ヌーカラ皮下注用100mg

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.4.　非臨床試験の概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

Feb 12 2016 13:58:34

非臨床試験の概括評価の目次

頁

2.4. 非臨床概括評価 1

2.4.1. 非臨床試験計画概略 1

2.4.2. 薬理試験 2

2.4.2.1. 効力を裏付ける試験 2

2.4.2.2. 副次的薬理試験 4

2.4.2.3. 安全性薬理試験 4

2.4.2.4. 薬力学的薬物相互作用試験 4

2.4.3. 薬物動態 5

2.4.3.1. 吸収 5

2.4.3.2. 分布 5

2.4.3.3. 代謝 5

2.4.3.4. 排泄 5

2.4.4. 毒性試験 6

2.4.4.1. 動物種の選択 6

2.4.4.2. 投与方法 7

2.4.4.3. 単回投与毒性 7

2.4.4.4. 反復投与毒性 7

2.4.4.5. 遺伝毒性及びがん原性 9

2.4.4.6. 生殖発生毒性 10

2.4.4.7. 局所刺激性 11

2.4.4.8. その他の毒性試験 11

2.4.5. 総括及び結論 14

2.4.6. 参考文献 15

2.4 の略号等一覧

略語（略称）	内　容
ADA	抗メポリズマブ抗体
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
B13	マウスプレ B 細胞株
BALF	気管支肺胞洗浄液
C24h	投与 24 時間後の血漿中濃度
C_{DYN}	動的コンプライアンス
CLp	血漿クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CYP	チロクローム P450
$E^{89}R^{90}R^{91}R^{92}$	アミノ酸配列 89 番目のグルタミン酸及び 90～92 番目のアルギニン
F	バイオアベイラビリティ
Fab	可変領域（抗原結合領域）
GLP	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
Glu	グルタミン酸
GM-CSF	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
IC50	50%阻害濃度
Ig	免疫グロブリン
IL	インターロイキン
IL-5R	インターロイキン-5 受容体
Kd	解離定数
M.corti	*Mesocestoides corti*
MDS	Mepolizumab Drug Substance
NGHC	非グリコシル化重鎖
RANTES	regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
R_L	肺抵抗
SB-240683	ヒト化抗ヒト IL-4 モノクローナル抗体
SB-264091	ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体 (メポリズマブの相同抗体)
t1/2	消失半減期
TF-1.28	ヒト赤白血病細胞株 TF-1 細胞のサブクローン
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
Vss	定常状態における分布容積

2.4.　非臨床概括評価

2.4.1.　非臨床試験計画概略

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）はヒトインターロイキン-5（IL-5）に対する特異的なヒト化 IgG1 モノクローナル抗体製剤である。

効力を裏付ける試験としてヒト IL-5 に対する結合特性及びヒト IL-5 の生物活性に対する作用を検討する in vitro 試験、並びにマウス、ウサギ及びサルに対する交差反応性を検討する in vitro 又は in vivo 試験を実施し、サルの好酸球数及びサルの抗原誘発喘息モデルに対する作用を検討する in vivo 試験を実施した。これらの効力を裏付ける試験において、メポリズマブはマウス及びウサギ IL-5 の生物活性に対して影響を示さず、サル IL-5 の生物活性に対してのみ抑制作用を示したことから、メポリズマブの安全性薬理試験としてサルの心血管系、呼吸系及び腎機能への影響を検討する in vivo 試験を GLP 適合試験として実施した。また、サルの最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験において、メポリズマブの中枢神経系及び心電図に及ぼす影響を検討した。

メポリズマブのトキシコキネティクスはカニクイザルの毒性試験の一貫として検討した。非臨床薬物動態試験では、カニクイザルにメポリズマブを皮下又は静脈内投与したときの薬物動態、肺胞中への移行、胎盤胎児移行性及び乳汁移行性並びに in vitro ヒト培養肝細胞での肝薬物代謝酵素への影響について検討した。抗体医薬品の代謝、排泄及び薬物動態についてはよく知られているため、その他の試験は実施していない[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]。

毒性試験では、メポリズマブが薬理活性を示すサルを用いて静脈内投与による単回投与毒性試験、皮下及び静脈内投与による最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験、並びに静脈内投与によるサルの生殖発生毒性試験、皮下投与による局所刺激性試験及びヒト組織交差反応性試験を実施した。更に、相同抗体の SB-264091（ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体）を用いて、マウスの雌雄受胎能、胚・胎児発生及び免疫毒性を評価した。メポリズマブの毒性評価は「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]に準拠して行い、遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。主要な試験は GLP に準拠して実施した。

初期の臨床開発計画ではメポリズマブの 750 mg までの静脈内投与が予定されていたため、ほとんどの毒性試験を静脈内投与で実施した。その後、臨床で皮下投与についても検討することになったため、6 ヵ月間投与試験では皮下投与も実施した。毒性試験の投与スケジュールは臨床投与スケジュールを考慮し、1 ヵ月間隔とした。ヒトにおける用法・用量は 1 回 100 mg の 4 週間ごとの皮下投与を予定している。

本項におけるすべての用量は精製抗体の名目濃度として表した。

本剤は新添加物を含有しない。開発期間中の製造工程の変更によって、生化学的特性及び生物活性に意義のある変化は認められなかった（2.3.S.2.6.）。また、製剤中に新規の不純物はみられず（2.3.P.5.5.）、不純物に関連する毒性学的懸念は認められなかった。これらのことから、主要な毒性試験で用いられた被験物質は最終製剤と同等であると考えられる。

なお非臨床試験では主にサルを用いたが、動物種の選択及び投与方法については後述した（2.4.4.1.及び 2.4.4.2.）。

2.4.2.　薬理試験

2.4.2.1.　効力を裏付ける試験

In vitro 試験

ヒト IL-5 に対する結合特性の解析により、メポリズマブは[^{125}I]ヒト IL-5 の IL-5 受容体（IL-5R）α 鎖への結合を濃度依存的に阻害（IC50：940 pM）し（2.6.2.2.1.1.）、ヒト IL-5（ホモ二量体）に 1：1 の分子比で高親和性（解離定数（Kd）：100～258 pM）に結合することが示された（2.6.2.2.1.2.1.及び 2.6.2.2.1.2.2.）。また、メポリズマブ Fab:ヒト IL-5 複合体の結晶構造解析により、メポリズマブ Fab は分子内の 5 つの相補性決定領域（重鎖 H1～3、軽鎖 L1 及び L3）で広範囲にわたってヒト IL-5 分子と相互作用することが示された（2.6.2.2.1.2.3.）。メポリズマブ Fab（分子量：約 50 kDa）は、重鎖 H2 においてヒト IL-5（一量体の分子量：約 13 kDa）の IL-5Rβ 鎖結合に必要なアミノ酸である Glu13[Graber, 1995]と直接的に相互作用することが示されたが、いずれの相補性決定領域においても IL-5 の IL-5Rα 鎖結合に関連する $E^{89}R^{90}R^{91}R^{92}$ 部位[Graber, 1995]とは相互作用を示さなかった（2.6.2.2.1.2.3.）。この点に関し、メポリズマブの全長はより高分子（分子量：約 149 kDa）であることから、IL-5 ホモ二量体の対称領域にそれぞれ別のメポリズマブ分子の Fab 領域が同時に結合する可能性は低いと考えられる。したがって、メポリズマブはヒト IL-5 の Glu13 と相互作用する可能性は否定できないものの、むしろ IL-5 に結合することによる立体障害によってヒト IL-5 の IL-5Rα 鎖に対する結合を阻害すると考えられる。

