に定量可能な濃度のニルセビマブが認められた動物はいなかった。

2.6.4.4 分布

ニルセビマブについて古典的な組織分布試験は実施していないが、ニルセビマブは IgG モノクローナル抗体であることから、その分布は細胞外液に制限される可能性が高い（Ovacik and Lin 2018）。

BAL 及び NW 検体中へのニルセビマブの排出について、他の 2 種類の抗 RSV F mAb（MEDI-557 及び MEDI-524）と比較評価した。なお、この評価は、雄カニクイザルに各 mAb を IV 投与したときの BAL 及び NW 検体中濃度と血清検体中濃度の比（NW／血清）を算出することにより実施した（2.6.4.8.1 項参照）。

2.6.4.5 代謝

ニルセビマブについて *in vitro* 及び *in vivo* のいずれの代謝試験も実施していないが、ニルセビマブはモノクローナル抗体であることから、予想される代謝経路は、低分子ペプチド及びアミノ酸への分解である（Ovacik and Lin 2018）。また、活性代謝物は生成しないと予想される。

2.6.4.6 排泄

ニルセビマブについて排泄試験は実施していないが、ニルセビマブはモノクローナル抗体であることから、内因性の IgG と同様に、細網内皮系を介する固有クリアランスにより消失すると予想される。ニルセビマブは、糸球体濾過に関する分子量閾値に比べて高分子量であることから、腎排泄はないと予想される（Ovacik and Lin 2018）。

2.6.4.7 薬物動態学的相互作用

ニルセビマブについて薬物動態学的相互作用試験は実施していないが、その作用機序に基づくと、ニルセビマブがシトクロム P450（CYP）のような代謝酵素の発現量に影響する可能性は低いと考えられる。併用薬投与による代謝の変化に関して、ニルセビマブは CYP 酵素に依存しない

通常のタンパク異化作用を介して分解される可能性が高いことから、薬物動態学的相互作用は生じないと予想される（Ovacik and Lin 2018）。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 ニルセビマブ、MEDI-557 及び MEDI-524 濃度比較による雄カニクイザルを用いた GLP 非適用単回投与肺内分布及び薬物動態試験（試験 20089726）

本試験の目的は、雄カニクイザルに IV 投与した後に採取した血清、BAL 及び NW 検体中のニルセビマブ濃度について、他の 2 種類の抗 RSV F mAb（MEDI-524 及び MEDI-557）で得られた対応する測定値と比較することであった。なお、MEDI-524（motavizumab）は、RSV の F 糖タンパク質内の保存された中和 A エピトープに対するヒト IgG1κ mAb であり、MEDI-557 は MEDI-524 に由来する YTE 改変型ヒト IgG1κ mAb である。

本試験の詳細を表 5 に示す。1 群 5 匹の動物にニルセビマブ（50 又は 150 mg/kg）、MEDI-524（50 mg/kg）又は MEDI-557（150 mg/kg）のいずれかを単回 IV 投与（30 分間持続注入）した。

表 5 試験 20089726 の試験デザイン

Treatment Group	Route	Treatment/Dose Level	Number of Males
1	IV	nirsevimab/50 mg/kg	5
2	IV	nirsevimab/150 mg/kg	5
3	IV	MEDI-524/50 mg/kg	5
4	IV	MEDI-557/150 mg/kg	5

血清検体は、投与前、持続注入終了時、並びに投与後 24、48 及び 72 時間に採取し、NW 検体は投与後 24 及び 72（±2）時間、BAL 検体は投与後 72（±2）時間に採取し、各生体試料中のニルセビマブ、MEDI-524 及び MEDI-557 濃度を測定した。

鼻孔当たり 1 mL の滅菌生理食塩液を用いて両鼻孔を洗浄し、ウイルス輸送培地（VTM）1 mL の入った試験管にこの洗浄液を流出させることにより、NW 検体を採取した。採取後、容量を記録し、報告された濃度を VTM による希釈に関して補正した値を NW 中絶対濃度として評価に用いた。生理食塩液付加による希釈に関する補正は行わなかった。

BAL 検体の採取には小児用光ファイバー気管支鏡を使用し、滅菌生理食塩液（各洗浄につき 20 mL）を注入した後、速やかに吸引して VTM 3 mL の入った試験管に採取した。採取後、容量を記録し、報告された濃度を VTM による希釈に関して補正した値を BAL 中絶対濃度として評価に用いた。生理食塩液付加による希釈に関する補正は行わなかった。

