目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 7
2.6.4.2.1 ヒト CD20/CD3 導入マウス血清中モスネツズマブ及び 2H7v16/40G5c の測定法 7
2.6.4.2.2 カニクイザル血清中 2H7v16/40G5c の測定法 7
2.6.4.2.3 カニクイザル血清中モスネツズマブの測定法 7
2.6.4.2.4 カニクイザル血清中抗 2H7v16/40G5c 抗体の測定法 8
2.6.4.2.5 カニクイザル血清中抗モスネツズマブ抗体の測定法 8
2.6.4.3 吸収 8
2.6.4.3.1 単回投与試験 8
2.6.4.3.1.1 ヒト CD20/CD3 導入マウス単回 IV 投与試験 8
2.6.4.3.1.2 カニクイザル単回 IV 投与試験（単回投与毒性試験） 9
2.6.4.3.1.3 カニクイザル単回 IV 投与試験（単回投与毒性試験） 10
2.6.4.3.1.4 カニクイザル単回 IV 投与試験 12
2.6.4.3.1.5 カニクイザル単回 IV 及び SC 投与試験（GLP 単回投与毒性試験） 13
2.6.4.3.2 反復投与試験 16
2.6.4.3.2.1 カニクイザル 4 週間 IV 投与試験（反復投与毒性試験） 16
2.6.4.3.2.2 カニクイザル 4 週間 IV 及び SC 投与試験（ステロイド又はリツキシマブ前投与による反復投与毒性試験） 17
2.6.4.3.2.3 カニクイザル 4 週間 IV 投与試験（核磁気共鳴画像法による 4 週間反復投与パイロット毒性試験） 19
2.6.4.3.2.4 カニクイザル 4 週間 IV 投与試験（漸増投与法を検討する 4 週間反復投与毒性試験） 20
2.6.4.3.2.5 カニクイザル 26 週間 IV 投与試験（GLP26 週間反復投与毒性試験） 21
2.6.4.4 分布 23
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 23
2.6.4.6 排泄 23
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 23
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 23
2.6.4.8.1 PK 同等性/同質性試験（カニクイザル単回 IV 投与試験） 23
2.6.4.9 考察及び結論 26
2.6.4.10 図表 26
2.6.4.11 参考文献 26

表一覧

表 2.6.4.1-1 薬物動態及びトキシコキネティクス試験に用いたモスネツズマブ及び2H7v16/40G5c の特性 4
表 2.6.4.1-2 モスネツズマブの非臨床 PK 試験及び TK 試験の一覧 6
表 2.6.4.2-1 分析法の概要 7
表 2.6.4.3.1.1-1 ヒト CD20/CD3導入マウスにモスネツズマブ又は2H7v16/40G5c を単回 IV 投与したときの PK パラメータ 9
表 2.6.4.3.1.2-1 カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの TK パラメータ 10
表 2.6.4.3.1.3-1 カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの TK パラメータ 11
表 2.6.4.3.1.4-1 カニクイザルにモスネツズマブを単回 IV 投与したときの PK パラメータ13
表 2.6.4.3.1.5-1 カニクイザルにモスネツズマブを単回 IV 又は SC 投与したときの TK パラメータ 15
表 2.6.4.3.2.1-1 カニクイザルに2H7v16/40G5c を週1回4週間 IV 投与したときの TK パラメータ 17
表 2.6.4.3.2.2-1 カニクイザルに2H7v16/40G5c を週1回4週間投与したときの TK パラメータ18
表 2.6.4.3.2.3-1 カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で週1回4週間 IV 投与したときの TK パラメータ 20
表 2.6.4.3.2.4-1 カニクイザルにモスネツズマブを反復 IV 投与したときの TK パラメータ21
表 2.6.4.3.2.5-1 カニクイザルにモスネツズマブを反復 IV 投与したときの TK パラメータ22
表 2.6.4.8.1-1 カニクイザルにモスネツズマブを単回 IV 投与したときの PK パラメータ .. 25
表 2.6.4.8.1-2 パラメータに関する統計解析結果 26

図一覧

図 2.6.4.3.1.1-1 ヒト CD20/CD3導入マウスにモスネツズマブ又は2H7v16/40G5c を単回 IV 投与したときの平均血清中濃度 9
図 2.6.4.3.1.2-1 カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの平均血清中濃度 10
図 2.6.4.3.1.3-1 カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの平均血清中濃度 11
図 2.6.4.3.1.4-1 カニクイザルにモスネツズマブを単回 IV 投与したときの平均血清中濃度13
図 2.6.4.3.1.5-1 カニクイザルにモスネツズマブを単回 IV 投与したときの平均血清中濃度14
図 2.6.4.3.1.5-2 カニクイザルにモスネツズマブを単回 SC 投与したときの平均血清中濃度15
図 2.6.4.3.2.1-1 カニクイザルに2H7v16/40G5c を週1回4週間 IV 投与したときの平均血清中濃度 16
図 2.6.4.3.2.2-1 カニクイザルに2H7v16/40G5c を週1回4週間反復投与したときの平均血清中濃度 18
図 2.6.4.3.2.3-1 カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で週1回4週間 IV 投与したときの平均血清中濃度 19
図 2.6.4.3.2.4-1 カニクイザルにモスネツズマブを反復 IV 投与したときの平均血清中濃度21
図 2.6.4.3.2.5-1 カニクイザルにモスネツズマブを反復 IV 投与したときの平均血清中濃度22
図 2.6.4.8.1-1 カニクイザルにモスネツズマブ v0.1及び v0.2由来製剤を単回 IV 投与したときの平均血清中濃度 25

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug 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
$AUC_{0\text{-}7d}$	AUC from 0 to 7 days	投与後7日までの AUC
$AUC_{21\text{-}28d}$	AUC from 21 days to 28 days	投与後21日から28日までの AUC
AUC_{inf}	AUC from 0 to infinity	投与後無限大時間まで外挿した AUC
AUC_{last}	AUC from 0 to time of the last measurable concentration	投与後最終定量可能時間までの AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
DIG	digoxigenin	ジゴキシゲニン
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
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	西洋わさびペルオキシダーゼ
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
IV	intravenous	静脈内
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
TDB	T cell-dependent bispecific	T 細胞依存性二重特異性
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
T_{max}	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

モスネツズマブ（別名：BTCT4465A）は，チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で産生される全長ヒト化免疫グロブリン G（IgG）1抗 CD20/CD3 T 細胞依存性二重特異性（TDB）抗体であり，Fcγ 受容体への結合を最小限にするため，結晶化可能フラグメント（Fc）領域に N297G アミノ酸置換を有する。また，開発初期の薬理試験及び毒性試験では，機能的に同等な抗体である2H7v16/40G5c（表 2.6.4.1-1参照）を用いた。ヒト CD20及びヒト CD3ε の二重遺伝子導入マウス（以下，ヒト CD20/CD3導入マウス）及びカニクイザルを用いて，モスネツズマブ及び/又は2H7v16/40G5c の非臨床薬物動態（PK），トキシコキネティクス（TK）及び薬力学（PD）特性を評価した。

表 2.6.4.1-1　薬物動態及びトキシコキネティクス試験に用いたモスネツズマブ及び 2H7v16/40G5c の特性

抗 CD20/CD3 TDB 抗体の名称	特徴	産生細胞	Fc 変異/糖鎖修飾
モスネツズマブ（別名：BTCT4465A）	· 臨床開発候補品 · 抗 CD20半抗体：2H7v16 [a]（ヒト及びカニクイザル CD20に結合） · 抗 CD3半抗体：40G5c [b]（ヒト及びカニクイザル CD3に結合）	CHO 細胞	N297G/なし
2H7v16/40G5c	· モスネツズマブと同等の機能を有する · Fc 領域の N297G アミノ酸置換以外はモスネツズマブと同じアミノ酸配列 · 抗 CD20半抗体：2H7v16 [a] · 抗 CD3半抗体：40G5c [b]	大腸菌	なし/なし

CHO = チャイニーズハムスター卵巣；TDB = T 細胞依存性二重特異性。

[a] Fc 領域に“knob”変異（T366W）を有する。

[b] Fc 領域に“hole”変異（T366S，L368A 及び Y407V）を有する。

PK 及び TK の結果を以下に要約する。

- ヒト CD20/CD3 導入マウスに単回静脈内（IV）投与したとき，モスネツズマブ及び2H7v16/40G5c の PK 及び PD 特性は同様であった。このことは，血清中濃度推移及びパラメータが類似しており，血液及び組織中の B 細胞枯渇効果も同程度であることから示された。
- カニクイザルを用いた単回 IV 投与試験において，曝露量は 0.001～1 mg/kg の用量増加に伴って増加し，特に低用量では速やかなクリアランス（CL）が認められた。これは，標的細胞である B 細胞及び T 細胞がいずれも存在する場合，非特異的 CL と比較して，標的介在性 CL の寄与が大きいことに起因すると考えられた。
- カニクイザルを用いた反復 IV 投与試験では，0.01～1 mg/kg の用量範囲において，2H7v16/40G5c の用量依存的な PK が認められた。また，抗薬物抗体（ADA）の影響が少ない 1 mg/kg の用量において，反復投与により曝露量が増加した。これは，B 細胞が枯渇し，T 細胞が最初に活性化及び増殖した後にベースライン値に戻ったことで，最終的に標的介在性 CL が低下したためと考えられた。

- 2 つのモスネツズマブ反復投与試験では，1 mg/kg の初回 IV 投与を Day 1（0.2 mg/kg）と Day 2（0.8 mg/kg）に分割する漸増投与法を用いた。この投与方法は，急性サイトカイン関連毒性を最小限に抑え，一方で組織 B 細胞を急速に枯渇させることから，カニクイザルを用いた長期毒性試験における ADA の発現を軽減するのに有用であった。
  - 25 日間パイロット用量漸増 IV 投与試験において，すべての動物で Day 25 までモスネツズマブの曝露が維持された。0.3 mg/kg 群の 1 例のみに持続的な ADA が認められたが，曝露量への影響は軽微であった。
  - 26 週間 GLP 毒性用量漸増 IV 投与試験では，Day 1 に 0.2 mg/kg，Day 2 に 0.8 mg/kg のモスネツズマブを 1 時間かけて IV 投与し，その後の試験期間は 0.1 mg/kg 又は 0.5 mg/kg を週 1 回投与した。0.1 mg/kg 群の生存動物 7 例中 4 例及び 0.5 mg/kg 群の生存動物 7 例中 7 例では，試験期間を通して曝露が維持された。0.1 mg/kg 群の 8 例中 5 例及び 0.5 mg/kg 群の 8 例中 4 例で ADA が検出された。0.1 mg/kg 群の ADA 陽性動物における曝露量は ADA 陰性動物より低いと考えられたが，0.5 mg/kg 群の ADA 陽性動物における曝露量は一貫した影響を受けなかった。
- カニクイザルに皮下（SC）投与したときの最高血清中濃度（C_{max}）は，2H7v16/40G5c を IV ボーラス（約 30 秒～1 分）投与したときと比較して約 80%低下し，モスネツズマブを IV 持続（1 時間）投与したときと比較して 72%低下した。SC 投与後のモスネツズマブ及び 2H7v16/40G5c の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）は，いずれも 24 時間であった。
- カニクイザルに SC 投与したときのモスネツズマブ及び 2H7v16/40G5c のバイオアベイラビリティ（BA）は 60～75%であった。
- カニクイザルでは，単回又は反復投与後に，特に不完全な B 細胞枯渇が観察された 1 mg/kg 未満の用量で，モスネツズマブ及び 2H7v16/40G5c に対する高頻度な ADA 反応及び高い抗体価が検出された。ADA の存在は，特に 2 回目投与後に，モスネツズマブ及び 2H7v16/40G5c の血清中濃度に影響を及ぼすと考えられた。
- 臨床試験で用いた 2 つの原薬製造工程（v0.1 及び v0.2）に由来するモスネツズマブ製剤（モスネツズマブ v0.1 由来製剤及び v0.2 由来製剤）をカニクイザルに投与し，PK を比較した。単回 IV 持続投与後のモスネツズマブ v0.1 由来製剤群及びモスネツズマブ v0.2 由来製剤群の PK パラメータ（C_{max}，投与後 7 日までの血清中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}7d}$］及び 0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積［AUC_{last}］）の幾何平均値の比及び 90%信頼区間は，事前に規定した生物学的同等性の基準（70～143%）の範囲内であったことから，モスネツズマブ v0.1 由来製剤とモスネツズマブ v0.2 由来製剤の間に統計学的に有意な PK の差はないことが示唆された。また，モスネツズマブ v0.1 由来製剤とモスネツズマブ v0.2 由来製剤の PD 特性は類似しており，血液中及び組織中の B 細胞枯渇効果は同程度であった。

モスネツズマブ及び2H7v16/40G5c の PK，TK 及び PD 特性を検討した試験を表 2.6.4.1-2に示す。主要な毒性試験（4.2.3.1-3及び4.2.3.2-5）並びに追加の PK 試験及びパイロット毒性試験（4.2.1.1-12，4.2.2.2-1，4.2.3.2-4及び4.2.2.7-1）をモスネツズマブについて実施した。初期の試験（4.2.1.1-12，4.2.3.1-1，4.2.3.1-2，4.2.3.2-1，4.2.3.2-2及び4.2.3.2-3）は2H7v16/40G5c を用いて実施した。

表 2.6.4.1-2 モスネツズマブの非臨床 PK 試験及び TK 試験の一覧

CTD 番号	試験表題	被験物質	動物種	投与経路	GLP
吸収					
4.2.1.1-12	ヒト CD20/CD3導入マウスを用いた大腸菌又はCHO 細胞由来抗 CD20/CD3 TDB 抗体の PK 及び PD 試験	モスネツズマブ 2H7v16/40G5c	マウス	IV	否
4.2.3.1-1	雄カニクイザルを用いた抗 CD20/CD3 TDB 抗体の単回 IV 投与による TK，PD 及び毒性試験	2H7v16/40G5c	カニクイザル	IV	否
4.2.3.1-2	雄カニクイザルを用いた抗 CD20/CD3 TDB 抗体の単回 IV 投与による TK，PD 及び毒性試験	2H7v16/40G5c	カニクイザル	IV	否
4.2.2.2-1	雄カニクイザルを用いたモスネツズマブの単回 IV 投与による PK 及び PD 試験	モスネツズマブ	カニクイザル	IV	否
4.2.3.1-3	カニクイザルを用いたモスネツズマブの単回 IV 持続投与又は SC 投与による TK，PD 及び毒性試験（7週間の回復期間を含む）	モスネツズマブ	カニクイザル	IV/SC	適
4.2.3.2-1	カニクイザルを用いた抗 CD20/CD3 TDB 抗体の反復 IV 投与による TK，PD 及び毒性試験	2H7v16/40G5c	カニクイザル	IV	否
4.2.3.2-2	雄カニクイザルを用いたステロイド又はリツキシマブ前投与の有無による抗 CD20/CD3抗体の反復 IV 又は SC 投与 TK，PD 及び毒性試験	2H7v16/40G5c	カニクイザル	IV/SC	否
4.2.3.2-3	カニクイザルを用いたモスネツズマブの核磁気共鳴画像法による抗 CD20/CD3 TDB 抗体の28日間反復 IV 投与パイロット試験	2H7v16/40G5c	カニクイザル	IV	否
4.2.3.2-4	カニクイザルを用いたモスネツズマブの25日間反復 IV 持続漸増投与パイロット毒性試験	モスネツズマブ	カニクイザル	IV	否
4.2.3.2-5	カニクイザルを用いたモスネツズマブの26週間反復 IV 持続投与毒性及び TK 試験	モスネツズマブ	カニクイザル	IV	適
その他の薬物動態試験					
4.2.2.7-1	雄カニクイザルを用いたモスネツズマブの単回 IV 投与 PK 同等性/同質性試験（11日間の観察期間を含む）	モスネツズマブ	カニクイザル	IV	否

CHO = チャイニーズハムスター卵巣；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；PD = 薬力学；PK = 薬物動態；SC = 皮下；TDB = T 細胞依存性二重特異性；TK = トキシコキネティクス。

