目次

略号一覧 3
1. まとめ 5
2. 分析法 8
2.1. マウス血漿中タファシタマブの定量 8
2.2. カニクイザルマトリックス中のタファシタマブの定量 9
2.2.1. 定量法の適格性評価 9
2.2.2. 分析法バリデーション 9
2.3. カニクイザルのマトリックス中の抗タファシタマブ抗体の測定 11
2.3.1. 定量法の適格性評価 11
2.3.2. 分析法バリデーション 11
3. 吸収 13
3.1. マウスにおけるタファシタマブの薬物動態 13
3.1.1. NMRI マウスにおけるタファシタマブ単回静脈内又は腹腔内投与時の薬物動態（MOR208P001、非 GLP 試験） 13
3.2. カニクイザルにおけるタファシタマブの薬物動態 15
3.2.1. カニクイザルにおけるタファシタマブ単回投与試験 15
3.2.1.1. カニクイザルにおけるタファシタマブ単回静脈内投与 28 日間観察用量設定毒性試験の薬物動態（XC9-07907、非 GLP 試験） 15
3.2.1.2. カニクイザルにおけるタファシタマブ単回静脈内投与 29 日間観察試験の薬物動態（XC9-08007、非 GLP 試験） 16
3.2.1.3. カニクイザルにおけるタファシタマブ単回静脈内投与 4 ヵ月観察毒性試験の薬物動態（XC9-05707、非 GLP 試験） 18
3.2.2. カニクイザルにおけるタファシタマブの反復投与試験 19
3.2.2.1. カニクイザルにおける 8 週間（2 週間間隔 4 回）反復静脈内投与毒性試験及び 90 日間回復性試験のトキシコキネティクス及び薬物動態（XC9-14408、GLP 試験） 19
3.2.2.2. カニクイザルにおける 13 週間（1 週間間隔 13 回）反復静脈内投与毒性試験及び 132 日間回復性試験のトキシコキネティクス（MOR208P008、GLP 試験） 20
4. 分布 22
5. 代謝（動物間の比較） 22
6. 排泄 22
7. 薬物動態学的薬物相互作用 22
8. その他の薬物動態試験 22
8.1. タファシタマブの軽鎖アスパラギン 33 の脱アミド化：タファシタマブ生体試料中薬物濃度分析法の特異性解析及び *in vivo* 生物活性薬物濃度への影響（MOR208L022） 22
9. 考察及び結論 24
10. 参考文献 25

表一覧

Table 1 NMRI マウスにおける単回腹腔内又は静脈内投与後のタファシタマブ PK パラメータ（MOR208P001） 5

Table 2 カニクイザルにおける単回静脈内投与後のタファシタマブの PK パラメータ（XC9-07907、XC9-08007 及び XC9-05707） 6

Table 3 カニクイザルにおける 4 回反復静脈内投与後のタファシタマブの TK/PK パラメータ（2 週間間隔投与 8 週間毒性試験、XC9-14408） 6

Table 4 カニクイザルにおける 13 回反復静脈内投与後のタファシタマブの TK パラメータ（1 週間間隔投与 13 週間毒性試験、MOR208P008） 7

Table 5 マウス血漿中タファシタマブ濃度定量に使用した生体試料中薬物濃度分析法の主な適格性評価結果（MOR208L001） 8

Table 6 カニクイザルの血清中タファシタマブ濃度の定量に使用した生体試料中薬物濃度分析法の主な適格性評価結果（[redacted]-171754） 9

Table 7 カニクイザルマトリックス中のタファシタマブ定量に使用した生体試料中薬物濃度分析法の性能特性 10

Table 8 カニクイザルの血清中 ADA の定量に使用した生体試料中薬物濃度分析法の主な適格性評価結果（[redacted]-171763） 11

Table 9 カニクイザルのマトリックス中 ADA の測定に使用した生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション結果 12

図一覧

Figure 1 NMRI マウスにおけるタファシタマブ単回静脈内又は腹腔内投与後の血漿中タファシタマブ薬物濃度推移（MOR208P001） 14

Figure 2 雄性カニクイザルにおけるタファシタマブ 0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 単回静脈内投与後の血清中タファシタマブ濃度推移（XC9-07907） 16

Figure 3 カニクイザルにおけるタファシタマブ 3 mg/kg 単回静脈内投与後の血清中タファシタマブ濃度推移（XC9-08007） 17

Figure 4 カニクイザルにおけるタファシタマブ 10 mg/kg 単回静脈内投与後の血清中タファシタマブ濃度推移（XC9-05707） 18

Figure 5 カニクイザルにおけるタファシタマブ 2、10 又は 50 mg/kg2 週間間隔 4 回静脈内投与時の血清中タファシタマブ濃度推移（XC9-14408） 20

Figure 6 カニクイザルにおけるタファシタマブ 10、30 又は 100 mg/kg 1 週間間隔 13 回静脈内脈内投与時の血漿中タファシタマブ濃度推移（μg/mL）（MOR208P008） 21

Figure 7 標準的な PK 測定法及び生物活性薬物測定法により評価した強制分解試験 MOR208M122 の試料 23

Figure 8 カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（MOR208P008）におけるタファシタマブの生物活性薬物濃度の標準的 PK アッセイとの比較（平均値±SD） 24

略号一覧

略号	定義	
ADA	Anti-Drug Antibody	抗薬物抗体（抗タファシタマブ抗体）
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area Under the Plasma (Serum) Concentration-Versus-Time Curve (Time Zero to Infinity)	0 時点から無限大まで外挿した血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t\ last}$	Area Under the Plasma (Serum) Concentration-Versus-Time Curve (Time Zero to Time of Last Quantifiable Concentration)	0 時間から定量可能最終時点までの血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma (Serum) concentration-time curve extrapolated to time of infinity	0 時間から t 時間までの血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum Serum Concentration	最高血清中濃度又は最高血漿中濃度
CMC	Chemistry, Manufacturing and Control	化学、製造及び品質管理
C_{ss}	Concentration at Steady State	定常状態における濃度
CV 又は%CV	Coefficient of Variation (%), i.e. Standard Devaition / Mean * 100%	変動係数（%）、すなわち標準偏差/平均×100%
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay	酵素免疫測定
F（%）	Bioavailability (%)	バイオアベイラビリティ（%）
Fc	Constant Fragment	定常フラグメント
FcγR	Fcγ Receptors	Fcγ 受容体
FPR	False-Positive Rate.	偽陽性率
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HQC/HPC	Quality Control Sample at High Concentration Level	高濃度における品質管理資料
HRP	horseradish peroxidase	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LLOQ	Lower Limit of Quantitation	定量下限
LLQC	Quality Control Sample at LLOQ Concentration Level	定量下限濃度における品質管理試料
LQC/LPC	Quality Control Sample at Low Concentration Level	低濃度域の品質管理試料
mAb	Monoclonal Antibody	モノクローナル抗体

略号	定義	
MQC	Quality Control Sample at Medium Concentration Level	中濃度域の品質管理試料
MRD	Minimum Required Dilution	最小必要希釈度
NA	Not Applicable	該当せず
NCA	Non-Compartmental Analysis	ノンコンパートメント解析
PBS	Phosphate Buffer Solution	リン酸緩衝液
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PNC	Pooled Negative Control	プール陰性対照
QC	Quality Control	品質管理
s.c.	Subcutaneous	皮下
SCP	Screening Cut Point	スクリーニングカットポイント
SD	Standard Deviation	標準偏差
STAG	Sulfo-Tagged	Sulfo-Tag 標識体
$T_{1/2\ term}$	Terminal Elimination Half-Life	終末相消失半減期
T_{max}	Time to the Maximum Observed Serum Concentration (C_{max})	最高血清中濃度（C_{max}）到達時間
TMDD	Target mediated drug disposition	標的介在性薬物消失
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
TMB	Tetramethylbenzidine	テトラメチルベンジジン
ULOQ	Upper Limit of Quantification	定量上限
ULQC	Quality Control Sample at ULOQ Concentration Level	定量上限における品質管理試料
V_{ss}	Volume of Distribution at Steady State	定常状態における分布容積
V_z	Volume of Distribution During the Terminal Elimination Phase	終末相における分布容積

1. まとめ

タファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、タファシタマブ。別名 MOR00208、MOR208 又は XmAb5574）は、CD19 に結合する定常フラグメント（Fc）改変ヒト化モノクローナル抗体（mAb）である。マウス mAb 4G7 の可変領域のヒト化及び親和性成熟により得られたヒト免疫グロブリン G（IgG）1/2 ハイブリッド抗体で（Lazar et al 2007）、重鎖定常領域 CH2 ドメインの 2 つのアミノ酸置換［S243D 及び I336E。Eu index（Edelman et al 1969）による記載では S239D 及び I332E］により、Fcγ 受容体（FcγR）に対する高い結合親和性がもたらされている（Lazar et al 2006）。タファシタマブのアミノ酸配列は、G331A（IgG 1 由来）と S243D 及び I336E のアミノ酸置換を除き、CH1 及びヒンジ領域は IgG1 と同一であり、CH2 及び CH3 ドメインは IgG2 と同一である。タファシタマブはカニクイザルの CD19 には交差反応性を示すが、マウスの CD19 には交差反応性を示さない。

タファシタマブの薬物動態（PK）プロファイルはマウスへの単回腹腔内又は単回静脈内投与により検討した【MOR208P001】。本試験では、タファシタマブの忍容性は良好であり、タファシタマブの血漿中濃度曲線は急速な初期分布相とそれに続く線形の終末消失相を示し、マウスにヒト化抗体を投与したときの典型的な薬物動態が示された。主な PK パラメータを Table 1 に示す。

Table 1　NMRI マウスにおける単回腹腔内又は静脈内投与後のタファシタマブ PK パラメータ（MOR208P001）

用量［mg/kg］	N	投与経路	C_{max}［ng/mL］	$AUC_{0\text{-}inf}$［μg· hr/mL］	CL［mL/hr/kg］	Vz［L/kg］	$T_{1/2term}$［days］	F［%］
1	3	静脈内	7,988	609	1	0.143	4.7	-
15	3	静脈内	322,414	22,806	0.7	0.158	6.3	-
15	3	腹腔内	92,971	22,326	-	-	6.4	98

PK パラメータは平均値で示した。
出典：MOR208P001 Table 1 を基に作成

タファシタマブの薬物動態は、カニクイザルを用いた 5 つの独立した毒性試験の一部として検討されている。これらの試験のうち 3 試験は非 GLP 単回投与試験で、残りの 2 試験は GLP 反復投与試験であった。すべての試験で投与経路として、臨床投与経路である静脈内投与を用いた。カニクイザルを用いた 5 試験すべてにおいて、タファシタマブの血清中又は血漿中濃度及び抗タファシタマブ抗体を適格性評価及び/又はバリデーションが行われた分析法により測定した。

非ヒト霊長類に対するヒト化モノクローナル抗体投与で一般に予想されるように、免疫原性、すなわち抗薬物抗体の発現が認められた。抗タファシタマブ抗体（ADA）の存在は概ねタファシタマブのクリアランス（CL）増加に関連していたが、その他の安全性に関連する臨床検査所見や臨床所見とは関連していなかった。ADA の存在が個々の PK プロファイル又は個々のデータポイントと交絡する場合、これらのデータポイントを PK データ解析から除外した。これらのデータを除外した根拠は、それぞれの試験報告書に記載した。動物の曝露量が十分であったことから、検出された免疫原性反応は毒性試験の結論を制限するものではなく、また、算出に十分なデータが得られたことから薬物動態パラメータの結論を制限するものでもなかった。

カニクイザルにおける非 GLP 単回投与試験において、0.3～10 mg/kg の用量の薬物動態が検討された【XC9-07907 Appendix 7】【XC9-08007 Appendix 5】【XC9-05707 Appendix 7】。ノンコンパートメント解析（NCA）により得られた主な PK パラメータを Table 2 に示す。

Table 2　カニクイザルにおける単回静脈内投与後のタファシタマブの PK パラメータ（XC9-07907、XC9-08007 及び XC9-05707）

用量 ［mg/kg］	N	C_{max} ［μg/mL］	T_{max} ［hr］	$AUC_{0\text{-}t\ last}$ ［μg· day/mL］	$AUC_{0\text{-}inf}$ ［μg· day/mL］	CL ［mL/day/kg］	V_{ss} ［mL/kg］	$T_{1/2term}$ ［days］
0.3	2	8.31	1.083	22.54	37.21	8.328	59.77	4.650
1	2	29.45	2.042	97.67	225.87	4.313	54.34	9.067
3	2	97.17	1.542	292.37	617.51	4.797	52.57	7.720
3	4	76.2 （18.8）	1.40 （0.41）	455 （63.6）	539 （89.5）	5.80 （0.746）	82.5 （4.50）	10.7 （0.707）
10	6	294.2 （23.9）	1.17 （0.09）	1274.3 （47.5）	1828.2 （279.6）	5.576 （0.907）	61.89 （9.79）	8.57 （2.61）

単回静脈内投与試験のノンコンパートメント解析を用いて PK パラメータを算出した。
PK パラメータは平均値、括弧内は標準偏差。N = 2 の場合、標準偏差は算出しなかった。
出典：XC9-07907 Appendix 7 Table 4, XC9-08007 Appendix 5 Table 3 及び XC9-05707 Appendix 7 Table 4 を基に作成

GLP 適用反復投与試験においては、カニクイザルにタファシタマブ 2、10 又は 50 mg/kg を 1 時間かけて 2 週間間隔で計 4 回反復静脈内投与し、その後 90 日間の休薬期間を設けたときのトキシコキネティクス（TK）が検討された【XC9-14408 Appendix 10】。もう 1 つの GLP 適用試験においては、カニクイザルにタファシタマブ 10、30 又は 100 mg/kg を 1 時間かけて 1 週間間隔で計 13 回反復静脈内投与し、その後 132 日間の休薬期間を設けたときの TK が検討された【MOR208P008 Attachment, Toxicokinetic Analysis Phase Report】。これら 2 つの反復投与試験から得られた NCA に基づく主な TK 又は PK パラメータを Table 3 及び Table 4 に示す。

Table 3　カニクイザルにおける 4 回反復静脈内投与後のタファシタマブの TK/PK パラメータ（2 週間間隔投与 8 週間毒性試験、XC9-14408）

用量 ［mg/kg］	N ［全体/回復群］	$C_{max\ 4th}$ ［μg/mL］	$AUC_{0\text{-}t\ last}$ ［μg· day/mL］	CL ［mL/day/kg］	V_{ss} ［mL/kg］	$T_{1/2term}$ ［days］
2	5/2	67.4 （6.2）	1,657 （289）	5.201 （0.789）	73.75 （8.22）	10.249 （1.552）
10	8/3	364.4 （41.9）	8,930 （1,940）	5.406 （1.158）	80.16 （10.41）	12.422 （1.871）
50	9/3	1,709.4 （393.3）	38,779 （8,700）	5.516 （1.045）	124.32 （33.65）	14.203 （1.174）

