トルツ皮下注 80 mg シリンジ
トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 2
2.4.1　非臨床試験計画概略 2
2.4.2　重要な結論 4
2.4.2.1　非臨床における特記事項 4
2.4.2.2　原薬及び製剤の規格に設定した目的物質由来不純物の毒性評価 6
2.4.3　薬理試験 6
2.4.4　薬物動態試験 6
2.4.5　毒性試験 7
2.4.6　統括的な概要及び結論 8
2.4.7　参考文献 12

略語一覧

AUC	血清中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	最高血清中濃度
FDA	米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice
GROα	growth related oncogene α
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Ig	免疫グロブリン
IL	インターロイキン
KC	keratinocyte chemoattractant
K_D	解離定数
KLH	キーホールリンペットヘモシアニン
LOAEL	最小毒性量
NK	ナチュラルキラー
NOAEL	無毒性量
Q2W	2 週に 1 回
$t_{1/2}$	消失半減期
Th17	ヘルパーT 細胞 17
TK	トキシコキネティクス
T_{max}	最高血清中濃度到達時間
TNFα	腫瘍壊死因子α

2.4　非臨床試験の概括評価

イキセキズマブ（LY2439821）は、ヒトインターロイキン-17A（IL-17A）に特異的なヒト化免疫グロブリン G4（IgG4）モノクローナル抗体である。IL-17A は $CD4^+$ T 細胞サブセットであるヘルパーT 細胞（Th17 細胞）から主に産生される炎症性サイトカインであり、細胞外細菌及び真菌の感染に対する宿主防御、好中球の恒常性維持、病原性の慢性炎症の誘導などにおいて重要な役割を果たしている（Miossec 2009）。Th17 細胞の過剰な活性化及び IL-17A の過剰な産生は、乾癬を含む種々の自己免疫疾患において重要な役割を果たすと考えられている。乾癬患者の皮膚において、IL-17A は腫瘍壊死因子α（TNFα）との相乗作用によりケラチノサイトを活性化し、オートクライン及びパラクライン反応を持続的に活性化させ、増幅させることで、皮膚の慢性的な炎症を引き起こすと考えられる（CTD 第 2.6.2.1 項）。また、IL-17A は破骨細胞の形成を促進するほか、炎症性サイトカインと協調的に作用して軟骨のコラーゲン分解を促進することで、関節症性乾癬における骨及び軟骨の破壊にも関与していると考えられる。したがって、イキセキズマブはヒト IL-17A の生物活性を特異的に中和することで、乾癬及び乾癬に伴う関節炎に対して有効性を示すと考えられる。

2.4.1　非臨床試験計画概略

イキセキズマブの薬理作用を明らかにするため、ヒト IL-17A に対する結合特異性、結合親和性及びヒト IL-17A によって誘導されるケモカイン産生に対する阻害作用を in vitro で評価した。イキセキズマブはマウス IL-17A に交差反応しないため、ヒト IL-17A を投与したマウスにおいて誘導されるケモカイン産生に対するイキセキズマブの作用を評価した。イキセキズマブはヒト及びカニクイザル IL-17A に特異的であり、また非ヒト霊長類の確立された乾癬病態モデルは報告されていないことから、病態モデルを用いたイキセキズマブの有効性の評価は実施しなかった。

カニクイザルを用いた単回投与薬物動態試験及びトキシコキネティクス（TK）試験の成績に基づいて、イキセキズマブを静脈内投与又は皮下投与したときの吸収を評価した。また、妊娠カニクイザルにイキセキズマブを投与したときの胎児及び乳汁中への移行を評価した。

イキセキズマブの毒性試験は、モノクローナル抗体の安全性評価として日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S6(R1) ガイドラインに準じて計画・実施した。カニクイザルを用いた 8 週間及び 39 週間の反復投与毒性試験、雌雄の生殖能に関する試験、胚・胎児発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生に関する試験を実施した。急性毒性及び局所刺激性については反復投与毒性試験の中で評価した。免疫毒性については、雌雄の生殖能に関する試験を除くすべての試験で検討した。安全性薬理評価として、心血管系、呼吸系及び中枢神経系の機能に対する影響を、反復投与毒性試験 2 試験で評価した。すべての毒性試験について TK 評価を実施した。また、一部の試験で抗薬物抗体を分析した。カニクイザル及びヒトの正常組織パネルを用いた組織交差反応性試験並びにカニクイザル及びヒトの血液及び血清を用いた血液適合性試験も実施した。遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。がん原性の評価は、イキセキズマブの毒性試験