メポリズマブはヒト IL-5 による TF-1.28 細胞（ヒト赤白血病細胞株）及び B13 細胞（マウスプレ B 細胞株）の増殖を濃度依存的に抑制し、その IC50 はそれぞれ 150 pM 未満及び 31 pM であった（2.6.2.2.1.3.1.及び 2.6.2.2.1.3.2.）。

以上の成績から、メポリズマブはヒト IL-5 と高親和性に結合することによってヒト IL-5 の IL-5Rα 鎖に対する結合を阻害し、ヒト IL-5 の生物活性を抑制すると考えられる。

交差反応性

メポリズマブの薬理及び毒性試験に用いる適切な動物種を選択するため、種間の交差反応性を評価した。メポリズマブは 10 nM の高濃度でもマウス IL-5 による TF-1.28 及び B13 細胞の増殖に対して阻害作用を示さなかった（2.6.2.2.2.1.）。また、ウサギへの 125 mg/kg の単回静脈内投与によって血中好酸球数は変化せず、250 mg/kg の単回静脈内投与でもヒト IL-2 投与による血中好酸球数の増加に対して影響を及ぼさなかった（2.6.2.2.2.2.）。ヒト及びカニクイザル IL-5 のアミノ酸配列を比較した結果、115 アミノ酸残基のうち相異は 27 及び 40 番目の 2 ヵ所のみであり、両種は非常に高い相同性（98%）を示した（2.6.2.2.2.3.）[Hart, 2001]。メポリズマブはヒト又はカニクイザル IL-5 による TF-1.28 及び B13 細胞の増殖、並びにヒト及びカニクイザル骨髄単核細胞の好酸球分化をいずれも同程度の IC50 で濃度依存的に抑制し、メポリズマブの効力にヒト及びカニクイザル IL-5 間で大きな違いはみられなかった（2.6.2.2.2.3.）。

以上の成績から、メポリズマブはマウス及びウサギ IL-5 と交差反応を示さないが、カニクイザル IL-5 に対しては交差反応を示し、カニクイザルにおいて薬理活性を示すと考えられた。

In vivo 試験

正常サルにメポリズマブの 1 mg/kg を皮下投与すると 1 週間後から血中好酸球数が減少し、3 週間後に最小値を示した（2.6.2.2.3.1.1.）。このときの t1/2 及び Tmax はそれぞれ 14.5 及び 3.5 日であったことから、メポリズマブの血中好酸球数減少作用は血漿中濃度の上昇よりも遅れて発現することが示された。そこで、間接反応モデル[1)] [Dayneka, 1993]を用いて解析した結果、メポリズマブによる IL-5 生物活性の中和作用によって期待される薬力学的反応は血中好酸球数の減少であることが示され、その作用の IC50 は 1.43 μg/mL と推定された。正常サルにメポリズマブの約 60 mg/kg を試験 1 及び 15 日に皮下投与すると、血中好酸球数は試験 8～28 日に 52～88%減少した（2.6.2.2.3.1.2.）。また、0.05～50 mg/kg を試験 1 及び 29 日に静脈内投与した試験では、5 及び 50 mg/kg 群で試験 13 及び 27 日に血中好酸球数は 73～95%減少し、この血中好酸球数減少作用は試験 77 日（2 回目のメポリズマブ投与の 7 週間後）においても持続した（2.6.2.2.3.1.3.）。この試験において IL-2 刺激（遺伝子組換えヒト IL-2 を試験 30 日から計 6 回隔日皮下投与）により活性化 T 細胞から IL-5 を放出させると、媒体群でみられた血中好酸球数の増加はメポリズマブ群において用量依存的に抑制され、ベースラインの血中好酸球数に対して影響を示さなかった 0.5 mg/kg 群においても試験 41 日に 87%以上の抑制がみられた。更に、正常サルにメポリズマブの 10 又は 100 mg/kg を 1 ヵ月間隔で 6 ヵ月間反復静脈内投与あるいは 10 mg/kg を同じレジメンで反復皮下投与すると、いずれの群でも試験 29 日以降に血中好酸球数は 56～100%減少した（2.6.2.2.3.1.4.）。この試験において気管支肺胞洗浄液（BALF）中好酸球数、並びに骨髄中の成熟及び未成熟好酸球数はいずれのメポリズマブ群でも減少する傾向がみられたものの、骨髄中の好酸球前駆細胞の枯渇は認められなかった。

以上の成績から、メポリズマブは in vivo において IL-5 の生物活性を中和することにより、長期間持続性の血中好酸球数減少作用を示すと考えられる。

アスカリス抗原に対して気管支収縮反応を示すサルにメポリズマブの 10 mg/kg を単回静脈内投与すると、投与 24 時間後、並びに 3 及び 6 週間後のアスカリス抗原チャレンジによる BALF 中好酸球数の増加はいずれも顕著に抑制された（2.6.2.2.3.2.1.）。媒体群において、チャレンジ 24 時間後の BALF 中好酸球数及び総細胞数の増加は同程度であったことから、チャレンジによって肺内に浸潤した主な細胞種は好酸球であることが示された。また、ベースラインと比べて媒体群では試験期間中に血中好酸球数の増加がみられたが、メポリズマブ群では約 50%まで減少した。このメポリズマブによる血中好酸球数減少作用は投与 48 時間後までに発現し、6 週間後まで持続した。一方で、チャレンジ直後の急性気管支収縮反応

---

1) 薬効となる生理反応が生理活性物質等によって起こり、薬物がその生理活性物質の反応を阻害又は促進することで間接的に薬効が発現する場合に、薬効と薬物濃度の関係を解析する目的で用いられるモデル

（R_L の増加及び C_{DYN} の減少）に対しては、メポリズマブはいずれの時点においても抑制作用を示さなかった。

以上の成績から、メポリズマブは in vivo において抗原誘発性の即時型喘息反応に対しては抑制作用を示さないが、遅発性に起こる気道への好酸球動員を長期間持続的に抑制することから、気道での好酸球浸潤に起因する気道炎症、平滑筋収縮、粘膜浮腫を抑制する可能性が考えられる。