ニルセビマブ（50 又は 150 mg/kg）、MEDI-524（50 mg/kg）及び MEDI-557（150 mg/kg）の単回 30 分間 IV 持続投与後の平均血清中濃度－時間推移を図 2 に示し、PK パラメータを表 6 に要約する。

図 2　　ニルセビマブ（MEDI8897）、MEDI-524 及び MEDI-557 の平均血清中濃度－時間推移（試験 20089726）

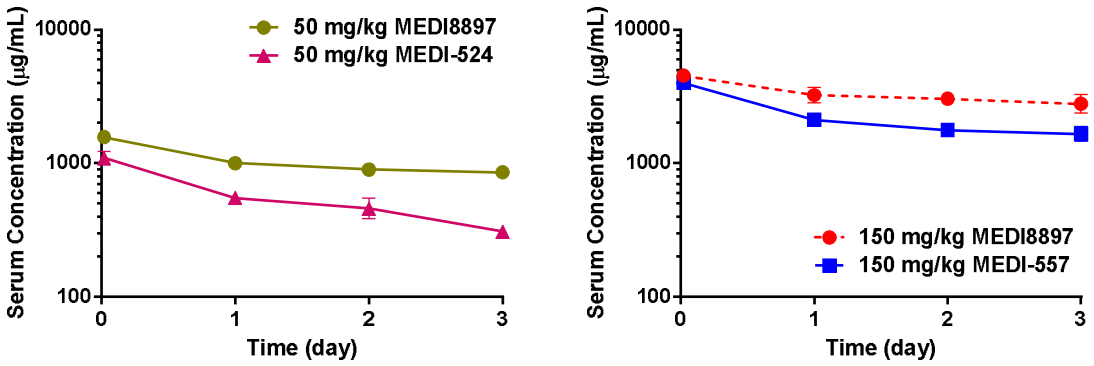


表 6　　ニルセビマブ、MEDI-524 及び MEDI-557 の薬物動態パラメータ（試験 20089726）

Parameters	MEDI-524	MEDI-557	nirsevimab	
Dose (mg/kg)	50	150	50	150
T_{max} (day)	0.0208 (0.00)	0.0208 (0.00)	0.0208 (0.00)	0.0208 (0.00)
C_{max} (µg/mL)	1100 (134)	4000 (458)	1570 (64.9)	4520 (540)
$AUC_{(0-3)}$ (day·µg/mL)	1710 (130)	6690 (535)	3100 (167)	9910 (1050)
Dose-normalized $AUC_{(0-3)}$ ([day·µg/mL]/mg)	10.2 (1.28)	13.9 (1.51)	19.3 (1.37)	19.8 (1.48)

Values are presented as arithmetic mean (standard deviation).
$AUC_{(0-3)}$ = area under the serum concentration-time curve from time 0 to 3 days, C_{max} = maximum observed serum concentration; T_{max} = time of maximum observed serum concentration.

ニルセビマブを単回 IV 投与したときの曝露量は、用量 50～150 mg/kg の範囲で用量に比例して増加した。50 mg/kg 及び 150 mg/kg 群における C_{max}、$AUC_{(0-3)}$及び用量調整済み $AUC_{(0-3)}$の平均値はそれぞれ、1570～4520 µg/mL、3100～9910 day·µg/mL 及び 19.3～19.8 (day·µg/mL)/mg の範囲であった。いずれの用量群とも C_{max} は投与後 0.0208 日（持続注入終了直後）に認められた。

MEDI-524 の 50 mg/kg を単回 IV 投与したときの C_{max}、$AUC_{(0-3)}$及び用量調整済み $AUC_{(0-3)}$の平均値はそれぞれ、1100 µg/mL、1710 day·µg/mL 及び 10.2 (day·µg/mL)/mg であり、C_{max} は持続注入終了直後に認められた。

MEDI-557 の 150 mg/kg を単回 IV 投与したときの C_{max}、$AUC_{(0-3)}$及び用量調整済み $AUC_{(0-3)}$の平均値はそれぞれ、4000 µg/mL、6690 day·µg/mL 及び 13.9 (day·µg/mL)/mg であり、C_{max} は持続注入終了直後に認められた。