結果並びに公表文献から得られた IL-17A の腫瘍形成における役割及び IL-17A 中和により予想される事象に基づき行った。

すべての毒性試験は Good Laboratory Practice（GLP）に従って実施した。一部の手順（被験物質の品質特性、安定性及び使用時の適合性並びに非標準的パラメータの測定）は GLP 非適用で実施したが、試験の完全性及び結果の解釈に影響を及ぼすものではなかった。

以下に、毒性試験計画方針の詳細を記載する。

＜動物種の選択＞

イキセキズマブはヒト及びカニクイザル IL-17A に同程度の親和性で結合したが、ウサギ IL-17A に対する結合親和性は低く、マウス及びラット IL-17A には結合しなかった（CTD 第 2.6.2.2.1.2 項）。また、in vitro においてイキセキズマブはヒト及びカニクイザル IL-17A によって誘導されるケモカイン産生を同程度の 50%阻害濃度（IC_{50}）で阻害した（CTD 第 2.6.2.2.1.3 項）。このため、イキセキズマブの薬理作用が認められるカニクイザルを毒性評価に適した動物種として選択した。なお、組織交差反応性試験では、カニクイザル及びヒトの正常組織パネルのいずれにおいてもイキセキズマブの結合は見られなかった。

＜投与経路及び投与頻度＞

投与経路は、8 週間反復投与毒性試験では、静脈内投与によるヒト初回投与臨床試験（I1F-MC-RHAF、以下 RHAF 試験）における安全性を担保するため静脈内を、それ以降のすべての毒性試験では、予定臨床投与経路である皮下を選択した。カニクイザルに単回静脈内又は皮下投与したときの消失半減期（$t_{1/2}$）がそれぞれ約 7 日及び 10 日であったことに基づき（CTD 第 2.6.4.3.1 項）、投与頻度は週 1 回とした。

＜用量設定＞

すべての毒性試験で、高用量として 50 mg/kg を設定した。この用量は、ヒト初回投与試験（RHAF 試験）で当初計画された最高用量である 5 mg/kg[1]の 10 倍であった。この用量で得られる血清中イキセキズマブ濃度は、IL-17A を飽和するために必要なイキセキズマブ濃度の推定値より数桁高いと予測された。すなわち、サルにおいて血中 IL-17A[2]の 99%がイキセキズマブにより占有されるイキセキズマブ濃度は 0.08 nM と推定され、50 mg/kg を投与したカニクイザルの定常状態における血清中イキセキズマブ濃度[3]はこれより数桁［平均最高血清中濃度（C_{max}）の約 190000 倍］高い濃度であった。

1　RHAF 試験で最終的に選択した最高用量は 2 mg/kg（カニクイザルにおける最高用量の 25 分の 1）であった。

2　健康成人における IL-17A の血中濃度は 26.3±2 pg/mL とされる（Alexandrakis 2006）。ヒト及びカニクイザルの血中 IL-17A 濃度は同等と仮定した。

3　カニクイザル 8 週間反復投与毒性試験（6180-918 試験）における試験 57 日の平均 C_{max} は 2255 μg/mL（約 15400 nM）。

8 週間反復投与毒性試験（静脈内投与）の低用量は、RHAF 試験の当初計画された最高用量と同じ 5 mg/kg を選択した。39 週間反復投与毒性試験（皮下投与）の低用量は、予定臨床用量範囲での曝露量を得るため 0.5 mg/kg を選択した。

一般に、モノクローナル抗体医薬品の毒性は標的分子に関連した過剰な薬理作用として発現する。このことを考慮すると、イキセキズマブの毒性は 50 mg/kg までの用量で十分に評価されたと考えられる。

2.4.2　重要な結論

2.4.2.1　非臨床における特記事項

イキセキズマブの非臨床試験計画及び結果における特記事項を以下に要約する。

（1）病態モデルにおける有効性を評価していないことについて：

イキセキズマブはげっ歯類 IL-17A に結合しないが、カニクイザル IL-17A に交差反応する。しかしながら、非ヒト霊長類を用いた乾癬病態モデルは確立されていない。げっ歯類の乾癬病態モデルに関しては、ヒト乾癬皮膚外植片を免疫不全マウスに移植し、ヒトリンパ球を移入する異種移植モデルを用いて種々の作用機序を有する抗乾癬治療薬の効果が評価されているが、その試験成績はヒトにおける有効性と必ずしも一致していない（Boehncke 2007; Petersen 2008）。したがって、イキセキズマブ又はげっ歯類サロゲート抗体を用いた乾癬病態モデルでの試験は実施しなかった。乾癬に伴う関節炎に関しても同様に、ヒトで認められる病態を反映した動物モデルはないため、病態モデルでの試験は実施しなかった。効力を裏付ける薬理試験では、in vitro においてイキセキズマブのヒト IL-17A に対する結合親和性を評価したほか、in vitro 及び in vivo においてヒト IL-17A によって誘導されるケモカイン産生に対する阻害作用を評価した。

