第 2 部　CTD の概要

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.6.6　毒性試験の概要文
テゼペルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.6.6.1 概要 5
2.6.6.1.1 毒性試験プログラムの概要 5
2.6.6.1.2 動物種の選択 9
2.6.6.2 単回投与毒性試験 9
2.6.6.3 反復投与毒性試験 9
2.6.6.3.1 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 1 カ月間反復 SC 投与毒性及び 4 カ月間回復性試験（試験 108823、GLP） 9
2.6.6.3.2 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 1 カ月間反復 IV 投与毒性及び 4 カ月間回復性試験（試験 111874、GLP） 10
2.6.6.3.3 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 3 カ月間反復 SC 投与毒性及び 5 カ月間回復性試験（試験 108448、GLP） 11
2.6.6.3.4 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 6 カ月間反復 SC 及び IV 投与毒性並びに 5 カ月間回復性試験（試験 108824、GLP） 13
2.6.6.4 遺伝毒性試験 14
2.6.6.5 がん原性試験 14
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 16
2.6.6.6.1 カニクイザルを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験における雄の受胎能評価（試験 108824、GLP） 16
2.6.6.6.2 カニクイザルを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験における雌の受胎能評価（試験 108824、GLP） 17
2.6.6.6.3 妊娠カニクイザルを用いたテゼペルマブの静脈内投与による 6.5 カ月間の出生後評価を含む母動物、胚・胎児及び出生児毒性（ePPND）試験（試験 108825、GLP） 17
2.6.6.6.4 幼若動物を用いた試験 18
2.6.6.7 局所刺激性試験 18
2.6.6.7.1 ニュージーランドホワイト種ウサギを用いたテゼペルマブの急速静注による局所刺激性試験（試験 109454、GLP 適用） 18
2.6.6.8 その他の毒性試験 19
2.6.6.8.1 テゼペルマブの組織交差反応性試験（試験 108668、GLP） 19
2.6.6.8.2 免疫毒性試験 19
2.6.6.9 考察 19
2.6.6.10 結論 21

2.6.6.11 参考文献 22

表目次

表 1 テゼペルマブの毒性試験一覧 6
表 2 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 1 カ月間 SC 反復投与毒性試験（試験 108823） 10
表 3 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 1 カ月間反復 IV 投与毒性試験（試験 111874） 11
表 4 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 3 カ月間反復投与毒性試験（試験 108448） 12
表 5 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 6 カ月間反復 SC 及び IV 投与毒性試験（試験 108824） 13
表 6 カニクイザルを用いたテゼペルマブの静脈内投与による ePPND 試験（試験 108825） 17
表 7 ニュージーランドホワイト種ウサギを用いたテゼペルマブの IV 投与による局所刺激性試験（試験 109454） 19
表 8 カニクイザル毒性試験における無毒性量と日本人患者での最大推奨臨床用量における曝露量比較 21

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Anti-drug antibodies：抗薬物抗体
AUC	Area under the concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-168}	Area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours：時間 0 から投与後 168 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration：時間 0 から最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
B-ALL	B cell acute lymphatic leukemia：B 細胞性急性リンパ性白血病
CIC	Circulating immune complex：血中免疫複合体
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
ePPND	enhanced Pre- and post-natal development：拡充型出生前及び出生後発生（試験）
ECG	Electrocardiogram：心電図
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
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IV	Intravenous：静脈内
KLH	Keyhole limpet hemocyanin：キーホールリンペットヘモシアニン
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MRHD	Maximum recommended human dose：最大推奨臨床用量
OECD	Organisation for economic co-operation and development：経済協力開発機構
SC	Subcutaneous：皮下
TCR	Tissue cross-reactivity：組織交差反応性
Th1	Type 1 helper：タイプ 1 ヘルパー
Th2	Type 2 helper：タイプ 2 ヘルパー
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin：胸腺間質性リンパ球新生因子
TSLPR	Thymic stromal lymphopoietin receptor：胸腺間質性リンパ球新生因子受容体

2.6.6.1 概要

テゼペルマブ（AMG157 又は MEDI9929）は分子量が約 147 kDa の完全ヒト型免疫グロブリン G2λ（IgG2λ）の mAb であり、TSLP に結合し、そのヘテロ二量体 TSLP 受容体との相互作用を阻害する。テゼペルマブは CHO 細胞を用いて組換え DNA 技術により産生される。

2.6.6.1.1 毒性試験プログラムの概要

テゼペルマブはヒト及びカニクイザルの TSLP に対して高い親和性（K_D 値はそれぞれ 15.8 pM 及び 32.2 pM）で結合し、ヒト及びカニクイザルの TSLP に対して高い中和活性を示すことに基づき、非臨床安全性評価における薬理学的に適切な動物種としてカニクイザルを選択した。また、テゼペルマブはマウス、ラット又はウサギの TSLP と交差反応を示さなかった。薬理学的に適切な毒性試験動物種の選択を更に裏付けるために、GLP に適合した正常なヒト及びカニクイザル組織を用いるテゼペルマブの TCR 試験を実施した。ヒト及びカニクイザル組織においてテゼペルマブによる染色は認められず、そのことは TSLP が炎症反応中に上皮細胞に発現する可溶性のタンパク質であることと一致し（Liu 2006、Lee and Ziegler 2007、Allakhverdi et al 2007）、カニクイザルが適切な毒性試験動物種であることが更に確認された。

テゼペルマブの毒性試験パッケージには、カニクイザルを用いた週 1 回投与による最長 6 カ月間の反復投与毒性試験、妊娠カニクイザルを用いた ePPND 試験、ウサギを用いた局所刺激性試験、並びに正常なヒト及びカニクイザル組織パネルを用いた TCR 試験が含まれる。毒性試験はすべて、GLP 及び ICH ガイドライン、特に ICH S6(R1)ガイドラインに準拠して実施した。また重要な毒性試験はすべて、OECD の加盟国において、OECD の GLP ガイダンスに準拠して実施した。毒性試験では、カニクイザルを用いテゼペルマブを反復で IV 又は SC 投与した。テゼペルマブの毒性試験を表 1 に示す。

表 1　テゼペルマブの毒性試験一覧

Type of Study	Study Number (CRO Study Number)	Study Title	Species	ROA	Study Site	GLP Compliance
Repeat-dose toxicity	108823 (7555-615)	1-month SC Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 4-month Treatment-free Phase	Cynomolgus monkey	SC	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	Yes
	111874 (8201951)	1-month IV Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 4-month Treatment-free Phase	Cynomolgus monkey	IV	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	Yes
	108448 (7555-726)	3-month SC Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 5-month Treatment-free Phase	Cynomolgus monkey	SC	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	Yes
	108824 (8213658)	6-month SC and IV Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 5-month Treatment-free Phase	Cynomolgus monkey (sexually mature)	IV SC	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	Yes
Genotoxicity	In accordance with ICH guidance S6 (R1), no genotoxicity studies were performed (see Section 2.6.6.4).					
Carcinogenicity	No carcinogenicity studies were performed (see Section 2.6.6.5 for more details).					
Reproductive and Developmental	108825 (FIA00558)	Maternal, Embryo-fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 157 Administered by IV Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys With 6.5-month Postnatal Evaluation	Female cynomolgus monkey	IV	[redacted] [redacted], [redacted], USA	Yes
Local Tolerance	109454 (7555-617)	Local Tolerance Test in New Zealand White Rabbits after Bolus IV Administration of AMG 157	New Zealand White Rabbit	IV	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	Yes
Tissue Cross-Reactivity	108668 (IM1604)	Cross-reactivity Study of Biotinylated AMG 157 with Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues (*ex vivo*)	Cynomolgus monkey and Human	NA	[redacted], [redacted], [redacted], USA	Yes

Study Number = [redacted] Study Number (Test Facility Study Number); NA = not applicable; ROA = route of administration. GLP = Good Laboratory Practice; AMG 157 = tezepelumab; IV = intravenous; SC = subcutaneous.

反復投与毒性試験

すべての反復投与毒性試験において、各投与経路（IV 及び SC）に対する無毒性量は検討した最高用量（最高 300 mg/kg）であった。大半の反復投与毒性試験において、有害ではない血清コレステロールの軽微～軽度の低下が 300 mg/kg で認められた。休薬期間中に血清コレステロールへの影響の回復性が確認された。

3 カ月間反復投与毒性試験において、KLH に対する抗体反応を測定することにより、T 細胞依存性抗体反応を評価した。300 mg/kg において、抗 KLH IgG 抗体価平均値は軽度～中等度に低下した。50 及び 100 mg/kg では、IgG 抗体価が散発的に低下したが、統計的に有意な変化は認められなかった。抗 KLH IgG 抗体価の低下は、感染に関連した変化が本試験では認められなかったため有害ではないと考えられたが、テゼペルマブの薬理作用に関連している可能性が考えられた。その後に実施したカニクイザルを用いた ePPND 試験では、出生児において KLH 抗体価における類似した変化は認められなかった。

6 カ月間反復投与毒性試験において、一般状態不良（左後肢の腫脹及び動作減少、左右の後肢皮膚の青色及び赤色変化、両腕の皮膚の赤色変化）のため、50 mg/kg IV 投与の雌 1 例を試験 156 日目に安楽死させた。この一般状態不良は、ADA 及び CIC の形成による合併症に起因するものと考えられた。試験 156 日目の時点において、安楽死させたこの動物は CIC 陽性であった。試験 57 日目の時点で本薬の生物学的活性は低下し、血清中テゼペルマブ濃度は試験 113 日目には定量限界未満となった。この血清中テゼペルマブ濃度の低下は、ADA によるクリアランスの上昇によるものと考えられた。臨床病理検査値の変化（赤血球量、血小板数、総タンパク質、アルブミンの中等度減少、並びにフィブリノーゲン及びグロブリンの軽度増加）及び病理組織学的検査所見（急性血管／血管周囲炎症、血栓、出血及び多発表皮梗塞）も CIC 形成に起因するものと考えられた。サルにおける CIC 形成は、ヒトにおける CIC 形成を予測するものではなく（ICHS6 (R1) ガイドライン）、ヒトでのリスク評価には影響しない。6 カ月間反復投与毒性試験におけるすべての生存動物で CIC は陰性であり、類似した所見は認められなかった。

テゼペルマブの生物学的活性の測定には、細胞ベースのバイオアッセイ法を用いた（薬物動態試験の概要文 2.6.4 項参照）。6 カ月間反復投与毒性試験で安楽死させた ADA 及び CIC を有する動物 1 例を除いて、投与期間を通して、テゼペルマブ投与群のすべての動物で血清中テゼペルマブは測定可能な生物学的活性を示した。ADA の生成は全試験において数例で認められたが、投与期間中のテゼペルマブ曝露量に影響せず、すべての生存動物で生物学的活性が維持されたことから、テゼペルマブの毒性評価に対する影響はなかった。

がん原性試験

IV 又は SC 投与による最長 6 カ月間の反復投与毒性試験において、テゼペルマブはカニクイザルに対し増殖性又は前腫瘍性の変化をもたらさなかった。更に、いずれの毒性試験においても、日和見感染症あるいはリンパ器官の重量又は病理組織学的影響は認められなかった。テゼペルマブはマウス又はラットの TSLP に結合しないため、テゼペルマブのがん原性リスクをげっ歯類を用いる 2 年間のがん原性試験により直接評価することはできなかった。同様に、カニクイザルは一般的に *in vivo* におけるがん原性評価に適した動物種とはみなされていない。テゼペルマブに対する直接的な *in vivo* がん原性評価の実施は不可能であるため、別の *in vivo* 試験の実施を検討した。TSLP ノックアウトマウスの使用を検討したが、TSLP-/-マウスから得られたデータにおいて TSLP 欠損は自然発生腫瘍のリスク増加との関連がないことが示唆されている（Reardon et al 2011、KOMP 2016）。TSLP-/-マウスを用いた 18 カ月間の検討において、自然発生の炎症は認められず、TSLP の欠損が自然発生の炎症又は自己免疫をもたらさないことが示された。更に、ノックアウトマウスプロジェクト（KOMP 2016）の表現型研究において使用された TSLP-/-成体

マウスでは、触診又は剖検において触知可能な塊及び／又は腫瘤の報告はなかった（Reardon et al 2011）。したがって、TSLP 欠損マウスを用いた追加の非臨床試験によって新たな意義のある情報は得られないものと考えられる。ヒト TSLP のトランスジェニックマウスは作製されていないため、トランスジェニックマウスモデルの使用も困難である。

これまでに得られている TSLP に関する文献情報（クラス・エフェクト、ノックアウトマウスモデル及びヒト遺伝子変異に関する情報等）のレビューに基づいたリスク評価では、テゼペルマブの長期投与によるがん原性の懸念は示唆されていない。更に、動物モデル及びヒトの両方において、TSLP の過剰発現が腫瘍の増殖及び転移の促進に関連しているという多くの報告がある（Barooei et al 2015、Watanabe et al 2015、Xie et al 2015、Lo Kuan and Ziegler 2014）。したがって、テゼペルマブによってみられるような TSLP の阻害は、がんのリスクを増加させるより、むしろ抗腫瘍作用をもたらす可能性がある。利用可能なげっ歯類モデルが限られること、及びテゼペルマブのがん原性に対する懸念がないことを示すエビデンスから、追加の非臨床試験の実施によってリスク評価に対して臨床的に意義のある新たな重要なデータは得られないと判断された。本薬剤については、動物モデルを用いた追加の *in vivo* 試験を実施せずに、臨床試験でのモニタリング、市販後の安全性監視及びリスク最小化策を続けることが、悪性腫瘍発生のリスクを軽減する最善の方法となり得ると考える（ICH S6 (R1)ガイドライン）。

生殖発生毒性試験

GLP 適用の 6 カ月間反復投与毒性試験において、性成熟した動物を用いて雌の受胎能を間接的に評価したが（性周期、器官重量［卵巣及び子宮］並びに剖検及び病理組織学的検査［卵巣、子宮、子宮頸部、膣及び乳腺］）、テゼペルマブに起因する有害な影響は認められなかった。雄の受胎能も、GLP 適用の 6 カ月間反復投与毒性試験の一部として間接的に評価したが（精液検査、器官重量［前立腺、精巣及び精巣上体］並びに剖検及び病理組織学的検査［前立腺、精嚢、精巣及び精巣上体］）、テゼペルマブ投与に起因する有害な影響は認められなかった。

ePPND 試験では、妊娠した雌カニクイザルにテゼペルマブを 0、50 又は 300 mg/kg の用量で妊娠約 20 日目から分娩まで IV 投与した。分娩後 6.5 カ月間にわたり出生児の評価を行った。母動物、胎児又は出生児に対し、300 mg/kg までのテゼペルマブ投与による影響は認められなかった。出生後 6.5 カ月間にわたり評価したすべての出生児について、一般状態、体重、出生児測定項目、神経行動学的評価、血液学的パラメータ、末梢血リンパ球の免疫表現型、抗 KLH 液性免疫反応、外表／内臓／骨格検査において、テゼペルマブに関連した変化は認められなかった。本試験に対する無毒性量は 300 mg/kg であった。

