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）

2.6.　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4.　薬物動態試験の概要文
2.6.5.　薬物動態試験概要表

グラクソ・スミスクライン株式会社

May 12 2015 16:31:38

非臨床概要 薬物動態試験の目次

項目 - 頁

2.6.4. 薬物動態試験の概要文 ..... 2.6.4 - p.1
2.6.4.1. まとめ ..... 2.6.4 - p.1
2.6.4.2. 分析法 ..... 2.6.4 - p.2
2.6.4.3. 吸収 ..... 2.6.4 - p.2
2.6.4.4. 分布 ..... 2.6.4 - p.4
2.6.4.5. 代謝 ..... 2.6.4 - p.5
2.6.4.6. 排泄 ..... 2.6.4 - p.5
2.6.4.7. 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 2.6.4 - p.6
2.6.4.8. その他の薬物動態試験 ..... 2.6.4 - p.6
2.6.4.9. 考察及び結論 ..... 2.6.4 - p.6
2.6.4.10. 図表 ..... 2.6.4 - p.7
2.6.4.11. 参考文献 ..... 2.6.4 - p.7
2.6.5. 薬物動態試験概要表 ..... 2.6.5 - p.1
2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表 ..... 2.6.5 - p.1
2.6.5.2. 分析法及びバリデーション試験 ..... 2.6.5 - p.2
2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収 ..... 2.6.5 - p.3
2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収 ..... 2.6.5 - p.4
2.6.5.5. 薬物動態試験：分布 ..... 2.6.5 - p.6
2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合 ..... 2.6.5 - p.6
2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 ..... 2.6.5 - p.7
2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験 ..... 2.6.5 - p.8
2.6.5.9. 薬物動態試験：In Vivo における代謝 ..... 2.6.5 - p.8
2.6.5.10. 薬物動態試験：In Vitro における代謝 ..... 2.6.5 - p.8
2.6.5.11. 推定代謝経路 ..... 2.6.5 - p.9
2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 ..... 2.6.5 - p.9
2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄 ..... 2.6.5 - p.10
2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄 ..... 2.6.5 - p.10
2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 ..... 2.6.5 - p.10
2.6.5.16. 薬物動態試験：その他 ..... 2.6.5 - p.10

2.6.4 及び 2.6.5 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
BALF	肺胞洗浄液
Cmax	最高血漿中濃度
CLp	血漿クリアランス
CYP	チトクローム P450
F	経口バイオアベイラビリティ
IC50	50%阻害濃度
IL	インターロイキン
mRNA	メンセンジャーRNA
PK	薬物動態
RNA	リボ核酸
t1/2	消失半減期
TK	トキシコキネティクス
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

2.6.4.　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1.　まとめ

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。メポリズマブはカニクイザル及びヒトでのみ薬理活性を示したことから、トキシコキネティクス（TK）はカニクイザルの毒性試験で評価した。また、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（PK)、肺胞への分布、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]。

吸収

雌サルにメポリズマブの 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 84 時間後に Cmax（11.4 µg/mL）に達し、AUC(0-inf)は 7.73 mg.hr/mL、t1/2 は 14.5 日、F は 118%であった。また、1 mg/kg を単回静脈内投与したときの Cmax は 27.7 µg/mL、AUC(0-inf)は 6.39 mg.hr/kg、t1/2 は 13.1 日、CLp は 0.157 mL/hr/kg、Vss は 65.6 mL/kg であった。更に、雌雄サルにメポリズマブの 3 及び 304 mg/kg を単回静脈内投与したとき、いずれの投与量でも雌雄の曝露量（Cmax 及び AUC）は同程度であり、3 と 304 mg/kg での AUC は投与量増加の割合に比例して増加した。

雌雄サルにメポリズマブの 10 mg/kg を 1 ヵ月間隔で 6 ヵ月間皮下投与又は 10 及び 100 mg/kg を 1 ヵ月間隔で 6 ヵ月間静脈内投与したとき、いずれの投与経路及び投与量でも血漿中メポリズマブ濃度のトラフ値は 4 回目の投与後に定常状態に達した。雌雄の曝露量は同程度であった。また、静脈内投与したとき、10 と 100 mg/kg での曝露量はおおむね投与量増加の割合に比例して増加した。

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、妊娠サルにメポリズマブの 10 及び 100 mg/kg を妊娠 20、50、80、110 及び 140 日に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かった。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 が検出された。

