TABLE OF CONTENTS

1. まとめ 3
2. 単回投与毒性試験 5
2.1. サル（皮下投与） 5
2.1.1. 単回投与毒性試験（観察期間：4 週間） 5
3. 反復投与毒性試験 6
3.1. サル（皮下投与） 7
3.1.1. 26 週間投与毒性試験（休薬期間：30 週間） 7
4. 遺伝毒性試験 8
5. がん原性試験 8
6. 生殖発生毒性試験 8
7. 局所刺激性試験 9
8. その他の毒性試験 9
8.1. 組織交差反応性 9
8.1.1. カニクイザル組織を用いた ex vivo 組織交差反応性評価 9
8.1.2. ヒト組織を用いた ex vivo 組織交差反応性評価 9
8.2. 免疫原性 10
8.3. 光毒性 10
8.4. 依存性 10
8.5. 同等性／同質性及び不純物 10
9. 考察及び結論 11
10. 図表 15
11. 参考文献 15

2.6.6 及び 2.6.7 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
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
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid	エチレンジアミン四酢酸
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
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FTiH	First time in human	ヒト初回投与
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
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IL-5	Interleukin-5	インターロイキン 5
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NOAEL	No observable adverse effect level	無毒性量
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
TK	Toxicokinetic	トキシコキネティクス

1. まとめ

デペモキマブ（GSK3511294）をヒトに皮下投与したときの影響について検討するため、ICH S6(R1)ガイドラインに従って一連の毒性試験を実施した[ICH, 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。デペモキマブの非臨床安全性データ、メポリズマブ又は同じ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モデル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、デペモキマブを用いたサルの拡張型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）を実施しても意義のある新たな安全性情報は得られないと考えられることから、デペモキマブを用いた生殖発生毒性試験は実施していない。また、デペモキマブが潜在的にがん原性を有する可能性や、著しい免疫抑制による腫瘍形成の増加が生じる可能性は低いと考えられることから、デペモキマブを用いたがん原性試験は実施していない。

カニクイザルを用いた皮下投与による 4 週間単回投与毒性試験及び 26 週間反復投与毒性試験（13 週間を空けて 2 回投与）を実施した。組織交差反応性について検討するため、in vitro 試験を実施した。心血管系への影響については、サルを用いた反復投与毒性試験（GLP）の一環として評価した（2.6.2.4）。

デペモキマブの毒性試験には、ヒトインターロイキン-5（IL-5）タンパク質との配列相同性及び結合親和性（2.6.2.2）、また、毒性所見及びヒトへの外挿性の評価に役立つ豊富な病理組織学的背景データ及び種々の医薬品に対する反応データに基づき、適切な動物種と考えられるカニクイザルを用いた。なお、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。

主要な試験はいずれも経済協力開発機構（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。

デペモキマブはヒト IL-5 に特異的に結合し、FcRn 受容体への結合親和性を向上させたヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体（mAb）である。デペモキマブは、作用時間を向上させて 6 ヵ月に 1 回の投与を可能にするため、H 鎖[redacted]に導入した 4 つのアミノ酸の変異により IL-5 への結合親和性を高め、また、Fc 領域に導入した 3 つのアミノ酸の変異（YTE）により半減期が延長するように設計された。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。以下の要約に記載した非臨床安全性試験に用いた被験物質の目的物質由来不純物プロファイル及び生物物理学的特性は、臨床試験及び市販用製剤に用いたものと同等であることが確認された。

皮下投与による主要毒性試験において、デペモキマブは 180 又は 292 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、0.02% (w/v)ポリソルベート 80 を含有する媒体を用いて調整した（pH 6.0±0.1）。

毒性試験に用いた被験物質のロットに関する情報を表 2.2、表 3.2 及び表 8.2 に示す。被験物質に含まれる不純物に関する情報を 2.6.7-表 4.1 に示す（より詳細な情報については 3.2.S.4.5 に示す）。市販用製剤及び非臨床試験に用いた被験物質との同等性／同質性については 8.5 に詳述する。

2.6.6. 毒性試験の概要文

デペモキマブを用いた毒性試験における主要所見を以下に示す。毒性試験の概要及び GLP の適用状況を表 2.1、表 3.1 及び表 8.1 に、各試験結果の包括的な評価結果を 9 項に示す。

主要毒性試験の要約を 2.6.7 毒性試験概要表に示す。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。

単回投与毒性

デペモキマブの 10 及び 100 mg/kg を単回皮下し、その後 4 週間観察したときの忍容性は良好であった。血中好酸球数の投与開始前のベースライン値に大きなばらつきがあったものの、デペモキマブの投与により好酸球数への影響がわずかに認められた。低用量及び高用量群の各 1 例において、いくつかの臓器で血管に限局性の免疫複合体沈着が認められた。免疫組織化学的検査の結果、免疫複合体中にデペモキマブは検出されず、サルにおける背景所見に関連するものと考えられた。この所見に基づき無毒性量（NOAEL）は推定できなかった。

反復投与毒性

デペモキマブの 10 及び 100 mg/kg/回を 3 ヵ月間隔で 2 回皮下投与し、その後 6 ヵ月間観察したときの忍容性は良好であった。血中好酸球数の減少が認められた。100 mg/kg/回群において 2 回目投与後に QTc のわずかな延長が認められた。デペモキマブの標的分子に対する高い特異性を考慮すると、本所見との関連性は不明であった。10 及び 100 mg/kg/回群の数例で抗薬物抗体（ADA）が検出され、そのうち 10 mg/kg/回群の 1 例においてデペモキマブの曝露量減少が認められた。本試験において悪影響と判断された所見はみられず、NOAEL は 100 mg/kg/回と推定された。

その他の毒性：組織交差反応性

デペモキマブの組織交差反応性について免疫組織化学的検査を実施した結果、サル及びヒト組織のいずれにおいてもデペモキマブによる特異的な染色は認められなかった。

2.　単回投与毒性試験

デペモキマブを単回投与したときの影響について検討するため、カニクイザルを用いて予定臨床投与経路である皮下投与による単回投与毒性試験を実施した。実施した試験の一覧及び GLP 適用状況を表 2.1 に示す。試験成績の概略を 2.6.7-表 5.1 に示す。試験に用いたデペモキマブのロット及び媒体に関する情報を表 2.2 に示す。