（2）カニクイザル反復投与毒性試験における 1 例の死亡について：

カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験において試験 20 週に中用量群（5 mg/kg）の 1 例が死亡した（7608-478 試験；CTD 第 2.6.6.3.2 項）。高用量群（50 mg/kg）に死亡はなく、いずれの用量においても死亡を説明できるような投与関連の毒性変化は見られなかった。したがって、この死亡はイキセキズマブに起因するものではないと考えたが、死因は特定できず、[redacted]。すなわち、すべての毒性試験結果を総合的に考慮すると、死亡例と同等以上の用量及び期間投与された多数の動物におけるイキセキズマブの忍容性は良好であったことから、この死亡が投与関連であった可能性は低いと考えられた（CTD 第 2.6.6.3.2 項）。なお、臨床試験では、治験依頼者によりイキセキズマブとの関連ありと結論された死亡例はない（CTD 第 2.5.5.5 項及び 2.7.4.2.1.4 項）。

（3）投与部位反応について：

カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験において、イキセキズマブ投与群の動物に投与部位反応が散見されたが、その多くは軽度かつ一過性であった。このうち、高用量群（50 mg/kg）の 1 例では顕著な投与部位反応（腫脹、発赤及び痂皮形成）が試験 3 ヵ月後からほぼ持続的に認められ、試験の経過とともに悪化した（7608-478 試験；CTD 第 2.6.6.3.2 項）。この個体では 30 回投与後に 9 週間休薬したところ、投与部位の状態は回復した。計画剖検の 2 日前にイキセキズマブを再投与したところ、計画剖検時に投与部位の腫脹が見られ、病理組織学的検査における投与部位所見は他の動物より高度であり血管炎も認められた。この 1 例で見られた顕著な投与部位反応は、血清中イキセキズマブ濃度の試験 22 日以降の低下及び抗薬物抗体の高値を伴っていたことから、イキセキズマブに対する免疫反応の関与が示唆された。動物におけるヒト化抗体に対する免疫反応は、ヒトにおけるリスクを予測するものではないため、イキセキズマブを投与した患者への関連性は不明である。なお、臨床試験においてイキセキズマブを投与された患者では、ほとんどの注射部位反応の重症度は、軽度又は中等度であった（CTD 第 2.7.4.5.11.4 項）。

（4）F1 出生児死亡について：

カニクイザルの出生前及び出生後の発生に関する試験では、F1 出生児 40 例のうち 7 例が死亡又は安楽殺に至り、いずれもイキセキズマブ投与群（5 又は 50 mg/kg）であった（20018253 試験；CTD 第 2.6.6.6.3 項）。このうち母動物の育児放棄（哺育の拒絶／放棄）により安楽殺に至った児は 3 例であり、いずれも 50 mg/kg 群であった。しかしながら、F1 児死亡発現頻度は試験施設の背景対照データのほぼ範囲内であり、サルにおける児死亡の発現頻度及び要因に関する文献情報を踏まえ、さらに各個体の死因を考慮すると、いずれも母動物へのイキセキズマブ投与に起因するものではないと考えられた。したがって、カニクイザルで見られた F1 出生児死亡は、妊娠中の患者にイキセキズマブを投与したときの出生児に対するリスクを示すものではないと考えられた。

（5）がん原性評価について：

ICH S6(R1) ガイドラインを踏まえ、イキセキズマブのがん原性の評価は、イキセキズマブの毒性試験結果及び標的分子である IL-17A の生体内での機能・役割に関する公表文献に基づいて行った（CTD 第 2.6.6.5 項）。その結果、イキセキズマブががん原性を有する可能性は低いことが示唆された。イキセキズマブはげっ歯類の IL-17A に結合しないため、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施しなかった。市販のラット抗マウス IL-17A 抗体は、IgG アイソタイプ、IL-17A に対する結合親和性及びエピトープがイキセキズマブと異なることから、これらのラット抗マウス IL-17A 抗体を用いたがん原性試験を実施しても、科学的に適切なイキセキズマブのがん原性リスク評価はできないと考える。さらに、標準的な 2 年間がん原性試験は、免疫抑制剤のがん原性リスクの検出力が低いとされる（Bugelski 2010）。