分布

雌雄サルにメポリズマブの 10 mg/kg を 1 ヵ月間隔で 6 ヵ月間皮下投与又は 10 及び 100 mg/kg を 1 ヵ月間隔で 6 ヵ月間静脈内投与したとき、肺胞洗浄液（BALF）中にメポリズマブが定量された。メポリズマブの BALF 中濃度は血漿中トラフ値の 1/500 以下であった。

妊娠サルにメポリズマブの 10 及び 100 mg/kg を妊娠 20、50、80、110 及び 140 日に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、出生児での血漿中メポリズマブ濃度は母動物よりも約 2〜3 倍高かった。

代謝

メポリズマブは in vitro ヒト培養肝細胞で CYP3A4 mRNA 量に影響を及ぼさないことが示された。

排泄

妊娠サルにメポリズマブの 10 及び 100 mg/kg を妊娠 20、50、80、110 及び 140 日に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、メポリズマブの乳汁中濃度は母動物の血漿中濃度の 0.5%未満であった。

2.6.4.2.　分析法

2.6.4.2.1.　血漿中濃度

サルの血漿中メポリズマブ濃度は電気化学発光免疫測定法（定量範囲：0.01～5 µg/mL 又は 0.05～5 µg/mL）又は時間分解蛍光免疫測定法（定量範囲：0.05～4.5 µg/mL）を用いて測定した（SB-240563/RSD-1005M6/1、SB-240563/RSD-100KFN/1、SB-240563/RSD-1017X9/1）。

2.6.4.2.2.　BALF 中濃度

サルの BALF 中メポリズマブ濃度は電気化学発光免疫測定法（定量範囲：0.05～5 µg/mL を用いて測定した（SB-240563/RSD-100M84/1）。

2.6.4.2.3.　ADA 濃度

サルの血清中 ADA 濃度は電気化学発光免疫測定法（定量範囲：0.1～73 又は 0.1～49 µg/mL）を用いて測定した（CD2006/01098/00）。

2.6.4.3.　吸収

2.6.4.3.1.　サル

2.6.4.3.1.1.　単回投与

2.6.4.3.1.1.1.　皮下投与

雌カニクイザルにメポリズマブの 1 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態を検討した（SB-240563/RSD-100LKP/2）。

試験成績を 2.6.5.3.1.に示した。投与 84 時間後に Cmax（11.4 µg/mL）に達し、AUC(0-inf) は 7.73 mg.hr/mL、t1/2 は 14.5 日であり、F は 118%であった。

2.6.4.3.1.1.2.　静脈内投与

雌カニクイザルにメポリズマブの 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態について検討した（SB-240563/RSD-100LKP/2）。また、雌雄カニクイザルにメポリズマブの 3 及び 304 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態について検討した（SB-240563/RSD-100F0G/1）。

試験成績を 2.6.5.3.1.に示した。雌に 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0.3 時間後に Cmax（27.7 µg/mL）に達し、AUC(0-inf)は 6.39 mg.hr/kg、t1/2 は 13.1 日、CLp は 0.157 mL/hr/kg、Vss は 65.6 mL/kg であった。3 及び 304 mg/kg を単回静脈内投与したとき、雌雄の曝露量（Cmax 及び AUC）は各投与量群で同程度であり、3 と 304mg/kg での AUC は投与量増加の割合に比例して増加した。

以上のことから、サルに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。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。単回静脈内投与したときの CLp は肝血流量（2620 mL/hr/kg [Davies, 1993]）よりも低く、Vss は総体液量（693 mL/kg）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。更に、単回静脈内投与したときの曝露量に性差はみられず、3 と 304 mg/kg での曝露量は投与量増加の割合に比例して増加した。

2.6.4.3.1.2.　反復投与

2.6.4.3.1.2.1.　6 ヵ月間投与

雌雄カニクイザルにメポリズマブの 10 mg/kg を 1 ヵ月間隔で 6 ヵ月間皮下又は 10 及び 100 mg/kg を 1 ヵ月間隔で 6 ヵ月間静脈内投与（いずれも計 7 回）したときの血漿中メポリズマブ濃度について検討した（SB-240563/RSD-100X0L/2）。

試験成績を 2.6.5.4.1.に示した。いずれの投与経路及び投与量でも血漿中濃度のトラフ値は 4 回目の投与後に定常状態に達した。雌雄の曝露量も同程度であったことから、性差はないと考えられた。また、静脈内投与したとき、10 と 100 mg/kg での曝露量はおおむね投与量増加の割合に比例して増加した。