2.6.4.2　分析法

カニクイザル及びマウス血清中のモスネツズマブ及び2H7v16/40G5c の濃度測定並びにカニクイザル血清中のモスネツズマブ及び2H7v16/40G5c に対する ADA の検出及び特性解析には，以下の方法を用いた。方法を表 2.6.4.2-1に示す。

表 2.6.4.2-1　分析法の概要

CTD 番号	マトリックス	分析対象物質	分析法種類	動物種
-	血清	モスネツズマブ 2H7v16/40G5c	PK サンドイッチ ELISA	マウス
-	血清	2H7v16/40G5c	PK サンドイッチ ELISA	カニクイザル
4.2.2.1-1	血清	モスネツズマブ	PK サンドイッチ ELISA	カニクイザル
-	血清	2H7v16/40G5c に対する ADA	ADA ブリッジング ELISA	カニクイザル
4.2.2.1-2	血清	モスネツズマブ に対する ADA	ADA ブリッジング ELISA	カニクイザル

ADA = 抗薬物抗体；ELISA = 酵素免疫測定法；PK = 薬物動態。

2.6.4.2.1　ヒト CD20/CD3導入マウス血清中モスネツズマブ及び2H7v16/40G5c の測定法

ヒト CD20/CD3導入マウスの血清中のモスネツズマブ及び2H7v16/40G5c の定量に，サンドイッチ酵素免疫測定法（ELISA）を用いた。捕捉用[redacted]，検出用抗体として西洋わさびペルオキシダーゼ（HRP）標識ヤギ抗ヒト IgG 抗体をそれぞれ用いた。

2.6.4.2.2　カニクイザル血清中2H7v16/40G5c の測定法

カニクイザル血清中の2H7v16/40G5c の定量に，サンドイッチ ELISA を用いた。捕捉用[redacted]，検出用抗体として HRP 標識ヤギ抗ヒト IgG 抗体をそれぞれ用いた。

2.6.4.2.3　カニクイザル血清中モスネツズマブの測定法

（資料番号4.2.2.1-1）

4.2.2.2-1では，カニクイザル血清中のモスネツズマブの定量に，適格性が確認されたサンドイッチ ELISA を用いた。捕捉用[redacted]，検出用抗体として HRP 標識ヤギ抗ヒト IgG 抗体をそれぞれ用いた。カニクイザル血清中の定量下限（LLOQ）は3 ng/mL であった。

4.2.2.7-1，4.2.3.1-3，4.2.3.2-4及び4.2.3.2-5では，バリデートされた ELISA を用いてカニクイザル血清中のモスネツズマブを定量した。プレートを[redacted]でコートし，モスネツズマブを捕捉した。希釈した試料をプレートに添加してインキュベートした。25 ng/mL に希釈した HRP 標識ヤギ抗ヒト IgG 抗体を用いて，プレートに結合したモスネツズマを検出した。発色のためペルオキシダーゼ基質を加え，1 mol/L のリン酸で反応を停止した。プレート測定波長は450 nm（検出吸光度）及び630 nm（補正吸光度）とした。モスネツズマブの濃度は，モスネツズマブ標準曲線の4-パラメータの当てはめから算出した。試料の最小希釈倍率は1/20であり，カニクイザル血清中の LLOQ は3 ng/mL であった。定量範囲は3～240 ng/mL であり，真度は－7.17～4.51%であった。また，日内及び日間再現性の精度は1.13～3.53%及び3.22～9.12%であった。

2.6.4.2.4 カニクイザル血清中抗2H7v16/40G5c 抗体の測定法

ブリッジング ELISA を用いて，カニクイザル血清中の2H7v16/40G5c に対する ADA を測定した。本分析では，ビオチン及びジゴキシゲニン（DIG）標識した2H7v16/40G5c を用いて免疫複合体を形成し，これらをニュートラビジンでコーティングしたプレート上に捕捉し，HRP 標識マウス抗 DIG 抗体によって検出した。

2.6.4.2.5 カニクイザル血清中抗モスネツズマブ抗体の測定法

（資料番号4.2.2.1-2）

4.2.2.2-1では，適格性が確認されたブリッジング ELISA を用いて，カニクイザル血清中のモスネツズマブに対する ADA を測定した。本分析では，ビオチン及び DIG 標識したモスネツズマブを用いて免疫複合体を形成し，これらをストレプトアビジンでコーティングしたプレート上に捕捉し，HRP 標識マウス抗 DIG 抗体によって検出した。

4.2.2.7-1，4.2.3.1-3，4.2.3.2-4及び4.2.3.2-5では，カニクイザル血清中のモスネツズマブに対する ADA の検出に，バリデートされたブリッジング ELISA を用いた。本分析では，ビオチン及び DIG 標識モスネツズマブの混合物を試料と一晩共インキュベートした後，ストレプトアビジンでコーティングしたプレートに添加した。その後，HRP 標識マウス抗 DIG 抗体を添加し，インキュベートして検出した。発色のためにペルオキシダーゼ基質（テトラメチルベンジジン）を添加し，1 mol/L リン酸を添加して反応を停止させた。プレートの測定波長は450 nm（検出吸光度）及び630 nm（補正吸光度）とした。サロゲート陽性対照（アフィニティー精製ヒツジ抗ヒト IgG 抗体）を用いて評価した感度は214 ng/mL であった。本測定法では，最大3.13 µg/mL のモスネツズマブ存在下で1000 ng/mL のサロゲート陽性対照を検出することができた。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与試験

2.6.4.3.1.1 ヒト CD20/CD3導入マウス単回 IV 投与試験

（資料番号4.2.1.1-12）

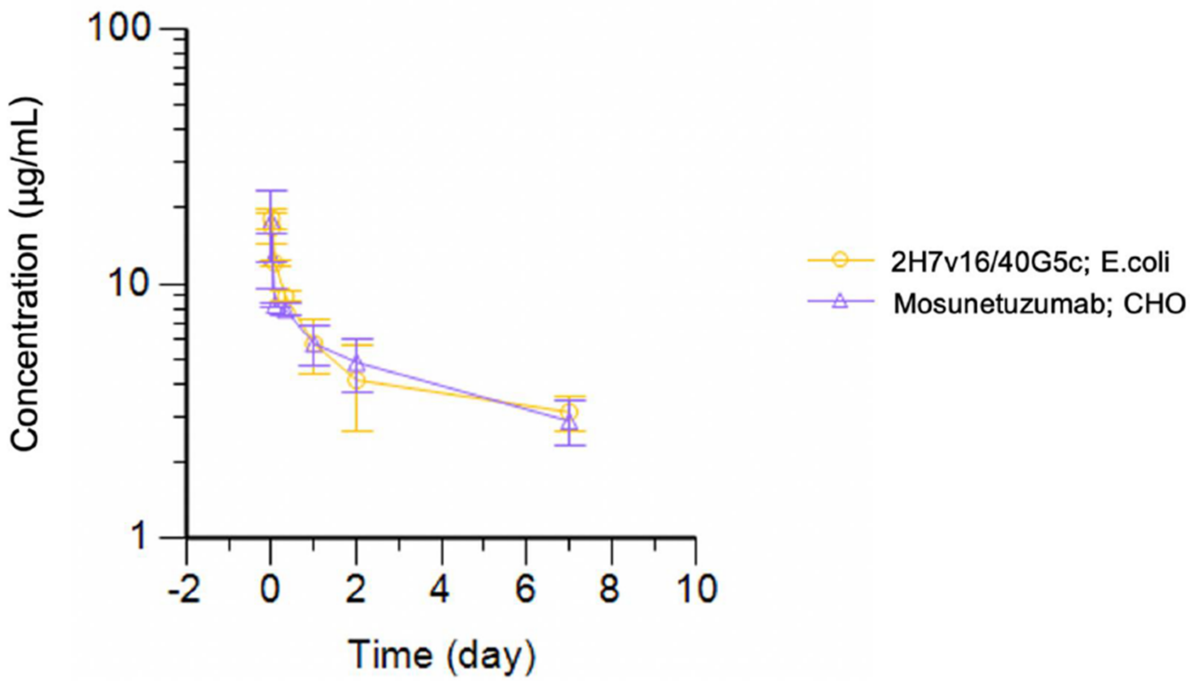
ヒト CD20/CD3導入マウスにおける大腸菌由来2H7v16/40G5c 及び CHO 細胞由来モスネツズマブの PK を評価した。

マウス（2群，各群12例）に2H7v16/40G5c（第1群）又はモスネツズマブ（第2群）を0.5 mg/kg の用量で単回 IV 投与し，それぞれの血清中濃度を測定した。2H7v16/40G5c 及びモスネツズマブの平均血清中濃度-時間推移を図 2.6.4.3.1.1-1に示す。PK パラメータを表 2.6.4.3.1.1-1に示す。

C_{max} は第1及び2群でそれぞれ18.0及び17.6 µg/mL であった。投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）は第1及び2群でそれぞれ32.0及び32.3 day•µg/mL であった。本試験では ADA を評価するための試料は採取しなかった。2H7v16/40G5c 及びモスネツズマブでは，末梢血，脾臓及びリンパ節においても同様の B 細胞枯渇が認められた（2.6.2 薬理試験の概要文，2.6.2.2.2.5項参照）。

結論として，モスネツズマブ及び2H7v16/40G5c の血清中濃度推移，PK パラメータ及び B 細胞枯渇効果は類似しており， PK 及び PD は同様であることが示唆される。

図 2.6.4.3.1.1-1　ヒト CD20/CD3導入マウスにモスネツズマブ又は2H7v16/40G5c を単回 IV 投与したときの平均血清中濃度



CHO = チャイニーズハムスター卵巣；*E. coli* = 大腸菌。
注：エラーバーは n = 3例/時点の標準偏差を示す。定量下限 = 0.00041 µg/mL。
[4.2.1.1-12 Figure 1を改変]

表 2.6.4.3.1.1-1　ヒト CD20/CD3導入マウスにモスネツズマブ又は2H7v16/40G5c を単回 IV 投与したときの PK パラメータ

パラメータ（単位）	第1群，2H7v16/40G5c（0.5 mg/kg）	第2群，モスネツズマブ（0.5 mg/kg）
C_{max} (µg/mL)	18.0 ± 1.03	17.6 ± 3.20
AUC_{last} (day•µg/mL)	32.0 ± 2.80	32.3 ± 2.29
AUC_{inf} (day•µg/mL)	67.5	57.9
AUC % extrapolated (%)	52.6	44.2

AUC % extrapolated = 最終定量可能時間から無限大時間まで外挿して予測した AUC_{inf} の割合；AUC_{inf} = 投与後無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血清中濃度；PK = 薬物動態。
注：血清試料は各時点で異なる動物（n = 3例/時点）から採取した。各群のすべての動物から得られた血清中濃度-時間推移を1つの推移として処理するナイーブプール法を用いて，PK パラメータをノンコンパートメントモデル解析により推定した。単一の推定 PK パラメータと標準誤差を示す。
[4.2.1.1-12 Table 4を再掲]

2.6.4.3.1.2　カニクイザル単回 IV 投与試験（単回投与毒性試験）

（資料番号4.2.3.1-1）

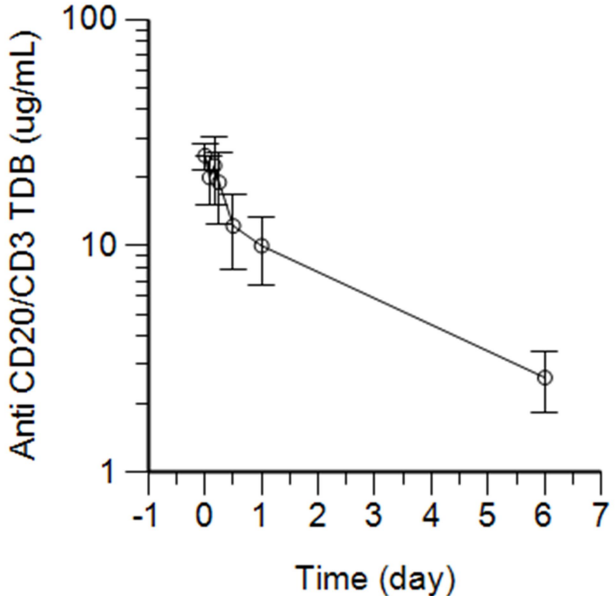
カニクイザル3例に2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの TK を評価した。平均血清中濃度-時間推移を図 2.6.4.3.1.2-1に示す。TK パラメータの平均値を表 2.6.4.3.1.2-1に示す。

2H7v16/40G5c を単回 IV 投与（1 mg/kg）したときの C_{max} は26.0 µg/mL であった。AUC_{last} 及

び投与後無限大時間まで外挿した AUC（AUC_{inf}）はそれぞれ46.5及び56.0 day•μg/mL であり，全身 CL は18.9 mL/day/kg であった。本試験では ADA を評価するための試料は採取しなかった。

TK データから，カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で単回 IV 投与したとき，曝露は維持されることが確認された。

図 2.6.4.3.1.2-1　カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの平均血清中濃度



TDB = T 細胞依存性二重特異性。
注：エラーバーは n = 3例の標準偏差を示す。

[4.2.3.1-1 Toxicokinetic Evaluation Report Figure 1を改変]

表 2.6.4.3.1.2-1　カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの TK パラメータ

パラメータ（単位）	第1群（1 mg/kg）
AUC_{last} (day•μg/mL)	46.5 ± 14.9
AUC_{inf} (day•μg/mL)	56.0 ± 17.5
AUC % extrapolated (%)	17.1 ± 0.713
C_{max} (μg/mL)	26.0 ± 4.80
CL (mL/day/kg)	18.9 ± 5.36

AUC % extrapolated = 最終定量可能時間から無限大時間まで外挿して予測した AUC_{inf} の割合；AUC_{inf} = 投与後無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積；CL = クリアランス；C_{max} = 最高血清中濃度。
注：n = 3例。TK パラメータをノンコンパートメントモデル解析により推定し，平均 ± 標準偏差で示した。

[4.2.3.1-1 Toxicokinetic Evaluation Report Table 2を再掲]

2.6.4.3.1.3　カニクイザル単回 IV 投与試験（単回投与毒性試験）

（資料番号4.2.3.1-2）

カニクイザル（3群，各群3例）に2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で単回 IV 投与し，Day 3（第1群），Day 14（第2群）又は Day 28（第3群）の剖検日まで得られた血清試料より，

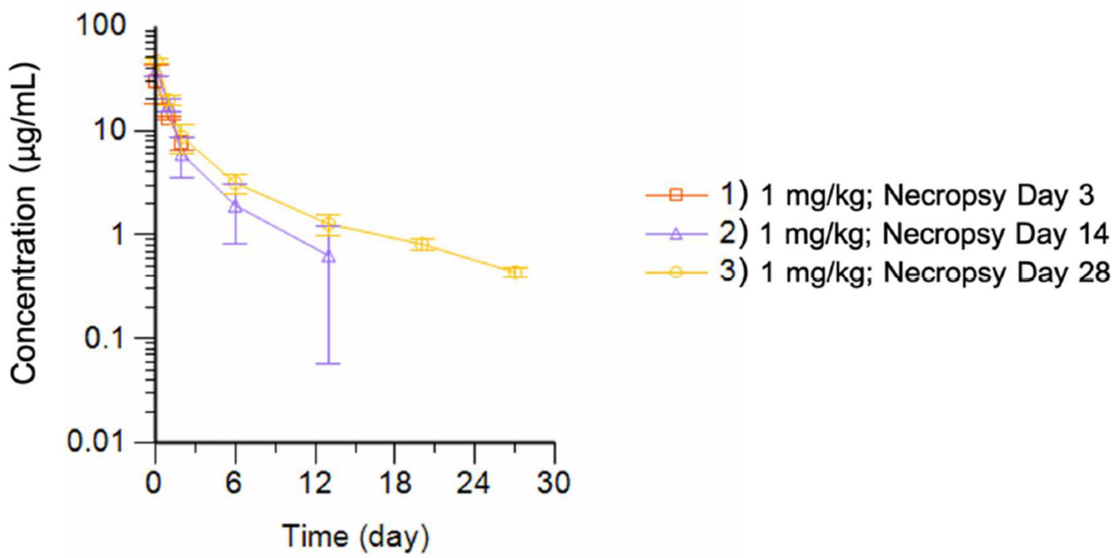
2H7v16/40G5c の TK 及び ADA を評価した。動物には Day 1に投与した。2H7v16/40G5c の TK ノンコンパートメント解析パラメータは，すべての群が同じ日に同じ用量を投与されたが，各群の剖検日が異なるため，ナイーブプール法を用いて推定した。2H7v16/40G5c の平均血清中濃度-時間推移を図 2.6.4.3.1.3-1に示す。TK パラメータを表 2.6.4.3.1.3-1に示す。

