TABLE OF CONTENTS

1. まとめ 4
1.1. 被験物質 5
2. 分析法 6
3. 吸収 7
3.1. サル 9
3.1.1. 静脈内及び皮下投与 9
3.1.1.1. 単回投与後の PK/TK 9
3.1.1.2. 反復投与後の PK/TK 11
4. 分布 13
4.1. In vivo サル 13
4.1.1. 胎盤移行性 13
4.2. In vitro 14
5. 代謝 16
6. 排泄 18
7. 薬物動態学的薬物相互作用 20
7.1. 被相互作用薬となる可能性 20
7.2. 相互作用薬となる可能性 20
8. その他の薬物動態試験 22
9. 考察及び結論 23
10. 参考文献 26

2.6.4 及び 2.6.5 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
CL	Clearance from the central compartment	セントラルコンパートメントからのクリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	Maximum observed concentration in plasma	最高血漿中濃度
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyp	鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
ECLIA	Electrochemiluminescent immunoassay	電気化学発光免疫測定法
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ePPND	Enhanced pre and postnatal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
Fc	Fragment crystallizable region of antibody which binds with its receptor	フラグメント結晶化可能領域
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
ICH	International council for harmonisation	医薬品規制調和国際会議
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
IV	Intravenous	静脈内
kDa	KiloDaltons	キロダルトン
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MSD	MesoScale Discovery	-
NOAEL	No observable adverse effect level	無毒性量
NP	Nasal polyps	鼻茸
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PBPK	Physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
popPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態解析
RECL	Relative electrochemiluminescent	相対電気化学発光
SB-240563	Mepolizumab	メポリズマブ
SC	Subcutaneous	皮下
TK	Toxicokinetic	トキシコキネティクス
Tmax	Time of maximum observed concentration in plasma	最高血漿中濃度到達時間
T1/2	Half-life	消失半減期

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

Vss	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
Vz/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
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. まとめ

デペモキマブ（GSK3511294）は、ヒトインターロイキン-5（IL-5）に特異的かつ高親和性に結合し、FcRn への結合を高めたヒト化モノクローナル抗体（mAb）である。デペモキマブは、作用持続時間を延長し 6 ヵ月に 1 回の投与を可能にするため、長い血清中半減期と高い効力を持つようにデザインされている。すなわち、重鎖[redacted]における 4 つのアミノ酸を改変することにより IL-5 への結合親和性を高め、その効力を増強させている。また、Fc 領域の標準的 YTE 変異（M252Y/S254T/T256E）を導入することにより FcRn への親和性を高め、mAb のクリアランスを低下させ、半減期を延長させている[Dall'Acqua, 2006; Robbie, 2013]（図 1.1）。

デペモキマブの非臨床薬物動態（PK）試験は、ICH S6（R1）[ICH, 2011]に従って計画して実施した。したがって、低分子に対して通常実施される試験の多くはデペモキマブの開発には適さないため、実施していない[Dall'Acqua, 2006; Ghetie, 2000]。

カニクイザルを用いたデペモキマブの PK/PD 試験（2.6.2.2.2）において採取した血清/血漿試料中のデペモキマブ濃度を測定することにより、単回静脈内（IV）及び皮下（SC）投与した時の薬物動態及び皮下投与時のバイオアベイラビリティを評価した。また、カニクイザルを用いた単回及び反復皮下投与毒性試験（2.6.6.2 及び 2.6.6.3）において、トキシコキネティクス（TK）を実施した。

PK/PD 試験は、一般的に認められている慣例に従い、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）におおむね準拠して実施した。薬物動態評価（TK）を含む毒性試験は特に規定のない限り、経済協力開発機構（OECD）の試験ガイドラインに従い、かつ GLP に完全に準拠して、OECD 加盟国で実施された。

PK 試験の結果を以下に要約する。3～8 項では、これらの試験のデザインを示し、結果について考察する。試験結果の包括的評価を 9 項 考察及び結論に示す。各試験の概要表は 2.6.5、報告書は 4.2.2 に示す。各試験の報告書の添付箇所（モジュール 4 番号）及び GLP 適用状況をまとめた一覧表を、表 3.1、表 4.1、表 5.1、表 6.1 及び表 7.1 に示す。デペモキマブを用いて実施されたが、本申請資料に含まれていない試験については、APPENDIX 2 に示す。

結果の要約

本項には、デペモキマブを用いて実施した PK 試験の要約及び試験結果の考察を記載する。

吸収

- カニクイザルを用いた 3 試験において、デペモキマブの PK/TK を検討した。
- 1 つ目の試験は、39 週間 PK/PD 試験の一環として、カニクイザルにデペモキマブを名目用量 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）で単回投与した時の投与後 168 日までの PK を検討した（n=2/性/群）。
- 4 週間反復投与毒性試験の一環としてカニクイザルにデペモキマブを 10 及び 100 mg/kg の用量で単回皮下投与した時の TK（n=3/性/群）、並びに 6 ヵ月間（26 週間）反復投与

毒性試験の一環としてカニクイザルにデペモキマブを 10 及び 100 mg/kg の用量で反復皮下投与（3 ヵ月に 1 回、Day 1 及び Week 14 の計 2 回）した時の TK を検討した（n=3/性/群）。

- デペモキマブを静脈内投与した時、血清中のデペモキマブ濃度は双指数関数的に緩徐に低下した。また終末相半減期は約 24 日と推定された。デペモキマブの曝露量（AUC0-t 及び Cmax）はほぼ用量に比例して増加し、用量が 20 倍増加すると曝露量は約 19 倍増加した。
- デペモキマブを皮下投与した時、そのバイオアベイラビリティは非常に高く（F=111%）、血清中濃度は投与後約 168 時間に最高値に達した後、一相性に低下し、見かけの終末相半減期は 22 日であった。Tmax は概して投与後 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時においても、雌雄間で全身曝露量（平均 Cmax 及び AUC0-t 値）に顕著な（2 倍を超える）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 まで用量に比例して増加した。

分布

- デペモキマブの in vivo 分布試験は実施していない。
- しかし、カニクイザルにおける PK 及び TK データを用いた in silico モデリングにより、デペモキマブの胎盤 - 胎児移行を検討したところ、デペモキマブではメポリズマブに比べて胎児の曝露量がやや（2 倍）増加することが予測された。デペモキマブとメポリズマブの成熟動物及びヒトにおける作用機序及び安全性プロファイルが同等であることを考慮すると、この予測から、デペモキマブの ePPND 試験を実施したとしてもその結果はメポリズマブと同様であることが示唆された。

