テビムブラ点滴静注 100 mg

2.6.4　薬物動態試験の概要文
（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

BeiGene Japan 合同会社
Confidential
BeiGene Japan 合同会社の許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

目　次

1 まとめ 4
2 分析法 5
2.1 紫外吸光光度法による投与製剤の媒体中チスレリズマブの定量法（O14-057-MT 試験） 5
2.2 カニクイザル血清中チスレリズマブを定量するための ELISA 分析法（P14-057-MT 試験） 5
2.3 カニクイザル血清中の抗チスレリズマブ抗体を測定するための ELISA 分析法（P14-057-2MT 試験） 5
2.4 カニクイザル血清中チスレリズマブを定量するための ELISA 分析法（DMPK R2201247-pk 試験） 6
2.5 カニクイザル血清中の抗チスレリズマブ抗体を測定するための電気化学発光免疫測定法（DMPK R2201247-ig 試験） 6
3 吸収 6
3.1 カニクイザルにおける薬物動態試験（P14-057-YD 試験） 6
3.2 カニクイザルに単回静脈内投与したときのトキシコキネティクス試験（P14-057-JD 試験） 8
3.3 カニクイザルに 13 週間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクス試験（P14-057-CD 試験） 9
3.4 カニクイザルに 13 週間反復静脈内投与及び単回皮下投与したときのトキシコキネティクス試験（2270246 試験） 12
4 分布 14
5 代謝（動物種間の比較） 14
6 排泄 14
7 薬物動態学的薬物相互作用 14
8 その他の薬物動態試験 14
8.1 カニクイザルにおける BI（ドイツ）及び[redacted]（台湾）で製造された 2 バッチの PK 比較のためのブリッジング試験（P14-057-2YD 試験） 15
8.2 カニクイザルにおける BI（ドイツ），BI（中国），及び[redacted]（台湾）で製造された 3 バッチの PK 比較のためのブリッジング試験（P14-057-3YD 試験） 16
9 考察及び結論 17
10 参考文献 18

表 一 覧

Table 3-1 カニクイザルに単回静脈内投与したときの PK パラメータ 8
Table 3-2 カニクイザルに反復静脈内投与（10 mg/kg）したときの PK パラメータ 8
Table 3-3 カニクイザルに単回静脈内投与したときの TK パラメータ（個別値及び平均値） 9
Table 3-4 カニクイザルに 13 週間反復静脈内投与したときの TK パラメータ［6 回目投与時（71 日目）までの評価］ 11
Table 3-5 カニクイザルに 13 週間反復静脈内投与及び単回皮下投与したときの TK パラメータ 13
Table 8-1 2 箇所の施設［BI（ドイツ）及び[redacted]（台湾）］で製造されたバッチのチスレリズマブをカニクイザルに単回投与したときの PK パラメータ 16
Table 8-2 3 箇所の施設［BI（ドイツ），BI（中国），及び[redacted]（台湾）］で製造されたバッチのチスレリズマブをカニクイザルに単回投与したときの PK パラメータ 17

図 一 覧

該当なし

1 まとめ

チスレリズマブ（BGB-A317）の薬物動態（PK）及びトキシコキネティクス（TK）の特性を評価するために，カニクイザルを用いて一連の *in vivo* 試験を実施した。カニクイザルにチスレリズマブを 3～30 mg/kg の用量で単回及び反復静脈内投与したときの PK を評価した（[Table 2.6.5.3A-P14-057-YD]及び[Table 2.6.5.4A-P14-057-YD]／P14-057-YD 試験）。また，カニクイザルを用いたチスレリズマブの 3 つの毒性試験：10，30，及び 100 mg/kg を単回静脈内投与した P14-057-JD 試験，3，10，及び 30 mg/kg を 2 週間に 1 回で 13 週間反復静脈内投与した P14-057-CD 試験，並びに 30 及び 60 mg/kg を 2 週間に 1 回で 13 週間反復静脈内投与した 2270246 試験において，TK を評価した（[Table 2.6.5.3B-P14-057-JD]／P14-057-JD 試験，[Table 2.6.5.4B-P14-057-CD]／P14-057-CD 試験，及び[Table 2.6.5.4C-2270246]／2270246 試験）。さらに，2 つの単回静脈内投与 PK 試験を 10 mg/kg の用量で実施し，臨床開発期間中に異なる製造施設で製造された本剤バッチ間におけるチスレリズマブの PK プロファイルの類似性を評価した（[Table 2.6.5.16A-P14-057-2YD]／P14-057-2YD 試験及び[Table 2.6.5.16B-P14-057-3YD]／P14-057-3YD 試験）。なお，2270246 試験については，経済協力開発機構（OECD）の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。

PK を評価した P14-057-YD 試験において，サルに 3，10，又は 30 mg/kg の用量で単回静脈内投与した試験の結果，チスレリズマブの終末相消失半減期（$T_{1/2}$）の平均値は約 4～8 日（約 88～183 時間），最高血清中薬物濃度（C_{max}）は 90～999 µg/mL，投与後 0 時間から 1008 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}1008h}$）は 12322～163755 µg·h/mL，分布容積（Vd）は約 22～52 mL/kg，クリアランス（CL）は 0.18～0.31 mL/h/kg であった。曝露量（C_{max} 及び AUC）は 3～30 mg/kg の範囲で用量に比例して増加し，明らかな性差はみられなかった。また，10 mg/kg の用量で週 1 回を 5 回反復投与したとき，明らかな累積性はないものと考えられた（P14-057-YD 試験）。

サルを用いた TK 試験（P14-057-JD，P14-057-CD，及び 2270246 試験）において，3～100 mg/kg の用量で単回（又は初回）静脈内投与したとき，曝露量（C_{max} 及び AUC）は概して用量に比例して増加し，明らかな性差はみられなかった。また，反復静脈内投与したとき，一部の試験（2270246 試験の雄）で累積性の可能性（反復投与による曝露量の増加）が示された。また，試験により反復投与後の曝露量に雌雄間で差がみられた。すべての試験の各用量を通じ，多くのサルで抗チスレリズマブ抗体（ADA）が検出された。ADA 産生による曝露量への影響の可能性が除外できないため，反復投与後の曝露量の性差に関するデータの解釈は慎重に行うべきである。

異なる 3 箇所の施設で製造されたバッチ間で，サルにおける PK プロファイルに明らかな差はみられなかった（P14-057-2YD 及び P14-057-3YD 試験）。

全体として，チスレリズマブをカニクイザルに単回及び反復静脈内投与後の PK／TK プロファイルの特性は十分に評価された。OECD の GLP 基準に準拠して実施されたカニクイザルにおける

13 週間反復投与試験の TK の結果は，以前に実施した 13 週間反復投与試験で得られた結果を裏付けるものであった。

2 分析法

非臨床 PK 試験及び毒性試験での投与製剤分析並びに PK／TK 評価における生体試料中薬物濃度分析及び ADA 分析のための測定法を開発し，バリデーションを行った。DMPK R2201247-pk 試験及び DMPK R2201247-ig 試験を除くすべてのバリデーション試験は [redacted]（中国）で実施した。DMPK R2201247-pk 試験及び DMPK R2201247-ig 試験は，OECD の GLP 基準に準拠した受託機関である [redacted]（米国）で実施した。完了したすべてのバリデーション試験を[Table 2.6.5.2]に示した。

2.1 紫外吸光光度法による投与製剤の媒体中チスレリズマブの定量法（O14-057-MT 試験）

In vivo PK 及び毒性試験において緩衝液（25 mM クエン酸，15 mM ヒスチジン，190 mM トレハロース，0.02%ポリソルベート 20，pH 6.5）＋0.9%塩化ナトリウム注射液を媒体として調製した投与製剤中のチスレリズマブ濃度を測定するため，波長 280 nm での吸光度（OD）検出による紫外（UV）吸光光度分析法を開発し，バリデーションを実施した。本分析法の定量下限（LLOQ）は 0.3125 mg/mL であり，精度及び真度が許容基準を満たすことが示された。詳細なバリデーションパラメータの要約を[Table 2.6.5.2A-O14-057-MT]に示した。

2.2 カニクイザル血清中チスレリズマブを定量するための ELISA 分析法（P14-057-MT 試験）

In vivo PK 及び毒性試験におけるカニクイザル血清中のチスレリズマブ濃度を測定するため，プログラム細胞死-1（PD-1）の細胞外ドメイン（PD-1-ECD/His）を捕捉試薬とし，西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識したヤギ抗ヒト免疫グロブリン G（IgG）抗体を検出試薬として用いた ELISA 分析法を開発し，バリデーションを行った。LLOQ 及び定量上限（ULOQ）は，それぞれ 3 及び 180 ng/mL であった。特異的かつ高感度で精度及び真度が許容基準を満たすことが示された。詳細なバリデーションパラメータの要約を[Table 2.6.5.2B-P14-057-MT]に示した。

2.3 カニクイザル血清中の抗チスレリズマブ抗体を測定するための ELISA 分析法（P14-057-2MT 試験）

In vivo PK 及び毒性試験におけるカニクイザル血清中の ADA を測定するため，チスレリズマブ及びビオチン化チスレリズマブを捕捉試薬とし，HRP 標識ストレプトアビジンを検出試薬として用いたサンドイッチ ELISA を開発し，バリデーションを行った。高感度で精度が許容基準を満たすことが示された。詳細なバリデーションパラメータの要約を[Table 2.6.5.2D-P14-057-2MT]に示した。

2.4 カニクイザル血清中チスレリズマブを定量するための ELISA 分析法（DMPK R2201247-pk 試験）

カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（2270246 試験）における血清中のチスレリズマブ濃度を測定するため，ELISA 分析法を開発し，バリデーションを行った。本法においては，捕捉試薬としてヒト PD-1-ECD/His，及び検出試薬として HRP 標識したヤギ抗ヒト IgG 抗体を用いた。LLOQ は 400 ng/mL，ULOQ は 40000 ng/mL であった。バリデーションを通じて，本法は特異的かつ高感度で精度及び真度が許容基準を満たすことが示された。詳細なバリデーションパラメータの要約を[Table 2.6.5.2C-DMPK R2201247-pk]に示した。

2.5 カニクイザル血清中の抗チスレリズマブ抗体を測定するための電気化学発光免疫測定法（DMPK R2201247-ig 試験）

カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（2270246 試験）における血清中の ADA を測定するため，酸解離を伴う固相抽出法（SPEAD）を利用したブリッジング電気化学発光（ECL）法を開発し，バリデーションを行った。ブリッジング法［[redacted]（[redacted]）社製品を利用］では，捕捉試薬としてビオチン化チスレリズマブ，及び検出試薬としてルテニウム標識チスレリズマブを用いた。バリデーションを通じて，SPEAD 法（[redacted]）は特異的かつ高感度で精度が許容基準を満たすことが示された。詳細なバリデーションパラメータの要約を[Table 2.6.5.2E-DMPK R2201247-ig]に示した。

3 吸収

3.1 カニクイザルにおける薬物動態試験（P14-057-YD 試験）

合計 24 例のカニクイザルを 4 群に分け（各群雌雄それぞれ 3 例），チスレリズマブを 3，10，又は 30 mg/kg の用量で単回静脈内投与（注入時間：約 10 分）あるいは 10 mg/kg の用量で週 1 回を 5 回反復静脈内投与した。