2.4.2.2 原薬及び製剤の規格に設定した目的物質由来不純物の毒性評価

イキセキズマブに含まれる不純物の毒性は、イキセキズマブの毒性試験において評価した（CTD 第 2.6.6.8.3 項）。イキセキズマブの一連の毒性試験における毒性プロファイルは良好であり、不純物について十分な安全域が得られたことから、イキセキズマブの不純物について設定した規格は妥当なものと考える。

2.4.3 薬理試験

効力を裏付ける薬理試験で得られた主要な試験成績を以下に示す。

- イキセキズマブはヒト IL-17A に特異的に結合し、他の IL-17 ファミリー分子には結合しなかった。
- イキセキズマブはヒト IL-17A 及びカニクイザル IL-17A に同程度の親和性で結合したが、ウサギ IL-17A に対する結合親和性は低く、マウス IL-17A 及びラット IL-17A には結合しなかった。ヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/IL-17F ヘテロ二量体（IL-17A/F）に対する解離定数（K_D）はいずれも 3 pM 未満であった。
- HT-29 細胞において、イキセキズマブはヒト IL-17A 及びカニクイザル IL-17A 並びにヒト IL-17A/F によって誘導される growth related oncogene α（GROα）産生を濃度依存的に阻害した。
- イキセキズマブはヒト IL-17A のヒト IL-17RA サブユニットへの結合を阻害した。
- イキセキズマブは Fcγ 受容体 I、IIa 及び IIIa 並びに補体 C1q に結合せず、抗体依存性及び補体依存性の細胞傷害を引き起こす可能性は低いと考えられた。
- マウスにおいて、イキセキズマブはヒト IL-17A の皮下投与によって誘導される keratinocyte chemoattractant（KC）産生を抑制した。

これらの試験成績から、イキセキズマブはヒト IL-17A の生物活性を特異的に中和することが示され、IL-17A が病態形成に関与すると考えられる乾癬及び乾癬に伴う関節炎に対して有効性を示すと考えられた。また、カニクイザルを用いた 8 週間及び 39 週間反復投与毒性試験においてイキセキズマブの安全性薬理評価を実施した結果、心血管系、呼吸系及び中枢神経系機能に対する影響は認められなかった。

2.4.4 薬物動態試験

カニクイザルを用いた単回投与薬物動態試験及び TK 試験の成績に基づいてイキセキズマブの吸収を評価したほか、胎児移行及び乳汁移行を評価した。試験結果を以下に要約する。

- カニクイザルにイキセキズマブを単回静脈内投与及び皮下投与したときの $t_{1/2}$ は、それぞれ 156 時間（約 7 日）及び 246 時間（約 10 日）であった。皮下投与時のバイオアベイラビリティは高かった。
- カニクイザルの 8 週間反復投与毒性試験（静脈内投与）及び 39 週間反復投与毒性試験（皮下投与）において、初回投与後の C_{max} 及び血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168hr}$）は用量にほぼ比例して増加し、また週 1 回反復投与による蓄積が認められた。39 週間反復投与毒性試験において、最高血清中濃度到達時間

（T_{max}）は 40～102 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168hr}$ に明らかな性差は認められなかった。

- 雌カニクイザルにイキセキズマブを妊娠 20 日から 139 日まで週 1 回、皮下投与したとき、帝王切開日（妊娠 140～142 日）における胎児血清中イキセキズマブ濃度は母動物血清中濃度の約 22%であった。
- 雌カニクイザルにイキセキズマブを妊娠 20～22 日から分娩まで週 1 回、皮下投与したとき、少なくとも分娩後 56 日まで乳汁中にイキセキズマブが検出された。
- 毒性試験における抗イキセキズマブ抗体の発現頻度は低かった。

2.4.5　毒性試験

カニクイザルを用いて、最長 39 週間の反復投与毒性試験、雌雄の生殖能試験、胚・胎児発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生に関する試験（いずれもイキセキズマブを 50 mg/kg までの用量で週 1 回投与）を実施した。いずれの試験においても忍容性は良好であり、皮下投与による投与部位反応以外に、イキセキズマブ投与に関連した毒性変化は認められなかった。