代謝・排泄

- デペモキマブの代謝及び排泄試験は実施していない。

薬物相互作用

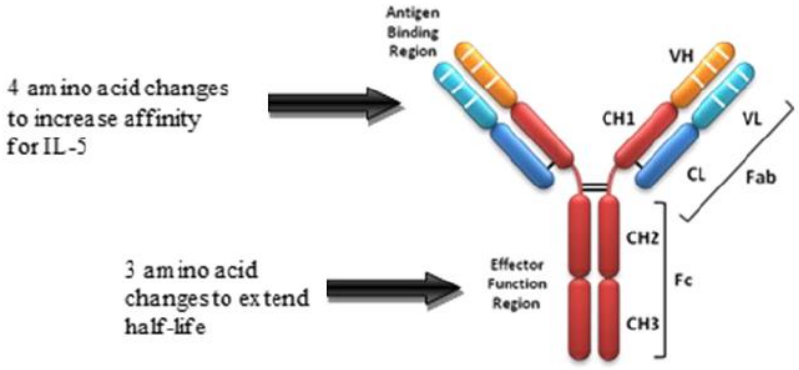
- 他の薬剤を併用した試験は実施していない。

1.1. 被験物質

カニクイザルを用いたデペモキマブの PK/PD 試験（2.6.2.2.2）において採取した血漿試料中の非標識デペモキマブ濃度を測定することにより、単回静脈内（IV）及び皮下（SC）投与した時の薬物動態及び皮下投与時のバイオアベイラビリティを評価した。また、カニクイザルを用いた単回及び反復皮下投与毒性試験（2.6.6.2 及び 2.6.6.3）において、トキシコキネティクス（TK）を実施した。

本項に記載したすべての試験は、デペモキマブ（GSK3511294）を用いて実施した。これは臨床試験で用いた製剤及び市販予定製剤と同等であることが確認されている。なお、本概要では、用量及び濃度はすべてデペモキマブとして表記した。

図 1.1　IgG1 抗体の概略構造
（デペモキマブの作製においてメポリズマブのアミノ酸配列に
変異を導入した部位）



Key
C = Constant. H = Heavy. L = Light. V = Variable

2.　分析法

分析法及びバリデーションの概要を APPENDIX 1 に示す。分析法及びバリデーション報告書の一覧を 2.6.5-Table 2.1 に示す。また、報告書は 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書に示す。

デペモキマブ

サル血清中又は血漿中のデペモキマブ濃度は、Gyrolab プラットフォームで蛍光を検出する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を用いて測定した。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 ng/mL 及び 300 ng/mL であった。同じ定量限界を有する同じ方法を用いて、ヒト血漿中のデペモキマブ濃度を測定した。サル及びヒト被験者のデペモキマブを含まない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検出法は、試験実施時点での最新技術であった。

PK 及び TK データの解析にはノンコンパートメント法を用いた。

抗薬物抗体（ADA）評価

サルにおける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ける抗薬物抗体（ADA）の検出及び特性を評価する分析法を開発した。当初は、健康被験者及び喘息患者を対象とした臨床試験で採取した検体にも同様のアッセイを適用した。最初の ADA 測定法では、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）を用いて抗デペモキマブ抗体を分析した。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 が低いことによる影響を受けた可能性があった。そこで、酸解離を利用した 2 つ目のブリッジング ECLIA を最適化し、感度 2.4 ng/mL、drug tolerance 25 µg/mL でバリデートした。酸解離を

用いた方法によりデペモキマブに対する drug tolerance 及び IL-5 に対する target tolerance の増強を確認したため、その後のすべての免疫原性評価用検体の ADA 分析には本方法を用いた。

また、ADA 反応の特性を更に明らかにし、遊離 ADA の有無を評価するため、循環免疫複合体（CIC）の測定法を検討した。最初に、[redacted]を用いた方法を開発した（検証範囲 2.5～50 µg Eq/mL）。更に、サル血清中において、[redacted]、薬物干渉が極めて少ない CIC 検出法を開発しバリデートした。また、本 CIC 検出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。

3. 吸収

カニクイザルを用いて単回及び反復投与後のデペモキマブの吸収及び PK を検討した（表 3.1）。主要な毒性試験において皮下投与した時の血漿中デペモキマブ濃度と、喘息患者又は CRSwNP 患者を対象とした第 III 相臨床試験で実施した母集団 PK モデル解析で得られた全身曝露量との動物種間比較を、それぞれ 9 項の表 9.1 及び表 9.2 に示す。単回及び反復投与毒性試験で得られた TK データの概要表を 2.6.7-Table 3 に示す。

表 3.1 デペモキマブ吸収試験一覧

Type of Study	Species (Strain)	No./ Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg/dose)	Duration of Dosing (Sampling Occasions)	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
PK/PD[a]	Monkey (cynomolgus)	2M/2F 2M/1F	IV SC	A	0.05/1 1	Single	No	[redacted]	2017N311897 (P31334N)	m4.2.2.2
Toxicokinetics	Monkey (cynomolgus)	3M/3F	SC	A	10, 100	Single	Yes	[redacted]	2016N294646 (P31490G)	m4.2.3.1
Toxicokinetics	Monkey (cynomolgus)	3M/3F[b]	SC	A	10, 100	26 weeks (Day 1 and Week 14)	Yes	[redacted]	2017N319933 (P31488G)	m4.2.3.2

Key:
a = Combined pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) study. Mepolizumab SB-240563 was also administered in this study. The PD data are reported in m2.6.2 [Section 2.2].
b = 2M/2F for recovery in the vehicle and 10 mg/kg dose groups.
A = Humanized monoclonal antibody (mAb) depemokimab (GSK3511294).
F = Female. M = Male.
IV = Intravenous. SC = Subcutaneous.