単回投与試験群においては，PK 評価のための血清試料を静脈内投与前，投与完了直後，並びに投与後 2，6，8，24，72，168，240，336，504，672，840，及び 1008 時間に採取した。また，反復投与試験群では，初回投与時において静脈内投与前，投与完了直後，並びに投与後 2，6，8，24，72，及び 168 時間，29 日目（5 回目投与時）に初回投与時と同じ時点（投与後 240 時間を除く），さらに 15，22，及び 29 日目（それぞれ 3，4，及び 5 回目投与時）において各回の投与前に試料を採取した。ADA 分析のための血清試料は，すべての投与群で投与開始前並びに開始後 15（反復投与群では 3 回目投与前），29（反復投与群では 5 回目投与前），及び 43 日目，さらに反復投与群では 57 及び 71 日目に採取した。

PK パラメータを Table 3-1 及び Table 3-2 に示す。3～30 mg/kg の用量で単回投与したとき，曝露量は用量に比例して増加し，明らかな性差はなかった。また，週 1 回を 5 回反復投与したときの $AUC_{0\text{-}168h}$ の累積係数は 1.80（雄）及び 0.98（雌）であり，明らかな累積性はないものと考えら

れた。3～30 mg/kg の用量で単回投与したとき，$T_{1/2}$ は 87.7～182.6 時間，C_{max} は 90.47～999.4 µg/mL，$AUC_{0\text{-}1008h}$ は 12322～163755 µg·h/mL，Vd は 21.7～51.8 mL/kg，CL は 0.18～0.31 mL/h/kg の範囲であった。

ADA は，チスレリズマブを 3，10，及び 30 mg/kg の用量で単回投与したとき，それぞれ 5/6（すなわち 6 例のうち 5 例），4/6，及び 4/6 の動物で，10 mg/kg を反復投与した場合は 5/6 の動物で検出された。10 mg/kg の用量で反復投与したとき，ADA 陽性の一部の個体ではより速やかな消失がみられ，血清中薬物濃度が低くなる傾向を示した。29 日目における雌の AUC 平均値は雄に比べて約 1/2～1/3 と低かった。

Table 3-1 カニクイザルに単回静脈内投与したときの PK パラメータ

用量 (mg/kg)	性	統計量	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-1008h}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	Vd (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	MRT (h)
3	雄	平均	138.28	93.87	13935.24	15918.63	37.80	0.19	150.74
		SD	19.48	11.16	3594.80	2769.68	2.68	0.03	45.50
	雌	平均	179.08	90.47	12321.93	14972.30	51.82	0.21	164.98
		SD	44.35	20.12	4662.86	2969.88	7.46	0.04	106.54
10	雄	平均	145.61	311.55	45578.99	48886.79	42.84	0.20	169.36
		SD	41.90	28.03	2528.57	1433.60	11.54	0.01	50.81
	雌	平均	129.63	281.79	34811.29	37862.14	50.86	0.31	147.41
		SD	48.79	55.98	17213.31	17182.68	4.95	0.17	72.94
30	雄	平均	87.70	999.42	149782.27	167629.49	21.71	0.18	133.81
		SD	103.55	128.09	36231.50	29230.38	25.10	0.03	26.40
	雌	平均	182.60	911.49	163754.65	172459.28	42.78	0.19	220.09
		SD	110.91	139.88	54056.43	63484.40	12.47	0.08	100.66

Source: Table 2.6.5.3A-P14-057-YD

$AUC_{0-1008h}$：投与後 0 時間から 1008 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積，$AUC_{0-\infty}$：投与後 0 時間から無限大時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，C_{max}：最高血清中薬物濃度，MRT：平均滞留時間，SD：標準偏差，$T_{1/2}$：終末相消失半減期，Vd：分布容積

Table 3-2 カニクイザルに反復静脈内投与（10 mg/kg）したときの PK パラメータ

試験日	性	統計量	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·h /mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h /mL)	Vd (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	MRT (h)	AUC_{0-168h} (μg·h /mL)
1	雄	平均	142.52	232.47	20004.21	37015.75	55.64	0.27	68.23	20004.21
		SD	13.72	22.42	1204.34	4291.24	1.20	0.03	2.45	1204.34
	雌	平均	165.54	242.00	19905.85	39404.67	60.12	0.26	68.80	19905.85
		SD	59.39	31.35	3456.01	7165.50	15.35	0.05	2.39	3456.01
29	雄	平均	182.83	397.09	87277.20	96708.20	72.95	0.81	191.57	35996.36
		SD	149.11	104.17	96449.52	110875.33	77.85	1.23	136.07	33176.79
	雌	平均	73.52	286.23	28706.07	29232.59	60.71	0.78	97.28	19423.72
		SD	32.87	112.49	22856.64	22904.69	52.45	0.90	58.51	12852.07

Source: Table 2.6.5.4A-P14-057-YD

AUC_{0-168h}：投与後 0 時間から 168 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積，$AUC_{0-\infty}$：投与後 0 時間から無限大時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積， AUC_{last}：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積（1 日目では AUC_{0-168h}，29 日目では AUC_{0-168h}～$AUC_{0-1008h}$ のいずれかの値を示す），CL：クリアランス，C_{max}：最高血清中薬物濃度，MRT：平均滞留時間，SD：標準偏差，$T_{1/2}$：終末相消失半減期，Vd：分布容積

3.2 カニクイザルに単回静脈内投与したときのトキシコキネティクス試験（P14-057-JD 試験）

合計 8 例のカニクイザルを 4 群に分け（各群雌雄それぞれ 1 例），溶媒対照又はチスレリズマブを 10，30，又は 100 mg/kg の用量で静脈内投与（注入時間：約 20 分）した。

TK 評価のための血清試料を静脈内投与前，投与完了直後，並びに投与後 2，6，8，24，72，168，240，336，504，及び 648 時間に採取した。ADA 分析のための血清試料は，投与開始前並びに開始後 14 及び 28 日目に採取した。

雌雄の動物における TK パラメータ（個別値及び雌雄を合算した平均値）を Table 3-3 に要約して示す。曝露量は 10～100 mg/kg の範囲で概して用量に比例して増加した。ただし， 30～100 mg/kg の間では $AUC_{0\text{-}648h}$ は用量比例性を若干上回って増加した。雌雄の動物の曝露量に明らかな差はみられなかった。

ADA は，いずれの用量群（溶媒対照群を除く）においても 1/2（すなわち 2 例のうち 1 例）の動物で検出された。

Table 3-3 カニクイザルに単回静脈内投与したときの TK パラメータ（個別値及び平均値）

用量 (mg/kg)	性	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}648h}$ (μg·h /mL)	CL (mL/h/kg)	MRT (h)
10	雄	170.67	290.93	52658.71	0.18	196.51
	雌	229.76	269.98	48083.12	0.18	210.24
	平均	200.21	280.45	50370.92	0.18	203.38
30	雄	266.85	960.23	160976.09	0.16	204.13
	雌	193.88	834.53	163032.88	0.16	208.88
	平均	230.37	897.38	162004.49	0.16	206.51
100	雄	271.82	3674.21	825890.67	0.10	234.03
	雌	224.32	2955.57	654400.92	0.13	217.76
	平均	248.07	3314.89	740145.80	0.11	225.89

Source: Table 2.6.5.3B-P14-057-JD

$AUC_{0\text{-}648h}$：投与後 0 時間から 648 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，C_{max}：最高血清中薬物濃度，MRT：平均滞留時間，$T_{1/2}$：終末相消失半減期

3.3 カニクイザルに 13 週間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクス試験（P14-057-CD 試験）

合計 48 例のカニクイザルを 4 群に分け（各群雌雄それぞれ 6 例，うち 2 例ずつには 6 週間の回復期間を設けた），溶媒対照又はチスレリズマブを 3，10，又は 30 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回を 13 週間（計 7 回）反復静脈内投与（注入時間：約 10 分）した。

TK 評価のための血清試料を 1（初回投与日），29（3 回目投与日），及び 71 日目（6 回目投与日）の静脈内投与前，投与完了直後，並びに投与後 2，6，8，24，72，168，240，及び 336 時間に採取した。ADA 分析のための血清試料は，投与開始前並びに開始後 15（2 回目投与前），29（3 回目投与前），85（7 回目投与前），91，105，及び 133 日目に採取した。

TK パラメータを Table 3-4 に要約して示す。初回投与時の曝露量は用量に比例して増加し，明らかな性差はないものと考えられた。用量を 3 から 30 mg/kg に増加させたとき，試験日を通じて

雌雄それぞれにおける $AUC_{0\text{-}336h}$ の増加比は約 10～30 倍の範囲内であった。71 日目における $AUC_{0\text{-}336h}$（評価指標値）は初回投与時の 0.61～1.87 倍の範囲内であり，反復投与後に明らかな累積性あるいは曝露量の変化はみられなかった（29 日目において 3 mg/kg 投与群で AUC 平均値の減少がみられたのを除く）。

ADA は，3，10，及び 30 mg/kg の用量において，投与期間中にそれぞれ 8/12（すなわち 12 例のうち 8 例），7/12，及び 5/12 の動物で検出された。3 mg/kg の用量で反復投与したとき 29 日目の AUC 平均値が初回投与時に比べて約 1/2 に減少したが，その原因は ADA 産生によるものと考えられた。一方，10 及び 30 mg/kg で反復投与したときの AUC 平均値には明らかな減少はみられなかった。このように，ADA の産生により，曝露量に対して低用量では影響がみられたが，より高い用量での影響は比較的小さいと考えられた。

Table 3-4 カニクイザルに 13 週間反復静脈内投与したときの TK パラメータ［6 回目投与時（71 日目）までの評価］

用量 (mg/kg)	試験日	性	統計量	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-336h} (μg·h/mL)
3	1	雄	平均	178.41	86.34	11869.38
			SD	97.80	9.91	1881.50
		雌	平均	183.07	75.47	11924.35
			SD	46.22	4.44	1182.00
	29	雄	平均	65.08	66.73	5400.11
			SD	61.86	39.18	6159.03
		雌	平均	72.21	66.59	6297.68
			SD	85.61	36.33	9046.09
	71	雄	平均	116.81	62.76	7287.91
			SD	100.95	47.04	8694.95
		雌	平均	87.08	61.85	9114.64
			SD	97.52	53.43	12565.02
10	1	雄	平均	252.04	251.59	36425.96
			SD	66.30	19.07	3747.51
		雌	平均	190.11	257.36	37188.03
			SD	49.92	14.64	4451.16
	29	雄	平均	141.34	344.54	28803.27
			SD	181.31	100.85	21191.19
		雌	平均	164.13	332.38	36961.88
			SD	142.80	71.77	23153.79
	71	雄	平均	103.28	403.54	44584.56
			SD	125.85	243.93	53138.74
		雌	平均	145.90	518.54	69396.93
			SD	114.79	201.36	46563.00
30	1	雄	平均	241.81	849.18	125871.33
			SD	54.75	131.52	24410.37
		雌	平均	263.35	846.97	117736.34
			SD	80.57	75.78	15311.26
	29	雄	平均	225.11	1025.81	144696.29
			SD	134.62	123.79	70376.60
		雌	平均	139.25	1059.39	113969.77
			SD	81.37	249.31	61780.56
	71	雄	平均	243.04	1238.80	218887.91
			SD	128.69	470.89	135667.77
		雌	平均	139.85	908.50	138577.50
			SD	114.81	365.03	109970.46

