TABLE OF CONTENTS

1. 非臨床試験の概括評価 5
1.1. 緒言 5
1.2. 喘息及び CRSwNP の病態とデペモキマブの作用機序との関連性 5
1.2.1. 喘息 6
1.2.2. CRSwNP 7
1.3. 抗体開発 7
1.4. 非臨床試験プログラム 7
1.4.1. 概略 7
1.4.2. 動物種の選択 8
1.4.3. モジュール 4 に含まれない非臨床試験 9
2. 薬理試験 9
2.1. In vitro 試験 9
2.1.1. ヒト及びカニクイザル IL-5 への結合 9
2.1.2. 非霊長類 IL-5 への結合 10
2.1.3. ヒト Fc ガンマ受容体、C1q 及び FcRn への結合 10
2.1.4. IL-5 による TF-1 細胞増殖に対する作用 11
2.1.5. 天然型 IL-5 への結合、及び IL-5 による好酸球の形態変化に対する作用 11
2.1.6. 血清中安定性 11
2.2. In vivo 試験 12
2.2.1. カニクイザルを用いた単回投与薬理試験 12
2.3. 安全性薬理試験 12
2.4. 薬力学的薬物相互作用試験 13
3. 薬物動態 13
3.1. 分析方法 14
3.2. 吸収 14
3.3. 分布、代謝及び排泄 15
3.3.1. 母体-胎児における抗体分布のモデリング試験 15
3.4. 薬物相互作用の可能性 16
4. 毒性試験 16
4.1. 毒性試験プログラム 16
4.2. 急性毒性 16

4.2.1. 単回投与毒性試験（4 週間の観察期間） 16
4.3. 反復投与毒性 17
4.3.1. 26 週間投与毒性試験（30 週間の休薬期間） 17
4.4. 遺伝毒性及びがん原性....19
4.5. 生殖発生毒性 20
4.6. 幼若動物における毒性....21
4.7. 局所刺激性....21
4.8. その他の毒性試験....22
4.8.1. 免疫原性....22
4.8.2. カニクイザル組織における交差反応性 22
4.8.3. ヒト組織における交差反応性....23
4.8.4. 免疫毒性....23
4.9. 同等性／同質性及び不純物 23
4.10. 抽出物及び溶出物....24
5. 総括及び結論....26
6. 参考文献 29

2.4 の略号等一覧

略号（略称）	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
AUC	Area under the plasma concentration verses time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CIC	Circulating Immune Complex	循環免疫複合体
C1q	Complement component 1q	補体成分 1q
CD	Cluster of differentiation (antigen type)	表面抗原分類（抗原型）
Cmax	Maximum observed concentration in plasma	最高血漿中濃度
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
ePPND	Enhanced pre and post natal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能
Fc	Fragment crystallizable region of antibody which binds with its receptor	フラグメント結晶化可能領域
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
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
GSK3511294	Depemokimab	デペモキマブ
HES	Hypereosinophilic syndrome	好酸球増多症候群
HRQoL	Health related quality of life	健康関連の生活の質
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入コルチコステロイド
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-5R	Interleukin-5 receptor	インターロイキン 5 受容体
ILC	Innate lymphoid cells	自然リンパ球
IV	Intravenous	静脈内
K_D	Dissociation constant	解離定数
kDa	KiloDaltons	キロダルトン
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MSD	MesoScale Discovery	-
NOAEL	No observable adverse effect level	無毒性量
NP	Nasal polyps	鼻茸
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RECL	Relative electrochemiluminescent	相対的電気化学発光
RSV	Respiratory syncytial virus	呼吸器合胞体ウイルス
SB-240563	Mepolizumab	メポリズマブ
SmPC	Summary of Product Characteristics	欧州製品概要

SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
Th2	T helper 2 cells	ヘルパーT2 細胞
TK	Toxicokinetic	トキシコキネティクス
YTE	Amino acid changes in Fc region of depemokimab	デペモキマブの Fc 領域のアミノ酸置換

1. 非臨床試験の概括評価

1.1. 緒言

デペモキマブ（遺伝子組換え）（以下、デペモキマブ）はヒトインターロイキン（IL）-5に対して特異的に結合する免疫グロブリン G（IgG）1 アロタイプ 3（アロタイプ G1m3）抗体である。

デペモキマブは、100 mg/mL の防腐剤無添加水溶液として調製した薬液を充填した安全装置付きプレフィルドシリンジ又はオートインジェクターシリンジ製剤として供給され、臨床使用に際しては、皮下（SC）投与することを予定している。

デペモキマブの臨床試験では、中～高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しても 2 型炎症反応の特徴である好酸球性の表現型がみられる成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息（以下、喘息）患者を対象に、既存治療にデペモキマブを上乗せした時の治療効果を検討した。また、疾患コントロール不良の鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎（CRSwNP）患者を対象に、既存治療にデペモキマブを上乗せした時の治療効果を検討した。現在、好酸球増多症候群（HES）及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）患者を対象にした、デペモキマブの国際共同第 3 相試験を実施している。

非臨床試験成績は、喘息及び CRSwNP の患者を対象に 1 回 100 mg で 26 週ごとに SC 投与する用法及び用量の妥当性を支持するものと考えられた。

喘息及び CRSwNP の病態とデペモキマブの作用機序との関連性は、1.2.1 及び 1.2.2 に記載した。

1.2. 喘息及び CRSwNP の病態とデペモキマブの作用機序との関連性

喘息及び CRSwNP の病態形成には、ヘルパーT2（Th2）細胞及び 2 型自然リンパ球（ILC2）から産生される IL-4、IL-5、及び IL-13 が関わる 2 型炎症反応が深く関与している。その中で、IL-5 は好酸球の細胞表面に発現している IL-5 受容体 α 鎖に結合することによって、生存及び機能を制御（増殖及び分化、並びに組織内への好酸球の遊走、活性化等）しており、喘息及び CRSwNP でみられる好酸球性炎症に関与している。また、IL-5 受容体 α 鎖は好酸球の他にも、肥満細胞、形質細胞、上皮細胞及び線維芽細胞等に発現していることから、IL-5 はこれらの細胞を介して、喘息及び CRSwNP にみられる炎症反応に関与している可能性が考えられている。これまでに IL-5 又は IL-5 受容体を標的とした抗体製剤が喘息及び／又は CRSwNP を適応症として承認されており、［抗 IL-5 抗体ヌーカラ（メポリズマブ：気管支喘息及び CRSwNP）及び抗 IL-5 受容体 α 鎖抗体ファセンラ（ベンラリズマブ：気管支喘息）］、これらの疾患に対する抗 IL-5 療法の有効性及び安全性は確立されている。

デペモキマブは、メポリズマブの重鎖に 7 つのアミノ酸変異を導入したヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体（mAb）である。7 つのアミノ酸変異のうち、4 つのアミノ酸変異は IL-5 に対する親和性を向上させる目的で重鎖[redacted]に導入し、3 つのアミノ酸変異（YTE）は、血中半減期を延長する目的で Fc 領域に導入した（1.3）。デペモキマブは、メポリズマブと同様にヒト IL-5 に結合することによって IL-5 受容体 α 鎖に対する結合を阻害し、IL-5

の関与する炎症反応を抑制すると考えられるが、非臨床試験の結果から、上記のアミノ酸変異を導入することにより、IL-5 に対する親和性が向上すること及び半減期が延長することが示された。これにより既存の IL-5 又は IL-5 受容体 α 鎖を標的とした抗体製剤［（メポリズマブは 4 週間ごと、ベンラリズマブは 8 週ごと（最初の 3 回は 4 週間ごと）］よりも低頻度での投与を実現している。これらの変異によって、デペモキマブの安全性がメポリズマブ等の既存の IL-5 を標的とした抗体製剤の安全性プロファイルと異なる可能性は低く、臨床試験でみられた安全性プロファイルはメポリズマブと同様であった

以下に、喘息及び CRSwNP の病態とデペモキマブの作用機序との関連性について詳細を記載した。

1.2.1. 喘息

喘息は、慢性的な気道炎症、気道過敏性及び気道狭窄を特徴とする疾患である。様々な病態生理が関与していると考えられているが、IL-4、IL-5 及び IL-13 が関わる 2 型炎症反応が主病態の一つであると考えられている[Maspero, 2022; Rupani, 2023]。

喘息治療の課題として、ガイドラインに基づく適切な治療下においても、喘息の増悪がみられることが挙げられる。これは炎症の増大及び疾患コントロールの不良によるもので、喘息の重症度に関わらずみられる[Castillo, 2017]。喘息の増悪時には呼吸困難等の呼吸器症状の悪化がみられ、日常生活に支障をきたす中等度以上の発作に対しては、全身性コルチコステロイド療法が必要になる。

長期管理薬として中～高用量の吸入コルチコステロイド（ICS）を使用しているにもかかわらず、喘息発作のコントロール不良である成人喘息患者の半数では 2 型炎症反応の特徴である好酸球及び IgE 抗体の増加がみられる[Maspero, 2022]。血中の好酸球増多は、治療によって十分にコントロールされた状態においても、喘息の増悪リスク因子となることが示されている[Price, 2015; Casciano, 2016; Peters, 2020; Couillard, 2022; GINA, 2024]。上述のとおり、IL-5 は 2 型炎症反応に関わる主なサイトカインの一つであり、骨髄において好酸球の生存及び機能を制御し、組織への好酸球の遊走及び活性化に関与する[Corren, 2012]。喘息の血液中に循環している好酸球の半減期は短いことから[Kovalszki, 2016]、好酸球の増殖・遊走等を制御している IL-5 を阻害することにより、循環血液中の好酸球数は速やかに減少する。喘息患者を対象とした抗 IL-5 療法の臨床試験データは、20 年以上前から蓄積されてきており、市販後の実臨床のエビデンスからも、IL-5 経路を標的とする抗体製剤の有効性は高く、忍容性も良好であることが示されている。現在、ヌーカラ（メポリズマブ）及びファセンラ（ベンラリズマブ）等の IL-5 経路を標的とする抗体製剤は、国際ガイドラインにおいて、「喘息治療ステップ 4 又はステップ 5 の治療（中～高用量の ICS とその他の長期管理薬の併用）が奏功せず、喘息の増悪並びに好酸球の増加が伴う患者に対する追加の治療法」として、考慮すべき選択肢の一つに挙げられている[GINA, 2024]。

好酸球を抑制するという治療戦略は、喘息以外の様々な好酸球関連疾患［CRSwNP、好酸球増多症候群（HES）及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）等］に対しても有効であると考えられる。

1.2.2. CRSwNP

CRSwNP は、2 型炎症反応が関与する慢性炎症性疾患であり、鼻腔上部の軟部組織に増殖性病変である NP が形成される。NP は、鼻閉塞、嗅覚喪失、顔面痛、顔の圧迫及び鼻汁の分泌等を引き起こし、患者の健康関連の生活の質（HRQoL）に大きな影響を及ぼす[Alobid, 2011; Kohli, 2017]。NP の形成には、IL-5 が関与していることが報告されており[Bachert, 1997; Bachert, 2010; Bachert, 2020]、NP の組織では健康成人の対照組織と比較して IL-5 発現の増加が認められること、また、それと相関して好酸球の増加もみられることから、CRSwNP 患者に対して、抗 IL-5 療法を行うことは有用であると考えられる[Bachert, 1997; [Stevens, 2015; Delemarre, 2020]。CRSwNP 患者を対象としたメポリズマブの臨床試験では、内視鏡検査における鼻茸スコア及び鼻閉の視覚アナログ尺度症状スコアの減少、並びに HRQoL の改善が示され[Bachert, 1997; Geveart, 2011; Han, 2021]、2021 年以降、グローバル市場においてメポリズマブ（100 mg、SC 投与）は CRSwNP の治療薬として承認されており、本邦においても 2024 年に承認されている。

1.3. 抗体開発

デペモキマブはヒト IL-5 に特異的なヒト化 IgG 1 アロタイプ G1m3 抗体である。デペモキマブはメポリズマブ（GSK が販売している抗 IL-5 治療薬ヌーカラの有効成分）の重鎖に 7 つのアミノ酸変異（[redacted]に 4 つ、Fc 領域に 3 つ）を組み込んでいる。[redacted]にアミノ酸変異を導入することにより、メポリズマブに比べてヒト IL-5 への親和性を向上させている。[redacted]に導入した 4 つのアミノ酸変異のうち、[redacted]は[redacted]（[redacted]）、[redacted]は[redacted]（[redacted]）、[redacted]は[redacted]（[redacted]）に位置している。Fc 領域には 3 つのアミノ酸変異 M252Y/S254T/T256E（いわゆる YTE）を導入することにより、抗体の pH 6.0 における胎児性 Fc 受容体（FcRn）に対する親和性を高めている。YTE 変異により FcRn への親和性が高まることは、臨床的にも確認されている。FcRn は細胞内に移行した抗体の間質液へのリサイクリングに関与し、in vivo 半減期を延長させる[Dall' Acqua, 2006; Robbie, 2013]。これら 7 つのアミノ酸変異による抗体構造の変化により、デペモキマブの薬理活性（2.6.2.2）及び薬物動態特性（2.6.4）が大幅に改善された。

1.4. 非臨床試験プログラム

1.4.1. 概略

デペモキマブを用いた非臨床薬理、薬物動態及び毒性試験を実施した。デペモキマブの非臨床試験は、ICH S6(R1)ガイドラインに従って実施した[ICH S6(R1), 2011]。そのため、デペモキマブの開発において、通常低分子医薬品に対して実施される多くの試験については実施していない。

デペモキマブの薬力学的特性を明らかにするため、結合親和性、種特異性及び細胞増殖への影響について検討した in vitro 試験を実施した。また、デペモキマブの血中好酸球への影響について検討するため、カニクイザルを用いた in vivo 試験を実施した。デペモキマブを用いた独立した in vivo 安全性薬理試験は実施していない。安全性薬理学的な評価項目につ

いては、ICH S7A 及び ICH S6(R1) [ICH S7A, 2001; ICH S6(R1), 2011]に従って、単回及び反復投与毒性試験で評価した。

デペモキマブの毒性試験として、カニクイザルを用いた単回及び反復皮下投与毒性試験（最長 6 ヵ月間）、並びにサル及びヒト組織を用いた交差反応性試験（免疫組織化学的検査）を実施した。

デペモキマブのがん原性について検討するため、ICH S6(R1)に従い、科学的根拠の重要度（weight of evidence）に基づくアプローチ（具体的には、デペモキマブの作用機序等の生物学的特性、オフターゲット作用の有無、並びに毒性及び臨床試験成績等に基づく）により評価した。また、公表文献及び他の IL-5 阻害薬の安全性情報も含め包括的な評価を実施した（APPENDIX 2）。

デペモキマブの受胎能、胚・胎児発生、幼若動物に対する毒性及び免疫毒性（寄生虫感染に対する宿主防御）への影響については、メポリズマブ及び SB-264091（マウスで活性を示すラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体）を用いた非臨床試験成績、並びに同じクラスの他の薬物のデータに基づき評価した（APPENDIX 3）。

デペモキマブの臨床投与経路は皮下投与（最大 100 mg）であることから、毒性試験は皮下投与で実施した。

本項に記載した被験物質及び用量・濃度はデペモキマブとして表示する。重要な毒性試験に用いたデペモキマブのロット（2.6.7-表 4.1）は、第 1 相試験に用いたロットと同じプロセスで製造され、第 3 相試験で使用されたロット及び市販予定製剤と同等であることが確認されている（4.9）。また、以下の要約に示した被験物質の目的物質由来不純物プロファイルは、臨床試験で使用又は市販予定のものと同等であることが確認された（3.2.S.3.2）。