2.6.4.3.1.2.2.　ADA 産生

一般に、モノクローナル抗体をはじめとするバイオ医薬品を投与すると ADA が産生される場合があり、ADA によりバイオ医薬品のクリアランスが増加し、曝露量が低下することで期待する薬効が得られないことがある。

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試験で、血清中 ADA 濃度及び血漿中メポリズマブ濃度並びにその関連について検討した。

試験成績を 2.6.5.4.2.及び表 2.6.4-1 に示した。皮下又は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。また、妊娠サルにメポリズマブの 10 及び 100 mg/kg を妊娠 20、50、80、110 及び 140 日に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。

表 2.6.4-1　　カニクイザルにメポリズマブを投与したときの ADA 産生

報告書番号	性別及び匹数/群	投与量 (mg/kg)	投与方法	ADA 産生	血漿中メポリズマブ濃度
SB-240563/RSD-100F0G/1	雌雄 (各 1 匹)	3, 304	単回 静脈内	NQ (< 94 ng/mL)	NA
CD2006/00674/00	雄 (12 匹)	10	単回 静脈内	あり (投与 57 日後の 1 /12 例)	投与 29 日後 (696 時間後)で定量下限 (50 ng/mL)未満
SB-240563/RSD-100X0L/2	雌雄 (各 3 匹)	10 10, 100 (いずれも 1 ヵ月間隔で計 7 回)	6 ヵ月間 皮下 6 ヵ月間 静脈内	NQ (< 47 ng/mL)	NA
CD2003/01020/00	雌 (12 匹)	10, 100	静脈内 (妊娠 20、50、80、110 及び 140 日)	あり 母動物 (1/24 例) : 10 mg/kg 群の妊娠 80 日～分娩後 178 日 ADA が検出された母動物の出生児 (1/24 例) : 生後 91 日のみ	母動物 (1/24 例) : 妊娠 50 日の投与時以降、他の母動物と比べ低下又は定量下限 (50 ng/mL)未満 ADA が検出された母動物の出生児 (1/24 例) : 定量下限 (50 ng/mL)未満
SB-240563/RSD-100KN9/1	雌雄 (各 2 匹)	0.05, 0.5, 5, 50 (いずれも 1 ヵ月間隔で計 2 回)	1 ヵ月間 静脈内	NQ (< 94 ng/mL 又は < 47 ng/mL)	NA
SB-240563/RSD-100ZHH/1	雌 (3 匹)	125 mg	単回 皮下	NQ (< 47 ng/mL)	NA

NQ：定量下限未満、NA：該当せず

2.6.4.4.　　分布

2.6.4.4.1.　　肺胞中への移行

雌雄カニクイザルにメポリズマブの 10 mg/kg を 1 ヵ月間隔で 6 ヵ月間皮下投与又は 10 及び 100 mg/kg を 1 ヵ月間隔で 6 ヵ月間静脈内投与したとき、試験 104 日での BALF 中メポリズマブ濃度を測定した（SB-240563/RSD-100X0L/2）。

試験成績を 2.6.5.5.1.1.1.に示した。BALF 中メポリズマブ濃度は、10 mg/kg の皮下投与群では雌雄の各 1/3 例で定量下限（50 ng/mL）未満であった。10 mg/kg の静脈内投与群では全例（雌雄各 3 例）で定量下限未満であったが、100 mg/kg 群では全例で定量された。10 及び 100 mg/kg 群のいずれの BALF 中濃度も定常状態での血漿中トラフ値に比べ 1/500 以下と低かった。

以上のことから、メポリズマブは反復皮下又は静脈内投与したとき肺胞中へわずかに移行することが示された。

2.6.4.4.2.　胎盤胎児移行性

妊娠カニクイザル（12 匹/群）にメポリズマブの 10 及び 100 mg/kg を妊娠 20、50、80、110 及び 140 日に静脈内投与し、分娩後 14、28、91 及び 178 日に母動物及び出生児の血漿中メポリズマブ濃度を測定した（CD2003/01020/00）。

試験成績を 2.6.5.7.1.に示した。10 及び 100 mg/kg 群の母動物の血漿中メポリズマブ濃度は分娩後 14 日で最も高く、それぞれ 8.6 及び 62.8 µg/mL であった。生後 91 日までの出生児（ADA の検出された 1/24 例を除く）の血漿中にメポリズマブは定量されたが、生後 178 日では 100 mg/kg 群の 3 例でのみ定量された。出生児での血漿中メポリズマブ濃度は母動物よりも約 2～3 倍高かったが、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（2.6.6.1.）。