トキシコキネティクス（TK）の結果については 2.6.4.3.1.1.1 に示す。主要な毒性試験におけるデペモキマブ皮下投与後の動物における血漿中濃度、並びに喘息又は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）患者を対象とした第 3 相試験における曝露量（臨床曝露量）との比較結果を 9 項のそれぞれ表 9.2 及び表 9.3 に示す。

表 2.1　単回投与毒性試験一覧

Type of Study	Species (Strain)	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg/dose)	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
4-week single dose	Monkey (cynomolgus)	3M/3F	SC	A	10, 100	Single	Yes	[redacted]	2016N294646 (P31490G)	m4.2.3.1

Key:
A = Humanized monoclonal antibody (mAb) depemokimab (GSK3511294).
SC – Subcutaneous

Testing Facility:
[redacted] = [redacted]

2.1.　サル（皮下投与）

2.1.1.　　単回投与毒性試験（観察期間：4 週間）

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（報告書番号：2016N294646）。試験の概略を 2.6.7-表 5.1 に示す。

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範囲にわたり、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。本例において 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 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-t 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。

表 2.2 単回投与毒性試験に用いたロット番号

Batch or Lot Number(s)	Study Type	Species (Strain)	Form	Duration of Dosing	Report No. (Study No.)	Concentration (mg/mL)	Formulation
[redacted]	4-week single dose	Monkey (cynomolgus)	A	Single	2016N294646 (P31490G)	5, 50	1

Note: The manufacturing process used to prepare the nonclinical batch and the batches used in the clinical studies and proposed in the marketed product were comparable [see Module 3, m3.2.S.4.4].

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

Formulation Code:
1 = 180 mM trehalose, 100 mM arginine, 40 mM histidine, 8 mM methionine, 0.05 mM EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid), 0.02% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0 ± 0.1

3. 反復投与毒性試験

デペモキマブを長期間にわたり投与したときの影響について検討するため、カニクイザルを用いて予定臨床投与経路である皮下投与による反復投与毒性試験を実施した。実施した試験の一覧及び GLP 適用状況を表 3.1 に示す。試験に用いたデペモキマブのロット及び媒体に関する情報を表 3.2 に示す。

反復投与毒性試験における主要所見及びその影響量又は無影響量を 9 項の表 9.1 に示す。主要な毒性試験におけるデペモキマブ反復投与後の動物における血漿中濃度、並びに喘息又は CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験における曝露量（臨床曝露量）との比較結果をそれぞれ表 9.2 及び表 9.3 に示す。

反復投与試験における TK データを 2.6.7-表 3.1 に示し、TK 結果については 2.6.4 で考察する。試験に用いたデペモキマブのロット及び媒体に関する情報を表 3.2 に示す。

表 3.1 反復投与毒性試験一覧

Type of Study	Species (Strain)	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg/dose)	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
26-week repeat dose with 30-week off-dose	Monkey (cynomolgus)	3M/3F (2M/2F)[a]	SC	A	10, 100	26 weeks[b]	Yes	[redacted]	2017N319933 (P31488G)	m4.2.3.2

Key:
a = An additional 2M/2F were included as recovery animals to the control and 10 mg/kg dose group.
b = Two doses, administered on Day 1 and Week 14.

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

Testing Facility:
[redacted]= [redacted]

3.1. サル（皮下投与）

3.1.1. 26 週間投与毒性試験（休薬期間：30 週間）

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（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。試験の概略を 2.6.7-表 6.1 に示す。

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 IL-5 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。

投与部位に投薬に関連した変化はみられなかったことから、デペモキマブが局所刺激性を示す可能性は低いと考えられる。

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 AUC0-2016h 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）。

表 3.2 反復投与毒性試験に用いたロット番号

Batch or Lot Number(s)	Study Type	Species (Strain)	Form	Duration of Dosing	Report No. (Study No.)	Concentration (mg/mL)	Formulation
[redacted][a]	26-week repeat dose with 30-week off-dose	Monkey (cynomolgus)	A	26 weeks	2017N319933 (P31488G)	5, 50	1

Note: The manufacturing processes used to prepare the nonclinical (parent) batch and the batches used in the clinical studies and proposed in the marketed product were comparable [see Module 3, m3.2.S.4.4].

Key:
a = GSK3511294 batch [redacted] was sprayed dried from parent batch [redacted] prior to reformulation.

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

Formulation Code:
1 = Spray dried drug substance: containing: 45% active aIL5-EP, 45% trehalose, 5.6% arginine HCl, 0.9% histidine, 1.0% histidine HCl, 0.3% methionine, 0.004% EDTA, 0.05% polysorbate 80 and 2.5% water] was reconstituted to prepare a stock solution, nominal 60 mg/mL in 292mM trehalose, 100mM arginine, 40mM histidine, 8mM methionine, 0.04mM EDTA, 0.02% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0 ± 0.5, diluted with vehicle (292mM trehalose, 100mM arginine, 40mM histidine, 8mM methionine, 0.05mM EDTA, 0.02% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0 ± 0.1).

4. 遺伝毒性試験

モノクローナル抗体は DNA 又は他の染色体成分と直接相互作用しないことから、デペモキマブを用いた標準的な遺伝毒性試験は実施していない[ICH, 2011]。

5. がん原性試験

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（2.4.4.8.4）、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。

デペモキマブのがん原性に関する評価については、2.4 Appendix 2 に詳述する。

6. 生殖発生毒性試験

デペモキマブを用いた生殖発生毒性試験は実施していない。デペモキマブを用いた非臨床試験における安全性データ、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、デペモキマブのサルを用いた ePPND 試験を実施しても、意義のある新たな安全性情報が得られる可能性は低いと考えられる。試験を実施しない妥当性の詳細については、2.4 Appendix 3 に示す。

7.　局所刺激性試験

デペモキマブの局所刺激性を評価するための独立した試験は実施していない。しかしながら、単回及び反復投与毒性試験において投与部位における一般状態観察及び病理組織学的検査が組み込まれている（それぞれ 2.1 及び 3.1）。

いずれの試験においても投与部位に悪影響は認められなかった。

8.　その他の毒性試験

8.1.　組織交差反応性

デペモキマブの組織交差反応性について検討するため、in vitro 試験を実施した。実施した試験の一覧及び GLP 適用状況を表 8.1 に示す。各試験の概略を 2.6.7-表 12.1～表 12.3 に示す。試験に用いたデペモキマブのロット及び媒体に関する情報を表 8.2 に示す。

表 8.1　交差反応性試験一覧

Type of Study	Species (Strain)/ Test System	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Concentration	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Preliminary TCR	Monkey (cynomolgus)	NA	IHC	B	2.5, 5 µg/mL	NA	No	GSK	2017N324047 (V31848N)	m4.2.3.7.2
Preliminary TCR	Human	NA	IHC	B	0.6, 2.5 µg/mL	NA	No	GSK	2016N294993 (V31523N)	m4.2.3.7.2
Pivotal TCR	Human	NA	IHC	B	0.63, 2.5, 5 µg/mL	NA	Yes	[redacted]	2016N304316 (V31627G)	m4.2.3.7.2

Key:
B = Biotinylated depemokimab (GSK3511294).
IHC = Immunohistochemistry.
NA = Not Applicable.

