第 2 部　CTD の概要

一般名：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.4　非臨床試験の概括評価
ニルセビマブ（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
2.4.1　非臨床試験計画概略 5
2.4.2　薬理試験 7
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 7
2.4.2.2　副次的薬理試験 9
2.4.2.3　安全性薬理試験 9
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 9
2.4.3　薬物動態試験 9
2.4.3.1　非臨床薬物動態試験プログラムの概要 9
2.4.3.2　吸収／曝露量 9
2.4.3.3　分布 10
2.4.3.4　代謝 10
2.4.3.5　排泄 10
2.4.3.6　薬物動態学的相互作用 11
2.4.3.7　その他の薬物動態試験 11
2.4.4　毒性試験 11
2.4.4.1　毒性試験プログラムの概要 11
2.4.4.2　薬理学的に適した動物種であることの根拠 11
2.4.4.3　単回投与毒性試験 12
2.4.4.4　反復投与毒性試験 12
2.4.4.5　遺伝毒性試験 12
2.4.4.6　がん原性試験 12
2.4.4.7　生殖発生毒性試験 12
2.4.4.8　幼若動物を用いた毒性試験 12
2.4.4.9　局所刺激性試験 13
2.4.4.10　その他の毒性試験 13
2.4.4.10.1　組織交差反応性試験 13
2.4.4.10.2　抗原性 13
2.4.4.10.3　免疫毒性試験 13
2.4.4.10.4　機序解明試験 13
2.4.4.10.5　依存性試験 14
2.4.4.10.6　代謝物 14
2.4.4.10.7　不純物 14
2.4.4.10.8　新添加物の安全性評価 14

2.4.5　総括及び結論 15
2.4.6　参考文献 17

表目次

表 1　ニルセビマブの非臨床薬理試験の一覧 6
表 2　ニルセビマブの非臨床薬物動態試験の一覧 7
表 3　ニルセビマブの毒性試験の一覧 7
表 4　カニクイザルにニルセビマブを週 1 回（合計 5 回）投与したときの薬物動態パラメータ（試験 1468-038） 10
表 5　Nirsevimab の最大推奨臨床用量（IM 投与）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩の 1 日最大投与量、並びに本邦における使用前例 14

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
1G7	non-YTE version of nirsevimab (MEDI8897)：ニルセビマブ（MEDI8897）の非 YTE 置換バージョン
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity：抗体依存性細胞傷害
ADCD	antibody-dependent complement deposition：抗体依存性補体沈着
ADCP	antibody-dependent cellular phagocytosis：抗体依存性細胞貪食
ADE	antibody-dependent enhancement：抗体依存性増強
ADNKA	antibody-dependent NK cell activation：抗体依存性 NK 細胞活性
ADNP	antibody-dependent neutrophil phagocytosis：抗体依存性好中球貪食
C_{max}	maximum observed concentration：最高濃度
EC_{90}	90% effective concentration：90%有効濃度
F	fusion：融合
Fc	fragment crystallizable：結晶性フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor：胎児性 Fc 受容体
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
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IgG1κ	immunoglobulin G1 kappa：免疫グロブリン G1κ
IM	intramuscular(ly)：筋肉内
IV	intravenous(ly)：静脈内
K_D	equilibrium dissociation constant(s) ：平衡解離定数
LRTI	lower respiratory tract infection：下気道感染
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MEDI-524	anti-RSV F mAb, motavizumab：抗 RSV F mAb、motavizumab
MEDI-557	anti-RSV F mAb, YTE modified motavizumab：抗 RSV F mAb、motavizumab の YTE 置換バージョン
NOAEL	no-observed-adverse-effect level：無毒性量
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
RSV	respiratory syncytial virus：RS ウイルス
$t_{1/2}$	terminal half-life：終末相における消失半減期
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス
YTE	M257Y/S259T/T261E triple amino acid substitution：M257Y/S259T/T261E の 3 アミノ酸置換

2.4.1　非臨床試験計画概略

ニルセビマブ（別名 MEDI8897）は、RS ウイルス（RSV）融合（F）タンパク質の融合前の高次構造に結合する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）である。

すべての乳児に、初回 RSV 感染による重篤な RSV 下気道感染（LRTI）のリスクがある。乳児の RSV LRTI は、肺胞及び末梢気道の感染及び炎症を特徴とする疾患で、重篤な場合や生命を脅かす場合もある。本疾患に伴い、末梢気道上皮の壊死及び脱落並びに浮腫及び粘液分泌増加が認められる。これにより、気道閉塞のほか、典型的な臨床像である過膨張、無気肺及び喘鳴が引き起こされる場合がある（Hall 2001）。臨床診断は通常、細気管支炎及び肺炎に基づいて行われる。小児細気管支炎では最大 90%が、小児肺炎では最大 40%が RSV に起因すると推定されている（Hall 2001）。2015 年には、5 歳未満の小児に発現した RSV 関連 LRTI は、全世界で 3300 万例と推定されており、うち約 320 万例が入院を要する症例であった。この年齢群の約 59600 例が院内死に至り、うち 43600 例が低中所得国で報告された（Shi et al 2017）。RSV LRTI は 1 歳未満の乳児における入院の最も一般的な理由である（Hall 2001、Hall 2012、Murray et al 2014、Rha et al 2020）。

RS ウイルスは、ニューモウイルス科に属し（Rima et al 2017）、エンベロープを有する非分節マイナス鎖 RNA ウイルスであり、RSV 表面の糖タンパク質（G タンパク質）の配列相同性に基づき 2 つのサブタイプ（A 及び B）に分類される（Wertz and Moudy 2004）。RS ウイルスの宿主細胞への侵入及び細胞間の伝播は、ウイルスと宿主細胞膜との融合を媒介する F タンパク質に依存している（Walsh et al 1984、Walsh et al 1989、Hall and McCarthy 1995）。F タンパク質は、RSV サブタイプを通して高度に保存されたタンパク質であり（Wertz and Moudy 2004）、不活性な前駆体（F_0）として合成された後、宿主細胞のプロテアーゼによって切断され、F1 及び F2 サブユニットがジスルフィド結合で結合した生物学的活性を有するタンパク質となる。F タンパク質は融合前の高次構造の状態でビリオンに発現している。ウイルスと宿主細胞膜が接触すると、F タンパク質を介した融合が起こり、それに伴って F タンパク質が不可逆的にリフォールディングされて融合後の高次構造となる（Chang and Dutch 2012）。融合前及び／又は融合後の高次構造の F タンパク質において、6 つの抗原部位（∅及び I～V）が特定されており（Gilman et al 2016）、これらは予防的中和 mAb の標的エピトープを有している（Broadbent et al 2015）。ヒト IgG 製剤（RespiGam）で認められる中和活性の大半は、RSV F タンパク質の融合前の高次構造に対するものである（Magro et al 2012）。