Testing Facility:
[redacted] = [redacted]
[redacted] = [redacted]
[redacted] = [redacted]

3.1. サル

3.1.1. 静脈内及び皮下投与

3.1.1.1. 単回投与後の PK/TK

PK

カニクイザルにおける PK/PD 評価試験において、デペモキマブを静脈内及び皮下投与した時の PK 並びに皮下投与した時のバイオアベイラビリティを検討した（2.6.2.2.2）（2017N311897）。

39 週間 PK/PD 試験の一環として、カニクイザルにデペモキマブを名目用量 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）を単回投与した時の投与後 168 日までの PK を検討した（n=2/性/群）。試験結果を表 3.2 に要約する。

デペモキマブ 0.05 mg/kg 又は 1 mg/kg を静脈内投与した時の全身曝露量（Cmax 及び AUC）は線形性を示した。デペモキマブの曝露量は用量に比例して増加し、用量が 20 倍増加すると約 19 倍増加した。静脈内投与した時の血清中デペモキマブ濃度は、双指数関数的に緩徐に低下した。また終末相半減期は約 24 日と推定された（2.6.2-図 2.5）。用量 0.05 mg/kg 及び 1 mg/kg で終末相消失半減期及びクリアランス速度は同程度であり、それぞれ 24.6 及び 24.2 日並びに 0.0942 及び 0.105 mL/hr/kg であった。

デペモキマブ 1 mg/kg を皮下投与した時の AUC は 10600 h.µg/mL であり、静脈内投与した時の AUC 9580 h.µg/mL と同程度であった。また、Cmax は 12.5 µg/mL と低く、Tmax は投与後約 1 週間であった。終末相消失半減期及びクリアランス速度については、デペモキマブ 1 mg/kg を皮下投与及び静脈内投与した時の値は同程度であり、それぞれ 22.3 日及び 24.2 日並びに 0.0974 mL/h/kg 及び 0.105 mL/h/kg であった。

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%で、血清中濃度は投与約 168 時間後に最高値に達した後、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。

表 3.2 カニクイザルにデペモキマブを単回静脈内又は皮下投与した時の平均 PK パラメータ

Parameter	Intravenous (IV)		Subcutaneous (SC)
Dose (mg/kg)	**0.05**	**1**	**1**
C_{max} (μg/mL)	1.29	23.4	12.5
AUC_{0-t} (hr*μg/mL)	457	9550	9270
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	534	9580	10600
CL (mL/hr/kg)	0.0942	0.105	0.0974[a]
Vss (mL/kg)	77.8	79.7	74.0[b]
T½ (days)	25	24	22
MRT (days)	23	31	NA
Bioavailability (F) (%)	NA	NA	111[c]

Key:

a = CL/F
b = Vz/F
c = Calculated from AUC_{inf} (hr*μg/mL) data

NA = not applicable

TK

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験（2.6.6.2.1）において、デペモキマブを皮下投与した時の TK を検討した。

4 週間単回投与毒性試験では、雌雄カニクイザルにデペモキマブを 0、10 及び 100 mg/kg（n=3/性/群）の用量で単回皮下（ボーラス）投与した後、4 週間の観察期間を設けた。デペモキマブは、媒体［180 mM トレハロース、100 mM アルギニン、40 mM ヒスチジン、8 mM メチオニン、0.05 mM EDTA（エチレンジアミン四酢酸）及び 0.02%（w/v）ポリソルベート 80 含有注射用水（pH 6.0±0.1）］に溶解し、2 mL/kg の容量で投与した（2.6.6.2.1）。

バリデートされた分析法を用いて血漿検体を分析した。10 mg/kg 及び 100 mg/kg のいずれの用量でも、血漿中のデペモキマブは最終採血時（投与後 672 時間）まで定量可能であった。投与後 24 時間から 360 時間までの各個体の血漿中濃度は、概して個々の Cmax の 2 分の 1 倍以上の範囲内で推移した。Tmax は投与後 48 から 120 時間であった。

いずれの用量でも雌雄間で全身曝露量（平均 Cmax 及び AUC0-t）に顕著な（2 倍を超える）差は認められなかったため、雌雄合算平均値として算出した Cmax 及び AUC0-t を解釈に用いた。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 まで用量に比例して増加した。

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

本試験で得られたデペモキマブの TK パラメータを 2.6.7-Table 3 及び 2.6.7-Table5.1 に示す。

免疫原性試験では、すべてのサル血清検体について、バリデートされた分析法を用いて抗デペモキマブ抗体（ADA）及び循環免疫複合体（CIC）を分析した（APPENDIX 1）。

最初の方法を用いた ADA 解析において、対照動物 1992 では Week −2 に抗体価 40 で陽性が確認されたことから、既存抗体との反応が示唆された。100 mg/kg 投与群の動物 3492 では Day 29 に抗体価 80 で陽性が確認された。酸解離 ADA 法を用いた測定試料の再分析の結果、対照動物 1992 においてのみ Week −2 に抗体価 40 の陽性が確認され、デペモキマブを投与したサルでは抗デペモキマブ抗体は検出されなかった。循環免疫複合体（CIC）の評価では、100 mg/kg 群の雌 1 例（動物 3991）で Day 15 に遊離型 ADA が陽性であった。また、100 mg/kg 群の雌雄各 1 例（動物 3991 及び 3492）で Day 15 及び 29 に、10 mg/kg 群の雌 1 例（動物 2991）で Day 29 に CIC が検出された。対照群の雌 1 例（動物 1990）も Day 15 に CIC 陽性を示したが、非特異的な結合である可能性が高く、遊離 ADA についてはその測定値は定量下限未満であり、陰性であった。

3.1.1.2. 反復投与後の PK/TK

6 ヵ月 TK

カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験（2.6.6.3.1）において、デペモキマブの TK を検討した。全身曝露データの比較を表 9.1（喘息）及び表 9.2（CRSwNP）に示す。

6 ヵ月間（26 週間）試験では、雌雄カニクイザルに 0 及び 10 mg/kg（n=5/性/群）並びに 100 mg/kg（n=3/性/群）の用量で、Day 1 及び Week 14 に合計 2 回 SC 投与（ボーラス）した。Day 1 の投与後 26 週までを投与期間とし、その後 30 週間の休薬期間を設けた。