Testing Facility:
[redacted] = [redacted]
GSK = GlaxoSmithKline.

8.1.1.　カニクイザル組織を用いた ex vivo 組織交差反応性評価

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（報告書番号：2017N324047）。

8.1.2.　ヒト組織を用いた ex vivo 組織交差反応性評価

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（報告書番号：2016N294993）。

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、免疫組織化学的染色により評価した（0.63、2.5 又は 5 µg/mL

の濃度）（報告書番号：2016N304316）。比較対照薬として、同等の濃度のビオチン化 RSV 抗体（陰性対照抗体）を用いた。試験の概略を 2.6.7-表 12.3 に示す。

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。

8.2. 免疫原性

バイオ医薬品としてのヒト化抗体は非ヒト霊長類に対しては異物であり、したがってヒトに投与したときに免疫原性を示す可能性がある。デペモキマブの TK 及びデペモキマブ曝露時の潜在的な毒性所見について検討するため、毒性試験の一環としてデペモキマブの免疫原性について評価した。ADA の分析法については 2.6.4.3.1.1 及び 2.6.4 Appendix 1 に示す。免疫原性に関する考察については 2.4.4.8.1 に示す。

サル 4 週間単回投与毒性試験（4 週間の観察期間）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。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。ADA がみられたものの、投与期間中に曝露量の低下は概ね認められなかったことから、デペモキマブの毒性を適切に評価できる試験条件下で単回及び反復投与毒性試験が実施されたと考える。

8.3. 光毒性

モノクローナル抗体等の蛋白質は光反応性を示さないことから、患者において光安全性に対する懸念はない[ICH, 2015]。したがって、非臨床光毒性試験は実施していない。

8.4. 依存性

IL-5 又は好酸球の変化が中枢神経系の機能に影響を及ぼすことを示唆する報告は確認されていないことから、デペモキマブの依存性を評価するための試験は実施していない。これまでに得られたデータから、デペモキマブが依存性を引き起こす可能性は低く、分子サイズが大きいため血液脳関門を通過することはないと予想される。また、デペモキマブの薬理学的及び薬物動態／薬力学的特性は、依存性が高い薬物の特性（例えば、速放性／短時間作用型）とは一致しない。反復投与毒性試験において、投与終了後の異常行動や離脱症状は観察されていない（3 項）。

8.5. 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。

2.6.6. 毒性試験の概要文

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]スケールへ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。

表 8.2 組織交差反応性試験に用いたロット番号

Batch or Lot Number(s)	Study Type	Species (Strain) or Test System	Form	Duration of Dosing	Report No. (Study No.)	Concentration (µg/mL)	Formulation
[redacted][a]	Preliminary TCR	Monkey (cynomolgus)	B	NA	2017N324047 (V31848N)	2.5 and/or 5	PBS
[redacted][a]	Preliminary TCR	Human	B	NA	2016N294993 (V31523N)	0.6, 2.5	PBS
[redacted][a]	Pivotal TCR	Human	B	NA	2016N304316 (V31627G)	0.63, 2.5, 5	PBS

Note: The manufacturing process used to prepare the nonclinical (parent) batch and the batches used in the clinical studies and proposed in the marketed product were comparable [see Module 3, m3.2.S.4.4].

Key:
a = Depemokimab batches [redacted] and [redacted] were biotinylated from parent batch [redacted]
B = Biotinylated depemokimab (GSK3511294).
NA = Not Applicable.
PBS = Phosphate Buffered Saline pH 7.2.

9. 考察及び結論

デペモキマブの毒性試験は、ヒト IL-5 とのオルソログタンパク質の配列相同性、結合親和性及び IL-5 阻害活性の同等性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。なお、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。

2.6.6. 毒性試験の概要文

免疫組織化学的染色によりデペモキマブの組織結合性について検討した結果、サル及び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られる。

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）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 9.1 に示し、これらの試験における動物の曝露量、並びに喘息及び CRSwNP 患者にデペモキマブを投与したときの曝露量との比較結果をそれぞれ表 9.2 及び表 9.3 に示す。

表 9.1 カニクイザルにデペモキマブを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.

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。サル 4 週間単回投与毒性試験（4 週間の観察期間）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。デペモキマブを投与したサル数例で免疫原性がみられたが抗体価は概して低く、ADA 陽性と陰性動物の間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大きな差は認められなかった。

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（最大 ADA 抗体価を示した 26 週間反復投与毒性試験の 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（最大 ADA 抗体価を示した 26 週間反復投与毒性試験の 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でも、血中好酸球の減少及び血清中 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が、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定的であったため、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唆する。26 週間皮下投与試験では、同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可能性は否定できない。なお、デペモキマブを投与した患者において、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）。

26 週間反復投与毒性試験において、100 mg/kg/回群で 2 回目投与（Week 14）後に QTc 延長が認められた。本所見の程度は軽度であり（最大 18 ミリ秒又は約 7%の延長）、また、本所見は、デペモキマブが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、組織交差反応性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、並びに反復投与毒性試験において心臓に組織学的又は QTc 延長以外の機能的変化がみられていないことと一致しない。これらのことから、本所見と投薬との関連性は不明であった。なお、FTiH 試験（205722 試験）及び喘息及び CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験において、デペモキマブ投与に関連した心電図パラメータへの影響は認められていない（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。

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、胎盤移行及び胎児への蓄積の増加の可能性が低いこと、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・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.6.6. 毒性試験の概要文

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被験物質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 AUC0-2016h 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、デペモキマブの毒性プロファイルは適切な毒性試験で特徴付けられており、これらの試験成績並びにメポリズマブ及び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でのデータは、予定している用法・用量でのデペモキマブの臨床使用を十分に支持するものであると考えられる。

表 9.2 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]		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

表 9.3 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	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. 図表

図表は本文中に記載した。

11. 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

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

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

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

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

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

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 Clin Immunol, 2008;121:1473-83.