デペモキマブ製剤に使用される添加物は日本薬局方に準拠したものであり、医薬品において広く使用されている濃度又はそれ以下である。したがって、これらの添加物に使用に関する考察は不要と考える。

すべての重要な毒性試験及びいくつかの薬物動態試験は、経済協力開発機構（OECD）加盟国において、OECD 試験ガイドライン及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）に従って実施した。その他の試験はいずれも標準操作手順書及び GLP の原則に従って実施した。

デペモキマブの使用に関する非臨床概括評価及び結論を 5 項に示す。

1.4.2. 動物種の選択

デペモキマブは IL-5 に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体であり、組換えヒト IL-5 及び組換えサル IL-5 のいずれに対しても高い親和性を示すことから、非臨床薬理、薬物動態及び毒性試験にはカニクイザルを用いた。デペモキマブの標的である IL-5 タンパク質については、サルとヒトで相同性が確認されている。

デペモキマブはサル IL-5 と交差反応性を示し、in vitro 試験において薬理作用を示した。サルはモノクローナル抗体の毒性試験で一般的に用いられており、毒性所見の解釈に寄与する豊富な背景データがある。なお、デペモキマブはマウス、ラット、ウサギ、イヌ IL-5 に結合しない。

デペモキマブはげっ歯類の IL-5 に結合しないため、げっ歯類を用いた非臨床安全性試験は実施できず、非ヒト霊長類において確立された宿主防御モデルが存在しないことから、ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体である SB-264091 を用いて、マウスの受胎能、胚・胎児発生（4.5）及び免疫毒性を評価した。

1.4.3. モジュール 4 に含まれない非臨床試験

デペモキマブの非臨床試験の概要を以下に示す。デペモキマブの非臨床試験報告書をモジュール 4 に添付する。本申請時に最終報告書を添付しなかった試験の一覧を APPENDIX 1 に示す。

2. 薬理試験

デペモキマブの薬理作用を評価するために、効力を裏付ける試験として、一連の in vitro 試験及び in vivo 試験を実施した。臨床においてメポリズマブよりも少ない頻度で投与することの妥当性を裏付けるため、これらの試験の多くでは、デペモキマブの作用をメポリズマブと比較した。

効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験（毒性試験において安全性薬理評価を実施）の詳細は 2.6.2 に記載し、試験の一覧は 2.6.3 に示した。薬理試験の最終報告書はすべて 4.2.1 に添付した。

2.1. In vitro 試験

2.1.1. ヒト及びカニクイザル IL-5 への結合

デペモキマブは既承認のヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体であるメポリズマブよりも IL-5 に対する親和性が向上した抗体を取得する目的で得られたクローンから選択された（2015N261479）。以下に、ヒト及びカニクイザル IL-5 に対するデペモキマブの結合親和性（KD）を、3 つの方法［結合平衡除外法、溶液平衡滴定法（SET）及び表面プラズモン共鳴法（SPR）］により測定した結果を示す。また、デペモキマブが結合する IL-5 のエピトープがメポリズマブと同一であるかを検討した結果についても示した。

KinExA を用いた結合平衡除外法で遺伝子組換えヒト IL-5 に対するデペモキマブの結合親和性を検討したところ、KD は 10.5 pM（25°C の測定条件下）と算出された（2015N258850）。25°C の測定条件下で測定したメポリズマブの KD は 122.8 pM（Biacore を用いた SPR）であった。

SET による測定では、遺伝子組換えカニクイザル IL-5 に対するデペモキマブの結合親和性を 25°C の測定条件下で検討したところ、KD は 2.2～4 pM の範囲であり、KD の平均は定量下限（LLOQ；8.2 pM）未満であった。

Biacore を用いた SPR で遺伝子組換えヒト及びカニクイザル IL-5 に対するデペモキマブの結合親和性を 37°C の条件下で測定したところ、KD はそれぞれ 39.1 及び 23.9 pM であった。25°C の測定条件下では、抗体の解離速度が遅いため KD を算出できなかった。

バイオレイヤー干渉法により、IL-5 に対するデペモキマブ及びメポリズマブの競合解析を行った結果、IL-5 に対するデペモキマブの結合は、メポリズマブと競合することが示され、両抗体が結合する IL-5 のエピトープは同一又は類似していると考えられた。

2.1.2. 非霊長類 IL-5 への結合

遺伝子組換えマウス、ラット、ウサギ及びイヌ IL-5 に対するデペモキマブ（1 μM）の結合能を、Biacore を用いた SPR により測定した。また、ヒト IL-5 に対する結合も同様の方法で測定（ただしデペモキマブの濃度は、6.25、25 及び 100 nM）して比較した（2022N517981）。

デペモキマブは検討したいずれの用量でも遺伝子組換えヒト IL-5 に結合したが、遺伝子組換えマウス、ラット、ウサギ又はイヌ IL-5 に対してはデペモキマブの 1 μM の濃度においても結合しなかった。

2.1.3. ヒト Fc ガンマ受容体、C1q 及び FcRn への結合

遺伝子組換えヒト Fcγ 受容体（6 つのサブタイプ）及び補体成分 C1q に対するデペモキマブの結合親和性を、ProteOn システムを用いた SPR により測定した。対照抗体として、野生型ヒト IgG1 抗体及び YTE 変異を導入した IgG1 抗体を用いた。

デペモキマブのヒト Fcγ 受容体に対する結合親和性は、すべてのサブタイプにおいて YTE 変異を導入した IgG1 抗体と同程度であった。これらの YTE 変異導入抗体の遺伝子組換えヒト Fcγ 受容体サブタイプに対する結合親和性を野生型ヒト IgG1 抗体と比較すると、FcγRIIb を除くサブタイプに対する KD は、YTE 変異導入抗体の方が 1.5 倍高値であった（2015N258851）。また、補体成分 C1q に対するデペモキマブ及び野生型ヒト IgG1 抗体の KD はそれぞれ 750 及び 465 nM であった。このように、YTE 変異導入抗体と野生型 IgG1 抗体の Fcγ 受容体及び C1q に対する親和性は同程度（KD の差は 1.6 倍以下）であった。このことから、デペモキマブ及びメポリズマブの Fcγ 受容体・補体成分への結合プロファイルに差はないと考えられる。したがって、Fcγ 受容体・補体成分はデペモキマブ及びメポリズマブの作用の違いに寄与しないと考えられる。

デペモキマブの pH6.0 及び pH7.4 における遺伝子組換えヒト FcRn に対する結合親和性を Biacore を用いた SPR により測定し、メポリズマブ及び対照抗体である YTE 変異導入 IgG1 抗体の結合親和性と比較した（2016N302093）。デペモキマブのヒト FcRn に対する結合親和性は、いずれの pH 条件下においても YTE 変異導入 IgG1 抗体と同程度であった。pH6.0 でのヒト FcRn に対するデペモキマブの結合親和性は、メポリズマブと比較して約 13 倍高かった（KD はそれぞれ 157 及び 2082 nM）。pH7.4 でのデペモキマブの KD は、16 μM と算出されたが、メポリズマブでは、pH7.4 の条件下でヒト FcRn に結合しなかった。デペモキマブの pH7.4 と pH6.0 における KD を比較すると、pH7.4 の方が 100 倍高値であった。本結果は、IgG1 抗体に YTE 変異を導入することにより、野生型 IgG1 抗体と比較して FcRn への結合親和性が高まるという公表文献の結果と一致していた[Dall'Acqua, 2002; Finch, 2011]。

2.1.4. IL-5 による TF-1 細胞増殖に対する作用

IL-5 に対する増殖能を向上させた遺伝子改変 TF-1 細胞（ヒト赤白血病細胞株）を用い、ヒト及びカニクイザル IL-5（それぞれ 3 pM）による TF-1 細胞増殖に対するデペモキマブ（0.000042～1 nM）の抑制作用を検討した（2015N260166）。

デペモキマブは、遺伝子組換えヒト及びカニクイザル IL-5 による TF-1 細胞増殖を濃度依存的に抑制した（IC50 はそれぞれ 3～4 pM）。

2.1.5. 天然型 IL-5 への結合、及び IL-5 による好酸球の形態変化に対する作用

天然型 IL-5 への結合

末梢血単核細胞を CD3/CD28 で刺激して培養上清中に IL-5 を遊離させ、それに対するデペモキマブ（1 μg/mL）の結合を ELISA で検出することにより、デペモキマブが天然型 IL-5 に対しても結合するか否かを評価した。対照抗体として抗 IL-4 mAb（pascolizumab）（1 μg/mL）を用いた（2015N260242）。

デペモキマブは CD3/CD28 で刺激した末梢血単核細胞から遊離した天然型 IL-5 に対して結合することが示されたが、pascolizumab の IL-5 に対する結合は検出されなかった。

IL-5 による好酸球の形態変化に対する作用

好酸球は血管内から組織に浸潤して炎症反応を惹起するが、組織への浸潤に先立って形態変化がみられる[Willetts, 2014]。この形態変化は IL-5 によって誘発されることが知られている。そこで、ヒト全血に遺伝子組換えヒト IL-5 を添加した時の好酸球の形態変化に対するデペモキマブの作用を、フローサイトメトリーで前方散乱光シグナルを検出すること（形態変化した好酸球数の増加に応じてシグナルが増加）により評価した。対照抗体として、抗 IL-4 mAb（pascolizumab）、野生型 IgG1 抗体及び抗 RSV mAb（Fc 無効化変異を導入した抗体）を用いた。

デペモキマブを前処置しておくことで、ヒト IL-5 によって誘発される好酸球の形態変化（前方散乱光シグナルの増加）が抑制されることが示された。一方、いずれの対照抗体で前処置しても、ヒト IL-5 によって誘発される好酸球の形態変化は抑制されなかった。

2.1.6. 血清中安定性

ヒト及びカニクイザル血清中におけるデペモキマブの安定性を MSD 免疫アッセイで評価し、メポリズマブと比較した。プールしたヒト又はカニクイザルの血清でデペモキマブを希釈し、37℃で最長 6 週間インキュベートしたのち、ビオチン標識 IL-5 を固定化したプレートに添加した。その後、ビオチン標識 IL-5 に結合したデペモキマブを、抗ヒト Fc mAb 試薬を用いて検出した（2015N262583）。

デペモキマブは、ヒト及びカニクイザル血清中においてメポリズマブよりも更に安定であることが示された。デペモキマブの安定性は一般的な mAb で期待されるものであった。

2.2. In vivo 試験

2.2.1. カニクイザルを用いた単回投与薬理試験

雌雄カニクイザル（n=2/性/群）を用いた薬理試験では、デペモキマブ（0.05 及び 1 mg/kg）、メポリズマブ（1 mg/kg）、対照として媒体（リン酸緩衝液）を単回静脈内投与したのち、39 週間にわたり血液を採取し PK 解析、並びに血中好酸球数及び血清中総 IL-5 濃度（遊離型 IL-5 及び薬物結合型 IL-5）の測定を実施した（2017N311376）。その後、単回静脈内投与試験の媒体対照群に、デペモキマブ（1 mg/kg）を皮下投与し、11 週間にわたり血液を採取し PK 解析を実施した。その結果、デペモキマブの特性（IL-5 に対する高い親和性及び血中半減期の延長）を支持するように、デペモキマブ（1 mg/kg）投与群の血中好酸球数減少作用は、メポリズマブ投与群よりも持続することが示された。血中好酸球数が投与前値の 50%以下を維持した期間を比較すると、デペモキマブ（1 mg/kg）投与群では 22 週間であったのに対し、メポリズマブ投与群では 7 週間であった。デペモキマブ（1 mg/kg）及びメポリズマブ投与群の血中好酸球数の減少は、それぞれ投与 7 週及び 3 週にピークに達し、その後いずれの群でも好酸球数は徐々に投与前値までおおむね回復した。

血清中総 IL-5 濃度は、媒体投与群では観察期間を通して一貫して低く、定量下限値（LLOQ ; 9.77 pg/mL）未満であったのに対し、デペモキマブ（0.05 及び 1 mg/kg）及びメポリズマブ投与群では、被験物質投与後、血清中総 IL-5 濃度が経時的に上昇した（いずれの投与群においても投与前は定量下限値未満）。血清中総 IL-5 濃度の上昇速度はデペモキマブ投与群の方が早く、最高濃度もデペモキマブ投与群の方が高かった。デペモキマブ投与群の総 IL-5 濃度は投与後 4 週まで経時的に上昇し、その後約 24 週までプラトーを維持したのち、徐々に低下した。メポリズマブ投与群では 4 週後にピークに達したのち低下に転じ、20 週までに投与前値の濃度まで回復した。

両投与群でみられたこのような血清中総 IL-5 濃度の挙動（上昇速度、最高濃度及び低下速度）の違いは、被験物質（デペモキマブ又はメポリズマブ）と複合体を形成した IL-5 を検出していることに関連しており[Stein, 2008]、デペモキマブはメポリズマブよりも IL-5 に対する親和性が高く、半減期が長いことを反映していると考えられた。

カニクイザルにデペモキマブを単回静脈内及び皮下投与した時のノンコンパートメント PK 解析を実施した。PK 解析の結果、単回静脈内投与した時の血清半減期はデペモキマブ投与群の方が長く（デペモキマブ投与群：24 日、メポリズマブ投与群：11.5 日）、クリアランス速度は、メポリズマブ投与群の方がデペモキマブ投与群よりも 1.8 倍速いことが示された。

2.3. 安全性薬理試験

デペモキマブは IL-5 に対して特異的に結合することから、デペモキマブの投与により主要な生理的機能（心血管系、呼吸系及び中枢神経系など）に対して影響を及ぼす可能性は低く、ICH S7A[ICH, 2001]及び ICH S6(R1)[ICH, 2011]に準じて独立した安全性薬理試験は実施しなかった。デペモキマブの心血管系に対する影響に関しては、サルを用いた単回皮下投与毒性試験（4.2）及び 26 週間反復皮下投与毒性試験（4.3）の中で評価した。

単回皮下投与試験

雌雄カニクイザル（n=3/性/群）を用いた単回皮下投与毒性試験では、デペモキマブ（10 及び 100 mg/kg）又は媒体の投与開始前及び投与の 3 週間後に心電図を測定した（いずれも 24 時間測定）。その結果、いずれの用量群においても心電図波形及び心電図パラメータに変化は認められなかった。

26 週間反復皮下投与毒性試験

雌雄カニクイザル（n=3/性/群）を用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験では、デペモキマブ（10 及び 100 mg/kg）又は媒体を Day 1 及び Week 14 に、計 2 回投与した。デペモキマブの投与開始前、Week 4 及び Week 14（2 回目投与 72 時間後）に心電図を測定した（いずれも 24 時間測定）。

その結果、100 mg/kg 投与群の 6 例中 4 例で、2 回目投与 72 時間後（Week 14）に QTc 延長［媒体群と比較して最大 18 ミリ秒（約 7%）の延長］が認められた。1 時間ごとに算出した QTc 延長時間の平均値（4 例）は、24 時間（2 時間の順化期間を含む）を通して同程度であった。QT 間隔以外の心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 波及び心拍数）に変化はみられなかった。