局所刺激性試験

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、並びにウサギを用いた局所刺激性試験において、テゼペルマブ投与部位の肉眼的及び病理組織学的評価により局所刺激性を評価したが、テゼペルマブに関連した有害な変化は認められなかった。3 カ月間及び 6 カ月間反復投与毒性試験において、SC 投与部位に投与に起因した有害でない可逆性の血管周囲浸潤の発生率が増加した。

免疫毒性

毒性試験では、最長 6 カ月間テゼペルマブを反復投与された動物における免疫評価（免疫表現型検査［総 T 細胞、ヘルパーT 細胞、細胞傷害性 T 細胞、NK 細胞及び B 細胞集団並びに単球（ePPND 試験のみ）］、血液学的分析、免疫組織の病理学的検査）において、免疫系に対するテゼペルマブ投与に関連した有害作用は認められなかった。前述したように 3 カ月間の反復投与試験においては、T 細胞依存性抗体反応（抗 KLH 抗体）に統計学的に有意ではあるが有害ではな

い変化（本試験では感染による変化が認められなかったため）が認められたが、その後の ePPND 試験では、出生児において類似した所見は認められなかった。

結論

ICH S6 (R1)ガイドラインに準拠し、申請予定の適応症のための推奨用量、投与経路及び投与スケジュールにおけるテゼペルマブの臨床使用をサポートするために十分かつ適切な毒性試験を実施した。これらの毒性試験データより、6 カ月間の反復投与毒性試験において得られた SC 投与の無毒性量（300 mg/kg）における曝露量と、日本人患者への 4 週間毎に 1 回の 210 mg SC 投与時（MRHD）の曝露量との間に、十分な安全域が得られている（定常状態での AUC について約 120 倍、C_{max} について約 114 倍）。IV 投与による ePPND 試験（分娩前の妊娠 139～142 日目の曝露量を用いて計算）についての安全域は、日本人患者における MRHD 投与時の定常状態において、AUC で約 150 倍、C_{max} で 229 倍であった。

非臨床安全性試験から得られた TK 結果の詳細については、薬物動態試験の概要文（2.6.4 項）を参照。

2.6.6.1.2 動物種の選択

テゼペルマブはヒト及びカニクイザルの TSLP に対して高い親和性（K_D 値はそれぞれ 15.8 pM 及び 32.2 pM）で結合し、ヒト及びカニクイザルの TSLP に対して高い中和活性を示すことに基づき、毒性評価に用いる薬理学的に適切な動物種としてカニクイザルを選択した。テゼペルマブはマウス、ラット又はウサギの TSLP と交差反応を示さなかった。薬理学的に適切な毒性試験動物種の選択を裏付けるために、ヒト及びカニクイザル組織パネルを用いテゼペルマブの TCR 試験を実施した。正常なヒト及びカニクイザル組織がテゼペルマブにより染色されなかったことは、TSLP が炎症反応中に上皮細胞に発現する可溶性のタンパク質であることと一致し（Liu 2006、Lee and Ziegler 2007、Allakhverdi et al 2007）、カニクイザルが適切な動物種であることを更に裏付けた。また、これらのデータよりげっ歯類は薬理学的に適切な動物種ではないと判断された。したがって、テゼペルマブの薬理学的な毒性発現を検討するためには、カニクイザルが唯一適切な動物種であった。テゼペルマブの薬理学的試験の詳細については、薬理試験の概要文（2.6.2 項）を参照。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

テゼペルマブの急性毒性を、単回 IV 投与による安全性薬理試験において評価した（試験 109453）。300 mg/kg の単回 IV 投与において、テゼペルマブによる急性毒性の徴候は認められなかった（薬理試験の概要文 2.6.2.4.1 項参照）。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 1 カ月間反復 SC 投与毒性及び 4 カ月間回復性試験（試験 108823、GLP）

カニクイザルを用いてテゼペルマブを 0、30、100 又は 300 mg/kg（投与容量 4.3 mL/kg）の用量で週 1 回、1、8、15 及び 22 日目に反復 SC 投与する GLP 適用試験を実施した（試験 108823、表 2 参照）。試験 29 日目に 3 例/性/群を剖検し、残りの 2 例/性/群は 4 カ月間の休薬後に剖検した（休薬 114 日目）。

評価項目は、死亡、一般状態、摂餌量、体重、身体検査、ECG 検査、バイタルサイン（呼吸数及び体温）、眼科学的検査、臨床病理検査及び病理学検査であった。ADA、生物学的活性及び TK 評価用の血液試料も採取した。ADA、生物学的活性及び TK 評価結果については、薬物動態試験の概要文 2.6.4.3.2 項又は 2.6.4.3.2.1 項を参照。

表 2　カニクイザルを用いたテゼペルマブの 1 カ月間 SC 反復投与毒性試験（試験 108823）

Group Number	Test Material	Number of Animals (M/F)	ROA	Dose Level (mg/kg)	Number of Animals (M/F)	
					Necropsied on Day 29	Necropsied on Recovery Day 114[a]
1	Control	5/5	SC	0	3/3	2/2
2	Tezepelumab	5/5	SC	30	3/3	2/2
3	Tezepelumab	5/5	SC	100	3/3	2/2
4	Tezepelumab	5/5	SC	300	3/3	2/2

GLP = Good Laboratory Practice; SC = subcutaneous; M = male; F = female; ROA = route of administration.
[a] Day 114 of the Recovery Phase

ヒトタンパク質投与時に発現が予想されるように、投与期間及び／又は休薬期間において数例で ADA が発現した。試験全体を通して血清中テゼペルマブの生物学的活性が維持されたため、ADA の生成は本試験におけるテゼペルマブの毒性学的評価には影響しなかった。最高 300 mg/kg を週 1 回 SC 投与後、すべての試験動物は予定された剖検まで生存し、体重、身体検査、ECG 検査、バイタルサインあるいは眼科学的検査において、テゼペルマブによる毒性所見は認められなかった。

テゼペルマブ投与による影響と考えられる唯一の臨床病理学的所見は、投与期間 29 日目における 300 mg/kg の雌雄でのコレステロールの軽微な低下であった。本所見は、軽度の変化であり、休薬期間終了時には認められなかったため毒性とはみなされなかった。剖検及び病理組織学的検査ではテゼペルマブ投与による影響は認められなかった。

テゼペルマブを 30、100 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回、4 週間にわたり雌雄のカニクイザルに SC 投与したが、毒性所見は認められなかった。したがって、本試験の無毒性量は 300 mg/kg、測定された C_{max} 平均値及び $AUC_{0\text{-}t}$ 平均値は、それぞれ 5170 μg/mL 及び 29000 μg·day/mL であった（試験 22 日目）。

2.6.6.3.2　カニクイザルを用いたテゼペルマブの 1 カ月間反復 IV 投与毒性及び 4 カ月間回復性試験（試験 111874、GLP）

カニクイザルを用いてテゼペルマブを 0、50 又は 300 mg/kg（投与容量 4.3 mL/kg）の用量で週 1 回、試験 1、8、15 及び 22 日目に反復 IV 投与する GLP 適用試験を実施した（試験 111874、表 3）。試験 29 日目に 3 例/性/群を剖検し、対照及び 300 mg/kg 投与の残りの 2 例/性/群は 4 カ月間の休薬後に剖検した（休薬期間 113 日目）。

評価項目は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、身体検査、バイタルサイン、眼科学的検査、ECG 検査、臨床病理検査及び病理学的検査であった。TK、生物学的活性及び ADA 評価用の血液試料も採取した。TK、生物学的活性及び ADA 評価結果については、薬物動態試験の概要文 2.6.4.3.2 項又は 2.6.4.3.2.2 項を参照。

表 3　　カニクイザルを用いたテゼペルマブの 1 カ月間反復 IV 投与毒性試験（試験 111874）

Group Number	Test Material	Number of Animals (M/F)	ROA	Dose Level (mg/kg)	Number of Animals (M/F)	
					Necropsied on Day 29	Necropsied on Recovery Day 113 [a]
1	Control	5/5	IV	0	3/3	2/2
2	Tezepelumab	3/3	IV	50	3/3	NA
3	Tezepelumab	5/5	IV	300	3/3	2/2

GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; M = male; F = female; ROA = route of administration; NA = not applicable.

[a] Day 113 of the Recovery Phase

ヒトタンパク質投与時に発現が予想されるように、投与期間及び／又は休薬期間において数例で ADA が発現した。試験全体を通して血清中テゼペルマブの生物学的活性が維持されたため、ADA の生成は本試験におけるテゼペルマブの毒性学的評価には影響しなかった。最高 300 mg/kg を週 1 回 IV 投与後、すべての動物は予定された剖検まで生存し、体重、身体検査、ECG 検査、バイタルサインあるいは眼科学的検査に、テゼペルマブ投与による毒性所見は認められなかった。テゼペルマブ投与は臨床病理検査の結果にも影響を与えなかった。

テゼペルマブ投与による器官重量の変化は認められず、肉眼的又は病理組織学的所見にも投与の影響は認められなかった。300 mg/kg の雄 1 例の腎臓において、血管周囲浸潤を伴う中動脈の中膜過形成が病理組織学的検査で認められた。この腎臓における血管病変とテゼペルマブ投与の関連は不明であるが、休薬期間後、あるいはテゼペルマブの他のより長期の反復投与毒性試験においては認められず、毒性とは判断しなかった。

テゼペルマブを 50 及び 300 mg/kg の用量で週 1 回、4 週間にわたり雌雄のカニクイザルに IV 投与したときに毒性所見は認められなかった。したがって、本試験の無毒性量は 300 mg/kg であった。IV 投与後の推定初期濃度（C_0）平均値及び $AUC_{0\text{-}168}$ 平均値はそれぞれ 12200 µg/mL 及び 39900 µg·day/mL であった（試験 22 日目）。

2.6.6.3.3　カニクイザルを用いたテゼペルマブの 3 カ月間反復 SC 投与毒性及び 5 カ月間回復性試験（試験 108448、GLP）

カニクイザルを用いてテゼペルマブを 0、50、100 又は 300 mg/kg（投与容量 4.3 mL/kg）の用量で週 1 回 3 カ月間にわたり反復 SC 投与する GLP 適用毒性試験を実施した（試験 108448、表 4）。試験 93 日目に 4 例/性/群を剖検し、残りの動物（2 例/性/群）は 5 カ月間（22 週間）の休薬後の休薬期間 155 日目に剖検した。

評価項目は死亡、一般状態、体重、摂餌量、バイタルサイン、身体検査、眼科学的検査、ECG 検査、臨床病理検査、及び病理学的検査であった。TK、ADA 及び生物学的活性、並びに抗 KLH IgM 及び IgG 抗体分析用の血液試料も採取した（TK、ADA 及び生物学的活性評価の結果については、薬物動態試験の概要文 2.6.4.3.2 項又は 2.6.4.3.2.3 項を参照）。

表 4　　カニクイザルを用いたテゼペルマブの 3 カ月間反復投与毒性試験（試験 108448）

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level (mg/kg)	Number of Animals (M/F)	
				Necropsied on Day 93	Necropsied on Recovery Day 155 [a]
1	Control	SC	0	4/4	2/2
2	Tezepelumab	SC	50	4/4	2/2
3	Tezepelumab	SC	100	4/4	2/2
4	Tezepelumab	SC	300	4/4	2/2

GLP = Good Laboratory Practice; SC =subcutaneous; M = male; F = female; ROA = route of administration.
[a] Day 155 of the Recovery Phase

ヒトタンパク質投与時に発現が予想されるように、投与期間及び／又は休薬期間において数例の動物に ADA が発現した。試験全体を通して血清中テゼペルマブの生物学的活性が維持されたため、ADA の生成は本試験におけるテゼペルマブの毒性学的評価には影響しなかった。全動物が予定された剖検まで生存した。投与に関連した一般状態変化は認められなかった。バイタルサインあるいは身体検査、眼科学的又は ECG 検査に影響は認められなかった。体重に対する影響も認められなかった。

対照と比較し、300 mg/kg の雌雄で抗 KLH IgG 抗体価平均値が軽度～中等度に低下し、この低下は統計学的に有意（$p \leq 0.05$）であった。これらの動物に対する抗 KLH IgG 抗体価平均値の低下は、テゼペルマブの薬理作用による可能性があるが、本試験では感染に関連した変化が認められなかったため毒性ではないと考えられた。50 又は 100 mg/kg の一部の動物では抗 KLH IgG 抗体価の低下がみられたが、これらの用量における平均値では統計学的に有意な低下ではなかった。

テゼペルマブ投与による唯一の臨床病理学的所見は、300 mg/kg の雌雄におけるコレステロールの軽微な低下であり、試験 29 日目から 93 日目に認められ、休薬期間中に回復性を示した。その他の臨床病理検査結果に毒性学的に意義のある影響は認められなかった。投与終了時及び休薬期間後の剖検において器官重量又は肉眼的な所見に、投与に関連した影響は認められなかった。投与期間後の剖検において、被験物質及び KLH 投与部位に、血管周囲の単核球浸潤の軽度の増加が認められた。この血管周囲の浸潤は、発生率／重症度に用量依存性はなく、休薬期間後のテゼペルマブ投与部位では認められなかった。

雌雄カニクイザルに対照物質又はテゼペルマブを 50、100 又は 300 mg/kg の用量で週に 1 回、3 カ月間にわたり SC 投与した結果、テゼペルマブ投与に関連した所見は、300 mg/kg の雌雄における血清コレステロール値の僅かな低下、300 mg/kg の雌雄における抗 KLH IgG 抗体価の統計学的に有意な（$p \leq 0.05$）低下並びに被験物質及び KLH 投与部位における血管周囲の単核球浸潤の増加であった。コレステロール値の低下及び投与部位の単核球浸潤は、休薬期間終了時には認められなかった。認められた影響のいずれも、重症度が低く、可逆性であったため、毒性とはみなされなかった。したがって、無毒性量は最高用量の 300 mg/kg、C_{max} 平均値及び $AUC_{0\text{-}168}$ 平均値はそれぞれ 5900 µg/mL 及び 747000 µg·hr/mL であった（試験 85 日目）。

2.6.6.3.4 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 6 カ月間反復 SC 及び IV 投与毒性並びに 5 カ月間回復性試験（試験 108824、GLP）

カニクイザルを用いてテゼペルマブを 0 mg/kg（IV 及び SC 両投与経路）、50 mg/kg（IV 及び SC 両投与経路）又は 300 mg/kg（SC のみ）で週 1 回、6 カ月間にわたり反復 SC 又は IV 投与する GLP 適用毒性試験（試験 108824）を実施した（表 5、両投与経路に対する投与容量 4.3 mL/kg）。試験 183 日目に 4 例/性/群を剖検し（IV 投与対照では 2 例/性別/群を剖検）、SC 投与対照、50 mg/kg IV 投与及び 300 mg/kg SC 投与の残りの動物（2 例/性/群）は 5 カ月間（22 週間）の休薬観後の休薬期間 155 日目に剖検した。

表 5 カニクイザルを用いたテゼペルマブの 6 カ月間反復 SC 及び IV 投与毒性試験（試験 108824）

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level (mg/kg)	Number of Animals Necropsied (M/F)	
				Day 183	Recovery Day 155
1	Control	SC	0	4/4	2/2
2	Control	IV	0	2/2	NA
3	Tezepelumab	SC	50	4/4	NA
4	Tezepelumab	IV	50	4/4	2/2
5	Tezepelumab	SC	300	4/4	2/2

GLP = Good Laboratory Practice; SC = subcutaneous; IV = intravenous; M = male; F = female; ROA = route of administration; NA = not applicable.