TK/PK パラメータは平均値、括弧内は標準偏差。CL 及び V_{ss} は、4 回投与後に定常状態に達すると仮定し算出した。$C_{max\ 4th}$ は 4 回目投与後に測定した。$AUC_{0\text{-}t\ last}$（全試験期間を通した累積 AUC）、V_{ss} 及び $T_{1/2\ term}$（終末相消失半減期）は回復性試験群のみで算出した。
*ADA を介した CL への影響が疑われなかった動物数。
出典: XC9-14408 Appendix 10, Table 5 及び Table 8 を基に作成

Table 4　　カニクイザルにおける 13 回反復静脈内投与後のタファシタマブの TK パラメータ（1 週間間隔投与 13 週間毒性試験、MOR208P008）

用量［mg/kg］	N［全体/回復群］	C_{max}［μg/mL］	$AUC_{0-144\ hr}$［μg· day/mL］	CL［mL/day/kg］	蓄積比	$T_{1/2term}$［days］
10	10/4	486	737.9	7.37	2.52	12.3
30	10/4	1,510	2,297.1	6.89	2.49	14.0
100	10/4	4,591	8,375.0	6.80	1.96	11.8

C_{max} は 13 回目投与後に測定した。$T_{1/2\ term}$（終末相消失半減期）は回復性試験群の動物についてのみ算出した。$AUC_{0-144hr}$ 及び CL は初回投与から推定した。蓄積率は 13 回目投与時の $AUC_{0-144hr}$ を初回投与時の $AUC_{0-144hr}$ で除して求めた。PK パラメータの算出にあたり、ADA を介した CL への影響が疑われたため除外した動物はいなかった。なお、ここに示したパラメータは平均値で、雌雄別には算出せず、時間を単位に得られた値は日にちに換算して求めた。換算前の雌雄別の平均値はモジュール 2.6.5.4.2 に示した。

出典：MOR208P008 Attachment, Toxicokinetic Analysis Phase Report, Table 8:4～8:9 及び Table 8:22～8:27 を基に作成

単回投与試験【XC9-07907】において 0.3 mg/kg の用量で高い CL（8.328 mL/day/kg）及び短い終末相消失半減期（4.65 日）がみられ、終末消失相における薬物濃度の非線形性の低下が認められた（Table 2）。しかしながらこれは、0.3 mg/kg 投与を受けた動物はいずれも ADA 陽性であったことから、標的介在性薬物消失（TMDD）又は ADA の存在に起因すると考えられた。13 週間反復投与毒性試験【MOR208P008】において、タファシタマブをより高用量の 10、30 又は 100 mg/kg の用量で 1 週間間隔投与したときには、明らかな用量線形性が認められた。また、8 週間反復投与試験【XC9-14408】においても、2～50 mg/kg の用量で C_{max} 及び AUC_{0-inf} にも同様の用量線形性が認められた。

タファシタマブのいずれの試験でも、定常状態における分布容積（V_{ss}）（52.57～124.3 mL/kg）は血漿容積と細胞外容積（Davies and Morris 1993）の間にあった。タファシタマブ 0.3 mg/kg の投与を受けた動物を除けば CL は 4.31～7.37 mL/day/kg の範囲内にあり、試験間で比較的一致していた。タファシタマブの終末相消失半減期平均値は、7.720～14.203 日の範囲にあった。3 つの投与群で各 10 例（回復群 4 例を含む）がタファシタマブ投与を受け、免疫原性は認められなかったことから、統計学的に最も信頼性の高い値が得られると考えられる反復投与試験（MOR208P008）においては、終末相消失半減期（回復期間から推定）平均値は 12.7 日間で、CL（初回投与から推定）平均値は 7.02 mL/day/kg であった。

13 週間反復投与毒性試験（MOR208P008）において、タファシタマブ 4 回、7 回及び 13 回反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-144\ hr}$ に基づく平均蓄積比は、各投与群でそれぞれ約 1.54、1.68 及び 1.87 並びに約 1.77、2.08 及び 2.32 であった。このことから、1 週間間隔投与では 7 回目投与以降に定常状態に達すると考えられる。

カニクイザルを用いて実施したすべての試験において、タファシタマブの曝露量に関するパラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は雌雄で類似しており、性差がないことが確認された。

13 週間反復投与毒性試験（MOR208P008）で 100 mg/kg 投与を受けたカニクイザルの 13 回目投与後に観察された C_{max} の平均値は約 4,591 μg/mL（雄 5,220 μg/mL、雌 3,970 μg/mL）、初回投与後の $AUC_{0-144\ hr}$ の平均値は約 8,375 μg· day/mL（雄 215,000 μg·hr/mL = 8,958 μg· day/mL、雌 187,000 μg·hr/mL = 7,792 μg· day/mL）であった。これは、初期の臨床試験【MOR208C201】において、12 mg/kg1 週間間隔投与を受けたヒトで認められた値［サイクル 3 の Day 22（12 回目投与後）の C_{max} 平均値 547.4 μg/mL（MOR208C201 の Table 14.2.5.1）；初回投与後の $AUC_{0-t\ last}$ 平均値 914.3 μg· day/mL（MOR208C201 の Table 14）］の約 8～9 倍高いものであることから、安全域は十分と考えられる。

タファシタマブの軽鎖 33 位の脱アミド化により、アスパラギンがアスパラギン酸又はイソアスパラギン酸に置換されると、タファシタマブとその標的である CD19 の結合が阻害される。この

脱アミド化は、*in vivo* でも薬物投与後に生じると予想される。そこで生物活性を有するタファシタマブ（すなわち、標的 CD19 に結合可能な薬剤）を検出するために、新しい生物活性を有する薬剤濃度の分析法【MOR208L022】を開発した。1 週間間隔 13 週間静脈内投与毒性試験【MOR208P008】で得られた検体を、この新たな分析法を用いて再分析した結果、1 週間間隔投与期間中の生物活性を有するタファシタマブ濃度は、通常の PK 測定法を用いて測定したタファシタマブ濃度と同程度であることが示された。休薬期間中の生物活性を有する薬剤濃度は、標準的な PK 測定法による値よりも低かった。一貫して、生物活性を有するタファシタマブ濃度より求めた終末相消失半減期は 10.3 日で、通常の PK アッセイ法から求めた 12.6 日よりも短かった。

以上を総合すると、タファシタマブは、細胞抗原を標的とするカニクイザルにおけるヒト化抗体の典型的な PK プロファイルを示した。静脈内投与後、急速な初期分布相に続き線形性の消失相が認められ、血清中濃度の経時的推移からは、タファシタマブは典型的な 2 コンパートメントの PK プロファイルを示した。標的介在性薬物消失（TMDD）の影響は 1 mg/kg 未満の用量又はそれに相当する血清中もしくは血漿中薬物濃度でのみ認められた。

2. 分析法

2.1. マウス血漿中タファシタマブの定量

マウス血漿中のタファシタマブを定量するための生体試料中薬物濃度分析法（ELISA 法）の適格性を確認した【MOR208L001】。マウス単回投与 PK 試験 MOR208P001（3.1.1 項参照）におけるタファシタマブの定量には、この適格性を確認済みの定量法を使用した。主な適格性評価結果を Table 5 に示す。

Table 5　マウス血漿中タファシタマブ濃度定量に使用した生体試料中薬物濃度分析法の主な適格性評価結果（MOR208L001）

定量法	**PK 測定（マウス）**
適格性評価試験番号	**MOR208L001**
当該定量法が使用された *in vivo* 試験	**試験番号 MOR208P001**
アッセイフォーマット	ELISA 法、マウスモノクローナルイディオタイプ抗タファシタマブ抗体（8H12-H12）を用いて捕捉し、マウス抗ヒト IgG Fc ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）複合体で検出。テトラメチルベンジジン（TMB）を用いた吸光度（検出用 450 nm 及びバックグラウンド用 620 nm）測定
分析対象物質	CMC1 製造工程由来のタファシタマブ
定量範囲	ニートマトリックス中で 30～4,000 ng/mL
分析単位内精度	変動係数（%CV）≤ 11.1%
分析単位内真度	理論値 ± 3.8%以内
希釈直線性	評価せず
安定性	MOR208P001 試験の PK 評価用検体の採取から定量までの期間のマウス血漿中における分析対象物質の安定性は対照血漿試料の分析により確認された。

2.2. カニクイザルマトリックス中のタファシタマブの定量

2.2.1. 定量法の適格性評価

カニクイザル血清中のタファシタマブを定量するための生体試料中薬物濃度分析法（ELISA 法）の適格性を確認した【[redacted]-171754】。適格性が確認されたこの方法を、カニクイザルを用いた 3 つの単回投与毒性試験【XC9-07907】、【XC9-08007】及び【XC9-05707】（3.2.1.1、3.2.1.2 及び 3.2.1.3 項参照）におけるタファシタマブの定量に使用した。主な適格性評価結果を Table 6 に示す。

Table 6 カニクイザルの血清中タファシタマブ濃度の定量に使用した生体試料中薬物濃度分析法の主な適格性評価結果（[redacted]-171754）

定量法	PK 測定（カニクイザル）
適格性評価試験番号	**[redacted]-171754**
当該定量法が使用された *in vivo* 試験	**試験番号 XC9-07907、XC9-08007 及び XC9-05707**
アッセイフォーマット	ELISA 法、マウスモノクローナルイディオタイプ抗タファシタマブ抗体（8H12-H12）を用いて捕捉し、ヤギ抗ヒト κ 鎖 HRP 複合体を用い検出。TMB を用いた吸光度測定（検出用波長 450 nm 及びバックグラウンド用 620 nm）。
分析対象物質	CMC1 製造工程由来のタファシタマブ
定量範囲	ニートマトリックス中で 20.0～640 ng/mL
分析単位間精度	%CV ≤ 15.8%
分析単位間真度	理論値 ± 15.5%以内
希釈直線性	2000 倍希釈まで確認
安定性:	18.5 時間ベンチトップ安定性、-70°C、81 日間長期保存試験、凍結（-70°C）及び融解（室温）サイクルを 3 回繰り返した後の安定性を確認した。

2.2.2. 分析法バリデーション

2.2.1 項で適格性を検討したカニクイザル血清中のタファシタマブ濃度定量法のバリデーション試験を実施した【[redacted]-171755】【[redacted]-171755-Addendum 1】。また、カニクイザル血漿中のタファシタマブを定量するための新しい生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション試験を行った【MOR208L014】【MOR208L014 Addendum 1】。これら 2 つの分析法バリデーション試験は GLP に準拠し、適用される規制ガイドラインに従って実施された。

生体試料中薬物濃度分析システム及びバリデートされた性能特性の要約を Table 7 に示す。[redacted]-171755 でバリデートされた方法は 8 週間（2 週間間隔 4 回）反復静脈内投与毒性試験【XC9-14408】（3.2.2.1 項）に、MOR208L014 でバリデートされた方法は 13 週間（1 週間間隔 13 回）反復静脈内投与毒性試験【MOR208P008】（3.2.2.2 項）に使用した。

Table 7　　カニクイザルマトリックス中のタファシタマブ定量に使用した生体試料中薬物濃度分析法の性能特性

定量法	PK 測定（カニクイザル）	PK 測定（カニクイザル）
分析法バリデーション試験番号	**[redacted]-171755 and [redacted]-171755-Addendum 1**	**MOR208L014 and MOR208L014-Addendum 1**
当該定量法が使用された *in vivo* 試験	**試験番号 XC9-14408**	**試験番号 MOR208P008**
アッセイフォーマット	ELISA 法、マウスモノクローナルイディオタイプ抗タファシタマブ抗体（8H12-H12）を用いて捕捉しヤギ抗ヒトκ鎖 HRP 複合体を用い検出。TMB を用いた吸光度測定（検出用 450 nm 及びバックグラウンド用 620 nm）。	Fab フラグメント AbD 18759.1（ヒトモノクローナルイディオタイプ抗タファシタマブ抗体）を用いた捕捉と抗体 6B11-E5-ECL（ECL 標識マウスモノクローナルイディオタイプ抗タファシタマブ抗体）を用いた検出を採用した MSD 技術に基づくリガンド結合アッセイ。MSD 装置での電気化学発光測定値。
分析対象物質	CMC1 製造工程由来のタファシタマブ	CMC3 製造工程由来のタファシタマブ
定量下限（LLOQ）	ニートマトリックス中で 20.0 ng/mL	ニートマトリックス中で 50 ng/mL
マトリックス	カニクイザル血清	カニクイザル血漿（K_3EDTA）
MRD	1:10	1:100
品質管理（QC）用試料	ニート血清中 60.0、300 及び 600 ng/mL	LLQC ニート血漿中 50.00 ng/mL、LQC ニート血漿中 100.0 ng/mL、MQC ニート血漿中 500.0 ng/mL、HQC ニート血漿中 6,000 ng/mL 及び ULQC ニート血漿中 10,000 ng/mL
検量線	定量範囲内（ニートマトリックス中 20.0 ～640 ng/mL）の検量線用試料 6 濃度+アンカーポイント 2 濃度。4 パラメータロジスティックフィットによる回帰	定量範囲内（ニートマトリックス中 50 ～10,000 ng/mL）の検量線用試料 8 濃度本+アンカーポイント 3 濃度。$1/y^2$ の重みづけ 5 パラメータロジスティックフィットによる回帰
精度及び真度	QC 用 3 濃度（ニート血清中 60.0、300 及び 600 ng/mL）について、各 QC 濃度 n = 2 の試料の定量を 1 分析単位として、8 回の独立した分析を行い、精度及び真度を検討した。 分析単位内精度: %CV ≤ 8.08% 分析単位間精度: %CV ≤ 13.0% 分析単位間偏差: 理論値 ± 2.67%以内	QC 用 5 濃度について各 QC 濃度 n = 3 の試料の定量を 1 分析単位とし、6 回の独立した分析により精度及び真度を検討した。 分析単位内精度: %CV ≤ 5.55% 分析単位間精度: %CV ≤ 11.05% 分析単位間偏差: 理論値 ± 7.08%以内
マトリックス効果	6 ロットのマトリックス中 6 ロットについて、QC 用試料の 2/3 以上が理論値の ± 20.0%以内であり、50%以上の QC 用試料が各濃度レベル（ニート血清中 60、300 及び 600 ng/mL）で定量可能基準を満たした。	10 ロットのマトリックス中 8 ロット以上において、LQC 及び HQC 濃度を添加したとき、理論値の± 20.00%以内で、unspiked で試験したとき、逆算値が LLOQ 未満であった。
安定性	常温（およそ 25 ± 5°C）で 17.5 時間安定であり、凍結（-70°C）と融解（室温）を 3 サイクル繰り返した後も安定であった。-70°C の凍結保存で 519 日間以上安定であった。	凍結期間後（-20°C 又は-80°C）室温で 4 時間まで安定であった。 凍結（-20°C 又は-8°C）及び融解（室温）を 5 サイクル繰り返した後も安定であった。 -20°C 及び-80°C の凍結保存で 368 日間以上安定であった。
希釈直線性/プロゾーン効果	20,000 倍希釈までの希釈直線性が確認された。ULOQ を超える 202,000 ng/mL までの試料の定量によりプロゾーン効果がないことが確認された。	MRD を超えた希釈倍率 10、100 及び 2000 で直線性が確認された。ULOQ を超える 50,000 及び 1,000,000 ng/mL における試料の定量により、プロゾーン効果がないことが確認された。

