目次

略号一覧 3
1. まとめ 5
2. 分析法 6
2.1. カニクイザル血清中のレチファンリマブ定量 6
2.2. 抗薬物抗体の測定 6
3. 吸収 7
3.1. 単回投与薬物動態 8
3.2. 反復投与薬物動態 10
3.2.1. 反復投与非 GLP 毒性試験におけるトキシコキネティクス 10
3.2.2. 4 週間反復投与 GLP 毒性試験におけるトキシコキネティクス 12
3.2.3. 13 週間反復投与 GLP 毒性試験におけるトキシコキネティクス 13
4. 分布 14
5. 代謝（動物間の比較） 16
6. 排泄 16
7. 薬物動態学的薬物相互作用 16
8. その他の薬物動態試験 16
9. 考察及び結論 16
10. 参考文献 16

表一覧

Table 1: Study Design and Mean PK parameters [a] of Toxicology Studies Conducted for Retifanlimab in Cynomolgus Monkeys with TK Evaluation 7
Table 2: Anti-PD-1 mAbs PK Parameters in Monkeys Following Single 1-hour IV Infusion of 10 mg/kg 9
Table 3: Mean TK Parameters in Cynomolgus Monkeys (2M+2F) Following 1-hour IV Infusion of 1 or 100 mg/kg Retifanlimab by Noncompartmental Analysis of Week 1 Data 11
Table 4: Mean TK Parameters in Cynomolgus Monkeys Following 1-hour IV Infusion of 1 or 100 mg/kg Retifanlimab by Two-compartmental Analysis of All Data That Were Not Impacted by ADA 12
Table 5: Toxicokinetic Parameters (Mean ± SD) in Cynomolgus Monkeys (5M+5F) Following 1-hour IV Infusion of 10, 40 or 150 mg/kg Retifanlimab by Noncompartmental Analysis of Week 1 Data 13
Table 6: Toxicokinetic Parameters (Mean ± SD) in Cynomolgus Monkeys Following 1-hour IV Infusion of 10, 40 or 150 mg/kg Retifanlimab by Two-compartmental Analysis of All Data which were not impacted by ADA 13

Table 7: Summary of Serum Retifanlimab Toxicokinetics (Mean ± SD) Following Weekly Intravenous Administrations of Retifanlimab for 13 Weeks in Male and Female Cynomolgus Monkeys....15

図一覧

Figure 1: Serum Concentration-time Profiles for Anti-PD-1 mAbs After Single 1-hour IV Infusion at 10 mg/kg 9

Figure 2: Serum Concentration-time Profiles for Retifanlimab After Weekly IV Infusion at 1 or 100 mg/kg for 3 weeks....11

略号一覧

略号	定義	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AEX1188	retifanlimab	レチファンリマブ（遺伝子組換え）
AEX1197	nivolumab replica	ニボルマブのレプリカ
AUC	area under the curve	血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{inf,pred}$	predicted area under the curve to infinity	無限大時間までの予測血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the curve to the last quantifiable measurement	最終測定可能時間までの血中濃度-時間曲線下面積
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CL	clearance	クリアランス
CL_{pred}	predicted clearance	予測クリアランス
CL_{D2}	intercompartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
$C_{max,obs}$	observed maximum serum concentration	観察された最高血清中濃度
$C_{max,pred}$	predicted maximum serum concentration	予測される最高血清中濃度
EC_{20}	effective concentration at 20% of maximal activity	20%効果濃度（最大効果の 20%を得るために必要な濃度）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着検定法
EOI	end of infusion	投与終了時
F	Female	雌
Fc	fragment crystallizable	フラグメント結晶化可能領域
FcγR	Fc gamma receptor	Fc ガンマ受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Fv	fragment variable	可変部位
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hr	hour	時間
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学検査
INCMGA00012	retifanlimab	レチファンリマブ（遺伝子組換え）
IV	intravenous(ly)	静脈内

略号	定義	
kDa	kilodalton	キロダルトン
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
M	Male	雄
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MGA012	retifanlimab	レチファンリマブ（遺伝子組換え）
MK-3475	authentic pembrolizumab	純正のペムブロリズマブ
MRT	mean residence time	平均滞留時間
$MRT_{inf,pred}$	predicted mean residence time to infinity	無限大時間までの予測平均滞留時間
NA	not applicable	該当せず
NC	negative control	陰性対照
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
OD	optical density	光学密度
PD-1	Programmed death receptor-1	プログラム細胞死受容体 1
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PTI	prior to infusion	投与前
SA	Streptavidin	ストレプトアビジン
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of the mean	平均値の標準誤差
shPD-1	soluble human PD-1	可溶性ヒト PD-1
$t_{1/2,\alpha}$	half-life for the alpha phase	α 相半減期
$t_{1/2,\beta}$	half-life for the beta phase	β 相半減期
$t_{1/2,term}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TMB	3,3’5,5’-tetramethylbenzidine	3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン
TMDD	target mediated drug disposition	標的介在性の薬物消失
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限
V_1	volume of distribution for the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V_2	volume of distribution for the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
$V_{ss,pred}$	predicted volume of distribution at steady state	定常状態での予測分布容積

1. まとめ

1 つの単回投与毒性試験【T15-06-12 試験】及び 3 つの反復投与毒性試験【T15-08-05 試験】、【T19-01-03 試験】及び【T18-02-10 試験】の一環としてカニクイザルにレチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、レチファンリマブ）（INCMGA00012、MGA012、AEX1188）を静脈内（IV）投与した場合の薬物動態（PK）を検討した。レチファンリマブは他の非臨床動物種では評価していない。

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠しない 2 つの毒性試験及び 2 つの GLP 毒性試験で検証した 1～150 mg/kg の用量全域で、最高血清中濃度（C_{max}）及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が用量に比例して増加し、クリアランス（CL）及び定常状態での分布容積（V_{ss}）を含む主要な PK パラメータは用量に依存しなかった。そのため、レチファンリマブの PK は、検討した用量範囲では線形を示している。全試験で得られたレチファンリマブの PK パラメータはいずれも、雌雄のサルの間で差が 1.5 倍以内であったことから、サルにレチファンリマブを IV 投与した場合の性差は軽微である。

全試験を対象にノンコンパートメント解析（NCA）により求めた平均 CL 値は 0.213～0.345 mL/h/kg であり、カニクイザルの糸球体濾過量（GFR）（約 125 mL/h/kg）よりも大幅に低かったが、このことは分子量の大きいタンパク（約 145 kDa）について予測されるように、尿中クリアランスが軽微であることを示している。全試験を対象に NCA により求めた V_{ss} の平均は 54.2～85.8 mL/kg であった。この値は血漿空間（約 45 mL/kg）の約 1 倍から 2 倍であるが、レチファンリマブの血管コンパートメントから組織の細胞外腔への浸出及び／又は細胞又は組織への結合を示唆するものである。全試験を対象に NCA により求めた平均滞留時間（MRT）の平均値は、216～335 時間（約 9～14 日間）であった。

ヒト化タンパクをヒト以外の霊長類に投与する場合、予測されうるように、反復投与後にレチファンリマブに対する中等度の抗薬物抗体（ADA）反応が検出された。レチファンリマブを投与したサルにおける全体的な ADA 陽性の発現割合は、3 週間の非 GLP 試験、4 週間の GLP 試験及び 13 週間の GLP 試験でそれぞれ 38%（3/8）、47%（14/30）及び 33%（10/30）であった。一部の動物では、ADA 評価のための検体採取時に高濃度レチファンリマブの存在による干渉を受け、生成した ADA が検出されなかった可能性がある点に注意が必要である。

カニクイザルを用いた 3 週間の非 GLP 反復投与試験で採取された特定の組織（下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、筋肉、結腸、胸腺、脾臓及び扁桃）を用いて、限定的に薬物分布試験を実施した。免疫組織化学検査（IHC）に基づく方法を用いたところ、血管内液及び血管周囲間質中にレチファンリマブが検出され、これはその分布の血管相と一致している。レチファンリマブは、リンパ節、脾臓、扁桃、胸腺等、検討したリンパ組織にあるリンパ球の細胞膜及び細胞質でも検出された。染色強度は、レチファンリマブの用量の増加（1 mg/kg 又は 100 mg/kg）に伴い増加し、最終投与から剖検までの時間間隔の延長（3 日又は 7 日）に伴い低下した。評価を行った非リンパ組織の実質に染色は認められなかった。検討した組織におけるレチファンリマブの局在は、マウスの抗プログラム細胞死受容体 1（PD-1）免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体（mAb）（レチファンリマブと同一のエピトープ特異性を有する）を用いて、溶媒対照サルの同じ組織で IHC 評価により判定された PD-1 の発現と一致していた。

