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]

2.6.6　毒性試験の概要文
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 3
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.1.1 毒性試験プログラムの概要 4
2.6.6.1.2 動物種の選択 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験 5
2.6.6.3.1 ニルセビマブ：カニクイザルを用いた 1 か月間反復静脈内／筋肉内投与毒性及び 25 週間回復性試験 5
2.6.6.4 遺伝毒性試験 7
2.6.6.5 がん原性試験 7
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 7
2.6.6.6.1 幼若動物を用いた毒性試験 7
2.6.6.7 局所刺激性試験 7
2.6.6.8 その他の毒性試験 8
2.6.6.8.1 ヒト組織パネルを用いた組織交差反応性試験 8
2.6.6.8.2 若齢者、新生児及び胎児由来の特定のヒト組織を用いたニルセビマブの組織交差反応性試験 8
2.6.6.9 考察及び結論 8
2.6.6.10 参考文献 11

表目次

表 1 ニルセビマブの毒性試験の一覧 4
表 2 試験デザイン：1468-038 試験 6
表 3 カニクイザルを用いた 1 か月間反復 IV/IM 投与毒性試験の NOAEL 並びにヒトの乳幼児及び成人におけるニルセビマブの平均曝露量及び安全域 10

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	antidrug antibody：抗薬物抗体
AUC	Area under the concentration-time curve：血中濃度-時価曲線下面積
C_{max}	maximum drug concentration：最高血中濃度
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
FTIH	First Time in Humans：ヒト初回投与試験
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
HCl	hydrochloride：塩酸塩
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
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
NOAEL	no-observed-adverse-effect level：無毒性量
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
PFS	prefilled syringe：プレフィルドシリンジ
Pop PK	Population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PTC	points to consider：留意事項
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

2.6.6.1 まとめ

ニルセビマブ（別名 MEDI8897）は、RS ウイルス（RSV）融合（F）タンパクの融合前の高次構造に対するヒト免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）である。ニルセビマブについては、ヒトでの抗体の終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）を延長させるため、mAb の結晶性フラグメント（Fc）領域に「YTE」と称される 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）が施されている（Griffin et al 2017, Robbie et al 2013）。

2.6.6.1.1 毒性試験プログラムの概要

ニルセビマブについて、GLP 適用の 3 つの毒性試験（カニクイザルを用いた毒性試験、ヒト組織交差反応性試験並びに若齢者、胎児及び新生児由来ヒト組織交差反応性試験）を実施した（表 1）。毒性試験のために選択した動物種の適切性の考察及び申請適応症を対象としたニルセビマブの製造販売承認申請を支持するデータを、本項に要約する。すべての重要な毒性試験は、経済協力開発機構（OECD）加盟国で、OECD の GLP ガイダンスに従い実施した。

ニルセビマブの市販用製剤は、筋肉内（IM）投与を目的として 0.5 mL（50 mg）又は 1.0 mL（100 mg）のプレフィルドシリンジ（PFS）に充填された無菌の液体である。本製剤は、30 mM L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩（HCl）、80 mM L-アルギニン HCl、120 mM 精製白糖、0.02%（w/v）ポリソルベート 80（pH 6.0）で構成される緩衝液を用いて、100 mg/mL の濃度に調製されている。GLP 適用の反復投与毒性試験には、30 mM L-ヒスチジン／L-ヒスチジン HCl、80 mM L-アルギニン HCl、120 mM 精製白糖、0.04%（w/v）ポリソルベート 80（pH 6.0）の凍結液体製剤を使用した。これらの試験に使用した製剤は、市販用製剤が 0.02%（w/v）ポリソルベート 80 を含有することを除いて、市販用製剤と同じであった。

表 1 ニルセビマブの毒性試験の一覧

Study Number	Study Title	Species/ROA	Study Site	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	[redacted]	Yes
20046491	A Tissue Cross-Reactivity Study of MEDI8897 in Normal Human Tissues	Human, *in vitro*/NA	[redacted]	Yes
20060018	A Tissue Cross-Reactivity Study of MEDI8897 in Selected Juvenile, Neonatal and Fetal Human Tissues	Human, *in vitro*/NA	[redacted]	Yes