バリデートされた分析法（2 項及び APPENDIX 1）を用いて血漿検体を分析した。

いずれの投与群の雌雄においても、Day 1 の投与後少なくとも 92 日間（Week 14 の投与前まで）、血漿中デペモキマブは定量可能であった。1 例（動物 2343）を除き、いずれの投与群の雌雄においても、Week 14 の投与後 2016 時間まで血漿中デペモキマブは定量可能であった。動物 2343（10 mg/kg 群の雄）では Week 14 の投与後 1008 時間まで定量可能であった。休薬期間の 10 mg/kg 群の雄では、動物 2344 では休薬 7 ヵ月まで血漿中デペモキマブが定量可能であったが、動物 2343 では全休薬期間にわたり定量下限未満であった。休薬期間の 10 mg/kg 群の雌では、動物 2841 では休薬 4 ヵ月まで血漿中デペモキマブが定量可能であったが、動物 2842 は休薬 25 日に安楽死させた。Tmax の中央値は投与後 48~192 時間であった。

いずれの用量でも、Day 1 及び Week 14 の全身曝露量（平均 Cmax 及び AUC0-2016）に顕著な（2 倍を超える）雌雄差は認められなかったため、Cmax 及び AUC0-2016 の雌雄合算平均値として算出した。

全身曝露量（Cmax 及び AUC0-2016 の雌雄合算平均値）は、Day 1 及び Week 14 において、10 mg/kg から 100 mg/kg への用量増加にほぼ比例して増加した。全身曝露量（Cmax 及び AUC0-2016 の雌雄合算平均値）は Day 1 と Week 14 で同程度であった。

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

免疫原性評価用のカニクイザル血清検体は、投与前 Week −2 に 1 回並びに投与期間の Week 4、Week 13 及び Week 26 に採取した。休薬期間中にも血清検体を月 1 回採取した。すべての免疫原性評価用試料中の抗デペモキマブ抗体は、酸解離を利用したバリデートされた分析法を用いて分析した。

ADA 免疫原性解析の結果、10 mg/kg 群の動物 2841 及び 2844 では Week −2 の抗体価がそれぞれ 40 及び 80 で陽性が確認されたことから、既存抗体との反応が示唆された。10 mg/kg 群では、動物 2340 の抗体価が Week 13 に 160 超、Week 26 に 500 であり、陽性が確認された。動物 2342 は、Week 13 及び Week 26 に抗体価 500 で陽性を確認した。動物 2343 は、Week 13 に抗体価 2500 超、Week 26 に抗体価 20000 超で陽性が確認された。100 mg/kg 群では、動物 3340 で Week 13 及び Week 26 に抗体価 2500 超で陽性が確認された。動物 3841 は Week 26 に抗体価 160 超で陽性を確認した。動物 3842 は、Week 26 に抗体価 20 で陽性を確認した。休薬期間中、動物 2343（10 mg/kg 群）は、休薬 1 ヵ月から 7 ヵ月まで抗体価 2500 超の陽性が確認された。動物 2344（10 mg/kg 群）では、休薬 5 ヵ月に抗体価 80、6 及び 7 ヵ月に抗体価 160 超の陽性を確認した。動物 2841（10 mg/kg 群）では、休薬 3 から 6 ヵ月まで陽性が確認され、3、5 及び 6 ヵ月の抗体価は 80、4 ヵ月の抗体価は 160 超であった。

4. 分布

デペモキマブは分子量が大きく（約 149 kDa）、天然に存在するアミノ酸からなるため、非臨床動物種を用いた標準的な分布試験の実施は不要と判断した[ICH S6(R1), 2011]。しかし、デペモキマブは FcRn に対する親和性が向上するため、これに伴う胎児曝露量及び発生への影響を、in silico モデリング試験で評価した。

4.1. In vivo サル

4.1.1. 胎盤移行性

デペモキマブの ePPND 試験は実施していないが、カニクイザルを用いたメポリズマブ（SB240563）の ePPND 試験では母体毒性は認められず、胎児及び出生児の発生への影響は認められなかった（CD2003/01020、m4.3）。カニクイザルにおけるメポリズマブの ePPND 試験で得られた PK 及び TK データを用いた in silico モデリングにより、デペモキマブの胎盤 - 胎児移行性を検討した（2.6.5.7、2021N477092）。

最初に、生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いて、メポリズマブ（1 mg/kg）及びデペモキマブ（0.05 及び 1 mg/kg）を単回静脈内投与した時の PK プロファイルを再現した。サル FcRn に対するメポリズマブの KD を 372 nM、デペモキマブの KD を 85 nM とするベースラインの PBPK モデルによる解析結果は実測 PK データによく適合したことから、YTE 変異によりデペモキマブのサル FcRn への結合親和性がメポリズマブに比べて 4.4 倍増加することが示唆された。デペモキマブとサル FcRn との結合親和性については実験的に測定していないが、本モデリングにより結合親和性が 4.4 倍増加することが示唆されたことは、他の YTE 変異抗体の親和性が 4〜10 倍増加したという文献報告と一致している。また、本 PBPK モデルによる解析結果が、メポリズマブの ePPND 試験で得られた母動物の PK データと 2〜3 倍以内で一致することを確認した。母体 - 胎児間抗体移行シミュレーションについては、3 コンパートメントを母体、胎児及び胎盤エンドソームとする、3 コンパートメントモデルに単純化して解析した。単一母体コンパートメントの容積及びクリアランスは抗体 - FcRn 解離定数の関数であり、これらのパラメータと解離定数との関係を、PBPK モデルを用いてキャリブレートした。キャリブレートされたコンパートメントモデルを用いた解析結果は、メポリズマブの ePPND 試験での母体データと 2〜3 倍以内で一致し、PBPK モデルと同様に正確であることを確認した。さらに、最適化された本コンパートメントモデルは、メポリズマブの ePPND 試験で観察された出生児の PK を再現できることが示され（胎児の PK データはない）、デペモキマブへの適用に適していると考えられた。

デペモキマブの ePPND 試験シミュレーションでは、メポリズマブの ePPND 試験シミュレーションに次の 2 点の変更を加えてシミュレーションを行った。すなわち、抗体 - FcRn 解離定数を 372 nM から 85 nM（先に決めたとおり）に減少させ、デペモキマブの半減期が長いことを考慮して投与回数を 5 回から 3 回に減らした。模擬投与は妊娠後 20、85 及び 150 日に行った。メポリズマブの ePPND 試験の用量と一致するように、10 及び 100 mg/kg の用量についてシミュレーションを実施した。