以上のことから、メポリズマブは妊娠サルに反復静脈内投与したとき胎盤を通過することが示された。

2.6.4.5.　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。

2.6.4.5.1.　薬物代謝酵素への影響

ヒト培養肝細胞にメポリズマブ（0.06～600 µg/mL）を添加し、48 時間インキュベートしたときの CYP3A4 mRNA 量に及ぼす影響を TaqMan™法を用いて検討した（2011N121217_00）。なお、陽性対照には CYP3A4 誘導薬のリファンピシンを用いた。

試験成績を 2.6.5.12.1.に示した。メポリズマブは 600 µg/mL まで CYP3A4 mRNA 量に明らかな影響を及ぼさなかった。なお、リファンピシンは CYP3A4 mRNA 量を最大で約 21 倍まで増加させた。

以上のことから、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た。

2.6.4.6.　排泄

2.6.4.6.1.　乳汁移行

妊娠カニクイザル（7 又は 8 匹）にメポリズマブの 10 及び 100 mg/kg を妊娠 20、50、80、110 及び 140 日に静脈内投与し、分娩後 14、28、91 及び 178 日に乳汁中メポリズマブ濃度を測定した（CD2003/01020/00）。

試験成績を 2.6.5.7.2.に示した。10 mg/kg 群ではメポリズマブは全ての乳汁中に検出されなかった。100 mg/kg 群では分娩後 14 及び 28 日の乳汁中メポリズマブ濃度（それぞれ 6/8 及び 2/8 例）は、それぞれ 0.14 及び 0.07 µg/mL で、母動物血漿中濃度の 0.5%未満であった。また、乳汁中濃度は出生児血漿中濃度の約 0.1%であった。

以上のことから、メポリズマブは乳汁にわずかに移行することが示された。

2.6.4.7.　　薬物動態学的薬物相互作用

メポリズマブは、in vitro で CYP3A4 に影響を及ぼさなかったことから、臨床でも CYP3A4 に影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.4.8.　　その他の薬物動態試験

カニクイザルでのメポリズマブの皮下投与試験は、上述した試験以外に 2 試験（SB-240563/RSD-100PLM/1 及び SB-240563/RSD-100TV7/1）実施されているが、臨床では使用しないデバイスのフィージビリティを評価する試験であり、上述した成績でメポリズマブの薬物動態は示されていることから、2.6.4 及び 2.6.5 では成績を示していない。

2.6.4.9.　　考察及び結論

メポリズマブの TK 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 PK、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。

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。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、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。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、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で、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。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。

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。

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。

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、臨床でも CYP3A4 に影響を及ぼさないと考えられた。

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。

結論

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。

2.6.4.10.　図表

本文中及び 2.6.5 に記載した。

2.6.4.11.　参考文献

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res.* 1993;10:1093-5.

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 3 月 23 日付.* 2012:.

2.6.5. 薬物動態試験概要表

2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Mepolizumab

Type of Study	Species (strain)	No./ Sex/ Group	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Duration of Dosing	Testing Facility	GLP	Report No.	Location (Module)
Absorption									
Pharmacodynamics and pharmacokinetics	Monkey (cynomolgus)	4F	SC IV	1 1	IV dose followed by SC dose after 3 months	GSK	No	SB-240563/RSD-100LKP/2	m4.2.2.2
Toxicokinetics during a single dose toxicity study	Monkey (cynomolgus)	1M/1F	IV	3, 304	Single	GSK	Yes	SB-240563/RSD-100F0G/1	m4.2.2.2
Toxicokinetics during a repeat dose toxicity study	Monkey (cynomolgus)	3M/3F	SC IV	10 10, 100	7 Doses; 4 week intervals	GSK	Yes	SB-240563/RSD-100X0L/2	m4.2.2.2
Evaluation of anti-mepolizumab antibody	Monkey (cynomolgus)	1M/1F	IV	3, 304	Single	GSK	Yes	SB-240563/RSD-100F0G/1	m4.2.2.2
		12M	IV	10	Single	GSK	No	CD2006/00674/00	m4.2.2.2
		3M/3F	SC IV	10 10, 100	7 Doses; 4 week intervals	GSK	Yes	SB-240563/RSD-100X0L/2	m4.2.2.2
		12F	IV	10, 100	Days 20 to 140 pc	[redacted]	Yes	CD2003/01020/00	m4.2.2.2
		2M/2F	IV	0.05, 0.5, 5, 50	2 Doses; 4 week intervals	GSK	Yes	SB-240563/RSD-100KN9/1	m4.2.2.2
		3F	SC	125 mg	Single	GSK	Yes	SB-240563/RSD-100ZHH/1	m4.2.2.2
Distribution									
Transfer from blood to alveoli	Monkey (cynomolgus)	3M/3F	SC IV	10 10, 100	7 Doses; 4 week intervals	GSK	Yes	SB-240563/RSD-100X0L/2	m4.2.2.3
Placental transfer	Monkey (cynomolgus)	12F	IV	10, 100	Days 20 to 140 pc	[redacted]	Yes	CD2003/01020/00	m4.2.2.3
Metabolism									
Effects on CYP3A4	Human hepatocytes	NA	In vitro	0.06 to 600 µg/mL	NA	GSK	No	2011N121217_00	m4.2.2.4
Excretion									
Milk distribution	Monkey (cynomolgus)	12F	IV	10, 100	Days 20 to 140 pc	[redacted]	Yes	CD2003/01020/00	m4.2.2.5