ヒトタンパク質投与時に発現が予想されるように、投与期間及び／又は休薬期間において数例で ADA が発現した。試験全体を通して血清中テゼペルマブの生物学的活性が維持されたため（安楽死させた動物を除く。最終試料採取は試験 183 日目）、ADA の生成は本試験におけるテゼペルマブの毒性学的評価には影響しなかった。毒性の評価は、一般状態（雌の性周期を含む）、体重、摂餌量（定性的）、身体検査、眼科学的検査、ECG 検査、バイタルサイン、臨床病理検査（免疫表現型検査を含む）及び病理学並びに雄の生殖評価（精子の形態、運動性及び数）などにより行った。TK、生物学的活性、ADA 及び CIC 解析用の血液試料も採取し（TK、ADA、生物学的活性及び CIC の評価結果については、薬物動態試験の概要文 2.6.4.3.2 項又は 2.6.4.3.2.4 項を参照）、将来行う可能性のある解析用に追加の血液及び組織試料を採取した。

50 mg/kg IV 投与の雌 1 例の一般状態が不良（左後肢の腫脹及び動作減少、左右の後肢皮膚の青色及び赤色変化、両腕の皮膚の赤色変化）となったため、試験 156 日目（投与 1 日後）に安楽死させた。TK の評価において、この動物では試験 57 日目から血清中テゼペルマブ濃度が低く、試験 113 日目からは検出されなかった。またこの動物では、試験 57 日目の生物学的活性が低く、試験 113 日目では生物学的活性が測定不能であり、試験 57 日目から非常に高レベルの抗テゼペルマブ抗体が検出された。この一般状態不良は、CIC を形成した抗テゼペルマブ抗体によるものであった。試験 156 日目に採取した血液は CIC 陽性となったが、その他に唯一評価した試験 141 日時点では CIC は陰性であった。本動物では臨床病理学的所見として、赤血球量（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）、血小板数、総タンパク質及びアルブミンの中等度減少並びにフィブリノーゲン及びグロブリンの軽度増加が認められた。皮膚（左脚、右腕、IV 投与部位及び乳首）の病理組織学的所見として、急性血管／血管周囲炎症、血栓、出血及び多発表皮梗

塞などがあり、一般状態変化、臨床病理学変化及び肉眼的所見と一致していた。重症度の低い類似した所見が、消化管の漿膜にも認められた。

その他の動物はすべて、予定された剖検まで生存した。一般状態、性周期、精子検査パラメータ、体重、身体検査、眼科学的検査、ECG 検査、バイタルサインあるいは末梢血免疫表現型検査に対する投与の影響はみられなかった。投与期間終了時まで生存した動物においては、コレステロール値の軽度の低下がテゼペルマブ投与による唯一の臨床病理学的変化であった。投与期間中すべての試料採取時において、全テゼペルマブ投与群にコレステロール値の低下が認められ、本所見は休薬期間終了時には回復した。

投与期間及び休薬期間の終了時には、器官重量の変化又は剖検所見は認められなかった。300 mg/kg の SC 投与部位には、真皮及び／又は皮下組織に、テゼペルマブ投与に関連した可逆性の、軽微から軽度の血管周囲浸潤の発生率増加が認められた。

カニクイザルにテゼペルマブを週 1 回、6 カ月間にわたり、50 又は 300 mg/kg の用量で反復 SC 投与あるいは 50 mg/kg の用量で反復 IV 投与した結果、全投与群において、血清コレステロール値の軽度の低下が認められた。50 mg/kg IV 投与の雌 1 例を試験 156 日目に安楽死させた。抗テゼペルマブ抗体による CIC 形成が原因であったが、これはテゼペルマブによる直接的な影響とはみなされなかった。サルにおけるヒトタンパク質に対する ADA 生成は、ヒトにおける ADA 生成を予測するものではないことから、CIC はヒトリスク評価には影響しない。このこと及び IV 投与後に他の動物に有害な所見が認められなかったことから、IV 投与に対する無毒性量は 50 mg/kg であり、試験終了時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168}$ は 2670 µg/mL 及び 9990 µg·day/mL であった。SC 投与に対する無毒性量は 300 mg/kg であり、試験終了時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168}$ は 5260 µg/mL 及び 30200 µg·day/mL であった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

ICH S6 (R1)ガイドラインによると、医薬品に対して通常実施される標準的な遺伝毒性試験は、テゼペルマブのようなバイオテクノロジー応用医薬品には適用できない。したがって、テゼペルマブの遺伝毒性を評価する試験は実施していない。

テゼペルマブは高分子タンパクであり、核膜又はミトコンドリア膜を通過して DNA 又は核内の他の染色体物質と直接相互作用することはないと考えられる。テゼペルマブは完全に自然界由来のアミノ酸から成るヒト mAb であり、無機性又は有機合成リンカーあるいはその他のタンパク質でない成分を含有しない。したがって、テゼペルマブが DNA 又は他の染色体物質と直接反応する可能性は極めて低いと考えられる。

2.6.6.5 がん原性試験

テゼペルマブは長期投与を目的としているため、カニクイザルを用いた反復 IV 又は SC 投与 GLP 適用毒性試験（結果は 2.6.6.3 項に示した）において、テゼペルマブによる長期的影響を評価した。最高 50 mg/kg の反復 IV 投与及び 300 mg/kg の反復 SC 投与（週 1 回、最長 6 カ月間）を行ったところ、いずれの試験においても増殖性又は前腫瘍病変を示唆する有害な器官重量の変化、末梢血の免疫表現型検査に対する影響あるいは病理組織学的変化はみられなかった。更に、いずれの毒性試験においても、日和見感染症あるいはリンパ器官の重量又は病理組織に対する影響は認められなかった。したがって、長期投与毒性試験で得られたデータからは、テゼペルマブ特有の悪性腫瘍発生に関するリスクの懸念は示されなかった。またテゼペルマブはマウス又は

ラットの TSLP と交差反応しないため、げっ歯類を用いた 2 年間のがん原性試験を実施しテゼペルマブのがん原性リスクを直接評価することは不可能であった。

TSLP のがん原性に関する文献をレビューした結果、テゼペルマブの長期投与が腫瘍に対する免疫監視機構を阻害する可能性は示唆されなかった。上皮由来のサイトカインとしての（Bjerkan et al 2016、Ziegler 2010）、TSLP の通常の生理的役割は、共生及び病原微生物の制御を助ける防御システムに関与していると考えられている（Verstraete et al 2014）。過去数年にわたり、マウス及びヒトにおける TSLP の主要な役割は、Th2 細胞の適応反応を誘発することであることが示されてきた（Bell et al 2013、Kitajima et al 2011）。特に、TSLPR 欠損（TSLPR-/-）マウスは、野生型マウスと比較して Th2 応答が非常に低いが、Th1 細胞応答は正常あるいは高い（Al-Shami et al 2005）。TSLPR は、B 細胞、T 細胞、NKT 細胞、肥満細胞及び好酸球などの多くの免疫細胞サブセットにおいて確認されているが（Iliev et al 2009）、ヒト及びマウスにおける主要な TSLP 応答細胞サブセットは骨髄系由来の樹状細胞に多くみられる（Ziegler and Liu 2006）。TSLP により刺激された樹状細胞が抗原特異的な方法で CD4+ T 細胞の抗原刺激に用いられる場合、生じた T 細胞は IL-4、IL-5 及び IL-13 サイトカイン並びにアレルギー誘発性の腫瘍壊死因子の産生を特徴とする強い T h 2 表現型を示す（Soumelis et al 2002）。TSLP により活性化された樹状細胞は、Th2 エフェクターメモリー細胞維持をサポートする能力もある。更に、マウスの骨髄由来樹状細胞を、TSLP を用いて刺激すると、Th1 分化を促進する能力が損なわれる（Taylor et al 2009）。TSLPR-/-マウスにおいては B 細胞の成熟又は T 細胞の分化に対する有意な影響は認められなかったため、TSLP 阻害によりリンパ球分化が意義のある影響を受けることも考えられない（Carpino et al 2004）。非臨床の大腸炎モデルにおいて、TSLP 欠損に起因して Th2 に対して Th1/Th17 が優勢であることにより炎症が増大し、発がん促進に対する懸念となり得るが（Spadoni et al 2012）、上述のデータから、喘息患者に対するテゼペルマブの長期投与が腫瘍に対する免疫監視機構を阻害することを示すエビデンスはほとんどないと考えられる。

B-ALL 患者において機能獲得型変異を有する割合が増加したことから、TSLP の過剰発現とがんとの遺伝的な関連が近年見出された（Perez-Andreu et al 2013、Shochat et al 2011、Tasian et al 2012）。これらの変異は TSLP（CRLF2 とも呼ばれる）受容体の発現を増加させるか（Yoda et al 2010、Russell et al 2009）、シグナル経路の恒常的活性化につながる（Shochat et al 2014）。これらの変異がどのようにして B-ALL のリスクを増加させ得るのかは不明だが、トランスジェニックマウスにおいて、TSLP の過剰発現は B 細胞リンパ球増殖性の疾患をもたらす（Osborn et al 2004、Demehri et al 2008）。また、近年の数件の研究により、TSLP が腫瘍増殖に有利な Th2 様微小環境の促進に関与していることが示された（Loose and Van de Wiele 2009）。TSLP は乳がん患者の腫瘍細胞に過剰発現しており、乳がん異種移植モデルにおいて、TSLP の遮断により腫瘍増殖が有意に減少した（Pedroza-Gonzalez et al 2011）。子宮頸がんなどの他の腫瘍においても、類似の報告がされている（Olkhanud et al 2011）。また、原発性乳がんマウスモデルにおいて、腫瘍細胞の脳への転移を TSLP が増加させたという報告もある（Erdmann et al 2013）。一方で、マウスの皮膚がんモデルにおいて、TSLP の阻害により発がん促進環境が生じるという矛盾する報告もあり（Demehri et al 2012、Di Piazza et al 2012）、これらのモデルは慢性的な TSLP 依存性皮膚炎を誘発するために角化細胞固有の Notch 欠損を使用しているため、これらの所見のヒト臨床への関連性は明らかではない。動物モデル及びヒトの両方において、TSLP の過剰発現と腫瘍の増殖及び転移の促進を関連付ける多くの報告があることから（Barooei et al 2015、Watanabe et al 2015、Xie et al 2015、Lo Kuan and Ziegler 2014）、テゼペルマブなどを用いた TSLP の阻害により、がんのリスクが増加するというよりも、抗腫瘍活性が得られる可能性が考えられた。したがって、腫瘍細胞の増殖に対する TSLP の関与を検討するための *in vitro* の試験も実施しなかった。

テゼペルマブはげっ歯類の TSLP に結合しないため、標準的なげっ歯類を用いた 2 年間のがん原性試験も実施しなかった。薬理評価においてはマウス用のサロゲート抗体が開発され使用されたが、2 年間のバイオアッセイを含めたげっ歯類のモデルは、免疫抑制薬よるヒトでのがんリスクを予測するものとしては適切でないことが最近示されたため（Lebrec et al 2016、Bugelski et al 2010）、このサロゲート抗体のげっ歯類を用いた 2 年間のがん原性試験も実施しなかった。更に、ICH S6 (R1)ガイドラインにおいて、がん原性評価において相同タンパク質を用いたげっ歯類のがん原性試験を実施する意義は概して限定的であると述べられている。

以上のように、カニクイザルを用いた最長 6 カ月間にわたるテゼペルマブの反復 IV 又は SC 投与毒性試験において、増殖性又は前腫瘍性変化、並びに日和見感染症に関連した変化あるいはリンパ器官の重量又は病理組織に対する影響は認められず、テゼペルマブの長期投与によって悪性腫瘍発生のリスクが増加する懸念は認められなかった。テゼペルマブはマウス又はラットの TSLP と交差反応しないため、テゼペルマブのげっ歯類を用いた 2 年間のがん原性試験によるリスクの直接的な評価は実施しなかった。同様に、カニクイザルは一般的に、*in vivo* におけるがん原性評価に適したモデルとはみなされていない。*In vivo* においてテゼペルマブのがん原性を直接評価することは不可能であるため、*in vivo* における代替評価法を検討し、入手可能な文献のレビューによりリスクの評価を行った。げっ歯類を用いた TSLP 遮断によるがん原性の可能性を評価するための TSLP 欠損マウスを用いた研究を含め、既存の TSLP に関する文献において、テゼペルマブの長期投与が腫瘍に対する免疫監視機構を阻害する可能性は示唆されておらず、これらのモデルを用いた追加の *in vivo* 試験を実施することにより、これまでの結論に大きな影響を与える情報が得られる可能性は低いと考えられた。本薬剤の場合は、動物モデルを用いた追加の *in vivo* 試験を実施せずに、臨床試験でのモニタリング、市販後の安全性監視及びリスク最小化策を続けることが、悪性腫瘍発生のリスクを軽減する最善の方法となり得ると考える（ICH S6 (R1)ガイドライン）。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

TSLPR 欠損（TSLPR-/-）マウスにおいては、発生異常がないことが報告されている。出生児マウスは正常なメンデル比を示し、6～8 週齢の TSLPR ノックアウトマウスは、生存率、成長、発生及び妊孕性において野生型の同腹子と差がなかった（Al-Shami et al 2004）。これら TSLPR 欠損マウスの生殖能力は、妊娠が成立するために TSLP は必須ではないことを示唆している。しかしながら、*in vitro* 実験では、ヒトの妊娠初期において、TSLP がヒトの絨毛外栄養膜浸潤及び胎盤形成に重要な役割を果たす可能性があることが示唆されている（Wu et al 2010、Munoz-Suano et al 2011）。

2.6.6.6.1 カニクイザルを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験における雄の受胎能評価（試験 108824、GLP）

6 カ月間反復投与毒性試験（試験 108824、GLP 適用）において性成熟したカニクイザルに週 1 回 IV 投与（0 又は 50 mg/kg）あるいは SC 投与し（0、50 又は 300 mg/kg）、間接的な雄の受胎能評価項目（精子の運動性、密度及び形態評価による精液検査）、器官重量（前立腺、精巣及び精巣上体）、並びに肉眼的及び病理組織学的検査（前立腺、精嚢、精巣上体、精巣）を検討した。各剖検時点におけるいずれの精子評価パラメータに対しても、テゼペルマブ投与による影響は認められなかった。また、器官重量並びに雄の生殖組織の肉眼的及び病理組織学的検査において、テゼペルマブに投与に関連した変化は認められなかった（2.6.6.3.4 項参照）。

2.6.6.6.2 カニクイザルを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験における雌の受胎能評価（試験 108824、GLP）

6 カ月間反復投与毒性試験（試験 108824、GLP 適用）において性成熟したカニクイザルに週 1 回 IV 投与（0 又は 50 mg/kg）あるいは SC 投与し（0、50 又は 300 mg/kg）、間接的な雌の受胎能評価項目（性周期、器官重量［卵巣及び子宮］、並びに肉眼的及び病理組織学的学検査［卵巣、子宮、子宮頸部、膣及び乳腺］）を検討した。性周期に対するテゼペルマブの影響はみられなかった。更に、器官重量あるいは雌の生殖組織の肉眼的及び病理組織学的検査において、テゼペルマブ投与に関連した変化は認められなかった（2.6.6.3.4 項参照）。

2.6.6.6.3 妊娠カニクイザルを用いたテゼペルマブの静脈内投与による 6.5 カ月間の出生後評価を含む母動物、胚・胎児及び出生児毒性（ePPND）試験（試験 108825、GLP）

カニクイザルにテゼペルマブを IV 投与し、GLP 適用の ePPND 試験（試験 108825）を実施した。本試験では、妊娠カニクイザル（14～23 例/群）に、テゼペルマブを 0（溶媒対照）、50 又は 300 mg/kg の用量で週 1 回 IV 投与した（表 6）。妊娠 20～22 日目から分娩まで週 1 回投与し、その後は出産（出生児については出生）後 180±2 日目まで（出生児 6 例に KLH チャレンジ 1 回）又は出生後 195±1 日目まで（出生児 28 例に KLH チャレンジ 2 回）、母動物及び出生児の観察を行った。投与容量は 4.3 mL/kg であった。1 群当たりの動物数は、ICH S6 (R1)ガイドラインの注釈 5 を参考にし、意義のあるデータ解釈が可能となる例数とした（Jarvis et al 2010）。

表 6 カニクイザルを用いたテゼペルマブの静脈内投与による ePPND 試験（試験 108825）

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level (mg/kg)	Number of Pregnant Females [a]	Number of Infants Born
1	Control	IV	0	14	11
2	Tezepelumab	IV	50	23	15
3	Tezepelumab	IV	300	16	12

IV = intravenous; ROA = route of administration

[a] Includes 2 females each in Groups 2 and 3 that were enrolled into study to replace early pregnancy losses prior to Gestation Day (GD)50. One additional female each in Groups 1-3 was replaced that was presumed to have aborted but was subsequently determined not to be pregnant (determination via monkey chorionic gonadotropin (mCG) analysis). Includes 7 females in Group 2 that were enrolled to ensure an adequate group size for data interpretation.