10 mg/kg 投与群の Week 4 及び Week 14、並びに 100 mg/kg 投与群の Week 4 における心電図の測定では、いずれの心電図パラメータに対しても変化はみられなかった。したがって 100 mg/kg 投与群の Week 14 にみられた QTc 延長が投薬に関連した所見であるかは不明であった。

以上のことから、デペモキマブが心血管系に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられた。実際、これまでに実施した健康成人並びに喘息患者又は CRSwNP 患者を対象とした臨床試験において（最高用量 300 mg）、心電図パラメータへの影響はみられなかった（2.5.5.2）。毒性試験の中で実施した安全性薬理評価の概要表を 2.6.7 表 5.1 及び表 6.1 に記載し、試験報告書は、4.2.3.1 及び 4.2.3.2 に添付した。

2.4. 薬力学的薬物相互作用試験

デペモキマブは IL-5 に対して高い特異性と親和性を有する mAb であり、その他の分子に作用して影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられるため、薬力学的薬物相互作用を検討する試験は実施していない。

3. 薬物動態

薬理学的及び毒性学的評価に用いた動物種であるカニクイザルへの静脈内及び皮下投与により、デペモキマブの PK を検討した。すべての用量及び濃度はデペモキマブの有効成分として表している。

毒性試験で得られた血漿中トキシコキネティクス（TK）評価結果については、3.2 で詳細に考察する。

各薬物動態試験結果の要約を 2.6.4「薬物動態試験の概要文」に示し、各薬物動態試験の一覧、概要表及び結果を 2.6.5「薬物動態試験概要表」に示した。薬物動態試験報告書は 4.2.2 に添付した。

3.1. 分析方法

デペモキマブのサル血清中及び血漿中濃度は、Gyrolab プラットフォームを用いた蛍光を検出する連続的フロースルーサンドイッチ抗原捕捉免疫測定法に基づく、バリデートされた方法により測定した。測定法の感度及び精度は PK 及び TK 試験を実施するのに十分であり、検出下限はそれぞれ 30 及び 300 ng/mL であった。デペモキマブを含まないサル又はヒト血漿では測定反応は認められなかったことから、本法の高い選択性が示された。非臨床開発で使用したデペモキマブの測定法は、試験実施時点での最新技術であった。

動物及びヒトに遺伝子組換えタンパク質が投与されると、宿主は投与されたタンパク質を異物と認識し、液性免疫応答を開始する（免疫原性）。サルでのデペモキマブの免疫原性を評価するため、サルを用いた非臨床毒性試験において抗薬物抗体（ADA）の検出法及びその特性を評価する分析法を開発した。最初のデペモキマブに対する ADA の分析では、バリデートされた定性的ブリッジング電気化学発光免疫測定法（ECLIA）を用いた。本法の感度は 5 ng/mL、drug tolerance は 0.39 µg/mL であり、その解析結果はデペモキマブ濃度が高いこと及び drug tolerance が低いことに影響を受けた可能性があった。そこで、酸解離を利用したブリッジング ECLIA を最適化し、感度 2.4 ng/mL、drug tolerance 25 µg/mL の分析法をバリデートした。本酸解離 ADA 分析法によりデペモキマブ及び IL-5 に対する tolerance が増強されたため、その後すべての免疫原性試験について、本方法を用いて抗デペモキマブ抗体を分析した。

さらに、ADA 反応の特性をより明らかにし遊離 ADA の有無を評価するため、循環免疫複合体（CIC）の測定法を検討し、サル血清中において、薬物干渉を最小限に抑えたバリデーション済みの CIC 検出法を開発した。この方法では、[redacted]を用いて[redacted]を捕捉し、[redacted]を用いて検出した。アッセイカットポイントは 1.59 rECL（デペモキマブ濃度 1.7 mg/mL）であった。デペモキマブの CIC 測定法の検出限界及び許容範囲を決定するために使用したカニクイザル血清及び対照試料の統計解析については、別途要約して報告した。

生体試料中薬物濃度分析法及びバリデーションについては、2.6.4 薬物動態試験の概要文の APPENDIX 1 に記載した。

3.2. 吸収

39 週間の PK/PD 試験の一環として、カニクイザルにデペモキマブを 0.05 mg/kg（静脈内投与のみ）又は 1 mg/kg（静脈内及び皮下投与）の名目用量で単回投与し、投与後 168 日までの PK を検討した（n=2/性/群）。PK 試験の結果は 2.6.4.3.1.1 及び 2.6.5-Table 3.1 に示した（2017N311897）。

デペモキマブを静脈内投与後、血清中濃度は双指数関数的に低下した。デペモキマブの曝露量（AUC0-t 及び Cmax）はほぼ用量に比例し、用量が 20 倍増加すると約 19 倍増加した。

静脈内投与後、デペモキマブの全身循環からのクリアランスは緩徐で、終末相半減期は約24 日と推定された。

皮下投与後のデペモキマブのバイオアベイラビリティ（F）は 111%、血清中濃度は投与後約 168 時間に最高濃度に達した後、一相性の消失を示した。見かけの終末相半減期は 22 日であった。

カニクイザルを用いた 4 週間毒性試験の一環として実施した単回皮下投与、並びに 6 ヵ月間反復投与毒性試験の一環として実施した反復皮下投与［3 ヵ月に 1 回（Day 1 及び Week 14）の合計 2 回投与］において、デペモキマブ（用量 10 mg/kg 及び 100 mg/kg、n=3/性/群）の TK を検討した。

全体として Tmax は投与後 48 時間から 192 時間の範囲であった。いずれの用量及び投与期間においても、全身曝露量（平均 Cmax 及び AUC0-t）に顕著な（2 倍を超える）雌雄差は認められなかった。全身曝露量（Cmax 及び AUC0-t の雌雄合算平均値）は、10 mg/kg から 100 mg/kg への用量増加に比例して増加した。

デペモキマブをサルに投与した時の全身曝露量と、ヒト被験者に予定臨床用量（100 mg）を投与した時の全身曝露量との比較を、喘息患者については表 4.2 に、CRSwNP 患者については表 4.3 に示す。

3.3. 分布、代謝及び排泄

デペモキマブは分子量が大きく、天然アミノ酸で構成されているため、非臨床動物を用いた標準的な分布、代謝及び排泄試験の実施は不要と判断した[Dall'Acqua, 2006; Ghetie, 2000; ICH S6(R1)]。しかし、デペモキマブの FcRn への親和性向上による、胎児曝露量への影響を評価するため、in silico モデリング試験を実施した。

3.3.1. 母体-胎児における抗体分布のモデリング試験

デペモキマブなどのモノクローナル抗体は、妊娠の進行に伴い胎盤を通過する量が直線的に増加すると考えられる。デペモキマブの FcRn への親和性向上による胎児曝露量への影響を検討するために、in silico 胎盤移行モデルを構築し、サル及びヒトにおける分布プロファイルをメポリズマブとデペモキマブで比較した。このモデルは、カニクイザルを用いて実施したメポリズマブの ePPND 試験（CD2003/01020、m4.3）から得られた出生児血漿中曝露量に基づき、メポリズマブのサル胎児における曝露量を正確に予測できると考えられた。本モデルから予測された胎児の曝露量は、メポリズマブ群と比較してデペモキマブ群でわずかに（最大 2 倍）増加した。ePPND 試験で得られたメポリズマブの曝露量は、ヒト最大推奨用量を投与したときに得られる曝露量の 30 倍に相当することから、デペモキマブの曝露量の増加は臨床的に意義がないものと考えられた。以上より、サル及びヒト胎児への曝露モデリングにより、デペモキマブの胎児曝露量はメポリズマブと比較してわずかに増加すると予測されたが、その曝露量は、発生への影響が認められなかったメポリズマブ ePPND 試験で評価した曝露量の範囲内であることが示された。

3.4. 薬物相互作用の可能性

デペモキマブのクリアランス機序はタンパク分解性であり、低分子薬のクリアランス機序と競合しないことから、薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。また、デペモキマブのクリアランスに、チトクロム P450（CYP）酵素、排出タンパク質及びタンパク結合機構は関与していない。

デペモキマブは高分子量（約 149 kDa）の mAb であるため腎臓で排泄されず、肝組織に限定されないユビキタスなタンパク質分解酵素によって異化される。IL-5 は可溶性の標的分子であるため、デペモキマブは標的分子を介したクリアランスを受けることはなく、標的分子の濃度変化はデペモキマブの曝露量に影響を及ぼすことはない。クリアランス機構は非特異的であり、低分子薬のクリアランス機序と競合することはないため、薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられる。

炎症性サイトカイン（IL-6 等）濃度の上昇は、肝細胞上の類似した受容体を介して、CYP 酵素及び薬物トランスポーターの発現を抑制することが示されている。しかし、重症の難治性好酸球性喘息における全身性の炎症誘発性マーカーの上昇はわずかであり、肝細胞での IL-5 受容体 α の発現は報告されていない。したがって、デペモキマブが相互作用を与える可能性は低いと考えられる。

4. 毒性試験

4.1. 毒性試験プログラム

デペモキマブの安全性プロファイルについて、皮下投与による 4 週間単回投与毒性試験（10 及び 100 mg/kg）及び 26 週間反復投与毒性試験（Day 1 及び Week 14 に 10 及び 100 mg/kg）で評価した。デペモキマブを投与したときの主要所見及び影響／無影響量を表 4.1 に示し、これらの試験での全身曝露量、及び喘息又は CRSwNP 患者における曝露量との比較結果をそれぞれ表 4.2 及び表 4.3 に示す。

毒性試験はヒト化モノクローナル抗体であるデペモキマブを用いて実施した。デペモキマブは、トレハロース、アルギニン、ヒスチジン、メチオニン、EDTA、ポリソルベート 80 を含有する媒体を用いて、2 mL/kg の投与容量に調製し、皮下注射で投与した。トキシコキネティクス（TK）に関する結果については、本項では要約を記載し、詳細は 3.2 に記載する。

各試験の要約を 2.6.6 毒性試験の概要文に示す。実施した各毒性試験の一覧及び所見を 2.6.7 毒性試験概要表に記載する。毒性試験の試験報告書を 4.2.3 に添付する。

4.2. 急性毒性

4.2.1. 単回投与毒性試験（4 週間の観察期間）

カニクイザル（各群雌雄各 3 例）にデペモキマブの 0（媒体）、10 又は 100 mg/kg を単回皮下投与した（2.6.6.2.1、2.6.7-表 5.1、報告書番号：2016N294646）。

10 mg/kg 群の雌 1 例で腎臓、心臓、膵臓、脾臓及び肝臓に悪影響と考えられる血管炎症が認められた。これらの組織（脾臓を除く）の血管内膜及び／又は中膜では、サル IgG、IgM

及び／又は C3 を含む顆粒状沈着物（免疫複合体が形成され血管に沈着したものが病原性を示し、炎症が生じる過程と一致）が認められた。しかしながら、炎症の程度及び範囲は、顆粒状沈着物よりも大きく／広く、また、顆粒状沈着物中にデペモキマブ及び sC5b-9 は検出されなかった。100 mg/kg を投与した雌 1 例においても、気管支動脈に軽微な限局性炎症が認められた。本例の肺において動脈病変がみられた組織学的サンプルはわずかであったため、追加の免疫組織化学的検査は実施できなかった。いずれのサルにおいても抗薬物抗体（ADA）産生及び曝露量の減少は認められなかった。

投与開始前の好酸球数（範囲：0～0.39 x 10^9/L）及び対照群における投与後 4 週間の好酸球数（範囲：0.06～0.49 x 10^9/L）には大きなばらつきがみられ、これにより投与による影響の解釈が困難であったものの、対照群と比較して、投薬群で好酸球数の減少がみられ、その後、投与期間を通じてベースラインよりも低い傾向が認められた。しかしながら、用量との明らかな関連性はみられず、投与後 4 週間の好酸球数は、10 mg/kg 群で 0.01～0.09 x 10^9/L、100 mg/kg 群で 0.01～0.18 x 10^9/L の範囲であった。好酸球数の変化はデペモキマブで予測される薬理作用と一致するものであり、投薬による悪影響ではないと考える。

血清中総 IL-5 濃度の増加が投与後 4 週間にわたり雌雄でみられ、デペモキマブの標的分子への作用が確認された。血清中総 IL-5 濃度の増加には動物間でばらつきがあり、用量との関連性は示されなかった。

以上より、免疫複合体が限局的に認められていることを考慮すると、デペモキマブの直接的な作用が様々な臓器で認められた動脈病変の原因である可能性は低いと考えられるが、デペモキマブの間接的な影響によるものである可能性は完全には否定できない。したがって、本試験における無毒性量（NOAEL）は推定できなかった。最小影響量である 10 mg/kg 投与時の曝露量（Cmax 及び AUC0-28d の雄雌合算平均値）は、それぞれ 131 µg/mL 及び 58900 µg.h/mL であった。

4.3. 反復投与毒性

4.3.1. 26 週間投与毒性試験（30 週間の休薬期間）

カニクイザル（各群雌雄各 3 例）にデペモキマブの 0（媒体）、10 又は 100 mg/kg を 3 ヵ月間隔で 2 回（Day 1 及び Week 14、投与期間として 6 ヵ月間）皮下投与（ボーラス投与）した（2.6.6.3.1、2.6.7-表 6.1、報告書番号：2017N319933）。26 週間投与後、30 週間の休薬による回復性について検討するため、対照群及び 10 mg/kg/回群には雌雄各 2 例を追加した。

デペモキマブはいずれの用量でも、Day 1 の投与後少なくとも 92 日間（Week 14 の投与前まで）、雌雄の血漿中で定量可能であった。デペモキマブはいずれの用量でも、Week 14 の投与後少なくとも 12 週間（2016 時間）、雌雄で定量可能であった（10 mg/kg/回群の 1 例を除く）。10 mg/kg/回群の 1 例では、デペモキマブは Week 14 の投与後 6 週間（1008 時間）まで定量可能であった。このサルでは ADA に関連して曝露量の減少がみられ、血清中総 IL-5 濃度は投与期間終了近くで低下し、Week 21 までに好酸球数がベースライン値に戻った（以下に詳述する）。休薬期間中では、デペモキマブは雄 1 例（10 mg/kg/回群）の血漿中で最長 30 週間まで定量可能であったが、別の雄 1 例（10 mg/kg/回群）では定量下限未満であ

った。デペモキマブは雌 1 例（10 mg/kg/回群）の血漿中で最長 16 週間まで定量可能であった。いずれの用量でも Day 1 及び Week 14 の全身曝露量（Cmax 及び AUC0-84d の平均値）に明らかな性差（2 倍超）は認められず、曝露量は概ね用量に比例して増加した。

10 mg/kg/回群の雌 1 例では、休薬期間中（休薬期間開始から 25 日目）に体調不良を示したため安楽死させた。本例の組織学的所見、及び便培養検査で赤痢菌陽性を示したことから、赤痢菌感染が示唆された。本例とは別の雌においても投与開始前に赤痢菌陽性が確認されたことから、休薬期間中の体調不良は被験物質に関連したものではない[Sasseville, 2008]と判断された。

