目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.4 分布 20
2.6.4.5 代謝 21
2.6.4.6 排泄 21
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 21
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 22
2.6.4.9 考察及び結論 22
2.6.4.10 図表 23
2.6.4.11 参考文献 23
2.6.5 薬物動態試験概要表 1

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity）
$AUC_{0\text{-}last}$	0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration）
$AUC_{0\text{-}t}$	0 時間から t 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve from time 0 to time t）
β2M	β2-ミクログロブリン（β2 microglobulin）
CD	cluster of differentiation
CL	クリアランス（clearance）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum serum concentration）
C_{trough}	トラフ時点（次回投与直前）の血清中濃度（the lowest observed concentration measured after administration）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
ECLIA	電気化学発光免疫測定（electrochemiluminescence immunoassay）
ELISA	酵素結合免疫吸着測定（enzyme-linked immunosorbent assay）
ePPND	拡張型出生前及び出生後の発生（enhanced pre- and postnatal development）
Fc	結晶化可能領域（fragment crystallizable region）
fcgrt	Fc gamma receptor and transporter (mouse gene)
FCGRT	Fc gamma receptor and transporter (human gene)
FcRn	新生児型 Fc 受容体（neonatal Fc receptor）
FITC	fluorescein
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
gMG	全身型重症筋無力症（generalized myasthenia gravis）
ICH	医薬品規制調和会議（International Council on Harmonization）
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
LLOQ	定量下限値（lower limit of quantification）
mAb	モノクローナル抗体（monoclonal antibody）
MFI	蛍光強度の中央値（median fluorescence intensity）
NAb	中和抗体（neutralizing antibody）
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically based pharmacokinetic）
PD	薬力学［pharmacodynamic(s)］
PE	phycoerythrin
PE-Cy7	PE-cyanine7
PK	薬物動態［pharmacokinetic(s)］
RO	受容体占有率（receptor occupancy）
TK	トキシコキネティクス［toxicokinetic(s)］
$T_{1/2}$	半減期（half-life）
TMDD	標的介在性薬物動態（target-mediated drug disposition）
T_{max}	最高血清中濃度到達時間（time to maximum serum concentration）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ニポカリマブ（JNJ-80202135，M281 又は N027）は，完全ヒト型 IgG1λ mAb であり，FcRn の IgG Fc 結合部位に高い特異性及び親和性で結合し，FcRn を介した IgG のリサイクルを阻害することにより，病原性自己抗体及び同種抗体を含む血中の IgG を減少させる。ニポカリマブは，gMG 治療薬として開発しており，他の自己免疫疾患及び同種免疫疾患を適応症としても開発中である。

ニポカリマブの非臨床薬物動態試験は，ICH S6(R1)に従って実施した。ニポカリマブの薬物動態プロファイルを評価するために，薬理学的に適切な動物種としてカニクイザルを選択した。

GLP 試験では，カニクイザルにニポカリマブを投与したときの血清中ニポカリマブ濃度の分析，ADA 及び中和抗体の評価，並びに種々の細胞におけるニポカリマブの RO の測定のため，生体試料分析法をバリデーションした。非 GLP 試験では，適格性を確認した類似の分析法を用いた。

ニポカリマブをカニクイザルに単回静脈内投与したときの薬物動態プロファイルを検討した。ニポカリマブによる FcRn RO 及び血清中 IgG の減少（PD 作用）から，PK，RO 及び PD 作用の関連を評価した。

サルを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験，8 週間の免疫毒性試験及び ePPND 試験では，ニポカリマブを週 1 回又は週 2 回反復静脈内投与したときの TK 及び ADA を評価した。

また，サルにニポカリマブを単回皮下投与又は静脈内投与後の PK 及び PD 作用を比較した。

ニポカリマブの組織分布は，ヒト FcRn トランスジェニックマウス（Tg32 マウス）を用いて評価した。Tg32 マウスはマウス *Fcgrt*（FcRn α 鎖をコードする遺伝子）を欠損させ，ヒト *FCGRT* 遺伝子を内在性プロモーター下に組み込み，その結果，ヒト FcRn α 鎖が発現してマウス β2M と複合体を形成する。この複合体は内因性のヒト又はマウス FcRn と同様の組織に発現し（Latvala 2017），ニポカリマブはこの複合体を認識して結合する。

ニポカリマブの薬物動態試験の一覧は【2.6.5.1】に示す。

<u>非臨床薬物動態－薬力学プロファイル</u>

カニクイザルにニポカリマブを最高 340 mg/kg までの用量で単回静脈内投与したとき，PK，RO 及び PD 作用（血清中 IgG の減少により評価）の間に用量，曝露量及び時間依存的に一貫した関連が認められた。血清中ニポカリマブ濃度は速やかに低下したが，PD 作用は投与後数日間持続した。

カニクイザルにニポカリマブを単回又は反復静脈内投与したとき，血清中曝露量（AUC）は，概して用量比を上回って増加し，TMDD が示唆された。反復投与毒性試験では，多くの動物で ADA が検出された。しかし，300 mg/kg/日（最高用量）の反復投与後に高い血清中ニポカリマブ濃度が認められ，持続的な PD 作用も認められたことから，ニポカリマブの全身毒性は適切に評価できていると考える。

カニクイザルにニポカリマブを皮下投与したときのバイオアベイラビリティは約 70%であり，血清中 IgG の減少は同用量を静脈内投与したときと同程度であった。

Tg32 マウスにおけるニポカリマブの組織分布は，ヒト IgG1 対照抗体の組織分布と類似しており，mAb で予想される組織分布と同様であった。

2.6.4.2 分析法

カニクイザルを用いた毒性試験（GLP）において，血清中ニポカリマブ濃度の測定，種々の細胞におけるニポカリマブによる FcRn RO の測定，ADA の検出（中和能の評価を含む）のための分析法を開発し，バリデーションした。非 GLP 試験では，GLP 試験で用いた分析法と類似した適格な分析法を用いた。バリデーションした分析法について以下に概要を示す。

2.6.4.2.1 カニクイザル血清中ニポカリマブの分析法

資料番号 4.2.2.1.1

カニクイザルの血清中ニポカリマブ濃度測定にはバリデーションした ELISA 法を用いた。本分析法の LLOQ は 150 ng/mL であった。捕捉試薬として抗イディオタイプ抗体（6H4）を用いた。試料を最小希釈倍率（1:10）に希釈し，6H4 コーティングプレートに添加してインキュベートした。プレートを洗浄した後，検出試薬［ビオチン標識抗イディオタイプ抗体（4C12）］を添加してインキュベートした。プレートを洗浄後，ホースラディッシュペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンを添加してインキュベートした。プレートにテトラメチルベンジジンを添加し，反応を停止した。その後，450 nm の吸光度を測定した。4 パラメータロジスティック回帰モデルを用いて作成した標準曲線から各試料中のニポカリマブ濃度を算出した。

2.6.4.2.2 カニクイザル血清中抗ニポカリマブ抗体の分析法

資料番号 4.2.2.1.2

カニクイザル血清中 ADA の検出にはバリデーションした ECLIA 法を用いた。本分析法では，試料を酸解離させた後，ビオチン標識ニポカリマブ及びルテニウム標識ニポカリマブを含む中和溶液中でインキュベートし，免疫複合体を形成させた。免疫複合体をストレプトアビジンでコーティングした [redacted] プレートに添加し，結合させた。その後，ECL 装置により発光シグナルを測定した。陽性対照にはサルのポリクローナル抗体（抗ニポカリマブ）を用いた。本分析法のバリデーションにおいて，スクリーニング試験におけるカットポイント係数を 1.08，確認試験におけるカットポイント阻害率を 21.9%，滴定係数を 1.24 と決定した。本分析法の感度は 100 ng/mL であり，共存薬物耐性は 50 µg/mL 以下である。

2.6.4.2.3 カニクイザル血清中抗ニポカリマブ中和抗体の分析法

資料番号 4.2.2.1.3

カニクイザル血清中抗ニポカリマブ中和抗体の検出には，バリデーションした cell-based assay（フローサイトメトリー法）を用いた。本分析法では，細胞表面にヒト FcRn を発現する組換え 293-FcRn 細胞株を使用した。本分析法では，DyLight 標識ニポカリマブと分析試料又は陽性対照を 293-FcRn 細胞株と混合する競合法により評価した。ADA 分析法（2.6.4.2.2）と同様にサルのポリクローナル抗体（抗ニポカリマブ）を陽性対照として使用した。ニポカリマブに対する中和抗体が検体中に存在すると，293-FcRn 細胞株への DyLight 標識ニポカリマブの結合が阻害され，

その結果，フローサイトメーターで測定した蛍光強度が低下する。本分析法のバリデーションにおいて，カットポイントは 0.839，分析感度 1 μg/mL における共存薬物耐性は 0.1 μg/mL と決定した。

2.6.4.2.4 FcRn 占有率の分析法

資料番号 4.2.2.1.4

ニポカリマブによる FcRn RO の評価には，バリデーションしたフローサイトメトリー法を用いた。カニクイザル全血中の顆粒球，単球，T リンパ球及び B リンパ球表面上の FcRn と抗 FcRn 蛍光標識抗体の結合をフローサイトメトリーにより測定することで，ニポカリマブによる RO を算出した。

本分析法のバリデーション項目には，滴定，反応性の確認，分析単位内及び分析単位間の精度，reference range，全血中安定性及び処理後安定性を含め，本分析法が使用目的に適合することを確認した。

カニクイザルの全血を溶血処理後，得られた細胞をヒト Fc ブロック溶液とインキュベートし，FITC-CD14，PE-CD20 及び PE-Cy7-CD3 を含有するプレミックス抗体カクテルに再懸濁した。標識後に細胞を洗浄して固定し，DyLight650 標識ニポカリマブ及び／又は非標識ニポカリマブを添加してインキュベートした。表 2.6.4-1 に示す抗体パネルを用いてフローサイトメーターで MFI を測定し，顆粒球，単球，T リンパ球及び B リンパ球におけるニポカリマブの RO を算出した。RO は，ニポカリマブ投与前後の MFI を比較することにより算出した。

表 2.6.4-1 フローサイトメトリーパネル

Antibody	Fluorochrome	Clone
CD14	FITC	M5E2
CD20	PE	2H7
CD3	PE-Cy7	SP34-2
Nipocalimab	DyLight650	Not applicable

Source: Study 20103067.

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与

2.6.4.3.1.1 カニクイザルに単回静脈内投与したときの薬物動態／薬力学的作用

資料番号 4.2.2.2.1 及び 4.2.2.2.2

カニクイザルを用いたニポカリマブの単回静脈内投与試験（2 試験）において，ニポカリマブの PK，並びに PK，RO 及び PD 作用（血清 IgG の減少）の関連を評価した【2.6.5.3 A 及び 2.6.5.3 B】。

一つ目の試験（4.2.2.2.1）では，雄カニクイザル（3 例／群）にニポカリマブを 0，0.2，2，20，50 及び 100 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，その後 36 日間の観察期間を設けた。Day 1 の投与前及び投与後 1，4，8，24，48，96，144，192，288 及び 360 時間に PK 評価用の血清検体を採取した。血清中 IgG 及び RO 評価用の検体は，投与前（Day -6），Day 1（投与前及び投与後 4 時間），並びに投与後 48 時間から 864 時間の間の複数の時点で採取した。

0.2 mg/kg 群を除き，ニポカリマブを投与した全ての動物で血清中にニポカリマブが検出された（表 2.6.4-2 及び図 2.6.4-1）。0.2 mg/kg 群の血清中ニポカリマブ濃度は全ての時点で LLOQ 未満であった。検討した用量範囲において，血清中ニポカリマブ濃度は最長で投与後 192 時間（Day 8）まで検出され，50 及び 100 mg/kg 群のそれぞれ 1/3 例及び 3/3 例で投与後 192 時間まで検出可能であった。2 及び 20 mg/kg 群ではニポカリマブの曝露量（AUC）が用量比を上回って増加し，高用量ではニポカリマブの曝露量（AUC）が用量にほぼ比例して増加した。C_{max} は全ての群で用量にほぼ比例して増加した。AUC が用量比例性を上回って増加した理由として，低用量では TMDD による曝露量の減少が考えられる。用量の増加に伴い CL は減少し，$T_{1/2}$ は延長した。

表 2.6.4-2 カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内投与したときの PK パラメータ（平均値±SD）

Dose (mg/kg)	T_{max}[a] (h)	C_{max} (µg/mL)	T_{last}[a] (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-
2	1 (1-1)	36.8 ±0.306	24 (24-24)	338 ±40	345 ±45.8	3.92 ±1.10	5.87 ±0.84	32.4 ±5.28
20	1 (1-1)	459 ±35.9	96 (96-96)	13,800 ±1,430	15,600 ±3,450	27.5 ±11.5	1.32 ±0.265	49.6 ±9.31
50	1 (1-1)	1,030 ±146	144 (144-192)	41,100 ±1,500	42,100 ±1,920	29.6 ±4.57	1.19 ±0.0528	50.7 ±7.97
100	1 (1-1)	1,960 ±96.8	192 (192-192)	90,600 ±2,770	93,800 ±3,870	39.7 ±3.71	1.07 ±0.0439	61.0 ±3.25

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$: area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the serum concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; CL: clearance; C_{max}: maximum serum concentration; SD: standard deviation; $T_{1/2}$: half-life; T_{last}: time to last quantifiable serum concentration; T_{max}: time to maximum serum concentration; V_z: volume of distribution during terminal phase.
[a] Median (min - max).
-No nipocalimab detected in the lowest dose group
Source: Study 20070695