アスカリス抗原に対して気管支収縮反応を示すサルにメポリズマブ（10 mg/kg）と抗 IL-4 抗体である SB-240683 を併用で単回静脈内投与したときに、投与 24 時間後のチャレンジによる気管支収縮反応（R_L の増加及び C_{DYN} の減少）に対する作用は認められなかったが、血中好酸球数は投与 48 時間後から 3 週間後まで顕著に減少し、BALF 中好酸球数の増加も投与 3 週間後に顕著に抑制された（2.6.2.2.3.2.2.）。また、BALF 中 RANTES（regulated on activation, normal T cell expressed and secreted）濃度の低下、及び BALF 中 IL-6 濃度の低下傾向がみられた。これらの併用投与の成績はメポリズマブ単独投与の試験成績と一致しており、メポリズマブ及び抗 IL-4 抗体を併用投与することで効果の増強は認められなかった。

2.4.2.2.　副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

2.4.2.3.　安全性薬理試験

メポリズマブは分子量約 149 kDa の高分子蛋白質であり、細胞膜を通過して心筋の種々のイオンチャネルと相互作用する可能性は低いと考えられる[Vargas, 2008]ことから、in vitro での心臓の電気生理学的試験は実施しなかった。ヒトでの組織交差反応性を検討した免疫組織化学的検査において、心筋組織に交差反応性は認められていない（2.6.6.8.5.）。

サルの安全性薬理試験においてメポリズマブの 100 mg/kg までを単回静脈内投与したときに、一般状態、体重、直腸温、動脈圧、心拍数、呼吸数及び腎機能パラメータに影響はみられなかった（2.6.2.4.）。また、サルの最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験において、メポリズマブの最高 100 mg/kg までを静脈内投与したときに、中枢及び末梢神経系に関する所見は認められず、投与約 4 週間後の心電図に影響はみられなかった（2.6.6.3.）。サルの 6 ヵ月間反復投与毒性試験でメポリズマブの 100 mg/kg を単回静脈内投与したときの Cmax は 1870 µg/mL であり、試験 168 日（6 回目の投与約 4 週間後）の血漿中メポリズマブ濃度は 637 µg/mL であった（SB-240563/RSD-100X0L/2）。これらの濃度は日本人気管支喘息患者にメポリズマブの 100 mg を皮下投与したときの定常状態における臨床曝露量（推定 Cmax：約 20 µg/mL、MEA115588 試験）のそれぞれ約 90 及び 30 倍に相当することから、メポリズマブの臨床使用によって中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して重篤な有害事象が発現する可能性はほとんどないと考えられる。

2.4.2.4.　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。

2.4.3.　薬物動態

2.4.3.1.　吸収

雌サルに 1 mg/kg を単回皮下又は静脈内投与したときの AUC は同程度であり投与経路による違いはみられず、単回皮下投与したときの F より吸収は完全であると考えられた（2.6.4.3.1.1.）。また、単回皮下及び静脈内投与後の t1/2 は同程度であり、いずれも長かった（それぞれ 14.5 及び 13.1 日）。単回静脈内投与したときの CLp は肝血流量よりも低く、Vss は総体液量よりも低かったこと（2.6.4.3.1.1.2.）から、メポリズマブはほとんどが血中に存在し、組織への移行は低いと考えられた。雌雄サルにメポリズマブの 3 及び 304 mg/kg を単回静脈内投与（2.6.4.3.1.1.2.）、10 及び 100 mg/kg を反復静脈内投与（2.6.4.3.1.2.1.）したときの曝露量はそれぞれ投与量増加の割合に比例して増加し、曝露量に性差はみられなかった。更に、雌雄サルに 10 mg/kg を反復皮下、又は 10 及び 100 mg/kg を反復静脈内投与したとき（2.6.4.3.1.2.1.）、血漿中メポリズマブ濃度のトラフ値はいずれも 4 回目の投与後に定常状態に達した。

サルにメポリズマブを皮下又は静脈内投与した試験（2.6.4.3.1.2.2.）で、一部の動物で抗メポリズマブ抗体（ADA）が検出されたものの、ADA の産生頻度は低く、投与経路、投与量、投与期間及び性別に依存するものではなかった。また、妊娠サルに反復静脈内投与したとき、ADA が検出された母動物（1/24 例）の曝露量は検出されなかった母動物よりも低く、ADA によりメポリズマブのクリアランスが増加し、曝露量が低下したと考えられた。更に、ADA が検出された母動物の出生児では血漿中にメポリズマブは定量されず、ADA が検出され、母動物の ADA が胎盤通過した可能性が考えられた。

2.4.3.2.　分布

雌雄サルにメポリズマブの 10 mg/kg を反復皮下投与、又は 10 及び 100 mg/kg を反復静脈内投与したとき、メポリズマブは肺胞中にわずかに移行することが示された（2.6.4.4.1.）。

妊娠サルにメポリズマブの 10 及び 100 mg/kg を反復静脈内投与したとき、メポリズマブは胎盤を通過することが示された（2.6.4.4.2.）。

2.4.3.3.　代謝

メポリズマブは抗体医薬品であり、生体内でペプチド断片や各アミノ酸へと代謝されることが知られていること[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]から、薬物代謝酵素への影響について検討した試験以外は実施していない。

メポリズマブは in vitro で CYP3A4 に影響を及ぼさないことが示され（2.6.4.5.1.）、臨床でも CYP3A4 に影響を及ぼさないと考えられた。

2.4.3.4.　排泄

妊娠サルにメポリズマブの 10 及び 100 mg/kg を反復静脈内投与したとき、メポリズマブは乳汁に移行することが示されたが、乳汁中濃度は出生児の血漿中濃度の約 0.1%であった

こと（2.6.4.6.1.）から、乳汁を介して出生児がメポリズマブに曝露される可能性はほとんどないと考えられた。

2.4.4.　毒性試験

メポリズマブが薬理活性を示すサルを用いて静脈内投与による単回投与毒性試験、皮下及び静脈内投与による最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験、並びに静脈内投与による生殖発生毒性試験、皮下投与による局所刺激性試験及びヒト組織交差反応性試験を実施した。主要な毒性試験の一覧を表 2.4.4-1 に示す。更に、相同抗体の SB-264091（ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体）を用いて、マウスの受胎能、胚・胎児発生及び免疫毒性を評価した。

試験には原薬（媒体はリン酸緩衝生理食塩水）又は製剤（原薬をリン酸緩衝液、スクロース及びポリソルベート 80 で製剤化したもの）を使用し、後者は臨床試験製剤と同等であった。本剤は新添加物を含有しない。SB-264091 は純度、活性及び安定性を評価し、塩化ナトリウム含有リン酸緩衝液を用いて投与した。