妊娠中に、母動物の一般状態、摂餌量、体重及び妊娠状態（超音波による観察）における変化を観察した。生物学的活性、TK 及び／又は ADA 形成を解析するために母動物の血液試料、TK 評価のために乳汁試料を採取した（TK、ADA、生物学的活性及び CIC の評価結果については、薬物動態試験の概要文 2.6.4.3.3 項を参照）。妊娠した雌は、自然分娩により出産させた。一般状態、体重及びその他の出生児発育パラメータの変化について、分娩後／出生後 6.5 カ月間にわたり、母動物及び出生児を評価した。TK 及び ADA 形成の解析のために、出生児の血液試料を採取した（TK、ADA 及び生物学的活性の評価結果については、薬物動態試験の概要文 2.6.4.3.3 項を参照）。出生児の免疫学的な評価として、KLH に対する T 細胞依存性抗体反応、フローサイトメトリーによるリンパ球サブセットの評価、血液学的パラメータ及び出生後 28 日目の X 線撮影

による骨格評価を行った。出生児を出生後 180±2 日目（出生児 6 例に KLH チャレンジ 1 回）又は出生後 195±1 日目（出生児 28 例に KLH チャレンジ 2 回）に安楽死させた。すべての出生児に関して、肉眼的な組織観察を含む、外表及び内臓の検査並びに完全な剖検を実施した。組織を採取し重量を測定後、保存した。

母動物、胎児又は出生児に対するテゼペルマブ投与による有害な影響は認められなかった。テゼペルマブ投与に起因する流産はみられなかった。胎児消失の発生率は、対照では 21.4%（3/14 例）、50 mg/kg では 34.8%（8/23 例）、300 mg/kg では 25.0%（4/16 例）であった。テゼペルマブ投与群における胎児消失は、試験実施施設における過去に用いられたこの試験デザインでの対照の背景値の範囲内（平均 25%、最小～最大範囲：6.7%～38.9%）であった。胎児の超音波計測、妊娠期間又は出生児の体重に影響は認められず、胎児の生存率、成長及び発育に対するテゼペルマブ投与による影響はみられなかった。出生後 6.5 カ月間にわたり評価したすべての出生児について、一般状態、体重、出生児測定項目、神経行動学的評価、血液学的パラメータ、末梢血リンパ球の免疫表現型、抗 KLH 液性免疫反応、外表／内臓／骨格検査において、テゼペルマブ投与による変化は認められなかった。

本試験における母動物及び出生児に対する無毒性量は、最高用量の 300 mg/kg であった。

2.6.6.6.4 幼若動物を用いた試験

幼若動物を用いた試験は実施しなかった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

反復投与毒性試験（試験 108823、108874、108448 及び 108824）及びウサギを用いた局所刺激性試験（2.6.6.7.1 項）において、テゼペルマブ投与部位の肉眼的及び病理組織学的観察により、局所刺激性を評価した。反復投与毒性試験では、投与部位にテゼペルマブ投与に関連した有害な変化は認められなかった。3 カ月間反復投与毒性試験（試験 108448）では、投与期間終了時の病理組織学的検査により、投与動物の被験物質及び KLH の投与部位に、血管周囲の単核球浸潤の軽度の増加が認められた。これらの血管周囲浸潤は発生率／重症度が用量依存的ではなく、休薬期間後のテゼペルマブ投与部位には認められなかった。6 カ月間反復投与毒性試験（試験 108824）では、300 mg/kg/回の SC 投与部位の真皮及び／又は皮下組織において、病理組織学的検査によりテゼペルマブ投与に関連した可逆性の軽微～軽度の血管周囲浸潤の発生率増加がみられた。

2.6.6.7.1 ニュージーランドホワイト種ウサギを用いたテゼペルマブの急速静注による局所刺激性試験（試験 109454、GLP 適用）

ニュージーランドホワイト種ウサギを用い、テゼペルマブの IV 投による局所刺激性試験を実施した（試験 109454、GLP 適用）。本試験では、0 mg/部位（溶媒対照、左耳静脈）及び 70 mg/部位（右耳静脈、1 mL/部位）のテゼペルマブを、雄ウサギ 3 例に試験 1 日目に単回 IV 投与した（表 7）。

投与前及び投与後約 1、4、24、48 及び 72 時間に、各投与部位についてドレイズスコアに従って発赤及び腫脹を評価しスコア化した。刺激性の評価は、死亡、一般状態、体重、局所刺激スコア並びに試験 4 日目の剖検後の投与部位及び沈着部位の肉眼的及び病理組織学的評価に基づいて行った。

表 7 ニュージーランドホワイト種ウサギを用いたテゼペルマブの IV 投与による局所刺激性試験（試験 109454）

Test Material	ROA	Dose Level (mg/dose site)	Dose Volume (mL/site)	Number of Animals
Control	IV	0	1	3
Tezepelumab	IV	70	1	

IV = intravenous; ROA = route of administration

すべての動物が試験 4 日目に予定された剖検時まで生存した。死亡、一般状態、局所刺激性、体重、体重増加量あるいは肉眼的又は病理組織学的評価に対するテゼペルマブ投与の影響は認められなかった。70 mg/部位のテゼペルマブの単回急速 IV 投与による局所的な忍容性は良好であり、局所刺激性は認められなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

テゼペルマブの非標的組織又は受容体へ結合する可能性について評価した。テゼペルマブは完全なヒト mAb であるため、FDA のガイドライン「ヒトに使用するモノクローナル抗体医薬品の製造及び試験において考慮すべきポイント」（FDA Guidance 1997）の推奨に従い、サル及びヒトの正常組織パネルを用いて TCR 試験を実施した。

2.6.6.8.1 テゼペルマブの組織交差反応性試験（試験 108668、GLP）

正常なヒト及びカニクイザル組織の凍結切片を用い、GLP 適用の TCR 試験を実施し、ビオチニル標識テゼペルマブ（AMG 157-Bio）の交差反応性を 1 及び 50 µg/mL の濃度で評価した（試験 108668）。検討したヒト又はカニクイザルの組織パネルにおいて、AMG 157-Bio に特異的な染色は検出されなかった。染色が検出されなかった原因は、TSLP は炎症時又は他の生理的プロセス中に発現するが正常な組織では発現しないためと考えられる。AMG 157-Bio は、陽性対照の TSLP コートビーズを中等度から強度に染色し、陰性対照のヒト血清アルブミンコートビーズを染色せず、組織背景を軽微に染色した。陽性及び陰性対照の結果から、本アッセイ系が適切に機能していることが確認された。

2.6.6.8.2 免疫毒性試験

毒性試験では、最長 6 カ月間テゼペルマブを反復投与された動物における免疫評価（免疫表現型検査［総 T 細胞、ヘルパーT 細胞、細胞傷害性 T 細胞、NK 細胞及び B 細胞集団並びに単球（ePPND 試験のみ）］、血液学的分析、免疫組織の病理学的検査）において、免疫系に対するテゼペルマブ投与に関連した有害作用は認められなかった。前述したように、3 カ月間の反復投与試験においては、T 細胞依存性抗体反応（抗 KLH 抗体）に統計学的に有意な変化が一部で認められたが、その後の ePPND 試験では、出生児において類似した所見は認められなかった。

2.6.6.9 考察

テゼペルマブはヒト及びカニクイザルの TSLP に対して高い親和性（K_D 値はそれぞれ 15.8 pM 及び 32.2 pM）で結合し、ヒト及びカニクイザルの TSLP に対して高い中和活性を示すことに基づき、毒性評価における薬理学的に適切な動物種として、カニクイザルを選択した。テゼペルマ

ブはマウス、ラット又はウサギの TSLP と交差反応しなかったため、カニクイザルは毒性試験における適切な動物種と考えられた。

テゼペルマブの急性毒性を、カニクイザルを用いた安全性薬理試験において評価した（薬理試験の概要文 2.6.2.4.1 項参照）。本試験において、300 mg/kg の用量で IV 投与したときにテゼペルマブの急性毒性の兆候は認められなかった。実施したすべての反復投与毒性試験において、各投与経路（IV 及び SC）に対する無毒性量は検討した最高用量（最高 300 mg/kg）であった。大部分の反復投与毒性試験において、300 mg/kg で有害でない軽微から軽度の血清コレステロール値の低下が認められた。休薬期間後に、血清コレステロール値に対する影響は回復した。

3 カ月間反復投与毒性試験において、KLH に対する抗体反応を測定することにより、T 細胞依存性抗体反応を評価した。300 mg/kg において、抗 KLH IgG 抗体価平均値は軽度から中等度に低下した。50 及び 100 mg/kg では、IgG 抗体価が散発的に低下したが、統計的に有意な変化は認められなかった。抗 KLH IgG 抗体価の低下は、感染に関連した変化が本試験では認められなかったため有害ではないと考えられたが、テゼペルマブの薬理作用に起因する可能性がある。その後のカニクイザルを用いた ePPND 試験では、出生児において、KLH 抗体価における類似した変化は認められなかった。

6 カ月間反復投与毒性試験において、50 mg/kg IV 投与の雌 1 例の一般状態が不良（左後肢の腫脹及び動作減少、左右の後肢皮膚の青色及び赤色変化、両腕の皮膚の赤色変化）となったため、試験 156 日目に安楽死させた。この一般状態不良は、ADA 及び CIC 形成による合併症に起因するものであった。安楽死させたこの動物は、試験 156 日目の時点で CIC が陽性であった。試験 57 日目の時点で本薬の生物学的活性は低下し、試験 113 日目には定量限界未満となった。この血清中テゼペルマブ濃度の低下は、ADA によるクリアランスの上昇によると考えられた。臨床病理検査所見（赤血球量、血小板数、総タンパク質、アルブミンの中等度減少、並びにフィブリノーゲン及びグロブリンの軽度増加）及び病理組織学的検査所見（急性血管／血管周囲炎症、血栓、出血及び多発表皮梗塞）も CIC 形成に起因するものと考えられた。サルにおける CIC 形成は、ヒトにおける CIC 形成を予測するものではなく（ICH S6 (R1)ガイドライン）、ヒトでのリスクル評価には影響しない。6 カ月間反復投与毒性試験における生存動物すべてが CIC 陰性であり、類似した所見は認められなかった。血清中テゼペルマブの生物学的活性が試験全体を通して維持されたため（安楽死させた動物を除く；最終試料採取は試験 183 日目）、この試験での ADA の形成は、本試験におけるテゼペルマブの毒性学的評価には影響しなかった。

カニクイザルを用いた単回投与及び反復投与毒性試験、並びにウサギを用いた局所刺激性試験において、テゼペルマブの投与部位の肉眼的及び病理組織学的検査により局所刺激性を評価したが、テゼペルマブ投与による有害な変化は認められなかった。3 カ月間及び 6 カ月間反復投与毒性試験の SC 投与部位において、テゼペルマブ投与に起因する有害でない可逆性の血管周囲浸潤の発生率が増加した。毒性試験では、最長 6 カ月間テゼペルマブを投与された動物における免疫評価において、免疫系に対するテゼペルマブ投与に関連した有害な影響は認められなかった。前述のとおり、3 カ月間毒性試験においては、T 細胞依存性抗体反応（抗 KLH 抗体）に統計学的に有意な変化が一部で認められたが、その後の ePPND 試験では、出生児において、類似した所見は認められていない。6 カ月間反復投与毒性試験の一部として雌及び雄の受胎能を間接的に評価したところ、テゼペルマブ投与による有害な影響は認められなかった。

ePPND 試験では、妊娠した雌カニクイザルにテゼペルマブを 0、50 又は 300 mg/kg の用量で妊娠約 20 日目から分娩まで週 1 回 IV 投与した。分娩後 6.5 カ月間にわたり出生児の評価を行った。用量 300 mg/kg まで、テゼペルマブに関連した影響（母動物、胎児又は出生児）は認められなかった。出生後 6.5 カ月間にわたり評価したすべての出生児について、臨床徴候、体重、出生児測定項目、神経行動学的評価、血液学的パラメータ、末梢血リンパ球の免疫表現型、抗 KLH

液性免疫反応、外表／内臓／骨格検査において、テゼペルマブに関連した変化は認められなかった。本試験に対する無毒性量は 300 mg/kg であった。

カニクイザルにおける IV 又は SC 投与による最長 6 カ月間の反復投与毒性試験では、テゼペルマブは増殖性又は前腫瘍性の変化を示さなかった。利用可能なげっ歯類モデルが制限されること及びテゼペルマブの潜在的ながん原性に対する懸念がないことから、追加の非臨床試験によってリスク評価に対して臨床的に意義のある新たな重要な情報は得られないと考えられた。

2.6.6.10 結論

ICH S6 (R1)ガイドラインに従い、予定適応症患者での推奨用量、投与経路及び投与スケジュールにおけるテゼペルマブの製造販売承認申請を裏付けるために十分かつ適切な毒性試験を実施した。

これらの非臨床安全性試験データにより、6 カ月間の反復投与毒性試験において得られた SC 投与の無毒性量（300 mg/kg）における曝露量と、日本人患者への 4 週間に 1 回の 210 mg SC 投与時（MRHD）の曝露量との間に、十分な安全域が得られている（定常状態での AUC について約 120 倍、C_{max} について約 114 倍）。IV 投与による ePPND 試験（分娩前の妊娠 139～142 日目の曝露量を用いて計算）での安全域は、日本人患者における MRHD 投与時の定常状態における AUC について約 150 倍、C_{max} については約 229 倍であった（表 8）。

表 8 カニクイザル毒性試験における無毒性量と日本人患者での最大推奨臨床用量における曝露量比較

SC Maximum Recommended Human Dose (mg)	Human Mean Values at Steady State [a]		6-mo study (108824)[b]		ePPND study (108825)[c]	
	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (day µg/mL)	Ratios		Ratios	
			C_{max}[d]	AUC[e]	C_{max}[d]	AUC[e]
210 mg Q4W	46.3	1010	114	120	229	150

AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; C_0 = estimated initial concentration after intravenous administration; ePPND = enhanced pre- and post-natal development (Maternal, Embryo-fetal, and Neonatal); GD = Gestation Day; d = Day; NOAEL = No-Observed-Adverse-Effect-Level; SC = Subcutaneous; IV = intravenous; Q4W = Administered once every 4 weeks; MRHD = Maximum Recommended Human Dose.