10 mg/kg/回群の雄 4 例及び雌 2 例並びに 100 mg/kg/回群の雄 3 例及び雌 2 例において、デペモキマブの予測される薬理作用と一致する好酸球数の減少（ベースライン値と比較して、最高 0.12 倍）が認められた。好酸球数の減少に用量との関連性はみられなかった。これらの動物では、10 mg/kg/回群の雄 1 例を除き、投与期間を通して好酸球数の低下が認められた。一方、この雄 1 例では好酸球数が Week 21 までにベースライン値に戻り、休薬期間中も投与開始前と同程度又はそれ以上であった。本例は Week13 から ADA 陽性を示し、デペモキマブの曝露量低下及び本試験における最大 ADA 抗体価を示した。休薬期間中においては、10 mg/kg/回群の雄 1 例で好酸球数の減少がみられたが、ADA 陽性を示した 10 mg/kg/回群の雌 1 例では、試験開始前と同程度又はそれ以上であった。

10 又は 100 mg/kg/回群の雌雄において、Week 2 あたりから血清中総 IL-5 濃度の増加がみられたことから、デペモキマブの標的分子である IL-5 への作用が示唆された。血清中総 IL-5 濃度の増加は概ね投与期間を通して持続し、Week 13 の前にプラトーに達するか又はやや低下し、一部の動物では Week 14 の 2 回目投与後においても増加がみられた。血清中総 IL-5 濃度は極めてばらつきが大きく、用量を 10 から 100 mg/kg/回に増量しても用量との関連性はみられなかった。休薬期間中も 10 mg/kg/回群の 3 例中 2 例では IL-5 濃度の増加が認められた。

10 mg/kg/回群の雄 3 例及び 100 mg/kg/回群の雄 1 例では、Week 13 及び 26 に ADA が検出された。100 mg/kg/回群の雌 2 例では Week 26 でのみ検出された。休薬期間中においては、10 mg/kg/回群の雄 1 例（休薬開始後 4～30 週）で ADA が検出され、10 mg/kg/回群の別の雄 1 例（休薬開始後 22～30 週）及び雌 1 例（休薬開始後 13～26 週）でも検出された。ADA が検出された雄 3 例（10 mg/kg/回群の 2 例及び 100 mg/kg/回群の 1 例）では、各投与群の他のサルよりも血清総 IL-5 濃度は高値を示したが、デペモキマブの血漿中濃度又は好酸球数に著明な影響は認められなかった。

100 mg/kg/回群の 6 例中 4 例では、Week 14 に QTc 延長（最大 18 ミリ秒又は約 7%の延長）が認められた。本所見は、デペモキマブは標的に対する特異性が高く、また、分子量が大きい（約 149 kDa）ためにデペモキマブの細胞膜内の分子への作用は限定的であることと一致しない。10 及び 100 mg/kg/回群では、雌雄ともに投薬に関連した PR 及び QRS 時間に対する影響はみられず、雌雄ともに心電図波形の異常も認められなかった。したがって、QTc 延長と投薬との関連性は不明であった。

精子形成サイクル検査では、デペモキマブ投与に関連する変化はみられなかった。

以上より、本試験においてデペモキマブに関連した悪影響は認められなかったことから、NOAEL は最高用量である 100 mg/kg と推定された。この用量投与時の AUC0-84d は 1120000 µg.h/mL（範囲：898000～1290000 µg.h/mL）、Cmax は 1390 µg/mL（範囲：1090～1610 µg/mL）であった（雌雄合算平均値、Week 14）。

4.4. 遺伝毒性及びがん原性

デペモキマブのような抗体及びアミノ酸は、一般的に DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用しないため遺伝毒性を示さない[ICH, 2011]。そのた、デペモキマブを用いた遺伝毒性試験は実施していない。

ヒト化又はヒトモノクローナル抗体、タンパク質及びアミノ酸は、著しい免疫抑制を示さない限り、発がんリスクを示さないと考えられる。デペモキマブは免疫毒性リスクを有していないため（4.8.4）、デペモキマブががん原性を示す可能性はないと考えられる。

IL-5 及び好酸球の腫瘍免疫監視機構における役割は明らかにされていない。げっ歯類の腫瘍モデルでは、IL-5 阻害による腫瘍増殖の促進と抑制の両方が報告されている[Wong, 1999; Samoszuk, 1997; Simson, 2007]。同様に、腫瘍関連組織における好酸球についても、腫瘍の増殖と抑制の両方への関与が報告されている[Lowe, 1981; Samoszuk, 1997; Cormier, 2006; Simon, 2020; Grisaru-Tal, 2020]。担癌マウスにおいて抗 Siglec-F 抗体による好酸球減少により、T 細胞の浸潤が低下したことが報告されているが[Carretero, 2015]、IL-5 又は好酸球欠損マウスにおける腫瘍免疫監視機構への影響に関する知見は得られておらず[Kopf, 1996; Hogan, 1998]、腫瘍免疫監視機構における IL-5 及び好酸球の関与の有無については不明である。

デペモキマブはげっ歯類の IL-5 に結合しないことから、標準的なげっ歯類を用いた 2 年間がん原性試験において長期間の IL-5 阻害による発がんリスクを直接的に評価することは技術的に不可能である（APPENDIX 2）。

デペモキマブと同様の抗 IL-5 中和抗体である reslizumab の臨床試験では、いくつかの有害事象が報告されているものの、長期安全性評価[Murphy, 2017]を含め、腫瘍の発現頻度増加は認められていない[Kips, 2003; Klion, 2004; Walsh, 2013]。しかしながら、米国添付文書の Warnings and Precautions の項では、reslizumab 投与患者における悪性腫瘍の発現率は、対照群と比較してわずかに高かったことが示されている[Cinquair US PI, 2020]。Reslizumab はマウス IL-5 と交差反応するため、rasH2-Tg マウスを用いたがん原性試験を実施しており、その結果、516 mg/kg までの用量を 2 週間間隔で 6 ヵ月間投与してもがん原性を示唆する所見は認められていない。

デペモキマブの臨床試験では、薬物に関連した腫瘍の増加を示唆する明らかな所見は得られていない。このことは、抗 IL-5 生物学的製剤を対象としたリアルワールドデータを用いた評価結果からも裏付けられており、がんと薬物との関連性は認められていない[Mota, 2023]。また、IL-5 の阻害と、患者における腫瘍の発現リスクを高めることが予想される全身性免疫抑制又は宿主抵抗性の低下との関連性も認められていない。これらの科学的根拠の重要度（weight of evidence）に基づき、デペモキマブ投与患者における腫瘍発現リスクは低いと考えられる（APPENDIX 2）。

4.5. 生殖発生毒性

デペモキマブはげっ歯類及びウサギの IL-5 に結合しないことから、これらの動物種を用いた標準的な生殖発生毒性試験は実施していない。しかしながら、科学的根拠の重要度（weight of evidence）に基づくと、デペモキマブを投与された患者における生殖発生毒性リスクは低いと考えられる（APPENDIX 3）。

メポリズマブを用いて、デペモキマブにも薬理作用を示すカニクイザルの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（ePPND 試験）を実施した（報告書番号：CD2003/01020）。また、IL-5 阻害作用が雌雄受胎能及び初期胚発生に及ぼす影響については、サルでは例数が少なく、出生児数は 1 例／母体であり、妊娠率の低さ、流産率の高さ及び妊娠時期の同期が困難である等の制約が多いことから、マウスで薬理作用を示すラット抗ヒト IL-5 抗体（SB-264091）を用いてマウスの受胎能に関する試験を実施した（報告書番号：RSD-100P8V）。メポリズマブのカニクイザルを用いた試験では、反復投与毒性試験の結果と同様、メポリズマブの 5 mg/kg 以上の用量で薬理作用（好酸球数の減少）の飽和が認められた。マウスに SB-264091 を投与した試験では、最高用量として 50 mg/kg までを投与した。これらの試験において受胎能又は出生後の発達への影響は認められなかった。

デペモキマブの胎児性 Fc 受容体（FcRn）への親和性向上が、胎児中曝露量に及ぼす影響について検討するため、in silico 胎盤移行モデルを構築し、サル及びヒトにおける分布プロファイルをメポリズマブ及びデペモキマブで比較した（2.6.4.4.1）。本モデルでは、メポリズマブを用いたカニクイザルの ePPND 試験における出生児の曝露量に基づき、メポリズマブのサル胎児中曝露量を予測した。その結果、胎児におけるデペモキマブの曝露量の増加量は、メポリズマブと比較してもわずか（2 倍以内）であると予測され、メポリズマブの ePPND 試験（この試験で発生への影響は認められていない）における母動物の曝露量は、ヒト最大推奨用量を投与したときの 30 倍に相当することを考慮すると、デペモキマブの胎児で予想された曝露量増加は臨床的に意義がないと考えられる。

好酸球の産生又は遊走に関連する遺伝子改変マウスでは、性機能、胎児数、胎児体重及び出生時の生存率に影響はみられず、IL-5 及びエオタキシンの関与は認められていない[Colbert, 2005; Gouon-Evans, 2002; Sferruzzi-Perri, 2003]。これらの遺伝子改変マウスにおいて、乳腺組織中好酸球数の減少又は増加がみられ、性成熟期に一時的な乳腺の発達不良が認められているが[Colbert, 2005; Gouon-Evans, 2002; Sferruzzi-Perri, 2003]、本所見には一貫性がみられず、ヒトへの外挿性については疑問視されている。妊娠及び授乳期間中の乳腺成熟については、1 報[Colbert, 2005]を除いて、影響はみられていない。また、メポリズマブの毒性試験において、妊娠期間中のサルにメポリズマブを投与しても分娩後の授乳及び乳汁分泌に悪影響はみられず、出生児の体重及び生存性に影響は認められなかった。更に、メポリズマブ又はデペモキマブを用いたサルの 6 ヵ月間投与試験において、生殖器に投与に関連する所見は認められていない。

以上より、デペモキマブの非臨床安全性プロファイル、IL-5 に対する特異性が高いこと、メポリズマブと比較して胎盤移行量及び胎児曝露量が増加する可能性が低いこと、並びに、メポリズマブ又はこのクラスの他の薬剤及び IL-5 経路を不活性化した遺伝子改変動物にお

いて発生に対する影響がみられていないことを考慮すると、デペモキマブによる受胎能及び胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

4.6. 幼若動物における毒性

デペモキマブの幼若動物を用いた毒性試験は実施していない。しかしながら、デペモキマブ、メポリズマブ及び他の抗 IL-5／IL-5 受容体抗体の非臨床安全性プロファイル、IL-5 又は好酸球欠損マウスにおいて発生への影響がみられていないこと、並びにメポリズマブを投与した小児患者において良好な安全性プロファイルが示されていることを考慮すると、デペモキマブの幼若動物を用いた毒性試験を実施しても、小児患者のリスクについて意義のある情報が得られる可能性は低いと考えられる（APPENDIX 3）。

デペモキマブの成熟サルを用いた単回及び反復投与毒性試験において、生殖器への影響は認められていない。メポリズマブを用いた 2 ヵ月間投与試験では、2～4 歳のサルを用いており、高用量群においてメポリズマブの薬理作用は最終投与後 2 ヵ月間にわたって認められた。同じ動物を休薬後（2 ヵ月間投与試験の最終投与後 9 ヵ月間）、6 ヵ月間投与試験に用いた。反復投与毒性試験で用いたサルの投与開始時年齢は約 3 歳（ヒトでは青少年期の初期に相当[ICH, 2020]）であり、試験終了時年齢では約 5 歳と考えられる。いずれの試験においても器官形成期の後期段階で発達する器官系（骨及び生殖器系）に投与による悪影響は認められていない。メポリズマブの高用量群ではこの 3～5 歳の大部分の期間でメポリズマブの曝露及び薬理作用が認められたことから、これら動物の評価は青年期における IL-5 阻害の評価に相当すると考えられる。

また、メポリズマブのカニクイザルを用いた ePPND 試験では、母動物への投与により、出生児の生後 3～6 ヵ月において良好な曝露が認められた（最初の 1 ヵ月は母動物における AUC と同程度）（報告書番号：CD2003/01020）。これは、分娩後の乳児の免疫系が成熟するまで、IgG が胎盤を通過して受動的に輸送され、乳児に免疫保護を与えるためと考えられる。メポリズマブの出生児における半減期は、母動物と同程度（約 15 日）であった。この試験では、生後 9 ヵ月までの免疫系の発達を含め、薬物に関連した悪影響は認められなかった。出生児における好酸球数は、ばらつきが大きかったものの、生後 6 ヵ月では対照群及び投薬群のいずれも非常に低い値を示した。成熟サルにおいて、100 mg/kg までの用量を月 1 回、約 6 ヵ月間投与したときに観察された変化は、薬理作用から予想される血中好酸球の減少のみであった。好酸球数については、成熟サル及びヒトのいずれにおいても、デペモキマブの消失後に回復することが示されている。以上より、科学的根拠の重要度（weight of evidence）に基づくと、デペモキマブを投与された青年期の患者に対して悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる（APPENDIX 3）。

4.7. 局所刺激性

デペモキマブの局所刺激性試験は実施していない。サルの 26 週間反復投与試験において、100 mg/kg の 2 回皮下投与後（3 ヵ月間隔）に注射部位反応は認められなかった。

4.8. その他の毒性試験

4.8.1. 免疫原性

サル 4 週間単回投与毒性試験（4 週間の休薬期間）では、ADA は検出されず、血漿中薬物濃度は Day 29 の検体採取期間終了時まで定量可能であった。サル 26 週間反復投与毒性試験では、10 mg/kg/回群の雄 3 例並びに 100 mg/kg/回群の雄 1 例及び雌 2 例で Week 13（初回投与後）及び／又は Week 26（2 回目投与の 13 週間後）に ADA が検出された。デペモキマブの血漿中濃度及び血清中総 IL-5 濃度は、高抗体価を示した 10 mg/kg/回群の雄 1 例でのみ低下した。喘息又は CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験では、数例で免疫原性がみられたが、抗体価は概して低く、ADA 陽性又は陰性患者でデペモキマブの血漿中濃度及び血中好酸球数の経時的推移に明らかな差はみられず、デペモキマブの薬理作用・薬物動態及び安全性に臨床的に意義のある ADA による影響は認められなかった（2.5.5.3）。

サル 4 週間単回投与毒性試験では、10 及び 100 mg/kg 群の各雌 1 例で血管炎が認められた。これらの血管病変は、カニクイザルで報告されている自然発生的な動脈炎と形態学的に類似していた[Porter, 2003; Sato, 2012]。サルでは自然発生的な免疫複合体により形成された顆粒状沈着物が報告されているが、抗原は不明な場合が多い[Rojko, 2014]。また、カニクイザルは自然発生的な免疫複合体形成の発現頻度がヒトよりも高いことが報告されている[Alexander, 1985; Hebert, 1991]。10 mg/kg 群の雌では、免疫組織化学的検査において、血管炎が認めれた組織のうち脾臓を除くすべての組織でサル IgM、サル IgG 及び／又は C3 の免疫複合体（顆粒状沈着物）がみられ、これに関連して動脈病変が認められた。しかしながら、顆粒状沈着物中にデペモキマブは認められなかった。炎症の程度／範囲は、関連する顆粒状沈着物よりも大きく広範囲にわたっていた。なお、100 mg/kg 群の雌 1 例の肺でみられた動脈病変の部位は限られていたため、本例に対して免疫組織化学的検査は実施できなかった。動脈病変がみられたサルにおいて、ADA 産生及びデペモキマブの全身曝露量減少が認められなかったことは、免疫複合体沈着物はデペモキマブと ADA との免疫複合体により形成されたものものではないことを示している。26 週間皮下投与試験では、同じ用量においても免疫複合体疾患は認められなかった。サルの動脈病変の機序については不明であるが、他の生物学的製剤においても、IgG 及び／又は補体を含むが薬物を含まない（一次抗原として）顆粒沈着物の増加が報告されており、免疫系に対する薬物の影響が関与している可能性が示唆されている[Rojko, 2014]。そのため、デペモキマブ投与により間接的に自然発生的な免疫複合体疾患が増悪したことによる可能性は否定できない。臨床試験では、これまでにデペモキマブを投与した被験者において、III 型過敏症／免疫複合体型に一致する事象は観察されていない（2.5.5.2）。