GLP = Good Laboratory Practices; IM = intramuscular; IV = intravenous; MEDI8897 = nirsevimab; NA = not applicable

2.6.6.1.2 動物種の選択

ヒト及びサルにおいて、ニルセビマブの標的となる抗原（RSV F タンパク）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、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（CTD 2.6.2 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 ドメインは YTE 置換されており、ヒトでは血清中 $t_{1/2}$ 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する結果として、血清中抗体濃度が天然のヒト Fc と比較して低い（Dall'Acqua et al 2002）。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

ニルセビマブについて独立した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 か月間反復静脈内（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。本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。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

ニルセビマブのカニクイザルを用いた GLP 適用反復投与毒性試験を、1 か月間（週 1 回、合計 5 回）の IV 持続投与又は IM 投与により実施するとともに、本試験では 25 週間の回復期間を設けた（試験 1468-038）。IM 投与は申請適応症のための臨床投与経路であり、IV 持続投与は成人を対象とした FTIH 試験で使用した投与経路である。

2.6.6.3.1 ニルセビマブ：カニクイザルを用いた 1 か月間反復静脈内／筋肉内投与毒性及び 25 週間回復性試験

GLP 適用の反復投与試験（試験 1468-038）を実施して、ニルセビマブを雌雄のカニクイザル（3.1～4.2 歳）に週 1 回（5 回まで）IV 持続投与（30 分間）又は IM 投与したときの毒性を評価した。また、単回及び反復投与後のトキシコキネティクス（TK）を検討し、ニルセビマブの存在下及びウォッシュアウト後の免疫原性を評価するとともに、変化が見られた場合の回復性、進行又は遅延性毒性の発現について、投与終了後の回復期間に評価した。試験デザインを表 2 に示す。

動物を以下の 4 群に割り付けた。第 1 群の動物（6 頭/性）には、生理食塩液で希釈した溶媒緩衝液を 5 mL/kg の投与容量で 30 分かけて IV ボーラス投与するとともに、溶媒緩衝液［0.9%注射用塩化ナトリウム（USP）で希釈した 30 mM L-ヒスチジン／L-ヒスチジン HCl、80 mM L-アルギニン HCl、120 mM 精製白糖、0.04% (w/v) ポリソルベート 80（pH 6.0）］を 3 mL の固定容量で IM 投与した。第 2 群の動物（3 頭/性）には、生理食塩液で希釈したニルセビマブを 50 mg/kg の用量で IV 投与した。第 3 群の動物（6 頭/性）には、生理食塩液で希釈したニルセビマブを 300 mg/kg の用量で IV 投与した。第 4 群の動物（6 頭/性）には、300 mg のニルセビマブを 3 mL の固定容量で IM 投与した。すべての群で、1 か月間にわたって週 1 回投与、合計 5 回の投与を実施した。一部の動物（3 頭/性/群）は最終投与 2 日後の Day 31 に剖検し、その他の動物（第 1、3 及び 4 群の 3 頭/性/群）は、5 か月間の回復期間にわたって観察した後、回復期間終了時に剖検を実施した。

毒性評価は、生死、ケージサイド及び一般状態の観察、投与部位スコア、体重、眼科学的検査、理学的検査、心電図検査、臨床検査及び解剖病理学的検査に基づいて実施した。ニルセビマブの TK 評価を、種々の時点で採取した血液及び剖検前に採取した鼻腔内洗浄液検体を用いて実施した。免疫原性を評価するため、Day 1 及び 29（中間解析用）の投与前並びに回復期間中の 4 週毎（Day 57、85、113、141 及び 169）に採取した血液中の抗薬物抗体（ADA）を測定した。