その結果、母体曝露量に対する胎児曝露量の比は、メポリズマブと比較してデペモキマブで約 2 倍増加すると予測された。しかし、デペモキマブの AUC を指標とする胎児曝露量は母体の曝露量の半分未満（0.44 倍）であり、胎児の Cmax は母体の Cmax とほぼ等しかった（1.18 倍）。デペモキマブの反復投与毒性試験における無毒性量投与時の曝露量（AUC）は臨床曝露量の約 75 又は 85 倍であり、メポリズマブの ePPND 試験における母体曝露量は臨床曝露量の 30 倍であったことから、デペモキマブの曝露量の増加により発生への影響が発現することはないと考えられた。以上の予測結果並びにデペモキマブとメポリズマブの薬理学的及び非臨床毒性プロファイルが類似していることから、デペモキマブの ePPND 試験を実施したとしても、メポリズマブの ePPND 試験と同様、出生前及び出生後の影響は認められないと考えられる。

4.2. In vitro

デペモキマブの in vitro 分布試験は実施していない。

表 4.1 デペモキマブ分布試験一覧

Type of Study	Species (Strain)/ Test System	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg)	Duration of Dosing (Sampling Occasions)	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Placental-fetal transfer (model)	Monkey	NA	In silico	A	10, 100	Day 20, 85 & 150 after gestation	No	GSK	2021N477092	m4.2.2.3

Key:

A = Humanized monoclonal antibody (mAb) depemokimab (GSK3511294).

NA = not applicable

Testing Facility
GSK = GSK

5. 代謝

一般的に、デペモキマブの代謝は他の抗体分子と同様であり、低分子ペプチド及びアミノ酸へタンパク質分解されると予想されることから、デペモキマブの代謝に関する試験は不要と判断した。

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

表 5.1 代謝試験一覧

デペモキマブの代謝試験は実施していない。

6. 排泄

本申請資料では、デペモキマブの排泄に関する試験は示していない。デペモキマブの分子量（約 149 kDa）を考慮すると、腎排泄が重要である可能性は低く、抗体のクリアランスは主にタンパク質分解を介するものと予測される。デペモキマブはカニクイザル及びヒトのいずれにおいても線形の薬物動態を示し、消失半減期が比較的長いことから（3 項及び 2.7.2-Table 6）、デペモキマブの体内からの消失は、受容体を介したエンドサイトーシスよりも飲/食作用を介している可能性が高い[Mahmood, 2007]。

表 6.1　排泄試験一覧

デペモキマブの排泄試験は実施していない。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

デペモキマブと併用投与されうる薬剤との薬物動態学的相互作用の可能性を検討する in vivo 非臨床試験は実施していない。公表文献によると、サイトカインは CYP 酵素の発現を上昇又は低下させることがある[Mahmood, 2007; Abdel-Razzak, 1993]。しかし、デペモキマブは好酸球の増殖、分化及び生存を促進するサイトカイン IL-5 に選択的に結合して中和することから、薬物相互作用に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、IL-5 受容体が肝細胞に発現しているという報告もない。したがって、IL-5 の中和作用により、薬物代謝に影響するような CYP 及びトランスポーター遺伝子の肝臓での発現が変化することはないと予想される。

7.1. 被相互作用薬となる可能性

デペモキマブは、腎排泄されない高分子量（約 149 kDa）のモノクローナル抗体であり、肝組織に限定されないユビキタスタンパク分解酵素によって異化される。IL-5 は可溶性標的であることから、IL-5 の循環血中の生理学的濃度は極めて低い（pg/mL オーダー）ことを考慮すると、標的濃度の変化は曝露量に影響を及ぼさないため、デペモキマブは標的介在性のクリアランスを受けないと考えられる。そのクリアランス機構は非特異的であり、かつ低分子薬物のクリアランス機構とは重複しないため、デペモキマブが被相互作用薬となる可能性は低い。

7.2. 相互作用薬となる可能性

デペモキマブは可溶性の IL-5 を標的とするため、薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。肝細胞上に IL-5 受容体が発現しているという報告はなく、IL-5 の中和が CYP 又はトランスポーターの遺伝子発現を変化させるというエビデンスもない。文献検索では、IL-5 又は好酸球と CYP3A4 又は薬物相互作用との関連は示されなかった。

表 7.1　デペモキマブの薬物動態学的薬物相互作用試験一覧

デペモキマブと併用投与しうる薬剤との相互作用の可能性を評価する試験は実施していない。

8. その他の薬物動態試験

本項に該当するデペモキマブの試験は実施していない。

9. 考察及び結論

デペモキマブが薬理活性を示す唯一の非臨床動物種はサルであり、デペモキマブの毒性評価にもサルを用いていることから、サルを用いてデペモキマブの薬物動態試験を実施した。

サルにデペモキマブ（0.05 及び 1 mg/kg）を単回静脈内投与した結果、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 週間と長く、全身曝露量は用量に比例して増加した。血清クリアランス及び分布容積は低かった。デペモキマブ（1 mg/kg）を皮下投与した時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後の半減期と同様であった。カニクイザルにおいてデペモキマブ（10 及び 100 mg/kg）を単回及び反復皮下投与した時のトキシコキネティクス（TK）を検討した結果、全身曝露量は用量に比例して増加し、反復投与時には性差は認められず、Tmax は投与後 48～192 時間であった。デペモキマブを投与したサルでは、抗デペモキマブ抗体（ADA）の産生がみられ、また、デペモキマブと反応する既存抗体を有する動物も認められた。

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、IL-5 受容体 α（IL-5Rα）が肝細胞に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の炎症性マーカーの上昇はごくわずかであるため、IL-5 を中和しても CYP 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、代謝及び排泄試験は実施していない。しかし、デペモキマブは FcRn に対する親和性が向上するため、これに伴う胎児曝露量への影響を in silico モデリング試験で評価した。サル及びヒト胎児における曝露モデルによる検討結果から、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唆された。

デペモキマブの薬物動態は十分に明らかにされており、ヒトにおける薬物動態プロファイル（2.5.3）はカニクイザルのプロファイルと類似していることから、デペモキマブの毒性評価にこの非臨床動物種を使用することは妥当であった。これらのデータから、デペモキマブを予定の用法用量でヒトにおいて安全に使用することができると考えられた。

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

表 9.1 サル及び喘息患者にデペモキマブを皮下投与した時の平均全身曝露量比較

Duration	Dose (mg/kg)	Sex	AUC (µg.h/mL)[a]		Cmax (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 $Cmax_{,26\text{-}52wk}$ (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 $Cmax_{,26\text{-}52wk}$ values are compared directly to last dose with monkey where appropriate.