ニルセビマブ、MEDI-524 又は MEDI-557 を投与したすべての動物において、投与後 24 時間及び 72 時間に採取した NW 検体中にそれぞれ投与した mAb が検出された。NW 中絶対濃度に基づくと、個体間変動が大きいことが示され、投与群全体を通して NW 中濃度に部分的重複が認められた（両用量群の 24 時間後及び 150 mg/kg 群の 72 時間後に重複が認められたが、50 mg/kg 群の 72 時間後には認められなかった）。ニルセビマブの NW 中絶対濃度（平均値）は、比較対照に用いた他の mAb に対し、24 時間後で 3 分の 1～2 分の 1（1/3～1/2）、72 時間後で 7 分の 1～2 分の 1（1/7～1/2）であった。ニルセビマブ、MEDI-524 及び MEDI-557 の NW 中濃度を表 7 に要約する。

表 7　　ニルセビマブ、MEDI-524 及び MEDI-557 の NW 中濃度並びに血清中濃度に対する分配率（試験 20089726）

Drug	Dose (mg/kg)	Time (hour)	Mean NW Concentration (ng/mL) [a]	Mean Serum Concentration (µg/mL) [a]	Mean Partition, % of Serum [a]	Relative Partition (nirsevimab:MEDI-524 or nirsevimab:MEDI-557)
nirsevimab	50	24	78.4 (15.7-199.7)	999.9 (917.1-1067)	0.0078	0.23
		72	62.3 (18.2-147.9)	855.1 (784.3-924.0)	0.0073	0.06
MEDI-524		24	185.5 (60.2-583.7)	548.5 (492.2-613.7)	0.0338	NA
		72	405.6 (212.4-1228)	307.2 (272.6-352.3)	0.132	NA
nirsevimab	150	24	347 (177.7-607.0)	3216.1 (2604-3719)	0.0108	0.23
		72	285 (65.2-1757)	2753.9 (2250-3433)	0.0103	0.28
MEDI-557		24	1001.4 (273.3-3275)	2105.5 (1952-2358)	0.0476	NA
		72	613 (230-1231)	1653.4 (1493-2046)	0.0371	NA

NA = not applicable.

[a] Geometric mean (range), where mean partition calculated as [geometric mean NW concentration] / [geometric mean serum concentration] x 100.

ニルセビマブ、MEDI-524 又は MEDI-557 を投与したすべての動物で投与後 72 時間に採取した BAL 検体中にそれぞれ投与した mAb が検出された。ニルセビマブの BAL 中絶対濃度（平均値）は、比較対照に用いた他の mAb の 2 分の 1～1 倍（1/2～1）であり、ニルセビマブについて算出した BAL への分配比（血清中濃度に対する比の平均値）は他の mAb の 3 分の 1～2 分の 1（1/3～1/2）であった。ニルセビマブ、MEDI-524 及び MEDI-557 の BAL 中濃度を表 8 に要約する。

表 8 ニルセビマブ、MEDI-524 及び MEDI-557 の BAL 中濃度並びに血清中濃度に対する分配率（試験 20089726）

Drug	Dose (mg/kg)	Time (hour)	Mean BAL Concentration (ng/mL) [a]	Mean Serum Concentration (µg/mL) [a]	Mean Partition, % of Serum [a]	Relative Partition (nirsevimab:MEDI-524 or nirsevimab:MEDI-557)
nirsevimab	50	72	256.5 (161.1-396.3)	855.1 (784.3-924.0)	0.03	0.48
MEDI-524		72	192.7 (74.5-367.1)	307.2 (272.6-352.3)	0.0627	NA
nirsevimab	150	72	455.6 (290.2-802.4)	2753.9 (2250-3433)	0.0165	0.34
MEDI-557		72	803.3 (512.1-1179)	1653.4 (1493-2046)	0.0486	NA

NA = not applicable.

[a] Geometric mean (range), where mean partition calculated as [geometric mean BAL concentration] / [geometric mean serum concentration] x 100.

2.6.4.9 考察及び結論

ニルセビマブの非臨床 PK 及び免疫原性について、カニクイザルを用いた GLP 適用 1 か月間反復投与毒性試験（試験 1468-038）で評価した。その結果、カニクイザルにニルセビマブを週 1 回（合計 5 回）IV 投与したとき、初回投与後の血清中曝露量は 50～300 mg/kg の範囲で用量に比例し PK は線形性を示したが、反復投与後の血清中曝露量の増加は用量比を僅かに下回った。溶媒投与群及びニルセビマブ投与群のいずれにおいても、5 週間の投与期間中に ADA 陽性と判定された動物はいなかったが、回復期間については、ニルセビマブ投与群の動物 12 匹中 4 匹が ADA 陽性と判定され、PK に対する影響にはばらつきが認められた。カニクイザルにニルセビマブを週 1 回（合計 5 回）IV 又は IM 投与したときの血清中ニルセビマブ濃度の終末相 $t_{1/2}$（平均値）は約 40 日であった。消失半減期が長いことから、5 週間の投与期間中に定常状態に達することはなく、したがって、この毒性試験でクリアランス及び分布容積を算出することはできなかった。ニルセビマブの血清中曝露量は雌雄のサルで概して類似していた。