Source: Table 2.6.5.4B-P14-057-CD

AUC_{0-336h}：投与後 0 時間から 336 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血清中薬物濃度，SD：標準偏差，$T_{1/2}$：終末相消失半減期

3.4 カニクイザルに 13 週間反復静脈内投与及び単回皮下投与したときのトキシコキネティクス試験（2270246 試験）

本試験は [redacted]（米国）で実施し，生体試料の分析は [redacted]（米国）で行った。合計 21 例のカニクイザルを静脈内投与の 3 群（各群雌雄それぞれ 3 例）及び皮下投与の 1 群（雄のみ 3 例）に分けた。投与群 1，2，及び 3 に対して，それぞれ溶媒対照又はチスレリズマブを 30 又は 60 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回を 13 週間反復静脈内投与した。投与群 4 では，チスレリズマブを 100 mg/kg の用量で 2 週間の間隔をおいて 2 回皮下投与した。

TK 評価のため，静脈内投与した投与群 1～3 のすべての動物から 1（初回投与日）及び 71 日目（6 回目投与日）の静脈内投与前，投与直後（5 分），並びに投与後 2，6，8，24，48，72，168，240，及び 336 時間に血清試料を採取した。また，チスレリズマブの皮下投与用製剤を投与した投与群 4 の動物から投与前，並びに投与後 0.5，2，6，8，24，48，72，168，240，及び 336 時間に血清試料を採取した。ADA 分析のため，静脈内投与した投与群 1～3 のすべての動物から投与開始前並びに投与期間中の 30 及び 88 日目に血清試料を採取した。皮下投与した投与群 4 では ADA 分析試料の採取は行わなかった。

TK パラメータを Table 3-5 に要約して示す。チスレリズマブを無毒性量（NOAEL）に相当する 30 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回静脈内投与したとき，71 日目（定常状態と推定）における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}336h}$ の値は，これ以前に実施した別の 13 週間反復静脈内投与試験（P14-057-CD 試験）で得られた結果と類似しており，また反復投与後の累積性の結果についても同様であった。2270246 試験では，さらに高い用量（60 mg/kg，2 週間に 1 回静脈内投与）の投与群も設けた。試験全体を通じて，チスレリズマブの曝露量は用量の増加に伴い増加し，概して用量に比例して増加した。これら 2 用量の静脈内投与群を通じて，初回投与日におけるチスレリズマブの曝露量は雌雄間でほぼ同様であった。静脈内投与 71 日目における累積係数が雌（1.00～1.14）に比べて雄（1.69～2.37）のサルで高い傾向にあった。しかし，データ数が少なくかつ ADA 産生による影響の可能性（後述）があるため曝露量データの解釈は慎重に行うべきである。

チスレリズマブに対する ADA の産生頻度は高かった。チスレリズマブを投与前のスクリーニングにおいてすべての動物は ADA 陰性であったが，静脈内投与群（チスレリズマブを 30 及び 60 mg/kg の用量で投与）では 83.3%（12 例のうち 10 例）の動物がチスレリズマブ投与後に ADA 陽性となった。チスレリズマブの静脈内投与群において，すべての雌動物が ADA 陽性であった。ADA 産生によるチスレリズマブ曝露量への影響の可能性は除外できない。

チスレリズマブを 100 mg/kg の用量で皮下投与したとき，T_{max} の平均が 104 時間であったことから，チスレリズマブの吸収は緩徐と考えられた。本 TK 試験における 100 mg/kg 単回皮下投与時の曝露量を 30 及び 60 mg/kg 初回静脈内投与時の曝露量と比較したとき，皮下投与のバイオアベイラビリティはそれぞれ 85.9%及び 88.2%と推定された。試験計画に基づき ADA 試料を採取しなかったため，チスレリズマブを皮下投与後の ADA 産生頻度は評価しなかった。

Table 3-5 カニクイザルに 13 週間反復静脈内投与及び単回皮下投与したときの TK パラメータ

用量 (mg/kg) (群)	投与経路	試験日	性	N	C_{max} (μg/mL) 平均 ± SD	T_{max} (h) 平均 ± SD	AUC_{0-t} (μg·h/mL) 平均 ± SD	AUC_{0-336h} (μg·h/mL) 平均 ± SD	累積係数 AUC_{0-336h}	雄／雌比 AUC_{0-336h}
30 (第 2 群)	静脈内	1	雄	3	695 ± 112	3.33 ± 2.31	105000 ± 17900	105000 ± 17900	NA	NA
			雌	3	696 ± 71.0	2.00 ± 0.00	102000 ± 10600	102000 ± 10600	NA	NA
			合算	6	695 ± 83.6	2.67 ± 1.63	103000 ± 13300	103000 ± 13300	NA	1.03
		71	雄	3	1200 ± 294	1.37 ± 1.09	178000 ± 54600	178000 ± 54600	1.69	NA
			雌	3	818 ± 236	3.38 ± 4.11	113000 ± 80300	116000 ± 75200	1.14	NA
			合算	6	1010 ± 316	2.38 ± 2.90	145000 ± 71000	147000 ± 67900	1.42	1.54
60 (第 3 群)	静脈内	1	雄	3	1360 ± 408	2.71 ± 3.00	205000 ± 36000	205000 ± 36000	NA	NA
			雌	3	1380 ± 192	1.36 ± 1.11	193000 ± 40100	193000 ± 40100	NA	NA
			合算	6	1370 ± 286	2.03 ± 2.15	199000 ± 34700	199000 ± 34700	NA	1.06
		71	雄	3	2480 ± 485	3.37 ± 4.12	484000 ± 97500	484000 ± 97500	2.37	NA
			雌	2 [a]	1320	0.133	194000	194000	1.00	NA
			合算	5	2010 ± 735	2.08 ± 3.41	368000 ± 174000	368000 ± 174000	1.85	2.50
100 (第 4 群)	皮下	1	雄	3	1230 ± 807	104 ± 55.4	301000 ± 154000	301000 ± 154000	NA	NA

Source: Table 2.6.5.4C-2270246, 2270246-Table 4.3

NA：該当なし

[a] 第 3 群（60 mg/kg, IV）の雌 1 例を 31 日目に安楽死させたため n = 2 となった。

4 分布

チスレリズマブはヒト型モノクローナル抗体（IgG4）である。チスレリズマブをサルに単回静脈内投与したときの Vd は 21.7～51.8 mL/kg（平均値：41.3 mL/kg）の範囲であり（3.1 項参照），サルでの血漿容積（44.8 mL/kg）（Davies and Morris 1993）と同程度であることから，チスレリズマブが主に循環血漿コンパートメントに分布することが示された。このことから，多くの IgG モノクローナル抗体（Dirks and Meibohm 2010）と同様に本薬の組織移行性は低いと考えられた。また，カニクイザル及びヒトの組織においてチスレリズマブとの特異的な組織交差反応性は認められなかった（[2.6.6-8.3.1 項]及び[2.6.6-8.3.2 項]）。これらを踏まえ，チスレリズマブの組織分布に関する試験は実施しなかった。

チスレリズマブの胎盤通過性及び乳汁移行の試験は実施しなかった。なお，チスレリズマブは IgG4 モノクローナル抗体であることから，胎盤を通過する可能性があり，また乳汁中へ移行することが考えられる[2.4-5.7 項]。

5 代謝（動物種間の比較）

チスレリズマブはヒト型 IgG モノクローナル抗体であり，生体内で小さなペプチド及びアミノ酸へ分解されると考えられるため［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」］，代謝に関する試験は実施しなかった。

6 排泄

モノクローナル抗体（IgG）は主に代謝により消失することが知られている（Dirks and Meibohm 2010, Ryman and Meibohm 2017）。タンパク質の代謝（すなわち主消失経路）は小さなペプチド及びアミノ酸への分解と考えられるため［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」］，排泄に関する試験は実施しなかった。

7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的相互作用に関する試験は実施しなかった。

8 その他の薬物動態試験

カニクイザルを用いた 2 つの単回投与 PK 試験を実施し，チスレリズマブの臨床開発期間中に異なる製造施設で製造されたバッチ間で PK プロファイルの類似性を評価した。

8.1 カニクイザルにおける BI（ドイツ）及び[redacted]（台湾）で製造された 2 バッチの PK 比較のためのブリッジング試験（P14-057-2YD 試験）

合計 16 例のカニクイザルを 2 群に分け（各群雌雄それぞれ 4 例），Boehringer Ingelheim（BI）（ドイツ）製造バッチ（Lot No. [redacted]）又は[redacted]（[redacted]）（台湾）製造バッチ（Lot No. [redacted]）のチスレリズマブを 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与（注入時間：約 10 分）した。

PK パラメータを Table 8-1 に示す。2 バッチ間における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}672h}$ の差は，それぞれ（いずれのバッチの平均値に対しても）15%及び 20%以内であり，これらは個体間変動を考慮すると意味のある差ではないと考えられた。

試験開始前並びに開始後 15 及び 29 日目において，ADA の産生頻度は BI 製造バッチの投与群ではそれぞれ 0/8，1/8，及び 3/8，[redacted]（台湾）製造バッチの投与群ではそれぞれ 0/8，0/8，及び 5/8 であった。したがって，これらの 2 バッチを投与した動物における ADA の産生状況は類似していると考えられた。

結論として，BI（ドイツ）及び[redacted]（台湾）で製造された 2 バッチ間でチスレリズマブの PK プロファイルに明らかな差はみられなかった。

Table 8-1 2 箇所の施設［BI（ドイツ）及び[redacted]（台湾）］で製造されたバッチのチスレリズマブをカニクイザルに単回投与したときの PK パラメータ

投与群／用量	性	統計量	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}672h}$ [a] (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	Vd (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	MRT (h)
BI（ドイツ）／10 mg/kg	雄	平均	119.90	0.17	274.75	36477.56	42243.97	41.00	0.24	144.04
		SD	51.82	0.00	22.54	8492.36	5002.14	15.95	0.03	30.92
	雌	平均	186.67	0.67	257.55	45930.39	50228.71	53.82	0.20	213.52
		SD	26.85	1.00	27.76	4536.64	5345.91	7.37	0.02	4.70
	合算	平均	153.29	0.42	266.15	41203.98	46236.34	47.41	0.22	178.78
		SD	52.28	0.71	25.15	8078.33	6417.75	13.39	0.03	42.41
[redacted]（台湾）／10 mg/kg	雄	平均	108.74	1.67	246.24	42917.43	45257.82	34.21	0.23	176.81
		SD	76.12	1.00	20.73	7431.76	8556.25	21.03	0.04	32.37
	雌	平均	149.08	0.67	233.18	38284.97	43852.41	47.68	0.23	163.25
		SD	79.59	1.00	18.54	6311.78	7418.71	18.86	0.04	51.79
	合算	平均	128.91	1.17	239.71	40601.20	44555.11	40.95	0.23	170.03
		SD	75.25	1.07	19.50	6846.57	7451.66	19.84	0.04	40.63