2. 分析法

2.1. カニクイザル血清中のレチファンリマブ定量

非 GLP 試験（【DMB-20.46】及び【DMB-20.47】）でカニクイザル血清中のレチファンリマブ濃度の定量に用いた測定には、検証済みのサンドイッチ酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）を用いた。簡潔に述べると、測定プレート（MaxiSorp 96 ウェル透明プレート、Nunc、米国ニューヨーク州ロチェスター）をレチファンリマブの標的である可溶性ヒト PD-1（shPD-1）でコーティングした。1%ウシ血清アルブミン（BSA）緩衝液で非特異的部位をブロックした後、プレートをレチファンリマブの標準品、QC サンプル又は希釈した被験検体と共にインキュベートした。固定した shPD-1 タンパクにより、標準品、QC サンプル及び被験検体に存在するレチファンリマブを捕捉した。ヤギ抗ヒト IgG フラグメント結晶化可能領域（Fc）-ビオチンを追加後にストレプトアビジン（SA）-西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）を追加し、捕捉されたレチファンリマブを検出した。3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン（TMB）基質の色の変換により結合 HRP 活性を定量した。1%硫酸で反応を停止した後、マイクロプレートリーダー（SpectraMax M2e、Molecular Device、米国カリフォルニア州サニーベール）を用いて各ウェルの光学密度（OD）シグナルを 450 nm で記録した。5 パラメータのロジスティックモデル（Softback Pro ソフトウェアバージョン 5.4、Molecular Devices）を用いて、標準キャリブレーターからの OD シグナルをフィットすることにより標準曲線を生成した。QC サンプル及び被験検体中のレチファンリマブ濃度は、標準曲線を記述する方程式を用いて検体の OD シグナルデータを補間して求めた。この測定の定量下限（LLOQ）は、単回投与試験では 9.775 ng/mL、3 週間試験では 4.875 ng/mL であった。

GLP 毒性試験では、検証済みの ELISA を用いてカニクイザル血清検体中のレチファンリマブ濃度を定量した。この測定では、レチファンリマブの抗 PD-1 ドメインにより認識される固定した状態の shPD-1-His タンパクを捕捉として、ビオチン化したヤギ抗ヒト IgG（Fc）抗体の後に SA-HRP を追加して検出に用いた。測定の LLOQ 及び定量上限（ULOQ）はそれぞれ 0.391 ng/mL 及び 25 ng/mL であった。分析方法及び試薬の全ての概要は生体試料分析報告書（【DMB-20.48】及び【DMB-18.151】）に記載されている。生物分析測定は、米国連邦規則集 21 章パート 58 に規定された米国食品医薬品局（FDA）GLP 規制に準拠して、バリデーション済みの測定法を用いて実施した。測定法のバリデーションは、規制当局ガイドライン（FDA 2018）に記載された推奨事項に基づき実施した。

2.2. 抗薬物抗体の測定

カニクイザル血清中の抗レチファンリマブ抗体の有無を検出するために用いた ADA 分析法は適格性を確認し、スクリーニング分析と確認分析という 2 つの分析法で構成した。スクリーニング分析では、測定プレート（MaxiSorp 96 ウェル透明プレート、Nunc、米国ニューヨーク州ロチェスター）をレチファンリマブ（捕捉試薬）でコーティングした後、ブロック緩衝液でブロックした。別の希釈プレートにおいて、最初に血清検体を酸性化緩衝液で希釈してインキュベートすることで、抗レチファンリマブ抗体からレチファンリマブを解離させた。次に中和緩衝液で調製したビオチン化レチファンリマブと酸性化した血清検体を、レチファンリマブでコーティングした測定プレートに順次移し、ブロックして洗浄した。この希釈検体混合物を室温で再平衡化させた。インキュベーション完了後、測定プレートを洗浄し、2 番目の検出試薬である SA-HRP を添加した。インキュベーション後、TMB One 成分の色を変換することで結合 HRP 活性を定量し、マイクロプレートリーダーを用いて吸光度を測定した。陰性対照シグナルに対する検体シグナルの比率を、スクリーニング分析のカットポイントと比較した。比率がスクリーニング分析のカットポイント以上の検体は陽性の可能性があるとみなした。スクリーニング分析と同様に確認分析を実施した。ただし、推定される抗体反応の特異性を示すため、過剰なレチファンリマブと共に検体をインキュベートした。薬物を添加していない同一検体のシグナルと比

較して、並行して過剰な未標識レチファンリマブの存在下で試験を行った際に、事前に定めた閾値（確認分析のカットポイント）以上のシグナル減少を示した検体は、陽性と確認された。測定の検出限界は、1、2 及び 4 µg/mL のレチファンリマブの存在下で、それぞれ 0.1 µg/mL 以下、0.25 µg/mL 以下及び 0.5 µg/mL 以下であった。分析方法及び試薬の全ての概要は生体試料分析報告書（【DMB-20.48】及び【DMB-18.152】）に記載されている。

3. 吸収

カニクイザルを用いて実施した毒性試験の一環として、レチファンリマブの PK を評価した。レチファンリマブは他の非臨床動物種では評価していない。サルを用いた試験ではいずれも、レチファンリマブを IV 投与した。これは臨床試験での投与経路と同じである。

カニクイザルを用いてトキシコキネティクス（TK）を評価した毒性試験の要約及び測定された平均 PK パラメータを Table 1 に示す。2.1 項の記載のとおり、血清検体中のレチファンリマブ濃度を解析した。また、2.2 項の記載のとおり、血清検体を用いて抗レチファンリマブ抗体を評価した。これらの PK 試験の結果を以下の項に記載する。

Table 1: Study Design and Mean PK parameters [a] of Toxicology Studies Conducted for Retifanlimab in Cynomolgus Monkeys with TK Evaluation

試験の種類	**単回投与**	**3 週間反復投与**	**4 週間反復投与 [b]**	**13 週間反復投与 [b]**
試験施設	[redacted]			[redacted]
試験番号	【T15-06-12】	【T15-08-05】	【T19-01-03】	【T18-02-10】
ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
用量（mg/kg）	10	1、100	10、40、150	5、20、100
レジメン	単回投与	週 1 回 × 3 回	週 1 回 × 4 回	週 1 回 × 13 回
投与経路	1 時間 IV 持続投与	1 時間 IV 持続投与	1 時間 IV 持続投与	30 分 IV 持続投与
動物数	2（1M/1F）	8（2M/2F/用量）	30（5M/5F/用量）	30（5M/5F/用量）
CL（mL/h/kg）	0.345	0.262 ± 0.06	0.213 ± 0.02	0.259 ± 0.03
V_{ss}（mL/kg）	85.8	54.2 ± 7.8	68.4 ± 2.9	70.5 ± 3.3
$t_{1/2,term}$（h）	68.6	155 ± 29	242 ± 21	209 ± 22
MRT（h）	261	216 ± 43	335 ± 31	288 ± 30
BA 及び TK 報告書番号	【DMB-20.46】	【DMB-20.47】	【DMB-20.48】 【DMB-20.49】	【DMB-18.151】 【DMB-18.152】 【DMB-18.146】

[a] NCA から算出した平均［N>2 の場合、± 標準偏差（SD）］PK パラメータ。
[b] 報告書には GLP 適合状況に関する記述が含まれている。
M = 雄、F = 雌