Regulatory Guidelines (not provided)

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). Harmonised Tripartite Guideline, 2011. EMA/CHMP/ICH/731268/1998. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf

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

ICH S10. ICH Guidance S10 on Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals, 2015. EMA/CHMP/ICH/752211/2012

Appendix 1 ADDITIONAL INFORMATION

The following reports have been reviewed within 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 A1.1 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	

Key:
GSK3511294A = Depemokimab.

2.6.7. 毒性試験概要表

1. TOXICOLOGY: OVERVIEW FOR DEPEMOKIMAB

Table 1.1 List of Single Dose Toxicity Studies Performed with Depemokimab

Type of Study	Species (Strain)	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg)	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
4-week single dose	Monkey (cynomolgus)	3M/3F	SC	A	10, 100	Single	Yes	[redacted]	2016N294646 (P31490G)	m4.2.3.1

Key:
A = Humanized monoclonal antibody (mAb) depemokimab (GSK3511294).
SC = Subcutaneous

Testing Facility:
[redacted] = [redacted]

デペモキマブ

2.6.7. 毒性試験概要表

Table 1.2 List of Repeat Dose Toxicity Studies Performed with Depemokimab

Type of Study	Species (Strain)	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg/dose)	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
26-week repeat dose with 30-week off-dose	Monkey (cynomolgus)	3M/3F (2M/2F)[a]	SC	A	10, 100	26 weeks[b]	Yes	[redacted]	2017N319933 (P31488G)	m4.2.3.2

Key:
a = An additional 2M/2F were included as recovery animals to the control and 10 mg/kg dose group.
b = Two doses, administered on Day 1 and Week 14.
A = Humanized monoclonal antibody (mAb) depemokimab (GSK3511294).
SC = Subcutaneous.

Testing Facility:
[redacted]=[redacted]

Table 1.3 List of Genotoxicity Studies Performed with Depemokimab

No genotoxicity studies have been performed with depemokimab.

Table 1.4 List of Carcinogenicity Studies Performed with Depemokimab

No carcinogenicity studies have been performed with depemokimab.

Table 1.5 List of Reproductive and Developmental Toxicity Studies Performed with Depemokimab

No reproductive or developmental toxicity studies have been performed with depemokimab.

2.6.7. 毒性試験概要表

Table 1.6 List of Local Tolerance Studies Performed with Depemokimab

No local tolerance studies have been performed with depemokimab.

2.6.7. 毒性試験概要表

Table 1.7 List of Other Toxicity Studies Performed with Depemokimab

Type of Study	Species (Strain)/ Test System	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Concentration (µg/mL)	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Preliminary TCR	Monkey (cynomolgus)	NA	IHC	B	2.5, 5	NA	No	GSK	2017N324047 (V31848N)	m4.2.3.7.2
Preliminary TCR	Human	NA	IHC	B	0.6, 2.5	NA	No	GSK	2016N294993 (V31523N)	m4.2.3.7.2
Pivotal TCR	Human	NA	IHC	B	0.63, 2.5, 5	NA	Yes	[redacted]	2016N304316 (V31627G)	m4.2.3.7.2

Key:
B = Biotinylated depemokimab (GSK3511294).
IHC = Immunohistochemistry.
NA = Not Applicable.

Testing Facility:
[redacted] = [redacted]
GSK = GlaxoSmithKline.

2.6.7. 毒性試験概要表

2. TOXICOKINETICS: OVERVIEW OF TOXICOKINETICS STUDIES

Table 2.1 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies

Type of Study	Species (Strain)	Method of Administration	Doses (mg/kg/dose)	GLP Compliance	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Single dose toxicity	Monkey (cynomolgus)	SC	10, 100	Yes	2016N294646 (P31490G)	m4.2.3.1
Repeat dose toxicity	Monkey (cynomolgus)	SC	10, 100	Yes	2017N319933 (P31488G)	m4.2.3.2

Key:
SC = subcutaneous

デペモキマブ

2.6.7. 毒性試験概要表

3. TOXICOKINETICS: OVERVIEW OF TOXICOKINETICS DATA

Table 3.1 Toxicokinetics: Overview of Depemokimab Toxicokinetics Data in Cynomolgus Monkey Following Subcutaneous Administration and in Human Patients with Asthma and CRSwNP

Duration (Report)	Dose (mg/kg)	Sex	AUC (µg.h/mL)[a]		Cmax (µg/mL)		Tmax[e] (h)		Ratio of Animal to Human Exposure[f]			
									AUC		Cmax	
			Day 1	End of Study	Day 1	End of Study	Day 1	End of Study	Asthma	CRSwNP	Asthma	CRSwNP
Monkey												
Single Dose[b] 4-Week (2016N294646)	10	M/F	58900	NA	131	NA	84.0	NA	NA	NA	NA	NA
	100	M/F	551000	NA	1200	NA	84.0	NA	NA	NA	NA	NA
Repeat Dose 26-Week[c] (2017N319933)	10	M/F	104000	116000	125	149	120	120	8.48	9.65	10.9	12.0
	100	**M/F**	**837000**	**1120000**	**1200**	**1390**	**72.0**	**96.0**	**75.4**	**85.8**	**102**	**112**
Human												
Asthma[d]	100 mg/dose	M/F	ND	25944	ND	13.63	ND	ND	-	-	-	-
CRSwNP[d]	100 mg/dose	M/F	ND	22807	ND	12.46	ND	ND	-	-	-	-

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 and CRSwNP patients [m2.7.2 Table 6].

e = Tmax reported as median value after each dosing occasion

f = 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

デペモキマブ

2.6.7. 毒性試験概要表

4. TOXICOLOGY: DRUG SUBSTANCE

Table 4.1 Toxicology: Drug Substance

Batch Number	Specified Impurities				Report No. (Study No.)	Type of Study
	Endotoxin (EU/mL)	Bioburden (TAMC, CFU/10mL	Bioburden (TYMC, CFU/10mL)	Aggregates (% HMW by SEC)		
PROPOSED SPECIFICATION	≤40	≤1	≤1	≤3.5		
[redacted]	3.7	0	0	2.0	2016N294646 (P31490G)	Single dose toxicity
[redacted]	3.7	0	0	2.0	2017N319933 (P31488G)	Repeat dose toxicity

Key:

a = Batch [redacted] was spray-dried from parent batch [redacted] prior to reformulation

HMW = high molecular weight

SEC = Size Exclusion Chromatography.