定量法	PK 測定（カニクイザル）	PK 測定（カニクイザル）
分析法バリデーション試験番号	**[redacted]-171755 and [redacted]-171755-Addendum 1**	**MOR208L014 and MOR208L014-Addendum 1**
当該定量法が使用された *in vivo* 試験	**試験番号 XC9-14408**	**試験番号 MOR208P008**
プレートの均一性/配置の影響	評価せず	プレート内位置による影響なし
溶血性及び高脂質性マトリックスによる評価	評価せず	評価せず
平行性と ISR（Incurred Sample Reanalysis）	評価せず	本分析法バリデーション試験では評価しなかったが、非臨床検体評価では評価を行った。

2.3. カニクイザルのマトリックス中の抗タファシタマブ抗体の測定

2.3.1. 定量法の適格性評価

カニクイザル血清中の ADA 定量のための生体試料中薬物濃度分析法［電気化学発光（ECL）法に基づくブリッジングアッセイ］の適格性を確認した【[redacted]-171763】。カニクイザルを用いた単回投与毒性試験【XC9-07907】【XC9-08007】及び【XC9-05707】における ADA の測定には、この適格性が確認された方法を用いた。主な適格性評価結果の要約を Table 8 に示す。

Table 8　カニクイザルの血清中 ADA の定量に使用した生体試料中薬物濃度分析法の主な適格性評価結果（[redacted]-171763）

定量法	ADA アッセイ（カニクイザル）
適格性評価試験番号	**[redacted]-171763**
当該定量法が使用された *in vivo* 試験	**試験番号 XC9-07907、XC9-08007 及び XC9-05707**
アッセイフォーマット	ECL に基づくブリッジングアッセイ
Screening Cut Point（SCP）	SCP = PNC（プール陰性対照）のシグナル-140
確認分析におけるカットポイント	判定せず
分析単位間精度	%CV < 11.0%
遊離薬物干渉	300、1500 及び 6,000 ng/mL のカニクイザル ADA（陽性対照）では、タファシタマブ 100 µg/mL まで評価可能であった。
陽性対照（カニクイザル抗タファシタマブポリクローナル抗体）の安定性	5 時間のベンチトップ安定性及び凍結（-70°C）及び融解（室温）を 4 サイクル繰り返した後の安定性が確認できた。

2.3.2. 分析法バリデーション

2.3.1 項に適格性確認結果を示したカニクイザル血清中 ADA 定量法のバリデーション試験【[redacted]-171764】を行った。また、カニクイザル血漿中 ADA の新たな測定法のバリデーション試験【MOR208L015】が行われた。いずれのバリデーション試験も GLP に準拠し、適用される規制ガイドラインに従って実施された。

これら 2 つの生体試料中薬物濃度分析システム及びバリデートされた性能特性の要約を Table 9 に示す。[redacted]-171764 でバリデートされた方法を試験番号の *in vivo* 試験［8 週間（2 週間間隔 4 回）反復静脈内投与毒性試験【XC9-14408】（3.2.2.1 項）に、MOR208L015 でバリデートされた方法を 13 週間（1 週間間隔 13 回）反復静脈内投与毒性試験【MOR208P008】（3.2.2.2 項）に適用した。

Table 9　　カニクイザルのマトリックス中 ADA の測定に使用した生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション結果

定量法	**ADA 分析（カニクイザル）**	**ADA 分析（カニクイザル）**
分析法バリデーション試験番号	**[redacted]-171764**	**MOR208L015**
当該定量法が使用された *in vivo* 試験	**試験番号 XC9-14408**	**試験番号 MOR208P008**
アッセイフォーマット	ECL に基づくブリッジングアッセイ	ECL に基づくブリッジングアッセイ
アッセイバッファー	PBS-T/1%ウシ血清アルブミン	PBS-T/1%ウシガンマグロブリン
マトリックス	カニクイザル血清	カニクイザル血漿（K_3-EDTA）
洗浄液	PBS-T	PBS-T
タファシタマブ標識体	ビオチン標識タファシタマブ及び Sulfo-tag 標識タファシタマブ	ビオチン標識タファシタマブ及び Sulfo-tag 標識タファシタマブ
検体の前処理	既に生成していた ADA-薬物複合体を、酸を用いて解離させる。	生成していた ADA-薬物複合体を、酸を用いて解離させる。
陽性対照（PC）	カニクイザル抗タファシタマブポリクローナル抗体	感度、回収率、遊離型薬物干渉及び安定性の評価には、カニクイザル抗タファシタマブポリクローナル抗体を陽性対照として用いた。 精度、プレートの受け入れ、感度、確認対照及び安定性の評価及び試料の分析には抗タファシタマブマウスモノクローナル（228M 9C3-A6）陽性対照を使用した。
プール陰性対照（PNC）	カニクイザルプール血清	カニクイザルプール血漿（K_3-EDTA）
確認用分子	CMC1 製造工程由来タファシタマブ	CMC3 製造工程由来タファシタマブ
MRD	1:20	1:20
品質管理試料（高濃度/低濃度）	高濃度陽性対照（HPC）：100%血清中 2,000 ng/mL、 低濃度陽性対照（LPC）：100%血清中 60 ng/mL	HPC: 5,000 ng/mL/ LPC: 75 ng/mL ［カニクイザル抗タファシタマブポリクローナル抗体と抗タファシタマブマウスモノクローナル抗体陽性対照（228M 9C3-A6）のいずれについても同濃度］
Screening Cut Point（5% FPR）	0.731（48 ロットの独立した 3 回の run より求めた）	1.19（40 ロットの独立した 6 回の run により求めた）
Confirmatory Cut Point（0.1%FPR）	17.4%（48 ロットの独立した 3 回の run により求めた）	65.0%（40 ロット、独立した 6 回の run により求めた）
感度	100%マトリックス中で 2.55 ng/mL	100%マトリックス中 6.15 ng/mL（カニクイザル ADA） 100%マトリックス中で 12.3 ng/mL（抗タファシタマブマウスモノクローナル抗体 228M 9C3-A6）
分析内精度（%CV）	LPC:2.59; HPC:5.05; PNC:2.60	HPC:4.05; LPC:3.82; PNC:2.16
分析間精度（%CV）	LPC:6.49; HPC:9.46; PNC:8.84	HPC:10.2; LPC:5.50; PNC:6.96
プレート法による試料の評価基準	HPC 標準化シグナル ≥7 2.8 LPC 標準化シグナル ≥ 2.72 PNC 生シグナル ≤ 242 HPC、LPC、PNC の%CV 基準: 20%以内	HPC 標準化シグナル ≥ 74.2 LPC 標準化シグナル ≥ 1.94 PNC 生シグナル ≤ 433 HPC、LPC、PNC の%CV 基準: 20%以内
回収率	HPC 及び LPC を独立したカニクイザル試料に添加したときの偏差は、10 ロット中 8 ロットで ± 25.0%以内であった。	HPC 及び LPC（カニクイザル ADA）を添加されたた 0 ロット中 10 ロットが対照から ± 25.0%以内であった。

定量法	**ADA 分析（カニクイザル）**	**ADA 分析（カニクイザル）**
分析法バリデーション試験番号	**[redacted]-171764**	**MOR208L015**
当該定量法が使用された *in vivo* 試験	**試験番号 XC9-14408**	**試験番号 MOR208P008**
安定性	凍結（-70°C）及び融解（室温）の 3 サイクル繰り返し安定性試験並びに 23 時間のベンチトップ安定性試験において、LPC 及び HPC の 2/3 以上の試料が新鮮対照 ± 25%以内にあることが確認された。	凍結（-70°C）及び融解（室温）の 3 サイクル繰り返し安定性試験並びに 4 時間のベンチトップ安定性試験（室温）において、LPC 及び HPC の 2/3 以上の試料が新鮮対照 ± 25%以内にあることが確認された。
遊離薬物干渉	60.0 及び 2,000 ng/mL のカニクイザル ADA に 50 µg/mL のタファシタマを添加しても、なお陽性反応が認められた。	カニクイザル ADA75.0 及び 5000 ng/mL に、それぞれ 5 及び 50 µg/mL の CMC3 製造工程由来タファシタマブを添加しても、陽性反応が認められた。
溶血性及び高脂質性マトリックスによる評価	評価せず	評価せず

3. 吸収

3.1. マウスにおけるタファシタマブの薬物動態

3.1.1. NMRI マウスにおけるタファシタマブ単回静脈内又は腹腔内投与時の薬物動態（MOR208P001、非 GLP 試験）

NMRI マウス（雄 3 例/群）に、タファシタマブ 15 mg/kg を単回腹腔内投与（Group 1）又は単回静脈内投与（Group 2）、あるいはタファシタマブ 1 mg/kg を単回静脈内投与（Group 3）し、血清中タファシタマブの薬物動態を非 GLP 試験【MOR00208P001】により評価した。

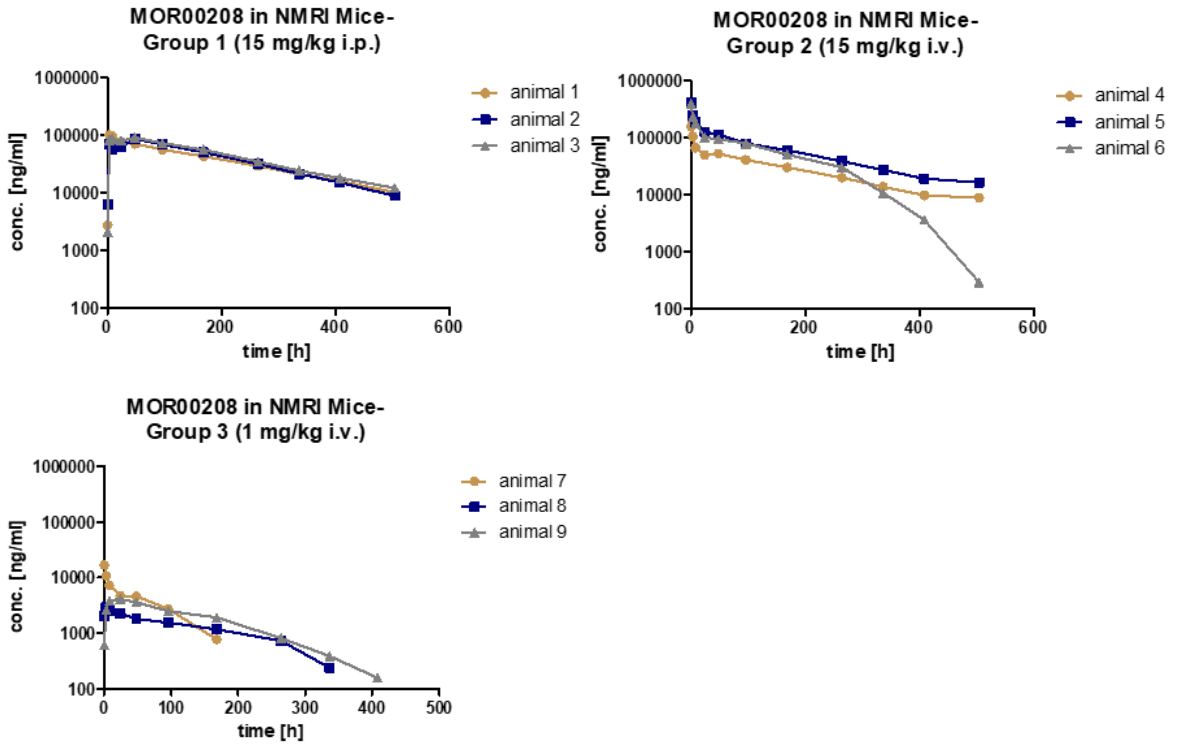
方法：

NMRI マウスにタファシタマブ 15 mg/kg を単回静脈内又は腹腔内投与、あるいはタファシタマブ 1 mg/kg を単回静脈内投与し、投与前、投与後 0.083、3、8、24、48、96、168、264、336、408 及び 504 時間に PK 検討用の採血を行った。本試験は非 GLP 試験として実施され、PK 検体中の薬物濃度の定量は適格性が確認された ELISA 法（2.1 項）を用いて行った。薬物動態データの評価は、NCA を用いて実施した。

結果：

投与したすべての用量及び薬液容量において、忍容性不良の臨床徴候は示されず、すべての動物で良好な忍容性が示された。被験動物ごとの血漿中タファシタマブ濃度推移を Figure 1 に示した。薬物動態パラメータの要約は【モジュール 2.6.5、3.1 項】に示した。

Figure 1　　NMRI マウスにおけるタファシタマブ単回静脈内又は腹腔内投与後の血漿中タファシタマブ薬物濃度推移（MOR208P001）



NMRI マウス（雄 3 例/群）にタファシタマブ（MOR00208）を 15 mg/kg 単回腹腔内投与（Group 1、上図）、15 mg/kg 単回静脈内投与（Group 2、図中央）又は 1 mg/kg 単回静脈内投与（Group 3、下図）したときの各動物におけるタファシタマブ血漿中濃度推移を片対数スケールで示した。
出典： MOR208P001 Figure 1, 2 及び 3 を基に作成

結論：

静脈内又は腹腔内投与後に、すべての動物でタファシタマブの全身曝露が認められた。しかしながら、Group 3（1 mg/kg 静脈内投与）の動物から得られた濃度推移は異質で、2 例の動物（あ動物番号 8 及び 9）では静脈内投与後としては非典型的プロファイルを示し、おそらく一部が非静脈内投与になっていたためと考えられた。そのため、1 mg/kg 及び 15 mg/kg 静脈内投与後の用量比例性に関する最終的な評価は行えなかった。

静脈内投与後の分布容積（V_z）は 1 及び 15 mg/kg の 2 用量群間で同程度であり、血漿容積と細胞外容積の間の値を示した。15 mg/kg 腹腔内投与後に観察されたバイオアベイラビリティ（F）の平均値は 98%で、1 mg/kg 及び 15 mg/kg 静脈内後、15 mg/kg 腹腔内投与後の平均終末相半減期は 4.7～6.4 日であった。CL は 15 mg/kg 静脈内投与で 0.7 mL/hr/kg、1 mg/kg 静脈内投与で 1 mL/hr/kg であった。

以上のように、タファシタマブの忍容性は良好であり、マウス相同タンパク質への結合がないときのマウスにおけるヒト化抗体の典型的（すなわち、急速な初期分布相に一次消失相が続く）薬物動態プロファイルが示された。

3.2. カニクイザルにおけるタファシタマブの薬物動態

3.2.1. カニクイザルにおけるタファシタマブ単回投与試験

3.2.1.1. カニクイザルにおけるタファシタマブ単回静脈内投与28日間観察用量設定毒性試験の薬物動態（XC9-07907、非GLP試験）

カニクイザル（雄 2 例/群）にタファシタマブ 0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態を非 GLP 試験で評価した【XC9-07907 Appendix 7】。