Source: 4.2.2.7-1-P14-057-2YD-Table 4-1，Table 4-2

$AUC_{0\text{-}672h}$：投与後 0 時間から 672 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}\infty}$：投与後 0 時間から無限大時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，C_{max}：最高血清中薬物濃度，MRT：平均滞留時間，SD：標準偏差，$T_{1/2}$：終末相消失半減期，T_{max}：最高血清中薬物濃度到達時間， Vd：分布容積

[a] 投与後 336～672 時間の間で LLOQ 未満となった動物では，その時点に応じて $AUC_{0\text{-}240h}$，$AUC_{0\text{-}336h}$ 又は $AUC_{0\text{-}504h}$ を示す。

8.2 カニクイザルにおける BI（ドイツ），BI（中国），及び[redacted]（台湾）で製造された 3 バッチの PK 比較のためのブリッジング試験（P14-057-3YD 試験）

合計 24 例のカニクイザルを 3 群に分け（各群雌雄それぞれ 4 例），BI（ドイツ）製造バッチ（Lot No.[redacted]），BI（中国）製造バッチ（Lot No.[redacted]），又は[redacted]（台湾）製造バッチ（Lot No.[redacted]）のチスレリズマブを 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与（注入時間：約 10 分）した。

PK パラメータを Table 8-2 に示す。3 バッチ間における PK パラメータに統計的な有意差は認められなかった。BI（ドイツ）及び[redacted]（台湾）製造バッチの投与群においていくつかのパラメータに雌雄間で統計的に有意な差がみられたが，これは ADA がこれらの投与群の雌雄のサルにおいて異なる頻度で検出されたことに関連すると考えられた。

試験開始前並びに開始後 15 及び 29 日目において，ADA の検出頻度は BI（ドイツ）製造バッチの投与群ではそれぞれ 0/8，2/8，及び 2/8，BI（中国）製造バッチの投与群ではそれぞれ 0/8，3/8，及び 4/8，[redacted]（台湾）製造バッチの投与群ではそれぞれ 0/8，1/8，及び 3/8 であった。したがって，これらの 3 バッチを投与した動物間で ADA の産生頻度は類似していると考えられた。

結論として，BI（ドイツ），BI（中国），及び[redacted]（台湾）で製造された 3 バッチ間でチスレリズマブの PK プロファイルに明らかな差はみられなかった。

Table 8-2 3 箇所の施設［BI（ドイツ），BI（中国），及び[redacted]（台湾）］で製造されたバッチのチスレリズマブをカニクイザルに単回投与したときの PK パラメータ

投与群／用量	性	統計量	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}672h}$ [a] (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	Vd (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	MRT (h)
BI（ドイツ）／10 mg/kg	雄	平均	178.84	0.67	252.85	42059.05	45586.95	56.83	0.22	213.88
		SD	33.25	1.00	49.30	4159.33	4868.53	9.80	0.02	17.34
	雌	平均	125.24	1.17	230.83	33150.22	34724.80	51.41	0.30	170.34
		SD	37.51	1.15	19.65	6761.66	6881.46	6.35	0.05	42.69
	合算	平均	152.04	0.92	241.84	37604.63	40155.87	54.12	0.26	192.11
		SD	43.56	1.04	36.69	7048.76	8010.21	8.18	0.05	38.10
BI（中国）／10 mg/kg	雄	平均	222.21	1.17	267.60	42126.99	47591.12	71.98	0.22	205.30
		SD	50.47	1.15	134.69	12975.71	14437.17	25.45	0.07	25.64
	雌	平均	222.73	1.17	181.24	25073.52	33919.98	86.76	0.33	159.03
		SD	178.09	1.15	42.92	6830.27	14648.48	33.30	0.10	70.88
	合算	平均	222.47	1.17	224.42	33600.25	40755.55	79.37	0.28	182.16
		SD	121.18	1.07	103.42	13237.97	15319.60	28.55	0.10	55.20
[redacted]（台湾）／10 mg/kg	雄	平均	104.92	1.67	205.00	28133.42	29507.03	50.89	0.34	145.93
		SD	37.41	1.00	8.49	3403.73	3039.94	16.90	0.03	31.86
	雌	平均	184.40	1.17	210.72	38125.17	41329.02	64.78	0.25	209.37
		SD	32.58	1.15	17.72	5064.02	6913.18	10.29	0.04	12.11
	合算	平均	144.66	1.42	207.86	33129.30	35418.03	57.84	0.29	177.65
		SD	53.48	1.04	13.22	6669.32	8023.35	14.93	0.06	40.59

Source: 4.2.2.7-2-P14-057-3YD-Table 7.4-1~Table 7.4-3

$AUC_{0\text{-}672h}$：投与後 0 時間から 672 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}\infty}$：投与後 0 時間から無限大時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，C_{max}：最高血清中薬物濃度，MRT：平均滞留時間，SD：標準偏差，$T_{1/2}$：終末相消失半減期，T_{max}：最高血清中薬物濃度到達時間， Vd：分布容積

[a] 投与後 504 時間又は 672 時間に LLOQ 未満となった動物では，その時点に応じて $AUC_{0\text{-}336h}$ 又は $AUC_{0\text{-}504h}$ を示す。

9 考察及び結論

チスレリズマブの臨床開発計画を裏付けるために，一連の PK 及び毒性試験（TK 評価を含む）を実施した。これらの試験はカニクイザルを用いた単回及び反復静脈内投与 PK 試験，1 つの単回及び 2 つの 13 週間反復静脈内投与毒性（TK）試験であった。最初の 13 週間反復投与毒性試験に関して GLP 適合性に問題が生じたため，2 回目の 13 週間反復投与毒性試験は，OECD の GLP 基準に準拠した受託機関である[redacted]（米国）で実施した。さらに，カニクイザルを用いた 2 つの単回静脈内投与 PK 試験を実施し，チスレリズマブの臨床開発期間中に異なる製造施設で製造されたバッチ間で PK プロファイルの類似性を評価した。

カニクイザルにチスレリズマブを3，10，又は30 mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの$T_{1/2}$（平均値）は約 4～8 日，Vd は約 22～52 mL/kg，CL は 0.18～0.31 mL/h/kg であった。これらの値は，サルにヒト IgG 抗体を投与したときの値と類似していると考えられる（Dong et al. 2011）。

[redacted]（米国）で実施した 2 回目の 13 週間反復投与毒性試験（2270246 試験）で得られた TK パラメータは，最初の 13 週間反復投与試験（P14-057-CD 試験）の結果に概ね類似していた。すなわち，NOAEL に相当する 30 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回静脈内投与したとき，71 日目（定常状態と推定）における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}336h}$ の値はこれらの 2 つの 13 週間反復静脈内投与試験間で同様であった。

異なる施設 BI（ドイツ），BI（中国），及び[redacted]（台湾）で製造されたバッチ間で，サルにおけるチスレリズマブの PK プロファイルに明らかな差はみられなかった。

カニクイザルにチスレリズマブ 3～100 mg/kg の用量で単回（又は初回）静脈内投与したとき，曝露量（C_{max} 及び AUC）は概して用量に比例して増加し，明らかな性差はみられなかった。また，3～60 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回を反復静脈内投与したとき，一部の試験（227046 試験の雄）で累積性の可能性（反復投与による曝露量の増加）が示されたが，試験によって反復投与の影響の程度は変動した。また，試験により反復投与後の曝露量に雌雄間で差がみられたが，反復投与後の曝露量における性差の程度や傾向に一貫性は認められなかった。すべての試験の各用量を通じ，多くのサルで ADA が検出され，ADA 産生による曝露量への影響が除外できないため，反復投与後の曝露量の性差に関するデータの解釈は慎重に行うべきである。

10 参考文献

[Davies B and Morris T (1993)] Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res; 10(7):1093-5.

[Dirks NL and Meibohm B (2010)] Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet; 49(10):633-59.

[Dong JQ, Salinger DH, Endres CJ et al. (2011)] Quantitative prediction of human pharmacokinetics for monoclonal antibodies: retrospective analysis of monkey as a single species for first-in-human prediction. Clin Pharmacokinet; 50(2):131-42.

[Ryman JT and Meibohm B (2017)] Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol; 6(9):576-88.

テビムブラ点滴静注 100 mg

2.6.5　薬物動態試験概要表
（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

BeiGene Japan 合同会社
Confidential
BeiGene Japan 合同会社の許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

目　次

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧 3
2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法 4
2.6.5.2A 紫外吸光光度法による投与製剤の媒体中チスレリズマブの定量法 5
2.6.5.2B カニクイザル血清中チスレリズマブを定量するための ELISA 分析法 6
2.6.5.2C カニクイザル血清中チスレリズマブを定量するための ELISA 分析法 9
2.6.5.2D カニクイザル血清中の抗チスレリズマブ抗体を測定するための ELISA 分析法 11
2.6.5.2E カニクイザル血清中の抗チスレリズマブ抗体を測定するための電気化学発光免疫測定法 12
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 13
2.6.5.3A カニクイザルに単回静脈内投与したときの薬物動態試験 13
2.6.5.3B カニクイザルに単回静脈内投与したときのトキシコキネティクス試験 14
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 15
2.6.5.4A カニクイザルに 4 週間反復静脈内投与したときの薬物動態試験 15
2.6.5.4B カニクイザルに 13 週間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクス試験 17
2.6.5.4C カニクイザルに 13 週間反復静脈内及び単回皮下投与したときのトキシコキネティクス試験 19
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 21
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 21
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物における試験 21
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 21
2.6.5.9 薬物動態試験：*in vivo* における代謝 21
2.6.5.10 薬物動態試験：*in vitro* における代謝 21
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 22
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 22
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 22
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 22
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 22
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 23
2.6.5.16A BI（ドイツ）及び[redacted]（台湾）で製造された 2 バッチの PK 比較 23
2.6.5.16B BI（ドイツ），BI（中国），及び[redacted]（台湾）で製造された 3 バッチの PK 比較 25

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧

Test Article: Tislelizumab

Type of Study	Test System	Manufacturer of Tislelizumab (BGB-A317)	Lot No.	Method of Administration	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Absorption (Single dose)	Cynomolgus monkeys	BI (Germany)	[redacted]	Peripheral vein, infusion	No	[redacted]	[P14-057-YD]	4.2.2.2-1
Absorption (Single dose)	Cynomolgus monkeys	BI (Germany)	[redacted]	Peripheral vein, infusion	Yes [a]	[redacted]	[P14-057-JD]	4.2.3.1-2
Absorption (Repeat dose)	Cynomolgus monkeys	BI (Germany)	[redacted]	Peripheral vein, infusion	No	[redacted]	[P14-057-YD]	4.2.2.2-1
Absorption (Repeat dose)	Cynomolgus monkeys	BI (Germany)	[redacted]	Peripheral vein, infusion	Yes [b]	[redacted]	[P14-057-CD]	4.2.3.2-1
Absorption (IV: Repeat dose, SQ: single dose)	Cynomolgus monkeys	BI (China) for IV BeiGene (China) for SQ	[redacted] for IV and batch [redacted] for SQ	Peripheral vein, injection for IV Subcutaneous injection for SQ	Yes	[redacted]	[2270246]	4.2.3.2-2
Other-Bridging PK	Cynomolgus monkeys	BI (Germany) [redacted] (Taiwan)	[redacted]	Peripheral vein, infusion	No	[redacted]	[P14-057-2YD]	4.2.2.7-1
Other-Bridging PK	Cynomolgus monkeys	BI (Germany) [redacted] (Taiwan) BI (China)	[redacted]	Peripheral vein, infusion	No	[redacted]	[P14-057-3YD]	4.2.2.7-2

BI: Boehringer Ingelheim; GLP: good laboratory practice; [redacted]: [redacted], Taiwan; PK: pharmacokinetics; SQ: subcutaneous.