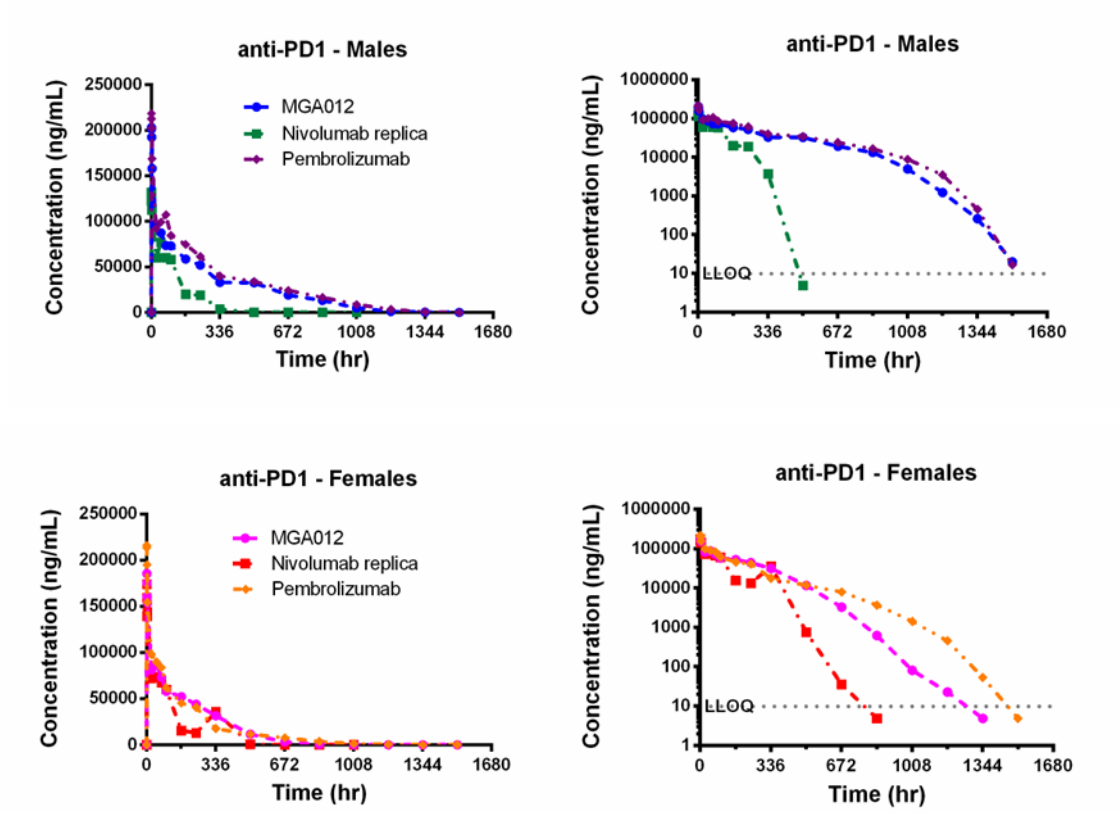
3.1. 単回投与薬物動態

レチファンリマブの PK は、雄カニクイザルに 10 mg/kg を 1 時間かけて単回 IV 持続投与して測定した【DMB-20.46】。比較のため、同じ試験で他の 2 種類の抗 PD-1 mAb として AEX1197（公表されている配列情報に基づき作成したニボルマブのレプリカ）及び MK-3475［純正のペムブロリズマブ（キイトルーダ®、Merck）］を検討した。3 種類の抗 PD-1 mAb 全てについて、血液検体を採取して血清 TK を測定した。本試験では ADA は評価しなかった。

サルにおけるレチファンリマブ、ニボルマブのレプリカ及び純正のペムブロリズマブの血清中濃度-時間プロファイルを Figure 1 に示す。本試験では ADA を評価しなかったため、ADA の発現が一部の動物の PK プロファイルに影響を及ぼした可能性は否定できない。3 種類の抗 PD-1 mAb 全ての血清中濃度-時間プロファイルは多相性であり、終末相では低下が加速するが、これは標的介在性の薬物消失（TMDD）又は ADA の発現に起因する可能性がある。レチファンリマブと純正のペムブロリズマブの PK プロファイルは概ね同等であると考えられるが、ニボルマブのレプリカでは終末相の急速な低下がはるかに早期に認められた。

サルにレチファンリマブを単回投与した場合の薬物動態パラメータを Table 2 に要約する。平均予測クリアランス（Cl_{pred}）は 0.345 mL/h/kg であり、カニクイザルの GFR（約 125 mL/h/kg）よりも大幅に低かったが、このことは分子量の大きいタンパク（約 145 kDa）で予測されるように、尿中クリアランスが軽微であることを示している。レチファンリマブの平均 CL_{pred} は純正のペムブロリズマブと同程度であったが、ニボルマブのレプリカの約 2.2 倍低かった。定常状態での予測分布容積（$V_{ss,pred}$）の平均値は 85.8 mL/kg であり、カニクイザルの血漿空間（約 45 mL/kg）の約 2 倍であったが、細胞外腔（約 200 mL/kg）よりも低かった。このことはレチファンリマブの血管コンパートメントから組織の細胞外腔への浸出及び／又は細胞又は組織への結合を示唆するものである。3 種類の抗 PD-1 mAb ではいずれも、$V_{ss,pred}$ の平均値が同程度であった。多相性のプロファイルを示し、時間が進むほど血清中濃度の低下速度が高まったことから、終末相半減期（$t_{1/2,term}$）よりも無限大時間までの予測平均滞留時間（$MRT_{inf,pred}$）の方がこれらの mAb に特徴的な時間尺度の指標として優れている。レチファンリマブの平均 MRT は 261 時間であり、純正のペムブロリズマブの MRT（282 時間）と同等であるが、ニボルマブのレプリカの MRT（123 時間）よりもはるかに長い。

Figure 1: **Serum Concentration-time Profiles for Anti-PD-1 mAbs After Single 1-hour IV Infusion at 10 mg/kg**



レチファンリマブ（MGA012）10 mg/kg、ニボルマブのレプリカ又は純正のペムブロリズマブを 1 時間かけて IV 投与した動物の血清中濃度-時間プロファイル。左のグラフは Y 軸が直線スケール、右のグラフは Y 軸が対数スケールとなっている。

Table 2: **Anti-PD-1 mAbs PK Parameters in Monkeys Following Single 1-hour IV Infusion of 10 mg/kg**

被験物質	レチファンリマブ（MGA012）			ニボルマブのレプリカ			ペムブロリズマブ		
動物 ID	**雄**	**雌**	**平均**	**雄**	**雌**	**平均**	**雄**	**雌**	**平均**
T_{max} (h)	1.3	1.3	**1.3**	1.0	1.0	**1.0**	1.3	1.3	**1.3**
$C_{max,obs}$ (µg/mL)	203	185	**194**	132	174	**153**	218	216	**217**
AUC_{last} (h·µg/mL)	36237	24208	**30222**	11806	14914	**13360**	43555	24367	**33961**
$AUC_{inf,pred}$ (h·µg/mL)	36240	24208	**30224**	11807	14914	**13360**	43557	24368	**33963**
Cl_{pred} (mL/h/kg)	0.276	0.413	**0.345**	0.847	0.670	**0.759**	0.230	0.410	**0.320**
$V_{ss,pred}$ (mL/kg)	89.0	82.6	**85.8**	85.6	96.6	**91.1**	78.2	91.9	**85.1**
$t_{1/2,term}$ (h)	64.2	73.1	**68.6**	26.9	39.2	**33.0**	55.7	60.8	**58.3**
$MRT_{inf,pred}$ (h)	322.5	200.0	**261.2**	101.1	144.0	**122.6**	340.6	224.0	**282.3**

3.2. 反復投与薬物動態

3.2.1. 反復投与非 GLP 毒性試験におけるトキシコキネティクス

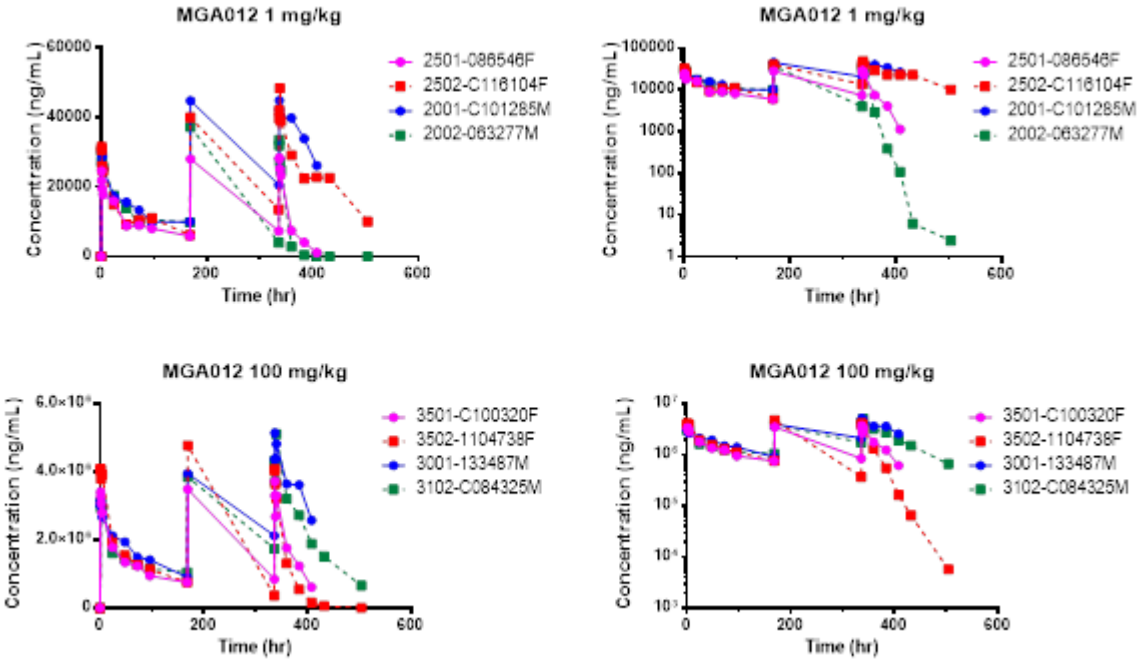
試験実施計画書 T15-08-05【DMB-20.47】に従い、カニクイザルを用いてレチファンリマブの反復投与非 GLP TK 試験を実施した。2 群のカニクイザル（N = 2／性別／用量）にレチファンリマブ 1 又は 100 mg/kg を週 1 回、3 週間にわたり 1 時間かけて IV 持続投与した。血液検体を採取し、血清中レチファンリマブの TK を測定した。また、レチファンリマブを投与した全ての動物を対象に抗薬物抗体を評価した。