TAMC = total aerobic microbial count.

TYMC = total yeast and mold count.

5. SINGLE DOSE TOXICITY

Table 5.1 GSK3511294A: Toxicity Study for 1 Month Following a Single Subcutaneous Injection (bolus) to Cynomolgus Monkeys

Study Type: Single Dose Toxicity	**Report Title:** GSK3511294A: Toxicity Study for 1 Month Following a Single Subcutaneous Injection (bolus) to Cynomolgus Monkeys	**Test Item:** GSK3511294A **Lot No.:** [redacted]
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** Once	**GSK Reference No.:** P31490G
Initial Age: Approximately 3 years	**Route/Frequency:** Subcutaneous injection (bolus), once	**GSK Document Number:** 2016N294646
Date of First Dose: 12 July 2016	**Vehicle/Formulation:** 180mM trehalose, 100mM arginine, 40mM histidine, 8mM methionine, 0.05mM EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid), 0.02% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0 ± 0.1	**Study in Compliance with GLP:** Yes

Data Collected: dose concentration, clinical observations; body weights; food consumption estimates; hematology, coagulation, clinical chemistry, and urinalysis results; ophthalmoscopic observations; electrocardiographic measurements; organ weights; and macroscopic and microscopic observations. Microscopic observations were extended to include immunohistochemical analysis of animals showing vascular inflammation. Toxicokinetic evaluation was performed on samples collected on Days 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 16 and 29; cardiac troponin I evaluation was performed on samples collected pretreatment, on Day 1 and during Week 4; pharmacodynamic evaluations of total serum IL-5 were performed on samples collected pretreatment and on Days 1, 8, 15, 22 and 28; and anti-GSK3511294 antibodies evaluations were performed on samples collected pretreatment and on Days 15 and 29.

2.6.7. 毒性試験概要表

Toxicity Study for 1 Month Following a Single Subcutaneous Injection (bolus) to Cynomolgus Monkeys (Continued)

Conclusion: GSK3511294A was given to cynomolgus monkeys (3/sex/group) at 0 (vehicle), 10 or 100 mg/kg in a single-dose subcutaneous (bolus) injection study with a four-week observation period. Quantifiable levels of GSK3511294 in plasma were demonstrated up to the end of collection interval on Day 29. A trend towards lower eosinophil counts in addition to increased total serum IL-5 concentrations occurred in monkeys given 10 and 100 mg/kg without dose-relationship.

Adverse vascular inflammation within the kidney, heart, pancreas, spleen, and liver was present in a female given 10 mg/kg; similarly, slight, focal inflammation of a bronchial artery was present in a female given 100 mg/kg.

Based on the demonstration of local immune complexes, a direct effect of GSK3511294 is considered an unlikely cause of the adverse arterial changes in multiple organs, although an indirect relationship to treatment with GSK3511294 cannot be excluded. Therefore, under the conditions of this study, the no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) cannot be determined. The systemic exposure (gender-averaged C_{max} and AUC_{0-t} values) at the lowest effect dose of 10 mg/kg was 131 µg/mL and 58900 h.µg/mL on the day of treatment.

2.6.7. 毒性試験概要表

Toxicity Study for 1 Month Following a Single Subcutaneous Injection (bolus) to Cynomolgus Monkeys (Continued)

Study Type: Single Dose Toxicity				**GSK Reference No.: P31490G**		
	Male			**Female**		
Daily Dose (mg/kg/day)[a]	0	10	100	0	10	100
Numbers of Animals: Main	3	3	3	3	3	3
$AUC_{(0-t)}$ (h.µg/mL) Day 1	NC	60200	561000	NC	57600	540000
C_{max} (µg/mL) Day 1	NC	137	1230	NC	124	1160
Noteworthy Findings						
Anti-GSK3511294-Antibodies	Anti-GSK3511294A antibodies were detected during the pretreatment period on Week -2 in one female monkey (Animal No. 1992) given 0 mg/kg with a titer of 40 and on Day 15 in one female monkey given 100 mg/kg. Circulating immune complexes (CIC) were detected on Days 15 and 29 in one male and one female given 100 mg/kg, and on Day 29 in one female given 10 mg/kg. One control female tested positive for CIC on Day 15 but was negative for free ADA.					
Hematology Eosinophils ($x10^9$/L)	The natural biological variability seen in the eosinophil counts of controls and during the pretreatment period impeded a clear interpretation of any effects of treatment. However, there was a trend towards lower counts in the treated animals than in the controls but without any dose relationship. Eosinophil counts in animals given 10 mg/kg ranged from 0.01 to 0.09 x 10^9/L and for animals given 100 mg/kg ranged from 0.01 to 0.18 x 10^9/L in the 4 weeks following treatment.					
Pharmacodynamics	Increases in total serum IL-5 concentrations during the 4 week post-treatment period were highly variable between animals and did not exhibit dose-proportionality.					
Microscopic Examination (number of animals)	3	3	3	3	3	3
Heart						
Inflammation, Arteries/Arterioles Slight	0	0	0	0	1	0
Kidneys						
Inflammation, Arteries/Arterioles Moderate	0	0	0	0	1	0

2.6.7. 毒性試験概要表

Toxicity Study for 1 Month Following a Single Subcutaneous Injection (bolus) to Cynomolgus Monkeys (Continued)

Study Type: Single Dose Toxicity				GSK Reference No.: P31490G		
Daily Dose (mg/kg/day)[a]	**Male**			**Female**		
Liver						
Inflammation, Arteries/Arterioles Minimal	0	0	0	0	1	0
Lungs and Bronchi						
Inflammation, Arteries/Arterioles Slight	0	0	0	0	0	1
Pancreas						
Inflammation, Arteries/Arterioles Slight	0	0	0	0	1	0
Spleen						
Inflammation, Arteries/Arterioles Minimal	0	0	0	0	1	0
Immunohistochemistry	Granular deposits containing monkey IgG, IgM and/or C3, consistent with processes of immune complex formation, deposition, pathogenicity, and clearance, were detected in the tunica intima and/or tunica media of blood vessels from the kidney, heart, pancreas, and liver in a female given 10 mg/kg. The severity and distribution of the inflammation was much greater than the numbers of associated granular deposits. GSK3511294 and sC5b-9 were not detected in the granular deposits. Although present during the primary microscopic examination, arterial inflammation was not present in the lung sections of the female given 100 mg/kg when examined by immunohistochemistry and therefore granular deposits could not be detected.					