方法：

Day 1 にタファシタマブ 0.3 mg/kg（Group 3）、1.0 mg/kg（Group 2）又は 3.0 mg/kg（Group 3）を 1 時間かけて静脈内投与した。タファシタマブの薬物動態プロファイルを検討するため、Day 1（投与前、投与後 5 分、15 分、30 分、60 分、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、18 時間）、Day 2、3、4、5、6、7、8、15、22 及び 28 に全例から血液検体を採取した。

PK 検体中薬物濃度及び ADA の定量は適格性が確認された方法（2.2.1 項及び 2.3.1 項）を用いて行った。薬物動態データの評価は、NCA を用いて実施した。

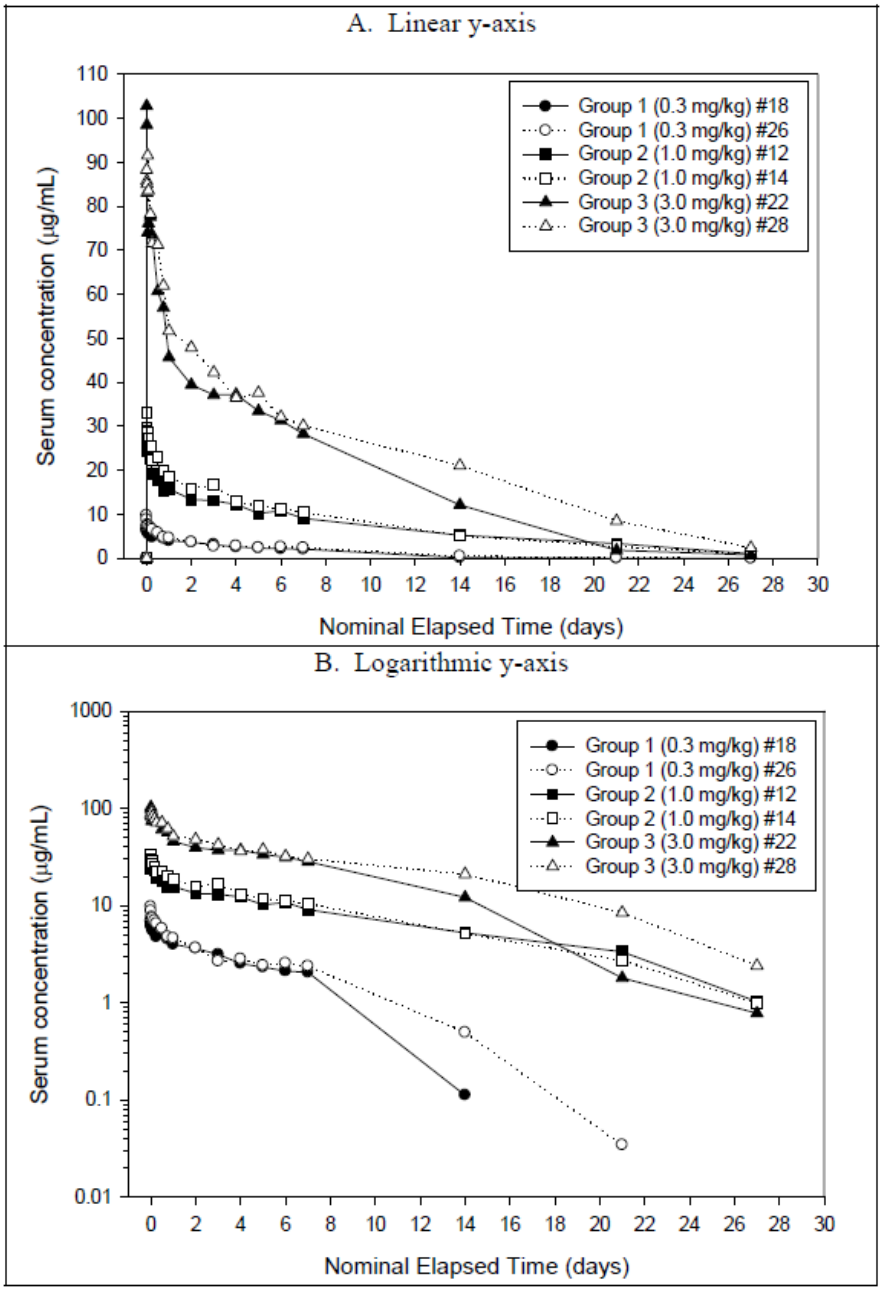
結果及び結論：

薬物動態データの要約は【モジュール 2.6.5、3.2 項】に示した。0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 群におけるタファシタマブの最高血清中濃度（C_{max}）の平均値は、それぞれ 8.31、29.45 及び 97.17 µg/mL であった。半減期の平均値はそれぞれ 4.650、9.067 及び 7.720 日、CL の平均値はそれぞれ 8.328、4.313 及び 4.797 mL/day/kg であった。0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 群の平均 V_{ss} はそれぞれ 59.77、54.34 及び 52.57 mL/kg で、カニクイザルで報告されている生理学的な血漿容積と細胞外容積（Davies and Morris 1993）の間であることから、タファシタマブの循環系以外の組織への分布は限定的であることが示された。

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ と用量との探索的プロットから、用量比例的な薬物動態が示された。タファシタマブの血清中濃度の経時的推移では、一部の動物で Day 8 以降の消失速度が増し、ADA の陽性反応と相関することが示された。1.0 mg/kg 投与を受けた Group 2 の 1 例を除くすべての動物で ADA は陽性であった。ADA を介した CL への影響が疑われたため、PK 解析用の Day 8 以降の血清中濃度は打ち切り扱いとした。なお、1 群各 2 例のみであったことから、PK パラメータに関する包括的結論を下すには限界がある。

雄性カニクイザルにタファシタマブを 0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの各個体の血清中濃度推移を、Figure 2 に線形スケール（上図）及び片対数スケール（下図）で示した。

Figure 2　**雄性カニクイザルにおけるタファシタマブ 0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 単回静脈内投与後の血清中タファシタマブ濃度推移（XC9-07907）**



6 例（各群雄 2 例）のカニクイザルにタファシタマブを 0.3、1 又は 3 mg/kg の用量で単回点滴静注した。個々の動物におけるタファシタマブ血清中濃度推移を線形スケール（上図）又は片対数スケール（下図）で示す。
出典：XC9-07907-Appendix 7, Figure 1

3.2.1.2.　カニクイザルにおけるタファシタマブ単回静脈内投与29日間観察試験の薬物動態（XC9-08007、非GLP試験）

カニクイザル（雌雄各 2 例/群）にタファシタマブ、XENP5603（抗 CD19-IgG1、【モジュール 2.6.2、Table 1】）又は XENP6270 を単回静脈内投与した後の薬物動態及び薬力学を、29 日間にわたって非 GLP 試験で評価した【XC9-08007 Appendix 5】。なお、本項では、XENP5603 及び XENP6270 の PK パラメータについては記述していない。

方法：

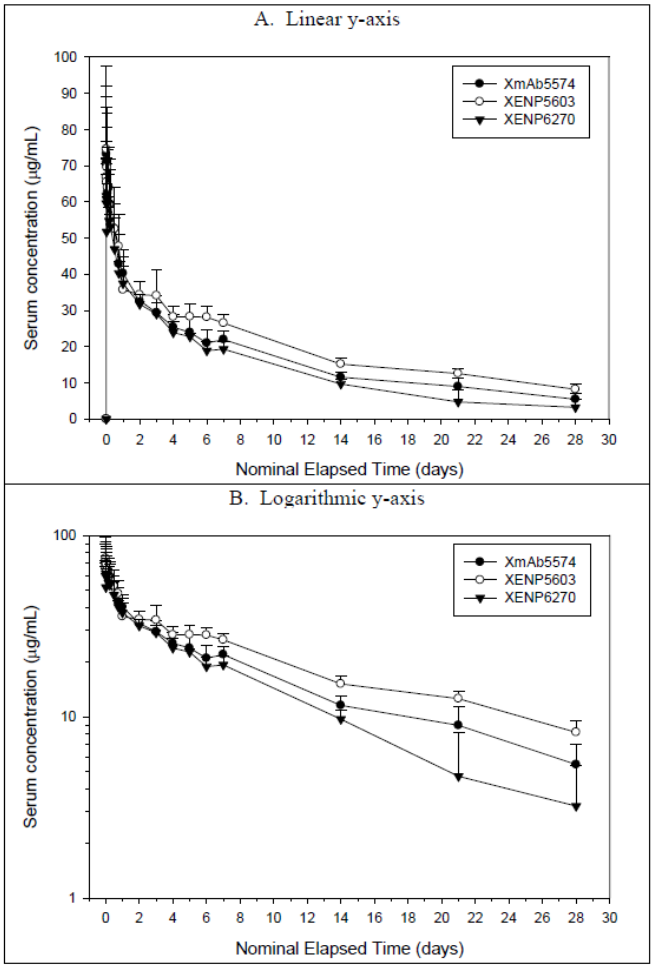
カニクイザル（雌雄各 2 例/群）にタファシタマブ 3 mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与した。PK 検体は投与前、投与終了後 5、15、30 及び 60 分後と投与終了後 2、4、6、12、18 及び 24 時間、並びに Day 2、3、4、5、6、7、15、22 及び 29 に採取した。

検体中の薬物濃度及び ADA の定量は適格性が確認された方法（2.2.1 項及び 2.3.1 項）を用いて行った。薬物動態データの評価は NCA を用いて実施した。

結果及び結論：

平均血清中タファシタマブ濃度の経時的推移を Figure 3 に示す。タファシタマブの TK パラメータの群平均値は【モジュール 2.6.5、3.3 項】に示した。タファシタマブを投与した 2 例で ADA が検出されたが、タファシタマブの血清中濃度推移からは、ADA を介する CL への影響は認められなかった。

Figure 3　　カニクイザルにおけるタファシタマブ 3 mg/kg 単回静脈内投与後の血清中タファシタマブ濃度推移（XC9-08007）



4 例（雌雄各 2 例）のカニクイザルにタファシタマブ（Xmab5574）3 mg/kg を単回点滴静注した後の血清中タファシタマブ濃度平均値（+SD）の経時的推移を線形スケール（上図）又は片対数スケール（下図）で示す。本文書では XENP5603 及び XENP6270 については記述しない。

出典：XC9-08007 Appendix 5, Figure 1

最高血清中濃度（C_{max}）の平均値は 76.2 µg/mL であった。CL は 5.80 mL/day/kg、終末相消失半減期は 10.7 日であった。定常状態における分布容積（V_{ss}）は 82.5 mL/kg であり、血漿容積と細胞外容積（Davies and Morris 1993）の間の分布が示唆された。なお、タファシタマブ濃度の経時的推移又は個々の動物の薬物動態パラメータには薬物動態に明らかな性差は認められなかったが、1 群雌雄各 2 例と動物数が少ないため、本結論には限界がある。

3.2.1.3. カニクイザルにおけるタファシタマブ単回静脈内投与4ヵ月観察毒性試験の薬物動態（XC9-05707、非GLP試験）

カニクイザル（雌雄各 3 例/群）にタファシタマブを単回静脈内投与したときのトキシコキネティクスの検討を、カニクイザルにおける単回静脈内投与 4 ヵ月観察毒性試験（非 GLP 試験）の一部として実施した【XC9-05707 Appendix 7】。

方法：

雌雄各 6 例のカニクイザルを、それぞれ雌雄各 3 例ずつ Group 1 及び Group 2 に割り付け、Day 1 に溶媒（Group 1）又はタファシタマブ 10 mg/kg（Group 2）を 1 時間かけて静脈内投与した。

PK 検体は Day 1（投与前及び投与後 5、15、30、及び 60 分、投与後 2、4、6、12 及び 18 時間）、並びに Day 2、3、4、5、6、8、15、22、29、44、57、99 及び 119 に採取した。

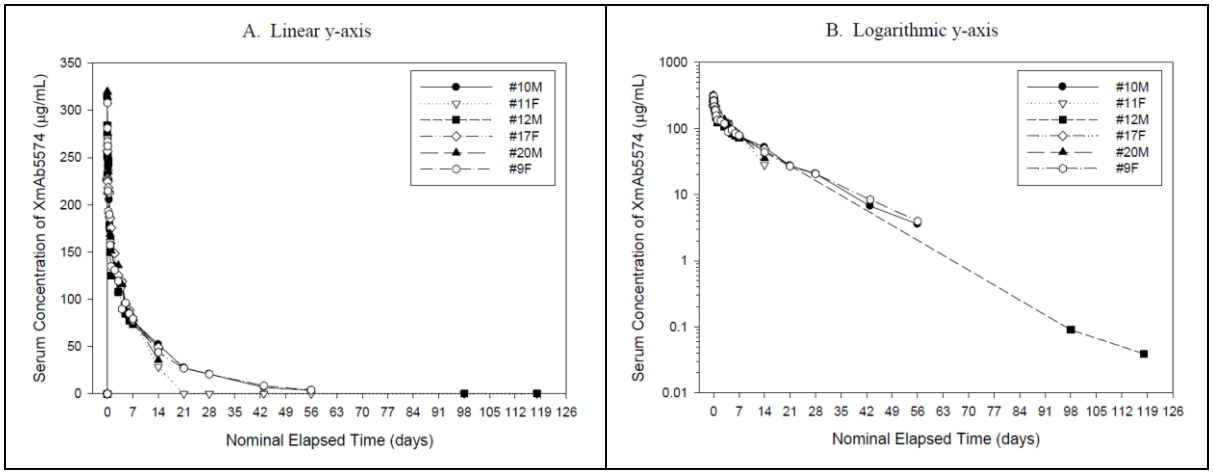
PK 検体中の薬物濃度及び ADA の定量は適格性が確認された方法（2.2.1 項及び 2.3.1 項）を用いて行った。薬物動態データの評価は、NCA を用いて実施した。

結果及び結論：

薬物動態解析の要約は【モジュール 2.6.5、3.4 項】に示した。血清中タファシタマブ濃度推移を Figure 4 に示す。一部の動物で ADA の存在が疑われ、明らかに薬物 CL に影響したため、Day 15 以降のすべてのデータを打ち切り扱いとした。

タファシタマブの血清中濃度推移の探索的解析では、性差は認められなかった。タファシタマブの最高血清中濃度（C_{max}）の平均値は 294.2 µg/mL であった。終末相消失半減期の平均値は 8.57 日、CL の平均値は 5.576 mL/day/kg であった。定常状態における分布容積（V_{ss}）の平均値は 61.89 mL/kg であり、血漿容積と細胞外容積（Davies and Morris 1993）の間の分布が示された。

Figure 4　カニクイザルにおけるタファシタマブ 10 mg/kg 単回静脈内投与後の血清中タファシタマブ濃度推移（XC9-05707）



6 例（雌雄各 3 例）にタファシタマブ（Xmab5574）10 mg/kg を単回静脈内投与したときの。血清中タファシタマブ濃度を線形スケール（A）又は片対数スケール（B）で示した。