1 mg/kg を単回 IV 投与したときの2H7v16/40G5c の血清中濃度-時間推移は，各群の動物間で類似していた。観察された C_{max} は38.0 µg/mL であり，AUC_{last}（Day 28までのデータ）は83.3 day•µg/mL であった。

第1群の動物の ADA 試料は投与前にのみ評価し，ADA 陰性であった。投与前の ADA 試料のみを評価したため，これらの動物が2H7v16/40G5c 曝露後に ADA を産生したかは不明である。Day 14の剖検では，第2群の3例中2例が ADA 陽性であった。この2例のうち1例では，Day 3以降に血清中2H7v16/40G5c 濃度が急速に低下した。第3群の3例中1例は ADA 陽性であった。しかしながら，この動物における ADA の存在は，血清中2H7v16/40G5c 濃度に影響を及ぼさないと考えられた。

TK データから本試験における2H7v16/40G5c の曝露が確認された。

図 2.6.4.3.1.3-1　カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの平均血清中濃度



注：エラーバーは n = 3例/群の標準偏差を示す。定量下限は0.41 ng/mL。凡例の1)，2)及び3)は，各群の剖検日が異なる群番号を示す。

[4.2.3.1-2 Toxicokinetic and Anti-therapeutic Antibody Report Figure 1を改変]

表 2.6.4.3.1.3-1　カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で単回 IV 投与したときの TK パラメータ

パラメータ（単位）	推定値（ ± SE）
C_{max} (µg/mL)	38.0 ± 3.22
AUC_{last} (day•µg/mL)	83.3 ± 6.19
AUC_{inf} (day•µg/mL)	88.9
AUC % extrapolated (%)	6.31

AUC % extrapolated = 最終定量可能時間から無限大時間まで外挿して予測した AUC_{inf} の割合；AUC_{inf} = 投与後無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血清中濃度；SE = 標準誤差；TK = トキシコキネティクス。

注：全動物の血清中濃度-時間推移を1群として処理するナイーブプール法を用いて，TK パラメータをノンコンパートメントモデル解析により推定した。単一の推定 TK パラメータと標準誤差を示す。Day 1及び Day 3は n = 9例，Day 7～14は n = 6例，Day 21～28は n = 2例。

[4.2.3.1-2 Text Table 2を改変]

2.6.4.3.1.4 カニクイザル単回 IV 投与試験

（資料番号4.2.2.2-1）

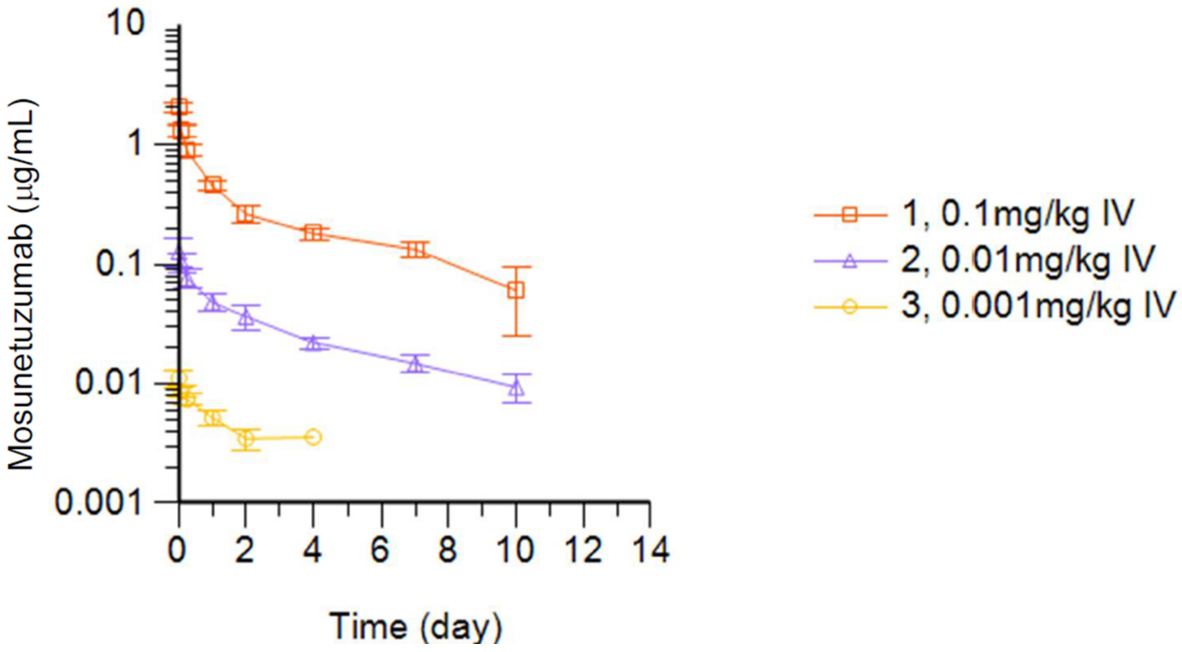
カニクイザル（第1～3群，各群4例）にモスネツズマブを0.1，0.01又は0.001 mg/kg の用量で単回 IV ボーラス（約30秒～1分）投与し，モスネツズマブの PK 及び ADA を評価した。動物には Day 0に投与した。モスネツズマブの平均血清中濃度-時間推移を図 2.6.4.3.1.4-1に示す。PK パラメータの平均値を表 2.6.4.3.1.4-1に示す。

C_{max} は，第1～3群でそれぞれ2.01，0.128及び0.0112 μg/mL であり，検討した用量間でほぼ用量比例的に増加した。

AUC_{last} は，第1～3群でそれぞれ2.39，0.255及び0.0132 day•μg/mL であり，0.001 mg/kg IV 投与と0.01 mg/kg IV 投与の間では用量に比例しないと考えられたが，0.01 mg/kg IV 投与と0.1 mg/kg IV 投与の間では用量に比例した。モスネツズマブの全身 CL の平均推定値は，第1～3群でそれぞれ37.3，30.2及び50.9 mL/day/kg であった。モスネツズマブの消失半減期（$t_{1/2}$）の推定値は，第1～3群でそれぞれ3.75，4.21及び1.80日であった。定常状態における分布容積（V_{ss}）の値は，第1～3群でそれぞれ160，169及び120 mL/kg であり，サルの血漿容積（約45 mL/kg）[1)] より大きかったが，これはモスネツズマブが標的細胞に特異的に結合したためである可能性が考えられた。また，本試験のすべての動物で ADA が検出され，モスネツズマブの CL に影響を及ぼした可能性がある。

以上，AUC を指標とする曝露量の増加は，0.01 mg/kg と0.1 mg/kg の間では用量に比例すると考えられたが、0.01 mg/kg 未満では用量に比例しなかった。B 細胞及び T 細胞いずれも標的介在性 CL に寄与する可能性があり，B 細胞枯渇前及び T 細胞存在下では，非特異的 CL と比較して，標的介在性 CL の寄与が大きいことが示唆された。投与前には全例が ADA 陰性であったが，最も早い測定時点（Day 15）では12例中11例が ADA 陽性であり，最後の測定時点（Day 30）では12例中12例が ADA 陽性であった。したがって，CL 及び $t_{1/2}$の推定値は ADA の存在により影響を受けた可能性がある。

図 2.6.4.3.1.4-1　カニクイザルにモスネツズマブを単回 IV 投与したときの平均血清中濃度



IV = 静脈内。
注：エラーバーは n = 4例/群の標準偏差を示す。定量下限は3 ng/mL（0.003 µg/mL）。
[4.2.2.2-1 Pharmacokinetic Report Figure 1を改変]

表 2.6.4.3.1.4-1　カニクイザルにモスネツズマブを単回 IV 投与したときの PK パラメータ

パラメータ（単位）	第1群（0.1 mg/kg）	第2群（0.01 mg/kg）	第3群（0.001 mg/kg）
C_{max} (µg/mL)	2.01 ± 0.185	0.128 ± 0.0348	0.0112 ± 0.00196
AUC_{last} (day•µg/mL)	2.39 ± 0.273	0.255 ± 0.0439	0.0132 ± 0.00537
$t_{1/2}$ (days)	3.75 ± 1.49	4.21 ± 0.891	1.80 ± 0.702
CL (mL/day/kg)	37.3 ± 8.83	32.0 ± 5.12	50.9 ± 15.5
V_{ss} (mL/kg)	160 ± 22.2	169 ± 24.9	120 ± 6.70

AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積；CL = クリアランス；C_{max} = 最高血清中濃度；PK = 薬物動態；$t_{1/2}$ = 消失半減期；V_{SS} = 定常状態での分布容積。
注：n = 4例/群。PK パラメータをノンコンパートメントモデル解析により推定し，平均 ± 標準偏差で示した。
[4.2.2.2-1 Pharmacokinetic Report Table 2を改変]

2.6.4.3.1.5　カニクイザル単回 IV 及び SC 投与試験（GLP 単回投与毒性試験）

（資料番号4.2.3.1-3）

カニクイザルにモスネツズマブを単回 IV 又は SC 投与したときの TK 及び ADA を評価した。

動物を5群（第1及び4群：7例/性/群，第2，3及び5群：5例/性/群）に分けた。第1群には溶媒を単回 IV 持続（60分間）投与又は SC 単回投与した。モスネツズマブは， 0.01，0.1又は1 mg/kg を単回 IV 持続投与（第2～4群）又は1 mg/kg を単回 SC 投与した（第5群）。動物には Day 1に投与した。第1～5群の一部の動物については Day 8に最終剖検を実施し，テレメトリー装着動物の一部については Day 22に回復期間終了時の剖検を実施した。また，第1及び4群の残りの動物については，Day 57に回復期間終了時の剖検を実施した。所定時点で血清試料を採取し，モスネツズマブ濃度及び ADA を測定した。モスネツズマブの平均血清中濃度-時間推移を図 2.6.4.3.1.5-1及び図 2.6.4.3.1.5-2に示す。TK パラメータの平均値を表 2.6.4.3.1.5-1に示す。

モスネツズマブの C_{max} 及び AUC 平均値の性差は小さかったため，雌雄のデータを合算して考察に用いた。

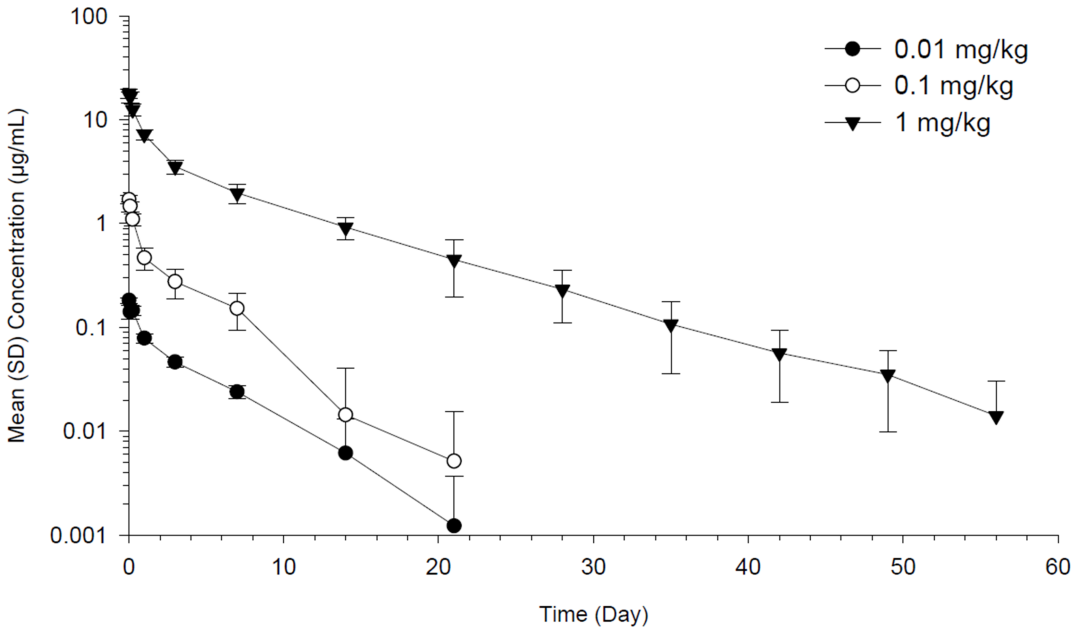
単回 IV 投与後，モスネツズマブの C_{max} 平均値（雌雄合算）は用量に比例して増加し，第2～4群でそれぞれ0.165，1.62及び17.8 µg/mL であった。$AUC_{0\text{-}7d}$ 平均値（雌雄合算）は第2～4群でそれぞれ0.385，2.52及び32.1 day•µg/mL であり，0.01 mg/kg と0.1 mg/kg の投与量間では用量比例性を下回る増加を示し，0.1 mg/kg と1 mg/kg の投与量間では用量比例性を上回る増加を示した。また，Day 1の AUC_{last} 平均値（雌雄合算）は第2～4群でそれぞれ0.420，2.69及び40.4 day•µg/mL であった。

単回 SC 投与後，最終剖検動物では Day 7まで，テレメトリー群では Day 21まで，モスネツズマブが定量可能であった。SC 投与後の C_{max} 平均値（雌雄合算）は4.93 µg/mL であり，初回投与後の T_{max} は投与約24時間後であった。1 mg/kg を SC 投与したときの C_{max} は，1 mg/kg を1時間かけて持続投与したときの C_{max} に比べて約72%低かった。$AUC_{0\text{-}7d}$ 及び AUC_{last} 平均値（いずれも雌雄合算）はそれぞれ24.1及び28.5 day•µg/mL であった。$AUC_{0\text{-}7d}$ から算出した絶対的 BA は75%であった。

第1～5群では，それぞれ10例中0例，10例中4例，10例中4例，14例中5例及び10例中3例が ADA 陽性であった。概して曝露は Day 7まで維持されたが，Day 14及び21では ADA に関連した全身曝露の減少が認められた。

以上，本 GLP 毒性試験における雌雄カニクイザルでの血清中モスネツズマブの曝露が確認され，すべての用量で雌雄の曝露は同程度であった。

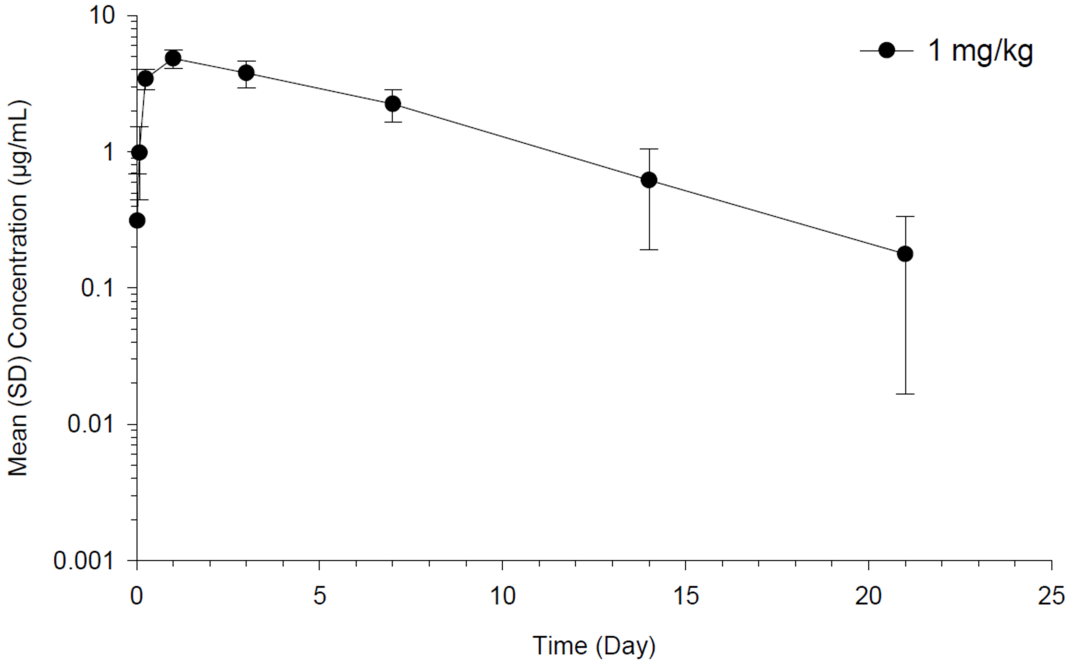
図 2.6.4.3.1.5-1　カニクイザルにモスネツズマブを単回 IV 投与したときの平均血清中濃度