F タンパク質は RSV 疾患に対する免疫予防薬の標的であることが臨床で確認されている。RSV F タンパク質に対するヒト化 mAb のパリビズマブ（シナジス®）は、RSV による入院を予防する受動的免疫予防薬として有効であるが、RSV による病的状態及び死亡のリスクがより高い乳幼児（妊娠週数 35 週以下の早産で生まれた乳児、未熟児慢性肺疾患を有する乳幼児、及び血行動態に異常がある先天性心疾患を有する乳幼児）にしか承認されていない。したがって、その他の健康な小児の RSV 予防薬に対する医療上のアンメットニーズは大きい（Zhou et al 2012、Hall et al 2013）。すべての乳児で RSV 疾患を予防することは、依然として、公衆衛生上の重要な優先事項である。

ニルセビマブは、ヒト B 細胞から直接単離されたヒト mAb D25 に由来し（Kwakkenbos et al 2010）、RSV F タンパク質の融合前の高次構造に結合する（McLellan et al 2013）。[redacted]を指標として D25 の親和性を最適化することにより 1G7 が得られた。ニルセビマブは mAb の結晶性フラグメント（Fc）における重鎖 CH2 領域に「YTE」と称される（Dall'Acqua et al 2006）3 アミノ酸置換 M257Y/S259T/T261E（欧州連合の付番方式に従うと

M252Y/S254T/T256E）を有している点が 1G7 と異なっている。YTE 置換は、ヒトにおける mAb の終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）を延長させる（Griffin et al 2017、Robbie et al 2013）ために導入した。

ヒトでは $t_{1/2}$ の延長が見られるが、げっ歯類では YTE 置換によって抗体曝露量が著しく減少するため、天然のヒト Fc と比較して血清中抗体濃度が減少する（Dall'Acqua et al 2002）。ニルセビマブと 1G7 は *in vitro* での培養細胞における抗ウイルス活性が同程度であることから、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）非適用の非臨床薬理試験は、ニルセビマブ又はその親 mAb の 1G7 を用いて実施した。

ニルセビマブの作用機序、抗ウイルス活性（*in vitro* 及び *in vivo*）、抗ウイルス耐性（*in vitro*）、薬物動態及び安全性を特徴づけるため、合計 16 の非臨床試験、すなわち 12 の非臨床薬理試験（表 1）、1 つの非臨床薬物動態試験（表 2）及び 3 つの GLP 適用毒性試験（1 つの反復投与試験及び 2 つの組織交差反応性試験）（表 3）を実施した。すべての重要な非臨床安全性試験は、ICH S6 ガイドラインを遵守して適切にデザインされ、経済協力開発機構（OECD）加盟国において、OECD の GLP ガイドラインに従い実施された。

表 1　　ニルセビマブの非臨床薬理試験の一覧

Study Number	Study Type	Study Title	GLP
ID8897-0001	*In vitro*	In Vitro Antiviral Activity of MEDI8897 and its Precursor, 1G7, Against Respiratory Syncytial Virus A and B Laboratory Strains	No
ID8897-0008	*In vitro*	RSV F mAb Competition Studies	No
ID8897-0010	*In vitro*	Characterization of the MEDI8897 Binding Site: Crystallographic and Sequence Conservation Analysis	No
ID8897-0005	*In vitro*	Determination of MEDI8897 Binding Affinity for Human and Cynomolgus Monkey FcRn Receptors	No
ID8897-0002	*In vitro*	In Vitro Antiviral Activity of the MEDI8897 Precursor, 1G7, Against Respiratory Syncytial Virus Clinical Isolates and Recombinant Variants.	No
ID8897-0031	*In vitro* / *In vivo*	Protection From RSV Infection is Dependent on Nirsevimab (MEDI8897) Neutralization Activity Rather Than Fc-Mediated Effector Functions	No
ID8897-0033	*In vitro*	In Vitro Characterization of Nirsevimab Fc-Mediated Effector Functions	No
ID8897-0003	*In vitro*	Generation and Characterization of MEDI8897 Monoclonal Antibody-Resistant Mutant Viruses	No
ID8897-0011	*In vitro*	In Vitro MEDI8897 Neutralization Activity Against RSV Variants Containing Polymorphic Amino Acid Changes in the MEDI8897 Binding Site, Contemporary Clinical Isolates and Characterization of Recombinant RSV Variants Encoding Mutations Identified in MEDI8897 MARMs	No
ID8897-0006	*In vivo*	Antiviral Activity of the MEDI8897 Precursor, 1G7, in a Cotton Rat Model of Respiratory Syncytial Virus A Infection	No
ID8897-0007	*In vivo*	Antiviral Activity of the MEDI8897 Precursor, 1G7, in a Cotton Rat Model of Respiratory Syncytial Virus B Infection	No
ID8897-0032	*In vivo*	The Nirsevimab Precursor, 1G7, Does Not Interfere with RSV Immunogenicity in the Cotton Rat Model	No

1G7 = non-YTE version of nirsevimab; GLP = Good Laboratory Practice; mAb = monoclonal antibody; RSV = respiratory syncytial virus

表 2 ニルセビマブの非臨床薬物動態試験の一覧

Study Number	Study Title	Species/ROA	GLP
20089726	A Single Dose Non-GLP Lung Biodistribution and Pharmacokinetic Study in Male Cynomolgus Monkeys to compare MEDI8897, MEDI-557, and MEDI-524 Levels	Cynomolgus monkey/IV	No

IV = intravenous injection; GLP = Good Laboratory Practice; MEDI8897 = nirsevimab; MEDI-524 = motavizumab; MEDI-557 = YTE-version of motavizumab; ROA = route of administration

表 3 ニルセビマブの毒性試験の一覧

Study Number	Study Title	Species/ROA	GLP
1468-038	MEDI8897: A 1-month repeat dose IV/IM toxicity study in cynomolgus monkeys with a 25-week recovery period	Cynomolgus monkey/IV and IM	Yes
20046491	A Tissue Cross-Reactivity Study of MEDI8897 in Normal Human Tissues	Human, *in vitro*/NA	Yes
20060018	A Tissue Cross-Reactivity Study of MEDI8897 in Selected Juvenile, Neonatal and Fetal Human Tissues	Human, *in vitro*/NA	Yes

IV = intravenous injection; GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable; ROA = route of administration

2.4.2 薬理試験

ニルセビマブの非臨床薬理評価をいくつかの *in vitro* 及び *in vivo* 試験で実施した。個々の非臨床薬理試験の一覧を表 1 に示す。薬理試験の概要文を 2.6.2 項に、概要表を 2.6.3 項に示す。