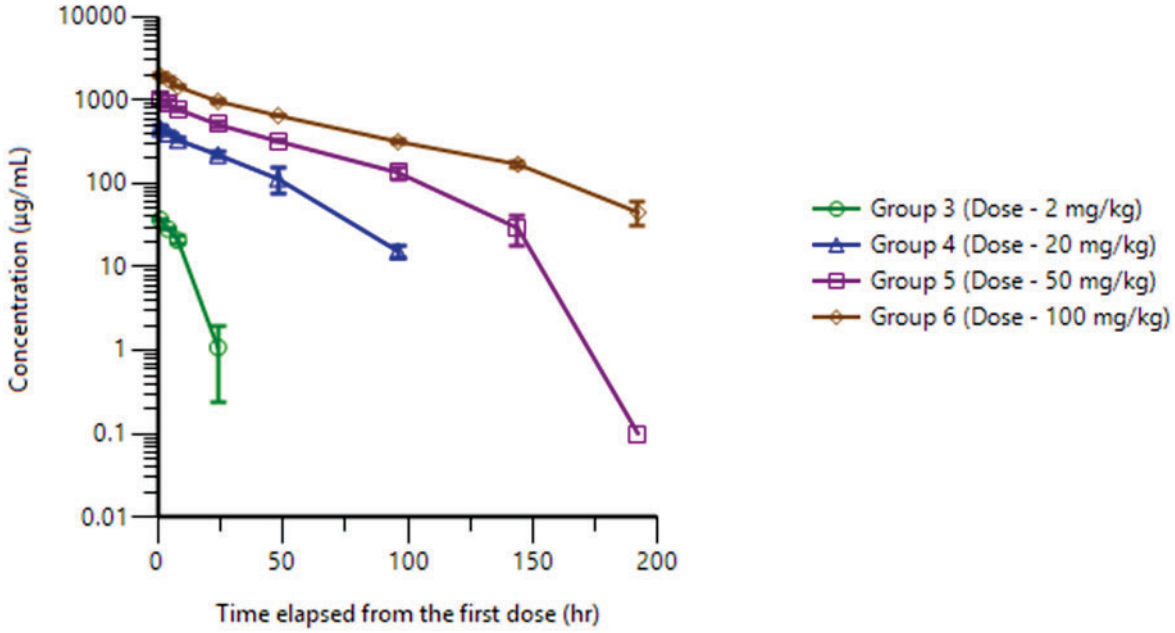


図 2.6.4-1 一つ目の試験：カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内投与したときの血清中濃度－時間プロファイル（平均値±SD）

Note : Serum nipocalimab concentrations in Group 2, 0.2 mg/kg were below LLOQ. SD: standard deviation.
Source: Study 20070695.

0.2 mg/kg 群を除き，ニポカリマブを投与した群では単球及び顆粒球の RO は投与後 4 時間から最大に達した（図 2.6.4-2）。RO は時間の経過とともに徐々にベースライン値に戻り，ベースライン値に戻るまでの期間はニポカリマブの用量が高いほど長くなった。50 及び 100 mg/kg 群ではそれぞれ投与後 144 及び 192 時間（それぞれ Day 6 及び Day 8）まで高い RO が維持された。
0.2 mg/kg 群を除き，ニポカリマブを投与した群では血清中 IgG の減少が認められ，高用量ではその減少率が大きい傾向を示した（図 2.6.4-3）。20，50 及び 100 mg/kg 群の血清中 IgG 濃度は投与後 96～240 時間（Day 4～10）に最大に低下し，その後，時間の経過とともに徐々にベースライン値に戻った。2，20，50 及び 100 mg/kg 群の多くの動物で，投与後 864 時間（Day 36）に血清中 IgG 濃度の予期しない減少が認められたが，これは二つ目の単回静脈内投与試験及び反復投与毒性試験では認められなかった。

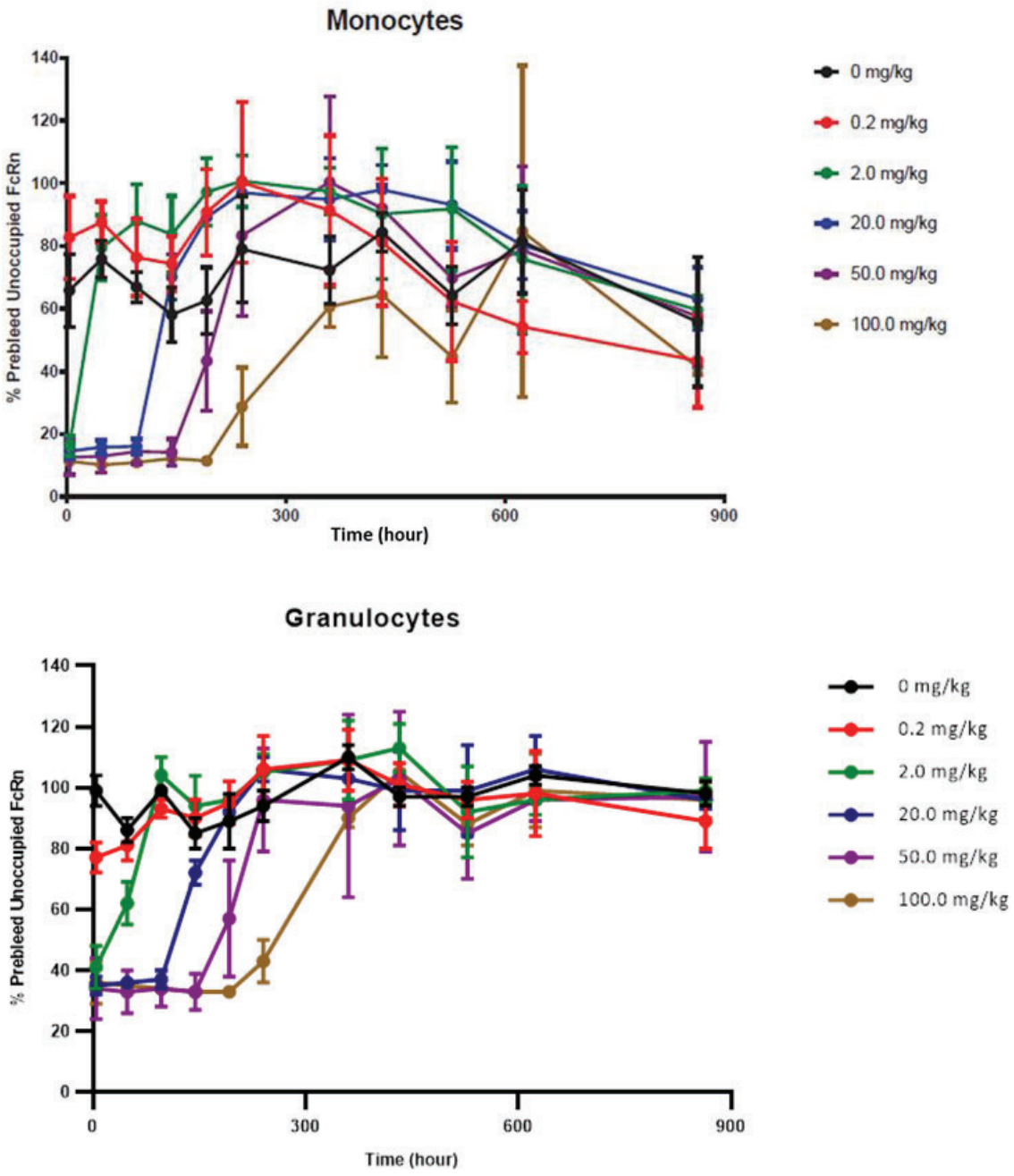


図 2.6.4-2 一つ目の試験：カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内投与したときの RO（投与前と比較した MFI の変化率）（平均値±SD）

Abbreviations: SD: standard deviation.
Source: Study 20070695.

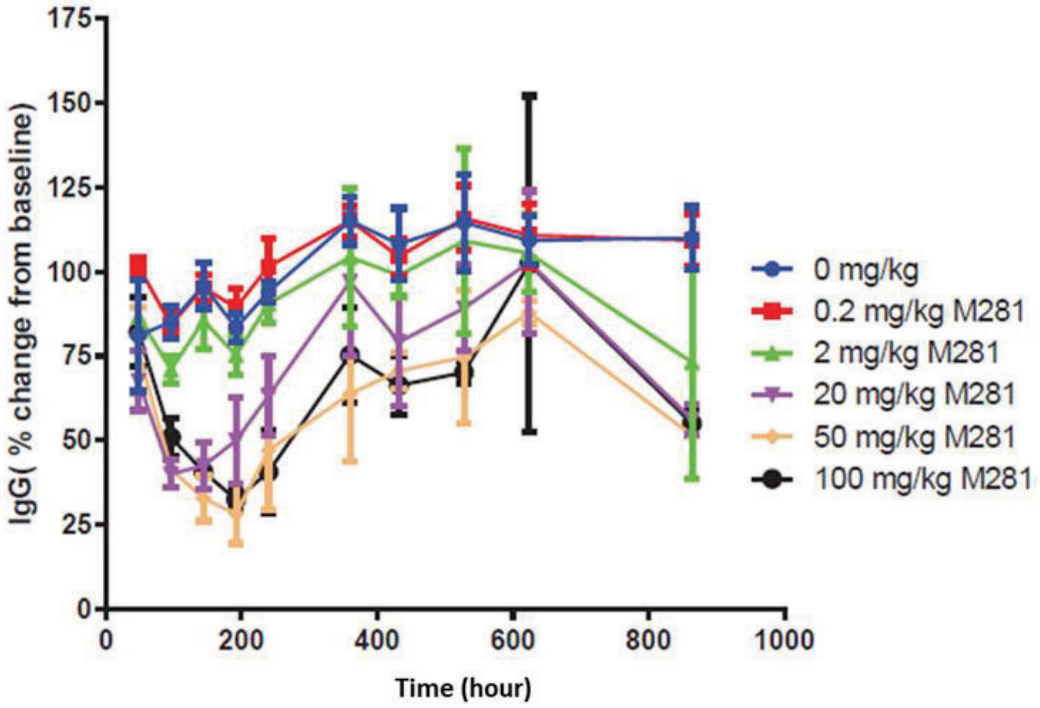


図 2.6.4-3 一つ目の試験：カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内投与したときの血清中 IgG 濃度のベースライン値からの変化率（平均値±SD）

Abbreviations: M281: nipocalimab ; SD: standard deviation.
Source: Study 20070695.

二つ目の試験（4.2.2.2.2）では，雄カニクイザル（3 例／群）にニポカリマブを 0，20 及び 340 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。投与前，投与後 1，4，8，24，48，96，144，192，288 及び 360 時間に血清検体を採取し，血清中ニポカリマブ濃度を測定した。血清中 IgG 濃度及び RO 評価用の検体は，投与前（Day -5），Day 1 の投与前，投与後 4 時間（RO 評価用検体のみ），及び投与後 48 時間から 864 時間の間の複数の時点で採取した。さらに，血清中 IgG 濃度評価用の検体は Day 60 まで週 1 回採取した。

一つ目の試験の結果と一致して，20 mg/kg 群と 340 mg/kg 群との間でニポカリマブの曝露量（AUC）は用量比例性を上回って増加し，C_{max} は用量にほぼ比例して増加した（表 2.6.4-3 及び図 2.6.4-4）。用量の増加に伴って CL は減少し，$T_{1/2}$ は延長した。

表 2.6.4-3 二つ目の試験：カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内投与したときの PK パラメータ（平均値±SD）

Dose (mg/kg)	T_{max}[a] (h)	C_{max} (µg/mL)	T_{last}[a] (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (µg*h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg*h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)
20	1 (1-1)	413 ±39.3	96 (96-144)	14,200 ±2,460	15,400 ±2,300	29.4 ±2.83	1.31 ±0.196	55.2 ±3.24
340	1 (1-1)	6,470 ±1,080	288 (288-288)	385,000 ±48,500	419,000 ±60,300	78.2 ±10.8	0.824 ±0.116	92.2 ±11.9

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$: area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the serum concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; CL: clearance; C_{max}: maximum serum concentration; SD: standard deviation; $T_{1/2}$: half-life; T_{last}: time to last quantifiable serum concentration; T_{max}: time to maximum serum concentration; V_z: volume of distribution during terminal phase.
[a] Median (min - max).
Source: Study 20081504

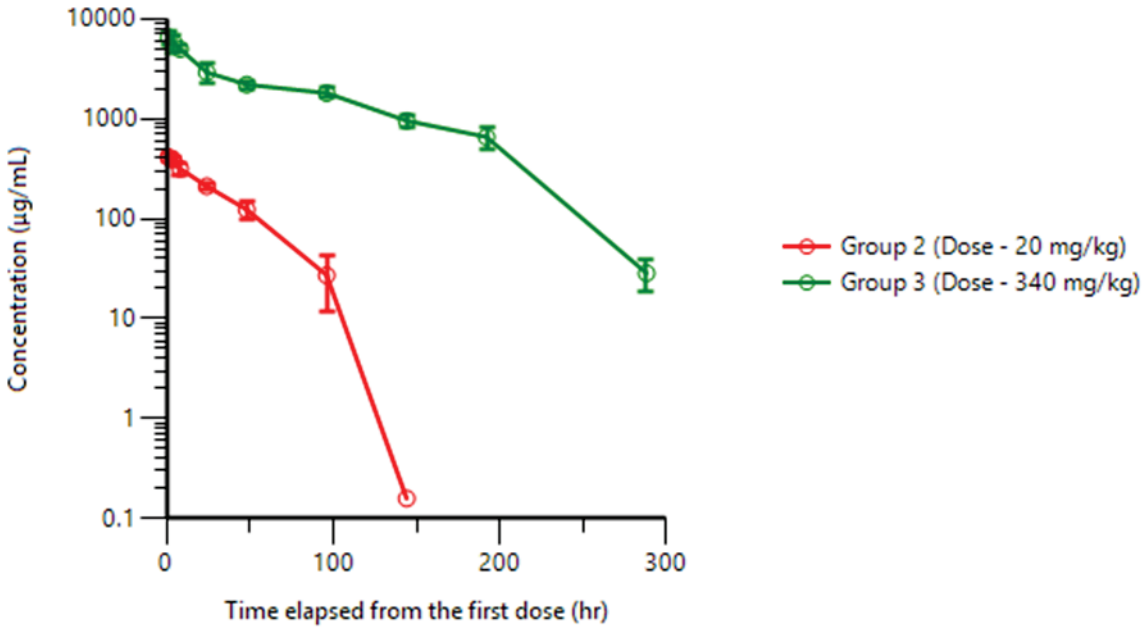


図 2.6.4-4 二つ目の試験：カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内投与したときの血清中濃度－時間プロファイル（平均値±SD）