注：エラーバーは n = 10例（0.01及び0.1 mg/kg 投与群）又は n = 14例（1 mg/kg 投与群）の標準偏差（SD）を示す（いずれも雌雄合算）。

[4.2.3.1-3 Toxicokinetic and ATA Evaluation Report Figure 1を再掲]

図 2.6.4.3.1.5-2　カニクイザルにモスネツズマブを単回 SC 投与したときの平均血清中濃度



注：エラーバーは n = 10例（雌雄合算）の標準偏差（SD）を示す。

[4.2.3.1-3 Toxicokinetic and ATA Evaluation Report Figure 2を再掲]

表 2.6.4.3.1.5-1　カニクイザルにモスネツズマブを単回 IV 又は SC 投与したときの TK パラメータ

投与経路	投与量（mg/kg）	性	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}7d}$ (day•µg/mL)	AUC_{last} (day•µg/mL)	BA [a] (%)
IV 持続	0.01	雄	0.169 ± 0.0236	0.374 ± 0.0420	0.402 ± 0.0809	NA
		雌	0.160 ± 0.0268	0.396 ± 0.0238	0.438 ± 0.0911	NA
		雌雄合算	0.165 ± 0.0243	0.385 ± 0.0342	0.420 ± 0.0834	NA
	0.1	雄	1.60 ± 0.261	2.36 ± 0.427	2.37 ± 0.428	NA
		雌	1.64 ± 0.108	2.68 ± 0.689	3.01 ± 0.880	NA
		雌雄合算	1.62 ± 0.189	2.52 ± 0.566	2.69 ± 0.734	NA
	1	雄	18.0 ± 1.55	31.2 ± 4.60	38.0 ± 17.3	NA
		雌	17.7 ± 2.19	33.0 ± 3.20	42.7 ± 11.8	NA
		雌雄合算	17.8 ± 1.83	32.1 ± 3.92	40.4 ± 14.4	NA
SC	1	雄	4.65 ± 0.480	22.9 ± 2.96	27.5 ± 5.78	73
		雌	5.21 ± 0.956	25.2 ± 4.93	29.4 ± 5.24	76
		雌雄合算	4.93 ± 0.771	24.1 ± 4.01	28.5 ± 5.29	75

$AUC_{0\text{-}7d}$ = 投与後7日までの血清中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積；BA = バイオアベイラビリティ；C_{max} = 最高血清中濃度；IV = 静脈内；NA = 該当せず；SC = 皮下；TK = トキシコキネティクス。

[a] BA = （SC 投与したときの $AUC_{0\text{-}7}$ / IV 持続投与したときの $AUC_{0\text{-}7}$） × 100。

注：n = 5〜7例/性/群。TK パラメータをノンコンパートメントモデル解析により推定し，平均 ± 標準偏差で示した。

[4.2.3.1-3 Text Table 2を再掲]

2.6.4.3.2　反復投与試験

2.6.4.3.2.1　カニクイザル4週間 IV 投与試験（反復投与毒性試験）

（資料番号4.2.3.2-1）

カニクイザルに2H7v16/40G5c を週1回，計4回 IV ボーラス（約30秒～1分）投与したときの TK 及び ADA を評価した。

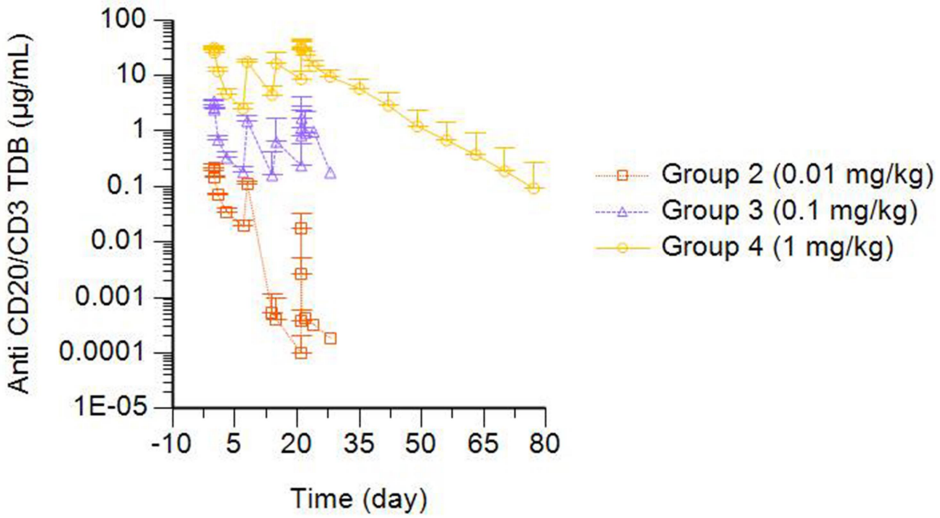
動物を4群（2～4例/性/群）に分け，第1群には溶媒を投与し，第2～4群には2H7v16/40G5c をそれぞれ0.01，0.1及び1 mg/kg の用量で週1回（Day 1，8，15及び22日目），計4回反復投与した。所定時点で血清試料を採取し，2H7v16/40G5c 濃度及び ADA を測定した。平均血清中濃度-時間推移を図 2.6.4.3.2.1-1に示す。TK パラメータの平均値を表 2.6.4.3.2.1-1に示す。

いずれの AUC 推定値についても，曝露量は0.01～1 mg/kg の範囲で用量に比例しなかった。CL は12.4（1 mg/kg 投与）～51.9（0.01 mg/kg 投与）mL/day/kg であり，用量依存的であったことから，標的介在性 CL が示唆された。この標的介在性 CL は，ADA の影響が最小限であった 1 mg/kg IV 投与後の初回サイクルからの曝露量（$AUC_{0\text{-}7d}$ = 50.4 day•μg/mL）と最終サイクルからの曝露量（$AUC_{21\text{-}28d}$ = 101 day•μg/mL）を比較することにより示されている。$AUC_{0\text{-}7d}$ は T 細胞及び B 細胞の両方が存在するため低かったが，B 細胞の枯渇後は曝露量が増加し，1 mg/kg IV 投与では最終投与後に約2倍の蓄積が認められた。ただし，B 細胞が枯渇した後も，T 細胞は標的介在性 CL に寄与する可能性がある。低用量群では蓄積は認められず，これは ADA に関連した曝露量の減少による可能性が高い。

第1～4群のそれぞれ8例中0例，4例中4例，4例中3例及び8例中5例が，少なくとも1回の測定時点で ADA 陽性であった。ADA は，特に2回目投与以降に2H7v16/40G5c の血清中濃度に影響を及ぼしたと考えられた。

結論として，TK データから，2H7v16/40G5c は非線形の用量依存的な薬物動態を示し，高用量（1 mg/kg）群では曝露が確認され，維持されることが示された。低用量群（0.01 mg/kg）及び中用量群（0.1 mg/kg）では，2H7v16/40G5c の曝露が確認されたが，試験期間中に一部又はすべての動物で維持されず，これは産生した ADA の影響である可能性が高いと考えられた。

図 2.6.4.3.2.1-1　カニクイザルに2H7v16/40G5c を週1回4週間 IV 投与したときの平均血清中濃度



TDB = T 細胞依存性二重特異性；TK = トキシコキネティクス。

注：エラーバーは第2～3群の4例の標準偏差を示す。第4群では，n = 8例（TK Day 0～28）及び n = 4例（TK Day 28～77）。Day 1，8，15及び22に投与した。

定量下限は0.0003 μg/mL。

[4.2.3.2-1 Toxicokinetic and Anti-therapeutic Antibody Evaluation Report Figure 1を再掲]

表 2.6.4.3.2.1-1　カニクイザルに2H7v16/40G5c を週1回4週間 IV 投与したときの TK パラメータ

パラメータ（単位）	第2群（0.01 mg/kg）	第3群（0.1 mg/kg）	第4群（1 mg/kg）
$C_{max\ 1st\ dose}$ (µg/mL)	0.221 ± 0.0398	3.44 ± 0.297	31.6 ± 3.12
AUC_{last} (day•µg/mL)	0.777 ± 0.0813	15.5 ± 7.8	365 ± 137
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day•µg/mL)	0.328 ± 0.0381	3.71 ± 0.58	50.4 ± 7.4
$AUC_{21\text{-}28d}$ (day•µg/mL)	0.00117 ± 0.00074	2.01 ± 3.88	101 ± 46.6
CL (mL/day/kg)	51.9 ± 5.74	31 ± 15.2	12.4 ± 7.79
蓄積率	0.00354 ± 0.00225	0.608 ± 1.18	1.96 ± 0.822

$AUC_{0\text{-}7d}$ = 投与後7日までの血清中濃度-時間曲線下面積；$AUC_{21\text{-}28d}$ = 投与後21日から28日までの血清中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積；CL = クリアランス；$C_{max\ 1st\ dose}$ = 初回投与時の最高血清中濃度；TK = トキシコキネティクス。
注：蓄積率 = $AUC_{21\text{-}28d}$ / $AUC_{0\text{-}7d}$ の比。第2～3群は n = 4例。第4群は n = 8例。TK パラメータをノンコンパートメントモデル解析により推定し，平均 ± 標準偏差で示した。

[4.2.3.2-1 Text Table 2を再掲]

2.6.4.3.2.2　カニクイザル4週間 IV 及び SC 投与試験（ステロイド又はリツキシマブ前投与による反復投与毒性試験）

（資料番号4.2.3.2-2）

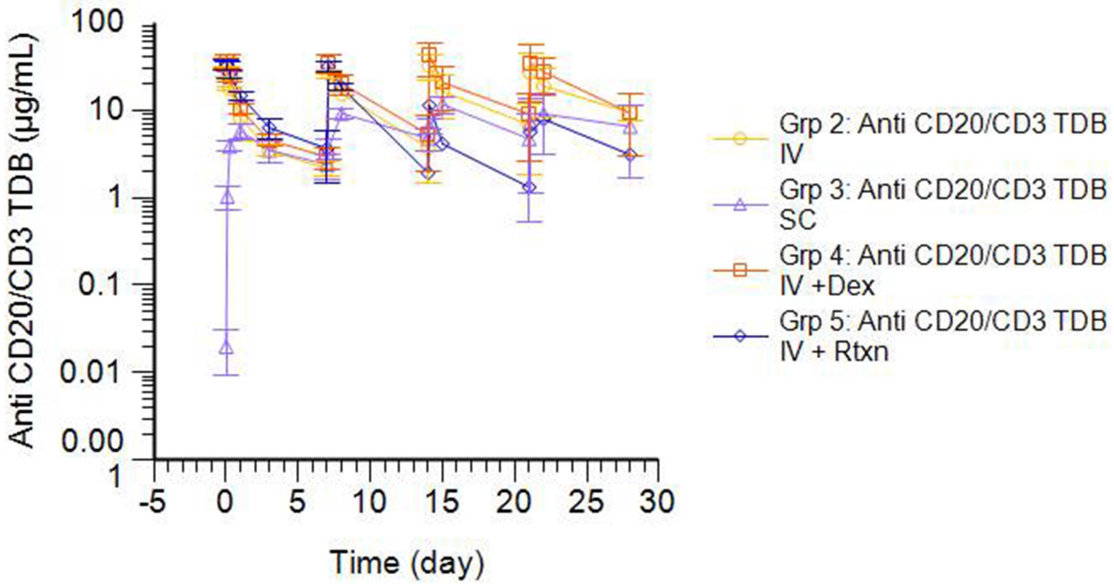
カニクイザルに2H7v16/40G5c をステロイド（デキサメタゾン）又はリツキシマブ前投与ありなしで反復 IV 又は SC 投与したときの TK 及び ADA を評価した。

動物を5群に分け（n = 3～4例/群），溶媒（第1群）又は2H7v16/40G5c を IV ボーラス投与（第2，4及び5群）又は SC 投与（第3群）で1 mg/kg の用量で週1回，計4回反復投与した。第4群及び第5群の動物には，それぞれデキサメタゾン及びリツキシマブを前投与した。所定時点で血清試料を採取し，2H7v16/40G5c 濃度及び ADA を測定した。平均血清中濃度-時間推移を図 2.6.4.3.2.2-1に示す。TK パラメータの平均値を表 2.6.4.3.2.2-1に示す。

第2～5群の初回投与後の C_{max} の値（初回投与時の C_{max}）は，それぞれ29.8，5.75，37.0及び33.4 µg/mL であった。SC 投与後の C_{max} 平均（第3群）は IV ボーラス投与と比較して約80%低下し，初回投与時の T_{max} は Day 1であった。第2～5群の AUC_{last} の値は，それぞれ306，185，411及び205 day•µg/mL であった。デキサメタゾン前投与群（第4群）の AUC_{last} 平均値は，前投与なしで2H7v16/40G5c を IV 投与した群（第2群）よりも約30%高かった。これは，デキサメタゾンの前投与後に T 細胞数が減少したためと考えられる。SC 投与後の2H7v16/40G5c の BA は60.4%であった。2H7v16/40G5c を投与した16例中10例が ADA 陽性であった。ADA は大部分の動物において，特にリツキシマブ前投与群で2回目投与以降の血清中濃度に影響を及ぼしたと考えられた。

結論として，2H7v16/40G5c の曝露は，ほとんどの動物で試験期間を通じて維持され，ADA の影響がより高いと考えられたリツキシマブ前投与群を除くすべての群で蓄積率は約2～2.7倍であった。

図 2.6.4.3.2.2-1　カニクイザルに2H7v16/40G5c を週1回4週間反復投与したときの平均血清中濃度



Dex = デキサメタゾン；Grp = 群；IV = 静脈内；Rtxn = リツキシマブ；SC = 皮下；TDB = T 細胞依存性二重特異性。
注：エラーバーは n = 4例/群の標準偏差を示す。
[4.2.3.2-2 Toxicokinetic and ATA Evaluation Figure 1を改変]

表 2.6.4.3.2.2-1　カニクイザルに2H7v16/40G5c を週1回4週間投与したときの TK パラメータ

パラメータ（単位）	第2群（1 mg/kg IV）	第3群（1 mg/kg SC）	第4群（1 mg/kg IV + Dex）	第5群（1 mg/kg IV + Rtxn）
$C_{max\ 1st\ dose}$ (µg/mL)	29.8 ± 0.921	5.75 ± 1.15	37.0 ± 5.62	33.4 ± 4.27
$T_{max\ 1st\ dose}$ (day)	NA	1.00	NA	NA
AUC_{last} (day•µg/mL)	306 ± 126	185 ± 72.4	411 ± 172	205 ± 121
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day•µg/mL)	38.2 ± 4.96	25.0 ± 6.10	50.2 ± 7.50	63.4 ± 11.9
$AUC_{21\text{-}28d}$ (day•µg/mL)	98.2 ± 62.9	54.3 ± 36.6	139 ± 70.8	34.7 ± 67.4
蓄積率	2.43 ± 1.52	2.00 ± 1.10	2.65 ± 1.19	0.552 ± 1.07
BA（%）	NA	60.4	NA	NA

$AUC_{0\text{-}7d}$ = 投与後7日までの血清中濃度-時間曲線下面積；$AUC_{21\text{-}28d}$ = 投与後21日から28日までの血清中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積；BA = バイオアベイラビリティ；$C_{max\ 1st\ dose}$ = 初回投与時の最高血清中濃度；Dex = デキサメタゾン；IV = 静脈内；NA = 該当せず；Rtxn = リツキシマブ；SC = 皮下；$T_{max\ 1st\ dose}$ =初回投与時の最高血清中濃度到達時間；TK = トキシコキネティクス。
注：蓄積率は $AUC_{21\text{-}28d}$ /$AUC_{0\text{-}7d}$ の比として算出した。
BA は、第2及び3群の AUC_{last} の平均値を用いて算出した（BA = [SC 投与したときの AUC_{last} /IV 投与したときの AUC_{last}] × 100）。
n = 4例/群。TK パラメータをノンコンパートメントモデル解析により推定し，平均 ± 標準偏差で示した。