血清中濃度-時間プロファイルを Figure 2 に示す。PK プロファイルの目視検査から、動物 2002、2501、3501 及び 3502 では、3 回目の投与後の曲線の傾斜が初回投与後より急激に低下した。これは後の投与サイクルで ADA が生じた可能性を示している。そのため、レチファンリマブを投与した全ての動物を対象に ADA を評価した。ADA の解析により、1 mg/kg 群では 4 頭中 2 頭で ADA が発現し、投与 15 日目の最終投与前（動物 2002）又は最終投与から 3 日後の投与 18 日目（動物 2501）に初めて検出された。100 mg/kg 群では、4 頭中 1 頭（動物 3502）に ADA が発現し、最終投与から 7 日後の投与 22 日目に初めて検出された。動物 3501 は、異常な PK プロファイルを示したが ADA が陰性であった唯一の動物であり、早期剖検群（投与 18 日目）に属していた。剖検時にレチファンリマブの血清中濃度が高値を示したことから、ADA の検出が妨げられた可能性がある。

いずれの動物も ADA の影響を受けなかったため、全動物の投与 1 週目のデータを対象に NCA を実施した。ただし、異常な PK プロファイルを示した 4 頭ではクリアランスが経時的に一定ではない可能性があるため、当該動物のデータは 2 コンパートメント解析の対象としなかった。NCA 及び 2 コンパートメント解析で得られた TK パラメータをそれぞれ Table 3 及び Table 4 に示す。レチファンリマブ 1 mg/kg の平均クリアランスは、100 mg/kg と同程度であったことから（NCA では雄が 0.22 vs. 0.21 mL/h/kg、雌が 0.34 vs. 0.28 mL/h/kg。2 コンパートメント解析では 0.17 vs 0.20 mL/h/kg）、PK が 1 mg/kg から 100 mg/kg まで線形を示すことが示唆される。その結果、レチファンリマブの平均 C_{max} 及び AUC の性別平均値は、1 mg/kg から 100 mg/kg まで用量に比例して上昇した。NCA 又は 2 コンパートメントモデルのいずれかによるレチファンリマブの平均 V_{ss} は 47～67 mL/kg であり、用量及び動物の性別とは無関係であった。レチファンリマブの MRT の平均値は、NCA モデル及び 2 コンパートメントモデルでそれぞれ 170～256 時間（7.1～10.7 日）及び 281～437 時間（11.7～18.2 日）であった。

レチファンリマブの TK パラメータはいずれも、雌雄のサルの間で差が 1.5 倍以内であったことから、サルにレチファンリマブを IV 投与した場合の性差は軽微である。

Figure 2: Serum Concentration-time Profiles for Retifanlimab After Weekly IV Infusion at 1 or 100 mg/kg for 3 weeks



左のグラフはY軸が直線スケール、右のグラフはY軸が対数スケールである。雄及び雌の動物にはそれぞれ末尾に「M」及び「F」を付した。

Table 3: Mean TK Parameters in Cynomolgus Monkeys (2M+2F) Following 1-hour IV Infusion of 1 or 100 mg/kg Retifanlimab by Noncompartmental Analysis of Week 1 Data

用量（mg/kg）	**1**		**100**	
性別	**雄**	**雌**	**雄**	**雌**
N	2	2	2	2
T_{max} (h)	1.13	1.13	1.13	1.13
$C_{max,obs}$ (µg/mL)	30.2	28.1	3118	3755
AUC_{last} (h·µg/mL)	2208	1741	248622	226322
$AUC_{inf,pred}$ (h·µg/mL)	4554	2923	496216	359856
CL_{pred} (mL/h/kg)	0.220	0.342	0.207	0.279
$V_{ss,pred}$ (mL/kg)	56.1	64.4	48.8	47.4
$t_{1/2,term}$ (h)	182.0	134.8	176.6	125.5
$MRT_{inf,pred}$ (h)	255.7	188.3	249.4	169.8

Table 4: Mean TK Parameters in Cynomolgus Monkeys Following 1-hour IV Infusion of 1 or 100 mg/kg Retifanlimab by Two-compartmental Analysis of All Data That Were Not Impacted by ADA

用量（mg/kg）	1	100
N	2（1M/1F）	2M
$C_{max,pre}$ (µg/mL)	29.4	3055
$AUC_{inf,pred}$ (h·µg/mL)	6487	548303
CL (mL/h/kg)	0.172	0.196
CL_{D2} (mL/h/kg)	0.965	0.495
V_1 (mL/kg)	33.6	32.4
V_2 (mL/kg)	33.3	18.1
Vss (mL/kg)	66.9	50.5
$t_{1/2,\alpha}$ (h)	13.9	16.7
$t_{1/2,\beta}$ (h)	318	206
MRT (h)	437	281

3.2.2. 4 週間反復投与 GLP 毒性試験におけるトキシコキネティクス

試験実施計画書 T19-01-03【DMB-20.49】に従い、カニクイザルを用いてレチファンリマブの 4 週間 GLP TK 試験を実施した。雌雄のサル（5 頭/性別/用量）にレチファンリマブ 10、40 又は 150 mg/kg を週 1 回、4 週間にわたり 1 時間かけて IV 持続投与した。投与 1 週目（初回投与後）及び投与 4 週目に血液検体を採取し、血清中レチファンリマブの TK を測定した。また、投与 2 週目及び投与 3 週目に投与前及び投与終了（EOI）時の血液検体を採取し、血清中レチファンリマブ濃度を測定した。TK プロファイルの変化を示す所見が認められた動物を対象に、血清検体中の ADA の有無を評価した。

30 頭中 14 頭（10、40 及び 150 mg/kg 投与群でそれぞれ 7／10 頭、4／10 頭及び 3／10 頭）に、投与 2 週目から投与 4 週目までのレチファンリマブ濃度の低下が認められた。TK プロファイルの変化を示す所見が認められた 14 頭中 7 頭（10、40 及び 150 mg/kg 投与群でそれぞれ 4／7 頭、2／4 頭及び 1／3 頭）では、レチファンリマブに対する ADA 陽性が確認された。TK プロファイルの変化を示す所見が認められたものの ADA 陽性が認められなかった 7 頭では、対応するレチファンリマブのトラフ濃度が ADA の薬物耐性レベルを上回っていたことから、当該動物では ADA が形成されたが、レチファンリマブの血清中濃度が高かったことで干渉されて検出されなかったと想定される。その結果、レチファンリマブのトラフ濃度が先行するトラフ濃度よりも低くなった場合、それ以後のデータは TK 解析の対象としなかった。

個々のサルの PK パラメータに基づきレチファンリマブの薬物動態の性差が軽微であることから、TK パラメータは雌雄のサル全体の平均を求めた（Table 5 及び Table 6 を参照）。レチファンリマブの薬物動態は、検討した用量範囲（10～150 mg/kg）で線形を示している。サイクル 1 のデータ（ADA 発現前）の NCA 解析に基づくと、CL、V_{ss} 及び MRT の 3 つの用量群全ての平均値はそれぞれ 0.21 mL/h/kg、68 mL/kg 及び 335 時間（約 14 日）である（Table 5 を参照）。3 つの用量群の全サイクルにわたるデータに関する 2 コンパートメントモデルでは、クリアランスの平均値が 0.22 mL/h/kg、定常状態での分布容積が 72.3 mL/kg［中央コンパートメントの分布容積（V_1）が 38.5 mL/kg、末梢コンパートメントの分布容積（V_2）が 33.8 mL/kg）］、MRT が 329 時間であった。これらの値は、初回投与後の NCA 解析から得られたパラメータと一致した。ADA が存在しない状態では、カニクイザルに週 1 回 10 mg/kg を投与した場合、5 回目の投