カニクイザルを用いた GLP 非適用試験（試験 20089726）において、ニルセビマブの PK 及び生体内分布を他の 2 種類の抗 RSV F mAb（MEDI-524 及び MEDI-557）と比較評価したところ、これら 3 種類の mAb すべてについて、すべての動物のすべての採取時点で NW 及び BAL の両検体中にそれぞれ投与した mAb が検出されたが、IV 投与後のニルセビマブの血清中曝露量は、等用量を投与した MEDI-524 及び MEDI-557 に比べて高値を示すことが明らかとなった。ニルセビマブの NW 中絶対濃度は低く、比較対照に用いた他の mAb に対し、24 時間後で 3 分の 1～2 分の 1（1/3～1/2）、72 時間後で 7 分の 1～2 分の 1（1/7～1/2）であったが、結果のばらつきは大きく、全体として 3 種類の mAb の生体内分布は同等であると考えられた。

以上の結果から、乳幼児を対象とした臨床試験の実施が支持された。

2.6.4.10 参考文献

Griffin et al 2017

Griffin MP, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Kankam MK et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, the Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-Targeting Monoclonal Antibody with an Extended Half-Life, in Healthy Adults. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3).

O'Brien et al 2015

O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, Jafri HS, Griffin MP, Bellamy T, Millar EV, Jensen KM, Harris BS, Reid R, Moulton LH, Losonsky GA, Karron RA, Santosham M, for the RSV Prevention study group. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants:a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2015; 15: 1398–408.

Ovacik and Lin 2018

Ovacik M and Lin K. Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development. Clin Transl Sci (2018) 11, 540–552.

Robbie et al 2013

Robbie GJ, Criste R, Dall'Acqua WF, Jensen K, Patel NK, Losonsky GA, et al. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Dec:57(12):6147-53.

第 2 部　CTD の概要

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.6.5　薬物動態試験概要表
ニルセビマブ（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

標題ページ 1
目次 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 5
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 6
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 8
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 8
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 8
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 9
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 11
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 11
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 11
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 11
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 11
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 11
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 11
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 11

表目次

表 1 ニルセビマブの非臨床薬物動態及びトキシコキネティクス試験一覧 3
表 2 ニルセビマブの生体試料分析法及びバリデーション報告書 4
表 3 カニクイザル 1 カ月間反復 IV/IM 投与毒性試験におけるトキシコキネティクス（試験 1468-038） 6
表 4 非 GLP 単回投与生体内分布試験（試験 20089726） 9

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

表 1 ニルセビマブの非臨床薬物動態及びトキシコキネティクス試験一覧

Study Type	Study Number	Species/ROA	Study Title	Testing Facility	GLP
Absorption	1468-038 [a]	Cynomolgus Monkey/IV or IM	A 1-Month Repeat Dose IV/IM Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 25-Week Recovery Period	[redacted], [redacted], USA	Yes
Other Distribution Study	20089726	Cynomolgus Monkey/IV	A Single Dose Non-GLP Lung Biodistribution and Pharmacokinetic Study in Male Cynomolgus Monkeys to Compare MEDI8897, MEDI-557, and MEDI-524 Levels	[redacted], [redacted], USA	No

IM = intramuscular; IV = intravenous; MEDI8897 = nirsevimab; ROA = route of administration.

[a] Toxicology study.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

表 2 ニルセビマブの生体試料分析法及びバリデーション報告書

Analytical Method Number	Species/ Sample Matrix	Analyte	Type of Assay	Limits of Quantification (or screening cut point for ADA)	Noteworthy Findings (Precision and Accuracy Validation)	Validation Report Number (GLP-status)
SOP CT-050763	Cynomolgus monkey/serum	Nirsevimab	ELISA	LLOQ: 0.50 µg/mL ULOQ: 32.00 µg/mL	Intra-assay precision: ≤ 17.1% CV Inter-assay precision: ≤ 11.4% CV Accuracy: absolute mean bias from LLOQ to ULOQ ≤ 8.6%	CTVR-0097 (non-GLP)
SOP CT-050764	Cynomolgus monkey/serum	Anti-nirsevimab antibody	MSD ECL Immunoassay	LQC: 50 ng/nL HQC: 2000 ng/mL	Intra-assay precision: ≤ 11.7% CV Inter-assay precision: ≤ 19.8% CV Confirmatory cut point: 1.33 x mean negative quality control of plate Estimated concentration at cut point: 26.04 ng/mL for goat polyclonal ADA	CTVR-0098 (non-GLP)