NA = Not Applicable

ND = Not Determined

2.6.4. 薬物動態試験の概要文

表 9.2 サル及び CRSwNP 患者にデペモキマブを皮下投与した時の平均全身曝露量比較

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	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	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 $C_{max,26\text{-}52wk}$ (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 $Cmax_{,26\text{-}52wk}$ values are compared directly to last dose with monkey, where appropriate.

NA = Not Applicable.

ND = Not Determined.

10. 参考文献

Reference Reports

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

Key Literature References

Abdel-Razzak Z, Loyer P, Fautrel A, Gautier J-C, et al. Cytokines down-regulate expression of major cytochrome P-450 enyzmes in adult human hepatocytes in primary culture. Molec Pharmacol, 1993;44:707-15.

Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. Properties of Human IgG1's engineered for enhanced binding to the neonatal Fc Receptor (FcRn). J Biol Chem, 2006;281:23514-24.

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

Mahmood I, Green MD. Drug interaction studies of therapeutic proteins or monoclonal antibodies. J Clin Pharmacol., 2007;47:1540-54

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.

Regulatory Guidelines (Not provided)

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

APPENDIX 1 ANALYTICAL METHODS USED FOR THE DETERMINATION OF DEPEMOKIMAB AND ANTI-DEPEMOKIMAB ANTIBODIES IN BIOLOGICAL FLUIDS

Overview

This summary provides information regarding the assay procedures for analysis of depemokimab in plasma, and anti-depemokimab antibodies and circulating immune complexes in serum, from the cynomolgus monkey.

During the development, three primary electrochemiluminescent immunoassays (ECLIA) were developed and validated for the quantitative determination of depemokimab for pharmacokinetics/toxicokinetics (PK/TK), or anti-depemokimab antibodies (ADA) and depemokimab circulating immune complexes (CIC) for immunogenicity, in monkey plasma or serum. Minor modifications occurred during development to improve the assays for sensitivity, specificity, or sample throughput, and ensure that they continued to be state of the art. The toxicokinetic and immunogenicity data from the pivotal single and repeat dose toxicology studies in the monkey were supported using ECL methodology for TK and ADA analysis. ECL methodology was also used to determine the levels of depemokimab in human plasma [details of the clinical methods of analysis are provided in m2.7.1 Summary of Biopharmaceutical Studies and Associated Analytical Methods, Section 1.3].

Details of the nonclinical analytical methods and their validation are summarized below and in Table A1 1 and Table A1 2, while a list of the study reports and their location within this submission is provided in m2.6.5 Table 2.1.

Summary of Methods in Monkey

Assays for Depemokimab in Plasma

An ECLIA method was developed and validated for the determination of depemokimab (GSK3511294) concentrations in the monkey. Concentrations of depmokimab in monkey plasma were based on a sequential flow-through sandwich antigen capture immunoassay with fluorescence detected on the Gyrolab platform [GSK document numbers 2016N286983 and 2017N325166, m4.2.2.1]. The assays were sufficiently sensitive and accurate to support pharmacokinetic/toxicokinetic studies, with lower limit of detection of 300 ng/mL, respectively. No assay response was observed in drug-free plasma from both monkeys, demonstrating the high selectivity of the methods. The methods used for detection of depemokimab in nonclinical development were state of the art at the time of the studies.

Table A1 1 Analytical Validation Data for Depemokimab Assays

Species (matrix)	Monkey (plasma)
Report	2016N286983 / 2017N325166
Type of Assay	ECLIA (Gyrolab)
Calibration Model	5 Parametric Marquardt
Validated Range	300 to 200,000 ng/mL
Precision (%CV) within-assay	£9.0%
Precision (%CV) between-assay	£8.4%
Accuracy (% bias)	-3.2%£%Bias£4.0%
Stability	Assessed
Freeze-thaw Stability	Six cycles at -70 to -90°C

Key:
ECLIA = Electrochemiluminescence immunoassay.

Assays for Anti-Depemokimab Antibodies

An ECLIA method was developed and validated for the determination of anti-drug antibodies (ADA) towards depemokimab in the monkey. Anti-depemokimab antibodies were generated for use as standards in the ECL immunoassays used in antigenicity assessments from the pharmacokinetic and toxicology studies. Concentrations of antidepmokimab antibodies in monkey serum were based on a step-wise antigen capture immunoassay with fluorescence detected on the Gyrolab platform using [redacted]. The results of the initial ADA analysis were potentially impacted by high levels of depemokimab and low levels of drug tolerance in the validated method where the assay sensitivity was 5 ng/mL to 10,000 ng/mL, drug tolerance was 0.39 µg/mL, and assay cut-point was 98 ECL using 20 µL of monkey serum with a minimum required dilution (MRD) of 40-fold [GSK document number 2016N295465, m4.2.2.1]. Therefore, a second bridging ECLIA, utilizing acid dissociation, was optimized, and validated with 2.4 ng/mL to 5,000 ng/mL sensitivity, 25 µg/mL drug tolerance, and assay cut-point of 74 ECL using 10 µL of serum with a MRD of 20-fold [GSK document number 2017N313876, m4.2.2.1]. The acid dissociation ADA method demonstrated increased depemokimab drug and IL-5 tolerance and was subsequently used to analyze all immunogenicity study samples for anti-depemokimab antibodies.

Additionally, methods for the determination of circulating immune complex (CIC) were performed to further characterize the ADA response, providing an assessment on the presence or absence of free ADA. A validated CIC detection method was developed in monkey serum with minimal drug interference using a stepwise complex assay on theMeso Scale Discovery (MSD) Gyrolab platform. The immunoassay involves capturing depemokimab specific immune complexes using a [redacted]. The depemokimab CIC was then be detected with

[redacted]. The assay sensitivity was 0.1 µg/mL to 10000 µg/mL, and assay cut point was 1.59 rECL at 1.7 mg/mL depemokimab drug tolerance and 100 ng/mL IL-5 target tolerance using a 5 µL sample with MRD of 100-fold [GSK document number 2018N384052, m4.2.2.1]. The statistical analysis of cynomolgus monkey serum and control samples used to determine the assay limit of detection and acceptance ranges for the depemokimab CIC assay was assessed [GSK document number 2018N376178, m4.2.2.1].