[a] Simulated human mean values of C_{max} and AUC (over 4 weeks) at steady state following SC administration of tezepelumab 210 mg Q4W to Japanese asthma patients (Tezepelumab Population PK report, Module 5.3.3.5).

[b] Study 108824 (Day 176) at the SC NOAEL of 300 mg/kg; mean C_{max} = 5260 µg/mL, $AUC_{0\text{-}168hr}$ = 30200 µg*d/mL. A correction factor of 4 was applied to adjust for the difference in dosing frequency between animals (once weekly) and humans (every 4 weeks) to the reported $AUC_{0\text{-}168hr}$ value, resulting in a value of 120800 µg*d/mL used for ratio calculations.

[c] Study 108825 (GD 139-142) at the IV NOAEL of 300 mg/kg; Maternal animal mean C_0 = 10600 µg/mL, $AUC_{0\text{-}168}$ = 38000 µg*d/mL. A correction factor of 4 was applied to adjust for the difference in dosing frequency between animals (once weekly) and humans (every 4 weeks) to the reported $AUC_{0\text{-}168}$ value, resulting in a value of 152000 µg*d/mL used for ratio calculations.

[d] C_{max} ratio calculation: C_{max} = (cynomolgus monkey steady-state C_{max} or C_0)/(human steady-state C_{max}).

[e] AUC ratio calculation: [(steady-state $AUC_{0\text{-}168hr}$ in cynomolgus monkey × 4)/(steady-state $AUC_{0\text{-}28d}$ in humans)].

2.6.6.11 参考文献

Al-Shami et al 2004

Al-Shami A, Spolski R, Kelly J, Fry T, Schwartzberg PL, Pandey A, et al. A role for thymic stromal lymphopoietin in $CD4^+$ T cell development. J Exp Med. 2004 Jul 19;200(2):159-68.

Al-Shami et al 2005

Al-Shami A, Spolski R, Kelly J, Keane-Myers A, Leonard WJ. A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model. J Exp Med. 2005 Sep 19;202(6):829-39.

Allakhverdi et al 2007

Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. J Exp Med. 2007 Feb 19;204(2):253-8.

Barooei et al 2015

Barooei R, Mahmoudian RA, Abbaszadegan MR, Mansouri A, Gholamin M. Evaluation of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and its correlation with lymphatic metastasis in human gastric cancer. Med Oncol. 2015 Aug;32(8):217.

Bell et al 2013

Bell BD, Kitajima M, Larson RP, Stoklasek TA, Dang K, Sakamoto K, et al. The transcription factor STAT5 is critical in dendritic cells for the development of TH2 but not TH1 responses. Nat Immunol. 2013 Apr;14(4):364-71.

Bjerkan et al 2016

Bjerkan L, Sonesson A, Schenck K. Multiple Functions of the New Cytokine-Based Antimicrobial Peptide Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP). Pharmaceuticals (Basel). 2016 Jul 5;9(3).

Bugelski et al 2010

Bugelski PJ, Volk A, Walker MR, Krayer JH, Martin P, Descotes J. Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia. Int J Toxicol. 2010 Sep-Oct;29(5):435-66.

Carpino et al 2004

Carpino N, Thierfelder WE, Chang MS, Saris C, Turner SJ, Ziegler SF, et al. Absence of an essential role for thymic stromal lymphopoietin receptor in murine B-cell development. Mol Cell Biol. 2004 Mar;24(6):2584-92.

Demehri et al 2008

Demehri S, Liu Z, Lee J, Lin MH, Crosby SD, Roberts CJ, et al. Notch-deficient skin induces a lethal systemic B-lymphoproliferative disorder by secreting TSLP, a sentinel for epidermal integrity. PLoS Biol. 2008 May 27;6(5):e123.

Demehri et al 2012

Demehri S, Turkoz A, Manivasagam S, Yockey LJ, Turkoz M, Kopan R. Elevated epidermal thymic stromal lymphopoietin levels establish an antitumor environment in the skin. Cancer Cell. 2012 Oct 16;22(4):494-505.

Di Piazza et al 2012

Di Piazza M, Nowell CS, Koch U, Durham AD, Radtke F. Loss of cutaneous TSLP-dependent immune responses skews the balance of inflammation from tumor protective to tumor promoting. Cancer Cell. 2012 Oct 16;22(4):479-93.

Erdmann et al 2013

Erdmann RB, Gartner JG, Leonard WJ, Ellison CA. Lack of functional TSLP receptors mitigates Th2 polarization and the establishment and growth of 4T1 primary breast tumours but has different effects on tumour quantities in the lung and brain. Scand J Immunol. 2013 Nov;78(5):408-18.

FDA Guidance 1997

Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, (1997). Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use.

Iliev et al 2009

Iliev ID, Spadoni I, Mileti E, Matteoli G, Sonzogni A, Sampietro GM, et al. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. Gut. 2009;58(11):1481-9.

Jarvis et al 2010

Jarvis P, Srivastav S, Vogelwedde E, Stewart J, Mitchard T, Weinbauer GF. The cynomolgus monkey as a model for developmental toxicity studies: variability of pregnancy losses, statistical power estimates, and group size considerations. Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology. 2010;89(3):175-87.

Kitajima et al 2011

Kitajima M, Lee HC, Nakayama T, Ziegler SF. TSLP enhances the function of helper type 2 cells. Eur J Immunol. 2011 Jul;41(7):1862-71.

KOMP 2016

KOMP Phenotyping [Internet]. UC Davis. [cited September 7, 2016]. Available from URL: https://www.kompphenotype.org/summary-tab.php?gene=Tslp&project=komp.

Lebrec et al 2016

Lebrec H, Brennan FR, Haggerty H, Herzyk D, Kamperschroer C, Maier CC, et al. HESI/FDA workshop on immunomodulators and cancer risk assessment: Building blocks for a weight-of-evidence approach. Regul Toxicol Pharmacol. 2016 Mar;75:72-80.

Lee and Ziegler 2007

Lee HC, Ziegler SF. Inducible expression of the proallergic cytokine thymic stromal lymphopoietin in airway epithelial cells is controlled by NFkappaB. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jan 16;104(3):914-9.

Liu 2006

Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. J Exp Med. 2006 Feb 20;203(2):269-73.

Lo Kuan and Ziegler 2014

Lo Kuan E, Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin and cancer. J Immunol. 2014 Nov 1;193(9):4283-8.

Loose and Van de Wiele 2009

Loose D, Van de Wiele C. The immune system and cancer. Cancer Biother Radiopharm. 2009 Jun;24(3):369-76.

Munoz-Suano et al 2011

Munoz-Suano A, Hamilton AB, and Betz AG. Gimme Shelter: the immune system during pregnancy. Immunol Rev. 2011 May;241:20-38.

Olkhanud et al 2011

Olkhanud PB, Rochman Y, Bodogai M, Malchinkhuu E, Wejksza K, Xu M, et al. Thymic stromal lymphopoietin is a key mediator of breast cancer progression. J Immunol. 2011 May 15;186(10):5656-62.

Osborn et al 2004

Osborn MJ, Ryan PL, Kirchhof N, Panoskaltsis-Mortari A, Mortari F, Tudor KS. Overexpression of murine TSLP impairs lymphopoiesis and myelopoiesis. Blood. 2004 Feb 1;103(3):843-51.

Pedroza-Gonzalez et al 2011

Pedroza-Gonzalez A, Xu K, Wu TC, Aspord C, Tindle S, Marches F, et al. Thymic stromal lymphopoietin fosters human breast tumor growth by promoting type 2 inflammation. J Exp Med. 2011 Mar 14;208(3):479-90.

Perez-Andreu et al 2013

Perez-Andreu V, Roberts KG, Harvey RC, Yang W, Cheng C, Pei D, et al. Inherited GATA3 variants are associated with Ph-like childhood acute lymphoblastic leukemia and risk of relapse. Nat Genet. 2013 Dec;45(12):1494-8.

Reardon et al 2011

Reardon C, Lechmann M, Brüstle A, Gareau MG, Shuman N, Philpott D, et al. Thymic stromal lymphopoetin-induced expression of the endogenous inhibitory enzyme SLPI mediates recovery from colonic inflammation. Immunity. 2011 Aug 26;35(2):223-35.

Russell et al 2009

Russell LJ, Capasso M, Vater I, Akasaka T, Bernard OA, Calasanz MJ, et al. Deregulated expression of cytokine receptor gene, CRLF2, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2009 Sep 24;114(13):2688-98.

Shochat et al 2011

Shochat C, Tal N, Bandapalli OR, Palmi C, Ganmore I, te Kronnie G, et al. Gain-of-function mutations in interleukin-7 receptor-alpha (IL7R) in childhood acute lymphoblastic leukemias. J Exp Med. 2011 May 9;208(5):901-8.

Shochat et al 2014

Shochat C, Tal N, Gryshkova V, Birger Y, Bandapalli OR, Cazzaniga G, et al. Novel activating mutations lacking cysteine in type I cytokine receptors in acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014 Jul 3;124(1):106-10.

Soumelis et al 2002

Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. Nat Immunol. 2002 Jul;3(7):673-80.

Spadoni et al 2012

Spadoni I, Iliev ID, Rossi G, Rescigno M. Dendritic cells produce TSLP that limits the differentiation of Th17 cells, fosters Treg development, and protects against colitis. Mucosal Immunol. 2012 Mar;5(2):184-93.

Tasian et al 2012

Tasian SK, Doral MY, Borowitz MJ, Wood BL, Chen IM, Harvey RC, et al. Aberrant STAT5 and PI3K/mTOR pathway signaling occurs in human CRLF2-rearranged B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2012 Jul 26;120(4):833-42.

Taylor et al 2009

Taylor BC, Zaph C, Troy AE, Du Y, Guild KJ, Comeau MR, et al. TSLP regulates intestinal immunity and inflammation in mouse models of helminth infection and colitis. J Exp Med. 2009 Mar 16;206(3):655-67.

Verstraete et al 2014

Verstraete K, van Schie L, Vyncke L, Bloch Y, Tavernier J, Pauwels E, et al. Structural basis of the proinflammatory signaling complex mediated by TSLP. Nat Struct Mol Biol. 2014 Apr;21(4):375-82.

Watanabe et al 2015

Watanabe J, Saito H, Miyatani K, Ikeguchi M, Umekita Y. TSLP Expression and High Serum TSLP Level Indicate a Poor Prognosis in Gastric Cancer Patients. Yonago Acta Med. 2015 Sep;58(3):137-43.

Wu et al 2010

Wu HX, Guo PF, Jin LP, Liang SS, Li DJ. Functional regulation of thymic stromal lymphopoietin on proliferation and invasion of trophoblasts in human first-trimester pregnancy. Human Reprod. 2010 May;25(5):1146-52.

Xie et al 2015

Xie F, Liu LB, Shang WQ, Chang KK, Meng YH, Mei J, et al. The infiltration and functional regulation of eosinophils induced by TSLP promote the proliferation of cervical cancer cell. Cancer Lett. 2015 Aug 10;364(2):106-17.

Yoda et al 2010

Yoda A, Yoda Y, Chiaretti S, Bar-Natan M, Mani K, Rodig SJ, et al. Functional screening identifies CRLF2 in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jan 5;107(1):252-7.

Ziegler and Liu 2006

Ziegler SF, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. Nat Immunol. 2006 Jul;7(7):709-14.

Ziegler 2010

Ziegler SF. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders. Curr Opin Immunol. 2010 Dec;22(6):795-9.

第 2 部　CTD の概要

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.6.7　毒性試験概要表
テゼペルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 6
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 9
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 10
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 21
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 22
2.6.7.10 がん原性試験 23
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 24
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 25
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 26
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 27
2.6.7.15 新生児を用いた試験 30
2.6.7.16 局所刺激性試験 31
2.6.7.17 その他の毒性試験 32

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article：Tezepelumab

Type of Study	Study Number (CRO Study Number)	Species	ROA	Number of Doses [a]	Dose [b] (mg/kg)	GLP Compliance	Study Site	Location in CTD
Repeat-dose Toxicity	108823 (7555-615)	Cynomolgus Monkey	SC injection	4	30, 100 and 300	Yes	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	4.2.3.2.1
	111874 (8201951)	Cynomolgus Monkey	IV injection	4	50 and 300	Yes	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	4.2.3.2.2
	108448 (7555-726)	Cynomolgus Monkey	SC injection	13	50, 100 and 300	Yes	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	4.2.3.2.3
	108824 (8213658)	Cynomolgus Monkey	IV or SC injection	26	IV: 50 SC: 50 and 300	Yes	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	4.2.3.2.4
Genotoxicity	In accordance with ICH guidance S6 (R1), 2011, no genotoxicity studies were performed (see Module 2.6.6, Section 4).							
Carcinogenicity	No carcinogenicity studies have been conducted (see Module 2.6.6, Section 5 for more details).							
Reproductive and Developmental Toxicity	108825 (FIA00558)	Cynomolgus Monkey	IV injection	Varied [c]	50 and 300	Yes	[redacted], [redacted], USA	4.2.3.5.3.1
Studies in Juvenile Animals	Studies in juvenile animals were not conducted.							
Local Tolerance	109454 (7555-617)	New Zealand White Rabbit	IV injection	1	70 mg/site	Yes	[redacted] Inc. [redacted], [redacted], USA	4.2.3.6.1
	A component (macroscopic, and microscopic examinations of tezepelumab injection sites) of Toxicity Studies: 108823, 111874, 108448, and 108824.							4.2.3.2.1 4.2.3.2.2 4.2.3.2.3 4.2.3.2.4

Type of Study	Study Number (CRO Study Number)	Species	ROA	Number of Doses [a]	Dose [b] (mg/kg)	GLP Compliance	Study Site	Location in CTD
Other Toxicity Studies	108668 (IM1604)	Cynomolgus Monkey and Human	Tissue Cross-reactivity	NA	1 and 50 µg/mL	Yes	[redacted], USA	4.2.3.7.7.1

GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable; ROA = route of administration; IV = intravenous; SC = subcutaneous.

[a] The dosing interval in the Repeat-dose Toxicity and Reproductive and Developmental Toxicity studies was weekly.

[b] The no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) is underlined as applicable.

[c] Number of doses each animal received was varied due to differences in gestation length.