ADA = anti-drug antibody; CV = coefficient of variation; ECL = electrochemiluminescence; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; HQC = high positive quality control; LLOQ = lower limit of quantification; LQC = low positive quality control; MSD = Meso-Scale Discovery; NA = not applicable; ULOQ = upper limit of quantification.

2.6.5.3　　薬物動態試験：吸収：単回投与

ニルセビマブ単回投与による吸収試験は実施しなかった。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

表 3 カニクイザル 1 カ月間反復 IV/IM 投与毒性試験におけるトキシコキネティクス（試験 1468-038）

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys					
GLP Compliant	Yes					
Gender and number of animals	Total = 42 21 M / 21 F					
Vehicle/formulation	30 mM histidine/histidine-HCl, 80 mM arginine-HCl, 120 mM sucrose, 0.04% polysorbate 80 pH 6.0.					
Control Article	For IV infusion: Control animals received vehicle diluted in Saline (0.9% Sodium Chloride for Injection, USP) at the same ratio as was used to prepare the 300 mg/kg IV dose group. For IM injection: Control animals received vehicle buffer: 30 mM histidine/histidine-HCl, 80 mM arginine-HCl, 120 mM sucrose, 0.04% PS80 pH 6.0.					
Method of administration	IV and IM					
Dose	50 mg/kg and 300 mg/kg IV, and 300 mg IM					
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum, Nasal wash					
Analyte	MEDI8897 (nirsevimab)					
Assay	ELISA					
Nasal wash samples	On Day 31, the mean concentration ratio of nirsevimab nasal wash concentrations to nirsevimab serum concentrations following 50 mg/kg IV, 300 mg/kg IV, and 300 mg IM was 0.000091, 0.000038, 0.000032, respectively. No quantifiable levels of nirsevimab were measured in the nasal wash samples in the recovery animals by Day 169.					
Dose	**50 mg/kg IV**		**300 mg/kg IV**		**300 mg IM**	
Number of animals/Gender	**3M+3F**	**3M+3F**	**6M+6F**	**6M+6F**	**6M+6F**	**6M+6F**
PK parameters	**Day 1**	**Day 29**	**Day 1**	**Day 29**	**Day 1**	**Day 29**
T_{max} (days)	0.104 (0.204)	0.014 (0.011)	0.021 (0)	0.099 (0.187)	2.333 (1.67)	1.0 (0.798)
C_{max} (µg/mL)	1678 (339.8)	3772 (910.7)	8782 (3401)	13360 (2704)	1774 (397.9)	4982 (863.4)
$AUC_{(1-8)}$ (µg•day/mL) or $AUC_{(29-31)}$ (µg•day/mL)	5909 (736.9)	5852 (972.5)	30040 (4324)	19710 (3518)	9334 (1329)	8513 (1382)
$AUC_{(1-31)}$ (µg·day/mL)	NC	61590 (7370)	NC	208500 (43270)	NC	92380 (9428)
AI.C_{max}	NC	2.36 (0.86)	NC	1.65 (0.47)	NC	2.93 (0.74)
AI.C_{trough}	NC	3.15 [a] (0.46)	NC	2.07 (1.19)	NC	3.2 (0.85)
$t_{1/2}$ (days)	NC	NC	NC	40.45 [b] (14.86)	NC	39.91 [c] (7.442)

Values presented are mean (standard deviation).
$AI.C_{max}$ = accumulation index for C_{max}; $AI.C_{trough}$ = accumulation index for C_{trough}; $AUC_{(1-8)}$ = area under the serum concentration time curve over the dosing interval from Day 1 to Day 8; $AUC_{(29-31)}$ = area under the concentration time curve from Day 29 to necropsy Day 31; $AUC_{(1-31)}$ = cumulative area under the serum concentration time curve from Day 1 to Day 31; C_{max} = maximum observed serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; F = female; IM = intramuscular; IV = intravenous; M = male; N = number of animals; NC = not calculated; T_{max} = time of maximum observed serum concentration; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life.