[4.2.3.2-2 Text Table 2を再掲]

2.6.4.3.2.3　カニクイザル4週間 IV 投与試験（核磁気共鳴画像法による4週間反復投与パイロット毒性試験）

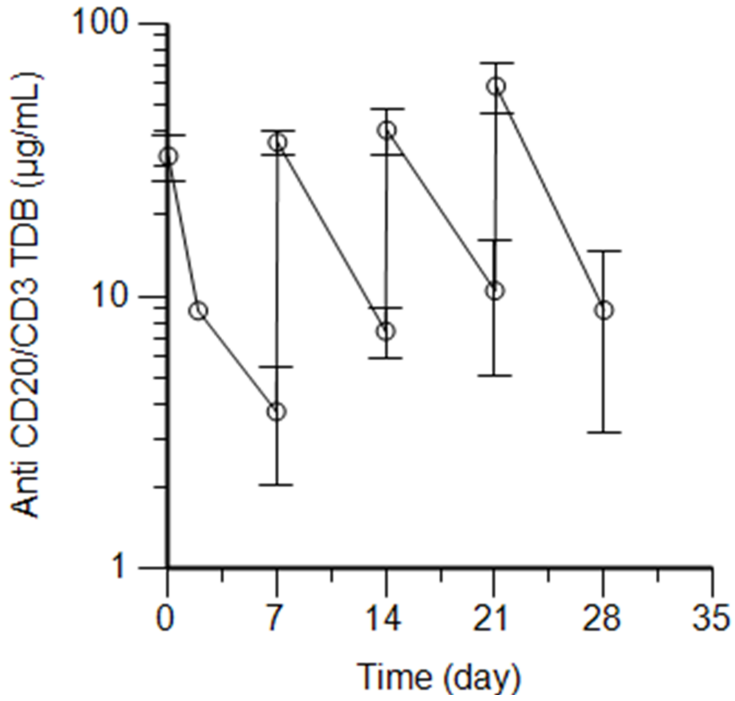
（資料番号4.2.3.2-3）

カニクイザル3例に2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で週1回，計4回反復 IV 投与したときの TK 及び ADA を評価した。平均血清中濃度-時間推移を図 2.6.4.3.2.3-1に示す。TK パラメータの平均値を表 2.6.4.3.2.3-1に示す。

平均 C_{max} は58.9 µg/mL であった。カニクイザルに週1回，4回 IV 投与したとき，$AUC_{0\text{-}7d}$，$AUC_{21\text{-}28d}$ 及び AUC_{last} の値は，それぞれ74.1，237及び644 day•µg/mL であった。これまでの反復投与試験と同様に，B 細胞がほとんど枯渇している場合の最終投与後の曝露量は，初回投与後の曝露量よりも高く，3倍を超える蓄積が生じた。2H7v16/40G5c を投与した3例中1例が ADA 陽性であった。この動物の血清中2H7v16/40G5c 濃度及び曝露量は，ADA 陽性を示さなかった他の2例と比較して低かった。ADA 陽性個体の AUC_{last} は468 day•µg/mL，ADA 陰性個体2例の AUC_{last} はそれぞれ678及び787 day•µg/mL であった。

結論として，TK データから，2H7v16/40G5c の曝露は，4回の週1回 IV 投与後にすべての動物で確認され，維持されることが示された。しかしながら，ADA 陽性個体では，ADA 陰性個体と比較して曝露が低かった。

図 2.6.4.3.2.3-1　カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で週1回4週間 IV 投与したときの平均血清中濃度



TDB = T 細胞依存性二重特異性。
注：エラーバーは n = 3例の標準偏差を示す。

[4.2.3.2-3 TK/ATA Report Figure 1を改変]

表 2.6.4.3.2.3-1　カニクイザルに2H7v16/40G5c を1 mg/kg の用量で週1回4週間 IV 投与したときの TK パラメータ

パラメータ（単位）	推定値
C_{max} (μg/mL)	58.9 ± 12.4
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day•μg/mL)	74.1 ± 41.5
$AUC_{21\text{-}28d}$ (day•μg/mL)	237 ± 63.4
AUC_{last} (day•μg/mL)	644 ± 162
蓄積率	3.57 ± 1.11
CL (mL/day/kg)	6.24 ± 1.95
V_{ss} (mL/kg)	94.5 ± 23.6

$AUC_{0\text{-}7d}$ = 投与後7日までの血清中濃度-時間曲線下面積；$AUC_{21\text{-}28d}$ = 投与後21日から28日までの血清中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積；CL = クリアランス；C_{max} = 最高血清中濃度；V_{SS} = 定常状態での分布容積。
注：n = 3例。蓄積率は $AUC_{21\text{-}28d}$ /$AUC_{0\text{-}7d}$ の比として算出した。TK パラメータをノンコンパートメントモデル解析により推定し，平均 ± 標準偏差で示した。

[4.2.3.2-3 TK/ATA Report Table 2を改変]

2.6.4.3.2.4　カニクイザル4週間 IV 投与試験（漸増投与法を検討する4週間反復投与毒性試験）

（資料番号4.2.3.2-4）

カニクイザルに2日間連続 IV 持続投与後，週1回 IV 投与を3回実施し，モスネツズマブの TK 及び ADA を評価した。本試験は，長期投与を可能にするために，ADA 産生を回避しながら，漸増投与により初回投与時のサイトカイン放出及び有害事象を最小限に抑制できるか，評価する目的で実施した。

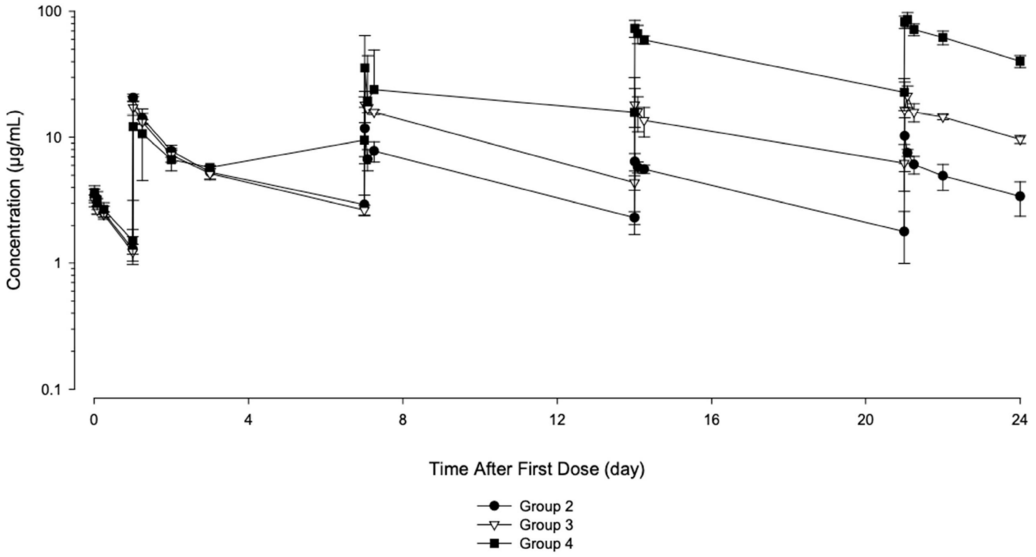
動物を4群（各群雄2例，雌1例）に分け，溶媒（第1群）又はモスネツズマブを低用量（第2群），中用量（第3群）又は高用量（第4群）で Day 1，2，8，15及び22に IV 持続（60分間）反復投与した。モスネツズマブの低，中及び高用量群（第2～4群）には，Day 1及び2にそれぞれ0.2 mg/kg 及び0.8 mg/kg を投与し，さらに Day 8，15及び22に低，中及び高用量として0.3，1及び3 mg/kg を投与した。所定時点で血清試料を採取し，モスネツズマブ濃度及び ADA を測定した。平均血清中濃度-時間推移を図 2.6.4.3.2.4-1に示す。TK パラメータの平均値を表 2.6.4.3.2.4-1に示す。

Day 8，15及び22の投与後，血清中モスネツズマブ濃度の平均値は0.3 mg/kg から3 mg/kg への用量増加に伴って増加した。概して，モスネツズマブの C_{max} 及び AUC 平均値の性差は2倍未満であった。そのため，雌雄のデータを合算して考察に用いた。

第1群（対照群）では，3例全例が ADA 陰性であった。第2群（低用量群）では，3例中2例で Day 15及び22に ADA が検出され，3例中1例で Day 25に ADA が検出された。第3群（中用量群）では，3例全例が ADA 陰性であった。第4群（高用量群）では，Day 15に3例中1例で ADA が検出されたが一過性であり，当該動物の Day 22又は25には検出されなかった。全体として，本試験では ADA の発現は薬物曝露量にほとんど影響しないと考えられた。

第2群の1例ではサイクル3及び4，第4群の1例ではサイクル2における曝露がわずかに低かったが，曝露は全例で試験期間を通して維持され，曝露量に対する ADA の影響はごくわずかであることが示唆された。

図 2.6.4.3.2.4-1　カニクイザルにモスネツズマブを反復 IV 投与したときの平均血清中濃度



注：エラーバーは n = 3例/群の標準偏差を示す。

[4.2.3.2-4 Toxicokinetic Report Figure A.2を再掲]

表 2.6.4.3.2.4-1　カニクイザルにモスネツズマブを反復 IV 投与したときの TK パラメータ

群	性	C_{max}[a] (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}7d}$ (day•μg/mL)	AUC_{last} (day•μg/mL)
第2群 モスネツズマブ （0.2/0.8/0.3）[b]	雄	21.2	38.6	114
	雌	19.6	35.6	107
	雌雄合算	20.6 ± 1.46	37.6 ± 3.06	112 ± 15.7
第3群 モスネツズマブ （0.2/0.8/1）[b]	雄	14.5	33.1	215
	雌	18.8	37.6	NC
	雌雄合算	15.9 ± 2.72	34.6 ± 3.01	215
第4群 モスネツズマブ （0.2/0.8/3）[b]	雄	19.3	57.5	675
	雌	5.84	30.2	614
	雌雄合算	14.8 ± 8.48	48.4 ± 26.1	655 ± 172

$AUC_{0\text{-}7d}$ = 投与後7日までの血清中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血清中濃度；NC = 途中安楽死のため試料採取せず。

[a] Day 8（Day 1及び2の投与後）までの最高血清中濃度。

[b] Day 1/Day 2/第2～4週の用量。

注：n = 3例（雄2例，雌1例）/群。TK パラメータをノンコンパートメントモデル解析により推定し，平均 ± 標準偏差で示した。

[4.2.3.2-4 Toxicokinetic Report Abstract Table 1を改変]

2.6.4.3.2.5　カニクイザル26週間 IV 投与試験（GLP26週間反復投与毒性試験）

（資料番号4.2.3.2-5）

カニクイザルに漸増用量として IV 持続（60分間）投与を2日間行い，その後週1回26週間以上 IV 持続（60分間）投与したときの毒性を評価し，モスネツズマブの TK プロファイルを明らかにした。

動物を3群（4例/性/群）に分け，溶媒（第1群）又はモスネツズマブを低用量（第2群）又は高用量（第3群）で，Day 1及び2にそれぞれ0.2 mg/kg 及び0.8 mg/kg を投与し，さらに Day 8～183に低用量（第2群）では0.1 mg/kg，高用量（第3群）では0.5 mg/kg を週1回投与した。所定時点で血清試料を採取し，モスネツズマブ濃度及び ADA を測定した。平均血清中濃度-時間推

移を図 2.6.4.3.2.5-1に示す。TK パラメータの平均値を表 2.6.4.3.2.5-1に示す。

雌雄及び雌雄を合わせた平均血清中濃度-時間推移から，モスネツズマブ濃度平均値は Day 2 と Day 3で同程度であり，Day 29以降は0.1 mg/kg から0.5 mg/kg への用量増加に伴って増加することが示された。

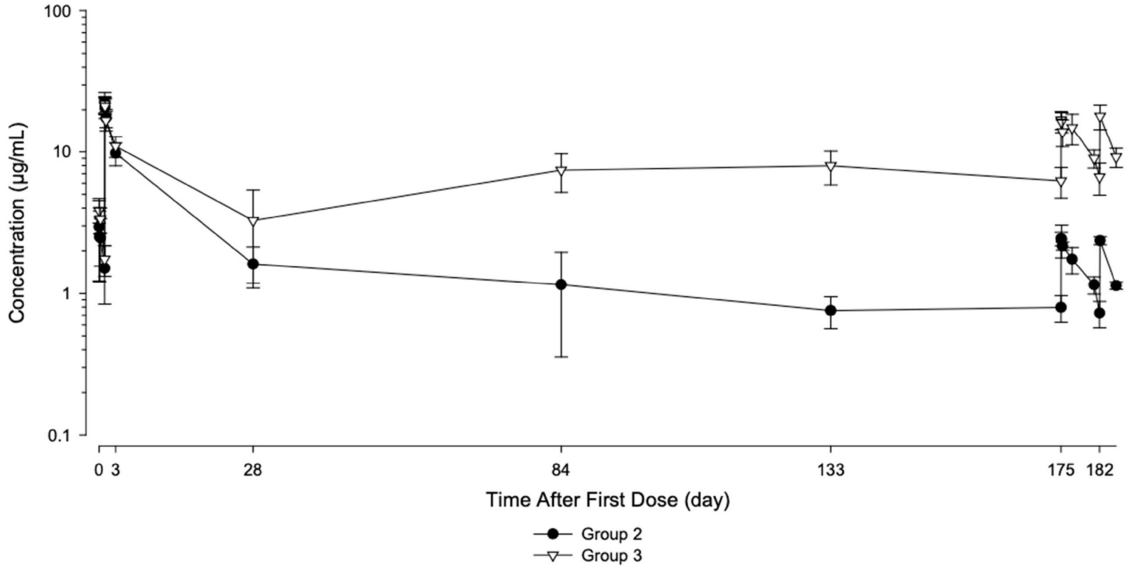
投与後175日から182日までの C_{max} 及び AUC 平均値により評価したモスネツズマブの曝露量は，0.1 mg/kg から0.5 mg/kg への用量増加に伴って増加した。Day 176の曝露量は用量比を上回って増加した。

モスネツズマブを投与した第2群（0.1 mg/kg）の8例中5例及び第3群（0.5 mg/kg）の8例中4例で ADA が検出された。第2群（0.1 mg/kg）の ADA 陽性動物では曝露が低かったが，第3群（0.5 mg/kg）の ADA 陽性動物では曝露量に一貫した影響は認められなかった。

0.1 mg/kg では，トラフ濃度は Day 29及び85で概ね同程度であったが，Day 134及び176ではやや低く，TK プロファイルに対する ADA の影響がより顕著であったためと考えられた。0.5 mg/kg では，トラフ濃度は Day 29から Day 85にかけてわずかに上昇し，Day 85から試験期間を通して同程度であり，定常状態に達したと考えられた。なお，トラフ濃度は Day 29，85，134，176及び183の投与前に採取した試料から測定している。

第2群（0.1 mg/kg）の生存動物7例中4例及び第3群（0.5 mg/kg）の生存動物7例中7例では，試験期間を通して曝露が維持された。すべての用量で雌雄の曝露量は同程度であり，本 GLP 毒性試験におけるモスネツズマブの曝露が確認された。

図 2.6.4.3.2.5-1　カニクイザルにモスネツズマブを反復 IV 投与したときの平均血清中濃度



注：エラーバーは n = 8例/群の標準偏差を示す。

[4.2.3.2-5 Toxicokinetic Data Evaluation Report Figure A.2を再掲]