与後に定常状態に到達して蓄積係数が 2.4 となり、定常状態の 88%は 4 回目の投与後に到達することがシミュレーションから予想される。

Table 5: **Toxicokinetic Parameters (Mean ± SD) in Cynomolgus Monkeys (5M+5F) Following 1-hour IV Infusion of 10, 40 or 150 mg/kg Retifanlimab by Noncompartmental Analysis of Week 1 Data**

パラメータ	10 mg/kg (グループ 2)	40 mg/kg (グループ 3)	150 mg/kg (グループ 4)
N	10	10	10
$C_{max.obs}$ (μg/mL)	251 ± 24.7	1140 ± 223	4114 ± 464
t_{max} (h)	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4
$AUC_{0\text{-}168h}$ (h·μg/mL)	18997 ± 2347	82108 ± 7813	305355 ± 23166
$t_{½\ term}$ (h)	241 ± 54	264 ± 50	222 ± 28
$AUC_{inf,pred}$ (h·μg/mL)	47328 ± 11280	214350 ± 33558	696573 ± 79695
CL_{pred} (mL/h/kg)	0.229 ± 0.087	0.191 ± 0.028	0.218 ± 0.026
$V_{ss,pred}$ (mL/kg)	71.2 ± 5.7	68.4 ± 7.5	65.5 ± 4.9
$MRT_{inf,pred}$ (h)	334 ± 77	366 ± 71	304 ± 40

Table 6: **Toxicokinetic Parameters (Mean ± SD) in Cynomolgus Monkeys Following 1-hour IV Infusion of 10, 40 or 150 mg/kg Retifanlimab by Two-compartmental Analysis of All Data which were not impacted by ADA**

パラメータ	10 mg/kg QW (グループ 2)	40 mg/kg QW (グループ 3)	150 mg/kg QW (グループ 4)
N	10	10	10
$C_{max,\ pred}$ (μg/mL)	240 ± 20	1078 ± 130	3938 ± 306
t_{max} (h)	1	1	1
$AUC_{inf,pred}$ (h·μg/mL)	47310 ± 16970	205723 ± 65215	745681 ± 134493
CL (mL/h/kg)	0.236 ± 0.09	0.210 ± 0.06	0.210 ± 0.04
CL_{d2} (mL/h/kg)	1.11 ± 0.40	1.64 ± 1.02	0.94 ± 0.97
V_1 (mL/kg)	41.2 ± 3.3	36.7 ± 4.2	37.7 ± 2.7
V_2 (mL/kg)	29.8 ± 7.7	30.2 ± 8.7	41.4 ± 16.9
$V_{ss,pred}$ (mL/kg)	71.0 ± 8.9	66.8 ± 11.9	79.1 ± 17.7
$t_{½\ term}$ (h)	242 ± 92	254 ± 112	311 ± 123
$MRT_{inf,pred}$ (h)	336 ± 129	353 ± 155	399 ± 129

3.2.3.　13 週間反復投与 GLP 毒性試験におけるトキシコキネティクス

試験実施計画書 T18-02-10【DMB-18.146】に従い、カニクイザルを用いてレチファンリマブの 3 ヵ月間 GLP TK 試験を実施した。雌雄のサルにレチファンリマブ 5、20 又は 100 mg/kg を週 1 回、13 週間にわたり 30 分間かけて IV 持続投与した。投与 1 週目（初回投与後）、投与 4 週目

及び投与 13 週目に血液検体を採取し、血清中レチファンリマブの TK を測定した。また、全ての動物を対象に ADA を評価した。

雌雄のサルにレチファンリマブ 5、20 及び 100 mg/kg を IV 投与したところ、レチファンリマブの TK に性差は認められなかった。レチファンリマブは、検討した用量範囲で線形の TK を示した（Table 7）。全ての投与群を併合した投与 1 週目の TK パラメータでは、平均クリアランス及び定常状態での分布容積がそれぞれ 0.259 mL/h/kg 及び 70.5 mL/kg であった。平均終末相半減期は 209 時間（約 9 日）で、MRT は 288 時間（約 12 日）であった。4 回目の投与後の $AUC_{0\text{-}167.5h}$ 値と初回投与後の $AUC_{inf,pred}$ 値との比較から、定常状態の約 92%は週 1 回の投与 4 回目後に到達したことが示唆された。

30 頭中 10 頭（33%）に免疫原性（ADA）が認められ、その内訳はグループ 2 が 10 頭中 8 頭、グループ 3 が 10 頭中 2 頭、グループ 4 が 10 頭中 0 頭であった。レチファンリマブの反復投与後にレチファンリマブの血清中濃度低下の所見が、5、20 及び 100 mg/kg 投与群でそれぞれ 10 頭中 8 頭、10 頭中 3 頭及び 10 頭中 1 頭に見られた。レチファンリマブに対する ADA の存在は、5、20 及び 100 mg/kg 投与群でそれぞれ 8 頭中 8 頭、3 頭中 2 頭及び 1 頭中 0 頭に見られた。異常な TK プロファイルが認められたものの ADA 陽性反応は認められなかった 2 頭では、対応するレチファンリマブのトラフ濃度が ADA の薬物耐性レベルを上回っていたことから、レチファンリマブの血清中濃度が高かったことで干渉されて ADA が検出されなかった可能性が示唆された。

4. 分布

全試験を対象に NCA により求めた V_{ss} の平均は 54.2～85.8 mL/kg であった（Table 1）。この値は血漿空間（約 45 mL/kg）の約 1 倍から 2 倍であるが、レチファンリマブの血管コンパートメントから組織の細胞外腔への浸出及び／又は細胞又は組織への結合を示唆するものである。

レチファンリマブを投与したカニクイザル（1 mg/kg 又は 100 mg/kg を週 1 回、3 週間 IV 投与した。【T15-08-05 試験】から採取された特定の組織を用いて、IHC に基づく方法により限定的な薬物分布試験を実施した【DMB-20.45】。検討した組織には、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、筋肉、結腸、胸腺、脾臓及び扁桃が含まれた。溶媒対照を投与したサルから採取した同じ組織をマウス抗 PD-1 IgG1 mAb（MG13.78）で染色し、組織交差反応性に関する情報を得た。

マウス抗 PD-1 IgG1 mAb（MG13.78：レチファンリマブの前駆抗体であり、レチファンリマブと同一のエピトープ特異性を有する）を用いた至適条件下での免疫組織化学的分析により、MG13.78 は主にリンパ節、脾臓及び扁桃の胚中心並びに脾臓の髄質のリンパ球に結合することが示された。結腸のまれなリンパ球でも染色が認められた。検討した組織の実質に染色は認められなかった。カニクイザル組織に観察された交差反応性は、ヒト組織を用いた GLP 組織交差反応性試験（【T16-02-22 試験】：【モジュール 2.6.6、8.1 項】を参照）で得られた所見と同等であり、PD-1 発現に関する公表データと一致している。

レチファンリマブを投与したサルの組織の染色パターンから、IV 投与後に予測されるとおり、血管内液及び血管周囲間質へのレチファンリマブの明らかな分布及び外因性 mAb の生理学的輸送が明らかになった。正常な生理学的プロセスを示す所見と一致する分布パターンに加えて、レチファンリマブはリンパ節、脾臓、扁桃及び胸腺等、リンパ器官にあるリンパ球の細胞膜及び細胞質にも認められ、これらの組織における PD-1 発現と一致している。リンパ球で検出されたレチファンリマブの程度は、用量レベルと直接相関し、最終投与から臓器摘出までの期間と逆相関していた。すなわち、用量が高く、期間が短いほど、染色強度が高かった。骨格筋又は結腸ではレチファンリマブの結合が認められなかった。

Table 7: Summary of Serum Retifanlimab Toxicokinetics (Mean ± SD) Following Weekly Intravenous Administrations of Retifanlimab for 13 Weeks in Male and Female Cynomolgus Monkeys