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg) [a]	GLP Compliance	Study Number ([redacted] Study Number)	Location in CTD
1 month repeat dose	Cynomolgus Monkey	SC injection	30, 100 and 300	Yes	7555-615 (108823)	4.2.3.2.1
1 month repeat dose	Cynomolgus Monkey	IV injection	50 and 300	Yes	8201951 (111874)	4.2.3.2.2
3 month repeat dose	Cynomolgus Monkey	SC injection	50, 100 and 300	Yes	7555-726 (108448)	4.2.3.2.3
6 month repeat dose	Cynomolgus Monkey	IV or SC injection	IV: 50 SC: 50 and 300	Yes	8213658 (108824)	4.2.3.2.4
Reproductive and Developmental Toxicity	Cynomolgus Monkey	IV injection	50 and 300	Yes	FIA00558 (108825)	4.2.3.5.3.1

GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; SC = subcutaneous.
The dosing interval in the Repeat-dose Toxicity and Reproductive and Developmental Toxicity studies was weekly.

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Dose (mg/kg/week)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-168} (µg.day/mL)
	Mean	Mean
IV injection		
50	2260 [a] 2640 (2670) [b] 1880 [c]	8260 [a] 9990 [b] 8720 [c]
300	12200 [a] 10600 [c]	39900 [a] 38000 [c]
SC injection		
30	813 [d]	4950 [d]
50	1290 [b] 1670 [e]	7850 [b] 246000 [e]
100	2400 [d] 2560 [e]	13600 [d] 366000 [e]
300	5260 [b] 5170 [d] 5980 [e]	30200 [b] 29000 [d] 754000 [e]

C_{max} = maximum observed serum concentration; AUC = area under the curve; IV = intravenous; SC = subcutaneous.
Mean toxicokinetic values represent the average of male and female values.

[a] 111874 (8201951) – 1 month IV study. C_0 value reported.

[b] 108824 (8213658) – 6 month study. C_0 (C_{max}) values reported for IV dose group.

[c] 108825 (FIA00558) – IV pre- and post-natal development study; GD139-141 values. C_0 value reported.

[d] 108823 (7555-615) – 1 month SC study; Value reported is AUC_{0-t} not AUC_{0-168}.

[e] 108448 (7555-726) – 3 month study; AUC was µg.hr/mL not µg.day/mL.

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

Title of Study	Lot Number(s)	Purity (%) [a]	Specified Impurities	Study Number
Single-Dose Cardiovascular, Respiratory Rate, and Neurobehavioral Evaluation of AMG 157 Administered by Intravenous Injection to Telemetry-Instrumented Conscious Cynomolgus Monkeys	[redacted]	99.3%	None noted	109453
1-month SC Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 4-month Treatment-free Phase	[redacted]	99.3%	None noted	108823
1-month IV Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 4-month Treatment-free Phase	[redacted]	98.9%	None noted	111874
3-month SC Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 5-month Treatment-free Phase	[redacted]	99.3%	None noted	108448
6-month SC and IV Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys With a 5-month Treatment-free Phase	[redacted]	98.9% 98.9%	None noted	108824
Maternal, Embryo-fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 157 Administered by IV Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys With 6.5-month Postnatal Evaluation	[redacted]	98.9%	None noted	108825
Local Tolerance Test in New Zealand White Rabbits after Bolus IV Administration of AMG 157	[redacted]	99.3%	None noted	109454
Cross-reactivity Study of Biotinylated AMG 157 with Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues (*ex vivo*)	[redacted]	> 95%, as determined by SDS-PAGE	None noted	108668

Study Number = [redacted] Study Number; AMG 157 = Tezepelumab; SDS-PAGE = Sodium Dodecyl Sulfate–Polyacrylamide Gel Electrophoresis

[a] Purity by size-exclusion high-performance liquid chromatography (SE-HPLC) unless otherwise noted.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Test Article：Tezepelumab

Title of Study	Species and Other Information	ROA (Vehicle / Formulation)	Doses (mg/kg)	Noteworthy Findings (Location in CTD)
Single-Dose Cardiovascular, Respiratory Rate, and Neurobehavioral Evaluation of AMG 157 Administered by Intravenous Injection to Telemetry-Instrumented Conscious Cynomolgus Monkeys (Study 109453 (7555-621); GLP)	Cynomolgus Monkey (4 males)	IV injection (10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2)	0 and 300 (same animals)	There were no signs of tezepelumab acute toxicity after a single IV dose of 300 mg/kg. The safety pharmacology results from this study can be found in (4.2.1.3.1).

Study Number = [redacted] Study Number (Test Facility Study Number); AMG 157 = Tezepelumab; GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; ROA = route of administration.

2.6.7.6　　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

Test Article：Tezepelumab / Location in CTD：4.2.3.2.1

1-Month Subcutaneous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys

Species: Cynomolgus monkey	**Duration of Dosing:** 1-month (weekly dosing for a total of 4 doses)	**Study Number:** 108823 (7555-615)
Initial Age: 3-4 years old	**Duration of Post dose:** 4-months (12-weeks)	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Necropsy Dates**: 3/gender/group each on Day 29 and 2/gender/group on Recovery Day 114	
Testing Facility: [redacted] Inc., [redacted], [redacted], USA		
No-Observed-Adverse-Effect-Level: 300 mg/kg/dose	**Method of Administration:** SC injection	**Vehicle/Formulation:** 10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2
Parameters Evaluated: Mortality, clinical signs, food consumption, body weight, physical and electrocardiogram (ECG) examinations, vital signs (respiration rate and body temperature), ophthalmic observations, and clinical and anatomic pathology evaluations. Blood samples were collected for antibody and bioactive drug assay, and toxicokinetic evaluations.		
Noteworthy Findings: As expected for a human protein, antidrug antibodies developed in several animals during the dosing and/or treatment-free phase. The formation of anti-drug antibodies did not interfere with the tezepelumab toxicological evaluation in this study. All study animals survived until scheduled necropsy with no adverse tezepelumab findings observed for body weight, physical or electrocardiogram examinations, vital signs, or ophthalmic observations following weekly SC doses of up to 300 mg/kg. The only clinical pathology finding considered a minor effect of tezepelumab administration was minimally lower cholesterol for 300 mg/kg/dose males and females on Day 29 of the dosing phase. This finding was not considered adverse due to the small magnitude of the change, and it was not observed at the end of the recovery phase. Tezepelumab administration had no effect on anatomic pathology. In conclusion, there were no adverse findings when tezepelumab was administered weekly via the subcutaneous route to male and female monkeys at doses of 30, 100, and 300 mg/kg/dose for 4 weeks. Therefore, the NOAEL in this study was 300 mg/kg/dose, which resulted in a C_{max} and AUC_{0-t} values of 5,170 µg/mL and 29,000 µg*day/mL, respectively (on Day 22).		

Week 4 Toxicokinetics				
Weekly Dose (mg/kg)	0	30	100	300
Number of Animals (M/F)	5/5	5/5	5/5	5/5
C_{max} (µg/mL)	NA	813 ± 162	2400 ± 371	5170 ± 582
T_{max} (days)	NA	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-2.0)
AUC_{0-t} (µg·d/mL)	NA	4950 ± 1070	13600 ± 2180	29000 ± 2770
Day 1 (Week 1) AUC_{0-t} (µg·d/mL) [a]	NA	2110 ± 341	6710 ± 902	17000 ± 1740
AR	NA	2.34 ± 0.23	2.02 ± 0.23	1.72 ± 0.15

Mean Blood Cholesterol (mg/dL) – Males (Mean ± SD; N)				
Dose (mg/kg)	Pre-dose 3	Pre-dose 10	Day 29	Recovery Day 114
0 (Control)	160 ± 27.0 (5)	168 ± 25.5 (5)	166 ± 33.4 (5)	141 ± 4.9 (2)
30	154 ± 24.2 (5)	152 ± 27.9 (5)	153 ± 33.5 (5)	156 ± 50.9 (2)
100	150 ± 16.9 (5)	150 ± 18.4 (5)	138 ± 28.1 (5)	128 ± 35.4 (2)
300	158 ± 10.4 (5)	159 ± 23.1 (5)	130 ± 28.2 (5)	185 ± 7.8 (2)

Mean Blood Cholesterol (mg/dL) – Females (Mean ± SD; N)				
Dose (mg/kg)	Pre-dose 3	Pre-dose 10	Day 29	Recovery Day 114
0 (Control)	132 ± 24.3 (5)	133 ± 21.9 (5)	132 ± 22.2 (5)	131 ± 19.8 (2)
30	150 ± 30.8 (5)	147 ± 27.4 (5)	135 ± 24.1 (5)	177 ± 5.7 (2)
100	156 ± 35.1 (5)	162 ± 38.9 (5)	140 ± 28.9 (5)	151 ± 57.3 (2)
300	140 ± 29.7 (5)	141 ± 25.8 (5)	114 ± 27.5 (5)	165 ± 11.3 (2)

GLP = Good Laboratory Practice; NOAEL = no-observed-adverse-effect-level; NA = Not Applicable; AUC_{0-t} = area under the concentration time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximal observed serum concentration; d = day; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; SC = subcutaneous; F = female; M = male; AMG 157 = tezepelumab; SD = standard deviation; T_{max} = time when maximal concentration occurs in days; AR = Accumulation Ratio (AUC_{0-t}, Week 4 / AUC_{0-t}, Week 1); TK = toxicokinetic(s); N = Number.

Mean toxicokinetic values represent the average of male and female values.

Parameters are shown as Mean ± SD, except for T_{max}, which is shown as Median (Range). Mean TK parameters are reported to 3 significant figures, except T_{max}, for which median and range were reported to two significant figures.

[a] Day 1 (Week 1) AUC_{0-t} provided since values were used for AR calculations.

Test Article：Tezepelumab / Location in CTD：4.2.3.2.2

1-Month Intravenous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys

Species: Cynomolgus monkey	**Duration of Dosing:** 1-month (weekly for a total of 4 total doses)	**Study Number:** 111874 (8201951)
Initial Age: 3-4 years old	**Duration of Post dose:** 4-months (12-weeks)	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Necropsy Dates**: 3/gender/group each on Day 29 and 2/gender/group for the Control and 300 mg/kg dose groups on Recovery Day 113	
Testing Facility: [redacted] Inc., [redacted], [redacted], USA		
No-Observed-Adverse-Effect-Level: 300 mg/kg/dose	**Method of Administration:** IV injection	**Vehicle/Formulation:** 10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2
Parameters Evaluated: Mortality, clinical signs, body weights, food consumption, physical examinations, vital signs, ophthalmic examinations, ECG examinations, and clinical and anatomic pathology evaluations. Blood samples were collected for toxicokinetic, bioactive drug, and antibody evaluations.		
Noteworthy Findings: As expected for a human protein, antidrug antibodies developed in several animals during the dosing and/or treatment-free phase. The formation of anti-drug antibodies did not interfere with the tezepelumab toxicological evaluation in this study. All study animals survived until scheduled necropsy with no adverse tezepelumab findings observed for body weight, physical or electrocardiogram examinations, vital signs, or ophthalmic observations following weekly IV doses of up to 300 mg/kg. A microscopic finding in the kidney of one dosing phase male given 300 mg/kg/dose was medial hyperplasia of medium size arteries with perivascular infiltrates. This vascular change in the kidney was considered of uncertain relationship to the test article, but was not present at the treatment-free necropsy (or other longer duration tezepelumab studies) and was not considered adverse. In conclusion, there were no adverse findings when tezepelumab was administered weekly via the intravenous route to male and female monkeys at doses of 50 and 300 mg/kg/dose for 4 weeks. Therefore, the no-observable-adverse-effect level (NOAEL) in this study was 300 mg/kg/dose, which resulted in a mean estimated initial concentration after intravenous administration (C_0) and area under the concentration-time curve from 0 to 168 hours postdose [AUC_{0-168}] values of 12,200 µg/mL and 38,900 µg*day/mL, respectively (on Day 22).		

Study Day 22 Toxicokinetics						
Weekly Dose (mg/kg)	0		50		300	
Number of Animals (M/F)	5/5		3/3		5/5 [a]	
C_0 (µg/mL)	NA		2260 ± 273		12200 ± 2190	
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·d/mL)	NA		8260 ± 1020		39900 ± 5990	
Day 1 $AUC_{0\text{-}168}$ (µg·d/mL) [b]	NA		5380 ± 765		27900 ± 3250	
AR	NA		1.55 ± 0.22		1.43 ± 0.13	
Microscopic Findings: Kidney (Day 29 Necropsy)						
	Males			Females		
Dose (mg/kg)	0	50	300	0	50	300
Kidney (number examined)	3	3	3	3	3	3
Unremarkable	0	1	0	0	0	0
Infiltrate, Lymphocytes/Macrophages	3	2	3	2	3	3
Medial Hyperplasia, Artery	0	0	1	0	0	0
Thickening, Intima, Artery	2	0	2	3	1	0
Microscopic Findings: Kidney (Day 29 Necropsy; 300 mg/kg male I00062)						
Kidney	- Infiltrate, Lymphocytes/Macrophages - Medial Hyperplasia with Perivascular Infiltrates, Artery; Bilateral, Multifocal, - Characterized by focal Mason's trichrome positive smooth muscle cell hyperplasia - Perivascular CD3 positive lymphocytes - Fewer CD20 positive lymphocytes - CD68 positive macrophages					

NA = Not Applicable; $AUC_{0\text{-}168}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 168 hours postdose; C_0 = estimated initial concentration after intravenous administration; AR = Accumulation Ratio ($AUC_{0\text{-}168}$, Study Day 22 /$AUC_{0\text{-}168}$, Study Day 1); IV = intravenous: F = female; M = male; TK = toxicokinetic(s).

Mean toxicokinetic values represent the average of male and female values.

Parameters are shown as Mean ± SD. Mean TK parameters are reported to 3 significant figures.

[a] One animal in this group was detected as binding antibody positive on Study Day 29 (or 168 hours postdose on Study Day 22).

[b] Day 1 $AUC_{0\text{-}168}$ provided since values were used for AR calculations.

Test Article : Tezepelumab / Location in CTD : 4.2.3.2.3

3-Month Subcutaneous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys

Species: Cynomolgus monkey	**Duration of Dosing:** 3-months (weekly for a total of 13 total doses)	**Study Number:** 108448 (7555-726)
Initial Age: 3.5-5 years old	**Duration of Post dose:** 5-months (22-weeks)	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Necropsy Dates**: 4/gender/group on Day 93 and 2/gender/group on Recovery Day 155	
Testing Facility: [redacted] Inc., [redacted], [redacted], USA		
No-Observed-Adverse-Effect-Level: 300 mg/kg/dose	**Method of Administration:** SC injection	**Vehicle/Formulation:** 10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2

Parameters Evaluated: Mortality, clinical signs, body weight, food consumption, vital signs, physical, ophthalmic, and ECG examinations, and clinical and anatomic pathology. Blood samples were collected for toxicokinetic, antibody, and bioactive drug evaluations and anti-KLH IgM and IgG antibody analysis.

Noteworthy Findings: As expected for a human protein, ADA developed in several animals during the dosing and/or treatment-free phase. The formation of ADA did not interfere with the tezepelumab toxicological evaluation in this study as bioactive tezepelumab serum levels were maintained throughout the study. Tezepelumab administration resulted in mildly to moderately lower mean anti-KLH IgG antibody titers in combined males and females given 300 mg/kg/dose that were statistically significant ($p \leq 0.05$) when compared with controls. The lower mean anti-KLH IgG antibody titers for these animals may be related to a tezepelumab pharmacological effect, but not considered adverse since no changes related to infection were observed in the study. Certain animals given the 50 or 100 mg/kg/dose showed reduced anti-KLH IgG titers; however, mean values were not statistically significant at these tezepelumab doses.