表 2.6.4.3.2.5-1　カニクイザルにモスネツズマブを反復 IV 投与したときの TK パラメータ

群	性	C_{max} [a] (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}3d}$ (day•µg/mL)	$AUC_{175\text{-}182d}$ (day•µg/mL)	AUC_{last} (day•µg/mL)
第2群 モスネツズマブ（0.2/0.8/0.1）[b]	雄	23.6 ± 3.76	32.9 ± 4.17	9.75 [c]	244 ± 141
	雌	21.6 ± 4.31	28.7 ± 4.76	11.0 ± 1.85	228 ± 128
	雌雄合算	22.6 ± 3.89	30.8 ± 4.72	10.7 ± 1.64	236 ± 125
第3群 モスネツズマブ（0.2/0.8/0.5）[b]	雄	23.0 ± 2.48	32.9 ± 4.28	80.0 ± 6.59	1310 ± 105
	雌	21.4 ± 2.99	30.7 ± 5.84	90.8 ± 28.2	1210 ± 518
	雌雄合算	22.2 ± 2.69	31.8 ± 4.92	84.6 ± 17.9	1260 ± 350

$AUC_{0\text{-}3d}$ = 投与後3日までの血清中濃度-時間曲線下面積；$AUC_{175\text{-}182d}$ = 投与後175日から182日までの血清中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血清中濃度；TK = トキシコキネティクス。
[a] Day 8（Day 1及び2の投与後）までの最高血清中濃度。
[b] Day 1/Day 2/第2～26週の用量。
[c] 1例，標準偏差はなし。
注：n = 4例/性/群。TK パラメータをノンコンパートメントモデル解析により推定し，平均 ± 標準偏差で示した。

[4.2.3.2-5 Toxicokinetic Data Evaluation Report Abstract Table 1を改変]

2.6.4.4　分布

モスネツズマブを用いた定型的な *in vivo* での組織分布試験は実施していない。カニクイザルは非臨床で評価された交差反応性を有する唯一の種であるが，放射性標識蛋白質を用いた組織分布試験の実施における問題点（放射性標識アミノ酸が非特異的分解後，アミノ酸プールに加えられ，薬物と無関係の蛋白質やペプチドに再利用され取り込まれることがある）が知られている[医薬品規制調和国際会議（ICH）S6 (R1) ガイドライン（「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」薬食審査発0323第1号，平成24年3月23日）]。なお，単回 IV 投与後の V_{ss} の値は，0.001～0.1 mg/kg 投与で120～169 mL/kg の範囲にあり，サルの血漿容積（約45 mL/kg）[1] より大きかったが，これはモスネツズマブが標的細胞に特異的に結合したためである可能性が考えられた。

2.6.4.5　代謝（動物種間の比較）

ICH S6 (R1) ガイドラインに基づき，モスネツズマブを用いた代謝試験は実施していない。モスネツズマブなどの IgG 抗体から予想される代謝物は，小さなペプチド及び各アミノ酸への分解であり，これらは毒性を示さないと考えられる。

2.6.4.6　排泄

ICH S6 (R1) ガイドラインに基づき，モスネツズマブを用いた排泄試験は実施していない。一般に，IgG 抗体はリソソームの蛋白質分解により異化され，尿中又は胆汁中にそのまま蛋白質として排泄されることはほとんどない[2)，3)]。異化によって生成した小さなペプチドやアミノ酸は，内因性のアミノ酸プールに加えられて体内で使用又は尿中に排泄される。体内からのモスネツズマブの排泄は，他の抗体と同様であると考えられる。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

モスネツズマブを用いた非臨床の薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。臨床での薬物相互作用についての評価は2.7.2 臨床薬理試験，2.7.2.4.10項に記載した。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　PK 同等性/同質性試験（カニクイザル単回 IV 投与試験）

（資料番号4.2.2.7-1）

臨床試験で用いた2つの原薬製造工程（v0.1及び v0.2）に由来するモスネツズマブ製剤（モスネツズマブ v0.1由来製剤及び v0.2由来製剤）を雄カニクイザルに単回 IV 持続（60分間）投与し，PK を比較した。

動物を3群（第1群：3例，第2及び3群：12例）に分け，第1～3群の動物に，それぞれモスネツズマブ v0.2由来製剤の溶媒，0.1 mg/kg のモスネツズマブ v0.1及び v0.2由来製剤を単回 IV 持続（60分間）投与した。動物には Day 0に投与した。所定時点で血清試料を採取し，モスネツ

ズマブ v0.1又は v0.2由来製剤投与後のモスネツズマブ濃度及び ADA を測定した。平均血清中濃度-時間推移を図 2.6.4.8.1-1に示す。PK パラメータの平均値を表 2.6.4.8.1-1に示す。同等性評価結果を表 2.6.4.8.1-2に示す。

0.1 mg/kg の用量で単回 IV 持続投与したときのモスネツズマブ平均血清中濃度-時間推移は，モスネツズマブ v0.1及び v0.2由来製剤の平均濃度が同程度であることを示している（図 2.6.4.8.1-1参照）。

IV 持続投与後，モスネツズマブ濃度は緩やかに低下し，$t_{1/2}$の平均値はモスネツズマブ v0.1由来製剤で5.26日，モスネツズマブ v0.2由来製剤で5.95日であった。

モスネツズマブ v0.1及び v0.2由来製剤の CL の平均値はそれぞれ35.8及び35.1 mL/day/kg であり，V_{ss} の平均値はそれぞれ210及び225 mL/kg であった。

0.1 mg/kg のモスネツズマブ v0.1及び v0.2由来製剤を投与したとき，C_{max}，$AUC_{0\text{-}7d}$ 及び AUC_{last} の平均値により評価したモスネツズマブの曝露量は同程度であった。

第1群（対照群）では，いずれの時点でも ADA は検出されなかった（3例中0例）。第2群（モスネツズマブ v.0.1由来製剤）では，Day 0に12例中3例，Day 1に12例中1例，Day 3に12例中2例，Day 7に12例中4例，Day 10に12例中9例で ADA が検出された。第3群（モスネツズマブ v.0.2由来製剤）では，Day 0に12例中2例，Day 1に12例中0例，Day 3に12例中0例，Day 7に12例中3例，Day 10に12例中11例で ADA が検出された。

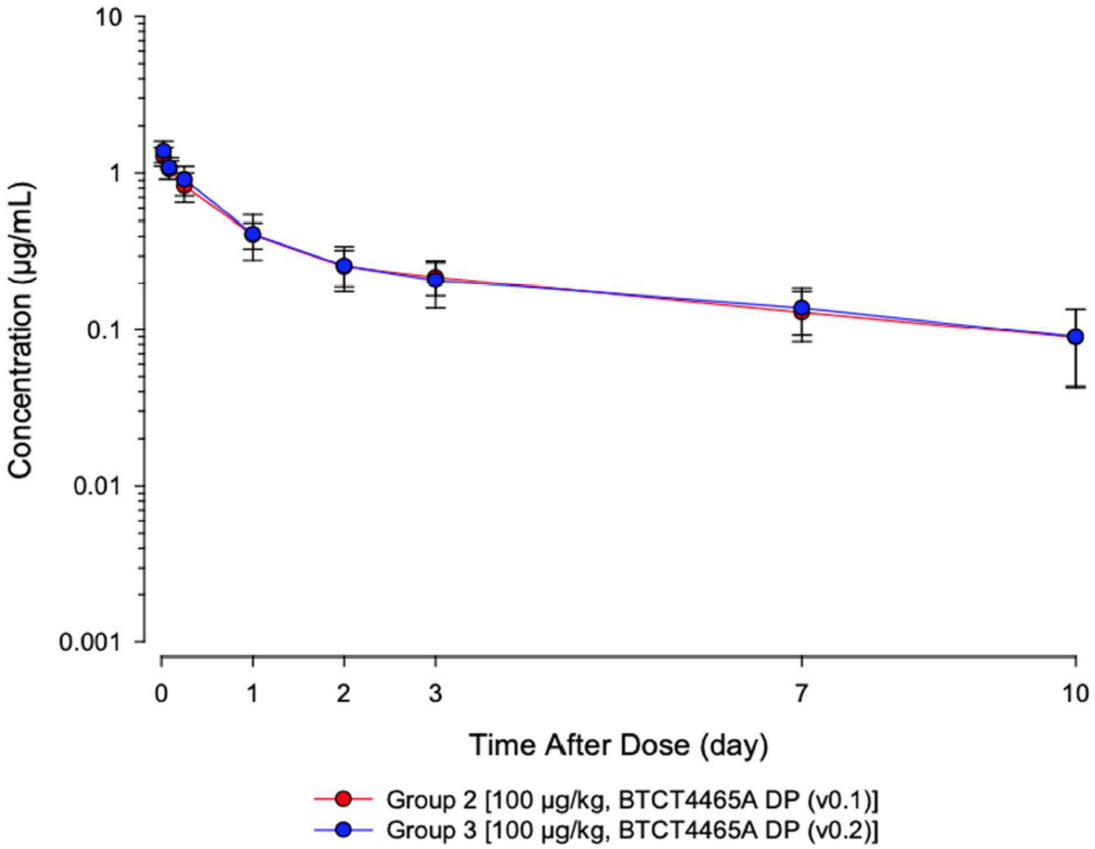
概して，ADA の存在は Day 7までの血清中モスネツズマブ濃度推移に顕著な影響を及ぼさず，Day 10までの PK 推移に一貫した影響は認められず，全動物のデータを記述統計量に含めた。

生物学的同等性の解析では，モスネツズマブ v0.1由来製剤（第2群）及びモスネツズマブ v0.2由来製剤（第3群）の3つの PK パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}7d}$ 及び AUC_{last}）の幾何平均値を算出した。生物学的同等性解析の結果から，モスネツズマブ v0.1由来製剤とモスネツズマブ v0.2由来製剤の間に統計学的に有意な差はないことが示唆された。これらの PK パラメータの90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準内（70～143%）であった（同等性評価の結果については表 2.6.4.8.1-2参照）。

末梢血イムノフェノタイピング，リンパ節イムノフェノタイピング，サイトカイン又は B 細胞活性化因子（B-cell activating factor; BAFF）濃度に対するモスネツズマブ v0.1由来製剤と v0.2由来製剤の薬力学的作用に差は認められなかった。

結論として，雄カニクイザルに0.1 mg/kg のモスネツズマブ v0.1又は v0.2由来製剤を単回 IV 投与したとき，生物学的同等性解析で示される PK 特性は同等であり，PD 作用も同様であった。また，被験物質に関連した一般状態の変化も認められなかった。

図 2.6.4.8.1-1　カニクイザルにモスネツズマブ v0.1及び v0.2由来製剤を単回 IV 投与したときの平均血清中濃度



DP = 製剤。
注：エラーバーは n = 12例/群の標準偏差を示す。BTCT4465A はモスネツズマブと同義である。
[4.2.2.7-1 Pharmacokinetic and Anti-Drug Antibody Analyses Report Figure 1を再掲]

表 2.6.4.8.1-1　カニクイザルにモスネツズマブを単回 IV 投与したときの PK パラメータ

パラメータ（単位）	**第2群，モスネツズマブ，v0.1由来製剤（0.1 mg/kg）**	**第3群，モスネツズマブ，v0.2由来製剤（0.1 mg/kg）**
C_{max} (µg/mL)	1.28 ± 0.171	1.38 ± 0.213
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day•µg/mL)	1.99 ± 0.395	2.04 ± 0.560
AUC_{last} (day•µg/mL)	2.30 ± 0.542	2.33 ± 0.713
AUC_{inf} (day•µg/mL)	3.07 ± 1.09	3.24 ± 1.12
AUC % extrapolated (%)	22.4 ± 10.1	25.7 ± 11.9
$t_{1/2}$ (day)	5.26 ± 1.65	5.95 ± 2.02
CL (mL/day/kg)	35.8 ± 10.4	35.1 ± 13.9
V_{ss} (mL/kg)	210 ± 42.3	225 ± 59.4

$AUC_{0\text{-}7d}$ = 投与後7日までの血清中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積； AUC_{inf} = 投与後無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積；AUC % extrapolated = 最終定量可能時間から無限大時間まで外挿して予測した AUC_{inf} の割合；CL = クリアランス；C_{max} = 最高血清中濃度；PK = 薬物動態；$t_{1/2}$ = 消失半減期；V_{SS} = 定常状態での分布容積。
注：n = 12例/群。PK パラメータをノンコンパートメントモデル解析により推定し，平均 ± 標準偏差で示した。
[4.2.2.7-1 Text Table 4.1を改変]

表 2.6.4.8.1-2　パラメータに関する統計解析結果

パラメータ	幾何平均値の比（%）	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限	p 値
C_{max}	107.5	96.9	119.3	0.243
AUC_{0-7d}	100.7	85.0	119.2	0.948
AUC_{last}	99.6	82.3	120.5	0.969

AUC_{0-7d} = 投与後7日までの血清中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血清中濃度
注：第2群（モスネツズマブ v.0.1由来製剤）を参照として，第3群（モスネツズマブ v.0.2由来製剤）を分析の検定として使用した。

[4.2.2.7-1 Abstract Table 1.2を再掲]

2.6.4.9　考察及び結論

ヒト CD20/CD3導入マウス及びカニクイザルを用いて，モスネツズマブ又は2H7v16/40G5c の薬物動態及びトキシコキネティクスを検討した。いずれの試験においても，ADA 陽性例を除外せずに PK あるいは TK パラメータ算出を行った。

その作用機序により，モスネツズマブは T 細胞上の CD3と B 細胞上の CD20に同時に結合し，T 細胞を活性化して B 細胞を殺傷する。カニクイザルを用いた単回 IV 投与試験において，モスネツズマブの曝露量は用量増加に伴って増加し，特に低用量では速やかな消失が認められた。この速やかな消失は，両方の標的細胞が存在する場合，標的介在性 CL の寄与が大きいことによるものと考えられる。カニクイザルを用いた反復 IV 投与試験では，2H7v16/40G5c の用量依存的な PK が認められた。また，ADA の影響が少ない用量において，反復投与により曝露量が増加した。これは，B 細胞が枯渇し，T 細胞が最初に活性化及び増殖した後にベースライン値に戻ったことにより，最終的に標的介在性 CL が減少したためと考えられる。非臨床試験から，モスネツズマブの PK は用量及び時間依存的な CL を示すことが示唆されており，これは患者で観察された臨床 PK と一致している。カニクイザルに SC 投与したときの C_{max} は，IV 投与と比較して約72～80%低下し，BA は60～75%であった。

カニクイザルを用いた試験では，単回又は反復投与後に，特に B 細胞の不完全な枯渇が認められた1 mg/kg 未満の用量で，モスネツズマブ及び2H7v16/40G5c に対する高頻度な ADA 反応及び高い抗体価が検出された。この問題を解決するため，急性サイトカイン関連毒性を最小限に抑えながらカニクイザルへの長期投与を可能とする，1 mg/kg を1日目（0.2 mg/kg）と2日目（0.8 mg/kg）に分けて IV 投与する漸増投与法を用いた。26週間反復漸増 IV 投与毒性試験では，低用量群（0.1 mg/kg）の生存動物7例中4例及び高用量群（0.5 mg/kg）の生存動物7例中7例において，試験期間を通して曝露が維持された。

以上，これまでに実施したモスネツズマブ又は2H7v16/40G5c の非臨床薬物動態試験は毒性試験の評価及び臨床でのモスネツズマブの薬物動態評価を支持するものである。

2.6.4.10　図表

本文中に記載した。

2.6.4.11　参考文献

1) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10(7):1093-5.
2) Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49(10):633-59.
3) Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49(8):493-507.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
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：単回投与後の吸収 5
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 11
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 18
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 18
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 18
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 18
2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝 18
2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝 18
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 18
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 18
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 19
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 19
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 19
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 20

表一覧

表 2.6.5.2-1 モスネツズマブ及び抗薬物抗体（ADA）測定法 4
表 2.6.5.3-1 単回静脈内投与試験（マウス） 5
表 2.6.5.3-2 単回静脈内投与試験（カニクイザル） 6
表 2.6.5.3-3 単回静脈内投与試験（カニクイザル） 7
表 2.6.5.3-4 単回静脈内投与試験（カニクイザル） 8
表 2.6.5.3-5 単回静脈内及び皮下投与試験（カニクイザル） 9
表 2.6.5.4-1 4週間静脈内投与試験（カニクイザル） 11
表 2.6.5.4-2 4週間静脈内投与試験（カニクイザル） 12
表 2.6.5.4-3 4週間静脈内投与試験（カニクイザル） 14
表 2.6.5.4-4 4週間静脈内投与試験（カニクイザル） 15
表 2.6.5.4-5 26週間静脈内投与試験（カニクイザル） 17
表 2.6.5.16-1 PK 同等性/同質性試験（カニクイザル単回静脈内投与） 20

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug 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
AUC_{inf}	AUC from 0 to infinity	投与後無限大時間まで外挿した AUC
AUC_{last}	AUC from 0 to time of the last measurable concentration	投与後最終定量可能時間までの AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
E. coli	*Escherichia coli*	大腸菌
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
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
IM	intramuscular	筋肉内
IV	intravenous	静脈内
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
T_{max}	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験一覧表

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	GLP Status	Location in CTD	Study No.
Absorption:						
Single dose PK	Mouse	IV	Genentech, Inc. (U.S.)	Non-GLP	4.2.1.1-12	[redacted]-2919 [a, b]
Single dose toxicity/TK	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted] (U.S.)	Non-GLP	4.2.3.1-1	[redacted]-1514 [b]
Single dose toxicity/TK	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted] (U.S.)	Non-GLP	4.2.3.1-2	[redacted]-2135 [b]
Single dose PK	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted] (U.S.)	Non-GLP	4.2.2.2-1	[redacted]-2298 [a]
Single dose toxicity/TK	Cynomolgus Monkey	IV/SC	[redacted] (U.S.)	GLP	4.2.3.1-3	[redacted]-1246 [a]
Repeated dose toxicity/TK (4-week)	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted] (U.S.)	Non-GLP	4.2.3.2-1	[redacted]-3160 [b]
Repeated dose toxicity/TK (4-week)	Cynomolgus Monkey	IV/SC	[redacted] (U.S.)	Non-GLP	4.2.3.2-2	[redacted]-1689 [b]
Repeated dose toxicity/TK (4-week)	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted] (Singapore)	Non-GLP	4.2.3.2-3	[redacted]-2134 [b]
Repeated dose toxicity/TK (4-week)	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted] (England)	Non-GLP	4.2.3.2-4	[redacted]-2088 [a]
Repeated dose toxicity/TK (26-week)	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted] (England)	GLP	4.2.3.2-5	[redacted]-1815 [a]
Others:						
Comparability PK	Cynomolgus Monkey	IV	[redacted] (U.S.)	Non-GLP	4.2.2.7-1	[redacted]-1365 [a]

CHO = Chinese hamster ovary; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic(s); SC = subcutaneous; TK = toxicokinetic(s).