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

ニルセビマブの YTE 置換により、低 pH でのヒト胎児性 Fc 受容体に対する親和性が増加した（K_D = 161 nM）。ニルセビマブと 1G7 は、Fc 領域における YTE 置換を除き、同じタンパク質配列を有し、マイクロ中和アッセイにおける RSV 中和効力は同程度であったことから、YTE 置換による中和効力への影響はないことが確認された。

D25 と RSV F タンパク質の共結晶構造から、D25 は RSV F タンパク質三量体の頂点に位置する抗原部位∅内の四次エピトープに結合することにより、RSV F タンパク質を融合前の高次構造に固定することが明らかになった（McLellan et al 2013）。抗体競合試験において、ニルセビマブ、1G7 及び D25 は抗原部位∅内の同じ領域に結合し、その結合部位は過去に報告された抗 RSV F mAb の結合部位とは重なっていないことが確認された。*In vitro* の結合反応速度から、1G7 は、DS-Cav1 により融合前の高次構造で安定化させた三量体型の RSV A2 及び B9320 F タンパク質に高い親和性で結合することが示された（K_D はそれぞれ 0.12 及び 1.22 nM）。

融合前の高次構造で安定化させた DS-Cav1 RSV F タンパク質三量体と複合体を形成させたニルセビマブ Fab の結晶構造解析から、RSV A F タンパク質及び RSV B F タンパク質においてよく保存された 25 アミノ酸残基からなる不連続な結合部位が明らかになり、これらは主に F2 サブユニットの 62～69 位及び F1 サブユニットの 196～212 位のアミノ酸残基で構成されていた。

ニルセビマブは *in vitro* で固定化ヒト FcγR（FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB 及び FcγRIII）に結合し、中和活性は親 mAb の 1G7 及び 1G7-TM（FcR 結合能及びエフェクター機能を低下させるために Fc 領域を改変したもの（Oganesyan et al 2008））と同程度であった。コットンラット RSV 感染モデルにおいて、1G7 及び 1G7-TM は肺及び鼻甲介の RSV 複製を同程度かつ用量依存的に減少させたことから、RSV 感染防御は Fc 介在性エフェクター機能ではなく中和活性によるものであることが示唆された。

抗体依存性細胞貪食（ADCP）、抗体依存性好中球貪食（ADNP）、抗体依存性補体沈着（ADCD）、抗体依存性 NK 細胞活性（ADNKA）及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）を含むニルセビマブのエフェクター機能を *in vitro* で評価した。ニルセビマブは融合前 F タンパク質と免疫複合体を形成してマクロファージ細胞株である THP-1 による ADCP 活性を誘導し、また、融合前 F タンパク質と精製した補体成分 C3 と作用して ADCD 活性も誘導した。加えて、ニルセビマブの ADNP、ADNKA 及び ADCC 活性はパリビズマブと同等であり、ネガティブコントロール抗体よりも高値であったが、アッセイにおけるドナー間の差が大きかったことから統計学的な活性の差はなかった。

培養 HEp-2 細胞を用いた濃度反応モデルにおいて、*in vitro* での RSV に対するニルセビマブの抗ウイルス活性を測定した。RSV A2 及び B9320 実験室株に対するニルセビマブの *in vitro* での効力（IC_{50} 値、それぞれ 1.6～2.2 ng/mL 及び 1.8～2.4 ng/mL）は、1G7（それぞれ 1.5～2.2 ng/mL 及び 0.6～2.1 ng/mL）と同程度であり、RSV の予防目的で承認されている mAb のパリビズマブと比較すると、RSV A2 及び B9320 のいずれに対する中和作用も 150 倍超強力であった。2003 年から 2017 年の間に世界中で採取された RSV A（70 例）及び RSV B（49 例）臨床分離株の多様なパネルに対して、1G7 は非常に強力かつ広範な抗ウイルス活性を示し、IC_{50} 中央値はそれぞれ 3.2 ng/mL（範囲：0.48～15 ng/mL）及び 2.9 ng/mL（範囲：0.3～59.7 ng/mL）であった。

In vivo における抗ウイルス活性及び RSV 感染に対する即時防御能を、コットンラット RSV 感染モデルで 1G7 を用いて評価した。RSV A2 又は B9320 接種 1 日前に 1G7 を筋肉内（IM）投与したところ、上及び下気道におけるウイルス複製が完全に予防された。1G7 はパリビズマブと比較して、RSV A2 及び B9320 感染コットンラットの肺におけるウイルス量を 1000 分の 1 未満に減少させる効力がそれぞれ 11 及び 9 倍強かった。コットンラット RSV 感染モデルにおける RSV A2 及び B9320 に対する 1G7 の 90%有効濃度（EC_{90}）の算出値に基づくと、5 か月間の RSV 流行期間を通じて防御効果が得られるニルセビマブの標的血清中濃度は 6.8 µg/mL と予測され、これが第 IIb 相試験の用量設定の根拠となった。第 IIb 相試験の曝露量 - 反応解析により、臨床有効性を得るための標的曝露量（AUC = 13.4 day*mg/mL）が決定された（2.7.2 項参照）。

In vitro で選択されたニルセビマブの中和エスケープ変異株を解析したところ、中和作用に対する感受性の低下に関与する重要な残基は RSV F タンパク質の 68、201 及び 208 位の残基であることが明らかになった。これらの F タンパク質配列変異はいずれも、結晶構造解析で決定されたニルセビマブの結合部位に位置していた。これらの残基の置換により RSV F タンパク質に対するニルセビマブの結合には影響が見られたものの、*in vitro* でのウイルス複製に対する明らかな影響は認められなかった。

最後に、RSV 感染の抗体依存性増強（ADE）の有無を、コットンラット RSV 感染モデルで 1G7 を用いて評価した。検討したいずれの用量（有効用量から RSV A2 では 0.125 mg/kg、RSV B9320 では 0.03125 mg/kg まで）においても RSV 感染の増強を示すエビデンスは認められなかった。また、1G7 を予防的に投与した動物に RSV を接種したところ機能的な免疫応答が誘導され、1G7 消失後の更なる RSV 感染に対しても防御効果が得られた。これらの試験においても RSV 感染の増強を示すエビデンスは認められなかった。

2.4.2.2　副次的薬理試験

ニルセビマブの副次的薬理試験は実施しなかった。ニルセビマブは、健康な動物及びヒトの組織には内因性に発現していないウイルス標的に対する抗体である。ICH S6(R1)ガイドライン［ICH S6(R1) 2011］に従い、非臨床安全性試験プログラムとして、GLP 適用 TCR 試験 2 試験（1 試験は成人及び成獣カニクイザルの組織、もう 1 試験はヒト胎児組織）及びカニクイザルを用いた GLP 適用反復投与毒性試験を実施した。成人及び成獣カニクイザル組織並びにヒト胎児組織に対する結合は認められなかった。