4.8.2. カニクイザル組織における交差反応性

IHC 試験（予備試験）

検討したカニクイザル組織のいずれにおいても（腎臓、肝臓、脾臓、膵臓、心臓、肺：1 組織あたりドナー3 例）、2.5 又は 5 µg/mL の濃度のビオチン化デペモキマブによる特異的染色は認められなかった。

4.8.3. ヒト組織における交差反応性

IHC 試験（予備試験）

この試験条件下で検討したヒト組織のいずれにおいても、0.6 及び 2.5 µg/mL の濃度のビオチン化デペモキマブによる特異的染色は認められなかった。

IHC 試験（本試験）

ビオチン化デペモキマブとヒト組織パネル（1 組織あたりドナー3 例）から作製した凍結切片との交差反応性について、免疫組織化学的手法を用いて評価した（0.63、2.5 又は 5 µg/mL の濃度）。比較対照薬として、同等の濃度のビオチン化 RSV YTE 抗体（陰性対照）を用いた。

いずれの組織においても、ビオチン化デペモキマブによる特異的染色は認められなかった。

4.8.4. 免疫毒性

デペモキマブが免疫毒性を示す可能性について、非臨床及び臨床試験成績並びにデペモキマブの薬理作用に基づいて評価した。

IL-5 は好酸球の分化、機能及び生存における主要な調節因子であり、IL-5 の直接的な阻害は血中及び標的組織中の好酸球の数及び活性を減弱させることが予想される。毒性試験及び臨床試験では、好酸球数の減少が認められているが、免疫毒性を示唆する所見はみられていない。また、非臨床試験において感染症又は腫瘍の増加も認められていない。

蠕虫類（*Strongyloides spp.*等）に感染した患者にデペモキマブを投与した際に、理論的には防御免疫が障害される懸念がある。IL-5 枯渇、好酸球枯渇又は遺伝子欠損マウスを用いた検討結果から、好酸球が一部の蠕虫に対する自然免疫に関与していることが示されている。しかしながら、マウスでは IL-5 阻害作用により寄生蠕虫のクリアランスを遅らせる可能性はあるが、クリアランス自体を妨げたり、寄生虫感染を起こしやすくすることはないことが示唆されている[Kopf, 1996; Tanaka, 2000]。IL-5 遺伝子欠損マウスでは、*Mesocestoides corti* の感染に対して正常マウスのような好酸球増多を示さなかったが、感染虫体数の増加又は症状の悪化は認められなかった。また、ラット抗ヒト IL-5 抗体である SB-264091 は、*M. corti* 感染マウスモデルにおいて寄生虫数に影響を及ぼさなかった（報告書番号：CD2005/01090）。

以上のように、好酸球は宿主の防御機構に関与していると考えられているが、動物モデル及びヒト in vitro モデルに基づく最近の報告においても、抗 IL-5 経路を標的とする治療薬の投与患者において感染症に対するリスク増加を示唆する結果は示されていない[Jackson, 2023]。

4.9. 同等性／同質性及び不純物

バイオ医薬品におけるスケール、細胞培養条件（細胞株、培地、増殖条件等）、精製方法等の製造工程の変更は、薬剤の薬理活性、薬物動態又は安全性プロファイルに影響を与える可能性がある。

2.4. 非臨床試験の概括評価

デペモキマブについては、最初に非臨床用[redacted]（[redacted]生産バイオリアクタースケール）で原薬を製造した。非臨床用[redacted]で製造した原薬は、毒性試験、安定性試験及び標準物質（ロット[redacted]）の調製に使用した。その後、臨床試験の需要に対応するため、[redacted]スケールにスケールアップを行い、スケールアップ及び製造所に合わせた変更を行った（この初期の原薬製造工程を[redacted]とする）。[redacted]で製造した原薬は、第 1 相試験で使用した。

続いて、原薬製造工程の頑健性及び生産性を高めるためにいくつかの変更を行い、変更した製造工程を[redacted]とした。[redacted]は、[redacted]と同じ製造所及び製造スケールで製造した。[redacted]で製造した原薬は、第 1 相及び 3 相試験で使用した。また、第 3 相試験用の製剤開発に伴い、原薬の処方を、[redacted]に変更した。

更に、原薬製造工程を改良し、[redacted]スケールでの製造工程を[redacted]、[redacted]にスケールアップした製造工程を[redacted]とした。

デペモキマブの製造に関する詳細については 3.2.S.2.6.2 に示す。

これらの変更が製品品質に及ぼす影響を評価するため、同等性／同質性評価を実施した。各工程の代表的な変更前後のロットを比較（生化学的、生物物理学的及び生物学的特性評価、並びに ICH Q5E に準拠したロット分析、安定性試験及び強制分解試験プロファイルの比較を含む）することにより、[redacted]までの開発工程を通じて製造した原薬の同等性／同質性が確認された。

デペモキマブはサルにおいて良好な安全性プロファイル（薬理作用による好酸球減少のみ）を示し、免疫原性も極めて低いため、同等性／同質性評価の一環としての毒性試験は実施していない。同等性／同質性評価は、主に広範な生物学的分析（bioanalytical analysis）及び生物活性試験を通じて行い、その結果、製造工程変更後の原薬において明らかな変化は認められなかった。

以上より、デペモキマブの開発期間中に行われた製造上の変更は軽微なものであり、原薬及び製剤の品質に悪影響を及ぼすものではなかった。非臨床試験で用いたロット、臨床試験で用いた製剤処方、市販用の原薬及び製剤間で生化学的及び／又は薬物動態学的な同等性／同質性が確認されている。

4.10. 抽出物及び溶出物

デペモキマブ製剤からの溶出物の患者への曝露リスクについて検討するため、リスクに基づく包括的な評価を実施した（3.2.P.2.4.2）。この評価では、原薬／製剤の製造及び容器施栓系に関連するすべての単位操作におけるリスクを評価した。その結果、溶出物のリスクは低いと考えられた。

2.4. 非臨床試験の概括評価

表 4.1 デペモキマブをサルに皮下投与したときの主要所見

Finding	Effect Dose	No-Effect Dose
Vascular inflammation - kidney, heart, pancreas, spleen, liver and/or lung	10 mg/kg	ND
QTc prolongation	100 mg/kg	10 mg/kg

Key:
ND = not determined.

表 4.2 デペモキマブをサルに皮下投与したときの平均曝露量及びサルと喘息患者における曝露量比較

Duration	Dose (mg/kg)	Sex	AUC (µg.h/mL) [a]		C_{max} (µg/mL)		Ratio[e] of Animal to Human Exposure in Asthma patients	
			Day 1	End of Study	Day 1	End of Study	AUC	Cmax
Monkey								
Single Dose[b]	10	M/F	58900	NA	131	NA	NA	NA
4-Week	100	M/F	551000	NA	1200	NA	NA	NA
Repeat Dose	10	M/F	104000	116000	125	149	8.48	10.9
26-Week[c]	**100**	**M/F**	**837000**	**1120000**	**1200**	**1390**	**75.4**	**102**
Human								
Asthma[d]	100 mg/dose	M/F	ND	25944	ND	13.63	-	-

Note: No observed adverse effect levels (NOAELs) are indicated in **bold**.
Key:
a = For monkey, AUC(0-t) = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 672 h (4 week) post single dose and 0 to 2016 h (12 week) in repeat dose study.
b = n = 3/sex/group; sexes combined since no marked differences between sexes exposure to depemokimab.
c = 5/sex/group at 10 mg/kg dose and n = 3/sex/group for 100 mg/kg dose; sexes combined since no marked differences between sexes exposure to depemokimab. First dose of drug administered on Day 1; last dose administered on Week 14.
d = Human geometric mean values for Cmax(26-52wk) (last dose, week 26) and AUC(tau,ss) after Q26W derived from PopPK model using Phase 3 clinical data from asthma patients [m2.7.2, Table 6].
e = Ratios of human exposure as determined by AUC are based on human PopPK model predicted steady-state AUC(tau,ss) after Q26W compared to combined monkey AUC from Day 1 and Week 14 (last dose). Human Cmax(26-52wk) values are compared directly to last dose with monkey where appropriate.
NA = Not applicable.
ND = Not Determined.

表 4.3 デペモキマブをサルに皮下投与したときの平均曝露量及びサルと CRSwNP 患者における曝露量比較

Duration	Dose (mg/kg)	Sex	AUC (µg.h/mL) [a]		C_{max} (µg/mL)		Ratio[e] of Animal to Human Exposure in CRSwNP patients	
			Day 1	End of Study	Day 1	End of Study	AUC	C_{max}
Monkey								
Single Dose[b]	10	M/F	58900	NA	131	NA	NA	NA
4-Week	100	M/F	551000	NA	1200	NA	NA	NA
Repeat Dose	10	M/F	104000	116000	125	149	9.65	12.0
26-Week[c]	**100**	**M/F**	**837000**	**1120000**	**1200**	**1390**	**85.8**	**112**
Human								
CRSwNP[d]	100 mg/dose	M/F	ND	22807	ND	12.46	-	-

Note: No observed adverse effect levels (NOAELs) are indicated in **bold**. .
Key:
a = For monkey, AUC(0-t) = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 672 h (4 week) post single dose and 0 to 2016 h (12 week) in repeat dose study.
b = n = 3/sex/group; sexes combined since no marked differences between sexes exposure to depemokimab.
c = 5/sex/group at 10 mg/kg dose and n = 3/sex/group for 100 mg/kg dose; sexes combined since no marked differences between sexes exposure to depemokimab. First dose of drug administered on Day 1; last dose administered on Week 14.
d = Human geometric mean values for Cmax(26-52wk) (last dose, week 26) and AUC(tau,ss) after Q26W derived from popPK model using Phase 3 clinical data from CRSwNP patients [m2.7.2, Table 6].
e = Ratios of human exposure as determined by AUC are based on human PopPK model predicted steady-state AUC(tau,ss) after Q26W compared to combined monkey AUC from Day 1 and Week 14 (last dose). Human Cmax(26-52wk) values are compared directly to last dose with monkey, where appropriate.
NA = Not applicable.
ND = Not Determined.

5. 総括及び結論

デペモキマブは IgG1 アロタイプ G1m3 ヒト化 IL-5 mAb であり、ヒト IL-5 に対して特異的かつ高親和性に結合する。細胞表面に発現する IL-5 受容体 α 鎖への IL-5 結合を阻害することにより、IL-5 によって惹起される炎症反応を阻害すると考えられる。

薬理作用を検討した in vitro 試験において、デペモキマブは、ヒト IL-5 に対して高親和性（KD: 10.5 pM）で結合することが示された。組換えマウス、ラット、ウサギ及びイヌ IL-5 には結合しなかった。ヒト及びカニクイザル IL-5 で誘導した TF-1 細胞の増殖を強力かつ濃度依存的に阻害することが示された。In vivo 試験では、カニクイザルへのデペモキマブ（1 mg/kg）の単回静脈内投与により、血中好酸球の減少がみられ、血中好酸球数が投与前値の 50%以下を維持した期間は 22 週間であった。

デペモキマブを用いた独立した安全性薬理試験は実施しなかった。サルを用いた単回投与毒性試験及び 26 週間反復投与毒性試験において、心血管系に対するデペモキマブの皮下投与による影響を評価した。雌雄カニクイザル（n=3/性/群）を用いた単回皮下投与毒性試験では、デペモキマブ（10 及び 100 mg/kg）又は媒体の投与開始前及び投与の 3 週間後に心電図を測定した（それぞれ 24 時間の測定）ところ、いずれの用量群においても心電図波形に異常はみられなかった。雌雄カニクイザル（n=3/性/群）を用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験では、デペモキマブ（10 及び 100 mg/kg）又は媒体を Day 1 及び Week 14 に投与し（計 2 回）、投与開始前、Week 4 及び Week 14（2 回目投与 72 時間後）に心電図を測定した（それぞれ 24 時間の測定）。その結果、100 mg/kg 投与群の 6 例中 4 例で、2 回目投与 72 時間後（Week 14）に QTc 延長［媒体群と比較して最大 18 ミリ秒（約 7%）の延長］が認められた。心電図は 24 時間（2 時間の順化期間を含む）記録したが、1 時間ごとに算出した QTc 延長時間の平均値（4 例）は、24 時間（2 時間の順化期間を含む）を通して同程度であった。QT 間隔以外の心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 波及び心拍数）に変化はみられなかった。10 mg/kg 投与群の Week 4 及び Week 14、並びに 100 mg/kg 投与群の Week 4 における心電図の測定では、いずれの心電図パラメータに対しても影響はみられなかった。

上記のように、26 週間反復投与毒性試験の 100 mg/kg 投与群の 6 例中 4 例で QTc 延長がみられたが、本所見は、デペモキマブの標的に対する特異性が高いこと、デペモキマブのような分子量（149 kDa）の大きい蛋白質による細胞膜内分子への作用は限定的であること [Vargas, 2013]、組織交差反応試験においてサル及びヒトの心臓にデペモキマブとの結合がみられていないことと一致しない。205722 試験（FTIH 試験）、喘息患者及び CRSwNP 患者を対象とした第 3 相臨床試験において、心電図パラメータに対する影響はみられなかった（2.5.5.2）。

サルにデペモキマブを単回静脈内投与した時、血清中のデペモキマブ濃度は双指数関数的に低下し、終末相半減期は約 3 週間と長かった。血清クリアランス及び分布容積は小さかった。デペモキマブを皮下投与したときのバイオアベイラビリティは高く、見かけの終末相半減期は静脈内投与時と同程度であった。

デペモキマブは分子量が大きく、天然アミノ酸から構成されるため、非臨床動物種を用いた標準的な分布、代謝及び排泄試験を実施する必要はないと判断した。しかし、デペモキマブの FcRn への親和性向上による胎児曝露量への影響を検討するために、in silico モデリング

試験を実施した。サル及びヒト胎児への曝露量モデルから、デペモキマブの胎児曝露量はメポリズマブと比較してわずかに増加すると予測されたが、その曝露量は発生への影響が認められなかったメポリズマブ ePPND 試験で評価した曝露量の範囲内であることが示された。

デペモキマブのクリアランス機序はタンパク分解であり、低分子薬のクリアランス機序と重複しないことから、薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。また、肝細胞上に IL-5 受容体（IL-5R）が発現しているという報告はなく、重症喘息における全身性炎症性マーカーの上昇はごくわずかであることから、IL-5 を中和しても CYP450 又はトランスポーター遺伝子の肝臓での発現は変化しないと予想される。