カニクイザルの毒性試験で見られた主要な所見を以下に示す。

- 1 例で顕著な投与部位反応が見られたが、イキセキズマブに関連した全身毒性及び免疫毒性は見られなかった。
  - 臨床検査パラメータ、器官重量及び病理組織学的検査結果には、イキセキズマブに関連した変化は認められなかった。
  - 免疫系の評価項目［末梢血リンパ球サブセット解析、ナチュラルキラー（NK）細胞活性及び T 細胞依存性抗体産生（IgG 及び IgM）］には、イキセキズマブに関連した変化は認められなかった。
  - 39 週間反復投与毒性試験（皮下投与）ではすべての用量で投与部位反応が散見され、その多くは一過性の軽度な腫脹であり、痂皮又は発赤を伴う場合もあった。50 mg/kg 群の 1 例に顕著で可逆的な皮下投与部位反応が見られ、この個体では抗薬物抗体の抗体価が高かったことから、免疫反応の関与が示唆された。
  - 39 週間反復投与毒性試験において、5 mg/kg 群（中用量群）の 1 例が試験 20 週に死亡した（原因不明）。すべての毒性試験から総合的に判断すると、この死亡がイキセキズマブと関連する可能性は低いと考えられた。
- 性成熟したカニクイザルの精子、性周期及び生殖器官には、イキセキズマブに関連した変化は認められなかった。
- 胚・胎児発生及び生後発達（免疫系の機能を含む）には、イキセキズマブの妊娠期投与に関連した変化は認められなかった。
- 39 週間反復投与毒性試験を除くすべての試験の無毒性量（NOAEL）は 50 mg/kg であった。39 週間反復投与毒性試験では、最高用量の 50 mg/kg 群の 1 例で顕著な投与部位反応が見られたことから、NOAEL は 5 mg/kg であった。

さらに、血液適合性試験においてイキセキズマブをヒト又はカニクイザルの全血又は血清と混合しても問題となるような溶血及び血清凝集は見られず、また組織交差反応性試験においてイキセキズマブはカニクイザル及びヒトの正常組織と結合しないことが示された。

イキセキズマブの非臨床データ及び IL-17A の機能に関する公表文献に基づき評価した結果、イキセキズマブによる IL-17A 中和作用に起因する発がんリスクの増加は示唆されなかった。

2.4.6　統括的な概要及び結論

イキセキズマブの非臨床薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に基づくと、イキセキズマブを乾癬の治療に用いることは妥当と考えられる。

毒性試験として、カニクイザルを用いた最長 39 週間の反復投与毒性試験、生殖能に関する試験、胚・胎児発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生に関する試験を実施し、イキセキズマブの毒性、免疫系への影響、安全性薬理及び TK を評価した。この試験計画は ICH S6(R1) ガイドラインに合致するものであった。

イキセキズマブを 50 mg/kg までの用量でカニクイザルに週 1 回、皮下又は静脈内投与したときの忍容性は良好であった。イキセキズマブを投与した動物（胎児及び出生児を含む）における曝露量は用量にほぼ比例して増加し、試験期間を通して曝露の持続が認められた。抗薬物抗体陽性又は抗薬物抗体の発現を示唆する曝露量の減少を示した動物の発現頻度は低かった。投与に関連した変化は皮下投与による投与部位反応のみであり、イキセキズマブによる標的介在性の毒性変化は認められなかった。さらに、組織、Fcγ 受容体及び補体 C1q へのイキセキズマブの結合が見られなかったことも考慮すると、カニクイザルにおいてイキセキズマブの Fc 領域を介した生物学的作用は生じないことが示唆された。

IL-17A は好中球の恒常性の維持並びに細胞外細菌及び真菌の感染に対する宿主防御においても重要な役割を果たすが（Miossec 2009）、イキセキズマブに曝露された成熟動物並びに胎児及び F1 児において評価した自然免疫及び液性免疫のいずれの項目にも明らかな作用は見られなかった。高値又は低値を示すパラメータが散見されたが、発現に一貫性はなくわずかな変動であり、用量相関性も見られなかったことから、いずれも正常な生物学的ばらつきの範囲内にある偶発的な変動と考えられた。なお、臨床試験では、イキセキズマブを投与された患者において、プラセボ群と比較し白血球数、総好中球数及び血小板数のベースラインからの減少が認められている。軽度の感染症（粘膜のカンジダ感染を含む）の発現頻度がプラセボ群に比べイキセキズマブ群で高かったが、感染症の発現頻度及び感染症の種類に好中球減少の有無による差は見られなかった（CTD 第 2.7.4.5.11 項）。

カニクイザルにおけるイキセキズマブに関連した毒性所見は皮下投与による投与部位反応のみであった。高用量群（50 mg/kg 群）の 1 例で認められた持続的かつ顕著な投与部位反応は毒性と考え、39 週間反復投与毒性試験の NOAEL は中用量（5 mg/kg）と判断した。この個体の血清中イキセキズマブ濃度は低く、抗イキセキズマブ抗体の抗体価が