Abbreviations: SD: standard deviation.
Source: Study 20081504

単球及び顆粒球の RO は投与後 4 時間に最大に達し，20 mg/kg 群では投与後 96 時間（Day 4）まで，340 mg/kg では投与後 240 時間（Day 10）まで維持された（図 2.6.4-5）。20 mg/kg 群では投与後 4 時間から 144 時間（Day 6）にかけて血清中 IgG 濃度が一貫して減少し，その後，投与後 528 時間（Day 22）までに時間の経過とともに徐々にベースライン値に戻った。340 mg/kg 群では，血清中 IgG 濃度は投与後 4 時間から 360 時間（Day 15）まで一貫して低下し，その後 Day 58 まで時間の経過とともに徐々にベースライン値に向けて回復傾向を示した（図 2.6.4-6）。いずれの群でも，観察期間中に血清中 IgG 濃度の予期せぬ低下は認められなかった。

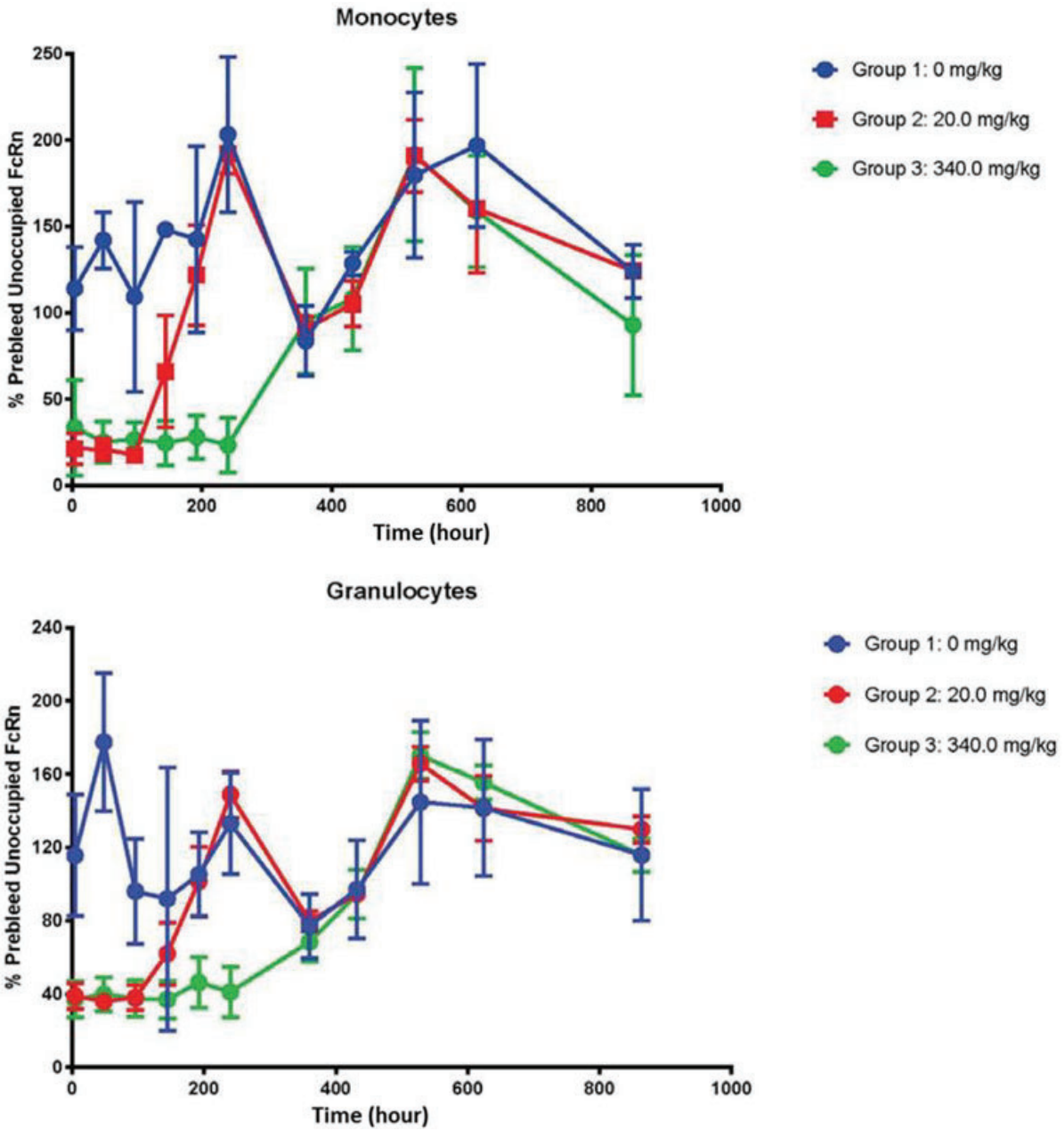


図 2.6.4-5 カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内投与したときの RO（投与前と比較した MFI の変化率）（平均値±SD）

Abbreviations: MFI: median fluorescence intensity; SD: standard deviation.
Source: Study 20081504.

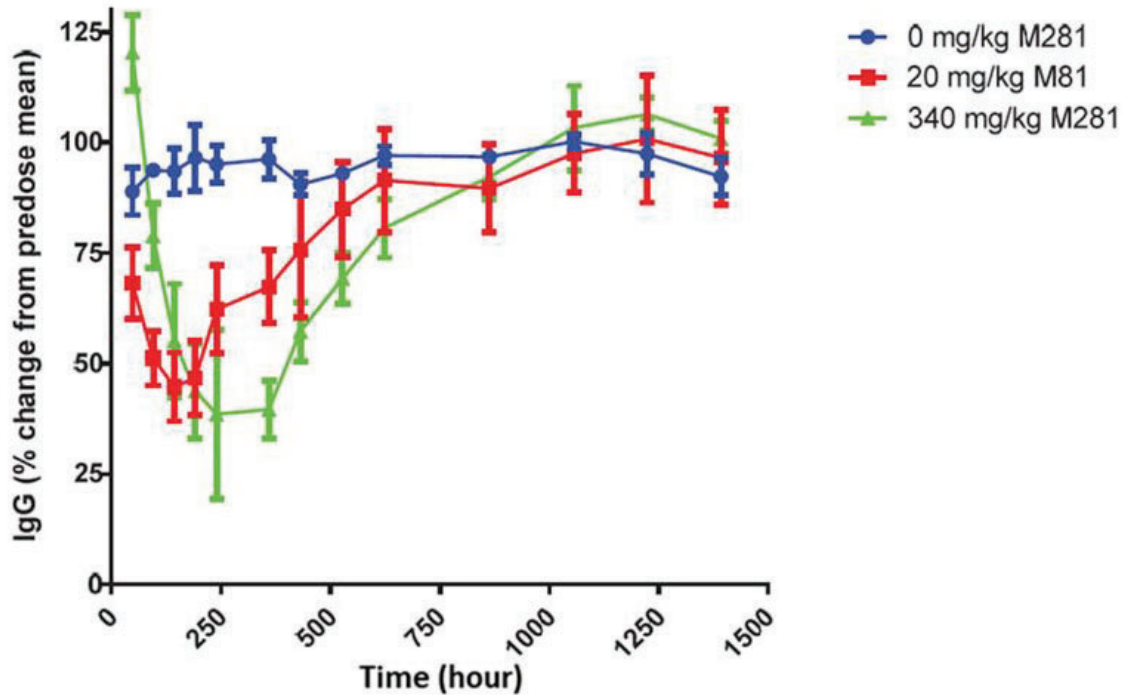


図 2.6.4-6 カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内投与したときの血清中 IgG 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SD）

Note: The initial increase in serum IgG concentrations in the 340 mg/kg group is likely due to the assay detecting nipocalimab.
Abbreviations: M281: nipocalimab; SD: standard deviation
Source: Study 20081504.

2.6.4.3.1.2 カニクイザルに単回静脈内及び皮下投与したときの薬物動態／薬力学的作用及び免疫原性

資料番号 4.2.2.2.3

雌カニクイザル（3 例／群）にニポカリマブを 42 mg/kg の用量で単回静脈内又は皮下投与したときの PK／PD プロファイルを評価した【2.6.5.3 C】。投与前，投与後 1，4，8，24，48，96，144，192，288 及び 360 時間に PK 及び血清中 IgG 濃度評価用の血清検体を採取した。また，投与前及び Day 16 に採取した血清試料を用いて ADA を評価した。

皮下投与時のバイオアベイラビリティは 68.7%であった（表 2.6.4-4）。ニポカリマブの血清中濃度は概して投与後 144 時間（Day 6）まで定量可能であった（図 2.6.4-7）。

ニポカリマブを投与した全ての動物で Day 6 までに ADA が検出された。ADA の抗体価とニポカリマブの全身曝露量との間に一貫した傾向は認められなかった。

表 2.6.4-4 雌カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内又は皮下投与したときの PK パラメータ（平均値±SD）

Route	C_0 (µg/mL)	T_{max}[a] (h)	C_{max} (µg/mL)	T_{last}[a] (h)	C_{last} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (µg*h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)	%F[b]
SC	NC	48 (8-48)	290 ±80.9	144 (144-192)	16.7 ±15.6	23,500 ±3,910	21.2 ±ID	NC	NC	68.7
IV Bolus	1,060 ±54.9	1 (1-1)	979 ±77.0	144 (96-144)	24.5 ±31.1	34,200 ±6,460	22.7 ±2.68	1.22 ±0.182	40.3 ±10.1	-

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}last}$: area under the serum concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; C_0: estimated (theoretical) initial concentration; CL: clearance; C_{last}: last quantifiable serum concentration; C_{max}: maximum serum concentration; %F: bioavailability; ID: insufficient data; IV: intravenous; NC: not calculated; SC: subcutaneous; SD: standard deviation; $T_{1/2}$: half-life; T_{last}: time to last quantifiable serum concentration; T_{max}: time to maximum serum concentration; V_z: volume of distribution during terminal phase.
[a] Median (min - max).
[b] %F calculated as ratio of SC/IV $AUC_{0\text{-}last}$ ratio multiplied by 100
Source: Study 20227166.

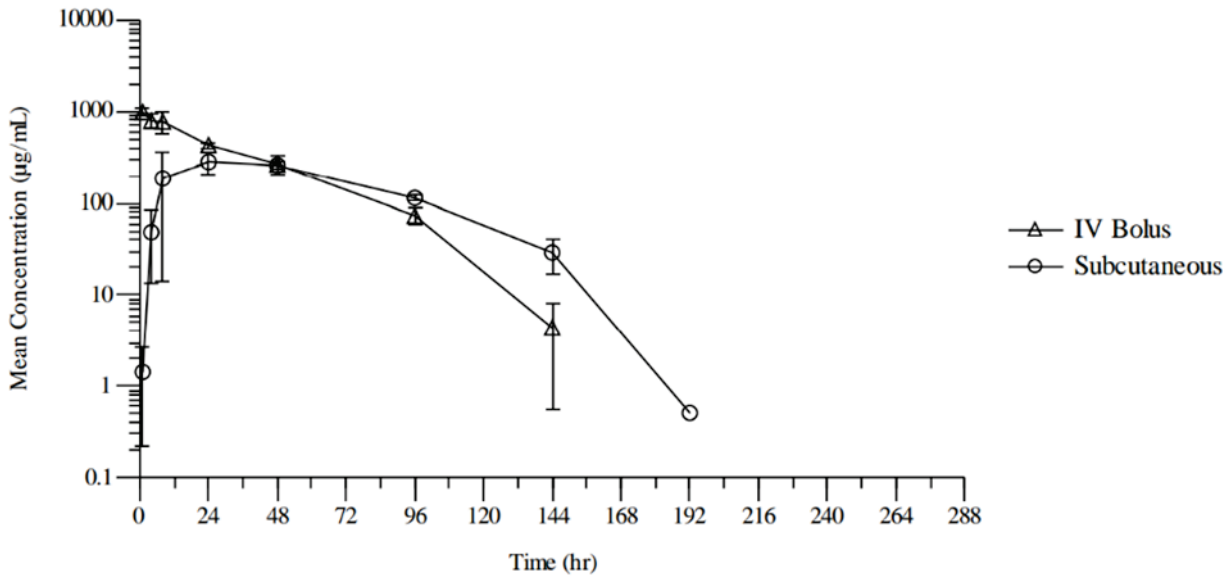


図 2.6.4-7 雌カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内又は皮下投与したときの PK プロファイル（平均値±SD）