表 2　　試験デザイン：1468-038 試験

Group	Dose Level	ROA Concentration Dose volume	Number of Animals on Study	
			Males	Females
1	0	IV/IM 0 mg/mL 5 mL/kg and 3 mL[c]	3 [a]+3 [b]	3 [a]+3 [b]
2	50 mg/kg	IV 10 mg/mL 5 mL/kg	3 [a]	3 [a]
3	300 mg/kg	IV 60 mg/mL 5 mL/kg	3 [a]+3 [b]	3 [a]+3 [b]
4	300 mg Fixed	IM 100 mg/mL 3 mL total[c]	3 [a]+3 [b]	3 [a]+3 [b]

[a] Terminal sacrifice following 5 doses (Day 31);

[b] Recovery sacrifice following 25 weeks of recovery (Day 169)

[c] Fixed dose and volume.

Day 169 の回復期間終了時の剖検まで、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。Day 31 の投与期間終了時の剖検における、ニルセビマブ投与に関連する所見には、軽微なグロブリン増加（300 mg/kg IV 群の雄）が含まれたが、それに伴うその他の臨床検査及び病理組織学的検査項目の変化は認められなかった。回復期間中（Day 57～169）のグロブリン値には、300 mg/kg IV 群の雄で依然として軽度の増加が見られ、300 mg IM 群でも統計学的に有意な増加が認められた。脾臓の病理組織学的変化（赤脾髄マクロファージ肥大／過形成）が、投与期間終了時の剖検で一部の動物（300 mg IM 群の雌 1 頭、雄 2 頭）に認められた。この病理組織学的所見はサルに異種タンパク質を投与したときによくみられるものであり、循環血中からの抗体の消失に関連している可能性がある。

TK 結果によると、ニルセビマブは、50～300 mg/kg の用量範囲での初回 IV 投与後に、用量に比例した線形の曝露量を示したが、週 1 回の最終（5 回目）投与後である Day 29 の曝露量は用量比を僅かに下回って増加した。ニルセビマブを 50 mg/kg IV、300 mg/kg IV 及び 300 mg IM の用量で週 1 回投与したときの平均 $C_{max,5}$ はそれぞれ 3772、13360 及び 4982 µg/mL、平均 AUC_{1-31} はそれぞれ 61590、208500 及び 92380 µg•day/mL であった。300 mg/kg IV 及び 300 mg IM の用量で投与したときの平均 $t_{1/2}$ はそれぞれ 40.45 日及び 39.91 日であった。ニルセビマブの血清中曝露量はいずれの群においても雌雄で同程度であったが、例外として 300 mg/kg IV 群における投与期間中の曝露量は雄の方が僅かに高かった。回復期間における曝露量は、300 mg/kg IV 群で雄が雌よりも僅かに高く、300 mg IM 群で雌が雄よりも僅かに高かったが、これはおそらく ADA が原因である。

50 mg/kg IV、300 mg/kg IV 及び 300 mg IM 投与後の鼻腔内洗浄液検体中ニルセビマブ濃度を血清中ニルセビマブ濃度と比較した平均濃度比は、それぞれ 0.000091、0.000038 及び 0.000032 であった。回復性試験動物の鼻腔内洗浄液検体には、Day 169 まで定量可能なレベルのニルセビマブは認められなかった。

免疫原性の分析において、投与期間のいずれの時点においても ADA 陽性と判定された試験動物はみられなかった。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（300 mg/kg IV 群の雌雄各 1 頭及び 300 mg IM 群の雌雄各 1 頭）が ADA 陽性と判定されたが、TK に対する影響にはばらつきが認められた。

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。無毒性量（NOAEL）は 300 mg/kg IV 及び 300 mg IM と判断される。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

ニルセビマブは核膜やミトコンドリア膜を通過して DNA や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、抗体製剤には遺伝毒性試験は適切でないと考えられることから、ICH S6(R1)ガイドラインに従い遺伝毒性の評価は実施しなかった。

2.6.6.5 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、ICH S6(R1)ガイドラインに従いがん原性試験は実施しなかった。