表 2.4.4-1　主要毒性試験一覧

試験項目及び期間	投与経路	動物種等	被験物質
急性毒性試験	静脈内	カニクイザル	メポリズマブ
反復投与毒性試験 2 ヵ月間 6 ヵ月間	 静脈内 皮下 静脈内	 カニクイザル カニクイザル	 メポリズマブ メポリズマブ
生殖発生毒性試験 受胎能及び胚・胎児発生 出生前・後	 静脈内 静脈内	 CD-1 マウス カニクイザル	 SB-264091[a] メポリズマブ
局所刺激性試験	皮下	カニクイザル	メポリズマブ
その他の毒性試験 免疫毒性 （寄生虫感染に対する宿主防御） 組織交差反応性	 腹腔内 In vitro	 C57bl マウス ヒト	 SB-264091[a] メポリズマブ

a = ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体

2.4.4.1.　動物種の選択

様々な動物種（マウス、ウサギ及びサル）を用いた薬理学的及び毒性学的検討において、メポリズマブはサル IL-5 の生物活性に対してのみ抑制作用を示した（2.6.2.6.1.）。更に、ヒト及びサル IL-5 は IL-5 依存性細胞に対して同程度の増殖作用を示し、骨髄単核細胞において同程度の効力で好酸球分化を誘発した（2.6.2.2.2.3.）。また、一般的にサル及びヒトの天然及び遺伝子組換え IgG の t1/2 はいずれも 2～4 週間と長いことから、メポリズマブの毒性試験ではカニクイザルを用いた。

受胎能及び胚・胎児発生の評価ではマウスに相同抗体の SB-264091（ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体）を投与した。SB-264091 はマウス IL-5 に対する中和活性が確認されており、マウスにおいてメポリズマブのサルでの有効用量と同程度の用量で血中好酸球数を減少させた（2.6.2.2.4.3.）。サルの生殖発生毒性試験は開発当時、サルの匹数が少なく、出生児

数は 1 匹／母体であり、妊娠率の低さ、流産率の高さ及び妊娠時期の同期が困難である等の制約が多く、バイオ医薬品に対して実施されていなかった。また、免疫毒性（寄生虫感染に対する宿主防御への影響）については、サルでバリデートされた試験方法が存在していなかったことから、相同抗体を用いてマウスで検討した。

2.4.4.2.　投与方法

毒性試験は主に静脈内投与で実施し、投与には 5 分以上の時間をかけた。臨床試験では約 30～60 分間かけて静脈内投与したが、ヒト及びサルともに t1/2 が長いことから、ヒトとサルの曝露量（Cmax 及び AUC）に差は認められなかった。したがって、投与速度が違うもののこれらの投与は同等のものとして扱うことができると判断した。毒性試験における投与間隔は臨床投与スケジュール（4 週間ごと）を考慮し、1 ヵ月間隔とした。臨床開発計画では本剤は静脈内投与が予定されていたが、その後、皮下投与についても検討することになったため、6 ヵ月間投与試験では皮下投与も実施した。

マウスにおける SB-264091 の t1/2（約 1 週間）はメポリズマブと比べて短いことから、マウスの生殖発生毒性試験では投与間隔を 1 週間に設定した。

2.4.4.3.　単回投与毒性

サルに 304 mg/kg までのメポリズマブを単回静脈内投与した結果、薬理作用に基づく血中好酸球数の減少が認められたが、忍容性は良好であった（2.6.6.2.1.）。304 mg/kg 投与時の曝露量（AUC）はヒトに予定臨床用量の 100 mg を反復皮下投与したときの約 117 倍であった（表 2.4.4-2）。

2.4.4.4.　反復投与毒性

2 ヵ月間投与試験では、サルに 50 mg までのメポリズマブを 1 ヵ月間隔で静脈内投与した。2 回目のメポリズマブ投与後、遺伝子組換えヒト IL-2 の 22 μg/kg を全投薬群及び IL-2 対照群（ヒト IL-2 のみを投与）に隔日で 6 回皮下投与し（2.6.6.3.1.）、好酸球増加に対するメポリズマブの抑制作用を評価した。IL-2 刺激による血中好酸球数の増加は、IL-2 刺激によってリンパ球から放出された IL-5 が、骨髄の好酸球前駆細胞を刺激して好酸球産生を促進することによると考えられている[MacDonald, 1990]。2 回目のメポリズマブ投与後 13 週間観察した。いずれの群（0.05、0.5、5 及び 50 mg/kg）においても忍容性は良好であり、一般状態観察、体重測定、心電図検査、眼科学的検査、リンパ球サブセット解析、血液生化学的検査及び尿検査において、メポリズマブ投与による影響は認められなかった。血液学的検査では、好酸球数の減少が認められた。5 mg/kg 以上の群では、初回投与後に投与前値から 89～94%の減少（試験 27 日）がみられ、メポリズマブの血漿中濃度との相関性が認められた。2 回目投与後約 7 週間（試験 77 日）においても依然として 82～88%の好酸球数減少が認められ、メポリズマブは 2 回目投与後最長 50 日まで血漿中に検出された。ヒト IL-2 投与後、対照群では試験 41 日に著しい好酸球数増加がみられたが、メポリズマブの 0.5 mg/kg 以上の群では対照群と比べて好酸球数の増加が 85%以上抑制された。メポリズマブの 2 回目投与後 70 日（試験 99 日）では全投薬群の好酸球数は回復又は回復傾向を示した。

6 ヵ月間投与試験では、サルにメポリズマブを 1 ヵ月間隔で 7 回、皮下投与（0 及び 10 mg/kg）又は静脈内投与（0、10 及び 100 mg/kg）し、最終投与 1 週間後に剖検した（2.6.6.3.2.）。対照群には媒体を皮下及び静脈内の両方に投与した。一般状態、体重測定、心電図検査、眼科学的検査、リンパ球サブセット解析及び血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査においてメポリズマブ投与に関連した影響はみられなかった。皮下投与部位にもメポリズマブに関連した病理組織学的変化は認められなかった。メポリズマブの薬理作用に基づく血中好酸球数の減少がみられ、試験終了時の骨髄では投薬群で好酸球系細胞数の減少傾向がみられたものの、程度は小さく、好酸球前駆細胞の枯渇は認められなかった。

いずれの反復投与試験においてもメポリズマブ投与によって血中好酸球数は投与前値から 80%以上減少し、その程度は 5～100 mg/kg の範囲で同程度であった。2 ヵ月間投与試験において血中好酸球数の減少に回復性が認められたことから、好酸球への影響はメポリズマブが血漿中から消失した後に回復すると考えられた。6 ヵ月間投与試験において骨髄好酸球系細胞数の減少傾向がみられたものの、骨髄に対する悪影響は認められなかった。骨髄における好酸球産生には IL-5 のみならず顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）及び IL-3 も関与する[Clutterbuck, 1989]ため、メポリズマブによって IL-5 の生理活性が抑制されても、GM-CSF 及び IL-3 の作用によって好酸球産生は維持されると考えられる。実際に IL-5 欠損マウスでは、野生型マウスよりも少ないものの、血中好酸球は維持されている[Kopf, 1996]。