Abbreviations: IV: intravenous; SD: standard deviation.
Source: Study 20227166

血清中 IgG 濃度は，全ての動物で概して投与後 24 時間に低下し始めた。皮下投与後の血清中 IgG 濃度のベースライン値からの最大減少率は，同用量のニポカリマブを静脈内投与したときと比較して大きく（皮下投与：71.3%，静脈内投与：63.6%），最大減少率に達するまでの時間は長かった（皮下投与：8 日，静脈内投与：6 日）（図 2.6.4-8）。血清中 IgG 濃度は投与後 288 時間（Day 12）から最終評価時点である投与後 360 時間（Day 15）まで，ベースライン値に向けて回復する傾向を示した。一部の動物で投与後 1 時間から 24 時間の間に血清中 IgG 濃度の変動が認められたが，これは血清中 IgG 濃度を分析する際に IgG mAb であるニポカリマブも同時に検出されたことに起因し，ニポカリマブの薬理作用には関連しないと考えられた。

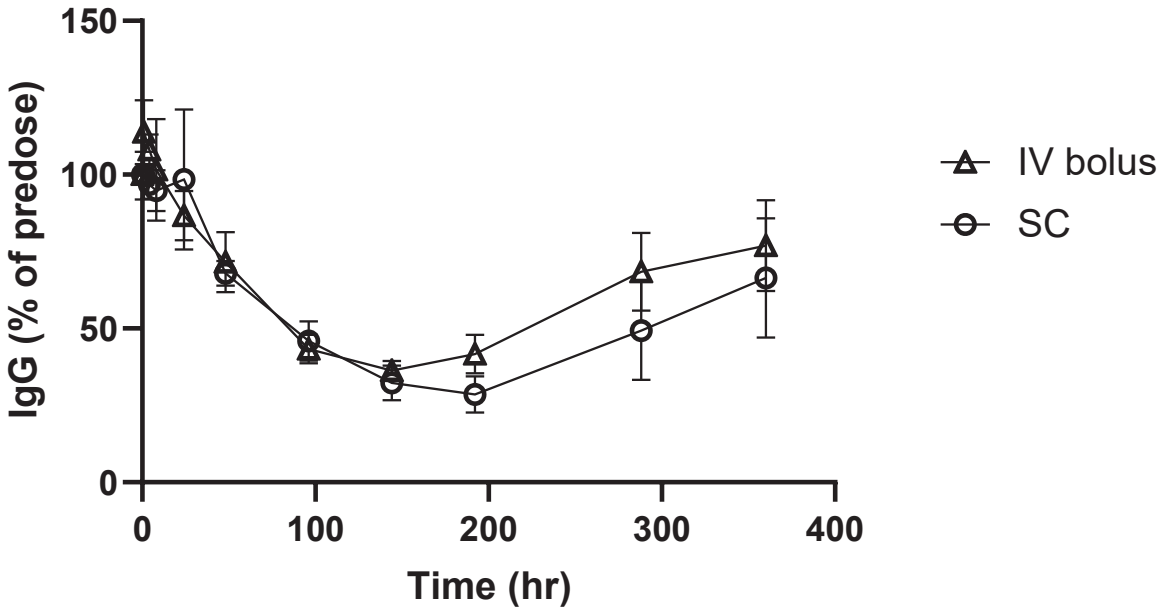


図 2.6.4-8 雌カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内又は皮下投与したときの血清中 IgG のベースライン値からの変化率（平均値±SD）

Abbreviations: IV: intravenous; SC: subcutaneous; SD: standard deviation.
Source: Study 20227166.

2.6.4.3.2 反復投与

反復投与毒性試験，免疫毒性試験及び生殖発生毒性試験において，カニクイザルにニポカリマブを週 1 回（26 週間試験では週 2 回投与も含む）反復静脈内投与したときの TK 及び ADA を評価した。RO 及び PD 作用（IgG の減少）についても評価した。

2.6.4.3.2.1 カニクイザル 14 日間反復静脈内投与試験

資料番号 4.2.3.2.1

カニクイザル（雄 3 例／群）にニポカリマブを 10 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回 14 日間反復静脈内投与（Day 1 及び 8 に 15 分間持続静注）したときの TK を評価した【2.6.5.4 A】。投与前並びに投与終了後 1，6，48，120，168，216 及び 336 時間に血清試料を採取した。

いずれの群においても T_{max} は 1.25 時間（初回採血時点）であり，全身曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$）は用量比を上回って増加した。

いずれの群でも顆粒球及び単球の RO と血清中 IgG 濃度の低下が認められた【2.6.6.3.1】。

表 2.6.4-5 週 1 回 14 日間反復静脈内投与試験の血清中 TK パラメータ（平均値）

Dose (mg/kg/week)	T_{max}[a] (h)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL)
10	1.25	205	4,710
300	1.25	6,850	373,000

Note: TK parameters calculated after single administration on Day 1 only (from time 0 before the first dose to 168 hours).
[a] Median is reported for T_{max}.
$AUC_{0\text{-last}}$: area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last measurable time point after the first dose only; C_{max}: maximum serum concentration; T_{max}: time to maximum concentration
Source: Study 529055.

2.6.4.3.2.2 カニクイザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 9 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2.2

カニクイザル（雌雄各 3 又は 5 例／群）にニポカリマブを 0，20，100 及び 306 mg/kg の用量で週 1 回 4 週間反復静脈内投与（試験 1，8，15 及び 22 日に 15 分間持続静注）したときの TK 及び ADA を評価した【2.6.5.4 B】。TK 評価用の検体は投与前，投与終了後 2 時間及び Day 2，8，15，22，29（投与期間終了時），36，45，60，75 及び 90（回復期間終了時）に採取した。さらに，投与前，Day 7，14，21，29，56 及び 90 に採取した検体を用いて ADA 及び NAb を評価した。

血清中ニポカリマブ濃度は投与終了後最初の評価時点（投与終了後 2 時間）でピークに達し，その後 Day 8（2 回目の投与前）まで徐々に低下した。C_{trough} は，100 mg/kg/週群では試験 8，15 及び 22 日の投与後（採血時点として初回投与終了後 336，504 及び 672 時間），306 mg/kg/週群では試験 1，8，15 及び 22 日の投与後（採血時点として初回投与終了後 168，336，504 及び 672 時間）で概して同程度であり，投与期間内に定常状態に達したと考えられた。C_{trough} に性差は認められなかった。

血清中のニポカリマブの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}last}$）は，100 mg/kg/週群と 306 mg/kg/週群の間で概して用量比例性を上回って増加したが，C_{max} は用量に比例して増加した（表 2.6.4-6）。$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} に性差は認められなかった。

ニポカリマブを投与した全ての群で，顆粒球及び単球の RO と血清中 IgG の減少が認められた。いずれの群でも血清中ニポカリマブ濃度が 50 µg/mL 未満のときに ADA が認められた。ADA 陽性が確認された多くの動物で，血清中ニポカリマブ濃度が 0.1 µg/mL 未満のときには NAb も陽性であった。いずれの時点においても ADA 陽性が確認されなかった 100 mg/kg/週群の多くの動物及び 306 mg/kg/週群の全ての動物では，血清中ニポカリマブ濃度が 50 µg/mL を超えていたため，試料中のニポカリマブが ADA の検出を妨げた可能性がある。しかし，100 及び 306 mg/kg/週群では PD 作用（血清中 IgG の減少）が投与期間を通して維持されたことから，高用量ではニポカリマブの曝露量は ADA の影響を受けなかったと考えられた【2.6.6.3.2】。

本試験において $AUC_{0\text{-}last}$ は，初回投与前（0 時間）から最終投与（4 回目）後の測定可能な最終時点までの全投与期間の AUC を表し，306 mg/kg/週群は回復期間の AUC を含む。さらに，TK 評価のために採取した試料数が少なかったことにも留意する必要があり，投与直後の実際の C_{max} は得られていないことから，ニポカリマブの曝露量は過小評価されている可能性がある。

表 2.6.4-6 週 1 回 4 週間反復静脈内投与試験の血清中 TK パラメータ（平均値）

Dose	T_{max} (h)[a]		C_{max} (µg/mL)		$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL)[b]	
(mg/kg/week)	Male	Female	Male	Female	Male	Female
20	2.25	2.25	583	555	ND	ND
100	2.25	2.25	3,170	3,070	208,000	195,000
306	2.25	2.25	8,730	8,590	746,000[c]	827,000[c]

[a] Median
[b] A limited number of samples was taken for toxicokinetic assessments. Therefore, the actual peak concentration after dosing is not captured, and the total nipocalimab exposure based on calculation of $AUC_{0\text{-last}}$ is likely an underestimation. Concentrations in the low dose group were quantifiable only on Days 1 and 2, and an AUC value could not be calculated for this group.
[c] $AUC_{0\text{-last}}$ represents the AUC over the entire dosing period, from time 0 before the first dose to the last measurable time point after the last dose (ie. 4th dose) and includes the recovery period for the recovery animals at 306 mg/kg/week dose group.

$AUC_{0\text{-last}}$: area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last measurable time point ie, over the whole dosing period (after 4 doses) for the main animals and including the recovery period for the recovery animals (at the 306 mg/kg/week dose group); C_{max}: maximum serum concentration; ND: not determined (less than 3 quantifiable concentrations); T_{max}: time to maximum concentration.
Source: Study 529060.

2.6.4.3.2.3 カニクイザル 26 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2.3

カニクイザル（雌雄各 3 又は 5 例／群）にニポカリマブを 0，20，100 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回，又は 50 mg/kg の用量で週 2 回，26 週間反復静脈内投与（15 分間持続静注）したときの TK 及び ADA を評価した【2.6.5.4 C】。TK 評価用の検体は，投与期間中の第 1，4，8，13，18，22 及び 26 週の投与前及び投与後 2，4，24 及び 96 時間，並びに休薬期間中の第 28，30，32 及び 34 週に採取した。ADA 及び NAb 評価用の検体は第 1 週から 26 週まで週 1 回採取した。

血清中ニポカリマブの T_{max} は概して 2.25 時間（投与終了後 2 時間，最初の評価時点）であり，その後血清中ニポカリマブ濃度は低下した。単回投与後（第 1 週）のニポカリマブの全身曝露量（AUC）は概して用量に比例して増加したが，反復投与後の曝露量は用量比例性を上回って増加した（表 2.6.4-7）。20 mg/kg/週群では，単回投与後（第 1 週）の全身曝露量が反復投与後よりも大きかったが，これは ADA の影響によるものと考えられた。一方，50，100 及び 300 mg/kg/週群では単回投与後と反復投与後の全身曝露量は同程度であった。いずれの群でも一貫した性差は認められなかった。

ニポカリマブを投与した全ての群で，単球及び顆粒球の RO と PD 作用（血清中 IgG の減少）が認められた【2.6.6.3.3】。

多くの動物で血清中ニポカリマブ濃度が 50 µg/mL 未満のときに ADA が認められた。ADA 陽性が確認された多くの動物で，血清中ニポカリマブ濃度が 0.1 µg/mL 未満のときには NAb も陽性であった。ADA 陽性が確認されなかった 100 mg/kg/週群の多くの動物及び 300 mg/kg/週群の全ての動物で，血清中ニポカリマブ濃度は 50 µg/mL を超えていたことから，検体中のニポカリマブが ADA の検出を妨げた可能性がある。

評価期間を通じて，多くの動物（28 例中 25 例）で ADA 陽性が確認され，そのときの血清中ニポカリマブ濃度は低い又は定量下限未満であったことから，ニポカリマブの全身曝露量は ADA の影響を受ける可能性が考えられる。しかし，高用量（100 及び 300 mg/kg/週）の反復投与後に高い血清中ニポカリマブ濃度が認められたことから，高用量のニポカリマブを投与すること

で，ADA が曝露量に及ぼす影響を最小限に抑えることが可能であることが示された。このことは，持続的な PD 作用が認められたことからも裏付けられた。

300 mg/kg/週群の第 26 週の平均 $AUC_{0\text{-last}}$ には，主試験群と回復群の動物が含まれるが，最終試料採取時点はこれらの 2 群間で異なる［主試験群：投与後 96 時間，回復群：8 週間（1,344 時間）］。主試験群の個体別 $AUC_{0\text{-last}}$（$AUC_{0\text{-96h}}$）は，雄で 453,000 及び 429,000 μg·h/mL，雌で 577,000，472,000 及び 499,000 μg·h/mL であり，雌雄を合わせた平均値は 486,000 μg·h/mL であった。

表 2.6.4-7 カニクイザル 26 週間反復静脈内投与試験の血清中 TK パラメータ（平均値）

Time (Week)	Dose (mg/kg)	T_{max}[a] (h)		C_{max} (μg/mL)		$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)[b] Once weekly dosing		$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)[c] Twice weekly dosing	
		M	F	M	F	M	F	M	F
1	20	4.25	4.25	549	677	22,200	31,000	-	-
	50 biw	2.25	2.25	1,240	1,280	-	-	22,800	21,400
	100	2.25	2.25	2,380	2,680	125,000	126,000	-	-
	300	2.25	2.25	7,190	7,720	339,000	370,000	-	-
26	20	2.25	2.25	225	399	2,700	5,340	-	-
	50 biw	2.25	2.25	1,450	842	-	-	26,500	23,000
	100	2.25	2.25	2,750	3,020	105,000	133,000	-	-
	300	2.25	4.25	9,810	10,700	503,000[d]	563,000[d]	-	-

[a] Median
[b] All animals were sampled for a 96-hour period postdose on each sampling occasion, except for recovery animals at 300 mg/kg/week which were sampled up to 8 weeks post last dose in the recovery period.
[c] Animals were dosed twice weekly with exposure only considered up to 24 hours within the 1st dose period.
[d] The mean $AUC_{0\text{-last}}$ values for the 300 mg/kg/week dose group on Week 26 include animals in the main and recovery groups, although the last TK sampling timepoint differed between these two groups (96 hours vs 8 weeks [1,344 hours] post dose, respectively). For the main group, individual $AUC_{0\text{-last}}$ ($AUC_{0\text{-96h}}$) values were 453,000 and 429,000 μg.h/mL for males, and 577,000, 472,000, and 499,000 μg.h/mL for females, with a combined sex mean of 486,000 μg.h/mL.