[a] Study used material produced in CHO cells and contains the N297G amino acid substitution in the fragment crystallizable (Fc) region. This substitution results in a non-glycosylated heavy chain that has minimal binding to Fc receptors and, consequently, prevents Fc-effector function.

[b] Study used material produced in Escherichia coli (*E. coli*) and was aglycosylated and has significantly reduced Fc-mediated effector function.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2-1 モスネツズマブ及び抗薬物抗体（ADA）測定法

	Method and Validation History Report			
	PK [a]	PK [a]	PK [b]	PK
Validation Report No.:	-	-	4.2.2.1-1	4.2.2.1-1
Studies Used:	4.2.1.1-12	4.2.3.1-1, 4.2.3.1-2, 4.2.3.2-1, 4.2.3.2-2	4.2.2.2-1	4.2.2.7-1, 4.2.3.1-3, 4.2.3.2-4, 4.2.3.2-5
Species:	Mouse	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey
Sample/Matrix:	Serum	Serum	Serum	Serum
Analyte:	Mosunetuzumab, 2H7v16/40G5c	2H7v16/40G5c	Mosunetuzumab	Mosunetuzumab
Assay Type:	Sandwich ELISA	Sandwich ELISA	Sandwich ELISA	Sandwich ELISA
Lower Limit of Quantification (LLOQ):	0.41 ng/mL	0.066～1.64 ng/mL	3 ng/mL	3 ng/mL

	Method and Validation History Report		
	ADA [a]	ADA [b]	ADA
Validation Report No.:	-	4.2.2.1-2	4.2.2.1-2
Studies Used:	4.2.3.1-2, 4.2.3.2-1, 4.2.3.2-2	4.2.2.2-1	4.2.2.7-1, 4.2.3.1-3, 4.2.3.2-4, 4.2.3.2-5
Species:	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey	Cynomolgus monkey
Sample/Matrix:	Serum	Serum	Serum
Analyte:	ADA (antibody against 2H7v16/40G5c)	ADA (antibody against Mosunetuzumab)	ADA (antibody against Mosunetuzumab)
Assay Type:	Bridging ELISA	Bridging ELISA	Bridging ELISA
Lower Limit of Quantification (LLOQ):	-	Relative sensitivity of 72.1 ng/mL	Relative sensitivity of 214 ng/mL

ADA = anti-drug antibodies; PK = pharmacokinetic(s).

[a] Assay was qualified, but not validated. Therefore, no study number was assigned.

[b] Assay was qualified, but not validated.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

表 2.6.5.3-1 単回静脈内投与試験（マウス）

Test Article: Mosunetuzumab 2H7v16/40G5c
Location in CTD: 4.2.1.1-12

Type of Study: *In vivo*, Non-GLP; Pharmacokinetics and Pharmacodynamics		
Species/Strain	human CD20/CD3 transgenic mouse	
Gender (M, F)/No. of Animals	M/11, F/1 (3 per time point)/group	
Vehicle/Formulation	0.1 mg/mL solution	
Method of Administration	IV	
Dose (mg/kg)	0.5	
Sample (PK)	Serum	
	5, 30 minutes, 2, 8 hours, 1, 2, 7 days postdose	
Analyte	2H7v16/40G5c or Mosunetuzumab	
Assay	ELISA	
PK Parameters: Mean ± SE		
	2H7v16/40G5c (*E. coli*-produced)	Mosunetuzumab (CHO-produced)
C_{max} (µg/mL)	18.0 ± 1.03	17.6 ± 3.20
AUC_{last} (day•µg/mL)	32.0 ± 2.80	32.3 ± 2.29
AUC_{inf} (day•µg/mL)	67.5	57.9
AUC % extrapolated (%)	52.6	44.2
Additional information: Samples were not taken to evaluate ADA in this study. There was also comparable B-cell depletion in the peripheral blood, spleen, and lymph nodes with 2H7v16/40G5c and mosunetuzumab.		

ADA = anti-drug antibodies; AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve from 0 to infinity; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from 0 to time of the last measurable concentration; CHO = Chinese hamster ovary; C_{max} = maximum serum concentration; *E. coli* = *Escherichia coli*; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic(s); SE = standard error.

表 2.6.5.3-2 単回静脈内投与試験（カニクイザル）

Test Article: 2H7v16/40G5c
Location in CTD: 4.2.3.1-1

Type of Study: *In vivo*, Non-GLP; Toxicokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicology	
Species/Strain	Cynomolgus monkey
Gender (M, F)/No. of Animals	M/3/group
Vehicle/Formulation	1 mg/mL solution
Method of Administration	IV
Dose (mg/kg)	1
Sample (TK)	Serum
	Predose, 5 minute, 2, 4, 6, 12 hours, 2, 7 days postdose
Analyte	2H7v16/40G5c
Assay	ELISA
TK Parameters: Mean ± SD	
AUC_{last} (day•μg/mL)	46.5 ± 14.9
AUC_{inf} (day•μg/mL)	56.0 ± 17.5
AUC % extrapolated (%)	17.1 ± 0.713
C_{max} (μg/mL)	26.0 ± 4.80
CL (mL/day/kg)	18.9 ± 5.36
Additional Information: Samples for evaluation of ADA were not collected in this study.	

ADA = anti-drug antibodies; AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve from 0 to infinity; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from 0 to time of the last measurable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s).

表 2.6.5.3-3 単回静脈内投与試験（カニクイザル）

Test Article: 2H7v16/40G5c
Location in CTD: 4.2.3.1-2

Type of Study: *In vivo*, Non-GLP; Toxicokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicology	
Species/Strain	Cynomolgus monkey
Gender (M, F)/No. of Animals	M/3/group
Vehicle/Formulation	1 mg/mL solution
Method of Administration	IV
Dose (mg/kg)	1
Sample (TK, ADA)	Serum
	Predose, 1, 2 hours, 2, 3, 7, 14, 21, 28 days postdose
Analyte	2H7v16/40G5c
Assay	ELISA
TK Parameters: Mean ± SE	
C_{max} (µg/mL)	38.0 ± 3.22
AUC_{last} (day•µg/mL)	83.3 ± 6.19
AUC_{inf} (day•µg/mL)	88.9
AUC % extrapolated (%)	6.31
Additional Information: Animals in each group received a 1 mg/kg single IV dose of 2H7v16/40G5c and were euthanized on Day 3 (Group 1), Day 14 (Group 2), or Day 28 (Group 3). TK non-compartmental analysis parameters for 2H7v16/40G5c were estimated using a naïve pool approach because all groups were given the same dose on the same date but each group was necropsied on a different date. ADA samples for animals in Group 1 were evaluated at predose only and tested negative for ADA. Since only predose ADA samples were evaluated; it is not known if these animals developed ADAs after exposure to 2H7v16/40G5c. Two of 3 animals in Group 2 tested positive for ADAs at the necropsy on Study Day 14. Of the 2 animals, 1 animal (Animal 2003) displayed rapid decrease in serum concentrations of 2H7v16/40G5c after Study Day 3. One of 3 animals in Group 3 tested positive for ADAs. However, the presence of ADAs in this animal (Animal 3001) did not appear to have any effect on 2H7v16/40G5c serum concentrations.	

ADA = anti-drug antibodies; AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve from 0 to infinity; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from 0 to time of the last measurable concentration; C_{max} = maximum serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; SE = standard error; TK = toxicokinetic(s).

表 2.6.5.3-4 単回静脈内投与試験（カニクイザル）

Test Article: Mosunetuzumab
Location in CTD: 4.2.2.2-1

Type of Study: *In vivo*, Non-GLP; Pharmacokinetics and Pharmacodynamics			
Species/Strain	Cynomolgus monkey		
Gender (M, F)/No. of Animals	M/4/group		
Vehicle/Formulation	0.1, 0.01, 0.001 mg/mL [redacted] mmol/L histidine acetate, [redacted] mmol/L sucrose, [redacted]% Tween 20, pH [redacted]		
Method of Administration	IV		
Dose (mg/kg)	0.1, 0.01, 0.001		
Sample (PK, ADA)	Serum		
	Predose, 5 minute, 2, 6 hours, 2, 3, 5, 8, 11, 15, 22, 30 days postdose		
Analyte	Mosunetuzumab		
Assay	ELISA		
PK Parameters: Mean ± SD			
Dose (mg/kg)	0.1	0.01	0.001
C_{max} (µg/mL)	2.01 ± 0.185	0.128 ± 0.0348	0.0112 ± 0.00196
AUC_{last} (day•µg/mL)	2.39 ± 0.273	0.255 ± 0.0439	0.0132 ± 0.00537
$t_{1/2}$ (days)	3.75 ± 1.49	4.21 ± 0.891	1.80 ± 0.702
CL (mL/day/kg)	37.3 ± 8.83	32.0 ± 5.12	50.9 ± 15.5
V_{ss} (mL/kg)	160 ± 22.2	169 ± 24.9	120 ± 6.70
Additional Information: While all animals tested negative for ADA at predose, 11 of 12 animals tested positive for ADA at the earliest timepoint tested (Day 15) and 12 of 12 animals tested positive at the last timepoint tested (Day 30). Therefore, clearance and half-life estimates may be impacted by the presence of the anti-mosunetuzumab antibodies.			

ADA = anti-drug antibodies; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from 0 to time of the last measurable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

表 2.6.5.3-5 単回静脈内及び皮下投与試験（カニクイザル）

Test Article: Mosunetuzumab
Location in CTD: 4.2.3.1-3

Type of Study: *In vivo*, GLP; Toxicokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicology								
Species/Strain	Cynomolgus monkey							
Gender (M, F)/No. of Animals	M/5-7, F/5-7/group							
Vehicle/Formulation	0.01, 0.1, 1 mg/mL [redacted] mmol/L histidine acetate, [redacted] mmol/L sucrose, [redacted]% (w/v) polysorbate, pH [redacted]							
Method of Administration	IV infusion/SC							
Dose (mg/kg)	0.01, 0.1, 1							
Sample (TK, ADA)	Serum							
	Predose, 30 minute, 2, 6 hours, 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56 days postdose							
Analyte	Mosunetuzumab							
Assay	ELISA							
TK Parameters: Mean ± SD								
Dose (mg/kg)	0.01	0.01	0.1	0.1	1	1	1	1
Administration Route	IV	IV	IV	IV	IV	IV	SC	SC
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F
C_{max} (µg/mL)	0.169 ± 0.0236	0.160 ± 0.0268	1.60 ± 0.261	1.64 ± 0.108	18.0 ± 1.55	17.7 ± 2.19	4.65 ± 0.480	5.21 ± 0.956
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day•µg/mL)	0.374 ± 0.0420	0.396 ± 0.0238	0.374 ± 0.0420	0.396 ± 0.0238	31.2 ± 4.60	33.0 ± 3.20	22.9 ± 2.96	25.2 ± 4.93
AUC_{last} (day•µg/mL)	0.402 ± 0.0809	0.438 ± 0.0911	0.402 ± 0.0809	0.438 ± 0.0911	38.0 ± 17.3	42.7 ± 11.8	27.5 ± 5.78	29.4 ± 5.24
BA (%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	73	76
Dose (mg/kg)	0.01		0.1		1		1	
Administration Route	IV		IV		IV		SC	
Gender	M&F		M&F		M&F		M&F	
C_{max} (µg/mL)	0.165 ± 0.0243		1.62 ± 0.189		17.8 ± 1.83		4.93 ± 0.771	
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day•µg/mL)	0.385 ± 0.0342		0.385 ± 0.0342		32.1 ± 3.92		24.1 ± 4.01	
AUC_{last} (day•µg/mL)	0.420 ± 0.0834		0.420 ± 0.0834		40.4 ± 14.4		28.5 ± 5.29	
BA (%)	NA		NA		NA		75	

表 2.6.5.3-5 単回静脈内及び皮下投与試験（カニクイザル）（続）

Additional Information: The vehicle was administered as a single IV infusion (60-minute period) or SC dose (Group 1). Mosunetuzumab was administered as a single IV infusion at 0.01, 0.1, or 1 mg/kg (Groups 2-4, respectively) or as an SC dose at 1 mg/kg (Group 5). Zero of 10, 4 of 10, 4 of 10, 5 of 14, and 3 of 10 animals were tested ADA-positive for Groups 1-5, respectively. In general, exposure was maintained through Day 8, but there was a correlation with the presence of ADA and reduced systemic exposure on Days 15 and 22.

ADA = anti-drug antibodies; $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 7 days; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from 0 to time of the last measurable concentration; BA = bioavailability; C_{max} = maximum serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; NA = not applicable; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s).

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

表 2.6.5.4-1 4週間静脈内投与試験（カニクイザル）

Test Article: 2H7v16/40G5c
Location in CTD: 4.2.3.2-1

Type of Study: *In vivo*, Non-GLP; Toxicokinetics, Pharmacodynamics, Toxicology			
Species/Strain	Cynomolgus monkey		
Gender (M, F)/No. of Animals	M/2-4, F/2-4/group		
Vehicle/Formulation	0.1, 1 mg/mL [redacted] mmol/L histidine acetate, [redacted] mmol/L sucrose, [redacted]% Tween 20, pH [redacted]		
Method of Administration	IV, once weekly		
Dose (mg/kg)	0.01, 0.1, 1		
Sample (TK, ADA)	Serum		
	Predose, 5, 30 minutes, 2 hour, 1, 3 days postdose (Day 1)		
	Predose, 1 day postdose (Days 8 and 15)		
	Predose, 5, 30 minutes, 2 hour, 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56 days postdose (Day 22)		
Analyte	2H7v16/40G5c		
Assay	ELISA		
TK Parameters: Mean ± SD			
Dose (mg/kg)	0.01	0.1	1
$C_{max\ 1st\ dose}$ (µg/mL)	0.221 ± 0.0398	3.44 ± 0.297	31.6 ± 3.12
AUC_{last} (day•µg/mL)	0.777 ± 0.0813	15.5 ± 7.8	365 ± 137
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day•µg/mL)	0.328 ± 0.0381	3.71 ± 0.58	50.4 ± 7.4
$AUC_{21\text{-}28d}$ (day•µg/mL)	0.00117 ± 0.00074	2.01 ± 3.88	101 ± 46.6
CL (mL/day/kg)	51.9 ± 5.74	31 ± 15.2	12.4 ± 7.79
Accumulation Ratio	0.00354 ± 0.00225	0.608 ± 1.18	1.96 ± 0.822
Additional Information: Animals in Group 1 were given vehicle while animals in Groups 2-4 were given 2H7v16/40G5c at 0.01, 0.1, and 1 mg/kg, respectively. Zero of 8, 4 of 4, 3 of 4, and 5 of 8 animals in Groups 1-4, respectively, tested positive for ADAs in at least one timepoint that was tested. ADAs appeared to have an impact on 2H7v16/40G5c serum concentrations, particularly after the second dose.			