Table A1 2 Analytical Validation Data for Anti-Depemokimab Antibody Assays and Circulating Immune Complexes

Species (matrix)	Monkey (serum)	Monkey (serum)	Monkey (serum)
Report number	2016N295465 (GSK3511294 CYSEADAVALA)	2017N313876 (GSK3511294 CYSEADAVALB)	2018N384052 (GSK3511294 CYSE_CIC_A)
Type of assay	ECLIA (MSD Gyrolab)	ECLIA (MSD Gyrolab)	ECLIA (MSD Gyrolab)
Calibration model	Four parameter fit	Four parameter fit	Four parameter fit
Screening Cut-point	98 ECL (47.3%)	74 ECL (51.8%)	1.59 RECL
Validation range (drug tolerance) [target interference]	5.0 – 10,000 ng/mL (0.39 - 25 µg/mL)	2.4 – 5,000 ng/mL (25 – 200 µg/mL)	0.1 – 10,000 µg/mL (≤1.7mg/mL) [≤100 ng/mL]
Precision (%CV) intra- assay	≤10.1%	≤8.4%	≤18.6%
Precision (%CV) inter- assay	≤11.3%	≤12.5%	≤41.7%
Accuracy (% bias)	0.41%≤%Bias≤6.27%	3.5%≤%Bias≤17.4%	ND
Freeze-thaw stability	One cycle at -70 to -90°C	One cycle at -70 to -90°C	Five cycles at -70 to -90°C
Stability in serum	ND	ND	Up to 24hr ambient

Key:
ECLIA = Electrochemiluminescence immunoassay.
MSD = Meso Scale Discovery
ND = Not determined.

Method validation studies for human samples can be found in m2.7.1, Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods for depemokimab.

APPENDIX 2 ADDITIONAL INFORMATION

The following reports have been reviewed within GlaxoSmithKline (GSK) and the information is considered to have no bearing on safety. These reports are not included in the study listing tables for the following reasons:

Table A2 1 List of Studies Conducted with Depemokimab that are not Included this Submission

Report No. (Study No.)	Title	Reason for Exclusion from Study Listing Tables
2016N283543	GSK3511294A [Spray Dried Drug Substance]: Formulation Stability Assessment in 292mM Trehalose, 100mM Arginine, 40mM Histidine, 8mM Methionine, 0.05mM EDTA, 0.02% (w/v) Polysorbate 80, pH 6.0 ± 0.1	Stability reports for formulations used in nonclinical studies.
2016N283598	GSK3511294A: Formulation Stability Assessment in 180mM Trehalose, 100mM Arginine, 40mM Histidine, 8mM Methionine, 0.05mM EDTA, 0.02% (w/v) Polysorbate 80, pH 6.0 ±0.2	

GSK3511294A = Depemokimab

Studies listed in Appendix 2 comprise those conducted during the formal research and development of the compound. Early screening studies completed on multiple compounds during the candidate selection phase have not been included.

2.6.5. 薬物動態試験概要表

1. PHARMACOKINETICS: OVERVIEW FOR DEPEMOKIMAB

Table 1.1 Listing of Absorption Studies with Depemokimab

Type of Study	Species (Strain)	No./ Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg/dose)	Duration of Dosing (Sampling Occasions)	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
PK/PD[a]	Monkey (cynomolgus)	2M/2F 2M/1F	IV SC	A	0.05/1 1	Single	No	[redacted]	2017N311897 (P31334N)	m4.2.2.2
Toxicokinetics	Monkey (cynomolgus)	3M/3F	SC	A	10, 100	Single	Yes	[redacted]	2016N294646 (P31490G)	m4.2.3.1
Toxicokinetics	Monkey (cynomolgus)	3M/3F[b]	SC	A	10, 100	26 weeks (Day 1 and Week 14)	Yes	[redacted]	2017N319933 (P31488G)	m4.2.3.2

Key:
a = This was a combined pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) study in which mepolizumab (SB-240563) was also administered. The PD data are reported in m2.6.2 (Section 2.2).
b = 2M/2F for recovery in the vehicle and 10 mg/kg dose groups.

A = Humanized monoclonal antibody (mAb) depemokimab (GSK3511294).
F = Female. M = Male.
IV = Intravenous. SC = Subcutaneous.

Testing Facility:
[redacted]= [redacted]
[redacted]= [redacted]
[redacted]= [redacted]

2.6.5. 薬物動態試験概要表

Table 1.2 Listing of Distribution Studies with Depemokimab

Type of Study	Species	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg/dose)	Sampling Occasions	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Placental-fetal transfer modelling study[a]	Monkey	NA	In silico	A	10 & 100	Day 20, 85 & 150 after gestation	No	GSK	2021N477092	m4.2.2.3

Key:

a = The study included mepolizumab (SB-240563).

A = Humanized monoclonal antibody (mAb) depemokimab (GSK3511294)
NA = not applicable.

Testing Facility:
GSK =GlaxoSmithKline

Table 1.3 Listing of Metabolism Studies with Depemokimab

No metabolism studies have been performed with depemokimab.

Table 1.4 Listing of Excretion Studies with Depemokimab

No excretion studies were performed with depemokimab.

2.6.5. 薬物動態試験概要表

Table 1.5 Listing of Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Studies Performed with Depemokimab

No pharmacokinetic drug-drug interactions studies have been performed with depemokimab.

Table 1.6 Listing of Other Pharmacokinetic Studies Performed with Depemokimab

No other pharmacokinetic studies have been performed with depemokimab.