$AUC_{0\text{-last}}$: area under the serum concentration-time curve from time 0 before the last dose to the last measurable time point for the given dosing cycle; biw: twice weekly; C_{max}: maximum serum concentration for the given dosing cycle; F: female; M: male; T_{max}: time to maximum serum concentration for the given dosing cycle.
Source: Study 501555.

2.6.4.3.2.4 カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生（ePPND）試験

資料番号 4.2.3.5.3.1

妊娠雌カニクイザル及びその胎児又は出生児に対するニポカリマブの影響を 2 相の ePPND 試験で評価した。妊娠雌カニクイザルにニポカリマブを 0，100 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回反復静脈内投与したときの TK 及び ADA を評価した【2.6.5.4 D】。

第 1 相試験では，妊娠雌カニクイザル（8 例又は 11 例／群）にニポカリマブを妊娠 45 日（器官形成末期）から週 1 回反復静脈内投与した。妊娠雌カニクイザルは妊娠 100 日（±2 日）又は妊娠 140 日（±2 日）に帝王切開（それぞれ 4 例／群，帝王切開群），又は自然分娩させた（対照群及び高用量群の各 3 例，自然分娩群）。TK 評価用の検体は，妊娠 45 日の投与前並びに投与後 2，4，24 及び 96 時間，妊娠 73 日の投与前，妊娠 94 日の投与前並びに投与後 2，4 及び 24 時間，妊娠 115 日及び妊娠 122 日の投与前，妊娠 136 日の投与前並びに投与後 2，4 及び 24 時間に採取した。ADA 及び NAb は，妊娠 45，59，73，94，115 及び 136 日の投与前に検体を採取して

評価した。帝王切開群と自然分娩群のいずれにおいても，母動物のみでなく胎児又は新生児のTK 及び ADA も評価した。

第 2 相試験では，妊娠雌カニクイザル（18 例／群）にニポカリマブを妊娠 45 日から分娩（約妊娠 160 日）まで週 1 回反復静脈内投与し，乳児を生後 6 カ月まで評価した。TK 評価用の検体は，妊娠 45 日の投与前並びに投与後 2，4，24 及び 96 時間，妊娠 73 日及び妊娠 101 日の投与前，妊娠 136 日の投与前並びに投与後 2，4，24 及び 96 時間，分娩後 14 日，28 日及び 91 日に採取した。ADA 及び NAb の評価は，投与開始前（妊娠 38 日），妊娠 73 日，101 日及び 136 日の投与前，並びに分娩後 14 日，28 日，91 日及び 182 日に検体を採取して評価した。乳児では，TK，ADA 及び NAb 評価用の血清試料を生後 14，28，91 及び 182 日に採取した。

第 1 相及び第 2 相試験のいずれにおいても，母動物におけるニポカリマブの T_{max} は概して 2 時間（投与後最初の評価時点）であった。曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 又は $AUC_{0\text{-}last}$）は，初回投与時（妊娠 45 日）は用量に比例して増加し，妊娠 94 日及び／又は 136 日では概して用量比例性を上回って増加した。300 mg/kg/週群の反復投与後の曝露量は初回投与後と同程度であったが，100 mg/kg/週群の反復投与後の曝露量は初回投与後よりも低値であった（表 2.6.4-8）。100 mg/kg/週群では，妊娠 94 日及び／又は 136 日の曝露量の個体間変動が大きく，これは ADA の影響によるものと考えられた。

多くの母動物において，投与期間を通して ADA が認められた（第 1 相試験では妊娠 45 日から 100 日又は 140 日，第 2 相試験では妊娠 45 日から分娩まで）。投与期間中に ADA 陽性であった動物の大部分では，血清中ニポカリマブ濃度が 0.1 µg/mL 未満のときに一時点以上で NAb も陽性であった。ニポカリマブを投与した母動物のうち ADA 陰性と判定された多くの動物では，ADA 評価時に血清中ニポカリマブ濃度が 50 µg/mL を超えていたことから，検体中のニポカリマブが ADA の検出を妨げた可能性がある。

第 1 相試験では，100 及び 300 mg/kg/週群のいずれにおいても妊娠 100 日（±2 日）の胎児のニポカリマブ濃度は定量下限未満であった（<150 ng/mL）。300 mg/kg/週群では妊娠 140（±2 日）の胎児 3 例及び妊娠 165 日の胎児（1 例）で低濃度のニポカリマブが検出された。自然分娩した新生児ではニポカリマブは検出されなかった（表 2.6.4-10）。生後 1 日の新生児 2 例中 1 例に ADA 及び NAb が認められた。

第 2 相試験では，生後 14 日，28 日，91 日及び 182 日の全ての乳児で血清中ニポカリマブ濃度が定量下限未満であった（<150 ng/mL）。例外として，対照群の雄 1 例で，生後 91 日の血清中ニポカリマブ濃度が定量可能であったが，定量下限に近い値（0.152 µg/mL）であった。その個体は生後 14 日，28 日及び 182 日の血清中ニポカリマブ濃度は定量下限未満であり，生後 91 日の測定結果はマトリックス中の干渉物質の影響を受けた可能性が高いと考えられた。多くの乳児で ADA 及び NAb が検出され，対応する母動物でも ADA 及び NAb が陽性であったことから，乳児で認められた ADA 及び NAb は母動物に由来する可能性が高いことが示された。

母動物では，ニポカリマブ投与後に単球及び顆粒球の RO と血清中 IgG の減少が認められた【2.6.6.6.3】。

表 2.6.4-8 ePPND 試験において妊娠カニクイザルにニポカリマブを静脈内投与したときの血清中 TK パラメータ（平均値）

Phase/Day	Dose (mg/kg/week)	T_{max} [a] (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)	AUC_{0-last} (μg·h/mL)[b]
Phase 1					
GD45	100	2	2,620	47,900	110,000
	300	2	7,680	130,000	300,000
GD94	100	2	1,080	14,100	-
	300	2	6,600	113,000	-
GD136	100	3	1,070	17,100	-
	300	2	7,870	144,000	-
Phase 2					
GD45	100	2	2,620	-	105,000
	300	2	6,940	-	298,000
GD136	100	2	1,770	-	52,000
	300	2	6,260	-	264,000

[a] Median
[b] All animals were sampled for a 96-hour period postdose on each sampling occasion.
-: Not calculated
AUC_{0-24h}: area under the serum concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{0-last}: area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last measurable time point; C_{max}: maximum serum concentration; GD: gestation day; T_{max}: time to maximum concentration.
Source: Study 20091416.

2.6.4.3.2.5 カニクイザル 8 週間反復静脈内投与免疫毒性試験

資料番号 4.2.3.7.2.1

カニクイザル（雌雄各 4 例／群）にニポカリマブを 0，10，100 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回 8 週間反復静脈内投与し，投与期間終了後に 8 週間休薬して回復性を評価したときの TK を評価した【2.6.5.4 E】。TK 評価用の血清試料は，投与期間の第 4 週（Day 22）及び第 8 週（Day 50）の投与前，投与後 2，8 時間及び 4 日，並びに休薬期間中の第 16 週に採取した。

ニポカリマブの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は，100 mg/kg 群と 300 mg/kg 群の間で Day 22 には用量に比例して増加し，Day 50（C_{max} のみ評価）には用量比を上回って増加した。300 mg/kg 群では，反復投与後の曝露量に大きな差は認められなかった。100 及び 300 mg/kg 群で性差は認められなかった（表 2.6.4-9）。10 mg/kg 群（Day 22 及び Day 50）と 100 mg/kg 群（Day 50）では，データにばらつきがあり，AUC は算出できなかった。

ニポカリマブ投与後に単球及び顆粒球の RO と血清中 IgG の減少が認められた【2.6.6.8.1】。

表 2.6.4-9 雌雄カニクイザルを用いた 8 週間反復静脈内投与免疫毒性試験の血清中 TK パラメータ（平均値）

Study Day	Dose (mg/kg)	T_{max} (h)[a]		C_{max} (µg/mL)		$AUC_{0\text{-}96h}$ (µg·h/mL)	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
22	10	2	2	105	217	NC	NC
	100	2	2	2,180	2,180	106,000	95,500
	300	2	2	7,480	6,930	375,000	324,000
50	10	2	2	87.6	57.1	NC	NC
	100	2	2	1,180	1,260	NC	NC
	300	2	2	7,660	6,360	407,000	307,000

[a] Median
$AUC_{0\text{-}96h}$: area under the serum concentration-time curve from time 0 to 96 hours for the given dosing cycle; C_{max}: maximum serum concentration for the given dosing cycle; NC: not calculable; T_{max}: time to maximum serum concentration for the given dosing cycle.
Source: Study 20104942

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布

資料番号 4.2.2.3.1

Tg32 マウス（3 例／群）に蛍光標識したニポカリマブを 250 µg/匹（約 10 mg/kg）の用量で単回静脈内投与したときの組織分布を評価した【2.6.5.5】。蛍光標識したヒト IgG1 対照抗体を 250 µg/匹で単回静脈内投与したときの組織分布も同時に評価した。組織分布は，投与後 0，1，5，24，48，72，96 及び 144 時間に *in vivo* 蛍光トモグラフィーイメージングにより評価した。また，投与後 6 日に，脳，心臓，肝臓，胆嚢，腎臓，肺，皮膚，筋肉，膀胱，脾臓，膵臓，リンパ節及び腸を採取し，*ex vivo* で組織の蛍光分析を実施した。

ニポカリマブとヒト IgG1 対照抗体は類似した組織分布を示した。いずれも主に肝臓に分布し，腎臓及び膀胱への分布は限定的であり，尿中排泄の寄与は小さいと考えられた。ニポカリマブ及びヒト IgG1 対照抗体のいずれにおいても，mAb に典型的な 2 相性の PK を示した。ヒト IgG1 対照抗体と比較して，ニポカリマブは投与後最初の 5 時間以内に肝臓への分布がわずかに多くなる傾向及び他の組織（膵臓，肺，筋肉など）への分布が少なくなる傾向を示した。また，ニポカリマブはヒト IgG1 対照抗体と比較して，循環血中における α 相の半減期が短く，これは Tg32 マウスに存在するヒト FcRn への特異的結合に起因する可能性がある。

2.6.4.4.2 胎盤通過性

資料番号 4.2.3.5.3.1

妊娠サルを用いた ePPND 試験（2.6.4.3.2.4）の第 1 相試験において，帝王切開時に胎児の血清中のニポカリマブ濃度を評価した（表 2.6.4-10）。妊娠 100 日（±2 日）までは，100 及び 300 mg/kg/週群のいずれにおいても胎児血清中にニポカリマブは検出されなかった。妊娠 140 日（±2 日）では，300 mg/kg/週群の 3 匹の胎児の血清中に低濃度のニポカリマブが検出された。また，妊娠 165 日でも胎児血清中でニポカリマブが検出された。自然分娩した新生児ではニポカリマブは検出されず，第 2 相試験の分娩後に評価した乳児でもニポカリマブは検出されなかった。これらのデータから，サルの妊娠後期におけるニポカリマブの胎盤通過はごくわずかであることが示唆された［胎児（新生児）／母動物血清中ニポカリマブ濃度比は 1.5%以下］。また，ニポ

カリマブはその作用機序に基づくと自らの胎盤通過を阻害していると考えられることからも，ニポカリマブの胎盤通過性は限定的であると考えられる。

表 2.6.4-10 ePPND 試験における胎児（新生児）の血清中ニポカリマブ濃度及び胎児（新生児）／母動物血清中ニポカリマブ濃度比

Phase 1 subgroup	Dose (mg/kg)	Number of Fetuses/Neonates Evaluated	Individual Fetus or Neonate Nipocalimab Concentration (µg/mL)	Fetal/Neonatal to Maternal Concentration Ratio (%)
GD100-102	100	3	ND	-
	300	2	ND	-
GD140-142	100	4	ND	-
	300	3	0.583	0.0872
			2.695	0.560
			3.455	0.621
BD1	300	2	42.285[a]	1.536
			ND	-[b]

[a] Scheduled for live birth but cesarian sectioned on GD165 due to labor complications.
[b] No nipocalimab was detected in fetal serum on BD1, the corresponding maternal concentration was 643.953 µg/mL. Assuming a fetal concentration of 150 ng/mL (the LLOQ), the fetal-to-maternal ratio would be 0.0233%.
BD: birth day; GD: gestation day; ND: not detected, ie below LLOQ of 150 ng/mL
Source: Study 20091416

2.6.4.5 代謝

ニポカリマブの *in vitro* 又は *in vivo* 薬物代謝試験は実施していない。IgG mAb であるニポカリマブは，内因性タンパク質のターンオーバー及び分解に関与するプロセスによって異化及び消失すると考えられる。このような化合物はタンパク質分解により構成アミノ酸に分解され，その後，新たに合成されたタンパク質に再取り込みされるか，又はエネルギー源として利用される。これらは CYP により代謝されず，個々のアミノ酸に分解されるため，反応性代謝物は生成されない（Kamath 2016）。したがって，低分子薬物で実施される従来の生体内変化を評価する試験は必要ない［ICH S6(R1)］。