2.6.6.6 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)ガイドラインに従い、ニルセビマブの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）にもニルセブマブの結合は認められなかった。

2.6.6.6.1 幼若動物を用いた毒性試験

幼若動物を用いた毒性試験の実施の必要性に関して、GLP 適用の 1 か月間反復投与毒性試験（試験 1468-038）では、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。本試験の結果として、発達中の器官系に対するニルセビマブ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、予定している小児を対象としたニルセビマブの開発及び承認申請を支持するには、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ことから、幼若動物を用いた非臨床試験は必要ないと考えられる。

2.6.6.7 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。投与部位（IV 及び IM）における紅斑／焼痂及び浮腫性の変化を、投与前、投与日の投与約 2～4 時間後、及びその後の連日 4 日間の皮膚 Draize スコアに基づいて評価した。その結果、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。一過性かつ疑似的な紅斑及び浮腫の所見が投与群

と対照群でほぼ同様に認められ、病理組織学的検査における投与部位の炎症及び出血の所見と相関していた。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 ヒト組織パネルを用いた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）。ニルセビマブの評価は、至適濃度（2 µg/mL）及びその 20 倍の濃度（40 µg/mL）の 2 濃度で実施した。また、対照物質（ヒト免疫不全ウイルス特異的ヒト IgG r347 YTE）及びアッセイ対照（被験物質又は対照物質を除いたもの）も評価した。ニルセビマブは陽性対照［RSV F タンパク SK エピトープの紫外線（UV）レジンスポットスライド］と非常に特異的に反応したが、陰性対照（イントロン A の UV レジンスポットスライド）との特異的な反応はみられず、また対照物質との反応性も認められなかったことから、本アッセイは感度が高く、特異的であり、再現性があることが示された。評価した結果、ニルセビマブによる染色は認められなかったことから、ニルセビマブは組織交差反応性を示さないことが明らかになった。

2.6.6.8.2 若齢者、新生児及び胎児由来の特定のヒト組織を用いたニルセビマブの組織交差反応性試験

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評価した（試験 20060018）。ニルセビマブの評価は、至適濃度（1.5 µg/mL）及びその 20 倍の濃度（30 µg/mL）の 2 濃度で実施した。また、対照物質（ヒト免疫不全ウイルス特異的ヒト IgG r347 YTE）及びアッセイ対照（被験物質又は対照物質を除いたもの）も評価した。ニルセビマブは陽性対照（RSV F タンパク SK エピトープの UV レジンスポットスライド）と非常に特異的に反応したが、陰性対照（イントロン A の UV レジンスポットスライド）との特異的な反応はみられず、また対照物質との反応性も認められなかったことから、本アッセイは感度が高く、特異的であり、再現性があることが示された。ニルセビマブの評価を行ったところ、ニルセブ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。

2.6.6.9 考察及び結論

サルにニルセビマブを 300 mg/kg までの用量で週 1 回（合計 5 回）反復 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 IV 及び 300 mg IM と判断された。

ニルセビマブは、50～300 mg/kg IV の用量範囲での初回 IV 投与後に、用量に比例した線形の曝露量を示したが、週 1 回の最終（5 回目）投与後である Day 29 の曝露量は用量比を僅かに下回って増加した。回復期間中に ADA が 300 mg/kg IV 及び 300 mg IM 群（18 匹中 4 頭）のみで認められ、曝露に対する影響にはばらつきが認められた。

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では、いずれのヒト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。

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 疾患のリスクが高い子供の安全域を最終 Pop PK モデルからの予測 PK に基き C_{max} 及び AUC から算出した。

NOAEL の 300 mg/kg/週 IV に基づくと、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。推奨用量の 200 mg の投与を受け 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（表 3）。