高かったことから、この 1 例で見られた投与部位反応は免疫反応の関与が示唆されたが、その臨床的意義は不明である。この 1 例以外で散見された投与部位反応の多くは軽度かつ一過性であった。なお、臨床試験においてイキセキズマブを投与された患者では、注射部位反応（紅斑、疼痛、そう痒感及び浮腫が最も多い）がプラセボ投与群と比較して高頻度に報告されているが、ほとんどが軽度又は中等度であり、試験中止に至る事例はまれであった。このように、ヒトでの使用経験における反応は、カニクイザルで観察された投与部位反応の大多数に類似するものであった。

毒性試験における特記所見として、39 週間反復投与毒性試験の中用量（5 mg/kg）群の 1 例が試験途中（試験 20 週、イキセキズマブを 20 回投与後）に死亡し、死因は不明であった（CTD 第 2.6.6.3.2 項）。イキセキズマブの毒性試験において、5 又は 50 mg/kg の用量で 20 回以上投与された計 37 例（最長 39 回投与）のうち、死亡したのはこの 1 例のみであり、他の動物にこの事象を裏付けるような死亡、毒性及び安全性薬理所見は認められなかった。したがって、この死亡がイキセキズマブ投与に関連していた可能性は低いと考えられる。臨床試験では、治験依頼者によりイキセキズマブとの関連ありと結論された死亡例はない（CTD 第 2.5.5.5 項及び 2.7.4.2.1.4 項）。

カニクイザルの生殖能、胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生において、イキセキズマブに起因する毒性変化は認められなかった。試験期間を通して、イキセキズマブ投与群のほとんどの動物がイキセキズマブに持続的に曝露され、さらに胎盤を介してイキセキズマブが胎児へ移行し、F1 出生児もイキセキズマブに曝露されたこと（最長で生後 29 週まで）が示された。

胚・胎児発生に関する試験では、高用量（50 mg/kg）群の胎児 11 例中 3 例で、臍帯血中の NK 細胞の絶対数及び相対比率の増加が認められた。これら 3 例の胎児における NK 細胞（相対比率）は対照群の胎児の最高値より 1.7～2.8 倍高く、高用量群の群平均 NK 細胞（相対比率）は対照群と比較して約 2 倍であった。しかしながら、両群間に統計学的有意差は認められず、高用量群の他の胎児に NK 細胞の増加は見られず、さらにリンパ球サブセットにおいて他に変化はなかったことから、毒性変化ではないと判断した。胎児における NK 細胞の増加に関し、[redacted]が FDA から示された。この見解を受け、出生前及び出生後の発生に関する試験では、F1 児の免疫系評価として、末梢血リンパ球サブセット解析に加え、NK 細胞活性並びにキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する T 細胞依存性抗体産生（IgG 及び IgM、一次及び二次応答）も検討した。その結果、F1 児におけるこれらの評価項目にイキセキズマブ関連の変化は見られず、対照群の範囲と比較したパラメータの変動は、いずれも正常なばらつきの範囲内と考えられた。F1 児の NK 細胞数（生後 28、98 及び 205 日）は個別値及び群平均値ともに各群で同程度であった。このように、出生前及び出生後の発生に関する試験では、F1 児において NK 細胞数の増加はなく、自然免疫及び液性免疫の機能変化も示されなかった。

出生前及び出生後の発生に関する試験では、F1 出生児 40 例のうち 7 例が、生後 6 日以内に死亡又は安楽殺に至った。この死亡はいずれもイキセキズマブ投与群（5 又は

50 mg/kg）に見られ、分娩時の胎齢が低い（3 例）か、あるいは外傷（1 例）、奇形（1 例）又は母動物の育児放棄（分娩時の胎齢が低い 1 例を含む 3 例）が死因と考えられた。死亡 F1 児のいずれにおいても、外表検査、形態測定、心臓の形態検査、内臓の肉眼的及び病理組織学的検査並びに骨格検査に、投与によると考えられる変化は認められなかった。

サルの出生前及び出生後死亡等の事象については、試験間でばらつきがあることから、溶媒対照群との比較に加え、背景データを考慮して総合的に解釈するのが適切とされる（Jarvis 2010）。本試験で見られた F1 児の死亡発現頻度は、育児放棄及びそれ以外の死亡原因のいずれも試験施設の背景対照データのほぼ範囲内であり（CTD 第 2.6.6.6.3 項）、また、文献においても、サルの新生児期の死亡率は、捕獲又は放し飼いのマカク種全体で 22%（Small 1982）、輸入及びコロニー繁殖のカニクイザルの大規模繁殖コロニーでは 12%（Gardin 1989）と高いことが報告されている。新生児の死因としては、未成熟、外傷、奇形、感染症、哺育の拒絶／放棄、哺育能欠如及びケージ内の他の動物による攻撃などが報告されており（Rasmussen 1980; Small 1982; Gardin 1989）、早産で生まれたサルの生存率は低いことが文献（Rasmussen 1980; Hendrie 1996）及び試験施設の背景データ（CTD 第 2.6.6.6.3 項）から示されている。