性別	投与週数	パラメータ	5 mg/kg QW（グループ 2）	20 mg/kg QW（グループ 3）	100 mg/kg QW（グループ 4）
雄	1	N	5	5	5
		C_{max} (µg/mL)	120 ± 8.4	467 ± 44	2525 ± 152
		t_{max} (h)	0.70 ± 0.4	0.70 ± 0.4	1.10 ± 0.5
		$AUC_{0\text{-}167.5h}$ (h·µg/mL)	9477 ± 338	35157 ± 5004	195165 ± 6032
		$t_{½\ term}$ (h)	212.30 ± 55.8	227.34 ± 56.1	215.86 ± 36.3
		$AUC_{inf,pred}$ (h·µg/mL)	21479 ± 3292	84070 ± 24149	442980 ± 53380
		CL_{pred} (mL/h/kg)	0.237 ± 0.038	0.257 ± 0.084	0.228 ± 0.025
		$V_{ss,pred}$ (mL/kg)	68.2 ± 7.7	76.1 ± 8.0	67.2 ± 3.6
		$MRT_{inf,pred}$ (h)	296.81 ± 78.3	315.03 ± 77.7	298.74 ± 50.1
	4	N	1	4	5
		C_{max} (µg/mL)	192	832 ± 190	4105 ± 426
		t_{max} (h)	4.50	0.75 ± 0.5	1.70 ± 1.6
		$AUC_{0\text{-}167.5h}$ (h·µg/mL)	21344	73245 ± 15330	369924 ± 59801
		$t_{½\ term}$ (h)	197.63	136.91 ± 38.7	196.67 25.3
	13	N	1	3	5
		C_{max} (µg/mL)	307	968 ± 341	5243 ± 224
		t_{max} (h)	1.50	1.50 ± 0	2.10 ± 1.3
		$AUC_{0\text{-}71.5h}$ (h·µg/mL)	16860	50618 ± 23347	267361 ± 23071
		$t_{½\ term}$ (h)	190.02	133.14 ± 90.7	166.54 ± 40
雌	1	N	5	5	5
		C_{max} (µg/mL)	114 ± 8.7	497 ± 70	2545 ± 128
		t_{max} (h)	0.70 ± 0.4	0.90 ± 0.5	1.10 ± 0.5
		$AUC_{0\text{-}167.5h}$ (h·µg/mL)	8709 ± 762	36608 ± 2344	179059 ± 12029
		$t_{½\ term}$ (h)	166.57 ± 55	221.37 ± 40.6	207.86 ± 87.3
		$AUC_{inf,pred}$ (h·µg/mL)	16502 ± 2836	83452 ± 15294	396767 ± 139007
		CL_{pred} (mL/h/kg)	0.310 ± 0.054	0.246 ± 0.042	0.277 ± 0.093
		$V_{ss,pred}$ (mL/kg)	68.7 ± 14	72.4 ± 4.1	70.3 ± 8.3
		$MRT_{inf,pred}$ (h)	230.82 ± 72.6	302.38 ± 57.9	285.48 ± 120.9
	4	N	1	5	4
		C_{max} (µg/mL)	187	838 ± 127	3711 ± 445
		t_{max} (h)	0.50	0.50 ± 0	1.00 ± 0.6
		$AUC_{0\text{-}167.5h}$ (h·µg/mL)	19103	69127 ± 18778	322399 ± 76836
		$t_{½\ term}$ (h)	179.22	193.07 ± 93.1	161.24 ± 49.3
	13	N	1	4	5
		C_{max} (µg/mL)	304	953 ± 93	4520 ± 1196
		t_{max} (h)	1.50	1.00 ± 0.6	0.90 ± 0.5
		$AUC_{0\text{-}71.5h}$ (h·µg/mL)	17183	53082 ± 7882	206563 ± 36012
		$t_{½\ term}$ (h)	142.54	105.62 ± 25.3	90.02 ± 30.0

注：投与 4 週目及び投与 13 週目の時点で全ての被験動物の TK が算出可能であったわけではない。

5. 代謝（動物間の比較）

レチファンリマブは抗 PD-1 IgG4κ mAb である。一般に免疫グロブリンの代謝は、飲作用又は受容体を介したエンドサイトーシスによる非特異的取込み後の、細胞内異化作用によって行われると考えられている。レチファンリマブの代謝を評価するための試験は行われていない。

6. 排泄

カニクイザルにおけるレチファンリマブの CL は試験により 0.213～0.345 mL/h/kg であった。これはカニクイザルの GFR（約 125 mL/h/kg）よりも著しく低いが、このことは本抗体の分子量（約 145 kDa）から予測されたように、腎排泄がレチファンリマブの主なクリアランス経路でないことを示している。レチファンリマブの排泄を評価するための試験は行われていない。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

レチファンリマブを用いた PK 薬物相互作用試験は実施していない。

8. その他の薬物動態試験

レチファンリマブを用いたその他の PK 試験は実施していない。

9. 考察及び結論

レチファンリマブの PK は、4 つの毒性試験で検討した 1～150 mg/kg の用量範囲で線形を示している。全試験を対象に NCA により求めた CL、V_{ss} 及び MRT の平均値はそれぞれ 0.213～0.345 mL/h/kg、54.2～85.8 mL/kg 及び 216～335 時間であった。

ヒト化タンパク質をヒト以外の霊長類に投与する場合、予測されうるように、反復投与後にレチファンリマブに対する中等度の ADA 反応が検出された。レチファンリマブを投与したサルに検出された全体的な ADA 陽性の発現割合は 33%～47%であった。

非 GLP 反復投与試験でカニクイザルから採取された特定の組織を用いて実施された限定的な薬物分布試験では、血管内液及び血管周囲間質にレチファンリマブが分布し、分布の血管相と一致していることが明らかにされた。また、レチファンリマブは検討したリンパ器官にあるリンパ球の細胞膜及び細胞質でも検出され、これらの組織における PD-1 発現と一致していた。

10. 参考文献

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. May 2018.

目次

1. 薬物動態試験：一覧表....2
2. 分析方法及びバリデーション試験....3
3. 薬物動態試験： 吸収：単回投与（カニクイザル IV：非 GLP）....4
4. 薬物動態試験： 吸収：反復投与（カニクイザル IV）....5
4.1. 薬物動態：雌雄カニクイザルにおける反復投与後の吸収－3 週間トキシコキネティクス....5
4.2. 薬物動態：雌雄カニクイザルにおける反復投与後の吸収－4 週間トキシコキネティクス....7
4.3. 薬物動態：雄カニクイザルにおける反復投与後の吸収－13 週間トキシコキネティクス....9
4.4. 薬物動態：雌カニクイザルにおける反復投与後の吸収－13 週間トキシコキネティクス....11
5. 薬物動態試験：組織分布....13
6. 薬物動態：血漿タンパク質結合....13
7. 薬物動態：妊娠又は授乳動物における試験....13
8. 薬物動態：その他の分布試験....13
9. 薬物動態：IN VIVO 代謝....13
10. 薬物動態：IN VITRO 代謝....13
11. 薬物動態：予想される代謝経路....13
12. 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害....13
13. 薬物動態：排泄....13
14. 薬物動態：胆汁中排泄....13
15. 薬物動態：薬物間相互作用....14
16. 薬物動態：その他....14

1. 薬物動態試験：一覧表

概要			**被験物質：レチファンリマブ**	
試験の種類	**試験系**	**投与方法**	**試験施設**	**報告書番号**
吸収：薬物動態及びトキシコキネティクス				
吸収及び排泄－単回投与（SD）	サル	1 時間静脈内（IV）持続投与	[redacted]	【DMB-20.46】（[redacted]20077288-15-1001）
吸収及び排泄－3 週間反復投与（MD）	サル	1 時間 IV 持続投与	[redacted]	【DMB-20.47】（[redacted]20079545-15-1001）
吸収及び排泄－4 週間 MD[a]	サル	1 時間 IV 持続投与	[redacted]	【DMB-20.49】（[redacted]20082892-16-1001）
吸収及び排泄－3 ヵ月間 MD[a]	サル	30 分 IV 持続投与	[redacted]	【DMB-18.146】
分布：				
免疫組織化学検査（IHC）試験	サル	1 時間 IV 持続投与	MacroGenics, Inc.	【DMB-20.45】（MGA012-15-1008）
代謝：代謝試験は実施していない				
排泄：排泄試験は実施していない				
薬物動態学的薬物間相互作用：薬物間相互作用試験は実施していない。				

[a] 報告書には GLP 適合状況に関する記述が含まれている。

2. 分析方法及びバリデーション試験

分析方法及びデータを【モジュール 2.6.4、2 項】並びに報告書【DMB-20.46】（[redacted]20077288-15-1001）、【DMB-20.47】（[redacted]20079545-15-1001）、【DMB-20.48】（8009-3-Tx-251015）、【DMB-18.151】、【DMB-18.152】及び【DMB-20.143】に要約する。

3.　薬物動態試験：　吸収：単回投与（カニクイザル IV：非 GLP）

	被験物質：レチファンリマブ		
報告書番号	【DMB-20.46】（[redacted]20077288-15-1001）		
試験番号	T15-06-12（20077288）		
動物種	カニクイザル		
性別（雄／雌）／動物数	1M/1F		
基剤／投与形態	リン酸緩衝生理食塩水（PBS）		
投与方法	IV（1 時間投与）		
用量（mg/kg）	10 mg/kg		
ロット番号	[redacted]		
投与を実施した日	投与 1 日目		
検体	血清		
分析物	レチファンリマブ		
測定	ELISA（【モジュール 2.6.4、2.1 項】を参照）		
NCA により求めた PK パラメータ	**雄**	**雌**	**平均**
$C_{max,obs}$（μg/mL）	203	185	**194**
SOI 後の t_{max}（h）	1.3	1.3	**1.3**
AUC_{last}（h·μg/mL）	36237	24208	**30222**
$AUC_{inf,pred}$（h·μg/mL）	36240	24208	**30224**
$t_{1/2,term}$（h）	64.2	73.1	**68.6**
MRT（h）	322.5	200.0	**261.2**
（算出時点）	0-∞	0-∞	**0**-∞
CL_{pred}（mL/h/kg）	0.276	0.413	**0.345**
$V_{ss,pred}$（mL/kg）	89.0	82.6	**85.8**