IV = Intravenous administration.
SC = Subcutaneous administration.
pc = Post coitum.
NA= Not applicable.

GSK = GlaxoSmithKline.
[redacted] = [redacted]

2.6.5.2. 分析法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1. メポリズマブ

Test Article: Mepolizumab

Species	Monkey	Monkey	Monkey	Monkey
Report number	SB-240563/RSD-1005M6/1	SB-240563/RSD-100KFN/1	SB-240563/RSD-1017X9/1	SB-240563/RSD-100M84/1
Type of assay	ECLIA	ECLIA	TRFI	ECLIA
Calibration model	Smoothed spline (3 degree polynomial)	Smoothed spline (3 degree polynomial)	Smoothed spline (3 degree polynomial)	Smoothed spline (3 degree polynomial)
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	BALF
Analyte	Mepolizumab	Mepolizumab	Mepolizumab	Mepolizumab
Validation range (µg/mL)	0.01 - 5	0.05 - 5	0.05 - 4.5	0.05 - 5
Precision (%CV)	≤9.5% (Within run) ≤4.7% (Between run)	≤5.6% (Within run) ≤5.6% (Between run)	≤8.6% (Within run) ≤7.6% (Between run)	≤10.1% (Within run)
Accuracy (% bias)	-1.0 - 11.3	-6.3 - 0.1	-4.7 - 4.3	-8.1 - -1.5
Freeze-thaw stability	ND	At least 3 cycles	ND	ND

ECLIA = Electrochemiluminescence immunoassay, TRFI = Time-resolved fluorescent immunoassay
BALF = Bronchoalveolar lavage fluid
ND = Not determined, NA = Not applicable

2.6.5.2.2. 抗薬物抗体（ADA）

Report number	CD2006/01098/00	
Type of assay	ECLIA	
Calibration model	NA	
Matrix	Serum and Plasma	
Analyte	Anti-mepolizumab antibody	
Validation range (µg/mL)	A: 0.1 - 73	B: 0.1 - 49
Precision (%CV)	≤6% (Within run) ≤20% (Between run)	≤3% (Within run) ≤18% (Between run)

ECLIA = Electrochemiluminescence immunoassay
ND = Not determined, NA = Not applicable
A = Anti-mepolizumab antibodies and anti-mepolizumab idiotype antibodies, respectively.
B = Anti-mepolizumab whole molecule antibodies and anti-mepolizumab variable region antibodies, respectively.