Tezepelumab administration had no toxicologically important effects on clinical pathology test results. The only test article-related clinical pathology finding, minimally decreased cholesterol for males and females given 300 mg/kg/dose, was present from Study Day 29 through Study Day 93 and exhibited reversibility during the treatment-free phase. No test article-related effects were observed on organ weights or macroscopic findings in animals euthanized at the termination of dosing or after the treatment-free phase. Increased perivascular mononuclear cell infiltrates of mild severity were observed at the test article and keyhole limpet hemocyanin (KLH) injection sites in treated animals at the dosing phase necropsy. These perivascular infiltrates were not dose dependent in incidence/severity and were not observed at the tezepelumab injection sites after the treatment-free phase.

In conclusion, male and female cynomolgus monkeys were given the control article or test article, tezepelumab, at a dose level of 50, 100, or 300 mg/kg/dose via subcutaneous injection once weekly for 3 months. Test article-related findings included a slight decrease in serum cholesterol in both sexes at the 300 mg/kg/dose, a statistically significant ($p \leq 0.05$) decrease in anti-KLH IgG antibody titers in combined males and females at the 300 mg/kg/dose, and an increase in perivascular mononuclear infiltrates at the test article and KLH dose injection sites. The decreases in cholesterol and the mononuclear infiltrates at the test article injection sites were not evident at the end of the treatment-free phase. None of the effects noted were considered adverse because of their low grade severity and reversibility; thus, the NOAEL is the highest dose, 300 mg/kg/dose, which resulted in a mean C_{max} and $AUC_{0\text{-}168}$ values of 5,900 µg/mL and 747,000 µg·hr/mL, (ADA-negative animals), respectively (on Study Day 85).

Study Day 85 Toxicokinetics				
Weekly Dose (mg/kg)	0	50	100	300
Number of Animals (M/F)	6/6	6/6	6/6	6/6
C_{max} (µg/mL)	NA	1670 ± 184	2560 ± 337	5980 ± 727
T_{max} (hrs)	NA	48 (12-96)	24 (12-48)	48 (24-48)
AUC_{0-96} (µg·hr/mL)	NA	150000 ± 17300	225000 ± 33500	489000 ± 46200
AUC_{0-168} (µg·hr/mL)	NA	246000 ± 31500	366000 ± 56900	754000 ± 72900
Day 1 AUC_{0-96} (µg·hr/mL) [a]	NA	47400 ± 5350	107000 ± 8840	279000 ± 43900
AR	NA	3.16 ± 0.20	2.10 ± 0.26	1.78 ± 0.21

Mean Blood Cholesterol (mg/dL) – Males (Mean ± SD; N)						
Dose (mg/kg)	Pre-dose 16	Pre-dose 23	Day 29	Day 57	Day 93	Recovery Day 155
0 (Control)	115 ± 26.0 (6)	121 ± 28.4 (6)	127 ± 26.0 (6)	126 ± 25.8 (6)	126 ± 22.5 (6)	120 ± 10.6 (2)
50	135 ± 28.8 (6)	132 ± 28.0 (6)	132 ± 23.6 (6)	130 ± 21.2 (6)	127 ± 23.9 (6)	135 ± 12.0 (2)
100	144 ± 17.4 (6)	147 ± 17.8 (6)	150 ± 19.8 (6)	144 ± 20.3 (6)	140 ± 16.5 (6)	144 ± 12.0 (2)
300	138 ± 25.4 (6)	143 ± 16.8 (6)	112 ± 15.9 (6)	113 ± 13.7 (6)	112 ± 16.1 (6)	134 ± 3.5 (2)

Mean Blood Cholesterol (mg/dL) – Females (Mean ± SD; N)						
Dose (mg/kg)	Pre-dose 16	Pre-dose 23	Day 29	Day 57	Day 93	Recovery Day 155
0 (Control)	143 ± 24.3 (6)	143 ± 28.9 (6)	163 ± 45.6 (6)	164 ± 49.5 (6)	165 ± 47.8 (6)	163 ± 32.5 (2)
50	137 ± 27.3 (6)	133 ± 26.0 (6)	135 ± 38.1 (6)	137 ± 31.3 (6)	135 ± 35.1 (6)	137 ± 38.9 (2)
100	151 ± 21.2 (6)	139 ± 17.4 (6)	136 ± 15.2 (6)	143 ± 17.6 (6)	129 ± 13.3 (6)	143 ± 11.3 (2)
300	149 ± 16.4 (6)	150 ± 14.7 (6)	130 ± 12.8 (6)	133 ± 12.8 (6)	129 ± 12.8 (6)	157 ± 21.9 (2)

Mean Anti-Keyhole Limpet Hemocyanin Antibody Titer Data (IgG) – Males (Mean ± SD; N)								
Dose (mg/kg)	Day 43	Day 46	Day 57	Day 60	Day 67	Day 71	Day 78	Day 85
0 (Control)	927 ± 762 (4)	5637 ± 5142 (4)	15819 ± 15393 (4)	13511 ± 12307 (4)	11020 ± 10095 (4)	5362 ± 3247 (4)	4152 ± 2568 (4)	3477 ± 2232 (3)
50	179 ± 38.6 (4)	1029 ± 719 (4)	5737 ± 3775 (4)	4068 ± 2715 (4)	4393 ± 4408 (4)	2495 ± 1458 (4)	1987 ± 990 (4)	1662 ± 833 (4)
100	243 ± 123 (3)	850 ± 579 (4)	5597 ± 4846 (4)	5293 ± 4781 (4)	4062 ± 3714 (4)	3502 ± 3347 (4)	2588 ± 2222 (4)	2372 ± 2177 (4)
Dose (mg/kg)	Day 43	Day 46	Day 57	Day 60	Day 67	Day 71	Day 78	Day 85

300	132 ± 14.8 (2)	444 ± 351 (3)	1684 ± 903 (4)	1286 ± 521 (4)	1135 ± 711 (4)	934 ± 454 (4)	702 ± 511 (4)	610 ± 470 (4)
Mean Anti-Keyhole Limpet Hemocyanin Antibody Titer Data (IgG) – Females (Mean ± SD; N)								
Dose (mg/kg)	Day 43	Day 46	Day 57	Day 60	Day 67	Day 71	Day 78	Day 85
0 (Control)	339 ± 111 (4)	1355 ± 445 (4)	7901 ± 2977 (4)	6113 ± 2793 (4)	4304 ± 1972 (4)	4188 ± 1952 (4)	2786 ± 1471 (4)	2499 ± 1336 (3)
50	318 ± 183 (4)	1615 ± 693 (4)	6763 ± 6969 (4)	10691 ± 10345 (4)	3584 ± 2387 (4)	4655 ± 4334 (4)	2725 ± 2529 (4)	1654 ± 1194 (4)
100	795 ± 587 (4)	2658 ± 2140 (4)	6511 ± 4846 (4)	5293 ± 4781 (4)	4062 ± 3714 (4)	3502 ± 3347 (4)	2588 ± 2222 (4)	2372 ± 2177 (4)
300	369 ± 361 (3)	1907 ± 2202 (4)	3382 ± 2131 (4)	2888 ± 1842 (4)	1811 ± 852 (4)	1542 ± 761 (4)	1157 ± 703 (4)	757 ± 462 (4)

Microscopic Findings at Subcutaneous Injection Site (Day 93 Necropsy)								
	Males				Females			
Dose (mg/kg)	0	50	100	300	0	50	100	300
Subcutaneous Site (number examined)	4	4	4	4	4	4	4	4
Unremarkable	3	3	2	1	3	3	3	1
Infiltrate, Mononuclear Cell, Perivascular	0	1	2	3	1	1	0	3

Microscopic Findings at Subcutaneous KLH Injection Site (Site A; Day 93 Necropsy)								
	Males				Females			
Dose (mg/kg)	0	50	100	300	0	50	100	300
Subcutaneous Site A (number examined)	4	4	4	4	4	4	4	4
Unremarkable	4	1	3	2	3	1	1	3
Infiltrate, Mononuclear Cell, Perivascular	0	3	1	2	1	2	3	1

NA = Not Applicable; hr = hours; AUC_{0-96} = area under the concentration-time curve from time 0 to 96 hours; AUC_{0-168} = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours; C_{max} = maximal concentration after subcutaneous injection; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; SC = subcutaneous; F = female; M = male; AMG 157 = tezepelumab; SD = standard deviation; AR = Accumulation Ratio (AUC_{0-96}, Day 85/AUC_{0-96}, Day 1); TK = toxicokinetic(s); N = Number. Mean toxicokinetic values represent the average of male and female values. Parameters are shown as Mean ± SD. Mean TK parameters are reported to 3 significant figures, except T_{max}, for which median and range were reported to two significant figures.

[a] Day 1 AUC_{0-96} provided since values were used for AR calculations.

Test Article：Tezepelumab / Location in CTD：4.2.3.2.4

6-Month Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys

Species: Cynomolgus monkey	**Duration of Dosing:** 6-Months (weekly for a total of 26 doses)	**Study Number:** 108824 (8213658)
Initial Age: Males: 5 to 7 years old; Females: 3 to 5 years old	**Duration of Post dose:** 5-months (22 weeks)	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Necropsy Dates:** 4/gender/group each on Day 183 (except for the IV control group where 2/gender/group were necropsied) with remaining animals (2/gender/group) in the subcutaneous control, 50 mg/kg IV, and 300 mg/kg SC groups necropsied on Recovery Day 155	
Testing Facility: [redacted] Inc., [redacted], [redacted], USA		
No-Observed-Adverse-Effect-Level: 300 mg/kg/dose SC and 50 mg/kg/dose IV	**Method of Administration:** IV injection or SC injection	**Vehicle/Formulation:** 10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2

Parameters Evaluated: Clinical signs (including menstrual cycling in females), body weights, food consumption (qualitative), physical, ophthalmic, and electrocardiogram (ECG) examinations, vital signs, clinical (including immunophenotyping) and anatomic pathology, and male reproductive assessments (sperm morphology, motility and count). Blood samples were also collected for toxicokinetic analysis, bioactive drug assay, and antibody and immune complex analyses.

Noteworthy Findings: As expected for a human protein, ADA developed in several animals during the dosing and/or treatment-free phase. The formation of ADA did not interfere with the tezepelumab toxicological evaluation in this study as bioactive tezepelumab serum levels were maintained throughout the study (except in the euthanized animal). One 50 mg/kg/dose IV female was euthanized on Study Day 156 (one day postdose) due to poor clinical condition (swollen and limited use of the left hind leg, blue and red skin on the left and right hind legs, and red skin on both arms). The poor clinical condition of this animal was attributed to anti-tezepelumab antibodies that formed circulating immune complexes (CIC). Blood collected on Study Day 156 tested positive for CIC, but negative for CIC on Study Day 141, the only other timepoint evaluated. Notable clinical pathology findings in this animal included moderately lower red cell mass (i.e., red blood cell count, hemoglobin, and hematocrit), platelet count, total protein, and albumin and mildly higher fibrinogen and globulin. Microscopic findings in the skin (left leg, right arm, IV injection site, and region of nipple) included acute vascular/perivascular inflammation, thrombi, hemorrhage, and multiple epidermal infarcts, which correlated with the clinical signs, clinical pathology and macroscopic findings. Similar but less severe findings were noted in the serosa of gastrointestinal tract.

All other animals survived to their scheduled necropsy. The test article had no effect on clinical signs, menstrual cycles, sperm parameters, body weight, physical, ophthalmic, or ECG examinations, vital signs, or peripheral blood immunophenotyping. Mildly decreased cholesterol was the only test article-related clinical pathology effect in animals that survived until the end of the dosing phase. Decreased cholesterol was observed in all tezepelumab-treated groups at all dosing phase collections and the finding was reversed at the end of the treatment-free phase.

At the end of the dosing and treatment-free phases, no organ weight effects or macroscopic observations were attributed to the test article. In the SC injection sites of animals at 300 mg/kg/dose, a test article-related, reversible, increased incidence of minimal to slight perivascular infiltrates occurred in the dermis and/or subcutis.

In conclusion, tezepelumab was administered once weekly to cynomolgus monkeys for 6 months at 50 or 300 mg/kg/dose SC or 50 mg/kg/dose IV. Mildly decreased serum cholesterol was noted in all treatment groups. One 50 mg/kg/dose IV female was euthanized on Study Day 156 because of the sequelae of CIC formation resulting from anti-tezepelumab antibodies, which was not considered a direct tezepelumab effect. CIC are not relevant to human risk assessment since anti-drug antibody formation to a human protein in monkeys does not predict anti-drug antibody formation in humans. For this reason and because there

were no adverse findings in other animals following IV administration, the NOAEL for IV administration is 50 mg/kg/dose, which corresponds to a C_{max} and area under the concentration-time curve from time zero to 168 hours postdose (AUC_{0-168} at the end of the study of 2,670 µg/mL and 9990 µg•day/mL. The NOAEL for SC administration is 300 mg/kg/dose, which corresponds to a C_{max} and AUC_{0-168} at the end of the study of 5,260 µg/mL and 30,200 µg•day/mL.