デペモキマブの毒性試験は、ヒト IL-5 とオルソログタンパク質の配列相同性及び結合親和性、並びにデペモキマブはマウス、ラット、ウサギ又はイヌ IL-5 に結合しないことに基づき、適切な動物種と考えられるカニクイザルを用いて実施した。デペモキマブを皮下投与したときの安全性プロファイルについて、サルを用いた皮下投与による 4 週間単回投与毒性試験（10 及び 100 mg/kg）及び 26 週間反復投与毒性試験（Day 1 及び Week 14 に 10 及び 100 mg/kg/回）で評価した。デペモキマブを投与したときの主要所見及び影響／無影響量を表 4.1 に示し、これらの試験における動物の曝露量、並びに喘息又は CRSwNP 患者における曝露量との比較結果をそれぞれ表 4.2 及び表 4.3 に示す。デペモキマブの結合について検討した免疫組織化学的評価の結果、ヒトのいずれの組織においても特異的染色がみられなかったことから、デペモキマブが薬理作用に関連しない影響を示す可能性は低いと考える。

いずれの試験においても、10 及び 100 mg/kg/回群で血中好酸球数の低値（ベースライン値と比較して最高 88%）がみられ、その後も、投与期間を通じてベースラインよりも低い傾向が認められた（26 週間反復投与毒性試験で高抗体価を示した 10 mg/kg/回群の雄 1 例を除く）。好酸球数には大きなばらつきがみられ、用量との関連性の解釈は困難であったが、好酸球数の減少が持続した期間は、デペモキマブで期待される薬理活性及び長い半減期を反映していた。また、標的分子への作用を示唆する血清中総 IL-5 濃度の増加が、10 及び 100 mg/kg/回群の雌雄で認められた（26 週間反復投与毒性試験で高抗体価を示した 10 mg/kg/回群の雄 1 例を除く）。デペモキマブを投与した雌雄で認められた血清中総 IL-5 濃度の増加は、活性のある遊離型 IL-5 ではなく、IL-5 及びデペモキマブの複合体によるものと考えられる[Stein, 2008]。デペモキマブを投与した被験者においても、血中好酸球の減少及び血清中総 IL-5 濃度の増加が認められている。

単回／反復投与毒性試験において、悪影響が認められたのはサル 4 週間単回投与毒性試験のみであり、10 mg/kg 群の雌 1 例でいくつかの組織に血管炎症が認められた。100 mg/kg 群の雌 1 例でも気管支動脈に限局性炎症がみられた。これらの所見はカニクイザルで報告されている特発性動脈炎と形態学的に類似していた[Porter, 2003; Sato, 2012]。10 mg/kg 群の雌の免疫組織化学的検査では、血管炎が認めれた組織のうち脾臓を除くすべての組織でサル IgM、サル IgG 及び／又は C3 の免疫複合体（顆粒状沈着物）が動脈病変とともに認められたが、顆粒状沈着物中にデペモキマブは認められなかった。炎症の程度／範囲は、顆粒状沈着物よりも大きく広範囲にわたっていた。100 mg/kg 群の雌 1 例の肺でみられた動脈病変は限られていたため、本例において免疫組織化学的検査は実施できなかった。動脈病変がみられたサルにおいて、ADA 産生及びデペモキマブの曝露量減少が認められなかったことは、

免疫複合体沈着物はデペモキマブと ADA との免疫複合体により形成されたものではないことを示している。26 週間皮下投与試験では、同用量で免疫複合体疾患は認められなかった。

サルでは自然発生的な免疫複合体により形成された顆粒状沈着物が報告されているが、抗原は不明な場合が多い[Rojko, 2014]。カニクイザルではヒトよりも自然発生的な免疫複合体の発現頻度が高い[Alexander, 1985; Hebert, 1991]。上述した毒性試験におけるカニクイザルの動脈病変の機序は不明であるが、これまでに生物学的製剤の投与により、IgG 及び／又は補体を含むが薬物は含まない（一次抗原として）顆粒状沈着物の増加が報告されており、免疫系に対する薬物の影響が関与している可能性が示唆されている[Rojko, 2014]。そのため、デペモキマブ投与により間接的に自然発生的な免疫複合体疾患が増悪したことによる可能性は否定できない。なお、デペモキマブを投与した被験者において、III 型過敏症／免疫複合体疾患と一致する事象はこれまでに認められていない（2.5.5.2）。

サルにデペモキマブを単回又は反復投与しても投与部位反応は認められなかった。第 3 相試験では、喘息又は CRSwNP 患者において注射部位反応が観察されているが、いずれも非重篤で、重症度は軽度～中等度であった（2.5.5.2）。

26 週間反復投与毒性試験の精子形成サイクル検査において、デペモキマブ投与に関連する変化はみられなかった。

デペモキマブの非臨床安全性データ、デペモキマブの IL-5 に対する特異性が高いこと、メポリズマブと比較して胎盤移行量及び胎児曝露量が増加する可能性が低いこと、並びにメポリズマブ又はこのクラスの他の薬剤[Farne, 2022]及び IL-5 経路を不活性化した遺伝子改変動物において発生に対する影響が認められていないことを考慮すると、デペモキマブが受胎能及び胚・胎児発生に対して悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、メポリズマブを投与した成熟サル（ヒトの青少年期の初期から青年期に相当）又は小児患者において悪影響が認められていないことを考慮すると、デペモキマブを投与した青年期の患者に対するリスクは低いと考えられる。

デペモキマブは動物又は患者において免疫抑制作用を示さないことから、このクラスの他の薬剤と同様、デペモキマブはがん原性を示さない、又は顕著な免疫抑制に起因する腫瘍形成を増加させないと考えられる。

4 週間単回投与毒性試験では、免疫介在性の血管炎のために NOAEL を推定することができなかったが、26 週間反復投与毒性試験では投薬に関連した悪影響が認められなかったことから、NOAEL は最高用量の 100 mg/kg と推定された。この用量での平均 AUC0-84d は 1120000 µg.h/mL（範囲：898000～1290000 µg.h/mL）、平均 Cmax は 1390 µg/mL（範囲：1090～1610 µg/mL）であった（雌雄合算平均値、Week 14）。

以上より、デペモキマブの特性については適切な非臨床試験により特徴付けられており、これらの試験成績並びに同じクラスの他の薬剤[Farne, 2022]及び IL-5 経路を不活性化した遺伝子改変動物から得られたデータから、予定している用法・用量でのデペモキマブのヒトへの臨床使用は支持されると考えられる。

6. 参考文献

Reference Reports (provided in m4.3)

GSK Document Number CD2003/01020. SB-240563: Intravenous study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys. 10 September 2003.

GSK Document Number CD2005/01090. SB-264091: Effect on host defense against Mesocestoides corti infection in mice. Effective date 30 July 2008.

GSK Document Number SB-240563/RSD-100P8V/1. SB-264091: Intravenous Study of Male and Female Fertility, Early Embryonic and Embryo-Fetal Development in CD-1 Mice. Issued 05-Dec-1997.

Key Literature References

Alexander NJ, Clarkson TB, Fulgham DL. Circulating immune complexes in cynomolgus macaques. Lab Anim Sci., 1985;35:465-8.

Alobid I, Cardelus S, Benítez P, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. Rhinol., 2011;49:519-24.

Asquith KL, Ramshaw HS, Hansbro PM, et al. The IL-3/IL-5/GM-CSF Common Receptor Plays a Pivotal Role in the Regulation of Th2 Immunity and Allergic Airway Inflammation. J Immunol, 2008;180:1199–1206.

Bachert C, Wagenmann M, Hauser U et al. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. J Allergy Clin Immuno., 1997;99(6 Pt 1):837-42.

Bachert C, Zhang N, Holtappels G et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. J Allergy Clin Immunol., 2010;126(5):962-8.

Bachert C, Zhang N, Cavaliere C et al. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol., 2020;145(3):725-39.

Carretero, R., Sektioglu, I., Garbi, N. et al. Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8 + T cells. Nat Immunol., 2015;16:609–17.

Casciano J, Krishnan JA, Small MB et al. Burden of asthma with elevated blood eosinophil levels. BMC Pulm Med., 2016;16(1):100.

Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment. J Allergy Clin Immunol Practice., 2017;5(4):918-27.

Colbert, DC; McGarry, MP; O'Neill, K; et al. Decreased size and survival of weanling mice in litters of IL-5-/- Mice are a consequence of the IL-5 deficiency in nursing dams. Contemporary Topics in Laboratory Animal Science, 2005; 44:53-5.

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

Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases. Discov Med., 2012;13(71):305-12.

Couillard S, Laugerud A, Jabeen M, et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. Thorax, 2022;77(2):199-202.

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;281(33):23514–24.

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

Danielsson BR, Danielsson C, Nilsson MF. Embryonic cardiac arrhythmia and generation of reactive oxygen species: common teratogenic mechanism for IKr blocking drugs. Repro Toxicol., 2007;24(1):42-56.

Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N et al. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: another relevant endotype. J Allergy Clin Immunol., 2020;146(2):337-43.

Farne HA, Wilson A, Milan S, et al. Anti-IL-5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2022;7(7):CD010834.

Finch DK, Sleeman MA, Moisan J, Ferraro F, Botterell S, Campbell J, et al. Wholemolecule antibody engineering: generation of a high-affinity anti-IL-6 antibody with extended pharmacokinetics. J Molec Biol., 2011;411(4):791-807.

*Fujimoto K, Terao K, Cho F, Honjo S.The placental transfer of IgG in the cynomolgus monkey. Japan J Med Sci Biol., 1983;36:171-6.

Geveart P, Bruaene NV, Cattaert T et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol., 2011;128(5):989-95.

Ghaffari S, Rezaei N. Eosinophils in the tumor microenvironment: implications for cancer immunotherapy. J Translational Med., 2023;21:551.

Ghetie, V, Ward ES. Multiple roles for the major histocompatibility complex Class I-related receptor FcRn. Ann Rev Immunol., 2000;18:739-66.

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

Grisaru-Tal S, Itan M, Klion AD, Munitz A. A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment. Nat Rev Cancer, 2020;20(10):594-607.

Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med,. 2021;9(10):1141-53.

Hebert, LA, Cosio |FG, Birmingham DJ, et al. Experimental immune complex-mediated glomerulonephritis in the nonhuman primate. Kidney Inter., 1991;39:44-56.

Hogan SP, Matthaei KI, Young JM, et al. A novel T cell regulated mechanism modulating allergen-induced airways hyperreactivity in BALB/c mice independently of IL-4 and IL-5. J Immunol., 1998;161:1501-9.

Jackson DJ, Pavord ID. Living without eosinophils: evidence from mouse and man. Eur Respir J., 2023;61:2201217.

Kips JC, et al. Effect of SCH55700, a Humanized Anti-Human Interluekin-5 Antibody, in Severe Persistent Asthma. Am J Resp Crit Care Med.; 2003;167:1655-9.

Klion AD, et al. Safety and efficacy of the monoclonal anti-interleukin-5 antibody SCH55700 in the treatment of patients with hypereosinophilic syndrome. Blood; 2004;103:2939-41.

Kohli P, Naik AN, Harruff EE, Nguyen SA, et al. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope, 2017;127:309–20.

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

Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia. Primary Care, 2016;43(4):607-17.

Kuang FL, Fay MP, Ware J, Wetzler L, et al. Long-Term Clinical Outcomes of High-Dose Mepolizumab Treatment for Hypereosinophilic Syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract., 2018;6(5):1518-27.

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

Lozano N, Lozano A, Marini V, et al. Expression of FcRn receptor in placental tissue and its relationship with IgG levels in term and preterm newborns. Am J Reprod Immunol., 2018;80:e12972.

Malek A. Role of IgG antibodies in association with placental function and immunologic diseases in human pregnancy. Exp Rev Clin Immunol., 2013;3:235-49.

Malek A, Sager R, Schneider H. Transport of proteins across the placenta. Am J Reprod Immunol., 1998;40(5):347-51.

Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. ERJ Open Res., 2022;8(3):00576-2021.

Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res*., 2022;8(3):00576-2021. doi: 10.1183/23120541.00576-2021.

Mota D, Rama TA, Moreira A. Real-world evidence on the risk of cancer with anti-IL-5 and anti-IL-4Ra biologicals. Allergy, 2023;78:1375-7.

Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. J Allergy Clin Immunol Practice, 2017;5(6):1572-81.

Pavord I, Chan R, Brown N, Howarth P, et al. Long-term safety of mepolizumab for up to ~10 years in patients with severe asthma: open-label extension study. Ann Med., 2024;56(1): 2417184.

Pentšuk N and van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Research (Part B), 2009;86:328-44.

Peters MC, Mauger D, Ross KR, et al. Evidence for exacerbation-prone asthma and predictive biomarkers of exacerbation frequency. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(7):973-82.

Pitcher-Wilmott RW, Hindocha P, Wood CBS. The placental transfer of IgG subclasses in human pregnancy. Clin Exp Immunol., 1980;41:303-8.

Porter BF, Frost P, Hubbard GB. Polyarteritis Nodosa in a Cynomolgus Macaque (Macaca fascicularis). Vet Pathol., 2003;40:570-3.

Price DB, Rigazio A, Campbell JD. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. Lancet Respir Med., 2015;3(11):849-58.

Robbie G et al. A Novel Investigational Fc-Modified Humanized Monoclonal Antibody, Motavizumab-YTE, Has an Extended Half-Life in Healthy Adults. Antimicrob Agents Chemother., 2013;57(12):6147–53.

Rojko JL, Evans MG, Price SA, Han B, Waine G, DeWitte M, et al. Formation, clearance, deposition, pathogenicity, and identification of biopharmaceutical-related immune complexes: review and case studies. Toxicol Pathol., 2014;42:725-64.

Rupani H, Kyyaly MA, Azim A, et al. Comprehensive characterization of difficult-totreat asthma reveals near absence of T2-low status. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(9):2812-21.

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

Sasseville, VG, Diters RW. Impact of Infections and Normal Flora in Nonhuman Primates on Drug Development. ILAR Journal. (2008)49(2), 179-90.

Sato J, Doi T, Kanno T, Wako Y, et al. Histopathology of Incidental Findings in Cynomolgus Monkeys (Macaca Fascicularis) Used in Toxicity Studies. J Toxicol Pathol., 2012;25:63-101.

Sferruzzi-Perri AN, Robertson SA, Dent LA. Interleukin-5 Transgene Expression and Eosinophilia Are Associated with Retarded Mammary Gland Development in Mice. Biol Repro., 2003;69, 224-33.

Simon SCS, Hu X, Panten J, Grees M, Renders S, et al. Eosinophil accumulation predicts response to melanoma treatment with immune checkpoint inhibitors, OncoImmunology, 2020;9:1727116.

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

Stein ML, Villanueva, JM, Buckmeier, BK, et al. Anti–IL-5 (Mepolizumab) Therapy Reduces Eosinophil Activation Ex Vivo and Increases IL-5 and IL-5 Receptor Levels. J Allergy Clinl Immunol, 2008;121:1473-83.

Stevens WW, Ocampo CJ, Berdnikovs S. Cytokines in chronic rhinosinusitis. Role in eosinophilia and aspirin-exacerbated respiratory disease. Am J Respir Crit Care Med., 2015;192(6):682-94.

Tanaka H, Kawada N, Yamada T, Kawada K, et al. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in interleukin-5 receptor alpha chain-deficient mice. Clin Exper Allergy, 2000;30:874-81.