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1. サル

Test Article: Mepolizumab

Location in CTD:	m4.2.2.2					
Report Number:	SB-240563/RSD-100LKP/2		SB-240563/RSD-100F0G/1TK*			
Species:	Monkey (Cynomolgus)		Monkey (Cynomolgus)			
Number of Animals/Sex:	4F		1M/1F			
Feeding Condition:	Food removed 1 hr pre dose		Fed			
Vehicle/Formulation:	saline		Phosphate buffered saline			
Method of Administration:	SC	IV	IV			
Dose (mg/kg):	1	1	3, 304			
Sample:	Plasma		Plasma			
Analyte:	Mepolizumab		Mepolizumab			
Assay:	Electrochemiluminescence immunoassay		Electrochemiluminescence immunoassay			
	SC	IV	3 mg/kg		304 mg/kg	
PK Parameters:			M	F	M	F
Cmax (mg/mL)	0.0114 ± 0.002	0.0277 ± 0.001	0.094	0.085	6.39	7.01
Tmax (hours)	84	0.3	-	-	-	-
AUC0-inf (mg.h/mL)	7.7282 ± 1.6752	6.3853 ± 1.2046	15.9	13.2	1359	1450
AUC0-t (mg.h/mL)	7.1440 ± 1.2517	6.0563 ± 1.0320	-	-	-	-
AUC0 to 28 days (mg.h/mL)	-	-	12.6	11.3	1101	1177
$t_{1/2}$ (day)	14.5 ± 3.8	13.1 ± 1.5	12.4	9.94	11.6	11.8
CLp (mL/h/kg)	-	0.157 ± 0.018	0.189	0.227	0.224	0.210
Vss (mL/kg)	-	65.6 ± 5.0	76.0	73.2	85.2	78.9
F (%)	118 ± 16	-	-	-	-	-

Mean ± SD
Tmax: median

2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1. サル

Test Article: Mepolizumab

Location in CTD:	m4.2.2.2
Report No.:	SB-240563/RSD-100X0L/2
Species:	Monkey (Cynomolgus)
No. of Animals/Sex:	3M/3F
Feeding Conditions:	Fed
Vehicle/Formulation:	20 mM sodium phosphate, 6.2% sucrose, 0.02% Tween 80
Method of Administration:	SC, IV
Dose (mg/kg):	SC: 10 (7 doses at 4 week intervals), IV: 10, 100 (7 doses at 4 week intervals)
Sample:	Plasma
Analyte:	Mepolizumab
Assay:	Electochemiluminescence immunoassay

PK Parameters	Dose (mg/kg)	Male Day1 (1st dose)	Male Month 4 (5th dose)	Female Day1 (1st dose)	Female Month 4 (5th dose)
Cmax (mg/mL)	10 (SC)‡	0.112 ± 0.0274	0.139 ± 0.036	0.105 ± 0.0087	0.145 ± 0.018
	10 (IV)‡	0.179 ± 0.0124	0.264 ± 0.021	0.157 ± 0.0011	0.221 ± 0.012
	100 (IV)‡	2.008 ± 0.521	2.670 ± 0.660	1.731 ± 0.0574	2.194 ± 0.160
AUC0-4wk (mg.h/mL)	10 (SC)	44.908 ± 8.162	63.130 ± 13.275	43.522 ± 2.967	57.995 ± 2.844
	10 (IV)	50.156 ± 1.894	75.812 ± 3.614	43.683 ± 3.170	59.327 ± 8.217
	100 (IV)	605.949 ± 94.062	883.071 ± 175.089	539.203 ± 34.725	734.879 ± 67.633

	Sampling time	Male 10 (SC)	Male 10 (IV)	Male 100 (IV)	Female 10 (SC)	Female 10 (IV)	Female 100 (IV)
Trough concentration (mg/mL)	pre-dose1	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	0.0001 ± 0.00006
	pre-dose2	0.037 ± 0.005	0.031 ± 0.001	0.443 ± 0.085	0.033 ± 0.002	0.026 ± 0.006	0.386 ± 0.048
	pre-dose3	0.043 ± 0.011	0.041 ± 0.008	0.574 ± 0.102	0.038 ± 0.005	0.031 ± 0.011	0.462 ± 0.068
	pre-dose4	0.054 ± 0.016	0.049 ± 0.008	0.696 ± 0.154	0.048 ± 0.006	0.034 ± 0.010	0.539 ± 0.120
	pre-dose5	0.055 ± 0.014	0.042 ± 0.010	0.660 ± 0.138	0.041 ± 0.004	0.032 ± 0.007	0.548 ± 0.103
	pre-dose6	0.042 ± 0.030	0.054 ± 0.016	0.731 ± 0.167	0.046 ± 0.004	0.040 ± 0.015	0.596 ± 0.125
	pre-dose7	0.065 ± 0.017	0.052 ± 0.018	0.749 ± 0.057	0.046 ± 0.002	0.032 ± 0.027	0.524 ± 0.103

Mean ± SD
NQ: not quantified
‡ = Cmax values were observed at the first sampling time (approximately 24 hours post dose) and may not represent the true maximum concentrations achieved.
wk: week