Since the product is a protein, no distribution, metabolism, or excretion studies were conducted or required. All studies conducted are listed in the above table.

[a] NMPA (formerly CFDA) and US FDA GLP compliance were claimed; however, based on EMA GLP inspection of certain studies, GLP compliance of this study cannot be assured. Refer to footnote b for transparency.

[b] The study initially claimed GLP compliance; however, a GLP inspection requested by EMA (report issued in 20 January 2023) identified a list of critical observations and concluded that this study was not conducted in compliance with GLP principles.

2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法

Test Article: Tislelizumab

Type of Study	Matrix	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Method validation for quantitation of tislelizumab in vehicle by UV	Buffer [a] + 0.9% Sodium Chloride Injection	Yes [b]	[redacted]	[O14-057-MT]	4.2.2.1-1
Validation of an ELISA method for quantitation of tislelizumab in cynomolgus monkey serum samples	Cynomolgus Monkey Serum	Yes [b]	[redacted]	[P14-057-MT]	4.2.2.1-2
Validation of an ELISA method for quantitation of tislelizumab in cynomolgus monkey serum samples	Cynomolgus Monkey Serum	Yes	[redacted]	[DMPK R2201247-pk]	4.2.2.1-4
Validation of an ELISA method for analysis of anti-tislelizumab antibody (ADA) in cynomolgus monkey serum samples	Cynomolgus Monkey Serum	Yes [b]	[redacted]	[P14-057-2MT]	4.2.2.1-3
Validation of an electrochemiluminescence assay method for analysis of ADA in cynomolgus monkey serum samples	Cynomolgus Monkey Serum	Yes	[redacted]	[DMPK R2201247-ig]	4.2.2.1-5

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; GLP: good laboratory practice; UV: ultraviolet.

[a] Buffer composition: 25 mM citrate, 15 mM histidine, 190 mM trehalose, 0.02% polysorbate 20, pH 6.5.

[b] NMPA (formerly CFDA) and US FDA GLP compliance were claimed; however, based on EMA GLP inspection of certain studies, GLP compliance of these studies cannot be assured. Refer to footnote b in Section 2.6.5.1 for transparency

2.6.5.2A 紫外吸光光度法による投与製剤の媒体中チスレリズマブの定量法

Analyte: Tislelizumab Vehicle: Buffer [a] + 0.9% Sodium Chloride Injection Study Number: O14-057-MT
Location in CTD: 4.2.2.1-1

Parameters	Acceptance Criteria	Results
System Suitability	The CV (%) of OD should not exceed 2%.	The CV (%) of OD was from 0.7% to 1.6%.
Calibration Curve	The accuracy (%) of each point in calibration curve should be within 85% to 115% for lowest point, and within 90% to 110% for all other points.	The accuracy for the lowest point (0.3125 mg/mL) was from 88.04% to 91.87%, and was from 95.62% to 103.1% for all other points, which included 0.625,1.25, 2.5, and 5 mg/mL.
	Correlation coefficient (R^2) should be greater than 0.99.	The correlation coefficients (R^2) were all larger than 0.99.
LLOQ	The CV (%) for the inter-run precision of LLOQ should not exceed 15% and the mean accuracy of LLOQ should be within 85% and 115% for each batch.	The inter-run precision CV (%) for LLOQ was 4.19%, and mean accuracy was from 87.49% to 94.14%.
Precision and Accuracy	Accuracy: The mean of measured concentration vs. theoretical concentration should be within 90% to 110%.	The mean accuracy was from 95.39% to 100.38%.
	Intra-run precision: The CV (%) of 5 replicates QC samples in 3 concentration levels (QCL, QCM and QCH) in one analytical batch should not exceed 10%.	The intra-run precision CV (%) was from 1.26% to 5.90%.
	Inter-run precision: The CV (%) of QC samples in each concentration level of 3 different batches, 5 replicates QC samples (3 concentration levels) in each batch, should not exceed 10%.	The inter-run precision CV (%) was from 2.76% to 4.16%.
Stability [b]	The back-calculated concentration of stability samples (of tislelizumab) should be within 90% to 110% of nominal concentration.	The back-calculated concentration of stability samples of tislelizumab (0.6 to 10 mg/mL) was from 95.33% to 107.70%.

Conclusion: This UV method was sensitive, demonstrated acceptable precision and accuracy, and could be used in the analysis of tislelizumab in vehicle.

CV: coefficient of variation; LLOQ: lower limit of quantification; OD: optical density; QC: quality control; QCH: high quality control; QCL: low quality control; QCM: middle quality control; UV: ultraviolet.

[a] Buffer composition: 25 mM citrate, 15 mM histidine, 190 mM trehalose, 0.02% polysorbate 20, pH 6.5.

[b] Stability was measured after stored at room temperature (10-30ºC) for 8 and 24 hours, 3 times for each sample.

2.6.5.2B　カニクイザル血清中チスレリズマブを定量するための ELISA 分析法

Analyte: Tislelizumab　Matrix: Monkey Serum　Study Number: P14-057-MT
Location in CTD: 4.2.2.1-2

Parameters	Acceptance Criteria	Results
Selectivity	The back-calculated concentration of blank samples (monkey serum diluted 1/300 or sample diluent only) should be below the LLOQ.	The back-calculated concentrations of tislelizumab in blank cynomolgus monkey serum (1/300) and sample diluent were below the LLOQ.
	At least 67% (2 out of 3) back-calculated concentration of tislelizumab samples (at LLOQ concentration level) should be within 75% to 125% of the respective nominal value.	The accuracy was from 105.53% to 121.18% of the respective nominal value.
	The precision around the mean value should not exceed 25% of the CV%.	The precision CV% was from 1.04% to 5.81%.
	The accuracy (average of back-calculated values/nominal value × 100%) should be within 75% to 125%.	The accuracy was from 112.22% to 112.72% of the nominal value.
Specificity	The back-calculated concentration of blank samples with another monoclonal antibody, Xolair (200 and 2000 ng/mL) should be below the LLOQ.	The back-calculated concentrations of tislelizumab in blank samples were below the LLOQ.
	At least 67% (2 out of 3) back-calculated concentration of tislelizumab (5 ng/mL, prepared by 1/300 monkey serum or sample diluent) samples with Xolair (200 and 2000 ng/mL) should be within 80% to 120% of the nominal value.	The accuracy of tislelizumab (5 ng/mL, prepared by 1/300 cynomolgus monkey serum and sample diluent) samples with Xolair (200 ng/mL) was from 94.61% to 109.26%.
		The accuracy of tislelizumab (5 ng/mL, prepared by 1/300 cynomolgus monkey serum and sample diluent) samples with Xolair (2000 ng/mL) was from 96.72% to 109.39%.
	The precision around the mean value should not exceed 20% of the CV%.	The precision CV (%) of tislelizumab (5 ng/mL, prepared by 1/300 cynomolgus monkey serum and sample diluent) samples with Xolair (200 ng/mL) was 6.32% and 5.57%, respectively.
		The precision CV (%) of tislelizumab (5 ng/mL, prepared by 1/300 cynomolgus monkey serum and sample diluent) samples with Xolair (2000 ng/mL) was 6.51% and 2.82%, respectively.
	The accuracy (average of back-calculated values/nominal value × 100%) should be within 80% to 120%.	The accuracy of tislelizumab (5 ng/mL, prepared by 1/300 cynomolgus monkey serum and sample diluent) samples with Xolair (200 ng/mL) was 100.07% and 102.67%, respectively.

Parameters	Acceptance Criteria	Results
		The accuracy of tislelizumab (5 ng/mL, prepared by 1/300 cynomolgus monkey serum and sample diluent) samples with Xolair (2000 ng/mL) was 101.67% and 106.00%, respectively.
LLOQ and ULOQ	Intra-run precision: The CV (%) of 6 replicates LLOQ/ULOQ samples in one analytical batch should not exceed 25%.	The CV (%) of LLOQ and ULOQ was from 1.61% to 5.49% and 3.62% to 4.69%, respectively.
	Inter-run precision: The CV (%) of LLOQ/ULOQ samples in 3 different batches should not exceed 25%.	The CV (%) of LLOQ and ULOQ was 5.60% and 11.60%, respectively.
	The accuracy (average of back-calculated values of LLOQ/ULOQ samples in each batch/nominal value × 100%) should be within 75% to 125%.	The intra- and inter-run accuracy was from 79.02% to 103.12%.
Calibration Curve	The back-calculated values should be within 80% to 120% of their respective nominal value except for LLOQ and ULOQ, which should be within 75% to 125% of their respective nominal value. Correlation coefficient (R^2) must be greater than 0.95.	The coefficient correlations (R^2) were all greater than 0.998. The accuracy was from 83.70% to 113.69%.
Precision and Accuracy	Intra-run precision: The CV (%) of 6-replicate QC samples in each of 3 concentrations in one analytical batch should not exceed 20%.	The CV (%) was from 2.18% to 10.02%.
	Inter-run precision: The CV (%) of QC samples in each concentration of 3 different batches, 6-replicates QC samples (3 level concentrations) in each batch, should not exceed 20%.	The CV (%) was from 10.16% to 12.61%.
	Accuracy: The accuracy (average of back-calculated values of each concentration level QC samples in each batch/nominal value × 100%) should be within 80% to 120%.	The accuracy was from 81.01% to 106.86%.
Dilution Integrity	The precision should not exceed 20% of the CV%. The accuracy (average of back-calculated values/nominal value × 100%) should be within 80% to 120%.	The CV (%) was from 2.06% to 3.81%. The accuracy was from 100.60% to 108.06%.
Stability [a]	The recovery should be within 80% to120%.	The recoveries of tislelizumab stability samples were from 84.73% to 106.32%.
Dilution Parallel Test	The precision around the average of back-calculated values of each dilution factor should not exceed 20% of the CV%.	The CV (%) of the mean back-calculated values of 3 concentration levels were 6.65%.
Conclusion: This method was validated and demonstrated to be specific and sensitive with acceptable precision and accuracy and therefore could be used in the quantitative analysis of tislelizumab in Cynomolgus monkey serum, with a dilution factor of 300 or above in the matrix samples. The stability for tislelizumab in monkey serum was also established for 4 hours at 10-30ºC, for 10 weeks at < −70ºC, and after 3 freeze-thaw cycles. Sample diluent and the monoclonal antibody (Xolair) had no interference in the quantification of tislelizumab.		