2.4.2.3　安全性薬理試験

ICH S6(R1)ガイドライン及び ICH S7A ガイドライン（「安全性薬理試験ガイドライン」）に従い、ニルセビマブの独立した安全性薬理試験は実施しなかった。ニルセビマブの安全性薬理評価は、カニクイザルを用いた GLP 適用 1 か月間反復投与毒性試験（試験 1468-038）の一環として実施した。結果は 2.6.6 項及び 2.6.7 項に要約する。この試験において、50 mg/kg 静脈内（IV）、300 mg/kg IV 又は 300 mg IM の用量で週 1 回、合計 5 回投与を行い、ECG パラメータを Day 1 及び 29 の投与前及び投与 24 時間後、並びに回復期間終了時の剖検前に評価したところ、ニルセビマブに関連した有害な影響は認められなかった。また、サルにおいて、ニルセビマブに関連する中枢神経系及び呼吸系への影響を示唆する一般状態の変化及び病理組織学的所見は認められなかった。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

ニルセビマブの薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。ニルセビマブの高い親和性、選択性及び特異性に基づき、更なる薬力学的薬物相互作用試験は必要ないと考えられた。ニルセビマブは健康な動物及びヒトの組織には内因性に発現していないウイルス標的に対する抗体である。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　非臨床薬物動態試験プログラムの概要

カニクイザルを用いた GLP 適用の 1 か月間反復投与毒性試験（試験 1468-038）及び雄カニクイザルを用いた GLP 非適用の単回投与生体内分布試験（試験 20089726）を実施し、ニルセビマブの非臨床薬物動態（PK）特性を評価した。試験 20089726 は、IV 投与後に採取した血清、気管支肺胞洗浄液（BAL）及び鼻腔内洗浄液（NW）検体中のニルセビマブ濃度と、他の抗 RSV F mAb［motavizumab（MEDI-524）及び YTE 改変型 motavizumab（MEDI-557）］の濃度を対応する用量間で比較するよう設計されていた。MEDI-557 及び MEDI-524 は、RSV 治療を目的として過去に開発されていた mAb であり、臨床データが利用可能である（O’Brien et al 2015）。PK 及び分析法に関する概要文は 2.6.4 項、概要表は 2.6.5 項を参照のこと。

2.4.3.2　吸収／曝露量

ニルセビマブの 300 mg IM 投与時及び 50 又は 300 mg/kg IV 投与時の吸収について、カニクイザルを用いた GLP 適用の 1 か月間反復投与毒性試験（試験 1468-038）で評価した。ニルセビマブを 300 mg IM 投与したとき、平均血清中濃度は初回投与後 2.3 日に最高値に達したことから、IM 注射部位からの全身吸収は緩徐であることが示された。ニルセビマブの 50 又は 300 mg/kg を週 1 回 IV 投与したとき、初回投与後の PK は線形性を示したが、最終投与（5 回目）後の曝露量

の増加は用量比を僅かに下回った（試験 1468-038）。カニクイザルにニルセビマブを週 1 回（合計 5 回）IV 又は IM 投与したときの消失半減期（平均値）は約 40 日であった。ニルセビマブの血清中曝露量に一貫した性差は認められなかった。ニルセビマブの NW 中への分配比（血清中濃度に対する比の平均値）は約 1:10000 であった。

カニクイザルにニルセビマブを週 1 回反復投与した際の 5 回投与後の C_{max} 及び累積 AUC（Day 1～Day 31）を表 4 に示す（試験 1468-038）。投与期間中、いずれの動物においても抗薬物抗体（ADA）は検出されなかった。回復期間中、ニルセビマブ投与動物 12 匹中 4 匹（300 mg/kg IV 群 2 匹及び 300 mg IM 群 2 匹）が ADA 陽性と判定され、PK に対する影響にはばらつきが認められた。ADA 陽性と判定された動物 4 匹中 2 匹では、血清中濃度が速やかに低下したが、他の動物 2 匹の PK に影響はなかった。

表 4　　カニクイザルにニルセビマブを週 1 回（合計 5 回）投与したときの薬物動態パラメータ（試験 1468-038）

Species	No. of animals per group	Dose (ROA)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{1-31} (µg·day/mL)	$t_{1/2}$ (days)
Cynomolgus monkey	3M+3F	50 mg/kg (IV)	3772 (910.7)	61590 (7370)	NC
Cynomolgus monkey	6M+6F	300 mg/kg (IV)	13360 (2704)	208500 (43270)	40.45 (14.86) [a]
Cynomolgus monkey	6M+6F	300 mg (IM)	4982 (863.4)	92380 (9428)	39.91 (7.442) [b]

F = female; M = male; NC= not calculated
PK values are presented as arithmetic mean ± standard deviation.
[a] N=6
[b] N=5

2.4.3.3　　分布

ニルセビマブについて古典的な組織分布試験は実施していないが、ニルセビマブは IgG mAb であることから、その分布は細胞外液に制限される可能性が高い（Ovacik and Lin 2018）。

BAL 及び NW 検体中へのニルセビマブの排出について、他の 2 種類の抗 RSV F mAb（MEDI-557 及び MEDI-524）と比較評価した。なお、この評価は、雄カニクイザルに各 mAb を IV 投与したときの BAL 及び NW 検体中濃度と血清検体中濃度の比を算出することにより実施した（2.4.3.7 項参照）。

2.4.3.4　　代謝

ニルセビマブについて in vitro 及び in vivo 代謝試験はいずれも実施していないが、ニルセビマブは mAb であることから、予想される代謝経路は、低分子ペプチド及びアミノ酸への分解である（Ovacik and Lin 2018）。また、活性代謝物は生成しないと予想される。

2.4.3.5　　排泄

ニルセビマブについて排泄試験は実施していないが、ニルセビマブは mAb であることから、他の内因性 IgG と同様、細網内皮系を介する固有クリアランスにより消失すると予想される。ま

た、ニルセビマブの分子量は、糸球体濾過に関する閾値に比べて高分子量であることから、腎排泄はないと予想される（Ovacik and Lin 2018）。

2.4.3.6 薬物動態学的相互作用

ニルセビマブについて薬物動態学的相互作用試験は実施していないが、その作用機序に基づくと、ニルセビマブがシトクロム P450（CYP450）のような代謝酵素の発現量に影響する可能性は低いと考えられる。併用薬投与による代謝の変化に関して、ニルセビマブは CYP 酵素に依存しない通常のタンパク質異化作用を介して分解される可能性が高いことから、薬物動態学的相互作用は生じないと予想される（Ovacik and Lin 2018）。