2.6.5.4.2. 抗薬物抗体の生成

Test Article: Mepolizumab

Location in CTD: m4.2.2.2

Report No.	No./sex/group	Dose(mg/kg)	Dosing route	ADA	The plasma concentration of Mepolizumab
SB-240563/RSD-100F0G/1	1M/1F	3, 304	IV, single	NQ (< 94 ng/mL)	NA
CD2006/00674/00	12M	10	IV, single	Yes 1/12 animals at 57 days after dosing	Day29 (696 hr later): NQ(< 50 ng/mL)
SB-240563/RSD-100X0L/2	3M/3F	10 10, 100	SC, 6 month Iv, 6 month (once every 4 weeks, total 7 times)	NQ (< 47 ng/mL)	NA
CD2003/01020/00	12F	10, 100	IV (Day 20, 50, 80, 110 and 140 pc)	Yes Maternal animal (1/24animals): Day pc 80 to Day 178 pp at 10 mg/kg group Her offspring(1/24animals): Day 91 pp only	Maternal animal(1/24animals): Lower or no quantifiable concentration (< 50 ng/mL) of mepolizumab compared to other maternal animals Her offspring(1/24animals): No quantifiable concentration (< 50 ng/mL) of mepolizumab
SB-240563/RSD-100KN9/1	2M/2F	0.05, 0.5, 5, 50	IV, 1 month (once every 4 weeks, total 2 times)	NQ (< 94 ng/mL or < 47 ng/mL)	NA
SB-240563/RSD-100ZHH/1	3F	125 mg	SC, single	NQ (< 47 ng/mL)	NA

NQ: not quantifiable, NA: not applicable, F:female, M:male, pc: post coitum, pp: post partum

2.6.5.5. 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1.1. 組織内分布

2.6.5.5.1.1.1. 肺胞中への移行

Test Article: Mepolizumab

Location in CTD: m4.2.2.3
Report No.: SB-240563/RSD-100X0L/2

Species:	Monkey (Cynomolgus)
No. of Animals/Sex:	3M/3F
Vehicle/Formulation:	20 mM sodium phosphate, 6.2% sucrose, 0.02% Tween 80
Method of Administration:	SC, IV
Dose (mg/kg):	SC: 10 (7 doses at 4 week intervals), IV: 10, 100 (7 doses at 4 week intervals)
Analyte:	Mepolizumab
Assay:	Electochemiluminescence immunoassay

Concentration of mepolizumab in BAL Fluid (µg/mL)

Time (h):	Predose			Day 104				
Dose (mg/kg):	10 (SC)	10 (IV)	100 (IV)	10 (SC)	x 5	10 (IV)	x 5	100 (IV)
Male	NQ	NQ	NQ	0.0752[#1]	0.1100 ± 0.0636[#2]	NQ	0.0791 ± 0.0225[#2]	0.2570 ± 0.0525
Female	NQ	NQ	NQ	0.0607[#1]	0.1363 ± 0.0763[#2]	NQ	0.0864 ± 0.0108[#2]	0.3403 ± 0.0972

C0 of mepolizumab in plasma before fifth dose (µg/mL)

Dose (mg/kg):	10 (SC)	10 (IV)	100 (IV)	10 (SC)	10 (IV)	100 (IV)
Male	NQ	NQ	NQ	54.74 ± 14.02	41.75 ± 9.883	660.4 ± 137.7
Female	NQ	NQ	0.1304	41.47 ± 4.021	32.27 ± 7.488	548.2 ± 103.4

Mean ± SD (n=3, #1: n=2)
#2: In order to verify the presence of mepolizumab in the 10 mg/kg dose groups, BAL fluid was concentrated 5 fold by ultrafiltration.
BAL = Bronchoalveolar lavage, NQ = Not quantified, NA = Not applicable