CV: coefficient of variation; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ: lower limit of quantification; QC: quality control; ULOQ: upper limit of quantification.

[a] Stability was measured at room temperature for 4 hours, below −70ºC for 7, 14 and 28 days, and for 10 weeks, and for 3 freeze-thaw cycles.

2.6.5.2C　カニクイザル血清中チスレリズマブを定量するための ELISA 分析法

Analyte: Tislelizumab　Matrix: Monkey Serum　Study Number: DMPK R2201247-pk
Location in CTD: 4.2.2.1-4

Characteristics	Acceptance Criteria	Results
Calibration Curves	At least 75% of the non-zero, non-anchor standards, must have a mean replicate back-calculated concentration equal to or within ± 20% (± 25% at the LLOQ and ULOQ) of the nominal concentration with CV less than or equal to 20% (≤ 25% at the LLOQ and ULOQ). There are no acceptance criteria for anchor points. Calibration standards and anchor points that do not meet acceptance criteria, or because of a known technical error, may be masked/deactivated iteratively. The calibration curve without this calibration standard or anchor point will be re-evaluated and a new regression analysis performed. No two consecutive non-zero, non-anchor standards may be masked and a minimum of six non-zero, non-anchor standards must remain in the curve. If either LLOQ or ULOQ calibrators are masked, the assay limit is shifted to the next highest or the next lowest valid calibrator, respectively.	All calibration standards (non-anchoring points) met the acceptance criteria Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ was −2% to 5% Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ was ≤ 8 %
Accuracy and Precision	The overall intra-run and inter-run accuracy for each QC level must be equal to or within ± 20% (± 25% at the LLOQ and ULOQ) of the nominal concentration. Intra-run and inter-run precision (%CV) for each QC level must be less than or equal to 20% (≤ 25% at the LLOQ and ULOQ). Total error should not exceed 30% (≤ 40% at the LLOQ and ULOQ).	The intra-run accuracy (bias) and precision were calculated for each QC level analyzed for each validation run. The inter-run accuracy (bias), precision, and total error were calculated for each QC level from all validation runs. All QC levels met the acceptance criteria. The QCH intra-run %bias in Run 13 did not meet acceptance criteria, however 6 of the 7 runs had passing intra-run %bias for the QCH. Inter-Run accuracy (%bias) in 5 QCs was −9% to −2% Inter-Run %CV was ≤ 18% Intra-Run accuracy (%bias) was −9% to −2% Intra-Run %CV was ≤ 11%
Dilution Linearity and Hook Effect	Each sample with a nominal concentration targeted above the ULOQ must have a mean replicate response that is above the upper limit of quantification. Each dilution targeted within the quantifiable range, must have an overall mean dilution-corrected back-calculated concentration equal to or within ± 20% of the target nominal concentration and must have an overall mean CV less than or equal to 20%.	No apparent dilution effect was observed up to at least a 1:1250 dilution in serum dilution buffer (dilution factor 200 serum in blocking buffer). Dilution linearity sets 1-5 (Run 15) did not meet acceptance criteria. The samples were repeated in two additional runs to confirm that run 15 was a technical error. Sets 1-5 were excluded from the dilution linearity assessment.

Characteristics	Acceptance Criteria	Results
		No hook effect was observed.
Selectivity and Matrix Effect	In normal serum, a minimum of 80% of individual serum samples at each spike level, must have a mean replicate back-calculated concentration equal to or within ± 20% (± 25% at the LLOQ) of the spiked nominal concentration with CV less than or equal to 20% (≤ 25% at the LLOQ). A minimum of 80% of blank (unspiked) matrices must be below the LLOQ.	No matrix effect observed (100 % selectivity, 10 individual batches of serum tested). 100% of neat sera were below the LLOQ. 100% selectivity at QCH (10/10 sera). 100% selectivity at LLOQ (10/10 sera).
	In hemolyzed serum, a minimum of 80% of individual serum samples at each spike level for each condition, must have a mean replicate back-calculated concentration equal to or within ± 20% (± 25% at the LLOQ) of the spiked nominal concentration with CV less than or equal to 20% (≤ 25% at the LLOQ). A minimum of 80% of blank (unspiked) matrices must be below the LLOQ.	No hemolytic matrix effect observed (100 % selectivity, 5 individual batches of serum tested). 100% of neat sera were below the LLOQ. 100% selectivity at QCH (5/5 sera). 100% selectivity at LLOQ (5/5 sera).
Interference & Specificity	Target interference was not evaluated.	NA
Stability	Two out of three mean back-calculated concentrations at each QC level should be within ± 20% of the nominal concentration.	Short-term stability: Spiked tislelizumab in cynomolgus serum was stable at room temperature for up to 24 hours and 57 minutes and in refrigerator (2°C to 8°C) for up to 46 hours. Long-term stability: Spiked tislelizumab in cynomolgus serum is still ongoing and results will be amended once 1 year stability or the longest accepted stability measurement is completed. Effect of freeze-thaw cycles: Spiked tislelizumab in cynomolgus serum was stable after 5 freeze-thaw cycles in the deep freezer (−90°C to −65°C).
Conclusion: The method was suitable for routine analysis of tislelizumab in cynomolgus monkey serum with an anticipated LLOQ of 400 ng/mL and a working range of 400 ng/mL to 40000 ng/mL. The method was selective for tislelizumab within the indicated acceptance criteria [bias: ± 20 % (± 25 % at LLOQ and ULOQ), Precision: CV ≤ 20 % in cynomolgus monkey serum]. There was no hemolytic matrix interference. Tislelizumab was stable in cynomolgus monkey serum for up to 46 hours at refrigerator (2°C to 8°C) and 24 hours and 57 minutes at room temperature. Long term stability is ongoing. Tislelizumab was stable in cynomolgus monkey serum for up to 5 freeze/thaw cycles. Samples may be diluted up to 1250-fold in serum dilution buffer.		

LLOQ: Lower Limit of quantification; ULOQ: upper limit of quantification; QC(s): Quality Control sample(s)

Room temperature range: 15°C to 30°C

2.6.5.2D　カニクイザル血清中の抗チスレリズマブ抗体を測定するための ELISA 分析法

Test Article: Tislelizumab	Matrix: Monkey Serum	Study Number: P14-057-2MT Location in CTD: 4.2.2.1-3

Parameters	Results
Screening Cut Point	It was proper to use floating cut point, and the normalization factor was 1.536.
Standard Specificity Confirmation Cut Point	The standard specificity confirmation cut point was 25.94%.
Sensitivity	0.088 μg/mL
Drug Tolerance	The drug tolerance limit for ADAs detection was 1 μg/mL with 0.4 μg/mL of positive antibody in monkey serum.
Intra- and Inter-Assay Precision	The intra-assay and inter-assay precision of ADAs detection were from 0.56% to 9.09% and from 6.00% to 9.16%, respectively.
System Suitability Controls	The OD values of negative control samples for ADAs detection should not exceed 0.040. The OD values should be within 0.082 to 0.131 for QCL samples and within 1.175 to 2.122 for QCH samples.
Conclusion: This ELISA method was valid for ADA detection in cynomolgus monkey serum.	

ADA: anti-tislelizumab antibody; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; OD: optical density; QCH: high quality control; QCL: low quality control.

2.6.5.2E　カニクイザル血清中の抗チスレリズマブ抗体を測定するための電気化学発光免疫測定法

Analyte: Tislelizumab　Matrix: Monkey Serum　Study Number: DMPK R2201247-ig
Location in CTD: 4.2.2.1-5

Parameters	Results
Cut Point Factor	Normalized cut point factor: 1.11
Sensitivity	7.0 ng/mL of PC in 100% cynomolgus monkey serum pool in the screening assay
Selectivity	10 of 10 (100%) non-spiked serum samples generated a signal below the SCP (1.11) 10 of 10 (100%) serum samples spiked at Low PC1 (20.0 ng/mL) levels generated a signal above the SCP (1.11) 10 of 10 (100%) serum samples spiked at High PC levels generated a signal above the SCP (1.11)
Matrix Interference (Selectivity in Hemolyzed Cynomolgus Monkey Serum)	5 of 5 (100%) non-spiked serum samples generated a signal below the normalized SCP (1.11) 5 of 5 (100%) serum samples spiked at High PC levels generated a signal above the SCP (1.11) 5 of 5 (100%) serum samples spiked at Low PC1 (20.0 ng/mL) levels generated a signal above the SCP (1.11)
Precision	Inter-assay precision of the screening positive control samples ranged from 11% to 23% for normalized values. Intra-assay precision of the screening positive control samples ranged from 2% to 10% for normalized values.
Drug Tolerance	The drug tolerance of a Mid PC (500 ng/mL) sample was > 160 µg/mL. The drug tolerance of a Low PC (100 ng/mL) sample was > 160 µg/mL. The drug tolerance of a Low PC1 (20 ng/mL) sample was > 160 µg/mL.
Hook (Prozone) Effect	All samples had mean normalized signals above the SCP. This demonstrates that high levels of PC antibody reach a plateau and thus, no hook effect is observed.
PC stability in Spiked Matrix	Room temperature stability was 28 hours and 47 minutes. 2°C to 8°C stability was 49 hours and 50 minutes. Freeze thaw stability was 9 cycles in the freezer (−35°C to −15°C).
Conclusion: The method was suitable for the detection of anti-tislelizumab antibodies in cynomolgus monkey serum samples containing residual tislelizumab concentrations of up to 160 µg/mL.	

PC: positive control; SCP: screening cut point

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3A カニクイザルに単回静脈内投与したときの薬物動態試験

Test Article:	Tislelizumab (BI-Biberach, Germany, Lot No. [redacted])				Study Number: P14-057-YD, Location in CTD: 4.2.2.2-1	
Species:	Cynomolgus monkeys					
Gender (M/F) / Number of Animals:	3/gender/group, n = 18					
Food Fast:	No					
Vehicle / Formulation:	Buffer [a] + 0.9% sodium chloride injection					
Method of Administration:	Peripheral vein infusion					
Dose (mg/kg):	3, 10, 30					
Sample:	Serum samples for PK analysis were obtained prior to and after the single dose.					
	Serum samples for ADA analysis were obtained prior to the dose, and on Days 15, 29 and 43.					
Analyte:	Tislelizumab, ADA					
Assay:	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)					
PK Parameters (Mean ± SD) by Dose Group (Gender):	3 mg/kg (Male)	3 mg/kg (Female)	10 mg/kg (Male)	10 mg/kg (Female)	30 mg/kg (Male)	30 mg/kg (Female)
$T_{1/2}$ (h)	138.28 ± 19.48	179.08 ± 44.35	145.61 ± 41.90	129.63 ± 48.79	87.70 ± 103.55	182.60 ± 110.91
C_{max} (µg/mL)	93.87 ± 11.16	90.47 ± 20.12	311.55 ± 28.03	281.79 ± 55.98	999.42 ± 128.09	911.49 ± 139.88
$AUC_{0\text{-}1008h}$ (µg·h/mL)	13935.24 ± 3594.80	12321.93 ± 4662.86	45578.99 ± 2528.57	34811.29 ± 17213.31	149782.27 ± 36231.50	163754.65 ± 54056.43
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·h/mL)	15918.63 ± 2769.68	14972.30 ± 2969.88	48886.79 ± 1433.60	37862.14 ± 17182.68	167629.49 ± 29230.38	172459.28 ± 63484.40
Vd (mL/kg)	37.80 ± 2.68	51.82 ± 7.46	42.84 ± 11.54	50.86 ± 4.95	21.71 ± 25.10	42.78 ± 12.47
CL (mL/h/kg)	0.19 ± 0.03	0.21 ± 0.04	0.20 ± 0.01	0.31 ± 0.17	0.18 ± 0.03	0.19 ± 0.08
MRT (h)	150.74 ± 45.50	164.98 ± 106.54	169.36 ± 50.81	147.41 ± 72.94	133.81 ± 26.40	220.09 ± 100.66
Additional Information:	ADAs were noted in 5/6, 4/6, and 4/6 of animals at 3, 10 and 30 mg/kg, respectively.					