出典：XC9-05707 Appendix 7, Figure 1

3.2.2. カニクイザルにおけるタファシタマブの反復投与試験

3.2.2.1. カニクイザルにおける8週間（2週間間隔4回）反復静脈内投与毒性試験及び90日間回復性試験のトキシコキネティクス及び薬物動態（XC9-14408、GLP試験）

カニクイザル（雌雄各 5 例/群）にタファシタマブを 2 週間間隔で 4 回反復静脈内投与したときの毒性を 8 週間にわたり評価した後、雌雄各 2 例/群について 90 日間の休薬期間を設け毒性所見の回復性を確認した GLP 適用毒性試験の一部として、トキシコキネティクス（TK）及び PK の検討を行った【XC9-14408 Appendix 10】。

方法：

Day 1、15、29 及び 43 に、カニクイザル（雌雄各 5 例/群）に対し溶媒、タファシタマブ 2、10 又は 50 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与した。TK/PK 検討用の検体は、初回投与前、初回投与後 0.25、1、4、24、48、144 及び 216 時間、2 回目投与前、2 回目投与後 0.25 及び 24 時間、3 回目投与前、3 回目投与後 0.25、24 及び 48 時間、4 回目投与前、4 回目投与後 0.25、1、4、24、48、144、216 及び 336 時間に採取した。また、回復性試験に割り付けた雌雄各 2 例/群の動物からは、Day 64、71、78、85、92、99、106、127 及び 147 にも血液検体を採取した。

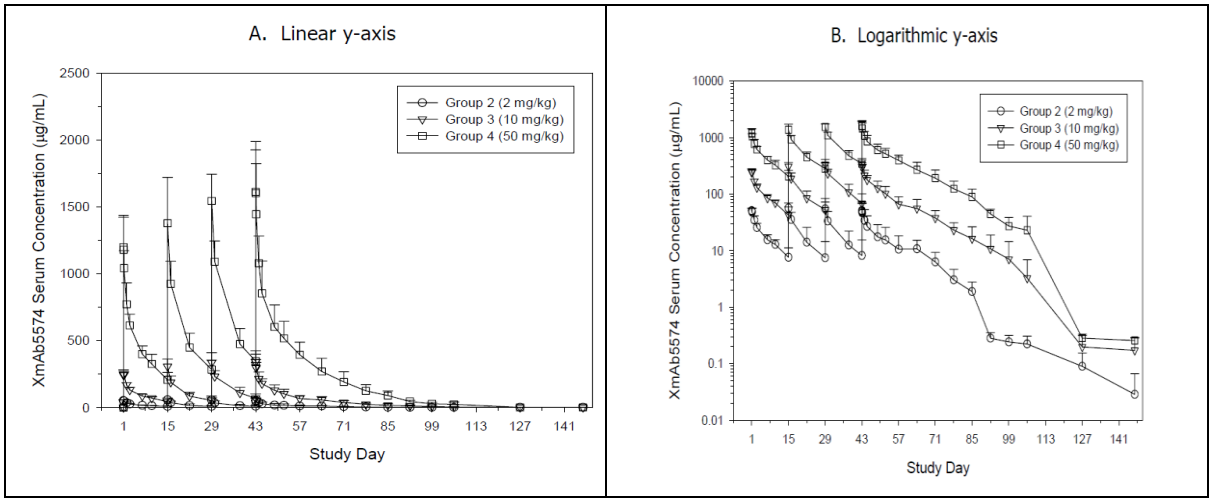
TK/PK 検体中の薬物濃度及び ADA の定量はバリデートされた方法（2.2.2 項及び 2.3.2 項）を用いて行った。トキシコキネティクス/薬物動態データの評価は NCA を用いて行った。また、ADA を介した CL への影響が認められない動物については、標準的な 2-コンパートメント PK モデルを用いてコンパートメント PK 解析を実施した。このコンパートメント解析から得られた PK パラメータは NCA から得られたパラメータと同様であったため、本文書内ではこれ以上の記述は行っていない。

TK 解析（T_{max}、C_{max}及び様々な時点までの AUC_{0-t} の算出）は、投与を受けたすべての動物及び ADA を介する CL への影響が認められなかった動物について実施した【モジュール 2.6.5、4.1 項】。PK パラメータ（CL、V_{ss}、C_{ss}、終末相消失半減期、MRT、累積係数）は、4 回目の投与（最終投与）が定常状態にあると仮定し、ADA を介した CL への影響が認められない動物についてのみ算出した。V_{ss}、終末相消失半減期、MRT 及び蓄積係数は回復性試験群の動物についてのみ算出した。

結果及び結論：

Group 2（タファシタマブ 2 mg/kg 投与群）、Group 3（10 mg/kg 投与群）及び Group 4（50 mg/kg 投与群）の血清中タファシタマブ濃度の推移を Figure 5 に示す。NCA により得られたトキシコキネティクスパラメータ及び薬物動態パラメータはモジュール 2.6.5 の 4.1 項に示した。

Figure 5　　カニクイザルにおけるタファシタマブ 2、10 又は 50 mg/kg2 週間間隔 4 回静脈内投与時の血清中タファシタマブ濃度推移（XC9-14408）



1 群 10 例（雌雄各 5 例）のカニクイザルに、タファシタマブ（XmAb5574）2、10 又は 50 mg/kg を 2 週間間隔で 8 週間にわたって 4 回、静脈内投与した。血清中タファシタマブ濃度の平均値（+SD）の経時的推移を線形スケール（A）及び片対数スケール（B）で示す。

出典：XC9-14408 Appendix 10, Figure 1

数例の動物（2 mg/kg：8/10 例、10 mg/kg：10 例中 3 例、50 mg/kg：10 例中 3 例）では、ADA アッセイのスクリーニング結果に ADA 陽性反応が認められた。この判定結果並びに個々の動物の血清中濃度推移の目視評価で終末消失相に非線形性の低下が認められたことから、一部の動物を PK/TK パラメータの計算から除外した。PK 解析に適格であった動物数は、Group 2 で 5 例（雌 2 例/雄 3 例）、Group 3 で 8 例（雌 3 例/雄 5 例）、Group 4 で 9 例（雌 4 例/雄 5 例）であった。さらに、Day 85 以降のタイムポイントでは非線形性の減少が認められたため（Figure 5）、PK パラメータの算出から除外した。

タファシタマブの曝露量に関する TK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は雌雄で類似しており、血清中タファシタマブ濃度推移を雌雄で比較しても明らかな性差は認められなかった。

タファシタマブの曝露量に関する TK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-56}）は、ADA 陰性動物のみならず、すべての動物及びで線形回帰を示し、用量に比例していた。

ADA 陰性動物におけるタファシタマブの CL はすべての用量で一貫しており、5.201～5.516 mL/day/kg であった。V_{ss} は約 73.75～124.32 mL/kg の範囲であった。終末相消失半減期の平均値は 2、10 及び 50 mg/kg でそれぞれ 10.249、12.422 及び 14.203 日であった。

3.2.2.2.　カニクイザルにおける13週間（1週間間隔13回）反復静脈内投与毒性試験及び132日間回復性試験のトキシコキネティクス（MOR208P008、GLP試験）

カニクイザル（雌雄各 5 例/群）にタファシタマブを 1 週間間隔で 13 回反復静脈内投与したときの毒性を 13 週間にわたり評価した後、雌雄各 2 例/群について 132 日間の休薬期間を設け毒性所見の回復性を確認した GLP 適用毒性試験の一部として TK の検討を行った【MOR208P008 ATTACHMENT Toxicokinetic Analysis Phase Report】。

方法：

カニクイザル（雌雄各 5 例/群）にタファシタマブ 10、30 又は 100 mg/kg を 1 時間かけて 1 週間間隔で 13 週間にわたり静脈内投与した。Group 1（対照群）にはタファシタマブを投与しなかった。Day 1、22、43 及び 85（すなわち、1、4、7 及び 13 週目）の投与前、投与終了後 0.25、1、

4、24、48、96 及び 144 時間に血漿中タファシタマブ濃度測定用の血液検体を採取した。Day 57 及び 71（すなわち、9 週目及び 11 週目）に、投与前及び投与終了 0.25 時間後に血液検体を採取した。休薬期間中は、2 週間ごと（すなわち、休薬 2、4、6、8、10、12、14、16、18 週）及び休薬期間終了時（すなわち、休薬 19 週）に、回復性試験群（雌雄各 2 例/群）から検体採取を行った。

タファシタマブの血漿中濃度の測定は、バリデートされた分析法（2.2.2 項）を用いて実施した。ADA の定量は（2.3.2 項）を用いて実施した。TK 解析は NCA を用いて実施した。

結果及び結論：

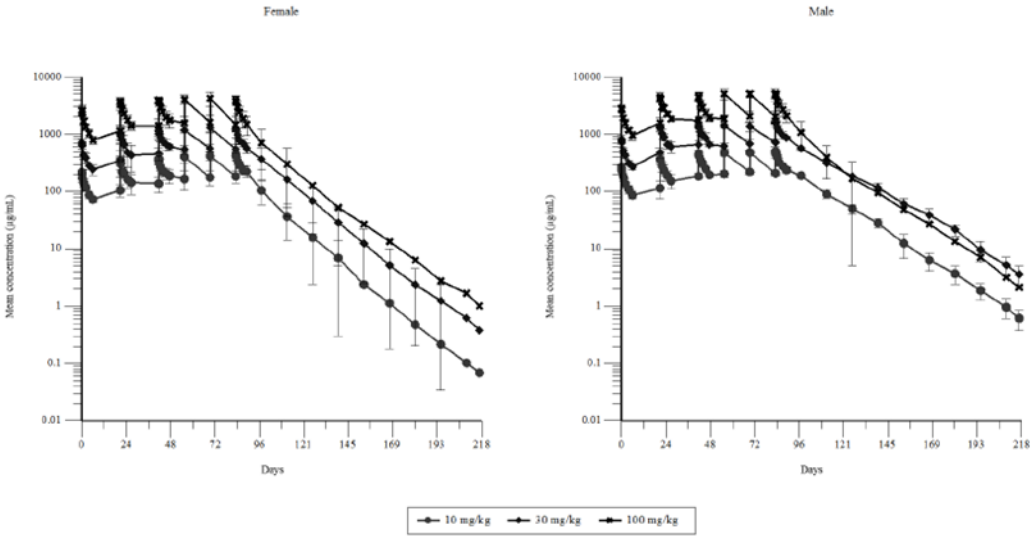
血漿中タファシタマブ濃度推移を Figure 6 に示す。TK パラメータ及び PK パラメータの要約は【モジュール 2.6.5、4.2 項】に示した。

血漿中タファシタマブ濃度推移には ADA 産生を示唆する明らかな証左は認められなかった。このことは、ADA 評価において陽性と判定されたのは 1 例の動物から採取した 2 検体のみであり、抗体価が低値であったことからも裏付けられる。

タファシタマブ 100 mg/kg 投与群の 13 回目投与後の C_{max} の平均値は 4,591 µg/mL（雄 5,220 µg/mL、雌 3,970 µg/mL）、初回投与後の $AUC_{0\text{-}144\ hr}$ は 8,375 µg· day/mL（雄 215,000 µg·hr/mL = 8,958 µg· day/mL、雌 187,000 µg·hr/mL = 7,792 µg· day/mL）であった。これは、海外第 2a 相臨床試験【MOR208C201】において、タファシタマブ 12 mg/kg の 1 週間間隔単剤投与を受けたヒトで認められた値［サイクル 3 の Day 22（12 回目投与後）の C_{max} 平均値 547.4 µg/mL（MOR208C201 の Table 14.2.5.1）；初回投与後の $AUC_{0\text{-}t\ last}$ 平均値 914.3 µg· day/mL（MOR208C201 の Table 14）］の約 8～9 倍高いものである。

なお、投与期間終了時までの総曝露量 $AUC_{(0\text{-}Day91)}$ の 100 mg/kg 群の平均値は雄で 5,180,000 µg·hr/mL、雌で 4,140,000 µg·hr/mL であった。回復性試験群の休薬期間終了時までの総曝露量 $AUC_{(0\text{-}Day218)}$の平均値は、100 mg/kg 群の雄で 5,190,000 µg·hr/mL、雌で 4,340,000 µg·hr/mL であった。

Figure 6　カニクイザルにおけるタファシタマブ 10、30 又は 100 mg/kg 1 週間間隔 13 回静脈内脈内投与時の血漿中タファシタマブ濃度推移（µg/mL）（MOR208P008）



1 群 10 例（雌雄各 5 例）のカニクイザルにタファシタマブ 10、30 又は 100 mg/kg を 1 週間間隔で 13 回、13 週間にわたり静脈内投与した。雌（左図）及び雄（右図）の血漿中タファシタマブ濃度の平均値（±SD）を片対数スケールで示す。

出典：MOR208P008 Attachment, Toxicokinetic Analysis Phase Report Figure 6.1

平均値では雄の C_{max} 及び曝露量 $AUC_{(0-144)}$ は雌よりもわずかに高かった（1.1 倍～1.4 倍）。しかしながら、統計学的検定（ANOVA、αを 0.05 に設定）結果からは、性差によるものとは言えなかった。

また、本試験結果は検討した 3 用量（10、30 及び 100 mg/kg）間の直接的な用量線形性を示し、用量比（3 倍又は 10 倍）と C_{max} 及び $AUC_{(0-144)}$ の群間比は同じであった。

4、7 及び 13 回反復投与後の C_{max} の蓄積比（AR_{Cmax}）平均値はそれぞれ 1.54、1.68 及び 1.87、$AUC_{(0-144)}$ の蓄積比（$AR_{AUC(0-144)}$）平均値はそれぞれ 1.77、2.08 及び 2.32 であった。このことから、7 回目投与以降に定常状態に達すると考えられた。

回復性試験期間に算出したタファシタマブの終末相消失半減期は全群平均で 305 時間（12.7 日）であった。初回投与から算出した CL の全群平均値は 0.29 mL/hr/kg、すなわち 7.02 mL/day/kg と推定された。最終消失相の分布容積（Vz）（初回投与から算出）は全群平均値で 58.6 mL/kg であった。

4. 分布

タファシタマブの分布試験は実施しなかった。

5. 代謝（動物間の比較）

「ICH S6（R1）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」ガイドラインに従い、代謝に関する試験は実施しなかった。タファシタマブは静脈内投与されるタンパク質であることから、小さなペプチドやアミノ酸に分解されると考えられる。

6. 排泄

タファシタマブの排泄試験は実施しなかった。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

タファシタマブの薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

8. その他の薬物動態試験

8.1. タファシタマブの軽鎖アスパラギン33の脱アミド化：タファシタマブ生体試料中薬物濃度分析法の特異性解析及び*in vivo*生物活性薬物濃度への影響（MOR208L022）