メポリズマブ投与に関連する悪影響はみられなかったため、6 ヵ月間投与試験の皮下及び静脈内投与における無毒性量はそれぞれ 10 及び 100 mg/kg と推定された。10 mg/kg の皮下及び静脈内投与時の曝露量が同程度であり、観察された所見も同様・同程度であったことから、100 mg/kg の静脈内投与時の所見を 100 mg/kg の皮下投与にも当てはめられると考えられた。

毒性試験では最長 6 ヵ月間にわたりメポリズマブが投与され、この投与期間は「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]において例示されているものと同様であることから、4 週間ごとの患者への長期投与を支持するものである。IL-5 の薬理作用、モノクローナル抗体による阻害又は IL-5 欠損マウスに関する情報から、より長期の反復投与毒性試験を実施しても、有益な追加情報は得られないと考えられた。

TK 試験

単回及び反復投与毒性試験並びに出生前及び出生後の発生に関する試験の曝露量を表 2.4.4-2 に示す。投薬群における曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量増加の割合に比例して増加し、明らかな性差はみられなかった。10 mg/kg を皮下及び静脈内投与したときの AUC は同程度であった。t1/2 は約 13 日であり、血漿中メポリズマブ濃度は 4 回目投与時に定常状態に達した。6 ヵ月間投与試験の無毒性量（100 mg/kg）における最終投与後の Cmax 及び AUC はそれぞれ 2.4 mg/mL 及び 809 mg.h/mL であり、ヒトに予定臨床用量の 100 mg を反復

皮下投与したときの AUC の約 59 倍（安全性担保の観点からより保守的な評価をするため、曝露量比の算出には初回投与後の AUC を用いた）であった。

表 2.4.4-2　　メポリズマブの投与によるヒトとサルの曝露量比

試験の種類	投与量 (mg/kg) /投与経路	性	Cmax (mg/mL)		AUC(0-28d) (mg･h/mL)		動物/ヒト曝露量比 [b]
			初回投与時	最終投与時 [a]	初回投与時	最終投与時 [a]	
サル 単回投与	3 IV	M	0.094	NA	12.6	NA	1.29
		F	0.085	NA	11.3	NA	1.16
	304 IV	M	6.39	NA	1101	NA	113
		F	7.01	NA	1177	NA	121
サル 2 ヵ月間投与	0.05 IV	M	0.001	0.001	0.202	0.230[c]	0.021
		F	0.001	0.001	0.223	0.285	0.023
	0.5 IV	M	0.013	0.015	2.30	3.39	0.236
		F	0.013	0.014	2.27	3.08	0.233
	5 IV	M	0.151	0.155	21.4	32.2	2.20
		F	0.123	0.137	22.8	36.8	2.34
	50 IV	M	1.31	1.52	241	408	24.7
		F	1.13	1.23	226	358	23.2
サル 6 ヵ月間投与	10 SC	M	0.112	0.139	44.9	63.1	4.61
		F	0.105	0.145	43.5	58.0	4.47
	10 IV	M	0.179	0.264	50.2	75.8	5.15
		F	0.157	0.221	43.7	59.3	4.49
	100 IV	M	2.01	2.67	606	883	62.2
		F	1.73	2.19	539	735	55.3
サル 出生前・後	10 IV	F	0.144[d]	0.165[d]	38.9[e]	NA	4.00
	100 IV	F	1.06[d]	1.16[d]	254[e]	NA	26.1
ヒト [f]	100 SC	MF	0.020		9.74		NA

IV = 静脈内投与、SC = 皮下投与、NA = 該当せず
a = 2 ヵ月間投与試験では 2 回目、6 ヵ月間投与試験及び出生前・後試験では 5 回目投与時の値。
b = ヒトの定常状態における AUC(0-28d)とサル初回投与時の AUC(0-28d)を基に算出。
c = 1 例のみのデータ。
d = C24h。
e = AUC(0-30d)。
f = 日本人重症喘息患者に本剤 100 mg を反復皮下投与したとき（MEA115588 試験）の定常状態における予測値（平均値）（n=16）。

2.4.4.5.　　遺伝毒性及びがん原性

メポリズマブは IL-5 に対して特異的に結合し、細胞膜及び細胞上のその他の標的分子には結合しない。また、メポリズマブは抗体医薬品であり、一般的に DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用しないと考えられることから[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]、遺伝毒性試験は実施しなかった。

メポリズマブはげっ歯類で薬理活性を示さないと考えられることから、標準的ながん原性試験の実施は不適当であり、相同蛋白質を用いたがん原性試験の意義も限定的とされている[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]。相同抗体の SB-264091 は短期投与試験で免疫原性を示したため、標準的なげっ歯類を用いた 2 年間のがん原性試験を実施することは現実的ではない。更に、メポリズマブはサルの反復投与毒性試験において免疫抑制や細胞増殖を誘導せず、

発がん性を示唆する所見は認められなかったことから、がん原性試験は実施しなかった[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]。

IL-5 及び好酸球の腫瘍免疫監視機構における役割は明らかにされていない。げっ歯類の腫瘍モデルでは、IL-5 阻害による腫瘍増殖の促進と抑制の両方が報告されている[Simson, 2007; Wong, 1999]。同様に、腫瘍関連組織における好酸球についても、腫瘍の増殖と抑制の両方への関与が報告されている[Cormier, 2006; Lowe, 1981; Samoszuk, 1997]。IL-5 又は好酸球欠損マウスにおける腫瘍免疫監視機構への影響に関する知見は得られておらず、腫瘍免疫監視機構における IL-5 及び好酸球の関与の有無については不明である。

臨床試験（好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象としたプラセボ対照試験）において、プラセボ群及びメポリズマブ群で悪性腫瘍の発現頻度は同程度であり（2.5.5.4.4.4.）、IL-5 阻害と腫瘍増殖リスクを増加させるような免疫抑制又は宿主抵抗性の低下との間に関連性はないと考えられる。以上より、証拠の重み付け（weight of evidence）に基づき、メポリズマブのヒトにおける発がん性のリスクは低いと考えられる。

2.4.4.6.　生殖発生毒性

メポリズマブはげっ歯類及びウサギで薬理活性を示さないと考えられるため、これら動物種を用いた標準的な生殖発生毒性試験は実施しなかった。メポリズマブはサルで薬理活性を示すため、サルの出生前及び出生後の発生に関する試験（2.6.6.6.2.）を実施した。また、IL-5 阻害に基づく雌雄生殖能及び胚・胎児発生への影響を評価するために、相同抗体である SB-264091 を用いてマウスの受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.1.）を実施した。