Day 176 Toxicokinetics					
Dose (mg/kg) and ROA	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)
Number of Animals (M/F)	6/6	2/2	4/4	6/6	6/6
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	1290 ± 229	2670 ± 420	5260 ± 1210
T_{max} (days)	NA	NA	48 (12-96)	48 (12-96)	24 (12-48)
AUC_{0-168} (µg·d/mL)	NA	NA	7850 ± 1250	9990 ± 2600	30200 ± 7800
Day 1 AUC_{0-168} (µg·d/mL) [b]	NA	NA	3270 ± 511	5720 ± 615	17500 ± 2870
AR	NA	NA	2.44 ± 0.50	1.73 ± 0.36	1.74 ± 0.44
Mean Blood Cholesterol (mg/dL) – Males (Mean ± SD; N)					
Dose (mg/kg) and ROA	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)
PRED 192	137 ± 15.6 (6)	107 ± 1.4 (2)	134 ± 28.2 (4)	149 ± 37.3 (5)	123 ± 30.1 (6)
PRED 200	141 ± 15.6 (5)	104 ± 9.4 (2)	146 ± 33.4 (4)	136 ± 29.5 (6)	128 ± 33.4 (6)
Day 29	119 ± 11.4 (5)	98 ± 2.8 (2)	117 ± 21.3 (4)	117 ± 24.3 (5)	96 ± 25.1 (5)
Day 85	132 ± 23.4 (6)	106 ± 2.1 (2)	120 ± 15.1 (4)	118 ± 26.7 (6)	102 ± 26.7 (6)
Day 162	126 ± 8.8 (6)	107 (1)	110 ± 27.9 (3)	121 ± 33.8 (5)	102 ± 25.8 (4)
Day 183	123 ± 10.1 (5)	95 ± 19.1 (2)	106 ± 21.1 (4)	107 ± 16.6 (5)	97 ± 27.3 (6)
Recovery Day 29	150 ± 12.0 (2)	NA	NA	148 ± 26.2 (2)	133 ± 9.9 (2)
Recovery Day 85	138 ± 15.6 (2)	NA	NA	145 ± 35.4 (2)	142 ± 24.0 (2)
Recovery Day 155	127 ± 31.8 (2)	NA	NA	129 ± 41.0 (2)	119 ± 21.2 (2)
Mean Blood Cholesterol (mg/dL) – Females (Mean ± SD; N)					
Dose (mg/kg) and ROA	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)
PRED 192	168 ± 15.7 (5)	160 ± 25.5 (2)	163 ± 21.9 (4)	142 ± 20.4 (6)	149 ± 21.6 (6)
PRED 200	173 ± 33.3 (6)	183 ± 19.1 (2)	167 ± 27.9 (4)	142 ± 19.1 (6)	155 ± 24.7 (6)

Dose (mg/kg) and ROA	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)
Day 29	163 ± 23.2 (6)	159 ± 14.1 (2)	144 ± 19.1 (4)	109 ± 16.0 (6)	115 ± 24.6 (6)
Day 85	167 ± 27.5 (6)	195 ± 28.3 (2)	141 ± 23.5 (4)	129 ± 15.2 (6)	124 ± 24.4 (6)
Day 162	162 ± 13.6 (6)	176 ± 14.1 (2)	146 ± 16.1 (4)	120 ± 13.8 (5)	110 ± 19.9 (6)
Dose (mg/kg) and ROA	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)
Day 183	164 ± 28.1 (6)	178 ± 21.2 (2)	153 ± 18.9 (4)	127 ± 10.9 (5)	122 ± 20.9 (6)
Recovery Day 29	135 ± 2.1 (2)	NA	NA	154 ± 12.7 (2)	164 ± 29.9 (2)
Recovery Day 85	135 ± 0.7 (2)	NA	NA	147 ± 12.0 (2)	159 ± 18.4 (2)
Recovery Day 155	115 ± 5.7 (2)	NA	NA	135 ± 7.8 (2)	127 ± 16.3 (2)

Microscopic Findings at Subcutaneous Injection Site A (Day 183 Necropsy)										
	Males					Females				
Dose (mg/kg) and ROA	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)
Subcutaneous Site A (number examined)	4	NA	4	NA	4	4	NA	4	NA	4
Unremarkable	3	NA	3	NA	1	3	NA	4	NA	1
Infiltrate, Lymphocytes/Macrophages, Perivascular	1	NA	1	NA	3	1	NA	0	NA	3

Microscopic Findings at Subcutaneous Injection Site A (Recovery Day 155 Necropsy)										
	Males					Females				
Dose (mg/kg) and ROA	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)
Subcutaneous Site A (number examined)	2	NA	NA	NA	2	2	NA	NA	NA	2
Unremarkable	1	NA	NA	NA	0	1	NA	NA	NA	0
Infiltrate, Lymphocytes/Macrophages, Perivascular	1	NA	NA	NA	2	1	NA	NA	NA	1

Microscopic Findings at Subcutaneous Injection Site B (Day 183 Necropsy)										
	Males					Females				
Dose (mg/kg) and ROA	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)
Subcutaneous Site B (number examined)	4	NA	4	NA	4	4	NA	4	NA	4
Unremarkable	4	NA	2	NA	1	1	NA	2	NA	1
Infiltrate, Lymphocytes/Macrophages, Perivascular	0	NA	1	NA	2	3	NA	2	NA	3
Microscopic Findings at Subcutaneous Injection Site B (Recovery Day 155 Necropsy)										
	Males					Females				
Dose (mg/kg) and ROA	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)	0 (SC)	0 (IV)	50 (SC)	50 (IV)	300 (SC)
Subcutaneous Site B (number examined)	2	NA	NA	NA	2	2	NA	NA	NA	2
Unremarkable	0	NA	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	0
Infiltrate, Lymphocytes/Macrophages, Perivascular	2	NA	NA	NA	1	2	NA	NA	NA	2

NA = Not Applicable; hr = hours; $AUC_{0\text{-}168}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours; C_{max} = maximal observed concentration; C_0 = estimated initial concentration after intravenous administration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = Intravenous; SC = subcutaneous; F = female; M = male; AMG 157 = tezepelumab; SD = standard deviation; AR = Accumulation Ratio ($AUC_{0\text{-}168}$, Study Day 176/ $AUC_{0\text{-}168}$, Study Day 1); TK = toxicokinetic(s); ROA = route of administration.

Mean toxicokinetic values represent the average of male and female values.

Parameters are shown as Mean ± SD. Mean TK parameters are reported to 3 significant figures, except t_{max}, for which median and range were reported to two significant figures.

[a] Day 176 TK values are from an average of 6 males and 5 females due to an early termination.

[b] Day 1 $AUC_{0\text{-}168}$ provided since values were used for AR calculations.

2.6.7.8　In Vitro 遺伝毒性試験

該当なし

2.6.7.9　In Vivo 遺伝毒性試験

該当なし

2.6.7.10　がん原性試験

該当なし

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当なし

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当なし

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

Test Article：Tezepelumab / Location in CTD：4.2.3.5.3.1

Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Post-Natal Development Including Maternal Function (Pivotal Study)

Species: Cynomolgus monkey	**Duration of Dosing:** Every week from GD20 through parturition.	**Study Number:** 108825 (FIA00558)
Initial Age: 4.4 to 11.5 years old	**Duration of Post dose:** 6.5 months	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Necropsy Dates:** Birth Day (BD) 180 ± 2 days (single KLH challenge; 6 infants) or BD195 ± 1 day (dual KLH challenge; 28 infants)	
Testing Facility: [redacted], USA		
No-Observed-Adverse-Effect-Level: 300 mg/kg/dose	**Method of Administration:** IV injection	**Vehicle/Formulation:** 10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2
Parameters Evaluated: During gestation, the adult females were monitored for clinical signs and changes in food consumption, body weight, and pregnancy status (via ultrasound). Blood samples from the adult females were collected for analyses of bioactive drug, TK, and/or ADA formation. Blood samples from the infants were collected for analyses of TK and ADA formation and milk samples were collected for analyses of TK. Postnatal immunological infant assessments included T-cell dependent antibody response to KLH, lymphocyte subset evaluation (flow cytometry), hematological indices, and Birth Day (BD) 28 radiographic skeletal evaluation. External and visceral examination and full necropsies were conducted on all infants, including macroscopic tissue examinations. Tissues were collected and preserved and a subset of tissues was weighed.		
Noteworthy Findings: There were no tezepelumab-related adverse maternal, fetal, or infant effects. Exposure to tezepelumab had no abortifacient effect. The group incidences of fetal loss were 21.4% (3/14) in the control group, 34.8% (8/23) at 50 mg/kg, and 25.0% (4/16) at 300 mg/kg. The fetal losses in the test article-treated groups were within historical control ranges at the Testing Facility for studies of this design (25%, a minimum to maximum range 6.7 to 38.9 %). There were no effects on fetal ultrasound measures, gestation length, or infant body weight. Taken together, the data did not indicate any test article-related effects on fetal survival, growth, and development. For all infants evaluated during the 6.5-month postnatal period, there were no test article-related changes in clinical signs, body weight, infant measurements, neurobehavioral assessment, hematologic parameters, peripheral blood lymphocyte immunophenotypes, anti-KLH humoral immune responses, external, visceral, or skeletal evaluations. Despite the presence of anti-drug antibodies in maternal and infant serum, exposure and bioactivity of tezepelumab were unaffected. Infant tezepelumab serum concentrations were generally higher than maternal´s serum concentrations. In general, tezepelumab concentration in milk was less than 1% of the serum concentration at the 50 and 300 mg/kg dose levels, suggesting the majority of the test article transfer to the infant took place in utero. In conclusion, the maternal and infant NOAEL is 300 mg/kg, the highest dose tested.		

Mean GD 139-142 TK Parameters				
Maternal Animals				
Weekly Dose (mg/kg)	0	50	300	
C_0 (µg/mL)	NA	1880 ± 918	10600 ± 2500	
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·d/mL)	NA	8720 ± 2810	38000 ± 6210	
GD 20-22 $AUC_{0\text{-}168}$ (µg·d/mL) [b]	NA	4570 ± 1200	25000 ± 4280	
AR	NA	2.23 ± 1.81	1.51 ± 0.25	
Maternal to Infant Serum TK Comparison				
PPD 7/BD 7				
Dose	Maternal Serum (ng/mL)	Infant Serum (ng/mL)	Infant:Maternal Ratio (%)	
50 mg/kg (N)	556000 ± 142000 (15)	784000 ± 275000 (13)	151 ± 52.1 (13)	
300 mg/kg (N)	1800000 ± 1050000 (12)	905000 ± 947000 (10)	63.9 ± 66.8 (10)	
PPD 28/ BD 28				
Dose	Maternal Serum (ng/mL)	Infant Serum (ng/mL)	Infant:Maternal Ratio (%)	
50 mg/kg (N)	133000 ± 36600 (15)	237000 ± 83000 (11)	196 ± 73.2 (11)	
300 mg/kg (N)	356000 ± 243000 (12)	553000 ± 219000 (10)	238 ± 180 (10)	
Maternal Milk Concentrations				
Dose	PPD 7 (ng/mL and Milk: Serum Ratio %)	PPD 28 (ng/mL and Milk: Serum Ratio %)	PPD 91 (ng/mL and Milk: Serum Ratio %)	
50 mg/kg (N)	2450 ± 3830 (0.442 ± 0.703) (15)	677 ± 1340 (0.486 ± 0.962) (12)	NC	
300 mg/kg (N)	4840 ± 1990 (0.313 ± 0.180) (12)	348 ± 199 (0.111 ± 0.059) (9)	NC	
Pregnancy Outcome				
Dose	Number of Pregnant Females [a]	Number of Live Infants (M/F)	Number of Pregnancy/Fetal Losses (M/F/U)	Mean Gestation Length of Live Births (Days)
0 (control)	14	11 (7/4)	3 (2/1/0)	158.8
50 mg/kg	23	15 (8/7)	8 (2/3/3)	156.0
300 mg/kg	16	12 (5/7)	4 (1/1/2)	157.7
Historical Control Data [b]	149	112	37	159.0 ± 6.4

Fetal Losses					
Dose	Overall Loss	First Trimester (GD 20-50) Loss	Second Trimester (GD 51-100) Loss	Third Trimester (GD 101-term) Loss	Third Trimester (GD 140-term) Loss
0 (control)	21.4% (3/14)	0% (0/14)	0% (0/14)	21.4% (3/14)	7.1% (1/14)
50 mg/kg	34.8% (8/23)	8.7% (2/23)	4.3% (1/23)	21.7% (5/23)	17.4% (4/23)
300 mg/kg	25.0% (4/16)	12.5% (2/16)	0% (0/16)	12.5% (2/16)	6.3% (1/16)

Infant Losses			
Dose	Total Number of Live Infants	BD of Loss	Percent Loss
0 (control)	11	No Infant Losses	0%
50 mg/kg	15	BD 9, BD 33, BD5	20% (3/15)
300 mg/kg	12	BD 3	8.3% (1/12)
Historical Control Data [b] Range	10.4% (11/106; range of 0 to 20%)		

NA = Not Applicable; NC = Not Calculated; d = days; AUC_{0-168} = area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours; C_0 = estimated initial concentration after intravenous administration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = Intravenous; F = female; M = male; U = Unknown; AMG 157 = Tezepelumab; SD = standard deviation; AR = Accumulation Ratio (AUC_{0-168}, GD139-GD141/AUC_{0-168}, GD20-GD22); TK = toxicokinetic(s); PPD = postpartum day; BD = birth day; GD = gestation day.

Parameters are shown as Mean ± SD. Mean TK parameters are reported to 3 significant figures.

[a] Includes two females in each of Groups 2 and 3 that were enrolled onto study to replace early pregnancy losses prior to GD50. One additional female in each group (1-3) was replaced that was presumed to have aborted but was subsequently found not to be pregnant by monkey chorionic gonadotropin (mCG) analysis. Includes 7 females in Group 2 that were enrolled onto study to ensure an adequate group size for data interpretation.

[b] GD 20-22 AUC_{0-168} provided since values were used for AR calculations.

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

Test Article：Tezepelumab / Location in CTD：4.2.3.6.1.

Local Tolerance Study with Tezepelumab in New Zealand White Rabbits

Report Title: Local Tolerance Test in New Zealand White Rabbits after Bolus IV Administration of AMG 157		
Study Number: 109454 (7555-617)	**Test Article:** Tezepelumab	**Species:** New Zealand White Rabbit (males)
Initial Age: 14-15 weeks of age.	**Duration of Post dose:** 3 days (Day 4)	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Necropsy Date:** All animals on Day 4	
Testing Facility: [redacted] Inc., [redacted], [redacted], USA		
Number of Animals: 3 males	**Method of Administration:** IV injection (ear vein)	**Vehicle/Formulation:** 10 mM sodium acetate, 9% sucrose, and 0.004% polysorbate 20, pH 5.2
Number of Doses: Single; 70 mg/dose site	**Concentration of tezepelumab:** 70 mg/mL (1 mL dose volume)	
Parameters Evaluated: Each injection site was observed for redness and swelling before dosing and approximately 1, 4, 24, 48, and 72 hours post-dose. Observations were scored according to the Draize scoring scale. Assessment of tolerance was based on mortality, clinical signs, body weights, local irritation scoring, and macroscopic and microscopic evaluations of the injection and deposition sites following Day 4 necropsy.		
Noteworthy findings: All animals survived to scheduled euthanasia on Study Day 4. No effects of the test article were noted on mortality, clinical signs, local irritation, body weight, body weight change, or macroscopic or microscopic evaluations. Administration of tezepelumab as a single IV bolus injection at a dose level of 70 mg/dose site was locally well-tolerated, and resulted in no local irritation.		

GLP = Good Laboratory Practice; IV = intravenous; AMG 157 = Tezepelumab.

2.6.7.17 その他の毒性試験

Test Article：Tezepelumab / Location in CTD：4.2.3.7.7.1

Tissue Cross-reactivity Study with Tezepelumab in Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues

Report Title: Cross-reactivity Study of Biotinylated AMG 157 with Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues (*ex vivo*)		
Study Number: 108668 (IM1604)	**Test Article:** Tezepelumab	**Species:** In vitro/human and cynomolgus monkey tissues
Number of Doses: NA	**Route of Administration:** NA	**GLP Compliance:** Yes
Testing Facility: [redacted], [redacted], [redacted], USA		
Study Objectives: To evaluate the potential cross-reactivity of tezepelumab with cryosections of normal human and normal cynomolgus monkey tissues		
Number of Donors per Tissue: 3, where available	**Concentration of tezepelumab:** 1 and 50 µg/mL	
Noteworthy findings: Biotinylated tezepelumab (AMG 157-Bio)-specific staining was not detected in the human or cynomolgus monkey tissue panels examined. This finding may be explained because TSLP is not expressed in these tissues as it is during inflammation or other physiological processes. AMG 157-Bio produced moderate to intense staining of positive control TSLP-coated beads, no staining of negative control HSA-coated beads, and minimal background staining of tissues. The positive and negative control results verify that the assay system was functioning properly.		

GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable; AMG 157 = Tezepelumab.