2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合

実施せず

2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1. 胎盤胎児移行性

Test Article: Mepolizumab

Location in CTD: m4.2.2.3
Report No.: CD2003/01020/00

Species:	Monkey (Cynomolgus)							
No. of Animals/Sex:	12F							
Vehicle/Formulation:	0.02% Tween 80, 6.2% Sucrose, 20 mM Sodium Phosphate							
Method of Administration:	IV							
Dose (mg/kg):	10, 100 (once monthly on day 20, 50, 80, 110 and 140 pc)							
Analyte:	Mepolizumab							
Assay:	Time resolved fluorescent immunoassay.							
	Concentration (μg/mL)[#]:							
Time (h):	Day 14 pp		Day 28 pp		Day 91 pp		Day 178 pp	
Dose (mg/kg)	10	100	10	100	10	100	10	100
Infant Plasma:	16.9 ± 5.7	143.0 ± 40.3	10.4 ± 3.4	74.2 ± 26.1	0.6 ± 0.4	4.6 ± 1.8	NQ	0.1 ± 0.1
Maternal Plasma :	8.6 ± 4.6	62.8 ± 34.9	3.8 ± 2.8	34.7 ± 18.6	0.3 ± 0.2	1.9 ± 1.4	0.5[#1]	0.1 ± 0.0
Infant Plasma to Mother Plasma Ratio:	1.9 ± 0.7	2.3 ± 0.9	2.4 ± 1.0	2.1 ± 0.5	2.0 ± 1.1	3.2 ± 1.5	NA	NA

Mean ± SD (n=3-12, #1: n=1)
#: Unpaired data excluded
pc= Post coitum, pp = Post partum, NA = Not applicable, NQ = Not quantified (<50.0 ng/mL).

2.6.5.7.2. 乳汁移行

Test Article: Mepolizumab

Location in CTD: m4.2.2.5
Report No.: CD2003/01020/00

Species:	Monkey (Cynomolgus)			
No. of Animals/Sex:	12F			
Lactating Date:	Days 14 pp, 28 pp, 91 pp, and 178 pp			
Vehicle/Formulation:	0.02% Tween 80, 6.2% Sucrose, 20 mM Sodium Phosphate			
Method of Administration:	IV			
Dose (mg/kg):	10, 100 (once monthly on day 20, 50, 80, 110 and 140 pc)			
Analyte:	Mepolizumab			
Assay:	Time resolved fluorescent immunoassay			
	Concentration [#]:			
Time (h):	Day 14 pp	Day 28 pp	Day 91 pp	Day 178 pp
Dose (mg/kg)	100	100	100	100
Milk (µg/mL):	0.1418 ± 0.0979	0.0725[#1]	NQ	NQ
Infant Plasma (µg/mL):	143.0 ± 40.3	74.2 ± 26.1	4.6 ± 1.8	0.1 ± 0.1
Milk / Infant Plasma (%):	0.10	0.10	NA	NA
Maternal Plasma (µg/mL):	68.6 ± 33.3	32.6 ± 19.4	1.8 ± 1.4	0.1 ± 0.0
Milk / Maternal Plasma (%):	0.21	0.22	NA	NA

Mean ± SD (n=6 to 12, #1: n=2), # = Unpaired data excluded.
The concentration of mepolizumab was NQ in any milk samples in 10 mg/kg dose group.
pc= Post coitum, pp = Post partum, NA = Not applicable, NQ = Not quantified (<50 ng/mL).

2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験

実施せず

2.6.5.9. 薬物動態試験：In Vivo における代謝

実施せず

2.6.5.10. 薬物動態試験：In Vitro における代謝

実施せず

2.6.5.11. 推定代謝経路

実施せず

2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1. 薬物代謝酵素への影響

Test Article: Mepolizumab

Location in CTD: m4.2.2.4
Report No.: 2011N121217_00

Test system:	The potential for mepolizumab (0.06-600 µg/mL), IL-5 and IL-6 (0.01-100 ng/mL) to affect the expression levels of CYP3A4 in cultured human hepatocytes (n=3 donors) after 48 hrs incubation was determined by quantitative real-time polymerase chain reaction technology (TaqMan™).
Results:	No notable changes in the mRNA levels of CYP3A4 were observed by mepolizumab. Rifampicin increased the mRNA levels of CYP3A4 by approximately 21-fold at maximum. At concentrations ≥1 ng/mL, IL-5 and IL-6 decreased CYP3A4 mRNA levels by ≥69 and 77%, respectively. Non-linear fitting of the data for CYP3A4 yielded IC50 values of 0.142 and 0.0996 ng/mL for IL-5 and IL-6, respectively.

2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄

実施せず

2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄

実施せず

2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

実施せず

2.6.5.16. 薬物動態試験：その他

カニクイザルでのメポリズマブの皮下投与試験は、上述した試験以外に 2 試験（SB-240563/RSD-100PLM/1 及び SB-240563/RSD-100TV7/1）実施されているが、臨床では使用しないデバイスのフィージビリティを評価する試験であり、上述した成績でメポリズマブの薬物動態は示されていることから、2.6.4 及び 2.6.5 では成績を示していない。