2.6.4.6 排泄

他の IgG mAb と同様に，ニポカリマブは内因性 IgG に関連する異化経路を介して消失すると考えられる。したがって，低分子薬物で実施される従来のマスバランスを評価する試験からは情報が得られないと予想されるため，ニポカリマブを用いた排泄試験は実施していない。

Tg32 マウスを用いた組織分布試験（2.6.4.4.1）において，ニポカリマブの腎臓への分布及び尿中排泄はわずかであった。

カニクイザルを用いた ePPND 試験では，ニポカリマブの乳汁中への排泄は評価していない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

ニポカリマブはタンパク質分解により代謝される mAb であることから，ニポカリマブの非臨床薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。ニポカリマブが代謝に基づく直接的な薬物相互作用を受けることはないと予想される。ニポカリマブが CYP を介した薬物相互作用を引き

起こすことは予想されず，毒性試験では血清中サイトカイン濃度にニポカリマブ投与に関連した変化は認められなかった【2.6.6.3】。一方，ニポカリマブはその作用機序に基づき，FcRn を介したリサイクルの阻害によって IgG mAb の曝露量を減少させる可能性がある。ニポカリマブとフレマネズマブ（IgG mAb）との臨床薬物相互作用試験では，フレマネズマブのクリアランスはニポカリマブとの併用投与（Day 1 にニポカリマブ及びフレマネズマブを投与）又はオフセット投与（Day 1 にフレマネズマブ，Day 15 にニポカリマブを投与）のいずれにおいても増加した【2.7.2.2.3.1】。同様にニポカリマブとエタネルセプト（Fc 融合タンパク質）を併用投与したとき，エタネルセプトのクリアランスは増加した【2.7.2.2.3.2】。また，ニポカリマブ投与に関連するアルブミン低下により，アルブミン結合率の高い薬剤の血漿タンパク結合率が低下する可能性がある。非結合形薬物の原則及び well-stirred モデルに基づくと，血漿タンパク結合の変化は総薬物濃度の PK に影響を及ぼす可能性があるが，多くの薬剤に関して定常状態の非結合形薬物濃度への影響は概して小さく，臨床的意義はほとんどないことが報告されている（Benet 2002）。さらに，ワーストケースのシナリオ（20 g/L の血漿中アルブミン濃度）を想定した PBPK 解析結果から，ニポカリマブとタンパク結合率の高い薬剤の併用時に薬物相互作用は生じないと予測された（5.3.3.5.5）。以上より，アルブミン結合率の高い薬剤との臨床薬物相互作用試験は必要ないと考える。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

薬理学的に適切な動物種であるカニクイザルを用いた単回及び反復静脈内投与試験において，ニポカリマブの PK 及び TK 並びに PD 作用（血清中 IgG の減少）を検討した。

カニクイザルにニポカリマブを静脈内投与後，ニポカリマブは非線形の PK を示し，血清中曝露量は概して用量比を上回って増加したことから TMDD が示唆された。曝露量に性差は認められなかった。ニポカリマブの作用機序と一致して，カニクイザルにニポカリマブを投与後，PK，RO 及び PD 作用に一貫した関連が認められた。カニクイザルにニポカリマブを単回静脈内投与したとき，PD 作用は 50 mg/kg 以上の用量で認められ，その作用は 1 週間以上持続した。

ニポカリマブを反復投与したとき，ADA 及び NAb 陽性を示した複数の個体で，ニポカリマブの速やかな消失及び血清中曝露量の減少が認められた。しかし，300 mg/kg/週の用量（検討した最高用量）で静脈内投与したときの血清中ニポカリマブ濃度は，ADA 及び NAb 陽性を示した個体においてもいずれの試験でも投与期間中に高値を維持した。さらに，投与期間を通して血清中ニポカリマブ濃度が高値を維持したときに高い RO 及び持続的な PD 作用が示されたことから，これらの試験はニポカリマブの全身毒性を評価するのに適切であると考えられた。また，動物における ADA は非臨床試験の解釈にのみ関連するものであり，動物における免疫原性はヒトにおける免疫原性の可能性を予測するものではない［Bugelski 2004; ICH S6(R1)］。

Ex vivo ヒト胎盤葉二重灌流モデルを用いた試験結果【2.6.2.2.3.1】と一致して，ePPND 試験で評価したニポカリマブの胎盤通過性は低く，胎児の血清中ニポカリマブ濃度は母動物の血清中濃

度の 1.5%以下であった。また，ニポカリマブを投与した母動物の胎児及び新生児で ADA が検出された。液性免疫を付与する FcRn の生理機能に基づき，ADA が母動物から胎児に移行した可能性がある。

ニポカリマブの組織分布をヒト FcRn を発現した Tg32 マウスで評価した結果，ニポカリマブの組織分布はヒト IgG1 対照抗体と類似しており，典型的な mAb の組織分布と一致することが示された。わずかに異なる点として，ニポカリマブは，ヒト IgG1 対照抗体と比較して，投与後 5 時間以内の肝臓への分布が多かった。また，循環血中における α 相の半減期がより短い傾向を示し，これは Tg32 マウスに存在するヒト FcRn への特異的結合に起因する可能性がある。

ニポカリマブは IgG mAb であるため，内因性タンパク質のターンオーバー及び分解に関与するプロセスによって異化及び消失する。ニポカリマブと CYP の相互作用は生じないと予想されるため，薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。一方，ニポカリマブはその作用機序から，FcRn を介したリサイクルを阻害することにより，IgG mAb の曝露量を減少させると考えられる。ニポカリマブとフレマネズマブ（IgG mAb）との臨床薬物相互作用試験では，フレマネズマブのクリアランスはニポカリマブとの併用投与又はオフセット投与のいずれにおいても増加した【2.7.2.2.3.1】。同様に，ニポカリマブとエタネルセプト（Fc 融合タンパク質）を併用投与したとき，エタネルセプトのクリアランスは増加した【2.7.2.2.3.2】。ニポカリマブはアルブミンを低下させる可能性があるが，定常状態の非結合形薬物の曝露量には大きな影響を与えないと予想されるため，アルブミン結合率の高い薬剤との薬物相互作用試験は不要と考える【2.7.2.3.2】。

皮下投与と静脈内投与の薬物動態プロファイルを比較したところ，カニクイザルにニポカリマブを皮下投与したときのバイオアベイラビリティは約 70%であり，血清中 IgG の減少はニポカリマブを同じ用量で静脈内投与したときと同程度であった。

結論として，一連の非臨床薬物動態試験は gMG 患者に対するニポカリマブの治療を支持するものである。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

Benet LZ, et al. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2002;71:115-21.

Bugelski PJ, et al. Predictive power of preclinical studies in animals for the immunogenicity of recombinant therapeutic proteins in humans. Curr Opin Mol Ther. 2004;6:10-6.

Kamath AV. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. Drug Discov Today Technol. 2016;21-22:75-83.

Latvala S, et al. Distribution of FcRn across species and tissues. J Histochem Cytochem. 2017;65:321-33.

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

Test Article: Nipocalimab

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Batch No.	GLP	Test Facility	Study No. Location in CTD
Bioanalysis						
Validation of ELISA method for nipocalimab serum concentrations	Serum from cynomolgus monkeys	Not applicable	[redacted]	Y	[redacted], US	20069611/ 4.2.2.1.1
Validation of ECLIA method for detection of ADAs	Serum from cynomolgus monkeys	Not applicable	[redacted]	Y	[redacted], US	20069614/ 4.2.2.1.2
Validation of a cell-based assay for anti-nipocalimab NAbs	Serum from cynomolgus monkeys	Not applicable	[redacted]	Y	[redacted], US	20069609/ 4.2.2.1.3
Validation of FcRn RO by flow cytometry	Whole blood from cynomolgus monkeys	Not applicable	[redacted]	Y	[redacted], US	20103067/ 4.2.2.1.4
Absorption						
Single dose PK/PD	Cynomolgus monkey	IV bolus (PBS)	[redacted]	N	[redacted], US	20070695/ 4.2.2.2.1
Single dose PK/PD	Cynomolgus monkey	IV bolus (PBS)	[redacted]	N	[redacted], US	20081504/ 4.2.2.2.2
Single dose PK/PD, including local tolerance	Cynomolgus monkey	IV bolus or SC injection (solution[a])	IV: [redacted] SC: [redacted]	N	[redacted], US	20227166/ 4.2.2.2.3
TK and ADA in 2-week repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey	IV infusion (PBS)	[redacted]	N	[redacted], UK	529055/ 4.2.3.2.1
TK and ADA/NAb in 4-week repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey	IV infusion (solution[b])	[redacted]	Y	[redacted], UK	529060/ 4.2.3.2.2
TK and ADA/NAb in 26-week repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey	IV infusion (0.9% NaCl)	[redacted]	Y	[redacted], UK	501555/ 4.2.3.2.3
TK and ADA/NAb in ePPND	Cynomolgus monkey	IV flow bolus (0.9% NaCl)	[redacted]	Y	[redacted], US	20091416/ 4.2.3.5.3.1
TK in 8-week immunotoxicity	Cynomolgus monkey	IV slow bolus (0.9% NaCl)	[redacted]	Y	[redacted], US	20104942/ 4.2.3.7.2.1
Distribution						
Tissue distribution, single dose,	Tg32 mice[c]	IV (fluorescently labeled compound or human monoclonal IgG1 control Ab)	-[d]	N	[redacted], US	50999041/ 4.2.2.3.1
Metabolism	*No metabolism studies have been conducted.*					

(Continued)

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Nipocalimab

Type of Study	Test System	Route (Vehicle/Formulation)	Batch No.	GLP	Test Facility	Study No. Location in CTD
Excretion	*No excretion studies have been conducted.*					
Pharmacokinetic Drug Interactions	*No pharmacokinetic drug interaction studies have been conducted.*					
Other	*No other pharmacokinetic studies have been conducted.*					

M281 = nipocalimab = N027; Ab: antibody; ADA: anti-drug antibody; [redacted]; ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; ePPND: enhanced pre- and postnatal development; FcRn receptor: neonatal fragment crystallizable region receptor; GLP: good laboratory practice; IV: intravenous; [redacted]; N: no; NA: not applicable; NAb: neutralizing antibody; [redacted]; PBS: phosphate buffered saline; PD: pharmacodynamics; PK: pharmacokinetics; R&D: Research and Development; RO: receptor occupancy; SC: subcutaneous; US: United States; Y: yes

[a] Formulation SC: 10 mM acetate, 5% sorbitol, 0.1 % polysorbate 80, pH 5.5.
[b] Nipocalimab formulation and placebo: 24.2 mM sodium phosphate, 24.1 mM sodium chloride, 7.6% (w/v)/7.3% (w/w) trehalose (222 mM), 0.01% (w/v) PS80, pH 6.5.
[c] Tg32 mice: human FcRn transgenic mice.
[d] not detailed in study report

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

The details on the analytical methods, related to quantitation of nipocalimab using ELISA, detection of antibodies to nipocalimab using electrochemiluminesce, detection of neutralizing antibodies to nipocalimab and FcRn receptor occupancy using flow cytometry in cynomolgus monkeys are described in 【2.6.4.2】.

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3 A 薬物動態試験：単回静脈内投与後の吸収

Test Article: Nipocalimab

Study No.		20070695			
Location in CTD		4.2.2.2.1			
Species		Cynomolgus monkey			
Feeding Condition		Not defined in study report (presumably fed)			
Sample		Serum			
Sampling Times		At predose, and at 1, 4, 8, 24, 48, 96, 144, 192, 288 and 360 hours postdose			
Assay (PK)		ELISA			
LLOQ		100 ng/mL			
Analyte		Nipocalimab			
Vehicle		Phosphate buffered saline			
Route		Intravenous			
Gender/Number of Animals	**M: 3**	**M: 3**	**M: 3**	**M: 3**	**M: 3**
Dose (mg/kg)	**0.2**	**2.0**	**20.0**	**50.0**	**100.0**
PK Parameters					
C_{max} (µg/mL)	-	36.8 ± 0.306	459 ± 35.9	1,030 ± 146	1,960 ± 96.8
T_{max} (h)[a]	-	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Tl_{ast} (h)[a]	-	24 (24-24)	96 (96-96)	144 (144-192)	192 (192-192)
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)	-	338 ±40	13,800 ±1,430	41,100 ±1,500	90,600 ±2,770
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	-	345 ±45.8	15,600 ±3,450	42,100 ±1,920	93,800 ±3,870
$T_{1/2}$ (h)	-	3.92 ±1.10	27.5 ±11.5	29.6 ±4.57	39.7 ±3.71
CL (mL/h/kg)	-	5.87 ±0.84	1.32 ±0.265	1.19 ±0.0528	1.07 ±0.0439
Vz (mL/kg)	-	32.4 ±5.28	49.6 ±9.31	50.7 ±7.97	61.0 ±3.25

PD and RO	IgG analysis: nipocalimab-related dose-dependent decreases in serum IgG levels (except at 0.2 mg/kg group). RO: nipocalimab bound and blocked the FcRn receptor from 2 mg/kg and above.

Nipocalimab = M281 (the latter name is used in the study report)
Data are presented as mean ± standard deviation, unless mentioned otherwise
-no nipocalimab detected (below LLOQ)
[a] Median (min - max).

$AUC_{0\text{-}inf}$: area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the serum concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; CL: clearance; C_{max}: maximum serum concentration; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; F: bioavailability; Fc: fragment crystallizable region; FcRn: neonatal Fc receptor; IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; LLOQ: lower limit of quantification; M: male; PD: pharmacodynamics; RO: receptor occupancy; SD: standard deviation; $T_{1/2}$: half-life; T_{last}: time to last quantifiable serum concentration; T_{max}: time to maximum serum concentration; V_z: volume of distribution during terminal phase.