ADA: anti-tislelizumab antibody; $AUC_{0\text{-}1008h}$: area under the drug serum concentration-time curve from time 0 to 1008 hours; $AUC_{0\text{-}\infty}$: area under the drug serum concentration-time curve from time 0 to infinity; BI: Boehringer Ingelheim; CL: clearance; C_{max}: maximum drug serum concentration; F: female; M: male; MRT: mean residence time; PK: pharmacokinetic; SD: standard deviation; $T_{1/2}$: terminal half-life; Vd: volume of distribution.

[a] Buffer composition: 25 mM citrate, 15 mM histidine, 190 mM trehalose, 0.02% polysorbate 20, pH 6.5.

2.6.5.3B　カニクイザルに単回静脈内投与したときのトキシコキネティクス試験

Test Article:	Tislelizumab (BI-Biberach, Germany, Lot No. [redacted]) Study Number: P14-057-JD, Location in CTD: 4.2.3.1-2								
Species:	Cynomolgus monkeys								
Gender (M/F) / Number of Animals:	1/gender/group, n = 8								
Food Fast:	No								
Vehicle / Formulation:	Buffer [a] + 0.9% sodium chloride injection								
Method of Administration:	Peripheral vein infusion								
Dose (mg/kg):	Placebo, 10, 30, 100								
Sample:	Serum samples for PK analysis were obtained prior to and after the single dose.								
	Serum samples for ADA analysis were obtained prior to the dose, and on Days 14 and 28.								
Analyte:	Tislelizumab, ADA								
Assay:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)								
TK Parameters (Individual Value and Mean) by Dose Group (Gender):	10 mg/kg			30 mg/kg			100 mg/kg		
	(Male)	(Female)	Mean	(Male)	(Female)	Mean	(Male)	(Female)	Mean
$T_{1/2}$ (h)	170.67	229.76	200.21	266.85	193.88	230.37	271.82	224.32	248.07
C_{max} (µg/mL)	290.93	269.98	280.45	960.23	834.53	897.38	3674.21	2955.57	3314.89
$AUC_{0\text{-}648h}$ (µg·h/mL)	52658.71	48083.12	50370.92	160976.09	163032.88	162004.49	825890.67	654400.92	740145.80
CL (mL/h/kg)	0.18	0.18	0.18	0.16	0.16	0.16	0.10	0.13	0.11
MRT (h)	196.51	210.24	203.38	204.13	208.88	206.51	234.03	217.76	225.89
Additional Information:	ADAs were detected in one male animal each at 10 and 30 mg/kg on Days 14 and 28, and in one female at 100 mg/kg on Day 28.								

ADA: anti-tislelizumab antibody; $AUC_{0\text{-}648h}$: area under the drug serum concentration-time curve from time 0 to 648 hours; BI: Boehringer Ingelheim; CL: clearance; C_{max}: maximum drug serum concentration; MRT: mean residence time; $T_{1/2}$: terminal half-life; TK: toxicokinetic.

[a] Buffer composition: 25 mM citrate, 15 mM histidine, 190 mM trehalose, 0.02% polysorbate 20, pH 6.5.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4A カニクイザルに 4 週間反復静脈内投与したときの薬物動態試験

Test Article:	Tislelizumab (BI-Biberach, Germany, Lot No. [redacted]) Study Number: P14-057-YD, Location in CTD: 4.2.2.2-1
Species:	Cynomolgus monkeys
Gender (M/F) / Number of Animals:	3/gender/group, n = 6
Food Fast:	No
Vehicle / Formulation:	Buffer [a] + 0.9% sodium chloride injection
Method of Administration:	Peripheral vein infusion
Dose (mg/kg):	10 (5 doses, weekly)
Sample:	Serum samples for PK analysis were obtained prior to and after the 1st (Day 1) dose, prior to the 3rd (Day 15) and 4th (Day 22) doses, prior to and after the 5th (Day 29) dose. Serum samples for ADA analysis were obtained prior to initiation of the study, prior to the 3rd (Day 15) and 5th (Day 29) doses, and on Days 43, 57 and 71.
Analyte:	Tislelizumab, ADA
Assay:	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

PK Parameters (Mean ± SD):	Day 1		Day 29	
	Male	Female	Male	Female
$T_{1/2}$ (h)	142.52 ± 13.72	165.54 ± 59.39	182.83 ± 149.11	73.52 ± 32.87
C_{max} (µg/mL)	232.47 ± 22.42	242.00 ± 31.35	397.09 ± 104.17	286.23 ± 112.49
AUC_{last} (µg·h/mL)	20004.21 ± 1204.34	19905.85 ± 3456.01	87277.20 ± 96449.52	28706.07 ± 22856.64
$AUC_{0-\infty}$(µg·h/mL)	37015.75 ± 4291.24	39404.67 ± 7165.50	96708.20 ± 110875.33	29232.59 ± 22904.69
AUC_{0-168h} (µg·h/mL)	20004.21 ± 1204.34	19905.85 ± 3456.01	35996.36 ± 33176.79	19423.72 ± 12852.07
Vd (mL/kg)	55.64 ± 1.20	60.12 ± 15.35	72.95 ± 77.85	60.71 ± 52.45
CL (mL/h/kg)	0.27 ± 0.03	0.26 ± 0.05	0.81 ± 1.23	0.78 ± 0.90
MRT (h)	68.23 ± 2.45	68.80 ± 2.39	191.57 ± 136.07	97.28 ± 58.51

Additional Information: ADAs were noted in 5/6 of animals by Day 71.

ADA: anti-tislelizumab antibody; $AUC_{0\text{-}168h}$: area under the drug serum concentration-time curve from time 0 to 168 hours; $AUC_{0\text{-}\infty}$: area under the drug serum concentration time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}: area under the drug serum concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable time ($AUC_{0\text{-}168h}$ for Day 1, and one of $AUC_{0\text{-}168h}$ ~ $AUC_{0\text{-}1008h}$ for Day 29); BI: Boehringer Ingelheim; CL: clearance; C_{max}: maximum drug serum concentration; MRT: mean residence time; PK: pharmacokinetic; SD: standard deviation; $T_{1/2}$: terminal half-life; Vd: volume of distribution.

[a] Buffer composition: 25 mM citrate, 15 mM histidine, 190 mM trehalose, 0.02% polysorbate 20, pH 6.5.

2.6.5.4B カニクイザルに 13 週間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクス試験

Test Article:	Tislelizumab (BI-Biberach, Germany, Lot No. [redacted]) Study Number: P14-057-CD, Location in CTD: 4.2.3.2-1					
Species:	Cynomolgus monkeys					
Gender (M/F) / Number of Animals:	6/gender/group including 2/gender/group with additional 6-week recovery period, n = 48					
Food Fast:	No					
Vehicle / Formulation:	Buffer [a] + 0.9% sodium chloride injection					
Method of Administration:	Peripheral vein infusion					
Dose (mg/kg):	Placebo, 3, 10, or 30, total 7 doses, every 2 weeks					
Sample:	Serum samples for PK analysis were obtained prior to and after the 1st (Day 1), 3rd (Day 29) and 6th (Day 71) doses.					
	Serum samples for ADA analysis were obtained prior to initiation of the study, prior to the 2nd (Day 15), 3rd (Day 29) and 7th (Day 85) doses, and on Days 91, 105 and 133.					
Analyte:	Tislelizumab, ADA					
Assay:	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)					
TK Parameters (Mean ± SD) by Dose Group (Gender):	3 mg/kg		10 mg/kg		30 mg/kg	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
$T_{1/2}$ (h)						
Day 1	178.41 ± 97.80	183.07 ± 46.22	252.04 ± 66.30	190.11 ± 49.92	241.81 ± 54.75	263.35 ± 80.57
Day 29	65.08 ± 61.86	72.21 ± 85.61	141.34 ± 181.31	164.13 ± 142.80	225.11 ± 134.62	139.25 ± 81.37
Day 71	116.81 ± 100.95	87.08 ± 97.52	103.28 ± 125.85	145.90 ± 114.79	243.04 ± 128.69	139.85 ± 114.81
C_{max} (µg/mL)						
Day 1	86.34 ± 9.91	75.47 ± 4.44	251.59 ± 19.07	257.36 ± 14.64	849.18 ± 131.52	846.97 ± 75.78
Day 29	66.73 ± 39.18	66.59 ± 36.33	344.54 ± 100.85	332.38 ± 71.77	1025.81 ± 123.79	1059.39 ± 249.31
Day 71	62.76 ± 47.04	61.85 ± 53.43	403.54 ± 243.93	518.54 ± 201.36	1238.80 ± 470.89	908.50 ± 365.03
$AUC_{0\text{-}336h}$ (µg·h/mL)						
Day 1	11869.38 ± 1881.50	11924.35 ± 1182.00	36425.96 ± 3747.51	37188.03 ± 4451.16	125871.33 ± 24410.37	117736.34 ± 15311.26
Day 29	5400.11 ± 6159.03	6297.68 ± 9046.09	28803.27 ± 21191.19	36961.88 ± 23153.79	144696.29 ± 70376.60	113969.77 ± 61780.56
Day 71	7287.91 ± 8694.95	9114.64 ± 12565.02	44584.56 ± 53138.74	69396.93 ± 46563.00	218887.91 ± 135667.77	138577.50 ± 109970.46
Additional Information:	A time-dependent, but not dose-related increase in positive ADA occurrence was noted in 8/12, 7/12, and 5/12 of monkeys at doses of 3, 10, and 30 mg/kg, respectively during the dosing phase (up to Day 85). ADAs were still present by the end of recovery period (Day 133).					

ADA: anti-tislelizumab antibody; $AUC_{0\text{-}336h}$: area under the drug serum concentration-time curve from time 0 to 336 hours; BI: Boehringer Ingelheim; C_{max}: maximum drug serum concentration; SD: standard deviation; $T_{1/2}$: terminal half-life; TK: toxicokinetic.

[a] Buffer composition: 25 mM citrate, 15 mM histidine, 190 mM trehalose, 0.02% polysorbate 20, pH 6.5.