2.4.3.7 その他の薬物動態試験

ニルセビマブの生体内分布について基準となる他の mAb と比較評価するため、雄カニクイザルに投与した後に採取した血清、BAL 及び NW 検体中のニルセビマブ濃度を他の 2 種類の抗 RSV F mAb［MEDI-524（motavizumab）及び MEDI-557（YTE 改変型 motavizumab）］の濃度と比較した（試験 20089726）。この試験では、1 群 5 匹の動物にニルセビマブ（50 又は 150 mg/kg）、MEDI-524（50 mg/kg）及び MEDI-557（150 mg/kg）のいずれかを単回 IV 投与（30 分間持続注入）した。血清検体は所定の複数時点で採取し、NW 検体は投与後 24 及び 72（±2）時間、BAL 検体は投与後 72（±2）時間に採取した。

ニルセビマブの血清中曝露量は 50～150 mg/kg IV の範囲で用量に比例して増加し、等用量を投与した場合、ニルセビマブの血清中曝露量は MEDI-524 及び MEDI-557 に比べて高値を示した。ニルセビマブの投与後 72 時間における平均 BAL 中濃度は、等用量を投与した対照となる他の mAb の 2 分の 1～1 倍（1/2～1）であり、ニルセビマブの BAL への分配比（血清中濃度に対する比の平均値）は他の mAb の 3 分の 1～2 分の 1（1/3～1/2）であった。ニルセビマブの平均 NW 中濃度は、等用量を投与した対照となる他の mAb と比較して、24 時間後で 3 分の 1～2 分の 1（1/3～1/2）、72 時間後で 7 分の 1～2 分の 1（1/7～1/2）であったが、個体間変動が大きかった。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 毒性試験プログラムの概要

ニルセビマブの非臨床安全性を評価するため、カニクイザルを用いた GLP 適用反復投与毒性試験、凍結ヒト組織パネルを用いた GLP 適用組織交差反応性試験並びに若齢者、新生児及び胎児の特定のヒト組織パネルを用いた GLP 適用組織交差反応性試験を実施した（表 3）。IM 投与は申請中の適応症での臨床投与経路であり、一方、IV 持続投与は成人を対象とした FTIH 試験で使用された。

毒性試験のために選択した動物種の適切性の考察及びこれらの試験からの主要な所見を以下に示す（2.6.6 項及び 2.6.7 項も参照のこと）。

2.4.4.2 薬理学的に適した動物種であることの根拠

ヒト及びサルにおいてニルセビマブに対する抗原（RSV F タンパク質）の内因性発現は認められない。したがって、動物種の選択の根拠は、サル及びヒトの FcRn に対するニルセビマブの結合親和性に基づく。ニルセビマブはカニクイザル FcRn に対し、ヒト FcRn と同様に結合することから、カニクイザルは非臨床安全性評価において薬理学的に適したモデルである（Dall'Acqua et

al 2006；2.6.6.1.2 項及び 2.6.2.2.2.4 項参照）。げっ歯類の動物種は、FcRn 結合がヒトと比較して異なるため、適切なモデルではない。ニルセビマブの Fc ドメインを YTE 置換すると、ヒトでは $t_{1/2}$ が延長するが、げっ歯類ではそれにより抗体曝露量が著しく減少し、その結果として、血清中抗体濃度が天然のヒト Fc を有する mAb と比較して低い（Dall'Acqua et al 2002）。

2.4.4.3 単回投与毒性試験

ニルセビマブについて独自の単回投与毒性試験は実施しなかった。単回投与後の毒性は、カニクイザルを用いた 1 か月間反復 IV 持続投与及び IM 投与毒性試験（試験 1468-038）の一部として評価した。この試験の一般状態観察及び臨床検査に基づくと、ニルセビマブによる局所性及び全身性の有害な影響は認められなかった。

2.4.4.4 反復投与毒性試験

ニルセビマブの反復投与毒性を、カニクイザルを用いた GLP 適用試験で評価した（試験 1468-038）。サルにニルセビマブを 300 mg/kg/週 IV まで又は 300 mg/週 IM の用量で週 1 回（合計 5 回）IV 投与又は IM 投与するとともに、25 週間の回復期間をおいたところ、投与に関連した局所性及び全身性の有害な影響は認められなかった。無毒性量（NOAEL）は 300 mg/kg/週 IV 及び 300 mg/週 IM と判断される。

2.4.4.5 遺伝毒性試験

ニルセビマブには遺伝子構成物質との相互作用はないと予想され、抗体製剤には遺伝毒性試験は必要ないと考えられることから、ICH S6(R1)ガイドライン［ICH S6(R1) 2011］に従い遺伝毒性の評価は実施しなかった。

2.4.4.6 がん原性試験

ニルセビマブは非臨床モデル及びヒトに発現しないウイルス特異的標的に結合すること、また臨床使用時に間欠投与が予定されていることに基づき、がん原性試験は必要ないと考えられるため、ICH S6(R1)ガイドライン［ICH S6(R1) 2011］に従い実施しなかった。

2.4.4.7 生殖発生毒性試験

ニルセビマブは非臨床モデル及びヒトに発現しないウイルス特異的標的に結合すること、また臨床での予定対象集団（乳幼児及び小児）に妊娠可能な女性は含まれないことから、ICH S6(R1)ガイドライン［ICH S6(R1) 2011］に従い、ニルセビマブについて、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、並びに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は実施しなかった。また、反復投与毒性試験（試験 1468-038）においてニルセビマブによる生殖組織への有害な影響は見られず、組織交差反応性試験（試験 20046491）では検討したいずれのヒト生殖組織（胎盤を含む）にもニルセビマブは結合しなかった。

2.4.4.8 幼若動物を用いた毒性試験

幼若動物を用いた毒性試験でのニルセビマブの非臨床安全性は評価していない。GLP 適用の 1 か月間反復投与毒性試験（試験 1468-038）において、若齢（3.1～4.2 歳）のカニクイザルを用いてニルセビマブの検討を行った結果、発達中の器官系に対する被験物質関連の毒性及び薬理作用の可能性は認められなかった。また、終了したいずれの非臨床安全性試験においても、受胎能並びに次世代児の成長及び／又は発達に対するニルセビマブ関連の影響の可能性は示されていな

い。したがって、小児を対象としたニルセビマブの開発及び登録を支持するには、現時点で利用可能な臨床及び非臨床安全性データで十分と考えられる。

2.4.4.9 局所刺激性試験

局所刺激性は 1 か月間反復投与毒性試験（試験 1468-038）の一部として評価した。注射部位（IV 及び IM）における紅斑／焼痂及び浮腫性の変化を皮膚 Draize スコアに基づいて評価した。ニルセビマブに関連した局所刺激性の徴候は認められなかった。