タファシタマブの軽鎖 33 位の脱アミド化により、アスパラギンがアスパラギン酸又はイソアスパラギン酸に置換されると、タファシタマブと CD19 の結合が阻害される。この脱アミド化は、タファシタマブ投与後の生体内でも生じると予想されるため、PK 生体試料中の生物活性を有する（すなわち、標的 CD19 に結合可能な）タファシタマブ濃度の分析法を開発した。カニクイザルの 13 週間（1 週間間隔 13 回）反復静脈内投与毒性試験【MOR208P008】から得られた検体をこの新しい分析法を用いて分析し、その特異性を確認し、*in vivo* における生理活性物質の濃度に対する軽鎖 33 位の脱アミド化の影響を、非 GLP 試験で検討した【MOR208L022】。

方法：

＜生体試料中薬物濃度分析法の特異性＞

カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験【MOR208P008】の血漿試料中におけるタファシタマブの検出には、2.2.2 項に示した方法（以下、標準的な PK アッセイ法）、すなわちヒトモノクローナル抗タファシタマブイディオタイプ抗体を用いてタファシタマブを捕捉し、ECL 標識マウスモノクローナル抗タファシタマブイディオタイプ抗体により検出する方法を用いた（Table 7）。

【MOR208L022】では、標的 CD19 を介したタファシタマブの捕捉と、抗ヒト Fc 抗体を介したタファシタマブの検出を行う新しい定量法（以下、生物活性薬物定量法）について検討する目的で、その特異性評価のため、*in vitro* 強制分解試験 MOR208M122 で得られた試料を生物活性薬物定量法及び標準的な PK アッセイ法で定量し評価した。

＜カニクイザルにおけるタファシタマブの生物活性薬物濃度＞

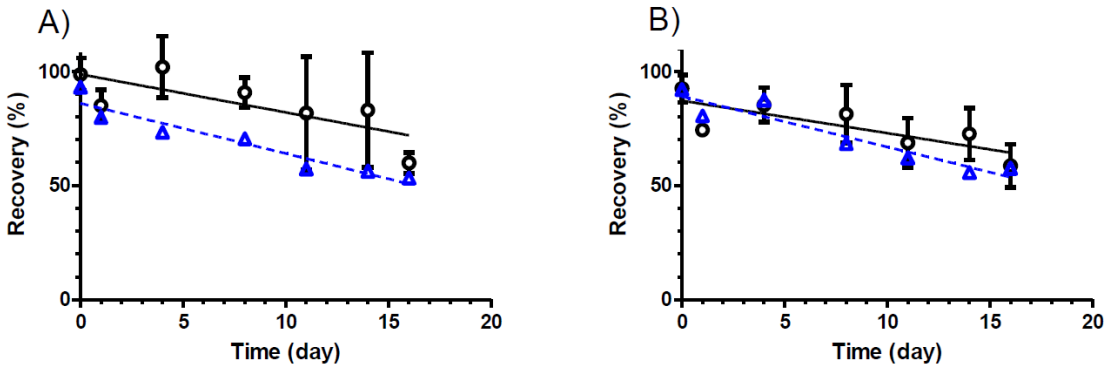
13 週間反復静脈内投与毒性試験（MOR208P008）で得られたカニクイザル血漿試料の一部について生物活性薬物定量法を用いて再分析し、標準的な PK アッセイにより得られていた結果と比較した。

結果及び結論：

＜生体試料中薬物濃度分析法の特異性＞

In vitro 強制分解試験 MOR208M122 で得られた試料の分析結果を Figure 7 に示した。物理化学的評価により、軽鎖 33 位アスパラギンの脱アミド化がこれらの試料で観察された唯一の化学修飾であることを確認できた。回収率（添加した名目濃度に対する割合）の経時的低下は、生物活性薬物定量法に比べ標準的 PK アッセイでやや軽度であった（Day 16 で約 60%）。以上より、標準的な PK アッセイは、軽鎖の 33 位アスパラギンが脱アミド化されたタファシタマブを検出しているが回収率は低下した。しかしながら、その影響は生物活性薬物定量法ほど強くなかった。

Figure 7　　標準的な PK 測定法及び生物活性薬物測定法により評価した強制分解試験 MOR208M122 の試料



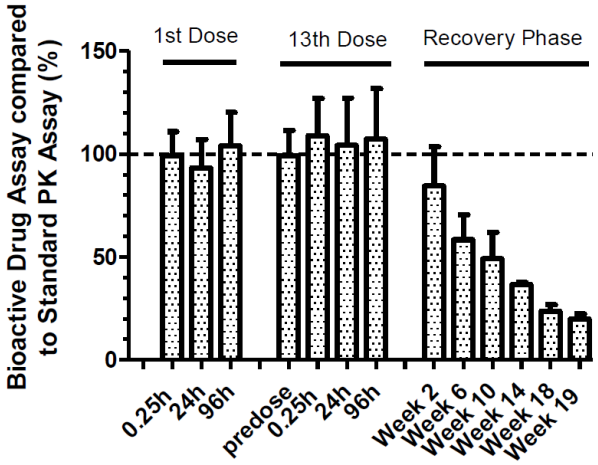
強制分解試験 MOR208M122 では、タファシタマブを ■ mM リン酸ナトリウム（pH 7）緩衝液中で 40°C で 16 日間インキュベートした。タファシタマブ試料を経時的に採取し、プールしたヒト血清（A）又はカニクイザルのプール血漿（B）に添加した。標準的 PK アッセイで測定したタファシタマブ濃度（黒丸印○及び黒線）は、3 つの独立した実験から得られたデータ（平均値±SD）を示す。生物活性薬物測定法を用いて測定したタファシタマブ濃度（青色三角印△及び青色の破線）は、1 回の測定から得られたものである。線はデータの線形回帰を示す。

出典：MOR208L022, Figure 2

＜カニクイザルにおけるタファシタマブの生物活性薬物濃度＞

カニクイザルの 13 週間反復静脈内投与毒性試験【MOR208P008】において 8 例の動物から得られた血漿試料を生物活性薬物定量法により分析し、結果を標準的な PK アッセイの結果と比較した。1 週間間隔投与期間中は、2 つのアッセイ間でタファシタマブ濃度に有意な差は認められなかった。しかしながら、休薬期間中のタファシタマブの生物活性濃度は、標準的な PK アッセイで測定したタファシタマブ濃度よりも速やかに低下した。その結果、標準的 PK アッセイを用いて得られたデータから算出した終末相消失半減期の平均値は 12.6 日であったのに対し、生物活性を有するタファシタマブ濃度から算出した終末相消失半減期の平均値は 10.3 日であった【モジュール 2.6.5、16.1 項】。

Figure 8　　カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（MOR208P008）におけるタファシタマブの生物活性薬物濃度の標準的 PK アッセイとの比較（平均値±SD）



MOR208P008 試験で 10 mg/kg 又は 100 mg/kg を投与された 8 例の動物から採取した検体（各時点 8 検体以下）について、生物活性薬物濃度定量法を用いて測定したタファシタマブ濃度を、それぞれ対応する標準的 PK アッセイを用いて測定された濃度に対する百分率で示した。横軸の時間は初回及び 13 回投与後の投与後時間を示す。Week 2-19 は、13 週間の投与期間終了後の回復試験期間を示す。1 週間間隔投与期間中は両定量法で測定された薬物濃度に有意な差は認められなかった。一方、休薬期間中の生物活性薬濃度は、標準的な PK アッセイで測定したタファシタマブ濃度よりも速やかに低下した。
出典：MOR208L022, Figure 3

以上、カニクイザルに対する 1 週間間隔投与時の標準的 PK アッセイで測定した血漿中タファシタマブ濃度と生物活性を有する（すなわち、CD19 に結合できる）タファシタマブの血漿中濃度との間に有意差は認められなかった。

9.　考察及び結論

カニクイザルを用いたいくつかの試験の一環として、タファシタマブの PK パラメータを検討した。ほとんどの試験で、抗タファシタマブ免疫応答（抗薬物抗体、ADA）が認められた。一部の動物では、ADA 反応が薬物 CL に影響していると考えられた。ADA の発現頻度及び程度は試験間及び試験内の動物間で異なっていた。それぞれの試験は、異なる用量、異なる起原の試験動物、異なる生体試料薬物濃度定量法、及び異なる薬剤ロットで実施されたため、ADA 反応の変動を、一つの明確な要因に帰することはできない。ICH S6（R1）ガイドラインにもあるように、動物における免疫応答は変動しやすく、ヒトにおける抗体産生の可能性を予測するものではないことは、一般に受け入れられている。

1 項に要約して示したように、カニクイザルを用いた試験間で PK パラメータは概ね一致していた。単回投与毒性試験【XC9-05707】【XC9-07907】及び【XC9-08007】においては、0.3～10 mg/kg までの用量について検討し、2 つの反復投与試験では、2、10 及び 50 mg/kg【XC9-14408】並びに 10、30 及び 100 mg/kg【MOR208P008】の用量が検討された。すべての試験で投与経路として静脈内投与を用いたが、これは本薬の臨床投与経路である。軽鎖の 33 位の脱アミド化の影響の評価により、この修飾によりタファシタマブ投与終了後に生物活性を有する薬物の CL がやや増加することが示された。

10. 参考文献

Davies D and Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharmaceutical Research. 1993 10(7):1093-1095.

Edelman GM, Cunningham BA, Gall WE, et al. The covalent structure of an entire gamma G immunoglobulin molecule. Proc Natl Acad Sci U S A. 1969 May;63(1):78-85.

Lazar GA, Dang W, Karki S, et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. Proc Natl Acad Sci U S A 2006 Mar 14;103(11):4005-4010.

Lazar GA, Desjarlais JR, Jacinto J, et al. A molecular immunology approach to antibody humanization and functional optimization. Mol Immunol. 2007 Mar;44(8):1996-1998.

目次

1. 薬物動態－概要 2
2. 分析法及びバリデーション報告書 3
3. 薬物動態：単回投与後の吸収 5
3.1. NMRI マウスにおけるタファシタマブ単回静脈内又は単回腹腔内投与時の薬物動態（MOR208P001） 5
3.2. カニクイザルにおけるタファシタマブ 28 日間単回静脈内投与後の用量設定薬力学試験の薬物動態（XC9-07907 Appendix 7） 6
3.3. カニクイザルのタファシタマブ単回静脈内投与後 29 日間観察試験における薬物動態（XC9-08007 Appendix 5） 7
3.4. カニクイザルにおけるタファシタマブ単回静脈内投与 4 ヶ月観察毒性試験の薬物動態（XC9-05707） 8
4. 薬物動態：反復投与後の吸収 9
4.1. カニクイザルにおける 8 週間（2 週間間隔 4 回）反復静脈内投与毒性試験及び 90 日間回復性試験のトキシコキネティクス及び薬物動態（XC9-14408、GLP 試験） 9
4.2. カニクイザルにおける 13 週間（1 週間間隔 13 回）反復静脈内投与毒性試験及び 132 日間回復性試験のトキシコキネティクス（MOR208P008、GLP 試験） 12
5. 薬物動態：臓器分布 15
6. 薬物動態：血漿蛋白結合 15
7. 薬物動態：妊婦又は授乳婦における試験 15
8. 薬物動態：その他の分布試験 15
9. 薬物動態：*In vitro* 代謝 15
10. 薬物動態：*In Vivo* 代謝 15
11. 薬物動態：推定代謝経路 15
12. 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導/阻害 15
13. 薬物動態：排泄 15
14. 薬物動態：胆汁中排泄 16
15. 薬物動態：薬物相互作用 16
16. 薬物動態：その他 17
16.1. タファシタマブの軽鎖アスパラギン 33 での脱アミド化:タファシタマブの生体試料分析法の特異性分析と *in vivo* での生物活性薬物濃度への影響（MOR208L022） 17

1. 薬物動態－概要

Test Article: Tafasitamab

Type of Study	Quality	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Bioanalysis Facility	Study Number	CTD Location
Single-Dose PK Studies							
Pilot PK	Non-GLP	NMRI mice	Single *i.v.* injection at 1 and 15 mg/kg, and single *i.p.* dose at 15 mg/kg	[redacted]	MorphoSys AG, Planegg, Germany [1]	【MOR208P001】	4.2.2.2
PK and PD Dose Range	Non-GLP	Cynomolgus monkey	1 hr *i.v.* infusion at 0.3, 1, and 3 mg/kg	[redacted]	[redacted][1]	【XC9-07907 Appendix 7】	4.2.3.1
PK, PD and Toxicity	Non-GLP	Cynomolgus monkey	1 hr *i.v.* infusion, at 3 mg/kg	[redacted]	[redacted][1]	【XC9-08007 Appendix 5】	4.2.3.1
Pilot PK, PD and Toxicity	Non-GLP	Cynomolgus monkey	1 hr. *i.v* infusion, at 10 mg/kg	[redacted]	[redacted][1]	【XC9-05707 Appendix 7】	4.2.3.1
Repeat-Dose PK Studies							
8-Week Toxicity	GLP	Cynomolgus monkey	1hr *i.v.* infusion on study Days 1, 15, 29 and 43 at 2, 10 and 50 mg/kg	[redacted]	[redacted][2]	【XC9-14408 Appendix 10】	4.2.3.2
13-Week Toxicity	GLP	Cynomolgus monkey	1hr *i.v.* infusion, once weekly for 13 weeks at 10, 30 and 100 mg/kg	[redacted], Germany	[redacted][2]	【MOR208P008 ATTACHMENT Toxicokinetic Analysis Phase Report】	4.2.3.2
Distribution: No distribution studies were performed with tafasitamab							
Metabolism: No metabolism studies were performed with tafasitamab							
Excretion: No excretion studies were performed with tafasitamab							
Pharmacokinetic Drug Interactions: No pharmacokinetic drug interaction studies were performed with tafasitamab							
Other Pharmacokinetics:							
Deamidation/ Specificity	Non-GLP	NA	NA[3]	MorphoSys AG Planegg, Germany		【MOR208L022】	4.2.2.7

[1] Qualified bioanalytical methods for PK and ADA analysis were used for this study

[2] Validated bioanalytical methods for PK and ADA analysis were used for this study

[3] Samples from the forced degradation study (MOR208M122) and 13-week *i.v.* infusion toxicity study in cynomolgus monkeys (MOR208P008) were used.