Key:
- NC-Not Calculable; Not examined.
a = Doses expressed in terms of parent depemokimab [GSK3511294]

2.6.7. 毒性試験概要表

6. REPEAT DOSE TOXICITY:

Table 6.1 GSK3511294A: Toxicity Study by Subcutaneous Injection (Bolus) to Cynomolgus Monkeys for 6 Months (2 Doses) Followed by a 30 Week Off Dose Period

Study Type: Repeat Dose Toxicity	**Report Title:** GSK3511294A: Toxicity Study by Subcutaneous Injection (Bolus) to Cynomolgus Monkeys for 6 Months (2 Doses) Followed by a 30-Week Off Dose Period	**Test Item:** GSK3511294A **Batch No.:** [redacted]
Species/Strain: Monkey/Cynomolgus	**Duration of Dosing:** 6 months	**GSK Reference No.:** P31488G
Initial Age: Approximately 5 ½ to 7 years old	**Route/Frequency:** Subcutaneous bolus injection/ Once every 3 months (on Day 1 and Week 14)	**GSK Document Number:** 2017N319933
Date of First Dose: 26 and 28 July 2016 (males and females, respectively)	**Duration of Off Dose**: 30 weeks	**Study in Compliance with GLP:** Yes
Spray dried drug substance containing: 45% Active aIL5-EP, 45% Trehalose, 5.6% Arginine HCl, 0.9% histidine, 1.0% histidine HCl, 0.3% methionine, 0.004% EDTA, 0.05% polysorbate 80 and 2.5% water	**Reconstituted Stock Solution Concentration:** Nominal 60 mg/mL in 292mM trehalose, 100mM arginine, 40mM histidine, 8mM methionine, 0.04mM EDTA, 0.02% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0 ± 0.5	**Vehicle:** 292mM trehalose, 100mM arginine, 40mM histidine, 8mM methionine, 0.05mM EDTA, 0.02% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0 ± 0.1

Data Collected: Toxicokinetic evaluation; anti-GSK3511294 antibodies evaluation; pharmacodynamic evaluation (total IL-5); dose concentration; clinical observations; body weights; food consumption estimates; hematology, coagulation, eosinophil counts, clinical chemistry, plasma MCP-1, and urinalysis results; ophthalmoscopic observations; electrocardiographic measurements; organ weights; and macroscopic and microscopic observations (including stage dependent evaluation of spermatogenesis).

2.6.7. 毒性試験概要表

Toxicity Study by Subcutaneous Injection (Bolus) to Cynomolgus Monkeys for 6 Months (2 Doses) Followed by a 30 Week Off Dose Period (Continued)

Study Type: Repeat Dose Toxicity	**Report Title:** GSK3511294A: Toxicity Study by Subcutaneous Injection (Bolus) to Cynomolgus Monkeys for 6 Months (2 Doses) Followed by a 30-Week Off Dose Period	**Test Item:** GSK3511294A **Batch No.:** [redacted]

Conclusion: GSK3511294A was given to cynomolgus monkeys at doses of 0 (vehicle), 10 or 100 mg/kg/dose once every 3 months (Day 1 and Week 14; total of 2 doses) by subcutaneous (bolus) injection for 6 months.

There was one unscheduled death during the off-dose period, which was not test item-related.

GSK3511294 was quantifiable in all but one animal for the duration of the dosing period, and in 2 animals previously given 10 mg/kg/dose during the off-dose period. There were decreases in eosinophil counts during the dosing period in males and females given 10 or 100 mg/kg/dose consistent with expected pharmacology and extended half-life of the test item, which persisted throughout the off-dose period in the 1 male previously given 10 mg/kg/dose that maintained GSK3511294 plasma exposure for up to 7 months.

Increased serum total IL-5 concentrations were seen during the dosing period in males and females given 10 or 100 mg/kg/dose and persisted during the off-dose period in 2 out of 3 animals previously given 10 mg/kg/dose. Anti-GSK3511294 antibodies (ADA) were detected, at Week 13 and/or Week 26, in 3 males given 10 mg/kg/dose, and in 1 male and 2 females given 100 mg/kg/dose, and during the off-dose period in a further 1 male and 1 female previously given 10 mg/kg/dose. The animal with the highest titre for ADA (a male given 10 mg/kg/dose), was the only animal in which both GSK3511294 plasma concentration and serum total IL-5 concentration were decreased and eosinophil counts had returned to baseline values by the end of the dosing period.

Increases in QTc were seen in 4 out of 6 animals at 100 mg/kg/dose. This finding was of uncertain relationship to treatment.

As there were no adverse test item-related findings, the no observed adverse effect level (NOAEL) was considered to be 100 mg/kg, the highest dose tested. At this dose, mean $AUC_{0\text{-}2016}$ was 1120000 µg.h/mL, range 898000 to 1290000 µg.h/mL; and mean C_{max} was 1390 µg/mL, range 1090 to 1610 µg/mL (gender-averaged, Week 14).