2.4.4.10 その他の毒性試験

2.4.4.10.1 組織交差反応性試験

ニルセビマブの組織交差反応性を、「PTC in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibodies for Human Use（ヒトに対するモノクローナル抗体医薬品の製造及び試験における PTC）」で推奨されているように、3 名の健康ヒトドナー由来凍結ヒト組織パネルを用いた GLP 適用試験において免疫組織化学法により評価した（試験 20046491）。その結果、いずれの組織においてもニルセビマブによる染色は認められなかったことから、ニルセビマブは組織交差反応性を示さないことが明らかになった。ニルセビマブの組織交差反応性を、若齢者、新生児及び胎児由来の特定のヒト組織（入手可能な検体数に応じて 1 組織につき 1～3 名のドナー）の凍結切片を用いた GLP 適用試験において免疫組織化学法によりさらに評価した（試験 20060018）。その結果、ニルセビマブによる染色は認められなかったことから、ニルセビマブは若齢者、新生児及び胎児由来の一連の正常ヒト組織に対して組織交差反応性を示さないことが明らかになった。

2.4.4.10.2 抗原性

ニルセビマブについて独立した抗原性試験は実施しなかった。その代わり、ニルセビマブの抗原性を、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（試験 1468-038）の一環として、ICH S8 及び ICH S6(R1)ガイドライン並びに ICH S6 ガイダンス及び企業向けガイダンス案「The Non-clinical Safety Evaluation of the Immunotoxic Potential of Drugs and Biologics（医薬品及び生物学的製剤の免疫毒性に関する非臨床安全性評価）」［ICH S8 2006、ICH S6(R1) 2011、FDA 2020］に従い評価した。カニクイザルを用いた GLP 適用の 1 か月間反復投与毒性試験での免疫原性の分析において、投与期間中のいずれの時点においても ADA 陽性と判定された動物はいなかった。回復期間中に 18 頭（ニルセビマブ投与群の 12 頭及び溶媒対照群の 6 頭）中 4 頭が ADA 陽性と判定され、TK に対する影響にはばらつきが認められた。

2.4.4.10.3 免疫毒性試験

ニルセビマブについて独立した免疫毒性試験は実施しなかった。その代わり、ニルセビマブの免疫毒性の有無を、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（試験 1468-038）の一環としての標準的パラメータを用いて、ICH S8 及び ICH S6(R1)ガイドライン並びに ICH S6 ガイドライン及び企業向けガイダンス案「The Non-clinical Safety Evaluation of the Immunotoxic Potential of Drugs and Biologics」［ICH S8 2006、ICH S6(R1) 2011、FDA 2020］に従い評価した。評価したパラメータには、ニルセビマブに関連した潜在的免疫毒性のエビデンスは認められなかった。

2.4.4.10.4 機序解明試験

ニルセビマブの mAb としての分子特性及び得られた毒性データによると機序解明試験は必要なかったことから、ニルセビマブの機序解明試験は実施しなかった。

2.4.4.10.5 依存性試験

ICH M3(R2)ガイドライン［ICH M3(R2) 2009］に従い、ニルセビマブの乱用又は誤使用の可能性を評価する試験は実施しなかった。中枢作用を有する低分子薬とは対照的に、利用可能なデータによると、mAb が薬物クラスとして依存性を誘発する可能性は低い。

2.4.4.10.6 代謝物

ニルセビマブの代謝物を測定する試験は実施しなかった。mAb は代謝される代わりに異化及び分解により小さなペプチド及び個々のアミノ酸となり、それらは内生的アミノ酸プールに取り込まれる。

2.4.4.10.7 不純物

ニルセビマブ関連不純物（工程関連不純物、宿主細胞タンパク質又は抽出物及び滲出物等）の潜在的な毒性学的影響を評価するための *in vivo* 試験は実施しなかった。ニルセビマブの製造工程には、不純物及び汚染物質を除去するための確固とした精製工程並びに製剤の厳密な生体試料分析による特性検討が含まれている。ニルセビマブ製剤中のすべての潜在的不純物は、反復投与毒性試験で評価されるか又は毒性学的懸念のない濃度で存在した。したがって、これらの不純物についての非臨床安全性に特化した試験プログラムは必要ないと判断した。

2.4.4.10.8 新添加物の安全性評価

ニルセビマブ製剤は、添加物として L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、精製白糖及びポリソルベート 80 を含む。ニルセビマブの予定している最大推奨臨床用量（IM 投与）、各添加物の 1 日最大投与量、並びに本邦における医薬品添加物としての使用前例を表 5 に示す。これらのすべての添加物は、本邦において IM 投与の医薬品添加物としての使用前例があるものの、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩のそれぞれの 1 日最大投与量は IM 投与における使用前例量を上回ることから新添加物に該当する。本項では、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩の IM 投与時の安全性について評価した。

表 5 Nirsevimab の最大推奨臨床用量（IM 投与）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩の 1 日最大投与量、並びに本邦における使用前例

	Nirsevimab			Precedent as pharmaceutical excipient [a]	
				ROA	Maximum daily dose
	1st season		2nd season		
API	50 mg	100 mg	200 mg	-	-
L-histidine hydrochloride monohydrate	1.6 mg	3.3 mg	6.6 mg	IM IV	1.05 mg 50 mg
L-Arginine-HCl	8 mg	17 mg	34 mg	IM IV	20 mg 120 mg

API=active pharmaceutical ingredient; IM=intramuscular; IV=intravenous; ROA=route of administration
a Japanese Pharmaceutical Excipients 2021

本邦において L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩は、医薬品添加物として IV 投与ではそれぞれ 50 mg 及び 120 mg の使用前例があり、これら IV 投与における使用前例量はニルセビマブの IM 投与による最大推奨臨床用量における L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギ

ニン塩酸塩の 1 日最大投与量を上回る（表 5）ことから、これらの添加物の IM 投与による全身性の安全性に関する懸念はないと考えられる。

これらの添加物の IM 投与部位局所の安全性については、ニルセビマブのカニクイザルを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験（試験 1468-038、GLP 適用、週 1 回投与、2.4.4.4 項参照）から評価した。本試験で使用した製剤中の L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩の濃度は、臨床製剤中の L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩の濃度と同一である。ニルセビマブを 300 mg/kg の用量で反復 IM 投与した結果、投与部位の肉眼観察（Draize 変法による評価）、剖検及び病理組織学的検査のいずれにおいても局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。ニルセビマブの 300 mg/kg における L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩の投与量は、それぞれ 6.0 mg/kg 及び 16.0 mg/kg であり、最大推奨臨床用量における L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-アルギニン塩酸塩の 1 日最大投与量（ヒトの体重を 60 kg として、それぞれ最大 0.1 mg/kg 及び 0.6 mg/kg）を上回る。さらに、ニルセビマブの臨床試験において、IM 投与部位に重大な影響は認められていない。したがって、ニルセビマブの毒性試験及び臨床試験の成績から、これらの添加物の IM 投与部位の安全性／局所刺激性に関する懸念はないと考えられる。