2. ANALYTICAL METHODS AND VALIDATION REPORTS

Table 2.1 Pharmacokinetics: Analytical Methods and Validation Reports

Type of Study	Species	Quantification Limits	Report No. (Method Reference)
Validation of a Gyros Method for the Determination of GSK3511294 in Cynomolgus Monkey K2 EDTA Plasma	Monkey	300 to 200,000 ng/mL	2016N286983
Validation of a Gyros Method for the Determination of GSK3511294 in Cynomolgus Monkey K2 EDTA Plasma (Addendum No.1)	Monkey	300 to 200,000 ng/mL	2017N325166 (8341-867)
Validation Report for an Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Detection of Antibodies Against GSK3511294 in Cynomolgus Monkey Serum	Monkey	Sensitivity: 5 ng/mL Drug tolerance: 0.39 µg/mL	2016N295465
Validation Report for an Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Detection of Antibodies Against GSK3511294 in Cynomolgus Monkey Serum Using Acid Dissociation	Monkey	Sensitivity: 2.4 ng/mL Drug tolerance: 25 µg/mL	2017N313876
A Validation Report for the Determination of Free and Complexed GSK3511294 Specific Anti-Drug Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum using an Electrochemiluminescent Immunoassay	Monkey	Cut point: 1.59 rECL Drug tolerance: 1.7 mg/mL	2018N384052
Statistical Report for the Determination of Limit of Detection and Assay Acceptance Ranges for GSK3511294 Circulating Immune Complex (CIC) Assay in Cynomolgus Monkey Serum	Monkey	Cut point: 1.59 rECL Drug tolerance: 1.7 mg/mL	2018N376178

Key:
CIC = Circulating Immune Complex.
ECLIA = Electrochemiluminescent immunoassay.
rECL = Relative electrochemiluminescent.

3. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER A SINGLE DOSE

The toxicokinetic parameters determined following single administration during the toxicology studies are summarized in m2.6.7, Table 3, Overview of Toxicokinetic Data and in the individual report tables in m2.6.7, Table 5.1 and Table 6.1.

Table 3.1 Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose Intravenous (IV) and Subcutaneous (SC)

Test Article: Depemokimab			
Location in CTD: m4.2.2.2			
Report No.: 2017N311897 [a]	**Study No.:** P31334N[a]		
Species (Strain): Monkey (cynomolgus)	**Phase 1**		**Phase 2**
	Group 3	**Group 4**	**Group 1**
Gender (M/F)/Number of Animals:	2M/2F	2M/2F	2M/1F[b]
Feeding Condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	50 mM Phosphate Buffer, pH 7.5 [a]		
Method of Administration:	IV	IV	SC
Dose (mg/kg):	0.05	1	1
Sample:	Serum: 0.25, 1, 3, 6, 24, 48, 96, 168, 336, 672, 1008, 1344, 2016, 2688, 3360, 4032, 4368, 4704, 5040 and 5376 hours		Serum: 1, 3, 6, 24, 48, 96, 168, 336, 672, 1008, 1334 and 1680 hours post dose
Analyte:	Depemokimab		
Assay:	Gyrolab Immunoassay		
PK Parameters:			
Tmax (hr) [c]	0.25	0.25	168
Cmax (µg/mL)	1.29	23.4	12.5
AUC0-t (hr*µg/mL)	457	9550	9270
AUCinf (hr*µg/mL)	534	9580	10600
Half-life (hr)	590	580	536
CL (mL/hr/kg)	0.0942	0.105	0.0974 [d]
Vss (mL/kg)	77.8	79.7	74.0 [d]
MRT (hr)	558	744	-

Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose Intravenous (IV) and Subcutaneous (SC) (Continued)

Key
a = Some information obtained from 4 week single dose toxicology study report 2017N311376 (P31334N).
b = Only one female in Phase 2, due to premature decendant (ADA) on day 190 of the study (Animal 151, Female Control Group 1, from Phase 1, 2017N311376)
c = Tmax reported as median, except group 4 where mean reported as all values the same.
d = Apparent parameters (Vz/F and CL/F) reported after SC dosing.

4. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION AFTER REPEATED DOSES

The toxicokinetic parameters determined following repeated administration during the toxicology studies are summarized in m2.6.7 Toxicology Tabulated Summary, Table 3, Overview of Toxicokinetic Data and in the individual report tables in m2.6.7, Table 5.1 and Table 6.1.

Table 4.1 Pharmacokinetics: Absorption after Repeated Doses

No studies appropriate to this category were conducted with depemokimab.

5. PHARMACOKINETICS: ORGAN DISTRIBUTION

No studies appropriate to this category were conducted with depemokimab.

6. PHARMACOKINETICS: PLASMA PROTEIN BINDING

No studies appropriate to this category were conducted with depemokimab.

7. PHARMACOKINETICS: STUDY IN PREGNANT OR NURSING ANIMALS

No in vivo studies appropriate to this category were conducted but an in silico assessment with depemokimab was conducted.

Test Article: Depemokimab			
Location in CTD: m4.2.2.3			
Report No.: 2021N477092 [a]	**Study No.:**		
Species (Strain): Monkey (cynomolgus)			
Gender (M/F)/Number of Animals:	**Maternal**	**Fetal**	
Feeding Condition:	NA		
Vehicle/Formulation:	NA		
Method of Administration:	IV	NA	
Dose (mg/kg):	10	NA	
Sample:	**Plasma**		
Analyte:	**Depemokimab**		
Assay:	**In silico modelling**		
PK Parameters [b]:			Ratio[c]
Tmax (hr)	NA	NR	
Cmax (µg/mL)	138	164	1.18
AUC(0-birth) (hr*µg/mL)	152 000	67 000	0.44

Key:
a = In silico assessment of maternal-fetal transfer of depemokimab following three IV doses on day 20, 85 and 150 days after gestation.
b = PK parameters are predicted.
c = Ratio of fetal-to-maternal.
NA = Not Applicable
NR = Not Reported

8. PHARMACOKINETICS: OTHER DISTRIBUTION STUDIES

No studies appropriate to this category were conducted with depemokimab.

9. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO

No studies appropriate to this category were conducted with depemokimab.

10. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VIVO

No studies appropriate to this category were conducted with depemokimab.

11. PHARMACOKINETICS: POSSIBLE METABOLIC PATHWAYS

No studies appropriate to this category were conducted with depemokimab.

12. PHARMACOKINETICS: INDUCTION/INHIBITION OF DRUG METABOLISING ENZYMES

No studies appropriate to this category were conducted with depemokimab.

13. PHARMACOKINETICS: EXCRETION

No studies appropriate to this category were conducted with depemokimab.

14. PHARMACOKINETICS: EXCRETION INTO BILE

No studies appropriate to this category have been performed with depemokimab.

15. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS

No studies appropriate to this category have been performed with depemokimab.

16. PHARMACOKINETICS: OTHER

No studies appropriate to this category have been performed with depemokimab.