2. 分析法及びバリデーション報告書

Test Article: Tafasitamab

Species/ Sample Matrix	**Analytes**	**Calibration Range**	**Type of Assay/ Method Utilized**	**Noteworthy Findings[1] (Precision Accuracy Validation)**	**GLP Compliance**	**Validation / (Qualification)[2] Study Number**	**Applicable *In Vivo* Studies**
Mouse plasma	Tafasitamab	30 to 4 000 ng/mL in neat matrix	Immunoassay/ Quantitative enzyme-linked immunoassay (ELISA)	*Intra-run Precision (%)* %CV ≤ 11.1% *Intra-run Accuracy (%)* within ± 3.8 from nominal	No	【MOR208L001】	【MOR208P001】
Cynomolgus monkey plasma	Tafasitamab	50 to 10,000 ng/mL in neat matrix	Immunoassay/ Electrochemi-luminescent assay (ECLA)	*Intra-run Precision (%)* %CV ≤ 5.55% *Inter-run Precision (%)* %CV ≤ 11.05 *Inter-run Deviation (%)* within ± 7.08 from nominal	Yes	【MOR208L014】 and 【MOR208L014 Addendum 1】	【MOR208P008】
Cynomolgus monkey plasma	Anti-tafasitamab antibodies	NA	Immunoassay/ECLA	*Inter-assay Precision* %CV ≤ 10.2%. *Intra-assay Precision:* %CV ≤ 4.05%.	Yes	【MOR208L015】	MOR208P008
Cynomolgus monkey serum	Tafasitamab	20.0 to 640 ng/mL in neat matrix	Immunoassay/ Quantitative enzyme-linked immunoassay (ELISA)	*Intra-run Precision (%)* %CV ≤ 15.1% *Inter-run Precision (%)* %CV ≤ 15.8 % *Inter-run Deviation (%)* within ± 15.5 from nominal	No	【[redacted]-171754】	【XC9-07907】 【XC9-08007】 【XC9-05707】
Cynomolgus monkey serum	Tafasitamab	20.0 to 640 ng/mL in neat matrix	Immunoassay/ Quantitative enzyme-linked immunoassay (ELISA)	*Intra-run Precision (%)* %CV ≤ 8.08% *Inter-run Precision (%)* %CV ≤ 13.0 *Inter-run Deviation (%)* within ± 2.67 from nominal	Yes	【[redacted]-171755】 and 【[redacted]-171755 Addendum 1】	【XC9-14408】

Test Article: Tafasitamab

Species/ Sample Matrix	**Analytes**	**Calibration Range**	**Type of Assay/ Method Utilized**	**Noteworthy Findings[1] (Precision Accuracy Validation)**	**GLP Compliance**	**Validation / (Qualification)[2] Study Number**	**Applicable *In Vivo* Studies**
Cynomolgus monkey serum	Anti-tafasitamab antibodies	31.3-8,000 ng/mL in neat matrix	Immunoassay/ECLA	*Inter-assay Precision* %CV ≤ 11.0%. *Intra-assay Precision:* %CV ≤ 7.09%.	No	【[redacted]-171763】	【XC9-07907】 【XC9-08007】 【XC9-05707】
Cynomolgus monkey serum	Anti-tafasitamab antibodies	NA	Immunoassay/ECLA	*Inter-assay Precision* %CV ≤ 9.46%. *Intra-assay Precision:* %CV ≤ 5.05%.	Yes	【[redacted]-171764】	【XC9-14408】

[1] Detailed findings from validation studies are summarized in Section 2.6.4 Table 7and Table 9; key findings from qualification studies are summarized in Section 2.6.4 Table 5, Table 6 and Table 8.

[2] Method qualifications are indicated in brackets, method validations without brackets.

3. 薬物動態：単回投与後の吸収

3.1. NMRI マウスにおけるタファシタマブ単回静脈内又は単回腹腔内投与時の薬物動態（MOR208P001）

Test Article: Tafasitamab
Study Number: 【MOR208P001】

Report Title	Pharmacokinetic In Vivo Analysis of MOR00208 in NMRI Mice Following a Single Intravenous or Intraperitoneal Administration				
Species	Mouse, NMRI	**Gender**	Male	**GLP Compliance**	No
Method of Administration	*i.v.* single dose at 1 and 15 mg/kg; *i.p.* single dose at 15 mg/kg			**Feeding Condition**	Fed
Sample	Plasma				
Sampling Schedule	Pre-dose and 0.083, 3, 8, 24, 48, 96, 168, 264, 336, 408 and 504 hours post-dose				
Analyte	Tafasitamab (MOR00208)				
Assay	ELISA-based ligand binding assay (see【MOR208L001】;【Appendix 3 of MOR208P001】study report)				

Method of Administration	**Intravenous (i.v.)**		**Intraperitoneal (i.p.)**
Dose (mg/kg)	**1**	**15**	**15**
Gender /Number of Animals	Male/3	Male/3	Male/3
PK Parameters			
C_{max} (ng/mL)	7,988	322,414	92,971
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·hr/mL)	609	22,806	22,326
CL (mL/hr/kg)	1	0.7	-
V_z (L/kg)	0.143	0.158	-
$T_{1/2\ (term)}$ (days)	4.7	6.3	6.4
F (%)	-	-	98

3.2. カニクイザルにおけるタファシタマブ 28 日間単回静脈内投与後の用量設定薬力学試験の薬物動態（XC9-07907 Appendix 7）

Test Article: Tafasitamab
Study Number: 【XC9-07907 Appendix 7】

Report Title	Pharmacokinetic Interpretation Report (Appendix 7) of "A 28-Day Single Intravenous Infusion Dose-Ranging Pharmacodynamic Study of XmAb®5574 in Cynomolgus Monkeys"		
Species	Cynomolgus monkey, 3.7-4.8 years, 3.6 to 4.5 kg	**GLP Compliance**	No
Method of Administration/Dose	1 hour *i.v.* infusion at 0.3, 1.0 or 3.0 mg/kg	**Feeding Condition**	Fed
Vehicle	Formulation buffer: [redacted] mM sodium phosphate, [redacted] mM [redacted] at approximately pH 7.0 containing [redacted]% (w/v) polysorbate 80		
Sample	Serum		
Sampling Schedule	Day 1 (predose as well as postdose time points at 5 min, 15 min, 30 min, 60 min, 2 hours, 4 hours, 6 hours, 12 hours,18 hours), Day 2 (= 24 hours), Day 3 (= 48 hours), Day 4 (= 72 hours), Day 5 (= 96 hours), Day 6 (= 120 hours), Day 7 (= 144 hours), and Day 8 (= 168 hours) and on Days 15, 22, and 28.		
Analyte	Tafasitamab (XmAb®5574)	**Assay**	ELISA (see【[redacted]-171754】for method qualification)
Additional Comments	No vehicle group was included. Because of suspected antibody-mediated drug clearance, serum concentrations for pharmacokinetic (PK) analysis were censored beyond Day 8.		

Pharmacokinetics (n=2 Males group)

Dose (mg/kg)	**0.3**	**1.0**	**3.0**
C_{max} (µg/mL)	8.31	29.45	97.17
T_{max} (hr)	1.083	2.042	1.542
AUC_{0-t} (µg·day /mL)[1]	22.54	97.67	292.37
AUC $_{0-inf}$ (µg·day /mL)	37.21	225.87	617.51
CL (mL/day/kg)	8.328	4.313	4.797
V_{ss} (mL/kg)	59.77	54.34	52.57
MRT_{inf} (days)	7.159	12.668	10.956
$T_{1/2\ (term)}$ (days)	4.650	9.067	7.720

[1]AUC_{0-t} is the area under the concentration-time profile from time zero to Day 8 following a single dose.

PK parameters were computed using non-compartmental methods for a single dose IV infusion study (Table 4 of Appendix7 of study report of XC9-07907).

3.3. カニクイザルのタファシタマブ単回静脈内投与後 29 日間観察試験における薬物動態（XC9-08007 Appendix 5）

Test Article: Tafasitamab
Study Number:【XC9-08007 Appendix 5】

Report Title	Pharmacokinetic Interpretation Report (Appendix 5) of 'A 29-Day Single Dose Intravenous Infusion Study Comparing XmAb®5574, XENP5603 and XENP6270 in Cynomolgus Monkeys'			**GLP Compliance**	No
Species	Cynomolgus monkey; 3-6 years old; 2.5-3.7 kg		**Gender/Number Per Group**	Males/2; Females/2	
Method of Administration/ Dose	1 hour *i.v.* infusion at 3 mg/kg	**Vehicle**	Formulation buffer:[redacted] mM sodium phosphate pH 7.0, [redacted] mM [redacted], [redacted]% (w/v) polysorbate 80		
Feeding Condition	Fed				
Sample	Serum				
Sampling Schedule	Pre-dose; 5, 15, 30, and 60 minutes following the end of infusion; at 2, 4, 6, 12, 18, and 24 hours following infusion; and on Days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15, 22, and 29				
Analyte	Tafasitamab (XmAB®5574)	**Assay**	ELISA (see【[redacted]-171754】for method qualification)		
Additional Comments	In this initial study the pharmacokinetics of tafasitamab (XmAb5574) and two other test articles were determined. Only the tafasitamab data is reported here. Although ADAs were detected in 2 animals treated with tafasitamab, there were no signs of ADA-mediated clearance based on the concentration versus time profiles of tafasitamab.				

Dose (mg/kg)	**3**
PK parameter	**Mean ± SD**
C_{max} (µg/mL)	76.2 ± 18.8
T_{max} (hr)	1.40 ± 0.410
AUC_{0-t} (µg·day/mL)[1]	455 ± 63.6
AUC $_{0-inf}$ (µg·day /mL)	539 ± 89.5
CL (mL/day/kg)	5.80 ± 0.746
V_{ss} (mL/kg)	82.5 ± 4.50
$T_{1/2\ (term)}$ (days)	10.7 ± 0.707
MRT_{inf} (days)	14.4 ± 1.60

[1]AUC_{0-t} is the area under the concentration-time profile from time zero to Day 29 following a single dose

PK parameters: Table 3, Appendix 5 of study report of XC9-09007

3.4. カニクイザルにおけるタファシタマブ単回静脈内投与 4 ヶ月観察毒性試験の薬物動態（XC9-05707）

Test Article: Tafasitamab
Study Number:【XC9-05707 Appendix 7】

Report Title	Anti-Drug Antibody Report (Appendix 7) of "A Non-GLP, 4-month, Single Intravenous Dose, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Toxicity Study of XmAb®5574 in Cynomolgus Monkeys"				
Species	Cynomolgus monkey; 3-4 years old; 3.0-4.2 kg	**Gender/Number Per Group**	M/3, F/3	**GLP Compliance**	No
Method of Administration	1 Hour i.v. infusion at 10 mg/kg	**Vehicle**	Formulation buffer		
Feeding Condition	Fed				
Sample	Serum				
Sampling Schedule	Samples taken on Days D1 (predose, 5, 15, 30, 60 minutes, 2, 4, 6, 12, 18, 24 hours), D2 (24 hour), D3 (48 hour), D4 (72 hour), 96 hour, 120 hour, 144 hour, D8, D15, D22, D29, D44, D57, D99, D119.				
Analyte	Tafasitamab (XmAb5574)				
Assay	ELISA (see【[redacted]-171754】for method qualification)				
Additional Comments	6 Animals/group (3 males + 3 females). Because of suspected antibody-mediated drug clearance, serum concentrations for the pharmacokinetic (PK) analysis were censored beyond Day 15.				

Pharmacokinetics (n=6/group)	
Dose (mg/kg)	**10**
PK Parameters	**Mean +/- SD**
C_{max} (µg/mL)	294.2 ± 23.9
T_{max} (hr)	1.17 ± 0.09
AUC_{0-t} (µg·day /mL)	1,274.3 ± 47.5
AUC_{0-inf} (µg·day /mL)	1,828.2 ± 279.6
CL (mL/day/kg)	5.576 ± 0.907
V_{ss} (mL/kg)	61.89 ± 9.79
MRT_{inf} (days)	11.53 ± 3.30
$T_{1/2\ (term)}$ (days)	8.57 ± 2.61

PK parameters: Table 4, Appendix 7 of study report XC9-05707

4. 薬物動態：反復投与後の吸収

4.1. カニクイザルにおける 8 週間（2 週間間隔 4 回）反復静脈内投与毒性試験及び 90 日間回復性試験のトキシコキネティクス及び薬物動態（XC9-14408、GLP 試験）

Test Article: Tafasitamab
Study Number:【XC9-14408 Appendix 10】

Report Title	Integrated Toxicokinetic and Anti-Drug Antibody Report (Appendix 10) of "An 8-Week Toxicity Study of XmAb®5574 Administered by Intravenous Infusion Every Two Weeks to Cynomolgus Monkeys, with a 90-Day Recovery Period"			**GLP Compliance**	Yes
Species	Cynomolgus monkey; 2.5- 5 years old; 2.6-4.7 kg		**Gender/ Number Per Group**	Male/5, Female/5 (n=3/sex/group for main study; n=2/sex/group for recovery phase)	
Method of Administration	1 Hour i.v. infusion at 0, 2, 10 or 50m g/kg.	**Vehicle**	Phosphate buffer solution: [redacted] mM sodium phosphate, [redacted] mM [redacted], [redacted]% (w/v) polysorbate 20, approximately pH 6.0		
Dosing Frequency/Duration	Once every two weeks, 4 consecutive doses over an 8-week period on Days 1, 15, 29, and 43			**Feeding Condition**	Fed
Sample	Serum				
PK/TK Sampling schedule	First dose administration at pre-dose, 0.25, 1, 4, 24, 48, 144, and 216 hours postdose; following the second dose administration at pre-dose, 0.25, 24 and 48 hours postdose; following the third dose administration at pre-dose, 0.25, 24, and 48 hours postdose; and following the last dose administration at pre-dose, 0.25, 1, 4, 24, 48, 144, 216 and 336 hours postdose. Additional TK samples were collected on Days 64, 71, 78, 85, 92, 99, 106, 127, and 147.				
Analyte	Tafasitamab (XmAb®5774)				
Assay	ELISA (see【[redacted]-171755】for method validation)				
Additional Comments	Because of suspected antibody-mediated drug clearance, several animals were excluded from the PK analysis. The total number of animals qualifying for PK analysis was 5, 8 and 9 for Groups 2, 3 and 4, respectively. The number of recovery animals in each group qualifying for PK analysis was 2, 3 and 3 for Groups 2, 3 and 4, respectively.				

Study XC9-14408（続き）

Test Article: Tafasitamab
Study Number:【XC9-14408 Appendix 10】

Toxicokinetic Parameters for Animals with No Evidence of ADA-Mediated Clearance									
Parameter	**Group 2 (2 mg/kg)**			**Group 3 (10 mg/kg)**			**Group 4 (50 mg/kg)**		
	Mean	**SD**	**%CV**	**Mean**	**SD**	**%CV**	**Mean**	**SD**	**%CV**
T_{max} (days)	33.7	12.5	37.2	36.8	7.2	19.7	32.7	9.9	30.3
(Min-Max)	(14.1-42.1)			(28.1-42.1)			(14.1-42.2)		
$C_{max\ 1st}$ (µg/mL)	53.5	6.1	11.5	256.2	37.0	14.4	1,239.3	260.3	21.0
$C_{max\ 4th}$ (µg/mL)	67.4	6.2	9.2	364.4	41.9	11.5	1,709.4	393.3	23.0
$C_{max\ all}$ (µg/mL)	72.6	9.5	13.1	376.7	48.2	12.8	1,842.8	349.8	19.0
$AUC_{0\text{-}14\ First}$ (µg·day/mL)	269	49	18.1	1,323	189	14.3	6,505	1,483	22.8
$AUC_{42\text{-}56\ Last}$ (µg day /mL)	391	56	14.4	1,936	466	24.1	9,375	1,910	20.4
$AUC_{0\text{-}56}$ (µg·day /mL)	1,413	188	13.3	7,208	1,364	18.9	33,689	4,872	14.5
$AUC_{0\text{-}84}$ (µg·day /mL)	1,637	285	17.4	8,643	1,741	20.1	37,485	8,555	22.8
$AUC_{0\text{-}146}$ (µg·day /mL)	1,657	289	17.4	8,930	1,940	21.7	38,779	8,700	22.4
$AUC_{0\text{-}last}$ (µg·day /mL)	1,657	289	17.5	8,930	1,940	21.7	38,779	8,700	22.4

Total number of qualifying animals was 5 (2F/3M), 8 (3F/5M) and 9 (4F/5M) for Groups 2, 3 and 4, respectively. The number of recovery animals in each group was 2, 3 and 3 for Groups 2, 3 and 4, respectively. $AUC_{0\text{-}84}$, $AUC_{0\text{-}146}$ and $AUC_{0\text{-}last}$ are from recovery animals only. T_{max} was computed over the entire sampling period. C_{max}1st, C_{max}4th, C_{max} all refer to C_{max} at the 1st dose, the 4th dose, or overall, respectively.