以上のことから、ニルセビマブ製剤に含まれるこれらの添加物の 1 日最大投与量におけるヒトへの安全性（全身性、IM 投与部位局所）に懸念はないと考えられる。

2.4.5 総括及び結論

非臨床薬理試験において、遺伝子組換えヒト IgG1κ mAb のニルセビマブは、RSV F タンパク質の融合前の高次構造に高い親和性で結合し、ウイルスを中和することが示された。ニルセビマブは親 mAb の 1G7 及び D25 に由来し、*in vitro* でパリビズマブよりも 150 倍超強い効力を示すよう最適化されており、抗体の分解の抑制、リサイクリングの促進及びヒトにおける血清中消失半減期の延長を目的として、リソソームの酸性条件下で FcRn への結合が増強するよう、遺伝子組換えにより Fc 領域に 3 アミノ酸置換［M252Y/S254T/T256E（YTE）］が施されている。

RSV A2 及び B9320 の F タンパク質と複合体を形成させたニルセビマブ Fab の結晶構造解析から、ニルセビマブは抗原部位∅内の保存された不連続な結合部位に結合することが明らかになり、これらは主に F2 サブユニットの 62～69 位及び F1 サブユニットの 196～212 位のアミノ酸残基で構成されていた。

ニルセビマブ、1G7 及び 1G7-TM（FcR 結合能及びエフェクター機能を低下させるために Fc 領域を改変したもの）は、いずれも同じ Fab 配列を有しており、予想どおり培養細胞において RSV A 及び B 実験室株に対して同程度の強力な抗ウイルス活性を示した。さらに、ニルセビマブ／1G7 は、RSV A（70 例）及び RSV B（49 例）の臨床分離株のパネルに対しても広範な抗ウイルス活性を示した。

ニルセビマブは *in vitro* で固定化ヒト FcγR に結合することが示された。しかし、コットンラット RSV 感染モデルにおいて、1G7 及び 1G7-TM は肺及び鼻甲介の RSV 複製を同程度かつ用量依存的に減少させたことから、RSV 感染防御は Fc 介在性エフェクター機能ではなく中和活性によるものであることが示唆された。

ニルセビマブは融合前 F タンパク質と免疫複合体を形成してマクロファージ細胞株である THP-1 による ADCP 活性を誘導し、また、融合前 F タンパク質と精製した補体成分 C3 と作用して ADCD 活性も誘導した。加えて、ニルセビマブの ADCP、ADNKA 及び ADCC 活性はパリビズマブと同等であり、ネガティブコントロール抗体よりも高値であったが、アッセイにおけるドナー間の差が大きかったことから統計学的な活性の差はなかった。

RSV 感染の発症と防御機構における Fc エフェクター機能の役割は未だ定かではなく（van Erp et al 2019）、また、ニルセビマブの Fab による中和活性が RSV 感染に対する主な防御機構ではあるが、ニルセビマブがヒト細胞及び細胞株において Fc エフェクター機能を誘導出来ることは重要な点である。

培養細胞において RSV A2 及び B9320 株をニルセビマブ存在下で 3 回継代し、ニルセビマブエスケープ変異株を選択した。*In vitro* で選択された中和エスケープ変異株で特定された 68、201 及び 208 位における耐性関連変異はいずれもニルセビマブの結合部位に位置しており、RSV F タンパク質への結合親和性を低下させることが示されたが、*in vitro* でのウイルス複製に対する明らかな影響は認められなかった。

1G7 はコットンラット RSV A 及び RSV B 感染モデルで上及び下気道のウイルス複製を完全に予防した。1G7 はパリビズマブと比較して、RSV A 及び RSV B 接種コットンラットの肺におけるウイルス量を 1000 分の 1 未満に減少させる効力がそれぞれ 11 及び 9 倍強かった。また、検討したいずれの用量（有効用量から RSV A2 では 0.125 mg/kg、RSV B9320 では 0.03125 mg/kg まで）においても RSV 感染の ADE を示すエビデンスは認められなかった。過去に 1G7 を予防的に投与しウイルスを接種したコットンラットにおいて、1G7 が血清中に認められなくなった後の更なる RSV 感染に対しても防御効果が得られた。1 回目及び 2 回目の感染の両方において、RSV 疾患の増強を示すエビデンスは認められなかった。

これらのデータと PK 予測モデルとを総合すると、ニルセビマブの効力及び「YTE」による消失半減期延長技術により、生後初めて RSV 流行期間を迎えるすべての乳児において流行期間中 1 回の投与で RSV 疾患の予防効果が得られると考えられる。

カニクイザルを用いた GLP 非適用試験（試験 20089726）において、ニルセビマブの PK 及び生体内分布を他の 2 種類の抗 RSV F mAb（MEDI-524 及び MEDI-557）と比較したところ、これら 3 種類の mAb すべてについて、すべての動物のすべての採血時点で NW 及び BAL の両検体中にそれぞれ投与した mAb が検出されたが、ニルセビマブを IV 投与したときの血清中曝露量は、MEDI-524 及び MEDI-557 をそれぞれ同じ用量で投与したときよりも高かった。ニルセビマブの NW 中絶対濃度は低く、比較対象に用いた他の mAb に対し、24 時間後で 3 分の 1～2 分の 1（1/3～1/2）、72 時間後で 7 分の 1～2 分の 1（1/7～1/2）の範囲であったが、結果には高度のばらつきが見られたため、全体としてこれら 3 つの mAb の生体内分布は同程度と判断された。以上の結果から、乳幼児を対象とした臨床試験の実施が支持された。

ニルセビマブの非臨床安全性を、カニクイザルを用いた 1 か月間反復 IV 及び IM 投与毒性試験並びに 2 つの GLP 適用ヒト組織交差反応性試験で評価した。サルにニルセビマブを 300 mg/kg IV まで又は 300 mg IM の用量で週 1 回（合計 5 回）IV 又は IM 投与したところ、投与に関連した局所性及び全身性の有害な影響は認められなかった。NOAEL は 300 mg/kg/週 IV 及び 300 mg/週 IM と判断される。ニルセビマブの標的がウイルスに特異的な非内因性標的であることから予想されるように、組織交差反応性試験の結果として、いずれのヒト組織においても染色は認められなかった。

NOAEL 並びに成人及び乳幼児が最初の RSV 流行期間に入ったとき、及び 2 回目の RSV 流行期に入る重度の RSV 疾患リスクが高い子供の安全域を最終 PopPK モデルからの予測 PK に基づき、C_{max} 及び AUC から算出した。

NOAEL の 300 mg/kg/週 IV では、成人健康被験者における 3000 mg IV の用量で算出された安全域は、C_{max} に基づくと 12 倍、AUC に基づくと 4 倍であった。