サルの出生前及び出生後の発生に関する試験では、100 mg/kg までのメポリズマブを妊娠 20～140 日に月 1 回（計 5 回）静脈内投与した結果、妊娠、分娩及び出生児の生存性及び発達に対する影響は認められなかった。また、出生児の一般状態、血清中免疫グロブリン測定及びリンパ球サブセット解析に悪影響はみられず、三種混合ワクチン（Tripedia®）に対する抗体反応にも影響は認められなかった。ヒト IgG1 であるメポリズマブが母動物に投与された後、経胎盤的に胎児に移行し、生後最長 6 ヵ月間にわたり出生児の血中にメポリズマブが検出された。サルとヒトの胎盤は構造的に類似していることから、妊娠後期（ヒト胎児が母親から受動免疫を獲得する期間[Garty, 1994]）にメポリズマブが胎盤通過し、胎児に移行すると考えられる。高用量群の乳汁中でメポリズマブがわずかに検出されたことから、ヒトにおいても乳汁移行が予想される。1 例の母動物及びその出生児で ADA が検出されたが、ADA による悪影響は認められなかった。

マウスの受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、50 mg/kg までの SB-264091 を雄には交配期間中に週 1 回（計 5～6 回）、雌には交配開始 2 週間前から妊娠 14 日まで週 1 回（計 6～7 回）静脈内投与した結果、交尾能、受胎能及び胚・胎児発生に悪影響は認められなかった。

好酸球の産生又は遊走に関連する遺伝子改変マウス（IL-5 欠損及びトランスジェニックマウス、並びにエオタキシン欠損マウス）では、性機能、胎児数、胎児体重及び出生時の生存率への IL-5 及びエオタキシンによる影響はみられていない[Colbert, 2005; Gouon-Evans, 2002; Sferruzzi-Perri, 2003]。また、これらの遺伝子改変マウスでは、乳腺組織中好酸球数の減少又

は増加がみられ、性成熟期に一時的な乳腺の発達不良が認められているが[Colbert, 2005; Gouon-Evans, 2002; Sferruzzi-Perri, 2003]、本所見には一貫性がみられず、ヒトへの外挿性については疑問視されている。妊娠及び授乳期間中の乳腺成熟については、1 報[Colbert, 2005]を除いて、影響はみられていない。毒性試験において、妊娠期間中のサルにメポリズマブを投与しても授乳及び分娩後の乳汁分泌に悪影響はみられず、出生児の体重及び生存性に影響は認められなかった。更に、6 ヵ月間投与試験において生殖器にメポリズマブ投与に関連する所見は認められなかった。

2 ヵ月間投与試験では 2～4 歳のサル（平均 3 歳）を用い、高用量群でメポリズマブの薬理作用は最終投与後 2 ヵ月間にわたって認められた。同じ動物を休薬後（2 ヵ月間投与試験の最終投与後 9 ヵ月間）、6 ヵ月間投与試験に用いた。反復投与毒性試験で用いたサルの投与開始時年齢は約 3 歳であり、ヒトでは 12 歳に相当する[Weinbauer, 2012]ことから、これら動物の評価は青年期における IL-5 阻害の評価に相当する。6 ヵ月間投与試験終了時のサルの年齢は約 5 歳であり、高用量群ではこの 3～5 歳の大部分の期間でメポリズマブの曝露及び薬理作用が認められた。剖検時に、骨及び生殖器等の後期発達器官にメポリズマブ投与による悪影響は認められなかった。更に、マウスにおいて長期の IL-5 又は好酸球欠損による発達への悪影響は報告されていない。

以上のことから、メポリズマブを青年期の患者（12～18 歳）に投与する際の懸念は見当たらなかった。

2.4.4.7.　局所刺激性

6 ヵ月間投与試験においてメポリズマブを月 1 回の頻度で計 7 回、皮下又は静脈内投与した（2.6.6.3.2.）。また、臨床使用製剤を溶解して 100 mg/mL とした調製液（臨床製剤と同じ濃度のメポリズマブを含む高張液）をサルに皮下投与し、局所刺激性を評価した（2.6.6.7.1.）。

いずれの試験においても、投与部位にメポリズマブ投与に関連した肉眼及び病理組織学的所見は認められなかった。

臨床試験（好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象としたプラセボ対照試験）では注射部位反応として疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感等が認められたが、いずれも非重篤で、軽度～中等度であり、数日以内に消失した（2.5.5.4.4.2.）。

2.4.4.8.　その他の毒性試験

2.4.4.8.1.　免疫原性

サルを用いた一連の皮下及び静脈内投与試験において、静脈内投与した 2 例で ADA が検出され、これらの動物ではメポリズマブの曝露量が低下した（2.6.6.8.1.3.）。そのうち 1 例は出生前及び出生後の発生に関する試験（2.6.6.6.2.）における 10 mg/kg の母動物 1 例で、その出生児からも胎盤通過によると考えられる ADA が検出された。残りの 1 例は、製造工程変更による同等性確認試験においてメポリズマブの 10 mg/kg を単回静脈内投与した際の 1 例であった（2.6.6.8.1.3.）。ADA が検出されたいずれの例においても、過敏性反応、免疫複合体形成による病理組織学的変化等の悪影響は認められなかった。

ADA が検出されなかった動物では、メポリズマブの 5 mg/kg 以上の投与後、血中好酸球数が外れ値となる個体は認められなかった。TK に影響がみられていないことから、これらのサルで ADA が産生されていたとしても、抗体価が非常に低い又は中和作用をもたないと考えられる。

ADA が検出された 2 例とも 10 mg/kg の静脈内投与群であり、皮下投与群で ADA は検出されなかった。静脈内投与群の方が動物数が圧倒的に多かったこと、ADA が検出された例数が少なかったことから、得られた非臨床試験成績から皮下及び静脈内投与による免疫原性の差を判断することはできない。

臨床試験においても ADA を測定した結果、免疫原性の発現頻度は低いと考えられた（2.7.2.4.1.）。

以上、サル及びヒトでメポリズマブの免疫原性は低く、臨床における長期反復投与においても免疫原性をほとんど示さないと考えられる。

2.4.4.8.2.　免疫毒性

メポリズマブの免疫毒性を毒性試験、臨床試験及び薬理作用に基づいて評価した[2014N217317_00]。IL-5 は好酸球の分化、機能及び生存における主要な調節因子であり、IL-5 の直接的な阻害は血中及び標的組織中の好酸球の数及び活性を減弱させることが予想される。メポリズマブ投与によって毒性試験及び臨床試験では好酸球数の減少がみられたが、サル（2.6.6.3.1.及び 2.6.6.3.2.）及びヒトのリンパ球サブセット解析においてメポリズマブに関連した影響はみられず、メポリズマブを投与した喘息患者の ex vivo T 細胞刺激試験においても顕著な変化は認められなかった[2014N217317_00]。サルの出生前及び出生後の発生に関する試験（2.6.6.6.2.）ではメポリズマブを投与した母動物の出生児において、三種混合ワクチン（Tripedia®）に対する免疫応答は正常であった。更に、現在までいずれの非臨床試験においてもメポリズマブに関連した感染症の増加はみられず、臨床試験（好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象としたプラセボ対照試験）ではプラセボ群及びメポリズマブ（全用量を併合）群で感染症の頻度は同程度であった（2.5.5.4.4.3.）。