2.6.7. 毒性試験概要表

Toxicity Study by Subcutaneous Injection (Bolus) to Cynomolgus Monkeys for 6 Months (2 Doses) Followed by a 30 Week Off Dose Period (Continued)

Study Type: Repeat Dose Toxicity				**GSK Reference No.:** P31488G		
	Male			**Female**		
Dose (mg/kg)[a]	0	10	100	0	10	100
Numbers of Animals: Main	3	3	3	3	3	3
Off Dose	2	2	0	2	2	0
$AUC_{(0\text{-}2016)}$ (µg•h/mL)Day 1	NA	105000	744000	NA	103000	929000
Week 14	NA	110000	1130000	NA	123000	1110000
C_{max} (µg/mL) Day 1	NA	122	1150	NA	127	1240
Week 14	NA	155	1540	NA	143	1250
Anti-GSK3511294 Antibodies						
Animals with anti-GSK3511294 antibodies (titre)						
Week -2	-	-	-	-	2841 (40) 2844 (80)	-
Week 13	-	2340 (>160) 2342 (500) 2343 (> 2500)	3340 (> 2500)	-	-	-
Week 26	-	2340 (500) 2342 (500) 2343 (> 20000)	3340 (> 2500)	-	-	3841 (>160) 3842 (20)
Off Dose Month 1	-	2343 (>2500)	NA	-	-	NA
Off Dose Month 2	-	2343 (>2500)	NA	-	-	NA
Off Dose Month 3	-	2343 (>2500)	NA	-	2841 (80)	NA
Off Dose Month 4	-	2343 (>2500)	NA	-	2841 (>160)	NA
Off Dose Month 5	-	2343 (>2500) 2344 (80)	NA	-	2841 (80)	NA

2.6.7. 毒性試験概要表

Toxicity Study by Subcutaneous Injection (Bolus) to Cynomolgus Monkeys for 6 Months (2 Doses) Followed by a 30 Week Off Dose Period (Continued)

Study Type: Repeat Dose Toxicity				**GSK Reference No.:** P31488G		
	Male			**Female**		
Dose (mg/kg)[a]	0	10	100	0	10	100
Numbers of Animals: Main	3	3	3	3	3	3
Off Dose	2	2	0	2	2	0
Off Dose Month 6	-	2343 (>2500) 2344 (>160)	NA	-	2841 (80)	NA
Off Dose Month 7	-	2343 (>2500) 2344 (>160)	NA	-	-	NA
Noteworthy Findings						
Unscheduled Deaths[b]	0	0	0	0	1[c]	0
Electrocardiography	Increases in QTc (up to 18 ms or approximately 7%) were seen in 4 out of 6 animals at 100 mg/kg/dose during Week 14.					
Hematology	Decreases in eosinophil counts (down to 0.12X) compared to baseline were seen in 4 males and 2 females given 10 mg/kg/dose, and 3 males and 2 females given 100 mg/kg/dose. The decreases did not exhibit dose-proportionality and were seen throughout the dosing period, except for Animal 2343M (10 mg/kg/dose) which showed a return to pretreatment or higher levels by Week 21 and remained at these levels until the end of the dosing period. During the off dose period, decreases in eosinophil counts were still evident in 1 male previously given 10 mg/kg/dose.					
Pharmacodynamics	Total IL-5 concentrations increased from Week 2 in both male and female monkeys given 10 or 100 mg/kg/dose. Levels did not exhibit dose-proportionality with increasing dose from 10 to 100 mg/kg. The increased total IL-5 concentrations generally persisted through Week 26 with a plateau or small decrease prior to Week 13 followed by increase in some animals in the weeks following the second dose administration in Week 14. There was high variability in total IL-5 concentrations within the dose groups. Male monkeys No. 2340, 2342 (10 mg/kg) and 3340 (100 mg/kg) had the highest total IL-5 concentrations relative to other monkeys in their respective groups. Male Monkey No. 2343 (10 mg/kg) had lower total IL-5 concentrations beginning Week 8 which fell below the assay LLQ by the end of the dosing period. During the off-dose period, IL-5 concentrations remained elevated in 2 out of 3 animals previously given 10 mg/kg/dose.					

Toxicity Study by Subcutaneous Injection (Bolus) to Cynomolgus Monkeys for 6 Months (2 Doses) Followed by a 30 Week Off Dose Period (Continued)

Study Type: Repeat Dose Toxicity					**GSK Reference No.:** P31488G		
		Male			**Female**		
Dose (mg/kg)[a]		0	10	100	0	10	100
Numbers of Animals:	**Main**	3	3	3	3	3	3
	Off Dose	2	2	0	2	2	0

Key:
- No noteworthy finding;
NA: Not applicable
a = Doses expressed in terms of parent depemokimab (GSK3511294).
b = One female was killed during the pretreatment period due to poor clinical condition. Microbial/fecal culture results were positive for shigella. This unscheduled death was not test item-related
c = One female previously given 10 mg/kg/dose was killed during the off-dose period (Day R25) due to poor clinical condition. Microscopic findings in this animal together with positive fecal cultures for Shigella were indicative of Shigella infection. This unscheduled death was not test item-related.

7.　GENOTOXICITY: IN VITRO

No in vitro genotoxicity studies have been performed with depemokimab.

8. GENOTOXICITY: IN VIVO

No in vivo genotoxicity studies have been performed with depemokimab.

9.　CARCINOGENICITY

No carcinogenicity studies have been performed with depemokimab.

10. REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY

No reproductive or development toxicity studies have been performed with depemokimab.

11.　LOCAL TOLERANCE

No local tolerance studies have been performed with depemokimab.

12. OTHER TOXICITY STUDIES

Table 12.1 Biotinylated GSK3511294: Ex-vivo Study to Investigate the Cross Reactivity of the IL-5 Monoclonal Antibody Biotinylated GSK3511294 in Cynomolgus Tissues

Report No.: 2017N324047
Study No.: V31848N

Test Material: Biotinylated GSK3511294
Batch No.: [redacted]

Negative Control: Biotinylated Isotype Negative Control
Batch No.: [redacted]

Route/Frequency: Ex vivo

Study in Compliance with GLP: No

Species/Strain: Cynomolgus

Data Collected: Microscopic pathology (immunohistochemically stained slides)

Conclusion: Specific staining by biotinylated GSK3511294 of IL-5 protein coated (coupled) beads indicates that the antibody dilution and IHC conditions used are suitable for the detection of this positive control material. No similar staining pattern was observed with the biotinylated isotype negative control or the no antibody negative control materials.
Under the conditions of the study, no specific staining with biotinylated GSK3511294 was observed in any of the cynomolgus tissues examined. Very minimal to mild staining, considered non-specific, were observed with biotinylated GSK3511294 with at least one concentration tested (2.5 and/or 5µg/mL) in collagen of all tissues evaluated (not in one liver donor). Very minimal to mild staining considered non-specific was observed with biotinylated GSK3511294 in lumen of kidney tubules (2 donors), and in plasma in kidney (2 donors), pancreas (1 donor) and spleen (3 donors). With the biotinylated isotype negative control similar staining patterns to that observed with biotinylated GSK3511294 was recorded in heart, kidney, lung, and spleen (very minimal to minimal). Biotinylated GSK3511294 might be able to bind non-specifically to collagen, plasma and kidney tubule lumen content in cryo-sections of cynomolgus tissues. The levels of non-specific staining observed did not prevent evaluation for specific staining