略語：$AUC_{inf,pred}$ = 無限大時間までの予測血中濃度-時間曲線下面積、CL = クリアランス、$C_{max,obs}$ = 観察された最高血清中濃度、ELISA = 酵素結合免疫吸着検定法、F = 雌、IV = 静脈内、M = 雄、MRT = 平均滞留時間、NCA = ノンコンパートメント解析、PK = 薬物動態、SOI = 投与開始、$t_{1/2,term}$ = 終末相半減期、t_{max} = 最高血清中濃度到達時間、$V_{ss,pred}$ = 定常状態での予測分布容積

4. 薬物動態試験： 吸収：反復投与（カニクイザル IV）

4.1. 薬物動態：雌雄カニクイザルにおける反復投与後の吸収－3 週間トキシコキネティクス

被験物質：レチファンリマブ				
報告書番号	【DMB-20.47】（[redacted]20079545-15-1001）			
試験番号	T15-08-05（20079545）			
性別（雄／雌）／動物数	2M	2F	2M	2F
給餌	摂食	摂食	摂食	摂食
基剤／投与形態	リン酸緩衝生理食塩水（PBS）			
投与方法	IV（1 時間投与）			
検体	血清			
分析物	レチファンリマブ			
測定	ELISA（【モジュール 2.6.4、2.1 項】を参照）			
用量（mg/kg）	1	1	100	100
ロット番号	[redacted]			
投与を実施した日	週 1 回 × 3			
NCA により求めた PK パラメータ（初回投与）[a]				
$C_{max,obs}$（μg/mL）	30.2	28.1	3118	3755
SOI 後の t_{max}（h）	1.13	1.13	1.13	1.13
AUC_{last}（h･μg/mL）	2208	1741	248622	226322
$AUC_{inf,pred}$（h･μg/mL）	4554	2923	496216	359856
$t_{1/2,term}$（h）	182.0	134.8	176.6	125.5
MRT（h）	255.7	188.3	249.4	169.8

被験物質：レチファンリマブ				
CL（mL/h/kg）	0.220	0.342	0.207	0.279
$V_{ss,pred}$（mL/kg）	56.1	64.4	48.8	47.4
2 コンパートメントモデルにより求めた PK パラメータ（週 1 回の全 3 回の投与）[a,b]				
$C_{max,pred}$（µg/mL）	29.4		3055	
$AUC_{inf,pred}$（h•µg/mL）	6487		548303	
（算出時点）	0-∞		0-∞	
$t_{1/2,\alpha}$（h）	13.9		16.7	
$t_{1/2,\beta}$（h）	318		206	
MRT（h）	437		281	
（算出時点）	0-∞		0-∞	
CL（mL/h/kg）	0.172		0.196	
CL_{d2}（mL/h/kg）	0.965		0.495	
V_1（mL/kg）	33.6		32.4	
V_2（mL/kg）	33.3		18.1	
V_{ss}（mL/kg）	66.9		50.5	

[a] いずれのデータも平均値で示した。

[b] 他の動物では最終投与後に PK プロファイルの急激な低下が認められたため、2 コンパートメントモデルでは投与群毎に 2 頭のみを評価した。

略語：$AUC_{inf,pred}$ = 無限大時間までの予測血中濃度-時間曲線下面積、CL = クリアランス、CL_{d2} = コンパートメント間クリアランス、$C_{max,obs}$ = 観察された最高血清中濃度、$C_{max,pred}$ = モデルにより予測された最高血清中濃度、ELISA = 酵素結合免疫吸着検定法、F = 雌、IV = 静脈内、M = 雄、MRT = 平均滞留時間、PK = 薬物動態、SOI = 投与開始、$t_{1/2,\beta}$ = β 相半減期、$t_{1/2,term}$ = 終末相半減期、t_{max} = 最高血清中濃度到達時間、V_1 = 中央コンパートメントの分布容積、V_2 = 末梢コンパートメントの分布容積、$V_{ss,pred}$ = 定常状態での予測分布容積

4.2.　薬物動態：雌雄カニクイザルにおける反復投与後の吸収－4 週間トキシコキネティクス

被験物質：レチファンリマブ			
報告書番号	【DMB-20.49】（8009-3-Tx-251015）		
試験番号	T19-01-03（20082892）		
性別（雄／雌）／動物数	5M/5F	5M/5F	5M/5F
給餌	摂食	摂食	摂食
基剤／投与形態	0.95 mg/mL 酢酸ナトリウム三水和物、0.18 mg/mL 酢酸、pH 5.1、90 mg/mL 精製白糖及び 0.1 mg/mL ポリソルベート 80 含有		
投与方法	IV（1 時間投与）		
検体	血清		
分析物	レチファンリマブ		
測定	ELISA（【モジュール 2.6.4、2.1 項】を参照）		
用量（mg/kg）	10	40	150
ロット番号	[redacted]		
投与を実施した日	週 1 回 × 4		
NCA により求めた PK パラメータ（初回投与）[a]			
$C_{max,obs}$（μg/mL）	251 ± 24.7	1140 ± 223	4114 ± 464
SOI 後の $t_{max,obs}$（h）	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4
$AUC_{0\text{-}168h}$（h･μg/mL）	18997 ± 2347	82108 ± 7813	305355 ± 23166
$AUC_{inf,pred}$（h･μg/mL）	47328 ± 11280	214350 ± 33558	696573 ± 79695
（算出時点）	0-∞	0-∞	0-∞
$t_{1/2,term}$（h）	241 ± 54	264 ± 50	222 ± 28
MRT（h）	334 ± 77	366 ± 71	304 ± 40

被験物質：レチファンリマブ			
（算出時点）	0-∞	0-∞	0-∞
CL（mL/h/kg）	0.229 ± 0.087	0.191 ± 0.028	0.218 ± 0.026
$V_{ss,pred}$（mL/kg）	71.2 ± 5.7	68.4 ± 7.5	65.5 ± 4.9
2 コンパートメントモデルにより求めた PK パラメータ（週 1 回の全 4 回の投与）[a,b]			
$C_{max,pred}$（µg/mL）	240 ± 20	1078 ± 130	3938 ± 306
$AUC_{inf,pred}$（h･µg/mL）	47310 ± 16970	205723 ± 65215	745681 ± 134493
（算出時点）	0-∞	0-∞	0-∞
$t_{1/2,\beta}$（h）	242 ± 92	254 ± 112	311 ± 123
MRT（h）	336 ± 129	353 ± 155	399 ± 129
（算出時点）	0-∞	0-∞	0-∞
CL（mL/h/kg）	0.236 ± 0.09	0.210 ± 0.06	0.21 ± 0.04
CL_{d2}（mL/h/kg）	1.11 ± 0.40	1.64 ± 1.02	0.94 ± 0.97
V_1（mL/kg）	41.2 ± 3.3	36.7 ± 4.2	37.7 ± 2.7
V_2（mL/kg）	29.8 ± 7.7	30.2 ± 8.7	41.4 ± 16.9
$V_{ss,pred}$（mL/kg）	71.0 ± 8.9	66.8 ± 11.9	79.1 ± 17.7

[a] いずれのデータも平均値 ± 標準偏差で示した。

[b] 濃度が抗薬物抗体の影響を受けた時点はモデリング解析の対象としなかった。

略語：$AUC_{inf,pred}$ = 無限大時間までの予測血中濃度-時間曲線下面積、CL = クリアランス、CL_{d2} = コンパートメント間クリアランス、$C_{max,obs}$ = 観察された最高血清中濃度、$C_{max,pred}$ = モデルにより予測された最高血清中濃度、ELISA = 酵素結合免疫吸着検定法、F = 雌、IV = 静脈内、M = 雄、MRT = 平均滞留時間、PK = 薬物動態、SOI = 投与開始、$t_{1/2,\beta}$ = β 相半減期、$t_{1/2,term}$ = 終末相半減期、$t_{max,obs}$ = 観察された最高血清中濃度到達時間、$t_{max,pre}$ = 予測される最高血清中濃度到達時間、V_1 = 中央コンパートメントの分布容積、V_2 = 末梢コンパートメントの分布容積、$V_{ss,pred}$ = 定常状態での予測分布容積