[a] N=4

[b] N=6

[c] N=5

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

ニルセビマブの組織分布試験は実施しなかった。

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

ニルセビマブの血漿タンパク結合試験は実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

ニルセビマブの妊娠又は授乳動物における薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

表 4 非 GLP 単回投与生体内分布試験（試験 20089726）

Species (Strain)	Cynomolgus Monkeys			
GLP Compliant	No			
Gender and number of animals	Males Total = 20			
Diluent	Saline (0.9% Sodium Chloride)			
Method of administration	Intravenous infusion (30-minutes)			
Dose	MEDI8897 (nirsevimab) = 50 mg/kg and 150 mg/kg, MEDI-524 = 50 mg/kg, and MEDI-557 = 150 mg/kg			
Sample (eg, whole blood, plasma, serum)	Serum, Nasal wash, Bronchoalveolar lavage			
Analyte	MEDI8897 (nirsevimab), MEDI-524, and MEDI-557			
Assay	ELISA			
Nasal wash samples	NW samples were collected at 24 hours and at 72 (±2) hours post end of infusion.			
Bronchoalveolar lavage samples	BAL samples were collected at 72 (±2) hours post end of infusion.			
	MEDI-524	**MEDI-557**	**MEDI8897 (nirsevimab)**	
Dose (mg/kg)	50	150	50	150
Number of animals	5	5	5	5
Serum Pharmacokinetic Parameters				
T_{max} (day)	0.0208 (0.00)	0.0208 (0.00)	0.0208 (0.00)	0.0208 (0.00)
C_{max} (µg/mL)	1100 (134)	4000 (458)	1570 (64.9)	4520 (540)
$AUC_{(0-3)}$ (day·µg/mL)	1710 (130)	6690 (535)	3100 (167)	9910 (1050)
Dose-normalized $AUC_{(0-3)}$ ([day·µg/mL]/mg)	10.2 (1.28)	13.9 (1.51)	19.3 (1.37)	19.8 (1.48)
NW Concentrations				
	MEDI-524	**MEDI-557**	**MEDI8897 (nirsevimab)**	

Dose (mg/kg)	**50**		**150**		**50**		**150**	
Timepoint	24 hr	72 hr	24 hr	72 hr	24 hr	72 hr	24 hr	72 hr
Mean NW Concentration (ng/mL) [a]	185.5 (60.2-583.7)	405.6 (212.4-1228)	1001.4 (273.3-3275)	613 (230-1231)	78.4 (15.7-199.7)	62.3 (18.2-147.9)	347 (177.7-607.0)	285 (65.2-1757)
Mean Serum Concentration (µg/mL) [a]	548.5 (492.2-613.7)	307.2 (272.6-352.3)	2105.5 (1952-2358)	1653.4 (1493-2046)	999.9 (917.1-1067)	855.1 (784.3-924.0)	3216.1 (2604-3719)	2753.9 (2250-3433)
Mean Partition, % of Serum [a]	0.0338	0.132	0.0476	0.0371	0.0078	0.0073	0.0108	0.0103
BAL Concentrations								
	MEDI-524		**MEDI-557**		**MEDI8897 (nirsevimab)**			
Dose (mg/kg)	**50**		**150**		**50**		**150**	
Mean BAL Concentration (ng/mL) [a]	192.7 (74.5-367.1)		803.3 (512.1-1179)		256.5 (161.1-396.3)		455.6 (290.2-802.4)	
Mean Partition, % of Serum [a]	0.0627		0.0486		0.03		0.0165	

Values are presented as mean (standard deviation).
$AUC_{(0-3)}$ = area under the serum concentration-time curve from time 0 to 3 days; BAL = bronchoalveolar lavage; C_{max} = maximum observed serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; hr = hour; NW = nasal wash; T_{max} = time of maximum observed serum concentration.
[a] Geometric mean (range), where mean partition calculated as [geometric mean NW concentration] / [geometric mean serum concentration] x 100.

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

ニルセビマブの *in vivo* 代謝試験は実施しなかった。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

ニルセビマブの *in vitro* 代謝試験は実施しなかった。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

ニルセビマブの代謝経路は推定しなかった。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

ニルセビマブによる薬物代謝酵素の誘導／阻害は検討しなかった。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

ニルセビマブの排泄試験は実施しなかった。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

ニルセビマブの胆汁中排泄試験は実施しなかった。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

ニルセビマブの薬物間相互作用試験は実施しなかった。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

その他の非臨床薬物動態試験は実施しなかった。