以上より、ニルセビマブの非臨床安全性プロファイルは、RSV の予防目的で乳幼児に推奨用量で投与した場合に許容可能なものと考えられる。

表 3　カニクイザルを用いた 1 か月間反復 IV/IM 投与毒性試験の NOAEL 並びにヒトの乳幼児及び成人におけるニルセビマブの平均曝露量及び安全域

Cynomolgus monkey				Human					
300 mg/kg/week IV NOAEL		**300 mg/week IM NOAEL**		**Infants (IM 50 mg <5kg, 100 mg ≥5kg)[a, b]**		**Children - 2nd Season (200 mg)[c, d]**		**Adults (3000 mg IV)[b]**	
$C_{max,5}$ (µg/mL) [SD]	**AUC_{1-31} (µg day/mL) [SD]**	**$C_{max,5}$ (µg/mL) [SD]**	**AUC_{1-31} (µg day/mL) [SD]**	**C_{max} (µg/mL) [SD]**	**AUC_{0-365} (µg day/mL) [SD]**	**C_{max} (µg/mL) [SD]**	**AUC_{0-365} (µg day/mL) [SD]**	**C_{max} (µg/mL) [SD]**	**AUC_{0-365} (µg day/mL) [SD]**
13360 [2704]	208500 [43270]	4,982 [863.4]	92380 [9428]	120 [28.0]	12200 [3,550]	194 [42.2]	21500 [5,520]	1090 [163]	53900 [19,800]
Safety Margins (IV/IM)				111/42	17/8	69/26	10/4	12/5	4/2

$AUC_{(1-31)}$ = cumulative area under the curve from Day 1 to Day 31; $C_{max,5}$ = maximum observed concentration after fifth dose on Day 29; IM = intramuscular; IV = intravenous; SD = standard deviation

[a] Dose of 50 mg for infants weighing <5 kg and 100 mg for those weighing ≥5 kg entering their first RSV season

[b] Modeling and Simulation Report: Population PK and Exposure-Response Modeling of Nirsevimab in Term and Preterm Children, and Extrapolation to High-Risk Children, 20[redacted]

[c] Modeling and Simulation Report: Population PK Modeling of Nirsevimab in Term and Preterm Children, and Extrapolation to Higher-Risk Children, 20[redacted]

[d] For children at higher risk of severe RSV disease entering their second RSV season, the recommended dose is 200 mg given as 2 IM injections (2 x 100 mg).

2.6.6.10 参考文献

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.

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).

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 heathy adults. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(12):6147-53.

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]

2.6.7　毒性試験概要表
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
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 4
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 5
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 6
2.6.7.5 単回投与毒性試験 7
2.6.7.6 反復投与毒性試験 8
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 9
2.6.7.8 遺伝毒性試験 11
2.6.7.9 がん原性試験 12
2.6.7.10 生殖発生毒性試験 13
2.6.7.11 幼若動物を用いた毒性試験 14
2.6.7.12 局所刺激性試験 15
2.6.7.13 その他の毒性試験 16

表目次

表 1 ニルセビマブの毒性試験の一覧表 3
表 2 ニルセビマブのトキシコキネティクス試験 4
表 3 カニクイザルを用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス - 1468-038 試験 5
表 4 毒性試験で使用した被験物質 6
表 5 カニクイザルを用いた 1 か月間反復 IV/IM 投与毒性試験及び 25 週間回復性試験 9
表 6 ニルセビマブのその他の毒性試験 16

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

表 1　ニルセビマブの毒性試験の一覧表

Type of Study	Study Number	Species and Strain	ROA	Test Article	Number of Doses	Dose[a]	GLP Compliance	Testing Facility
Single-dose toxicity	Formal single-dose toxicity studies have not been conducted.							
Repeat-dose toxicity	1468-038	Cynomolgus monkey	IV and IM	Nirsevimab	5 (once weekly)	0 (IV and IM); 50 mg/kg IV <u>300 mg/kg IV</u> <u>300 mg</u> (fixed IM)	Yes	[redacted], USA
Genotoxicity	In accordance with ICH S6 (R1), genotoxicity evaluations have not been conducted							
Carcinogenicity	In accordance with ICH S6 (R1), carcinogenicity studies have not been conducted							
Reproductive and developmental toxicity	In accordance with ICH S6 (R1), reproductive and developmental toxicity studies have not been conducted							
Studies in Juvenile Animals	Studies in juvenile animals were not conducted.							
Local tolerance	A component (macroscopic, and microscopic examinations of nirsevimab injection sites) of Toxicity Study:1468-038							
Other toxicity studies	20046491	Human tissues	N/A	Nirsevimab	N/A	2 and 40 µg/mL	Yes	[redacted], USA
	20060018	Selected Juvenile, Neonatal and Fetal Human Tissues	N/A	Nirsevimab	N/A	1.5 and 30 µg/mL	Yes	[redacted], USA