Species/Strain	Noteworthy findings
IL-5 coated (coupled) beads	Biotinylated GSK3511294 specific staining was observed at concentrations of 2.5 and 5µg/mL No staining was observed with biotinylated isotype negative control at concentrations of 2.5 and 5µg/mL or with no antibody negative control
Blank (coupled) beads	No staining was observed with biotinylated GSK3511294 or biotinylated isotype negative control at concentrations of 2.5 and 5µg/mL, or with no antibody negative control
Cynomolgus	No specific staining was observed with biotinylated GSK3511294 at concentrations of 2.5 and 5µg/mL Very minimal to mild non-specific staining was observed with biotinylated GSK3511294 with at least one concentration tested (2.5 and/or 5µg/mL) in collagen of all tissues evaluated (apart from 1 liver donor). Very minimal to mild non-specific staining was observed with biotinylated GSK3511294 in lumen of kidney tubules (2 donors), and in plasma in kidney (2 donors), pancreas (1 donor) and spleen (3 donors). With the biotinylated isotype negative control similar staining patterns to that observed with biotinylated GSK3511294 was recorded in heart, kidney, lung, and spleen (very minimal to minimal).

Table 12.2 Biotinylated GSK3511294: Ex-vivo Study to Investigate the Cross Reactivity of the IL-5 Monoclonal Antibody Biotinylated GSK3511294 in Human Tissues

Report No.: 2016N294993
Study No.: V31523N

Test Material: Biotinylated GSK3511294
Batch No.: [redacted]

Negative Control: Biotinylated Isotype Negative Control
Batch No.: [redacted]

Route/Frequency: Ex vivo

Study in Compliance with GLP: No

Species/Strain: Human

Data Collected: Microscopic pathology (immunohistochemically stained slides)

Conclusion: Specific staining by biotinylated GSK3511294 of IL-5 protein coated (coupled) beads indicates that the antibody dilution and IHC conditions used are suitable for the detection of this positive control material. No similar staining pattern was observed with the biotinylated isotype negative control or the no antibody negative control materials.

Under the conditions of the preliminary cross reactivity phase of this study, no specific staining with biotinylated GSK3511294 was observed in any of the human tissues examined. Minimal, considered non-specific staining was observed with biotinylated GSK3511294 in human colon, ileum, kidney, lung, and skin. Minimal non-specific staining of pigments in cardiomyocytes, hepatocytes and lung macrophages was observed with biotinylated GSK3511294, biotinylated isotype negative control and no antibody negative control. The levels of background staining observed did not prevent evaluation of specific staining

Species/Strain	Noteworthy findings from the preliminary tissue cross reactivity phase
IL-5 coated (coupled) beads	Biotinylated GSK3511294 specific staining was observed at concentrations of 0.6 and 2.5μg/mL No staining was observed with biotinylated isotype negative control at concentrations between 0.6 and 2.5μg/mL or with no antibody negative control
Blank (coupled) beads	No staining was observed with biotinylated GSK3511294 or biotinylated isotype negative control at concentrations between 0.6 and 2.5μg/mL, or with no antibody negative control
Human	No specific staining was observed with biotinylated GSK3511294 at concentrations up to 2.5μg/mL Minimal, considered non-specific staining was observed with biotinylated GSK3511294 at a concentration of 2.5μg/mL, in colon, ileum, kidney, lung, and skin. No staining was observed with the bioytinylated isotype negative control Minimal non-specific staining was observed in pigment of cardiomyocytes, hepatocytes, and lung macrophages with the biotinylated test materials and no antibody negative control

2.6.7. 毒性試験概要表

Table 12.3 Assessment of the Potential Cross-Reactivity of Biotinylated GSK3511294 (anti-IL-5 mAb) with a Selected Panel of Human Tissues

Sponsor Document No.: 2016N304316
Study No.: 8349693
Sponsor Reference No.: V31627G

Duration of Dosing: N/A

Test Article: Biotinylated GSK3511294
Batch No.: [redacted]
Negative Control Article: Biotinylated GSK3779933A
Batch No.: [redacted]

Species/Strain: Human
Initial Age: N/A

Route/Frequency: Ex vivo
Vehicle/Formulation: N/A

Date of First Dose: N/A
Study in Compliance with GLP: Yes

Data Collected: Microscopic pathology (immunohistochemically stained slides)

Conclusion:

The potential cross-reactivity of Biotinylated GSK3511294 (anti-IL-5 mAb) with histologically-prepared cryo-sections from a selected panel of human tissues (three donors per tissue) was assessed, using immunohistochemical techniques, at concentrations of 0.63, 2.5 or 5µg/mL. Equivalent concentrations of Biotinylated GSK3779933A, an appropriate negative control antibody, were used as a comparator.

Under the conditions of this study, antigen-specific binding of Biotinylated GSK3511294 was demonstrated in the Positive Control Material (IL 5 coated coupled beads). No similar staining was observed with Biotinylated GSK3779933A (Negative Control Article).

No specific positive staining was observed with Biotinylated GSK3511294 in any of the tissues examined.

All other observed staining was variable and considered to be non-specific.

Species/ Strain and tissues	Method of Administration	Concentrations (µg/mL)	Gender and No./ Group	Noteworthy Findings
Human: adrenal, urinary bladder, blood cells, bone marrow, breast, brain (cerebellum and cortex), endothelium, eye, fallopian tube, gastrointestinal tract (oesophagus, gastric antrum, gastric body, duodenum, ileum, colon), heart, kidney, liver, lung, lymph node, ovary, pancreas, parathyroid, parotid, peripheral nerve, pituitary, placenta, prostate, skin, spinal cord, spleen, striated muscle, testis, thymus, thyroid, tonsil, ureter, uterus (cervix and endometrium).	Ex vivo	0.63, 2.5 or 5	Three donor tissue samples per organ	**Human Tissue Titration** No specific positive staining was observed with biotinylated GSK3511294 in any of the tissues examined. All other observed staining was variable and considered to be non-specific.