母動物の育児放棄のため安楽殺した F1 児 3 例はいずれも高用量群であったが、カニクイザルにおいて育児放棄はしばしば認められる事象であり、本試験における育児放棄の発現頻度は、試験施設の背景データから大きく外れる値ではなかった（CTD 第 2.6.6.6.3 項）。さらに、本試験で用いた母動物は全例とも初産であった。公表文献によると、カニクイザルの飼育コロニーで生まれた乳児死亡率は、初回妊娠で高く（38%～42%）、2 回目の妊娠では 14%と有意に低下する（Gardin 1989）。カニクイザルにおいては、他の個体との相互関係、飼育環境、健康状態等、様々な要因に関連して新生児死亡の原因となる育児放棄がしばしば認められ、初産で特に新生児死亡及び育児放棄の頻度が高いとされる（Small 1982; Maestripieri 1998）。本試験で育児放棄を示した母動物の健康状態は良好であり、F1 児の形態計測並びに外表、内臓、心臓及び骨格観察では、イキセキズマブ関連の変化は認められなかった。さらに、イキセキズマブの薬理作用からもこれらの死因は特定できなかった。

以上、F1 児の死亡発現頻度は試験施設の背景対照データのほぼ範囲内であり、また、サルにおける児死亡の発現頻度及び要因に関する文献情報を踏まえ、さらに各個体の死因を考慮すると、本試験で見られた F1 児死亡はいずれも母動物へのイキセキズマブ投与に起因するものではないと判断した（CTD 第 2.6.6.6.3 項）。

イキセキズマブはげっ歯類の IL-17A に結合しないため、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施しなかった。市販されているラット抗マウス IL-17A 抗体は、IgG アイソタイプ、IL-17A に対する結合親和性及びエピトープがイキセキズマブと異なり（CTD 第 2.6.2.2.3 項）、さらに、これらの抗体をマウスに反復投与すると抗薬物抗体が産生され長期投与ができない可能性が考えられた。したがって、これらのラット抗マウス IL-17A 抗体を用いたがん原性試験を実施しても、科学的に適切なイキセキズマブのがん原性リスク評価はできないと考える。イキセキズマブの理論上のがん原性リスクは、その免疫調節作用

によるものに限定されると考えられるが、標準的な 2 年間がん原性試験は、免疫抑制剤のがん原性リスクの検出力が低いとされる（Bugelski 2010）。以上より、イキセキズマブのがん原性の評価は、イキセキズマブの毒性試験結果並びに標的分子である IL-17A の生体内での機能・役割に関する公表文献に基づいて行った（CTD 第 4.2.3.4.3.1 項及び 2.6.6.5 項）。イキセキズマブのカニクイザルを用いた毒性試験において、細胞増殖促進作用や強力な免疫抑制作用を示す所見、がん及び前腫瘍性病変並びに免疫毒性所見は認められなかった。また、IL-17A と腫瘍形成に関する文献の一部には、IL-17A の抗腫瘍効果を示唆するものもあるが、腫瘍に対し促進・抑制のどちらに作用するかは、癌種及び腫瘍微小環境全体に依存していると考えられ、多くの公表文献では IL-17A は腫瘍形成を促進する方向に作用することが示されている。すなわち、種々の腫瘍において高レベルの IL-17A が発現し、IL-17A の発現は癌の転帰が悪いことと関連するとされ、さらに IL-17A が血管新生誘導、炎症性サイトカイン・ケモカインの産生亢進、炎症性細胞の動員及び腫瘍細胞の生存促進作用を有することが示唆されている。したがって、イキセキズマブによる IL-17A の中和によって、腫瘍の増殖は抑制される可能性が示唆される。以上、イキセキズマブのがん原性リスクは低いと考える。

臨床試験において、悪性腫瘍に関連した事象の発現頻度は、乾癬患者で報告されている頻度と同程度であり、いずれのイキセキズマブ投与群ともプラセボ対照群と比較し差は見られなかった。以上の非臨床及び臨床の情報に基づき承認申請時のがん原性リスク評価は適切に実施され、これを踏まえた市販後の安全性監視活動が計画されている。