[redacted] = [redacted]; IM = intramuscular; IV = intravenous; N/A = not applicable; ROA = route of administration

[a] Unless otherwise specified. For repeat-dose toxicity, no-observed-adverse-effect level (NOAEL) is underlined.

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

表 2　ニルセビマブのトキシコキネティクス試験

Type of Study	Study Number	Test System	ROA	Dose	GLP Compliance
One month repeat-dose toxicity study	1468-038	Cynomolgus Monkeys	IV and IM	0 (IV and IM); 50 mg/kg IV 300 mg/kg IV 300 mg (fixed IM)	Yes

IM = intramuscular; IV = intravenous; ROA = route of administration

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

表 3　カニクイザルを用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス - 1468-038 試験

Nasal Wash Samples	Nasal wash samples collected prior to each necropsy on Days 31 and 169 were evaluated for nirsevimab concentration. On Day 31, the mean concentration ratio of MEDI8897 nasal concentrations to nirsevimab serum concentrations following 50 mg/kg IV, 300 mg/kg IV, and 300 mg IM was 0.000091, 0.000038, 0.000032, respectively. No quantifiable levels of nirsevimab were measured in the nasal wash samples in the recovery animals by Day 169.					
Dose	**50 mg/kg IV**		**300 mg/kg IV**		**300 mg IM**	
PK parameters	**Day 1**	**Day 29**	**Day 1**	**Day 29**	**Day 1**	**Day 29**
t_{max} (days)	0.104 (0.204)	0.014 (0.011)	0.021 (0)	0.099 (0.187)	2.333 (1.67)	1.0 (0.798)
C_{max} ± SD (µg/mL)	1678 (339.8)	3772 (910.7)	8782 (3401)	13360 (2704)	1774 (397.9)	4982 (863.4)
$AUC_{(1-8)}$ ± SD (µg•day/mL) or $AUC_{(29-31)}$ ± SD (µg•day/mL)	5909 (736.9)	5852 (972.5)	30040 (4324)	19710 (3518)	9334 (1329)	8513 (1382)
$AUC_{(1-31)}$ ± SD (µg·day/mL)	-	61590 (7370)	-	208500 (43270)	-	92380 (9428)
$t_{½}$ (days)	-	-	-	40.45 (14.86)	-	39.91 (7.442)

Values presented are mean ± standard deviation. $AUC_{(1-8)}$ = area under the concentration time curve from Day 1 to Day 8; $AUC_{(29-31)}$ = area under the concentration time curve from Day 29 to necropsy Day 31; $AUC_{(1-31)}$ = cumulative area under the concentration time curve from Day 1 to Day 31; C_{max} = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = intravenous; M = male; NC = not calculated; SD = standard deviation; t_{max} = time to maximal concentration.

2.6.7.4　　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

表 4　　毒性試験で使用した被験物質

Batch Number	Purity (%)	Specified Impurities	Study Number	Type of Study
[redacted]	98.8 monomer	0.4% aggregate, 0.8% fragment	1468-038	One-month repeat IV and IM dose toxicity study in cynomolgus monkeys.
[redacted]	98.6% monomer	0.8% aggregate, 0.6% fragment	20046491	A tissue cross-reactivity study of MEDI8897 in normal human tissues using immunohistochemical (IHC) methods (in vitro).
[redacted]	99.2% monomer	0.8% aggregate, 0.0% fragment	20060018	A tissue cross-reactivity study of MEDI8897 in selected juvenile, neonatal and fetal human tissues using IHC methods (in vitro).