蠕虫類（*Strongyloides spp.*等）に感染した患者に本剤を投与した際に、理論的には防御免疫が障害される懸念がある。IL-5 枯渇、好酸球枯渇又は遺伝子欠損マウスを用いた検討結果から、好酸球が一部の蠕虫に対する自然免疫に関与していることが示されている[Ramalingam, 2003; Vallance, 2000; Yoshida, 1996]。しかしながら、マウスでは IL-5 阻害作用により寄生蠕虫のクリアランスを遅らせる可能性はあるが、クリアランス自体を妨げたり、寄生虫感染を起こしやすくすることはないことが示唆されている[Kopf, 1996; Nishinakamura, 1996; Ramalingam, 2003; Vallance, 2000; Yoshida, 1996]。また、メポリズマブの相同抗体である SB-264091 は、*M. corti* を用いたマウス宿主防御モデルにおいて感染寄生虫数に影響を及ぼさなかった（2.6.6.8.2.1.）。

IL-5 シグナル伝達経路の欠損マウス（IL-5 又は IL-5 受容体 α 鎖欠損マウス）を用いた検討結果から、IL-5 が被包性細菌に対する抗体反応に関わる B-1 細胞の成熟に影響することが示唆されている[Kopf, 1996; Yoshida, 1996]が、一方、IL-5 欠損マウスにおける B-1 細胞の減少は生後 6 週間で回復する一過性のものであることが示されている[Kopf, 1996]。本剤を患

者に投与した際の影響は不明であるが、ヒトで B-1 細胞に相当すると考えられる $CD5^{+}B$ 細胞は被包性細菌に対する抗体反応に必須ではないと考えられている[Dorshkind, 2007; Youinou, 2007]。更に、IL-5 及び IL-5 受容体 β 鎖欠損マウスを用いた免疫機能検査の結果から、IL-5 の欠損は免疫応答に悪影響を及ぼさないことが示されている[Kopf, 1996; Nishinakamura, 1996]。

以上のことから、メポリズマブが免疫毒性を示す可能性は低く、メポリズマブ投与により寄生蠕虫のクリアランスが妨げられる可能性はあるが、寄生虫に対して易感染性になる可能性や再感染に対する抵抗性の獲得（無菌免疫の確立）を妨げる可能性はないと考えられた。

2.4.4.8.3.　　同等性

メポリズマブのスケールアップに伴う各製造工程（[redacted] L、[redacted] L 及び [redacted] L）での同等性を検討した。[redacted] L スケールには [redacted] 工程又は [redacted] 工程があり、市販製剤は [redacted] 工程での製造を予定している。

毒性試験の結果、メポリズマブの安全性プロファイルは良好であり（所見は薬理作用に基づく血中好酸球数減少のみ）、サルに対する免疫原性も弱かったことから、同等性確認のための新たな毒性試験は実施しなかった。生化学的特性及び生物活性を評価した結果、製造工程の変更による意義のある変化は認められなかった（2.3.S.2.6.）。In vivo での同等性を確認するため、サルを用いた薬物動態試験を 2 試験実施した（2.6.6.8.3.）。最初の試験では [redacted] L 及び [redacted] L スケールの同等性、2 番目の試験では [redacted] L（[redacted] 工程）及び [redacted] L スケールの臨床試験製剤の薬物動態を比較した。両試験でそれぞれの原薬の薬物動態学的特性が同等であることが確認され、いずれの製造工程のメポリズマブも in vivo で同等であることが示された。

更に、[redacted] L 及び [redacted] L スケールの比較試験では、製造工程の変更により生じた生化学的変動（糖鎖含む）の in vivo における影響を評価した。メポリズマブの非グリコシル化重鎖（NGHC）レベルは一貫して約 [redacted]%であったが、初期の市販スケールの複数のバッチでは NGHC レベルが最高 [redacted]%であったため、NGHC レベルの異なる [redacted] ロットを比較した。これらのロットでは NGHC レベルが異なったが、薬物動態及び薬力学（血中好酸球数への影響）に差は認められなかった。

以上のことから、製造工程の変更によって、生化学的特性及び生物活性に意義のある変化は認められなかった。

2.4.4.8.4.　　不純物

製剤中に新規の不純物は認められなかった（2.3.P.5.5.）。

メポリズマブの主な目的物質由来不純物はメポリズマブの凝集体であり、凝集体の多くは [redacted] であることが確認された（2.3.S.3.2.）。苛酷条件下の安定性試験では凝集レベルの増加はわずかであり、製剤中の凝集体に関する [redacted] は [redacted]%、有効期間を考慮した規格は [redacted]%にそれぞれ設定されている（2.3.P.5.6.）。毒性試験に用いた製剤にも十分量の凝集体が含まれていたと考えられる（2.6.7.4.）。

メポリズマブには、残渣 DNA、宿主細胞由来蛋白質（HCP）、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]が製造工程由来不純物として認められているが、その量はわずかであり、精製工程においてこれらの不純物は除去されていると考えられる（2.3.S.3.2.）。

メポリズマブの原薬は無菌ではないと考えられるが、バイオバーデンの許容値は≦[redacted] CFU/[redacted] mL、エンドトキシンの許容値は≦[redacted] EU/mg にそれぞれ設定されている（2.3.S.4.1.）。

以上のことから、市販予定製剤において不純物に関連する毒性学的懸念はない。

2.4.4.8.5.　ヒト組織交差反応性試験

メポリズマブの正常ヒト組織（1～3 例／各組織）に対する交差反応性を免疫組織化学的に評価した（2.6.6.8.5.）。その結果、メポリズマブはリンパ系組織の骨髄、脾臓、リンパ節及び扁桃で高い分布を示した。扁桃で上皮内樹状細胞、赤脾髄で細網内皮細胞が染色されたこと除いて、いずれの場合も染色性は主に白血球系細胞でみられた。1 検体の前立腺では炎症性細胞に弱い染色性がみられた。このように、メポリズマブは高い特異性でリンパ系組織へ分布することから、メポリズマブが非特異的に他の組織・細胞に結合する可能性はほとんどないことが示唆された。