PK parameters: Table 5, Appendix 10 of study report of XC9-14408

Study XC9-14408（続き）

Test Article: Tafasitamab
Study Number:【XC9-14408 Appendix 10】

Pharmacokinetic Parameters for Animals with No Evidence of ADA-Mediated Clearance									
Parameter	**Group 2 (2 mg/kg)**			**Group 3 (10 mg/kg)**			**Group 4 (50 mg/kg)**		
	Mean	**SD**	**%CV**	**Mean**	**SD**	**%CV**	**Mean**	**SD**	**%CV**
CL (mL/day/kg)	5.201	0.789	15.2	5.406	1.158	21.4	5.516	1.045	19.0
V_{ss} (mL/kg)	73.75	8.22	11.1	80.16	10.41	13.0	124.32	33.65	27.1
$T_{1/2\ (term)}$ (days)	10.249	1.552	15.1	12.422	1.871	15.1	14.203	1.174	8.3
MRT (days)	15.294	2.150	14.1	16.050	2.587	16.1	20.124	3.391	16.9
AI	1.635	0.148	9.1	1.846	0.182	9.9	2.020	0.116	5.8
C_{ss} (µg/mL)	28.0	4.0	14.4	138.3	33.3	24.1	669.7	136.4	20.4
Total number of qualifying animals was 5, 8 and 9 for Groups 2, 3 and 4, respectively. The number of recovery animals in each group was 2, 3 and 3 for Groups 2, 3 and 4, respectively. Vss, Half-life, MRT, and AI (Accumulation Index) were computed only for recovery animals. CL and Css were computed for all qualifying animals.									

PK parameters: Table 8, Appendix 10 of study report of XC9-14408

4.2. カニクイザルにおける 13 週間（1 週間間隔 13 回）反復静脈内投与毒性試験及び 132 日間回復性試験のトキシコキネティクス（MOR208P008、GLP 試験）

Test Article: Tafasitamab

Study Number:【MOR208P008 Attachment "Toxicokinetic Analysis Phase Report"】

Report Title	Toxicokinetic Analysis Phase Report (Attachment) of "MOR00208: 13-Week Intravenous Infusion Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey With a 132-Day Recovery Period"			**GLP Compliance**	Yes
Species	Cynomolgus monkey; 4-6 years old; Male 4.4-9.0 kg and Female 2.5-4.1 kg	**Gender/Number Per Group**	Male/5, Female/5 (n=3/sex/group for main study; N = 2/sex/group for recovery phase)		
Method of Administration/ Doses		1 hour i.v. infusion at 0, 10, 30 and 100 mg/kg			
Vehicle	25 mM sodium citrate, 200 mM trehalose, 0.02% (w/v) polysorbate 20, pH 6.0				
Dosing frequency/Duration	Once weekly for 13 weeks			**Feeding Condition**	Fed
Sample	Plasma				
PK/TK Sampling Schedule	Predose and 0.25, 1, 4, 24, 48, 96 and 144 hours post dose on days 1, 22, 43 and 85. On days 57 and 71 pre-dose and at 0.25 hours post-dose. Thereafter every 2nd week during recovery.				
Analyte	Tafasitamab (MOR00208)				
Assay	ECLA (see【MOR208L014】for method validation)				
Additional Comments	There was no evidence in the concentration-time profiles to suggest significant anti-tafasitamab antibody formation, which is also supported by the anti-tafasitamab antibody assessments.				

Day 1 Mean Toxicokinetic Parameters of Tafasitamab in Monkey Plasma Following Intravenous Infusion of Tafasitamab

Parameter	10 mg/kg		30 mg/kg		100 mg/kg	
	Males	Females	Males	Females	Males	Females
C_{max} (µg/mL)	275 ± 33.5	217 ± 21.8	821 ± 139	721 ± 113	2,960 ± 250	2,680 ± 456
T_{max} (hr)	1.55 ± 0.41	1.25 ± NA	1.40 ± 0.34	2.00 ± 1.68	1.55 ± 0.41	2.15 ± 1.63
$T_{1/2(term)}$ (hr)	136 ± 26.3	140 ± 23.4	150 ± 18.8	155 ± 62.5	149 ± 66.9	129 ± 19.5
$AUC_{(0\text{-}144)}$ (µg·hr/mL)	19,600 ± 3,100	15,800 ± 2,050	58,600 ± 6,360	51,700 ± 6,810	215,000 ± 14,700	187,000 ± 22,300
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (µg·hr/mL)	36,600 ± 6,300	30,600 ± 5,820	114,000 ± 13,700	101,000 ± 24,200	405,000 ± 92,000	336,000 ± 58,000
CL (mL/hr/kg)	0.279 ± 0.044	0.335 ± 0.061	0.266 ± 0.033	0.308 ± 0.065	0.256 ± 0.052	0.306 ± 0.058
Vz (mL/kg)	54.2 ± 11.6	67.0 ± 11.4	57.3 ± 6.54	65.5 ± 13.5	51.3 ± 10.6	55.7 ± 5.87
C_{max}/Dose	27.5 ± 3.35	21.7 ± 2.18	27.4 ± 4.62	24.0 ± 3.78	29.6 ± 2.50	26.8 ± 4.56
$AUC_{(0\text{-}144)}$/Dose	1,960 ± 310	1,580 ± 205	1,950 ± 212	1,720 ± 227	2,150 ± 147	1,870 ± 223

All data presented as mean ± standard deviation; NA: Not Applicable

PK parameters: Table 1:2 of Toxicokinetic Analysis Phase Report (Attachment) entitled Final Toxicokinetic Analysis Report, [redacted] Study Number 8309044

Study MOR208P008（続き）

Test Article: Tafasitamab
Study Number:【MOR208P008 Attachment "Toxicokinetic Analysis Phase Report"】

Day 22 Mean Toxicokinetic Parameters of Tafasitamab in Monkey Plasma Following Intravenous Infusion of Tafasitamab						
PK Parameters	**10 mg/kg**		**30 mg/kg**		**100 mg/kg**	
	Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
C_{max} (µg/mL)	390 ± 56.2	358 ± 73.1	1,370 ± 188	1,080 ± 301	4,480 ± 804	3,830 ± 574
T_{max} (hr)	1.55 ± 0.411	1.70 ± 0.41	2.45 ± 1.46	1.25 ± NA	1.40 ± 0.34	1.55 ± 0.41
$AUC_{(0\text{-}144)}$ (µg·hr/mL)	32,500 ± 6,530	28,200 ± 6,640	120,000 ± 18,700	88,500 ± 34,700	381,000 ± 33,200	309,000 ± 58,400
C_{max}/Dose	39.0 ± 5.62	35.8 ± 7.31	45.7 ± 6.26	35.9 ± 10.0	44.8 ± 8.04	38.3 ± 5.74
$AUC_{(0\text{-}144)}$/Dose	3,250 ± 653	2,820 ± 664	3,990 ± 624	2,950 ± 1,160	3,810 ± 332	3,090 ± 584
AR_{Cmax}	1.43 ± 0.25	1.63 ± 0.19	1.68 ± 0.08	1.52 ± 0.47	1.52 ± 0.27	1.44 ± 0.15
$AR_{AUC(0\text{-}144)}$	1.69 ± 0.41	1.78 ± 0.35	2.04 ± 0.11	1.71 ± 0.62	1.77 ± 0.07	1.66 ± 0.29
Day 43 Mean Toxicokinetic Parameters of Tafasitamab in Monkey Plasma Following Intravenous Infusion of Tafasitamab						
C_{max} (µg/mL)	462 ± 42.0	398 ± 71.4	1,490 ± 188	1,170 ± 260	4,750 ± 635	3,990 ± 488
T_{max} (hr)	1.70 ± 0.41	2.90 ± 1.94	2.75 ± 2.05	1.40 ± 0.34	1.40 ± 0.34	1.55 ± 0.41
$AUC_{(0\text{-}144)}$ (µg·h/mL)	41,600 ± 3,030	33,700 ± 6,080	135,000 ± 19,700	108,000 ± 17,200	401,000 ± 58,500	344,000 ± 68,100
C_{max}/Dose	46.2 ± 4.20	39.8 ± 7.14	49.6 ± 6.28	39.1 ± 8.66	47.5 ± 6.35	39.9 ± 4.88
$AUC_{(0\text{-}144)}$/Dose	4,160 ± 303	3,370 ± 608	4,490 ± 655	3,610 ± 574	4,010 ± 585	3,440 ± 681
AR_{Cmax}	1.69 ± 0.20	1.82 ± 0.19	1.84 ± 0.27	1.63 ± 0.24	1.61 ± 0.18	1.51 ± 0.22
$AR_{AUC(0\text{-}144)}$	2.16 ± 0.31	2.14 ± 0.31	2.29 ± 0.09	2.12 ± 0.42	1.87 ± 0.32	1.87 ± 0.44

All data presented as mean ± standard deviation; NA: Not Applicable; AR: Accumulation Ratio based on C_{max} or $AUC_{(0\text{-}144)}$
PK parameters: Table 1:3 and Table 1:4 of Toxicokinetic Analysis Phase Report (Attachment) entitled Final Toxicokinetic Analysis Report, [redacted] Study Number 8309044

Study MOR208P008（続き）

Test Article: Tafasitamab
Study Number:【MOR208P008 Attachment "Toxicokinetic Analysis Phase Report"】

Day 85 Mean Toxicokinetic Parameters of Tafasitamab in Monkey Plasma Following Intravenous Infusion of Tafasitamab						
PK Parameters	**10 mg/kg**		**30 mg/kg**		**100 mg/kg**	
	Males	**Females**	**Males**	**Females**	**Males**	**Females**
C_{max} (µg/mL)	510 ± 34.5	461 ± 104	1,730 ± 192	1,280 ± 80.4	5,220 ± 960	3,970 ± 742
T_{max} (hr)	2.45 ± 1.46	3.20 ± 1.64	2.30 ± 1.56	2.15 ± 1.63	1.55 ± 0.41	1.55 ± 0.41
$T_{1/2(term)}$ (hr)	349* ± NA	242* ± NA	393* ± NA	279* ± NA	310* ± NA	256* ± NA
$AUC_{(0\text{-}144)}$ (µg·hr/mL)	46,300 ± 3,900	40,900 ± 6,570	161,000 ± 9,950	115,000 ± 15,100	449,000 ± 81,300	333,000 ± 88,400
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (µg·hr/mL)	181,000* ± NA	98,200* ± NA	635,000* ± NA	347,000* ± NA	1,040,000* ± NA	780,000* ± NA
C_{max}/Dose	51.0 ± 3.45	46.1 ± 10.4	57.8 ± 6.41	42.8 ± 2.68	52.2 ± 9.60	39.7 ± 7.42
$AUC_{(0\text{-}144)}$/Dose	4,630 ± 390	4,090 ± 657	5,350 ± 332	3,820 ± 503	4,490 ± 813	3,330 ± 884
AR_{Cmax}	1.88 ± 0.25	2.12 ± 0.40	2.15 ± 0.36	1.81 ± 0.23	1.76 ± 0.27	1.54 ± 0.50
$AR_{AUC(0\text{-}144)}$	2.42 ± 0.45	2.62 ± 0.51	2.75 ± 0.20	2.23 ± 0.26	2.10 ± 0.47	1.81 ± 0.51

All data presented as mean ± standard deviation; NA: Not Applicable; AR: Accumulation Ratio based on C_{max} or $AUC_{(0\text{-}144)}$
*Terminal elimination half-life was determined using n=2 animals/gender/group from the recovery phase.
PK parameters: Table 1:5 of Toxicokinetic Analysis Phase Report (Attachment) entitled Final Toxicokinetic Analysis Report, [redacted] Study Number 8309044

5. 薬物動態：臓器分布

タファシタマブの臓器分布試験は実施しなかった。

6. 薬物動態：血漿蛋白結合

タファシタマブの血漿蛋白結合試験は実施しなかった。

7. 薬物動態：妊婦又は授乳婦における試験

妊娠又は授乳動物におけるタファシタマブの薬物動態試験は実施しなかった。

8. 薬物動態：その他の分布試験

タファシタマブについて、その他の分布試験は実施していない。

9. 薬物動態：*In vitro* 代謝

タファシタマブの *in vitro* 代謝試験は実施しなかった。

10. 薬物動態：*In Vivo* 代謝

タファシタマブの *in vivo* 代謝試験は実施しなかった。

11. 薬物動態：推定代謝経路

タファシタマブの推定代謝経路に関する試験は実施しなかった。

12. 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導/阻害

タファシタマブの薬物代謝酵素の誘導又は阻害に関する試験は実施していなかった。

13. 薬物動態：排泄

タファシタマブの排泄試験は実施しなかった。

14. 薬物動態：胆汁中排泄

タファシタマブの胆汁中排泄試験は実施しなかった。

15. 薬物動態：薬物相互作用

タファシタマブの薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

16. 薬物動態：その他

16.1. タファシタマブの軽鎖アスパラギン 33 での脱アミド化:タファシタマブの生体試料分析法の特異性分析と *in vivo* での生物活性薬物濃度への影響（MOR208L022）

Test Article: Tafasitamab
Study Number: MOR208L022

Report Title	Deamidation at Light Chain Asparagine 33 in MOR00208: Specificity Analysis of MOR00208 Bioanalytical Assays and Implications for Bioactive Drug Levels In Vivo.		
Species	Cynomolgus monkey	**GLP Compliance**	No
Additional Comments	This analysis was conducted using samples from the *in vitro* forced degradation stud（MOR208M122）and the 13-week *i.v.* infusion toxicity study in cynomolgus monkeys【MOR208P008】		

Terminal Elimination Half-life of MOR00208, Determined Via NCA, Cynomolgus Monkeys

	$T_{1/2}$ (Days), Bioactive Drug Assay	**$T_{1/2}$ (Days), Standard PK Assay***
Number of samples	7	7
Mean (Days)	10.3	12.6
SD	2.1	2.5
CV (%)	20.0	19.6

*Based on bioanalytical data from study MOR208P008.
Terminal elimination half-life: Table 3 of study report MOR208L022