Batch number [redacted] and [redacted] were prepared from [redacted].

2.6.7.5　　単回投与毒性試験

ニルセビマブについて独立した単回投与毒性試験は実施しなかった。

2.6.7.6　　反復投与毒性試験

ニルセビマブについて重要な試験以外の反復投与毒性試験は実施しなかった。

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

表 5 カニクイザルを用いた 1 か月間反復 IV/IM 投与毒性試験及び 25 週間回復性試験

Species: Cynomolgus monkey	**Duration of Dosing:** 1-Month (once weekly for 5 total doses)	**Study Number:** 1468-038
Initial Age: ~3.1 – 4.2 years old	**Duration of Post dose:** 25-Weeks	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Necropsy Dates:** Day 31 - 3/sex/group; Day 169 – 3/sex Groups 1, 3 and 4	
Testing Facility: [redacted], USA		
Dose: Group 1: 0 (IV and IM); Group 2: 50 mg/kg IV; Group 3: 300 mg/kg IV; Group 4: 300 mg (fixed IM)	**Method of Administration:** IV infusion (30 minutes) or IM injection	**Vehicle/Formulation:** 30 mM histidine/histidine-HCl, 80 mM arginine-HCl, 120 mM sucrose, 0.04% PS80 pH 6.0.

Parameters Evaluated: Mortality, cageside and clinical observations, injection site scoring, body weight; and ophthalmoscopic, physical, and electrocardiographic examinations; and clinical and anatomic pathology. Toxicokinetic assessment was conducted for nirsevimab in blood collected at various timepoints and in nasal wash samples collected prior to necropsy. Immunogenicity was assessed by evaluation of ADA in blood collected pre-dose on Days 1 and 29 (for interim analysis) and every 4 weeks during the recovery phase on Days 57, 85, 113, 141 and 169.

Noteworthy Findings: There were no adverse local or systemic effects of MEDI8897. Minor MEDI8897-related findings included minimal increases in globulin (males at 300 mg/kg, IV) that were not associated with effects on other clinical pathology or microscopic endpoints. At the recovery intervals (Days 57-169), globulin values continued to be mildly increased in males receiving 300 mg/kg IV and were also statistically increased in the 300 mg IM group. Microscopic changes in the spleen (red pulp macrophage hypertrophy/hyperplasia) were noted at terminal necropsy. This microscopic finding is commonly seen with the administration of foreign proteins to monkeys and may be related to the clearance of antibodies from circulation.

No-Observed-Adverse-Effect-Level: 300 mg/kg IV; 300 mg IM

Anti-drug Antibodies	Evaluated predose on Days 1 and 29 and every 4 weeks during recovery phase. No animals tested ADA positive during the treatment phase. Four of 18 animals tested ADA positive during the recovery phase with variable impact on TK.
Nasal Wash Samples	Nasal wash samples collected prior to each necropsy on Days 31 and 169 were evaluated for nirsevimab concentration. On Day 31, the mean partition ratio of nirsevimab nasal concentrations to nirsevimab serum concentrations following 50 mg/kg IV, 300 mg/kg IV, and 300 mg IM was 0.000091, 0.000038, 0.000032, respectively. No quantifiable levels of NIRSEVIMAB were measured in the nasal wash samples in the recovery animals by Day 169.