Vargas H, Amouzadeh HR, Engwall M. Nonclinical strategy considerations for safety pharmacology: evaluation of biopharmaceuticals. Expert Opinion on Drug Safety, 2013; 12:91-102.

Walsh GM. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. Biologics: Targets and Therapy, 2013;7:7-11.

Willetts L., Ochkur S.I., Jacobsen E.A., Lee J.J., Lacy P., Eosinophil shape change and secretion. Methods Mol Biol. 2014:1178:111-28.

Wang Y, Zhu H, Madabushi R, Liu Q, et al. Model-Informed Drug Development: Current US Regulatory Practice and Future Considerations. CPT, 2019;105(4):899-911.

Wong DT, Bowen SM, Elovic A, Gallagher GT, Weller PF. Eosinophil ablation and tumor

development. Oral Oncology, 1999;35:496-501.

**GlaxoSmithKline is unable to supply a copy of these references at the time of this submission as the company does not have the necessary legal copyright clearance.*

Guidelines and Public Documents (not provided)

Cinqaero (reslizumab) EU Summary of Product Characteristics (2023). Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinqaero-epar-productinformation_en.pdf

Cinqair (reslizumab) US Prescribing information (2020). Approval (fda.gov)

Fasenra (benralizumab) EU Summary of Product Characteristics (2024). Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-productinformation_en.pdf

Fasenra (benralizumab) US Prescribing information. (2024). label (fda.gov)

GINA Main Report 2024 - Global Initiative for Asthma - GINA (ginasthma.org)

ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products - Scientific guideline, 2005. CPMP/ICH/5721/03.

ICH S6(R1). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. Harmonised Tripartite Guideline, 2011. EMA/CHMP/ICH/731268/1998.

ICH S7A. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals, 2001. CPMP/ICH/539/00.

ICH S11. Guideline on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals, 2020. EMA/CHMP/ICH/616110/2018.

Nucala (mepolizumab) EU Summary of Product Characteristics (2022). Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-productinformation_en.pdf

Nucala (mepolizumab) US Prescribing information (2023). label (fda.gov)

APPENDIX 1 MODULE 4 SECTIONS WITHOUT STUDY REPORTS

The following provides a brief justification for the absence of studies in certain sections of Module 4.

Module 4 Sections Without Study Reports	Rationale for Omission
m4.2.1.2 Secondary Pharmacodynamics	No formal secondary pharmacology studies were conducted with depemokimab (GSK3511294). Depemokimab is highly specific and is very unlikely to affect other pharmacologically relevant targets.
m4.2.1.3 Safety Pharmacology	Depemokimab demonstrated high specificity for its target, and functional effects on the major physiological organ systems (e.g., cardiovascular, respiratory, renal and central nervous systems) were not expected following treatment, therefore standalone safety pharmacology studies were not performed. Evaluations of potential cardiovascular effects were performed in the 4 week single dose and 26 week repeat dose toxicology studies.
m4.2.1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions	Pharmacodynamic drug interaction studies were considered unnecessary since depemokimab is a biologic with high specificity and is very unlikely to affect other pharmacologic targets.
m4.2.2.3 Distribution	Conventional studies to investigate protein binding, whole body distribution, metabolism, excretion and the potential for pharmacokinetic (either metabolic or transporter-mediated) drug-drug interactions were not considered appropriate since depemokimab is an antibody. The metabolic pathways are generally well understood and involve degradation of protein to small peptides and individual amino acids. Some limited data on distribution are available and are presented in Section 3.3 of the Nonclinical Overview.
m4.2.2.4 Metabolism	
m4.2.2.5 Excretion	
m4.2.2.6 Pharmacokinetic Drug Interactions	
m4.2.2.7 Other Pharmacokinetic Studies	
m4.2.3.3. Genotoxicity	Depemokimab is not believed to possess any direct genotoxic or carcinogenic potential since it is a monoclonal antibody composed of well characterised polypeptide sequences. Indirect effects on carcinogenic potential through immunosuppression, for example, are also discounted. Section 4.5 of the Nonclinical Overview presents a full discussion (see also Appendix 2).
m4.2.3.4. Carcinogenicity	
m4.2.3.5 Reproductive and Developmental Toxicity	The standard reproductive toxicity studies in rodents and rabbits could not be conducted with depemokimab due to the absence of IL-5 binding in these species. However, the weight of evidence described in the Nonclinical Overview (Section 4.5, and in Appendix 3), supports low reproductive or developmental risk in patients given depemokimab.
m4.2.3.6	Juvenile toxicity studies have not been conducted with depemokimab. A weight of evidence has been conducted

2.4. 非臨床試験の概括評価

Module 4 Sections Without Study Reports	Rationale for Omission
	based on the nonclinical safety of depemokimab, mepolizumab and other anti-IL-5/5R drugs, the lack of developmental effects in IL-5 or eosinophil deficient mice, and the favorable safety profile in children and adolescents given mepolizumab. This is discussed in the Nonclinical Overview Section 4.6 (see also Appendix 3).
M4.2.3.7	There were no concerns from pivotal toxicology studies therefore no studies under the 'Other toxicology' subheaders were considered necessary.

APPENDIX 2 WEIGHT OF EVIDENCE ASSESSMENT OF CARCINOGENICITY

In vivo models for carcinogenicity assessment

The preclinical species of choice for use in carcinogenicity studies are the rat and mouse. With depemokimab, direct assessment of the carcinogenic potential of long-term IL-5 blockade in standard 2-year rodent bioassays was not technically feasible due to depemokimab's inability to bind to and neutralize rat or mouse IL-5 [see Section 2.1.2].

Additionally, a surrogate rat anti-human IL-5 mAb (SB-264091) was immunogenic in short-term in vivo studies (weekly dosing for less than 4-weeks) in mice [GSK document number CD2005/01090, m4.3], and thus it would not be feasible to assure sufficient exposure in a 26-week transgenic mouse study (e.g., rasH2 Tg model) or 2-year mouse bioassay.

Biological role of IL-5

Interleukin-5 (IL-5) mediates the growth and differentiation of eosinophils in the bone marrow and their recruitment and activation within tissues [Corren, 2012]. The circulating half-life of eosinophils is around 8 to 18 hours; however, they can persist in tissues for longer (days to weeks) [Kovalszki, 2016]. Inhibition of IL-5 binding to IL-5 receptors will remove a key eosinophil growth factor, and given the short circulating half-life of eosinophils, it will result in a rapid reduction in the circulating population. Reduction in eosinophils has been identified as a therapeutic strategy for numerous disorders including severe eosinophilic asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangitis (EGPA), hypereosinophilic syndrome (HES) and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Current clinical data with monoclonal antibodies (mAbs) targeting IL-5, such as mepolizumab, and from other anti-IL5 and anti-IL5rα monoclonal antibodies (reslizumab and benralizumab) have demonstrated clinical utility in the treatment of conditions associated with eosinophilic inflammation.

Literature Review: Potential Role of IL-5 in Carcinogenesis

The role of IL-5 and eosinophils in tumor surveillance is poorly characterized. In rodent tumor induction models, IL-5 blockade resulted in contrasting effects on tumor incidence, with two studies finding enhanced tumor growth and the other showing reduced tumor growth [Wong, 1999; Simson, 2007]. Similarly, tumor-associated tissue eosinophils in humans have been correlated with both tumor growth as well as tumor inhibition [Lowe, 1981; Samoszuk, 1997; Cormier, 2006; Simon, 2020; Grisaru-Tal, 2020; Ghaffari, 2023]. While there is no evidence of defective tumor surveillance in IL-5- or eosinophil-deficient mice [Kopf, 1996; Hogan, 1998], anti-Siglec-F-driven eosinophil depletion impaired infiltration of T-cells in tumor-bearing mice [Carretero, 2015]. Consequently, the necessity of IL-5 and eosinophils for tumor immunosurveillance is unclear.

A similar neutralizing anti-IL-5 therapeutic mAb (reslizumab) received marketing authorization for severe eosinophilic asthma in 2016 [Cinqair (reslizumab), 2020; Cinqaero (reslizumab), 2023]. Few adverse events have been reported in the clinical data from the trials assessing reslizumab, and there were no reports of increased tumor incidence in treated patients [Kips, 2003; Klion, 2004; Walsh, 2013], including long term safety evaluations [Murphy, 2017]. However, in the Warnings and Precautions section of the US prescribing information, a slight imbalance in neoplasm incidence in reslizumab treated patients compared to controls (0.6% vs. 0.3%) is presented [Cinqair (reslizumab),

2020]. Because reslizumab is cross-reactive with murine IL-5, a Tg-rasH2 carcinogenicity study was conducted; the results did not show any evidence of carcinogenicity at doses up to 516 mg/kg every-other week for 26 weeks.

Nonclinical Findings

The safety profile of depemokimab has been evaluated in cynomolgus monkeys. The cynomolgus monkey was demonstrated to be an appropriate toxicology species due to human comparability with IL-5 protein sequence identity, depemokimab binding and activity. Because of the known lack of inhibition of mepolizumab against rodent-stimulated IL-5 responsive cell lines, high sequence similarity with mepolizumab and lack of depemokimab binding to rodent IL-5, rodent toxicology studies were not conducted with depemokimab. The safety profile of depemokimab has been evaluated in a 4-week single dose (10 and 100 mg/kg) and 26-week repeat dose (10 and 100 mg/kg on Day 1 and Week 14) toxicity studies followed by an off-dose period, administered by the SC route to monkeys. The dosing frequency on the repeat dose study was guided by the reduced clearance of the mAb as a result of the YTE substitutions in the Fc region. In these studies, there were no pre-neoplastic or hyperproliferative changes noted at any of the dose levels tested. The NOAEL following repeat dosing was 100 mg/kg/dose given 3 months apart. Depemokimab binding assessed by immunohistochemistry did not demonstrate specific positive staining in any of the human tissues examined, suggesting little likelihood for non-pharmacological effects.

Across the 4 and 26-week studies, a trend towards reduced blood eosinophil counts (up to 88%) was observed in both sexes given 10 and/or 100 mg/kg/dose by SC administration which was maintained throughout the study in the majority of animals. It should be noted that there is a persistence of low numbers of circulating eosinophils anti-IL-5-treated monkeys reflecting the complex interrelationships and redundancies of the immune system where the cytokines GM-CSF and interleukin-3 (IL-3) also play a role in eosinophil production in the bone marrow [Asquith, 2008]. Indeed, in transgenic mice where the gene for IL-5 has been disrupted, circulating eosinophils are present, but at levels below those found in normal mice [Kopf, 1996]. In addition, increases in serum total IL-5 concentrations reflecting target engagement were observed in the majority of animals given 10 and/or 100 mg/kg/dose. Increased total serum IL-5 concentrations in monkeys given depemokimab are considered to be representative of IL-5-depemokimab complexes rather than free active IL-5 [PD/PK study, see Section 2.2.1; Stein, 2008].

Mepolizumab toxicity studies (4-, 8- and 26-week duration) were conducted in cynomolgus monkeys. The chronic study consisted of monthly IV (10 and 100 mg/kg/dose) and SC (10 mg/kg/dose) injections. The only finding on toxicology studies was a sustained reduction in circulating eosinophils without affecting the number of eosinophil progenitors in the bone marrow. Thus, the nonclinical safety profile of depemokimab is consistent with that for mepolizumab.

The adaptive and innate immune system play a role in tumor surveillance. In the 4- and 26-week toxicology studies in cynomolgus monkeys, aside from the pharmacologic action of decreased eosinophils, there were no other hematologic or immune target organ related effects, nor any opportunistic infections, indicating that depemokimab has not been shown to substantially down regulate the immune system.

Clinical Experience

In the depemokimab FTIH single dose study, participants with mild to moderate asthma were studied, and those with a previous history of cancer in remission for less than 5 years prior to screening (except for localised carcinoma of the skin that had been resected for cure) or current malignancy were excluded from participating. No conclusions can be drawn at this time due to the limited number of subjects enrolled and length of follow-up.

In the completed or ongoing depemokimab Phase 3 studies across the various eosinophil-driven indications, pre- and neoplastic adverse events are being monitored through routine pharmacovigilance.

In human clinical trials with mepolizumab, there has been no clear evidence of drug-related increases in neoplastic events. Furthermore, blockade of IL-5 has not been associated with generalized immunosuppression or impaired host resistance that would put patients at increased risk of neoplasia. While a recent review of the role of eosinophils in the tumor microenvironment indicated there is more to be investigated regarding their importance in control or promotion on neoplasia, the authors concluded that there is no clinical evidence that long-term treatment with eosinophil-targeting antibody therapies (anti-IL-5, anti-IL-5Rα, anti-eotaxin and anti-Siglec-8) has resulted in an increased incidence of neoplasia in patients as a result of reduced or depleted eosinophil numbers [Grisaru-Tal, 2020]. An analysis of safety reports from asthma biologics, including anti-IL-5 and anti-IL-5R therapies, did not support any association with cancer [Mota, 2023].

Therefore, the weight of evidence supports a low risk for depemokimab-treated patients to develop neoplasia as a result of neutralizing IL-5 pharmacology.

Risk Assessment

The preclinical species of choice for use in carcinogenicity studies are the rat and mouse. However, the absence of binding for rodent IL-5 by mepolizumab and the known similar conformational epitope binding on IL-5 between mepolizumab and depemokimab negates the utility of these preclinical species in carcinogenicity studies.

In accordance with ICH S6[R1], a weight of evidence approach has been utilized to determine the carcinogenicity potential of inhibiting IL-5 with depemokimab. This review comprised an assessment of the biology of depemokimab’s mechanism of action, off-target potential, toxicology and clinical data. In addition, a comprehensive review of published literature and IL-5 competitor safety information has been completed (September 2024).

The necessity of IL-5 and eosinophils for tumor immunosurveillance is unclear, however, there is no evidence of defective tumor surveillance in IL-5- or eosinophil-deficient mice. Furthermore, nonclinical safety studies with other IL-5 inhibiting or eosinophil depleting antibodies did not identify a neoplastic risk.

2.4. 非臨床試験の概括評価

Overall, the weight of evidence based on the biology of IL-5, the data from the completed nonclinical toxicology program with depemokimab, published literature from IL-5 KO models and the existing nonclinical and clinical safety data with mepolizumab and other IL-5 or eosinophil targeting therapies, indicates the risk against inhibition of IL-5 and decreasing eosinophils leading to an increased risk of tumor formation or growth is low. Nevertheless, the risk of malignancy has been and will be monitored through routine pharmacovigilance in Phase 3 studies with depemokimab, and continued post-marketing surveillance for mepolizumab and other therapies targeting the IL-5 pathway and eosinophils.

APPENDIX 3 WEIGHT OF EVIDENCE ASSESSMENT OF REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY

Justification for not conducting an enhanced pre- and postnatal monkey toxicity study with depemokimab

GSK considers that the reproductive toxicology study conducted using mepolizumab supports the clinical development program and subsequent marketing applications for depemokimab. The weight of evidence of nonclinical safety data with depemokimab, its high degree of specific binding to IL-5, the low likelihood of increased placental transfer and accumulation in the fetus due to YTE mutation, and absence of developmental effects with mepolizumab or other in-class therapies and in genetic models of IL-5 pathway inactivation support that an ePPND study with depemokimab would not add any additional meaningful safety information.