2.6.5.3 B 薬物動態試験：単回静脈内投与後の吸収

Test Article: Nipocalimab

Study No.	20081504	
Location in CTD	4.2.2.2.2	
Species	Cynomolgus monkey	
Feeding Condition	Not defined in study report	
Sample	Serum	
Sampling Times	At predose, and at 1, 4, 8, 24, 48, 96, 144, 192, 288, and 360 hours postdose	
Assay (PK)	ELISA	
LLOQ	100 ng/mL	
Analyte	nipocalimab	
Vehicle/Formulation	Phosphate buffered saline	
Route	Intravenous	
Gender (M)/Number of Animals	**M: 3**	**M: 3**
Dose (mg/kg)	**20.0**	**340.0**
PK Parameters		
C_{max} (µg/mL)	413 ± 39.3	6,470 ± 1,080
T_{max} (h)[a]	1 (1-1)	1 (1-1)
Tl_{ast} (h)[a]	96 (96-144)	288 (288-288)
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)	14,200 ±2,460	385,000 ±48,500
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	15,400 ±2,300	419,000 ±60,300
$T_{1/2}$ (h)	29.4 ±2.83	78.2 ±10.8
CL (mL/h/kg)	1.31 ±0.196	0.824 ±0.116
Vz (mL/kg)	55.2 ±3.24	92.2 ±11.9
PD and RO	IgG analysis: nipocalimab-related dose-dependent decreases in serum IgG levels. RO: nipocalimab bound to and blocked the FcRn receptor at both dose levels.	

Nipocalimab = M281 (the latter name is used in the study report)
Data are presented as mean ± standard deviation, unless mentioned otherwise
[a] Median (min - max).

$AUC_{0\text{-}inf}$: area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the serum concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; CL: clearance; C_{max}: maximum serum concentration; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; Fc: fragment crystallizable region; FcRn: neonatal Fc receptor; IgG: immunoglobulin G; IV: intravenous; LLOQ: lower limit of quantification; M: male; PD: pharmacodynamics; RO: receptor occupancy; SD: standard deviation; $T_{1/2}$: half-life; T_{last}: time to last quantifiable serum concentration; T_{max}: time to maximum serum concentration; V_z: volume of distribution during terminal phase.

2.6.5.3 C 薬物動態試験：単回静脈内又は皮下投与後の吸収

Test Article: Nipocalimab

Study No.	20227166[a]	
Location in CTD	4.2.2.2.3	
Species	Cynomolgus monkey	
Feeding Condition	Not defined in study report	
Sample	Serum	
Sampling Times	At predose, and at 1, 4, 8, 24, 48, 96, 144, 192, 288, and 360 hours postdose	
Assay (PK)	ELISA (PK); ECLIA (ADA)	
LLOQ	150 ng/mL for PK; ADA drug competition cut point 21.90% inhibition, screening plate specific cut point 63.180	
Analyte	Nipocalimab for PK; anti-nipocalimab antibodies for IR	
Vehicle/Formulation	Intravenous: solution (not further defined); subcutaneous: 10 mM acetate, 5% sorbitol, 0.1% PS80, pH 5.5	
Route	Intravenous (30 mg/mL) or subcutaneous (150 mg/mL)	
Gender (M)/Number of Animals	**F: 3**	**F: 3**
Dose (mg/kg)	**42.054 IV**	**42.054 SC**
PK Parameters		
C_0 (µg/mL)	1,060 ± 54.9	NC
C_{max} (µg/mL)	979 ± 77.0	290 ± 80.9
T_{max} (h)[b]	1 (1-1)	48 (8-48)
Tl_{ast} (h)[b]	144 (96-144)	144 (144-192)
C_{last} (µg/mL)	24.5 ± 31.1	16.7 ± 15.6
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)	34,200 ± 6,460	23,500 ±3,910
$T_{1/2}$ (h)	22.7 ± 2.68	21.1 ± ID
CL (mL/h/kg)	1.22 ± 0.182	NC
Vz (mL/kg)	40.3 ± 10.1	NC
%F[c]	-	68.7
Immunogenicity Through Day 16 (360 hours postdose)		
ADA-positive animals (number positive/number tested)	3/3	3/3
Titer (range)	2- to 32-fold	2- to 32-fold
PD	IgG analysis: nipocalimab-related decreases in serum IgG levels were seen.	

Nipocalimab = M281 (the latter name is used in the study report)

Data are presented as mean ± standard deviation, unless mentioned otherwise

[a] Local tolerance was assessed as part of this study. Results are included in 【2.6.7.16】.

[b] Median (min-max)

[c] Calculated as ratio of SC/IV $AUC_{0\text{-}last}$ ratio multiplied by 100

ADA: anti-drug antibodies ; $AUC_{0\text{-}last}$: area under the serum concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; C_0: estimated (theoretical) initial concentration; CL: clearance; C_{last}: last quantifiable serum concentration; C_{max}: maximum serum concentration; ECL: electrochemiluminescence assay; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; F: female; %F: bioavailability; ID: insufficient data; IgG: immunoglobulin G; IR: immune response; IV: intravenous; LLOQ: lower limit of quantification; NC: not calculated; PD: pharmacodynamics; PK: pharmacokinetics; SC: subcutaneous; SD: standard deviation; $T_{1/2}$: half-life; T_{last}: time to last quantifiable serum concentration; T_{max}: time to maximum serum concentration; V_z: volume of distribution during terminal phase.

2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4　A　薬物動態試験：2 週間反復静脈内投与後の吸収

Test Article: Nipocalimab

Study No.	529055	
Location in CTD	4.2.3.2.1	
Species	Cynomolgous monkey	
Feeding Condition	Fed	
Sample	Serum	
Sampling Times	At predose, and at 1, 6, 48, 120, 168, 216, and 336 hours postdose	
Assay	ELISA	
LLOQ	100 ng/mL	
Analyte	Nipocalimab	
Vehicle/Formulation	Phosphate buffered saline/solution	
Route	Intravenous	
Dose regimen	Once weekly (Days 1 and 8)	
Gender/Number of Animals	**M:3**	**M:3**
Dose (mg/kg/week)	**10**	**300**
Pharmacokinetic Parameters[a]		
C_{max}(µg/mL)	205	6,850
T_{max} (h)	1.25	1.25
AUC (µg·h/mL)		
0 – last[a]	4,710	373,000

Note: M281 (stated in study report) = nipocalimab

[a] TK parameters calculated after single administration on Day 1 only (from time 0 before the first dose to 168 hours).

$AUC_{0\text{-last}}$: area under the serum concentration versus time curve from time 0 to the last measurable time point after the first dose only; C_{max}: maximum serum concentration; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; LLOQ: lower limit of quantification; M: male; T_{max}: time to maximum concentration

2.6.5.4 B 薬物動態試験：4 週間反復静脈内投与後の吸収

Test Article: Nipocalimab

Study No.	529060					
Location in CTD	4.2.3.2.2					
Species	Cynomolgous monkey					
Feeding Condition	Fed					
Sample	Serum					
Sampling Times	TK: at predose, at 2 hours, and on Days 2, 8[a], 15[a], 22[a], 29 (end of dosing period), 36, 45, 60, 75 and 90 postdose (end of treatment-free period) ADA: at predose, and on Days 7, 14, 21, 29, 56, and 90					
Assay (PK/IR)	ELISA/ECLIA					
LLOQ	150 ng/mL/ADA screening cut point 1.08					
Analyte	Nipocalimab for PK; anti-nipocalimab antibodies for IR					
Vehicle/Formulation	M281-placebo[b]					
Route	Intravenous					
Dose regimen	Once weekly (Days 1, 8, 15 and 22)					
Remark	Toxicokinetic parameters were calculated after repeated administration on Days 1, 8, 15 and 22					
Gender (M/F)/Number of Animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Dose (mg/kg/week)	**20**	**20**	**100**	**100**	**306[c]**	**306[c]**
Pharmacokinetic Parameters						
C_{max} (µg/mL)	583	555	3,170	3,070	8,730	8,590
T_{max} (h)[d]	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)[e]	-	-	208,000	195,000	746,000	827,000

(Continued)

2.6.5.4 B 薬物動態試験：4 週間反復静脈内投与後の吸収（続き）

Test Article: Nipocalimab

Study No.			529060			
Location in CTD			4.2.3.2.2			
Gender (M/F)/Number of Animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Dose (mg/kg/week)	**20**	**20**	**100**	**100**	**306[c]**	**306[c]**
Immunogenicity[f]						
ADA Positive Animals-Dosing Period (number positive/ number tested)	3/3	3/3	2/3	3/3	2/5	3/5
Titer (range)	8-512	1-1,024	1-128	1-512	16-512	1-16
ADA Positive Animals-End of 9-Week Treatment-Free Period	NA	NA	NA	NA	2/2	2/2
Titer (range)					64-512	1-128

Note: M281 (stated in study report) = nipocalimab.

Note: A limited number of samples was taken for toxicokinetic assessments. Therefore, the actual peak concentration after dosing is not captured, and the total nipocalimab exposure based on calculation of $AUC_{0\text{-last}}$ is likely an underestimation. Concentrations in the low dose group were quantifiable only on Days 1 and 2, and an AUC value could not be calculated for this group.

[a] Samples on Days 8, 15 and 22 were taken before dosing.

[b] M281 placebo = 24.2 mM sodium phosphate, 24.1 mM sodium chloride, 7.6% (w/v)/7.3% (w/w) trehalose (222 mM), 0.01% (w/v) PS80, pH 6.5.

[c] Based on supplied test item concentration.

[d] Median.

[e] $AUC_{0\text{-last}}$ represents the AUC over the entire dosing period from time 0 before the first dose to the last measurable time point after the last (ie, fourth) dose and includes the recovery period for the recovery animals at 306 mg/kg dose group.

[f] Most animals with confirmed positive anti-nipocalimab antibodies also tested positive for NAbs when serum concentrations of nipocalimab were below 0.1 µg/mL.Most animals in the 100 mg/kg and all animals in the 306 mg/kg groups that did not confirm positive for ADAs at one or more timepoints, had serum concentrations greater than 50 µg/mL and therefore circulating nipocalimab potentially interfered with the detection of ADAs.

- : not determined (less than 3 quantifiable concentrations); ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the serum concentration versus time curve from time 0 before the first dose to the last measurable time point after the last dose (ie, over the whole dosing period) and including the recovery period for the recovery animals at the 306 mg/kg dose group; C_{max}: maximum serum concentration; ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; F: female; IR: immune response; LLOQ: lower limit of quantification; M: male; NAb: neutralizing antibody; TK: toxicokinetics; T_{max}: time to maximum concentration

2.6.5.4 C 薬物動態試験：26 週間反復静脈内投与後の吸収

Test Article: Nipocalimab

Study No.	501555							
Location in CTD	4.2.3.2.3							
Species	Cynomolgous monkey							
Feeding Condition	Fed							
Sample	Serum							
Sampling Times	TK: taken at predose, and at 2, 4, 24, and 96 hours postdose in Weeks 1, 4, 8, 13, 18, 22 and 26 during the dosing period, and in Weeks 28, 30, 32, and 34 during the treatment-free postdose period ADA: weekly from Week 1 to 26							
Assay (PK/IR)	ELISA/ECLIA							
LLOQ	150 ng/mL/ADA screening cut point 1.08							
Analyte	Nipocalimab for PK; anti-nipocalimab antibodies for IR							
Vehicle/Formulation	0.9% NaCl/solution							
Route	Intravenous							
Dose regimen	Once weekly or twice weekly for 26 weeks							
Gender (M/F)/Number of Animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Dose (mg/kg/week)	**20**	**20**	**50 biw**	**50 biw**	**100**	**100**	**300**	**300**
Pharmacokinetic Parameters								
Week 1								
C_{max} (µg/mL)	549	677	1,240	1,280	2,380	2,680	7,190	7,720
T_{max} (h)[a]	4.25	4.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)[b]	22,200	31,000	22,800	21,400	125,000	126,000	339,000	370,000
Week 4								
C_{max} (µg/mL)	306	334	1,140	1,220	2,580	2,660	9,980	10,600
T_{max} (h) [a]	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)[b]	3,970	4,380	17,200	19,000	87,700	81,700	384,000	446,000
Week 8								
C_{max} (µg/mL)	316	339	871	593	2,060	2,780	9,350	8,930
T_{max} (h) [a]	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)[b]	4,190	4,600	13,100	9,090	83,600	85,300	386,000	396,000
Week 13								
C_{max} (µg/mL)	270	252	870	477	1,720	2,510	8,360	7,920
T_{max} (h) [a]	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)[b]	2,940	5,430	13,500	13,300	97,700	107,000	384,000	391,000

(Continued)

2.6.5.4 C 薬物動態試験：26 週間反復静脈内投与後の吸収（続き）

Test Article: Nipocalimab

Study No.				501555				
Location in CTD				4.2.3.2.3				
Gender (M/F)/Number of Animals	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 3**	**F: 3**	**M: 5**	**F: 5**
Dose (mg/kg/week)	**20**	**20**	**50 biw**	**50 biw**	**100**	**100**	**300**	**300**
Pharmacokinetic Parameters (Continued)								
Week 18								
C_{max} (µg/mL)	244	334	1,130	552	2,330	2,980	9,120	9,840
T_{max} (h) [a]	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL) [b]	2,730	4,200	18,200	13,900	99,600	119,000	420,000	438,000
Week 22								
C_{max} (µg/mL)	230	390	1,250	835	2,390	2,890	9,830	9,920
T_{max} (h) [a]	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL) [b]	2,840	5,630	18,700	20,300	95,700	125,000	442,000	456,000
Week 26								
C_{max} (µg/mL)	225	399	1,450	842	2,750	3,020	9,810	10,700
T_{max} (h) [a]	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL) [b]	2,700	5,340	26,500	23,000	105,000	133,000	503,000[c]	563,000[c]
Immunogenicity								
ADA Positive Animals-Dosing Period [d] **(number positive/ number tested)**	6/6		6/6		6/6		7/10	
Titer (range fold)	8 – 524,288		2 – 524,288		1 – 8,192		1 – 2,048	

Note: M281 (stated in study report) = nipocalimab

[a] Median

[b] All animals in the once weekly dosing groups were sampled for a 96-hour period postdose on each sampling occasion, except for recovery animals at 300 mg/kg/week which were sampled up to 8 weeks post last dose in the recovery period. For animals that were dosed twice weekly, exposure was only considered up to 24 hours within the 1st dose period.