ADA = anti-drug antibodies; $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to TK Day 7; $AUC_{21\text{-}28d}$ = area under the serum concentration-time curve from 21 days to 28 days; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from 0 to time of the last measurable concentration; CL = clearance; $C_{max\ 1st\ dose}$ = maximum serum concentration after the first dose; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s).

表 2.6.5.4-2 4週間静脈内投与試験（カニクイザル）

Test Article: 2H7v16/40G5c
Location in CTD: 4.2.3.2-2

Type of Study: *In vivo*, Non-GLP; Toxicokinetics, Pharmacodynamics, Toxicology				
Species/Strain	Cynomolgus monkey			
Gender (M, F)/No. of Animals	M/3-4/group			
Vehicle/Formulation	1 mg/mL [redacted] mmol/L histidine acetate, [redacted] mmol/L sucrose, [redacted]% Tween 20, pH [redacted]			
Method of Administration	IV/SC, once weekly			
Dose (mg/kg)	1			
Pretreatment	Dexamethasone (0.5 mg/kg IM), Rituximab (2 mg/kg IV)			
Sample (TK, ADA)	Serum Predose, 5 minute, 2, 6 hours, 1, 3 days postdose (Day 1) Predose, 2 hour, 1 day postdose (Days 8 and 15) Predose, 2 hour, 1, 7 days postdose (Day 22)			
Analyte	2H7v16/40G5c			
Assay	ELISA			
TK Parameters: Mean ± SD				
Dose (mg/kg)	1	1	1	1
Administration Route	IV	SC	IV	IV
Pretreatment	-	-	Dexamethasone	Rituximab
$C_{max\ 1st\ dose}$ (µg/mL)	29.8 ± 0.921	5.75 ± 1.15	37.0 ± 5.62	33.4 ± 4.27
$T_{max\ 1st\ dose}$ (day)	NA	1.00	NA	NA
AUC_{last} (day•µg/mL)	306 ± 126	185 ± 72.4	411 ± 172	205 ± 121
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day•µg/mL)	38.2 ± 4.96	25.0 ± 6.10	50.2 ± 7.50	63.4 ± 11.9
$AUC_{21\text{-}28d}$ (day•µg/mL)	98.2 ± 62.9	54.3 ± 36.6	139 ± 70.8	34.7 ± 67.4
Accumulation Ratio	2.43 ± 1.52	2.00 ± 1.10	2.65 ± 1.19	0.552 ± 1.07
BA (%)	NA	60.4	NA	NA

表 2.6.5.4-2 4週間静脈内投与試験（カニクイザル）（続）

Additional Information: The dexamethasone was administered prior to each dose: twice on Days − 1, 7, 14, and 21, and once on Days 1, 8, 15, and 22. The rituximab was administered once on Day – 7. Of the 16 animals given 2H7v16/40G5c, 10 tested positive for ADAs. The presence of ADAs in the majority of animals appeared to affect serum concentrations, especially after the second dose, especially in the rituximab-pretreated group.

ADA = anti-drug antibodies; $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 7 days; $AUC_{21\text{-}28d}$ = area under the serum concentration-time curve from 21 days to 28 days; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from 0 to time of the last measurable concentration; BA = bioavailability; $C_{max\ 1st\ dose}$ = maximum serum concentration after the first dose; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; IM = intramuscular; IV = intravenous; NA = not applicable; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s); $T_{max\ 1st\ dose}$ = time to reach maximum serum concentration after the first dose.

表 2.6.5.4-3 4週間静脈内投与試験（カニクイザル）

Test Article: 2H7v16/40G5c
Location in CTD: 4.2.3.2-3

Type of Study: *In vivo*, Non-GLP; Pilot 28-Day Repeat-Dose, Magnetic Resonance Imaging	
Species/Strain	Cynomolgus monkey
Gender (M, F)/No. of Animals	M/3/group
Vehicle/Formulation	1 mg/mL solution
Method of Administration	IV, once weekly
Dose (mg/kg)	1
Sample (TK, ADA)	Serum Predose, 2 hour, 2 day postdose (Day 1) Predose, 2 hour postdose (Days 8 and 15) Predose, 2 hour, 7 day postdose (Day 22)
Analyte	2H7v16/40G5c
Assay	ELISA
TK Parameters: Mean ± SD	
C_{max} (µg/mL)	58.9 ± 12.4
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day•µg/mL)	74.1 ± 41.5
$AUC_{21\text{-}28d}$ (day•µg/mL)	237 ± 63.4
AUC_{last} (day•µg/mL)	644 ± 162
Accumulation Ratio	3.57 ± 1.11
CL (mL/day/kg)	6.24 ± 1.95
V_{ss} (mL/kg)	94.5 ± 23.6
Additional Information: One of 3 animals (Animal 2374) given 2H7v16/40G5c tested positive for ADA. It appeared that 2H7v16/40G5c serum concentrations and subsequent exposure for this animal were reduced compared to the other 2 animals that did not test positive for ADA.	

ADA = anti-drug antibodies; $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 7 days; $AUC_{21\text{-}28d}$ = area under the serum concentration-time curve from 21 days to 28 days; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from 0 to time of the last measurable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s); V_{ss} = volume of distribution at steady state.

表 2.6.5.4-4 4週間静脈内投与試験（カニクイザル）

Test Article: Mosunetuzumab
Location in CTD: 4.2.3.2-4

Type of Study: *In vivo*, Non-GLP; Pilot 25-Day Toxicity						
Species/Strain	Cynomolgus monkey					
Gender (M, F)/No. of Animals	M/2, F/1/group					
Vehicle/Formulation	0.2, 0.3, 0.8, 1, 3 mg/mL [redacted] mmol/L histidine acetate, [redacted] mmol/L sucrose, [redacted]% (w/v) polysorbate 20, pH [redacted]					
Method of Administration	IV infusion, 2 days followed by weekly for 3 doses					
Dose (mg/kg)	0.2/0.8/0.3, 0.2/0.8/1, 0.2/0.8/3					
Sample (TK, ADA)	Serum Predose, 15 minute, 2, 6 hours postdose (Days 1, 8 and 15) Predose, 15 minute, 6 hour, 1, 2 days postdose (Day 2) Predose, 15 minute, 2, 6 hours, 1, 3 days postdose (Day 22)					
Analyte	Mosunetuzumab					
Assay	ELISA					
TK Parameters: Mean or individual						
Dose (mg/kg)	0.2/0.8/0.3	0.2/0.8/0.3	0.2/0.8/1	0.2/0.8/1	0.2/0.8/3	0.2/0.8/3
Gender	M	F	M	F	M	F
C_{max} (µg/mL)						
From TK Day 0 through TK Day 7	21.2	19.6	14.5	18.8	19.3	5.84
From TK Day 0 through TK Day 24	21.2	19.6	21.4	22.9	86.2	87.3
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg•day/mL)	38.6	35.6	33.1	37.6	57.5	30.2
$AUC_{0\text{-}21d}$ (µg•day/mL)	100	92.8	175	NC	503	439
$AUC_{0\text{-}24d}$ (µg•day/mL)	114	107	215	NC	675	614
TK Parameters: Mean ± SD						
Dose (mg/kg)	0.2/0.8/0.3		0.2/0.8/1		0.2/0.8/3	
Gender	M&F		M&F		M&F	
C_{max} (µg/mL)						
From TK Day 0 through TK Day 7	20.6 ± 1.46		15.9 ± 2.72		14.8 ± 8.48	
From TK Day 0 through TK Day 24	20.6 ± 1.46		21.9 ± 3.08		86.5 ± 11.4	
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg•day/mL)	37.6 ± 3.06		34.6 ± 3.01		48.4 ± 26.1	
$AUC_{0\text{-}21d}$ (µg•day/mL)	97.6 ± 12.9		175		482 ± 153	
$AUC_{0\text{-}24d}$ (µg•day/mL)	112 ± 15.7		215		655 ± 172	

表 2.6.5.4-4 4週間静脈内投与試験（カニクイザル）（続）

Additional Information: In Group 1 (control group), 0 out of 3 animals tested positive for ADA. In Group 2 (low dose group), 2 out of 3 animals had ADA detected on Days 15 and 22 and 1 out of 3 animals had ADA detected on Day 25. In Group 3 (mid dose group), 0 out of 3 animals tested positive for ADA. In Group 4 (high dose group), 1 out of 3 animals had ADA detected on Day 15; these ADA appeared to be transient and were not detected on Days 22 or 25 in this animal. Overall, ADA did not appear to correlate with drug exposure in this study.

ADA = anti-drug antibodies; $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 7 days; $AUC_{0\text{-}21d}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 21 days; $AUC_{0\text{-}24d}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 24 days; C_{max} = maximum serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s).

表 2.6.5.4-5 26週間静脈内投与試験（カニクイザル）

Test Article: Mosunetuzumab
Location in CTD: 4.2.3.2-5

Type of Study: *In vivo*, GLP; Toxicity and Toxicokinetics						
Species/Strain	Cynomolgus monkey					
Gender (M, F)/No. of Animals	M/4, F/4/group					
Vehicle/Formulation	0.1, 0.2, 0.5, 0.8 mg/mL [redacted] mmol/L histidine acetate, [redacted] mmol/L sucrose, [redacted]% (w/v) polysorbate 20, [redacted] mmol/L L-Methionine, pH [redacted]					
Method of Administration	IV infusion, 2 days followed by weekly for 26 doses					
Dose (mg/kg/dose)	0.2/0.8/0.1, 0.2/0.8/0.5					
Sample (TK, ADA)	Serum Predose, 30 minute, 2, 6 hours postdose (Day 1) Predose, 30 minute, 2, 6 hours, 2 day postdose (Day 2) Predose (Days 29, 85 and 134) Predose, 30 minute, 2, 6 hours, 2, 6 days postdose (Day 176) Predose, 2 hour, 3 day postdose (Day 183)					
Analyte	Mosunetuzumab					
Assay	ELISA					
TK Parameters: Mean ± SD						
Dose (mg/kg)	0.2/0.8/0.1	0.2/0.8/0.1	0.2/0.8/0.5	0.2/0.8/0.5	0.2/0.8/0.1	0.2/0.8/0.5
Gender	M	F	M	F	M&F	M&F
C_{max} (µg/mL)						
From TK Day 0 through TK Day 3	23.6 ± 3.76	21.6 ± 4.31	23.0 ± 2.48	21.4 ± 2.99	22.6 ± 3.89	22.2 ± 2.69
From TK Day 175 through TK Day 182	23.3	26.5 ± 5.92	33.8 ± 0.998	34.7 ± 9.26	25.7 ± 5.09	34.2 ± 5.42
$AUC_{0\text{-}3d}$ (µg•day/mL)	32.9 ± 4.17	28.7 ± 4.76	32.9 ± 4.28	30.7 ± 5.84	30.8 ± 4.72	31.8 ± 4.92
$AUC_{175\text{-}182d}$ (µg•day/mL)	9.75	11.0 ± 1.85	80.0 ± 6.59	90.8 ± 28.2	10.7 ± 1.64	84.6 ± 17.9
AUC_{last} (µg•day/mL)	244 ± 141	228 ± 128	1310 ± 105	1210 ± 518	236 ± 125	1260 ± 350
Additional Information: ADA was detected in 5 out of 8 Group 2 (0.1 mg/kg) animals and in 4 out of 8 Group 3 (0.5 mg/kg) animals dosed with mosunetuzumab. Exposure appeared to be lower in animals that were ADA-positive in Group 2 (0.1 mg/kg), but exposure was not consistently impacted in ADA-positive animals in Group 3 (0.5 mg/kg).						

ADA = anti-drug antibodies; $AUC_{0\text{-}3d}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 3 days; $AUC_{175\text{-}182d}$ = area under the serum concentration-time curve from 175 days to 182 days; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from 0 to time of the last measurable concentration; C_{max} = maximum serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic(s).

2.6.5.5 薬物動態試験：分布
該当なし

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合
該当なし

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験
該当なし

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験
該当なし

2.6.5.9 薬物動態試験：*In Vivo* における代謝
該当なし

2.6.5.10 薬物動態試験：*In Vitro* における代謝
該当なし

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路
該当なし

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害
該当なし

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

該当なし

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

該当なし

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

表 2.6.5.16-1 PK 同等性/同質性試験（カニクイザル単回静脈内投与）

Test Article: Mosunetuzumab
Location in CTD: 4.2.2.7-1

Type of Study: *In vivo*, Non-GLP; Pharmacokinetic Comparability		
Species/Strain	Cynomolgus monkey	
Gender (M, F)/No. of Animals	M/3-12/group	
Vehicle/Formulation	0.1 mg/mL [redacted] mmol/L histidine acetate, [redacted] mmol/L sucrose, [redacted]% (w/v) polysorbate 20, pH [redacted] (Mosunetuzumab v0.1-derived drug product) 0.1 mg/mL [redacted] mmol/L histidine acetate, [redacted] mmol/L sucrose, [redacted]% (w/v) polysorbate 20, [redacted] mmol/L L-Methionine, pH [redacted] (Mosunetuzumab v0.2-derived drug product)	
Method of Administration	IV infusion	
Dose (mg/kg)	0.1	
Sample (PK, ADA)	Serum Predose, 30 minute, 2, 6 hours, 1, 2, 3, 7, 10 days postdose	
Analyte	Mosunetuzumab	
Assay	ELISA	
PK Parameters: Mean ± SD		
	Mosunetuzumab v0.1-derived drug product	Mosunetuzumab v0.2-derived drug product
C_{max} (μg/mL)	1.28 ± 0.171	1.38 ± 0.213
$AUC_{0\text{-}7d}$ (day•μg/mL)	1.99 ± 0.395	2.04 ± 0.560
AUC_{last} (day•μg/mL)	2.30 ± 0.542	2.33 ± 0.713
AUC_{inf} (day•μg/mL)	3.07 ± 1.09	3.24 ± 1.12
AUC % extrapolated (%)	22.4 ± 10.1	25.7 ± 11.9
$t_{1/2}$ (day)	5.26 ± 1.65	5.95 ± 2.02
CL (mL/day/kg)	35.8 ± 10.4	35.1 ± 13.9
V_{ss} (mL/kg)	210 ± 42.3	225 ± 59.4

表 2.6.5.16-1 PK 同等性/同質性試験（カニクイザル単回静脈内投与）（続）

Additional information: In Group 1 (control), ADA was not detected in any (0 of 3) animals at any time point. In Group 2 (mosunetuzumab v0.1-derived drug product), ADA was detected in 3 of 12 animals on Day 0, in 1 of 12 animals on Day 1, in 2 of 12 animals on Day 3, in 4 of 12 animals on Day 7, and in 9 of 12 animals on Day 10. In Group 3 (v0.2), ADA was detected in 2 of 12 animals on Day 0, in 0 of 12 animals on Day 1, in 0 of 12 animals on Day 3, in 3 of 12 animals on Day 7, and in 11 of 12 animals on Day 10. In general, the presence of ADA did not have an appreciable impact on the PK profiles through Day 7 and there was no consistent impact on the PK profiles through Day 10. Data from all animals were included in descriptive statistics.

ADA = anti-drug antibodies; $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 7 days; AUC_{inf} = area under the serum concentration-time curve from 0 to infinity; AUC_{last} = area under the serum concentration-time curve from 0 to time of the last measurable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum serum concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.