Depemokimab has undergone a targeted program of nonclinical pharmacology, pharmacokinetic and toxicology studies. The results showed depemokimab pharmacodynamics (ability to reduce circulating eosinophil levels) to be similar to mepolizumab except for the changes which increased binding affinity to IL-5, extended systemic half-life and resulted in the long acting/extended pharmacology which permits less frequent dosing.

The nonclinical safety profile of depemokimab is comparable to mepolizumab and other IL-5 neutralization therapies which have a high degree of specific binding. All doses studied in toxicology studies demonstrated saturated pharmacological activity, and the repeat dose no observed adverse effect level (NOAEL) at 100 mg/kg/dose (highest dose tested).

Nonclinical findings unique to depemokimab

Unique findings for depemokimab included vasculitis due to local immune complex formation on the 4-week single dose study, and minor increases in QTc on the 26 week repeat dose study, both of which were of uncertain relationship to treatment.

Vasculitis is considered to be of limited clinical relevance due to the weight of evidence which includes the absence of similar findings in the 26 week toxicity study.

The minor increase in QTc (up to 18 ms, or ~7% of the mean absolute vehicle control value), without bradycardia, observed on the 26-week monkey study would be unlikely to have an impact on pregnancy nor further inform on risk assessment to human. The adverse effects on pregnancy due to QTc changes is driven by bradycardia resulting in embryonic hypoxia and reperfusion [Danielsson, 2007]. It is unlikely the QTc change was caused by cardiac ion channel binding based on the absence of specific binding in monkey or human cardiac tissue, the very low potential for therapeutic antibodies to interact with the extracellular or intracellular (pore) domains of the hERG channel due to their large molecular weight and absence of cell permeability, and the absence of sequence alignment between the IL-5 binding site epitope and extracellular domains of cardiac ion channels associated with QT prolongation. Importantly, subjects have been given depemokimab at single doses up to 300 mg and repeat doses of up to 200 mg and no significant trend in change in QTcF was observed. Taken together, the data provide a weight of evidence that the minor QTc effect observed in monkeys is not likely to translate to human at the proposed clinical dose.

Neither of these findings warrant further investigation with a monkey ePPND study as they are not target related and thus not of clinical relevance.

Absence of developmental effects with mepolizumab, other in-class agents or genetic neutralization of IL-5

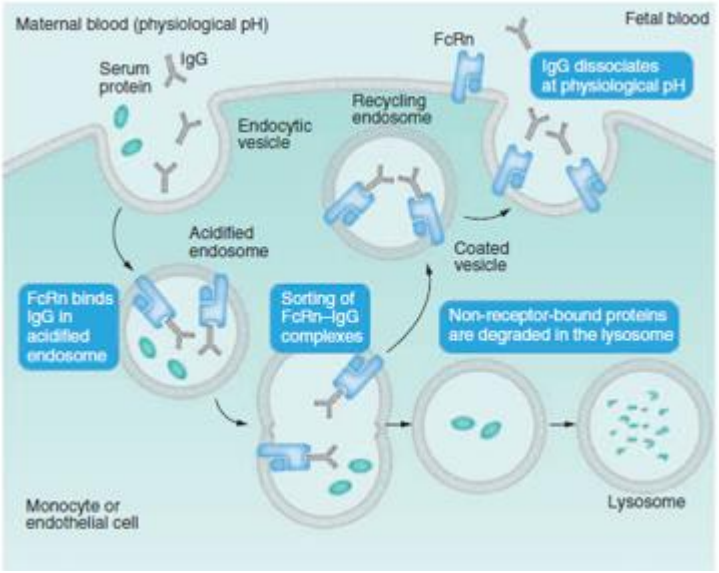
In the enhanced pre- and postnatal development (ePPND) study in monkeys conducted with mepolizumab, dosing of mothers (10 and 100 mg/kg/dose monthly) provided adequate exposure in offspring for 3 to 6 months postpartum with infant plasma concentrations about 2-fold higher than maternal levels and comparable half-lives; this small but consistent magnitude increase appears with other studies examining IgG and is due to active Fc-mediated transport [Malek, 1998]. Furthermore, doses in the ePPND study at 10 and 100 mg/kg/dose were well above the minimally active pharmacologic dose of 0.5 mg/kg in monkeys. There were no drug-related adverse effects observed in this study including immune system development of infants exposed during gestation through 9 months postpartum. Eosinophil counts were highly variable in the offspring and were present at very low levels across vehicle and mepolizumab treated groups at the 6-month postpartum follow-up.

Additionally, no effects were observed in reproductive, developmental and juvenile toxicity studies with either mepolizumab (Nucala), the homologous mouse anti-rat IL-5 monoclonal antibody SB-264091, or reslizumab (Cinqair/Cinqaero), nor were there any acute or long-term adverse effects reported in mice genetically manipulated to suppress or augment IL-5 [Kopf, 1996; Gouon-Evans, 2002; Sferruzzi-Perri, 2003].

Risk assessment of increased FcRn binding affinity with depemokimab

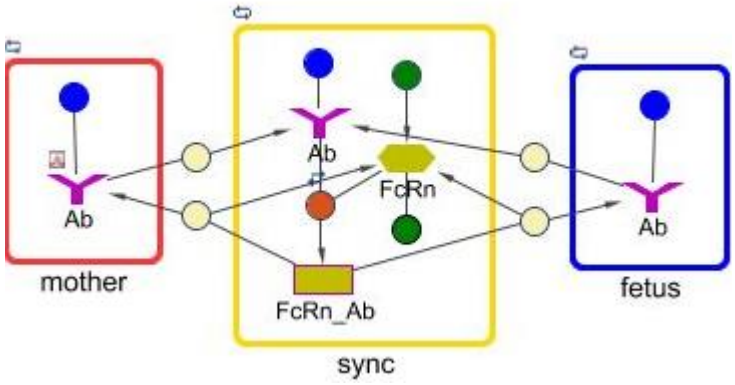
Depemokimab, like mepolizumab, is a humanized IgG1 monoclonal antibody. Depemokimab contains the YTE substitution in the Fc region [Dall'Acqua, 2002], which causes a 13-fold increase in binding affinity to neonatal Fc receptor (FcRn) at pH6 compared to mepolizumab that resulted in reduced systemic clearance and a longer serum half-life. This IgG-recycling mechanism that increases systemic half-life is similar to IgG active transport in placental transfer, and therefore has the potential to increase fetal exposure to depemokimab during later stage of gestation when IgG transfer is most active. To address this, an in silico placental transfer model was developed, which incorporated the known steps in IgG transfer as shown Figure A3.1 [Malek, 2013].

Figure 1 IgG active transport mechanism in the maternal-to-fetal direction



The model (see Figure A3.2) consists of three compartments: maternal blood, syncytiotrophoblast, and fetal blood. mAb is represented in each compartment, and FcRn and the mAb-FcRn complex are explicitly included in the syncytiotrophoblast. The model includes mAb degradation in each compartment (blue circles), mAb-FcRn binding (orange circle), mAb compartmental transfer (yellow circles), and FcRn synthesis and degradation (green circles).

Figure 2 Three compartment model for materna-fetal IgG exposure



In human and monkey, transfer of maternal IgG to the fetus is minimal in early gestation and increases to approximately maternal levels in the latter half of gestation [Pentšuk, 2009], this difference is likely due to increased placental FcRn expression later in pregnancy [Lozano, 2018]. The model assumes significant FcRn expression in the syncytiotrophoblast begins during the second trimester and increases linearly until birth, and was calibrated to reproduce the fetal-maternal ratio of IgG in both human [Pitcher-Wilmott, 1980] and monkey [Fujimoto, 1983] [see Figure A3.3]. The calibrated model accurately reproduces both the maternal and fetal plasma concentrations of mepolizumab at 10 and 100 mg/kg/dose from the ePPND study [see Figure A3.4].

Figure 3 Modeling of IgG transfer during gestation in human and monkey

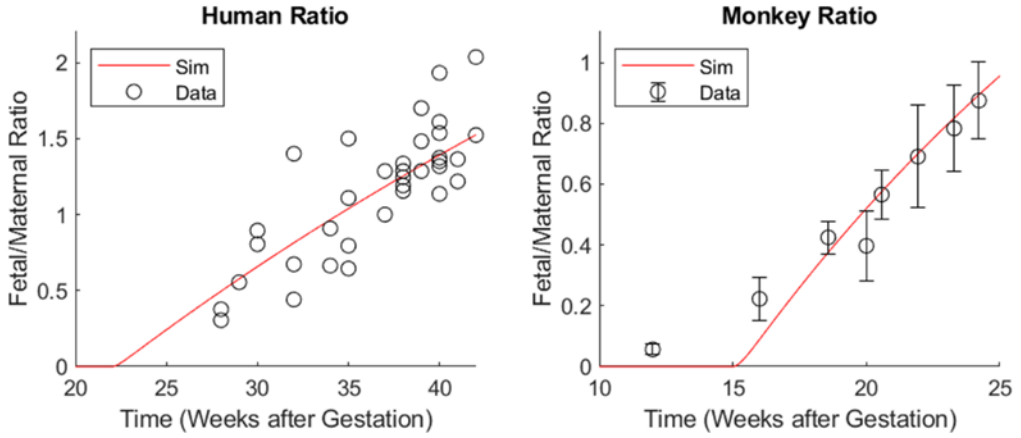
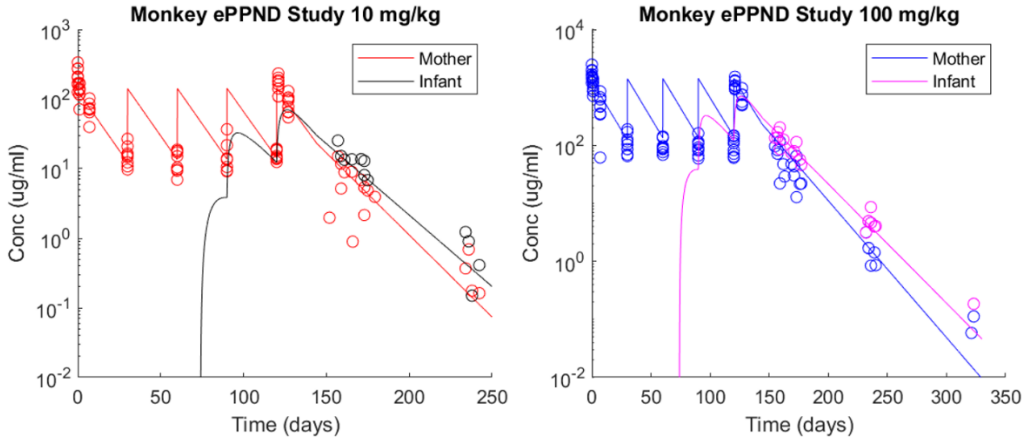


Figure 4 Modeling versus actual maternal and infant plasma levels from the mepolizumab ePPND study



To determine if the enhanced FcRn binding affinity of depemokimab (KD ~157 nM compared to mepolizumab KD ~2082 nM) could affect fetal exposure in an ePPND study, the model was used to simulate an ePPND study with depemokimab at 10 and 100 mg/kg/dose. Simulated doses were given at days 20, 85, and 150 of gestation, which is slightly more frequent than what was conducted on the repeat dose toxicity study with depemokimab (approximately 3 months between doses) and what would be proposed in an ePPND study. Depemokimab concentration time courses in both mother and fetus are shown in Figure A3.5. Toxicokinetic parameters from the simulated 10 mg/kg/dose group are summarized in Table A3.1.

Figure 5 Simulated Depemokimab (GSK3511294) ePPND Study

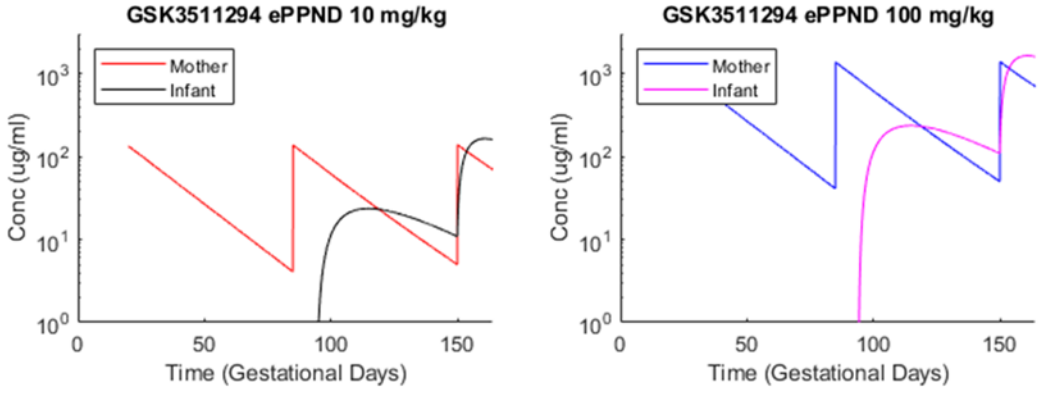


Table 1 Comparison between simulated ePPND studies using mepolizumab and depemokimab at 10 mg/kg

	AUC(0-birth) (µg.hr/ml)			Cmax (µg/ml)		
mAb	Maternal	Fetal	Ratio	Maternal	Fetal	Ratio
Mepolizumab	193 000	48 000	0.25	143	70	0.49
Depemokimab	152 000	67 000	0.44	138	164	1.18

The modelled fetal exposure for depemokimab is slightly higher than estimated for mepolizumab, but well below maternal exposures. Fetal concentrations do exceed maternal concentrations in the final two weeks of gestation, but fetal Cmax is approximately equal to the maternal Cmax. These observations are quantified in Table A3.1, which reports and compares maternal and fetal PK parameters for the 10 mg/kg dose. For the 100 mg/kg dose, toxicokinetic parameters increase 10-fold and the ratios are unchanged, because the PK model is linear. It is important to note that the proposed clinical dosing regimen for depemokimab is every six months versus monthly dosing for mepolizumab. The hypothesized cause for this similarity is due to the fact that FcRn-mediated transport across the syncytiotrophoblast is bidirectional, minimizing significant accumulation of fetal mAb levels versus maternal levels. The estimated slight increase in fetal exposures with depemokimab is not considered to impact the developmental risk assessment, as the ePPND study with mepolizumab achieved maternal systemic exposure multiples of up to 30-fold (based on AUC) of the maximum recommended human dose (MRHD), and a similar pharmacologic response is expected. Therefore, a separate ePPND study with depemokimab is unlikely to provide any more insight to the safety of inhibiting IL-5 pharmacology. Taken together, these results show that the YTE-mutation does increase the transport of mAb to the fetus, but fetal exposure remains well below maternal exposure during early gestation with fetal mAb levels only approach and potentially exceed maternal mAb levels in the few weeks just before birth.

Conclusion

An ePPND study with depemokimab would not alter the risk:benefit profile for use in patients for reproductive effects because of:

- The overall comparable nonclinical safety profiles of depemokimab and mepolizumab

- The limited clinical significance of unique findings observed in monkey toxicity studies with depemokimab
- The weight of evidence for the absence of class effects (including mepolizumab, other in-class therapies, and in genetic models of IL-5 pathway inactivation) on development at comparable predicted exposures that saturate the pharmacologic response
- The low likelihood of increased placental transfer and accumulation in the fetus due to YTE mutation

These principles are in agreement with ICH S6(R1) that notes ePPND studies are hazard identification studies and an adequate assessment of the hazard is made when the target is saturated, which was the case with the mepolizumab ePPND study.