Dose	**50 mg/kg IV**		**300 mg/kg IV**		**300 mg IM**	
PK parameters	**Day 1**	**Day 29**	**Day 1**	**Day 29**	**Day 1**	**Day 29**
t_{max} (days)	0.104 (0.204)	0.014 (0.011)	0.021 (0)	0.099 (0.187)	2.333 (1.67)	1.0 (0.798)
C_{max} ± SD (µg/mL)	1678 (339.8)	3772 (910.7)	8782 (3401)	13360 (2704)	1774 (397.9)	4982 (863.4)
$AUC_{(1-8)}$ ± SD (µg•day/mL) or $AUC_{(29-31)}$ ± SD (µg•day/mL)	5909 (736.9)	5852 (972.5)	30040 (4324)	19710 (3518)	9334 (1329)	8513 (1382)
$AUC_{(1-31)}$ ± SD (µg·day/mL)	-	61590 (7370)	-	208500 (43270)	-	92380 (9428)
t ½ (days)	-	-	-	40.45 (14.86)	-	39.91 (7.442)

Values presented are mean ± standard deviation. $AUC_{(1-8)}$ = area under the concentration time curve from Day 1 to Day 8; $AUC_{(29-31)}$ = area under the concentration time curve from Day 29 to necropsy Day 31; $AUC_{(1-31)}$ = cumulative area under the concentration time curve from Day 1 to Day 31; C_{max} = maximal concentration; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; IV = intravenous; M = male; NC = not calculated; SD = standard deviation; t_{max} = time to maximal concentration.

2.6.7.8　遺伝毒性試験

ニルセビマブには核酸やミトコンドリア膜を通過して DNA や他の染色体物質と直接相互作用することは無いと考えられ、抗体製剤には遺伝毒性試験は適切でないと考えられることから、ICH S6(R1)ガイドラインに従い遺伝毒性の評価は実施しなかった。

2.6.7.9　　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、ICH S6(R1)ガイドラインに従いがん原性試験は実施しなかった。

2.6.7.10　　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)ガイドラインに従い、ニルセビマブの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）にもニルセブマブの結合は認められなかった。

2.6.7.11　　幼若動物を用いた毒性試験

幼若動物を用いた毒性試験の実施の必要性に関して、GLP 適用の 1 か月間反復投与毒性試験（試験 1468-038）では、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。本試験の結果として、発達中の器官系に対するニルセビマブ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、予定している小児を対象としたニルセビマブの開発及び承認申請を支持するには、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ことから、幼若動物を用いた非臨床試験は必要ないと考えられる。

2.6.7.12　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。投与部位（IV 及び IM）における紅斑／焼痂及び浮腫性の変化を、投与前、投与日の投与約 2～4 時間後、及びその後の連日 4 日間の皮膚 Draize スコアに基づいて評価した。その結果、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。一過性かつ疑似的な紅斑及び浮腫の所見が投与群と対照群でほぼ同様に認められ、病理組織学的検査における投与部位の炎症及び出血の所見と相関していた。

2.6.7.13　その他の毒性試験

表 6　ニルセビマブのその他の毒性試験

Study Number	Study Objective	Species/ Strain	Dose (concentration)	Gender and Number per Group	GLP Status	Noteworthy Findings
20046491	A Tissue Cross-Reactivity Study of MEDI8897 in Normal Human Tissues	Human	2 and 40 µg/mL	Normal human tissues from 3 donors (gender unknown)	Yes	Potential cross-reactivity of nirsevimab was evaluated using immunohistochemical methods at two concentrations of nirsevimab – one optimal (2 µg/mL) and one 20-fold higher (40 µg/mL). In addition, control article (irrelevant human IgG) and assay control (omission of test or control article) were also evaluated. Examination of a panel of normal human tissues revealed no staining with nirsevimab, and therefore, no cross reactivity.
20060018	A Tissue Cross-Reactivity of MEDI8897 in Selected Juvenile, Neonatal, and Fetal Human Tissues	Human	1.5 and 30 µg/mL	Selected tissues from juvenile, neonatal and fetal donors (1 to 3 donors per tissue, as available)	Yes	Potential cross-reactivity of nirsevimab was evaluated using immunohistochemical methods at two concentrations of nirsevimab – one optimal (1.5 µg/mL) and one 20-fold higher (30 µg/mL). In addition, control article (irrelevant human IgG) and assay control (omission of test or control article) were also evaluated. Examination of selected juvenile, neonatal and fetal human tissues revealed no staining with nirsevimab, and therefore, no cross reactivity.