[c] The mean $AUC_{0\text{-last}}$ values for the 300 mg/kg/week dose group on Week 26 include animals in the main and recovery groups, although the last TK sampling timepoint differed between these two groups (96 hours vs 8 weeks [1344 hours] post dose, respectively). For the main group, individual $AUC_{0\text{-last}}$ ($AUC_{0\text{-96h}}$) values were 453,000 and 429,000 µg.h/mL for males, and 577,000, 472,000, and 499,000 µg.h/mL for females, with a combined sex mean of 486,000 µg.h/mL for the main study animals.

[d] Most animals with confirmed positive anti-nipocalimab antibodies also tested positive for NAbs when serum concentrations of nipocalimab were below 0.1 µg/mL.Most animals in the 100 mg/kg dose group, and all animals in the 300 mg/kg dose group that did not have confirmed positive results for ADAs at one or more timepoints had nipocalimab serum concentrations greater than 50 µg/mL and, therefore, circulating nipocalimab potentially interfered with the detection of ADAs.

ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the serum concentration versus time curve from time 0 to the last measurable time point for the given dosing cycle; biw: twice weekly; C_{max}: maximum serum concentration for the given dosing cycle; ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; F: female; IR: immune response; LLOQ: lower limit of quantification; M: male; NAb: neutralizing antibody; T_{max}: time to maximum concentration for the given dosing cycle; Nab: neutralizing anibody

2.6.5.4 D 薬物動態試験：妊娠動物における反復静脈内投与後の吸収

Test Article: Nipocalimab

Study No.	20091416			
Location in CTD	4.2.3.5.3.1			
Species	Pregnant Cynomolgus monkey			
Feeding Condition	Fed			
Sample[a]	Serum			
Assay (PK/IR)	ELISA/ECLIA			
LLOQ	150 ng/mL/ ADA screening cut point 1.08			
Analyte	Nipocalimab for PK; anti-nipocalimab antibodies for IR			
Vehicle/Formulation	0.9% NaCl/solution			
Route	Intravenous			
Dose regimen	Once weekly from GD45 until C-section on ~GD100 and ~GD140, or until natural delivery (Phase 1) Once weekly from GD45 until parturition (~GD160) (Phase 2)			
MOTHERS	**Phase 1**		**Phase 2**	
Gender (F)/Number of Animals	**F**	**F**	**F**	**F**
Dose (mg/kg/week)	**100**	**300**	**100**	**300**
Pharmacokinetic Parameters				
GD45	**F:8**	**F:11**	**F:18**	**F:18**
C_{max} (µg/mL)	2,620	7,680	2,620	6,940
T_{max} (h)	2	2	2	2
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)	47,900	130,000	-	-
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)[b]	110,000	300,000	105,000	298,000
GD94	**F:4**	**F:4**	-	-
C_{max} (µg/mL)	1,080	6,600	-	-
T_{max} (h)	2	2	-	-
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)	14,100	113,000	-	-
GD136	**F:4**	**F:6**	**F:13**	**F:15**
C_{max} (µg/mL)	1,070	7,870	1,770	6,260
T_{max} (h)	3	2	2	2
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)	17,100	144,000	-	-
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·h/mL)[b]			52,000	264,000

(Continued)

2.6.5.4 D 薬物動態試験：妊娠動物における反復静脈内投与後の吸収（続き）

Test Article: Nipocalimab

Study No.	20091416			
Location in CTD	4.2.3.5.3.1			
MOTHERS	**Phase 1**		**Phase 2**	
Dose (mg/kg/week)	**100**	**300**	**100**	**300**
Immunogenicity				
ADA Positive Animals-mothers (number positive/ number tested)[cd]	Dosed up to GD100: 4/4 Dosed up to GD140: 4/4	Dosed up to GD100: 4/4 Dosed up to GD140: 4/4 BD1: 3/3	16/18	16/18
FETUSES/INFANTS	**Phase 1**		**Phase 2**	
Dose (mg/kg/week)	**100**	**300**	**100**	**300**
GD99/100/102			ND (BD14, 28, 91 and 182)	ND (BD14, 28, 91 and 182)
Concentration (µg/mL)	ND (n=3)	ND (n=2)		
GD140/141/142				
Concentration (µg/mL)	ND (n=4)	0.583; 2.695; 3.455 (n=3)		
BD1				
Concentration (µg/mL)	-	42.285; ND (n=2)		
Immunogenicity				
ADA Positive Animals-fetuses/infants (number positive/ number tested)[d]	GD100: 2/4 GD140: 2/4	GD100: 2/4 GD140: 1/4 BD1: 1/2	12/17	6/18

Note: M281 (stated in study report) = nipocalimab

[a] Phase 1: Serum samples for toxicokinetics were taken at predose and at 2, 4, 24, and 96 hours postdose on GD45; at predose on GD73; at predose, 2, 4, and 24 hours postdose on GD94; at predose on GD115 and GD122; at predose and at 2, 4, and 24 hours postdose on GD136. ADA assessments were performed on samples taken at predose on GD45, GD59, GD73, GD94, GD115, and GD136. In addition, serum samples for TK and ADA analyses were taken in adult females and fetuses of the 1st and 2nd C-section cohort (GD100 and GD140, respectively). On the day of parturition, TK and ADA analyses were performed on samples of adult females and neonates.
Phase 2: In female adults, serum samples for toxicokinetics were taken at predose, at 2, 4, 24 and 96 hours postdose on GD45; at predose on GD73, GD101; at predose, and at 2, 4, 24, and 96 hours postdose on GD136; on PPD14, PPD28, and PPD91. ADA assessments were performed on samples taken at prestudy (GD38), at predose on GD73, GD101, GD136, PPD14, PPD28, PPD91 and PPD182. In infants, serum samples for toxicokinetics and ADA asssessments were taken on BD14, BD28, BD91, and BD182.

[b] All animals were sampled for a 96-hour period postdose on each sampling occasion.

[c] Confirmed positive for ADA for at least one time point.

[d] Most maternal animals with confirmed positive ADAs in the dosing phase also tested positive for NAbs to nipocalimab at one or more time points when nipocalimab serum concentrations were below 0.1 µg/mL. In 1 of 2 neonates on BD (Phase 1) and in most infants of Phase 2, ADAs and NAbs were present

- : not applicable/not calculated; ADA: anti-drug antibody; AUC_{0-t}: area under the serum concentration versus time curve from time 0 to time t; BD: birth day; C_{max}: maximum serum concentration for the given dosing cycle; ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; F: female; GD: gestation day; IR: immune response; LLOQ: lower limit of quantification; NAb: neutralizing antibody; ND: not detected/not measurable; TK: toxicokinetics; T_{max}: time to maximum concentration

2.6.5.4 E 薬物動態試験：8 週間反復静脈内投与後の吸収（免疫毒性試験）

Test Article: Nipocalimab

Study No.	20104942					
Location in CTD	4.2.3.7.2.1					
Species	Cynomolgus monkey					
Feeding Condition	Fed					
Sample	Serum					
Sampling Times	At predose, and at 2, and 8 hours and 4 days postdose in Weeks 4 and 8 (Days 22 and 50) of the dosing period, as well as in Week 16 during the treatment-free postdose period					
Assay	ELISA					
LLOQ	150 ng/mL					
Analyte	Nipocalimab					
Vehicle/Formulation	0.9% NaCl/solution					
Route	Intravenous					
Dose regimen	Once weekly for 8 weeks					
Gender (M/F)/Number of Animals	**M: 4**	**F:4**	**M:4**	**F:4**	**M:4**	**F:4**
Dose (mg/kg/week)	**10**	**10**	**100**	**100**	**300**	**300**
Pharmacokinetic Parameters						
Day 22						
C_{max} (µg/mL)	105	217	2,180	2,180	7,480	6,930
T_{max} (h)[a]	2	2	2	2	2	2
$AUC_{0\text{-}96h}$ (µg·h/mL)	NC	NC	106,000	95,500	375,000	324,000
Day 50						
C_{max} (µg/mL)	87.6	57.1	1,180	1,260	7,660	6,360
T_{max} (h) [a]	2	2	2	2	2	2
$AUC_{0\text{-}96h}$ (µg·h/mL)	NC	NC	NC	NC	407,000	307,000

Note: M281 (stated in study report) = nipocalimab

[a] Median.

$AUC_{0\text{-}last}$: area under the serum concentration versus time curve from time 0 to 96 hours for the given dosing cycle; C_{max}: maximum serum concentration for the given dosing cycle; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; F: female; LLOQ: lower limit of quantification; M: male; NC: not calculable; T_{max}: time at C_{max} for the given dosing cycle

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

Test Article: fluorescently-labeled nipocalimab

Study No.	50999041
Location in CTD	4.2.2.3.1
Species	Tg32 mice
Gender (M/F)/Number of Animals	3 males/group
Feeding Condition	fed
Vehicle/Formulation	anti-FcRn-VivoTag®680 XL, Variant 2 (N027); anti-FcRn-VivoTag®680 XL, Variant 2 (N027) + 500 µg/mouse unlabeled anti-FcRn N027; control human IgG-VivoTag®680 XL
Route	Intravenous
Dose	250 µg (～10 mg/kg)
Specific Activity	Fluorescently labeled nipocalimab or human monoclonal IgG1 control antibody
Assay	Fluorescence mediated tomography imaging at 0, 1, 5, 24, 48, 72, 96 and 144 h
Sampled tissues	Brain, heart, liver, gall bladder, kidney, lung, skin, muscle, bladder, spleen, pancreas, lymp nodes

Observation region of interest	**Anti-FcRn N027**	**Anti-FcRn N027 + unlabeled N027**	**IgG Control**
Body Weight	21-27 g	21-27 g	21-27 g
Blood Kinetics by Heart Imaging	Trend of shorter $t_{1/2}\alpha$ ～85h $t_{1/2}\beta$ Quicker clearance Trend of decreased AUC Higher V_{ss} by blood measures	Trend of shorter $t_{1/2}\alpha$ ～60h $t_{1/2}\beta$ Quicker clearance Trend of decreased AUC	Normal ～1.5h $t_{1/2}\alpha$ ～95h $t_{1/2}\beta$
Whole Body	Significant tissue binding/accumulation at 5h Fluorescence V_d shows expected modest tissue penetration	Trend of early tissue accumulation Fluorescence V_d shows expected modest tissue penetration	Normal accumulation profile Fluorescence V_d shows expected modest tissue penetration
Specific Tissues	Dominant liver signal Early higher liver distribution Lower accumulation in pancreas, lungs, muscle	Dominant liver signal Early higher liver distribution Lower accumulation in pancreas, lungs, muscle Decreased kidney and bladder clearance	Dominant liver signal
Brain	Signal due to blood flow only	Signal due to blood flow only	Signal due to blood flow only

Conclusion: The tissue distribution of nipocalimab was found to be comparable to that of a human monoclonal IgG1 control antibody. A significant fraction of both antibodies distributed primarily to the liver and exhibited minimal accumulation in kidney or excretion in urine. The two-compartment blood PK observed for both nipocalimab and the human IgG1 control antibody was typical for a mAb. Nipocalimab exhibited a subtle trend toward higher liver distribution and trends for lower distribution to other tissues (eg, pancreas, lung, muscle) within the first 5 hours after dosing, and a more rapid alpha elimination phase in circulation compared to the control antibody, which could be attributed to specific binding to human FcRn present in the transgenic mice.

Note: Nipocalimab was referred to as N027 in the study report. N024 (also referred to in the study report but not presented in the table) is a different mAb nominated by legacy Momenta.
AUC: area under the serum concentration versus time curve; IgG: immunoglobulin G; mAb: monoclonal antibody; $t_{1/2}$: terminal elimination half life; V_d: volume of distribution; V_{ss}: apparent volume of distribution at steady state

2.6.5.6　薬物動態試験：血漿タンパク結合及び血球移行

No studies have been conducted.

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

No dedicated pharmacokinetic studies in pregnant or nursing animals have been conducted. Toxicokinetics was assessed as part of the ePPND study in pregnant monkeys; data are available in 2.6.5.4 D.

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

No studies have been conducted.

2.6.5.9　薬物動態試験：*In vitro* における代謝

No studies have been conducted.

2.6.5.10　薬物動態試験：*In vivo* における代謝

No studies have been conducted.

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

No studies have been conducted.

Confidential

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害：*In vitro* 試験

No studies have been conducted.

2.6.5.13　薬物動態試験：尿･糞･呼気中排泄

No studies have been conducted.

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

No studies have been conducted.

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

No studies have been conducted.

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

No studies have been conducted.