2.6.5.4C カニクイザルに 13 週間反復静脈内及び単回皮下投与したときのトキシコキネティクス試験

Test Article:	Tislelizumab (batch [redacted] for IV dose and Batch [redacted] for SQ dose)	Study No.: 2270246, Location in CTD: 4.2.3.2-2
Species:	Cynomolgus monkeys	
Gender (M / F) / Number of animals:	3/gender/group for IV (Group 1, 2, and 3), and 3 males for SQ (Group 4). Total n = 21	
Food Fast:	No	
Vehicle / Formulation:	IV: 25 mM citrate, 15 mM histidine, 190 mM trehalose, 0.02% polysorbate 20, pH 6.5, SQ: BGB-A317 SubQ DS buffer	
Method of Administration:	IV: Peripheral vein injection (slow bolus), SQ: Subcutaneous injection to dorsal left for vehicle control and dorsal right for test article	
Dose (mg/kg):	IV: 0, 30, and 60 mg/kg, every 2 weeks for 13 weeks, SQ: 100 mg/kg, total two single dose, two week apart	
Sample:	Serum samples were obtained at predose, immediately after dosing, and 2, 6, 8, 24, 48, 72, 168, 240, and 336 hours postdose following the 1st (Day 1) and 6th (Day 71) doses for IV (Groups 1 to 3), and at predose and 0.5, 2, 6, 8, 24, 48, 72, 168, 240, and 336 hours postdose for 1st SQ dose in Group 4. Serum samples for ADA analysis were obtained at the predose phase, and on Days 30 and 88 of the dosing phase (Group 1 to 3).	
Analyte:	Tislelizumab, ADA	
Assay:	Tislelizumab: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), ADA: electrochemiluminescence method	

TK parameters (Mean ± SD): by Dose Group (Sex)	30 mg/kg (IV)		60 mg/kg (IV)		100 mg/kg (SQ)
	Male	Female	Male	Female	Male only
C_{max} (µg/mL)					
Day1	695 ± 112	696 ± 71	1360 ± 408	1380 ± 192	1230 ± 807
Day 71	1200 ± 294	818 ± 236	2480 ± 485	1320 ± NA [a]	
$AUC_{0\text{-}336h}$ (µg·h/mL)					
Day1	105000 ± 17900	102000 ± 10600	205000 ± 36000	193000 ± 40100	301000 ± 154000
Day 71	178000 ± 54600	116000 ± 75200	484000 ± 97500	194000 ± NA [a]	

Additional Information:	The incidence of ADA induction to tislelizumab was high. While all monkeys had negative screen of ADA before receiving the study drug, 83.3% (10 out of 12) monkeys in the IV dose groups (30 and 60 mg/kg tislelizumab doses) had positive ADA post the dose administration of tislelizumab. All female monkeys in the tislelizumab IV dosing groups had post dose positive ADA. The potential impact on the drug exposure can not be excluded.

ADA: anti-tislelizumab antibody; $AUC_{0\text{-}336h}$: area under the drug serum concentration-time curve from 0 to 336 hours; C_{max}: maximum drug serum concentration; NA: not applicable; IV: intravenous; SQ: subcutaneous

[a] n = 2 as one female animal (Group 3, 60 mg/kg IV) was euthanized on Day 31.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当資料なし

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

該当資料なし

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物における試験

該当資料なし

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当資料なし

2.6.5.9 薬物動態試験：*in vivo* における代謝

該当資料なし

2.6.5.10 薬物動態試験：*in vitro* における代謝

該当資料なし

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

該当資料なし

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当資料なし

2.6.5.13　薬物動態試験：累積排泄

該当資料なし

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

該当資料なし

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

該当資料なし

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16A BI（ドイツ）及び [redacted]（台湾）で製造された 2 バッチの PK 比較

Test Article:	Tislelizumab: BI-Germany (Lot No. [redacted]); [redacted]-Taiwan (Lot No. [redacted])			
Study Number:	P14-057-2YD	Location in CTD:	4.2.2.7-1	
Type of Study:	PK Bridging Study			
Method:	PK profiles of tislelizumab manufactured by BI-Germany (Boehringer Ingelheim, Biberach, Germany) and [redacted]-Taiwan ([redacted], Taiwan) were compared after a single intravenous infusion of 10 mg/kg in cynomolgus monkeys (4 animals/gender/group, n = 16)			
Tabulated Results (Mean ± SD):	BI-Germany group (Group 1)		[redacted]-Taiwan group (Group 2)	
Lot No.:	[redacted]		[redacted]	
Gender:	Male	Female	Male	Female
Number of Animals:	4	4	4	4
$T_{1/2}$ (h)	119.90 ± 51.82	186.67 ± 26.85	108.74 ± 76.12	149.08 ± 79.59
C_{max} (µg/mL)	274.75 ± 22.54	257.55 ± 27.76	246.24 ± 20.73	233.18 ± 18.54
$AU_{C0\text{-}672h}$ (µg·h/mL) [a]	36477.56 ± 8492.36	45930.39 ± 4536.64	42917.43 ± 7431.76	38284.97 ± 6311.78
$AUC_{0\text{-}\infty}$(µg·h/mL)	42243.97 ± 5002.14	50228.71 ± 5345.91	45257.82 ± 8556.25	43852.41 ± 7418.71
Vd (mL/kg)	41.00 ± 15.95	53.82 ± 7.37	34.21 ± 21.03	47.68 ± 18.86
CL (mL/h/kg)	0.24 ± 0.03	0.20 ± 0.02	0.23 ± 0.04	0.23 ± 0.04
MRT (h)	144.04 ± 30.92	213.52 ± 4.70	176.81 ± 32.37	163.25 ± 51.79
Additional Information:	The incidence of ADA on Days -3 (prior to dosing), 15 and 29 from BI-Germany group was 0/8, 1/8 and 3/8, respectively, and from [redacted]-Taiwan group was 0/8, 0/8 and 5/8, respectively.			
Statistical Analysis Method and Results:	Independent t-test was used for parameters comparison. Statistical difference ($p < 0.05$) in the MRT was noted between males and females in Group 1, which was considered to be due to the small individual variances of female animals, as the CV (%) was 2.20%. Statistical difference in the C_{max} ($p < 0.05$) was noted between Groups 1 and 2 when males and females analyzed together, but the difference was within 15% of the mean value for either group.			
Conclusion:	No obvious differences were noted in PK profiles of tislelizumab manufactured by BI-Germany and [redacted]-Taiwan following a single intravenous infusion to cynomolgus monkeys.			

ADA: anti-tislelizumab antibody; $AUC_{0\text{-}672h}$: area under the drug serum concentration-time curve from time 0 to 672 hours; $AUC_{0\text{-}\infty}$: area under the drug serum concentration-time curve from time 0 to infinity; BI: Boehringer Ingelheim; CL: clearance; C_{max}: maximum drug serum concentration; CV: coefficient of variance; [redacted]: [redacted], Taiwan; MRT: mean residence time; PK: pharmacokinetic(s); SD: standard deviation; $T_{1/2}$: terminal half-life; Vd: volume of distribution.

[a] The values represent $AUC_{0\text{-}240h}$, $AUC_{0\text{-}336h}$ or $AUC_{0\text{-}504h}$ in some animals with decreased serum levels below LLOQ between 336 and 672 hours after dose.

2.6.5.16B BI（ドイツ），BI（中国），及び [redacted]（台湾）で製造された 3 バッチの PK 比較

Test Article:	Tislelizumab: BI-Germany (Lot No. [redacted]); BI-China (Lot No. [redacted]); [redacted]-Taiwan (Lot No. [redacted])					
Study Number:	P14-057-3YD		Location in CTD		4.2.2.7-2	
Type of Study:	PK Bridging Study					
Method:	PK profiles of tislelizumab manufactured by BI-Germany (Boehringer Ingelheim, Biberach, Germany), BI-China (Boehringer Ingelheim Biopharma, Shanghai, China), and [redacted]-Taiwan ([redacted], Taiwan) were compared after a single intravenous infusion of 10 mg/kg in cynomolgus monkeys (4 animals/gender/group, n = 24)					
Tabulated Results (Mean ± SD):	BI-Germany group (Group 1)		BI-China group (Group 2)		[redacted]-Taiwan group (Group 3)	
Lot No.:	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
Gender:	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Animals:	4	4	4	4	4	4
$T_{1/2}$(h)	178.84 ± 33.25	125.24 ± 37.51	222.21 ± 50.47	222.73 ± 178.09	104.92 ± 37.41	184.40 ± 32.58
C_{max} (µg/mL)	252.85 ± 49.30	230.83 ± 19.65	267.60 ± 134.69	181.24 ± 42.92	205.00 ± 8.49	210.72 ± 17.72
$AUC_{0\text{-}672h}$ (µg·h/mL) [a]	42059.05 ± 4159.33	33150.22 ± 6761.66	42126.99 ± 12975.71	25073.52 ± 6830.27	28133.42 ± 3403.73	38125.17 ± 5064.02
$AUC_{0\text{-}\infty}$(µg·h/mL)	45586.95 ± 4868.53	34724.80 ± 6881.46	47591.12 ± 14437.17	33919.98 ± 14648.48	29507.03 ± 3039.94	41329.02 ± 6913.18
Vd (mL/kg)	56.83 ± 9.80	51.41 ± 6.35	71.98 ± 25.45	86.76 ± 33.30	50.89 ± 16.90	64.78 ± 10.29
CL (mL/h/kg)	0.22 ± 0.02	0.30 ± 0.05	0.22 ± 0.07	0.33 ± 0.10	0.34 ± 0.03	0.25 ± 0.04
MRT (h)	213.88 ± 17.34	170.34 ± 42.69	205.30 ± 25.64	159.03 ± 70.88	145.93 ± 31.86	209.37 ± 12.11
Additional Information:	On Days 1 (prior to dosing), 15, and 29, the incidence of ADA in Group 1 was 0/8, 2/8, and 2/8, in Group 2 was 0/8, 3/8, and 4/8, and in Group 3 was 0/8, 1/8, and 3/8, respectively.					
Statistical Analysis Method and Results:	Levene's test/one-way ANOVA/ Kruskal-Wallis test. No statistically significant differences were noted in any pharmacokinetic parameters of tislelizumab among the three manufacturers when the analysis was conducted with combined data from males and females.					
Conclusion:	No obvious or statistically significant differences were noted in any PK parameters of tislelizumab among three manufacturers (BI-Germany, BI-China, and [redacted]-Taiwan) following a single intravenous infusion to cynomolgus monkeys. Based on this study, all three batches from three different manufacturers were considered similar.					

ADA: anti-tislelizumab antibody; ANOVA: analysis of variance; $AUC_{0\text{-}672h}$: area under the drug serum concentration-time curve from time 0 to 672 hours; $AUC_{0\text{-}\infty}$: area under the drug serum concentration-time curve from time 0 to infinity; BI: Boehringer Ingelheim; CL: clearance; C_{max}: maximum drug serum concentration; [redacted]: [redacted], Taiwan; MRT: mean residence time; PK: pharmacokinetic(s); SD: standard deviation; $T_{1/2}$: terminal half-life; Vd: volume of distribution.

[a] The values represent $AUC_{0\text{-}336h}$ or $AUC_{0\text{-}504h}$ in some animals with decreased serum levels below LLOQ between 504 and 672 hours after dose.