4.3. 薬物動態：雄カニクイザルにおける反復投与後の吸収－13 週間トキシコキネティクス

被験物質：レチファンリマブ			
報告書番号	【DMB-18.146】		
試験番号	T18-02-10		
性別（雄／雌）／動物数	5M	5M	5M
給餌	摂食	摂食	摂食
基剤／投与形態	0.9%塩化ナトリウム注射液（滅菌生理食塩水）		
投与方法	IV（30 分投与）		
検体	血清		
分析物	レチファンリマブ		
測定	ELISA（【モジュール 2.6.4、2.1 項】を参照）		
用量（mg/kg）	5	20	100
ロット番号	[redacted]		
投与を実施した日	週 1 回 × 13		
投与 1 週目の PK パラメータ [a]			
N	5	5	5
C_{max}（μg/mL）	120 ± 8.4	467 ± 44	2525 ± 152
t_{max}（h）	0.70 ± 0.4	0.70 ± 0.4	1.10 ± 0.5
$AUC_{0\text{-}167.5h}$（h･μg/mL）	9477 ± 338	35157 ± 5004	195165 ± 6032
$t_{½\ term}$（h）	212.30 ± 55.8	227.34 ± 56.1	215.86 ± 36.3
$AUC_{inf,pred}$（h･μg/mL）	21479 ± 3292	84070 ± 24149	442980 ± 53380
CL_{pred}（mL/h/kg）	0.237 ± 0.038	0.257 ± 0.084	0.228 ± 0.025
$V_{ss,pred}$（mL/kg）	68.2 ± 7.7	76.1 ± 8.0	67.2 ± 3.6

被験物質：レチファンリマブ			
$MRT_{inf,pred}$（h）	296.81 ± 78.3	315.03 ± 77.7	298.74 ± 50.1
投与 4 週目の PK パラメータ [a,b]			
N	1	4	5
C_{max}（μg/mL）	192	832 ± 190	4105 ± 426
t_{max}（h）	4.50	0.75 ± 0.5	1.70 ± 1.6
$AUC_{0\text{-}167.5h}$（h･μg/mL）	21344	73245 ± 15330	369924 ± 59801
$t_{½\ term}$（h）	197.63	136.91 ± 38.7	196.67 ± 25.3
投与 13 週目の PK パラメータ [a,b]			
N	1	3	5
C_{max}（μg/mL）	307	968 ± 341	5243 ± 224
t_{max}（h）	1.50	1.50 ± 0	2.10 ± 1.3
$AUC_{0\text{-}71.5h}$（h･μg/mL）	16860	50618 ± 23347	267361 ± 23071
$t_{½\ term}$（h）	190.02	133.14 ± 90.7	166.54 ± 40

[a] いずれのデータも平均値 ± 標準偏差で示した。

[b] 投与 4 週目又は投与 13 週目に PK プロファイルの急激な低下が認められた動物はトキシコキネティクス（TK）算出の対象としなかった。

略語：$AUC_{0\text{-}t}$ = 0 時間から t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{inf,pred}$ = 無限大時間に外挿した予測血中濃度-時間曲線下面積、CL_{pred} = 予測クリアランス、C_{max} = 最高血清中濃度、ELISA = 酵素結合免疫吸着測定法、F = 雌、IV = 静脈内、M = 雄、$MRT_{inf,pred}$ = 無限大時間に外挿した予測平均滞留時間、PK = 薬物動態、$t_{1/2,term}$ = 終末相半減期、t_{max} = 最高血清中濃度到達時間、$V_{ss,pred}$ = 定常状態での予測分布容積

4.4. 薬物動態：雌カニクイザルにおける反復投与後の吸収－13 週間トキシコキネティクス

被験物質：レチファンリマブ			
報告書番号	【DMB-18.146】		
試験番号	T18-02-10		
性別（雄／雌）／動物数	5F	5F	5F
給餌	摂食	摂食	摂食
基剤／投与形態	0.9%塩化ナトリウム注射液（滅菌生理食塩水）		
投与方法	IV（30 分投与）		
検体	血清		
分析物	レチファンリマブ		
測定	ELISA（【モジュール 2.6.4、2.1 項】を参照）		
用量（mg/kg）	5	20	100
ロット番号	[redacted]		
投与を実施した日	週 1 回 × 13		
投与 1 週目の PK パラメータ [a]			
N	5	5	5
C_{max}（μg/mL）	114 ± 8.7	497 ± 70	2545 ± 128
t_{max}（h）	0.70 ± 0.4	0.90 ± 0.5	1.10 ± 0.5
$AUC_{0\text{-}167.5h}$（h･μg/mL）	8709 ± 762	36608 ± 2344	179059 ± 12029
$t_{½\ term}$（h）	166.57 ± 55	221.37 ± 40.6	207.86 ± 87.3
$AUC_{inf,pred}$（h･μg/mL）	16502 ± 2836	83452 ± 15294	396767 ± 139007
CL_{pred}（mL/h/kg）	0.310 ± 0.054	0.246 ± 0.042	0.277 ± 0.093
$V_{ss,pred}$（mL/kg）	68.7 ± 14	72.4 ± 4.1	70.3 ± 8.3

被験物質：レチファンリマブ			
$MRT_{inf,pred}$（h）	230.82 ± 72.6	302.38 ± 57.9	285.48 ± 120.9
投与 4 週目の PK パラメータ [a,b]			
N	1	5	4
C_{max}（µg/mL）	187	838 ± 127	3711 ± 445
t_{max}（h）	0.50	0.50 ± 0	1.00 ± 0.6
$AUC_{0\text{-}167.5h}$（h･µg/mL）	19103	69127 ± 18778	322399 ± 76836
$t_{½\ term}$（h）	179.22	193.07 ± 93.1	161.24 ± 49.3
投与 13 週目の PK パラメータ [a,b]			
N	1	4	5
C_{max}（µg/mL）	304	953 ± 93	4520 ± 1196
t_{max}（h）	1.50	1.00 ± 0.6	0.90 ± 0.5
$AUC_{0\text{-}71.5h}$（h･µg/mL）	17183	53082 ± 7882	206563 ± 36012
$t_{½\ term}$（h）	142.54	105.62 ± 25.3	90.02 ± 30.0

[a] いずれのデータも平均値 ± 標準偏差で示した。

[b] 投与 4 週目又は投与 13 週目に PK プロファイルの急激な低下が認められた動物は TK 算出の対象としなかった。

略語：$AUC_{0\text{-}t}$ = 0 時間から t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{inf,pred}$ = 無限大時間に外挿した予測血中濃度-時間曲線下面積、CL_{pred} = 予測クリアランス、C_{max} = 最高血清中濃度、ELISA = 酵素結合免疫吸着測定法、F = 雌、IV = 静脈内、M = 雄、$MRT_{inf,pred}$ = 無限大時間に外挿した予測平均滞留時間、PK = 薬物動態、$t_{1/2,term}$ = 終末相半減期、t_{max} = 最高血清中濃度到達時間、$V_{ss,pred}$ = 定常状態での予測分布容積

5. 薬物動態試験：組織分布

レチファンリマブを投与したカニクイザル（1 mg/kg 又は 100 mg/kg を週 1 回、3 週間 IV 投与した：T15-08-05 試験）から採取された特定の組織を用いて、IHC に基づく方法により限定的な薬物分布試験を実施した［【DMB-20.45】（MGA012-15-1008）］。検討した組織には、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、筋肉、結腸、胸腺、脾臓及び扁桃が含まれた。この試験の簡潔に要約した概要を【モジュール 2.6.4、4 項】に記載する。

6. 薬物動態：血漿タンパク質結合

血漿タンパク質結合試験は実施していない。

7. 薬物動態：妊娠又は授乳動物における試験

妊娠又は授乳動物を用いた試験は実施していない。

8. 薬物動態：その他の分布試験

その他の分布試験は実施していない。

9. 薬物動態：In vivo 代謝

In vivo 代謝試験は実施していない。

10. 薬物動態：In vitro 代謝

In vitro 代謝試験は実施していない。

11. 薬物動態：予想される代謝経路

予想される代謝経路を評価する試験は実施していない。

12. 薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害

薬物代謝酵素の誘導又は阻害を評価する試験は実施していない。

13. 薬物動態：排泄

排泄を評価する試験は実施していない。

14. 薬物動態：胆汁中排泄

胆汁中排泄を評価する試験は実施していない。

15. 薬物動態：薬物間相互作用

薬物間相互作用試験は実施していない。

16. 薬物動態：その他

その他の薬物動態試験は実施していない。