NOAEL の 300 mg/週 IM では、最初の RSV 流行期間に入った体重 5 kg 未満の乳幼児に 50 mg IM、体重 5 kg 以上の乳幼児に 100 mg IM の用量で投与したときの安全域は、C_{max} に基づくと 42 倍、AUC に基づくと 8 倍と算出された。2 回目の RSV 流行期に入る子供の安全域は C_{max} に基づくと 26 倍、AUC に基づくと 4 倍であった。

カニクイザルにおける毒性プロファイルは IM 経路と IV 経路で違いがみられなかったことから、NOAEL の 300 mg/kg/週 IV についても安全域を算出したところ、乳幼児では、C_{max} に基づくと 111 倍、AUC に基づくと 17 倍、2 回目の RSV 流行期に入る子供では、C_{max} に基づくと 69 倍、AUC に基づくと 10 倍であった。

全体として、これらの非臨床試験からのデータにより、いかなるニルセビマブ関連の安全性上の懸念も示されず、乳幼児における RSV 予防を目的とした推奨用量でのニルセビマブの登録申請が支持される。

2.4.6　参考文献

Broadbent et al 2015

Broadbent L, Groves H, Shields MD, Power UF. Respiratory syncytial virus, an ongoing medical dilemma: an expert commentary on respiratory syncytial virus prophylactic and therapeutic pharmaceuticals currently in clinical trials. Influenza Other Respir Viruses. 2015;9(4):169-78.

Chang and Dutch 2012

Chang A, Dutch RE. Paramyxovirus fusion and entry: multiple paths to a common end. Viruses. 2012 Apr;4(4):613-36.

Dall'Acqua et al 2006

Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn). J Biol Chem. 2006 Aug 18;281(33):23514-24.

Dall'Acqua et al 2002

Dall'Acqua WF, Woods RM, Ward ES, Palaszynski SR, Patel NK, Brewah YA, et al. Increasing the affinity of a human IgG1 for the neonatal Fc receptor: biological consequences. J Immunol. 2002 Nov; 169(9):5171-80.

FDA 2020

FDA. Nonclinical Safety Evaluation of the Immunotoxic Potential of Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2020.

Gilman et al 2016

Gilman MS, Castellanos CA, Chen M, Ngwuta JO, Goodwin E, Moin SM et al. Rapid profiling of RSV antibody repertoires from the memory B cells of naturally infected adult donors. Sci Immunol. 2016;1(6):eaaj1879.

Griffin et al 2017

Griffin MP, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Kankam MK et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, the Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-Targeting Monoclonal Antibody with an Extended Half-Life, in Healthy Adults. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):e01714-16

Hall 2001

Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med. 2001;344(25):1917-28.

Hall 2012

Hall CB. The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. Infect Disord Drug Targets. 2012 Apr;12(2):92-7.

Hall et al 2013

Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. Pediatrics. 2013 Aug;132(2):e341-8.

Hall and McCarthy 1995

Hall CB, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Douglas RG, editors. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 1501-19.

ICH S8 2006

ICH. S8 Guidance for Industry S8 Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals. April 2006.

ICH M3(R2) 2009

ICH. M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. June 2009.

ICH S6(R1) 2011

ICH S6 guideline. ICH harmonised tripartite guideline: preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals, S6(R1) June 2011.

Kwakkenbos et al 2010

Kwakkenbos MJ, Diehl SA, Yasuda E, Bakker AQ, van Geelen CM, Lukens MV, et al. Generation of stable monoclonal antibody-producing B cell receptor-positive human memory B cells by genetic programming. Nat Med. 2010 Jan;16(1):123-8.

Magro et al 2012

Magro M, Mas V, Chappell K, Vázquez M, Cano O, Luque D, et al. Neutralizing antibodies against the preactive form of respiratory syncytial virus fusion protein offer unique possibilities for clinical intervention. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Feb 21;109(8):3089-94.

McLellan et al 2013

McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. Science. 2013 May 31;340(6136):1113-7.

Murray et al 2014

Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al. Risk Factors for Hospital Admission with RSV Bronchiolitis in England: A Population-Based Birth Cohort Study. Plos One 2014;9(2):1-7 (CRA)

O’Brien et al 2015

O’Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, Jafri HS, Griffin MP, Bellamy T, et al. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants:a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2015; 15: 1398–408.

Oganesyan et al 2008

Oganesyan V, Gao C, Shirinian L, Wu H, Dall'Acqua WF. Structural characterization of a human Fc fragment engineered for lack of effector functions. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2008 Jun;64(Pt 6):700-4.

Ovacik and Lin 2018

Ovacik M and Lin K. Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development. Clin Transl Sci (2018) 11, 540–552.

Paramore et al 2010

Paramore LC, Mahadevia PJ, Piedra PA. Outpatient RSV lower respiratory infections among high-risk infants and other pediatric populations. Pediatr Pulmonol. 2010;45(6):578-84.

Rha et al 2020

Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015-2016. Pediatrics 2020;146(1):1-12 (CRA)

Rima et al 2017

Rima B, Collins P, Easton A, Fouchier R, Kurath G, Lamb RA et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. J Gen Virol. 2017;98(12):2912-3.

Robbie et al 2013

Robbie GJ, Criste R, Dall'Acqua WF, Jensen K, Patel NK, Losonsky GA, et al. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Dec:57(12):6147-53.

van Erp et al 2019

van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, van Kasteren PB. Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. Front Immunol 2019;10(548):1-20 (CRA).

Shi et al 2017

Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. Lancet. 2017;390(10098):946-58.

Stockman et al 2012

Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. Pediatr Infect Dis J. 2012 Jan;31(1):5-9.

Walsh et al 1989

Walsh EE, Hall CB, Schlesinger JJ, Brandriss MW, Hildreth S, Paradiso P. Comparison of antigenic sites of subtype-specific respiratory syncytial virus attachment proteins. J Gen Virol. 1989 Nov;70(pt 11):2953-61.

Walsh et al 1984

Walsh EE, Schlesinger JJ, Brandriss MW. Protection from respiratory syncytial virus infection in cotton rats by passive transfer of monoclonal antibodies. Infect Immun. 1984 Feb;43(2):756-8.

Wertz and Moudy 2004

Wertz GW, Moudy RM. Antigenic and genetic variation in human respiratory syncytial virus. Pediatr Infect Dis J. 2004 Jan;23(1 Suppl):S19-24.

Zhou et al 2012

Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, Steiner C, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. Clin Infect Dis. 2012 May;54(10):1427-36.

Zhu et al 2017

Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. Sci Transl Med. 2017;9eaaj1928.

Zhu et al 2018

Zhu Q, Lu B, McTamney P, Palaszynski S, Diallo S, Ren K et al. Prevalence and Significance of Substitutions in the Fusion Protein of Respiratory Syncytial Virus Resulting in Neutralization Escape From Antibody MEDI8897. J Infect Dis. 2018;218(4):572-80.