カニクイザルを用いた毒性試験結果に基づき、申請する用法及び用量での安全域を算出した。毒性試験において標的器官毒性は見られず、NOAEL は概して最高用量の 50 mg/kg であった。39 週間反復投与毒性試験では 50 mg/kg 群の 12 例中 1 例で高度の投与部位反応が持続したため NOAEL は 5 mg/kg であったが、この 1 例の所見にはヒト化抗体に対する免疫反応の関与が示唆され、ヒトへの関連性は不明であった。このことから、安全域は 50 mg/kg［39 週間反復投与毒性試験の最小毒性量（LOAEL）］に基づいて算出した。カニクイザルの 50 mg/kg 投与における全身曝露量（AUC）は、臨床最大曝露量（初回に 160 mg を投与し、以後 80 mg を 2 週間隔で投与したときの定常状態における平均値、CTD 第 5.3.3.5.2 項）と比較して約 61 倍であり、十分な安全域が得られた（表 2.4-1）。なお、初回の 160 mg を投与後、あるいは維持投与期の 80 mg を 4 週間隔で投与時には、安全域はさらに広いと推定される。

以上、一連の非臨床試験結果から、イキセキズマブは、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する成人患者に対する治療薬として期待され、申請する用法及び用量は妥当なものと考える。

表 2.4-1　　臨床用量（初回に 160 mg を皮下投与し、以後 80 mg を 2 週間隔で皮下投与）と比較したイキセキズマブの安全域

種	用量	定常状態の AUC（mg•hr/mL）	安全域 [a]
ヒト	160 mg の開始用量後に 80 mg Q2W	2.366 [b]	―
カニクイザル	50 mg/kg (LOAEL)	144 [c]	61 倍
	5 mg/kg (NOAEL)	15.3 [d]	6.5 倍

略語：AUC = 血清中濃度－時間曲線下面積、LOAEL = 最小毒性量、NOAEL =無毒性量、Q2W = 2 週に 1 回

[a] カニクイザルの AUC/ヒトの AUC

[b] 80 mg を 2 週間隔で投与したときの定常状態における $AUC_{0\text{-}168hr}$ の平均値（母集団薬物動態モデル解析における推定値；CTD 第 5.3.3.5.2 項）。160 mg を投与後の $AUC_{0\text{-}168hr}$ の平均値及び 80 mg を 4 週間隔で投与時の定常状態における $AUC_{0\text{-}168hr}$ の平均値は、これよりも低いことが予想される。

[c] カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験（7608-478 試験）の試験 267 日における定常状態の平均 $AUC_{0\text{-}168hr}$

[d] カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験（7608-478 試験）の定常状態の推定 $AUC_{0\text{-}168hr}$（5 mg/kg 群の試験 267 日における AUC は得られていないため、50 mg/kg 反復投与による蓄積の程度を参考に、試験 1 日の AUC を 2.5 倍した）。

2.4.7　参考文献

1. Alexandrakis MG, Pappa CA, Miyakis S, Sfiridaki A, Kafousi M, Alegakis A, et al. Serum interleukin-17 and its relationship to angiogenic factors in multiple myeloma. Eur J Int Med. 2006;17:412-416.

2. Boehncke WH, Schön MP. Animal models of psoriasis. Clin Dermatol. 2007;25:596-605.

3. Bugelski PJ, Volk A, Walker MR, Krayer JH, Martin P, Descotes J. Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia. Int J Toxicology. 2010;29:435-466.

4. Gardin JF, Jerome CP, Jayo MJ, Weaver DS. Maternal factors affecting reproduction in a breeding colony of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). Lab Anim Sci. 1989;39:205-212.

5. Hendrie TA, Peterson PE, Short JJ, Tarantal AF, Rothgarn E, Hendrie MI, et al. Frequency of prenatal loss in a macaque breeding colony. Am J Primatol. 1996;40:41-53.

6. Jarvis P, Srivastav S, Vogelwedde E, Stewart J, Mitchard T, Weinbauer GF. The cynomolgus monkey as a model for developmental toxicity studies: Variability of pregnancy losses, statistical power estimates, and group size considerations. Birth Defects Res Pt B. 2010;89:175-187.

7. Maestripieri D, Carroll KA. Risk factors for infant abuse and neglect in group-living rhesus monkeys. Psychological Science.1998;9:143-145.

8. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. N Engl J Med. 2009;361:888-898.

9. Petersen TK, Sørensen P. Translational dermatology in drug discovery: perspectives for integrating humanized xenograft models and experimental clinical studies. Drug Discov Today. 2008;13:240-246.

10. Rasmussen KM, Ausman LM, Hayes KC. Vital statistics from a laboratory breeding colony of squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). Lab Anim Sci. 1980;30:99-106.

11. Small MF. Reproductive failure in macaques. Am J Primatol. 1982;2:137-147.