2.4.5.　総括及び結論

メポリズマブはヒト IL-5 に対する特異的なヒト化モノクローナル抗体であり、ヒト IL-5 の受容体結合を強力に阻害することによって IL-5 の生物活性を中和し、肺胞中及び血中好酸球数の増加に対して長期間持続性の抑制作用を発現することが示唆された。したがって、メポリズマブの投与により好酸球性の気道炎症を長期間持続性に抑制すると考えられ、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して重篤な有害事象を発現する可能性はほとんどないことから、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症喘息患者に対して 4 週間ごとに 1 回の皮下投与により、急性増悪及び喘息症状を軽減することが期待される。

サルに単回皮下投与したときの F より、吸収は完全であると考えられた。また、単回皮下及び静脈内投与後の t1/2 は同程度であり、いずれも長かった。サルに単回静脈内投与したときの CLp は肝血流量よりも低く、Vss は総体液量よりも低かったことから、メポリズマブはほとんどが血中に存在し、組織への移行は低いと考えられた。サルにメポリズマブの 3 及び 304 mg/kg を単回静脈内投与、10 及び 100 mg/kg を反復静脈内投与したときの曝露量はそれぞれ投与量増加の割合に比例して増加し、曝露量に性差はみられなかった。

サルにメポリズマブを皮下及び静脈内投与したとき、一部の動物でメポリズマブの ADA が検出されたものの、ADA の産生頻度は低く、投与経路、投与量、投与期間及び性別に依存するものではなかった。

メポリズマブは肺胞中にわずかに移行すること、胎盤を通過すること、乳汁へわずかに移行すること、及び in vitro で CYP3A4 に影響を及ぼさないことが示された。

メポリズマブ又はその相同抗体である SB-264091 の単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、局所刺激性、免疫原性及び免疫毒性について検討した。メポリズマブは in vitro で

ヒトリンパ系組織に高い特異性で分布し、サルでは 0.5 mg/kg 以上で薬理作用（血中好酸球数減少作用）を示した。100 mg/kg までの最長 6 ヵ月間の皮下及び静脈内投与によって、薬理作用に基づく血中好酸球数の減少がみられたが、休薬により回復性が認められた。また、全身性の悪影響（免疫系への影響を含む）及び病理組織学的変化は認められなかった。皮下投与部位にメポリズマブ投与による明らかな刺激性は認められなかった。メポリズマブはサルに対して弱い免疫原性を示した。また、サルにおいてメポリズマブの胎盤通過性及び乳汁移行性が確認されたが、生殖能及び胚・胎児発生に対する悪影響は認められなかった。

ヒトでは本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するべきと考える。

以上より、本剤の臨床使用において、予期しない重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられる。

2.4.6.　参考文献

Clutterbuck EJ, Hirst EMA, Sanderson CJ. Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: Comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and GMCSF. *Blood.* 1989;73:1504-12.

Colbert DC, McGarry MP, O'neill K, et al. Decreased size and survival of weanling mice in litters of IL-5-/- mice are a consequence of the IL-5 deficiency in nursing dams. *Contemp Top Lab Anim Sci.* 2005;4:53-5.

Cormier SA, Taranova AG, Bedient C, et al. Pivotal Advance: eosinophil infiltration of solid tumors is an early and persistent inflammatory host response. *J Leukoc Biol.* 2006;79:1131-9.

Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1993;21:457-78.

Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E. Fetal B-cell lymphopoiesis and the emergence of B-1-cell potential. *Nat Rev Imm.* 2007;7:213-9.

Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, et al. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1994;1:667-9.

GlaxoSmithKline Document Number 2014N217317_00 Study ID 50443. Assessment of Immunotoxicity Potential of Mepolizumab (SB-240563; anti IL-5). Report Date 23-Sep-2014.

Gouon-Evans V, Lin E, Pollard JW. Requirement of macrophages and eosinophils and their cytokines/chemokines for mammary gland development. *Breast Cancer Res.* 2002;4:155-64.

Graber P, Proudfoot AEI, Talabot F, et al. Identification of key charged residues of human interleukin-5 in receptor binding and cellular activation. *J Biol Chem.* 1995;270:15762-9.

Hart TK, Cook RM, Zia-Amirhosseini P, et al. Preclinical efficacy and safety of mepolizumab (SB-240563), a humanized monoclonal antibody to IL-5, in cynomolgus monkeys. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:250-7.

Kopf M, Brombacher F, Hodgkin PD, et al. IL-5-deficient mice have a developmental defect in CD5+ B-1 cells and lack eosinophilia but have normal antibody and cytotoxic T cell responses. *Immunity.* 1996;4:15-24.

Lowe D, Jorizzo J, Hutt MS. Tumour-associated eosinophilia: a review. *J Clin Pathol.* 1981;34:1343-8.

MacDonald D, Gordon AA, Kajitani H, et al. Interleukin-2 treatment-associated eosinophilia is mediated by interleukin-5 production. *Brit J Haematol.* 1990;76:168-73.

Nishinakamura R, Miyajima A, Mee PJ, et al. Hematopoiesis in mice lacking the entire granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3/interleukin-5 functions. *Blood.* 1996;88:2458-64.

Ramalingam T, Ganley-Leal L, Porte P, et al. Impaired clearance of primary but not secondary Brugia infections in IL-5 deficient mice. *Exp Parasitol.* 2003;105:131-9.

Samoszuk M. Eosinophils and human cancer. *Histol Histopathol.* 1997;12:807-12.

Sferruzzi-Perri A, Robertson SA, Dent LA. Interleukin-5 transgene expression and eosinophilia are associated with retarded mammary gland development in mice. *Biol Reprod.* 2003;69:224-33.

Simson L, Ellyard JI, Dent LA, et al. Regulation of carcinogenesis by IL-5 and CCL11: a potential role for eosinophils in tumor immune surveillance. *J Immunol.* 2007;178:4222-9.

Vallance BA, Matthaei KI, Sanovic S, et al. Interleukin-5 deficient mice exhibit impaired host defence against challenge Trichinella spiralis infections. *Parasite Immunol.* 2000;22:487-92.

Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2008;58:72-6.

Weinbauer GF, Chellman GJ, Rasmussen AD, et al. *Use of primate pediatric model in pediatric nonclinical drug testing: principles, requirements, and practices.* Hoberman AM and Lewis EM ed. Hoboken:John Wiley & Sons; 2012.

Wong DT, Bowen SM, Elovic A, et al. Eosinophil ablation and tumor development. *Oral Oncol.* 1999;35:496-501.

Yoshida T, Ikuta K, Sugaya H, et al. Defective B-1 cell development and impaired immunity against Angiostrongylus cantonensis in IL-5R alpha deficient mice. *Immunity.* 1996;4:483-94.

Youinou P, Renaudineau Y. The paradox of CD5-expressing B cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2007;7:149-54.

薬食審査発 0323 第 1 号通知.「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」について. *平成 24 年 03 月 23 日付*. 2012:.