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

2.6.1　緒言

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.1　緒言 2

略語一覧

AUC	血清（漿）中濃度－時間曲線下面積
CL	クリアランス
C_{max}	最高血清（漿）中濃度
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法
GLP	Good Laboratory Practice
GROα	growth related oncogene α
H/DX-MS	水素／重水素交換質量分析法
HEK	ヒト胎児腎臓由来
HRP	horseradish peroxidase
IC_{50}	50%阻害定数
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
ILC3	3 型自然リンパ球
INFα	インターフェロンα
ISR	incurred sample reanalysis
IV	静脈内
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
k_{off}	解離速度
k_{on}	結合速度
LOAEL	最小毒性量
mDC	単球由来樹状細胞
mIL	マウスインターロイキン
Mut	Mutant
NA	該当せず
NC	算出できず
ND	測定せず
NK	ナチュラルキラー
NOAEL	無毒性量
pDC	形質細胞様樹状細胞
Q2W	2 週に 1 回
QC	Quality Control
RANKL	receptor activation of nuclear factor-κB ligand
RE	相対誤差
RSD	相対標準偏差
SC	皮下
SD	標準偏差
SDS	sodium dodecyl sulfate
SPR	表面プラズモン共鳴法
$t_{1/2}$	消失半減期
Tc17	細胞傷害性 T 細胞 17
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（漿）中濃度到達時間
TNFα	腫瘍壊死因子α
Vss	定常状態の分布容積

2.6.1　緒言

イキセキズマブ（LY2439821）は、炎症性サイトカインであるヒトインターロイキン-17A（IL-17A）に対して特異的かつ高い親和性（K_D値：3 pM 未満）で結合するヒト化免疫グロブリン G サブクラス 4（IgG4）モノクローナル抗体である。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。イキセキズマブは IL-17A の活性を中和することで、表皮ケラチノサイトの過剰な増殖及び活性化を抑制する。イキセキズマブは、IL-17 ファミリーに属する他のサイトカイン（IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及び IL-17F）には結合しない。

中等症から重症の尋常性乾癬を主な対象とした臨床開発に関して日米欧規制当局との協議を行ったうえでイキセキズマブの臨床試験を実施し、有効性及び安全性について評価を行った。また、日本では関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者も臨床試験に組み入れ、これらの疾患に対するイキセキズマブの有効性及び安全性の評価を行った。これらの臨床試験の結果から、中等症から重症の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対するイキセキズマブの有効性及び安全性の特性を明らかにした。

今般、品質に関する試験成績、非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づくベネフィット／リスク評価の結果から、イキセキズマブの当該疾患に対する高い有用性が示され、新たなより良い治療の選択肢となり得ることが示されたため、以下の効能・効果及び用法・用量について製造販売承認申請を行うものである。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

【用法・用量】

通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

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

2.6.2　薬理試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.2　薬理試験の概要文 1
2.6.2.1　まとめ 1
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1　In vitro 試験 4
2.6.2.2.1.1　ヒト IL-17A に対する結合特異性 4
2.6.2.2.1.2　IL-17A に対する結合の反応速度論的解析 5
2.6.2.2.1.3　In vitro におけるヒト IL-17A 誘導 GROα産生に対する作用 6
2.6.2.2.1.4　ヒト IL-17A のヒト IL-17A 受容体への結合に対する阻害 9
2.6.2.2.1.5　エピトープマッピング 10
2.6.2.2.1.6　ヒト Fcγ 受容体及び補体に対する結合 14
2.6.2.2.2　In vivo 試験 15
2.6.2.2.2.1　マウスにおける IL-17A 誘導 KC 産生に対する作用 15
2.6.2.2.3　サロゲート抗体を用いた試験 15
2.6.2.3　副次的薬理試験 19
2.6.2.4　安全性薬理試験 20
2.6.2.4.1　心血管系に関する試験 20
2.6.2.4.2　呼吸系に関する試験 20
2.6.2.4.3　中枢神経系に関する試験 20
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用 21
2.6.2.6　考察及び結論 21
2.6.2.7　図表 21
2.6.2.8　参考文献 21

2.6.2　薬理試験の概要文

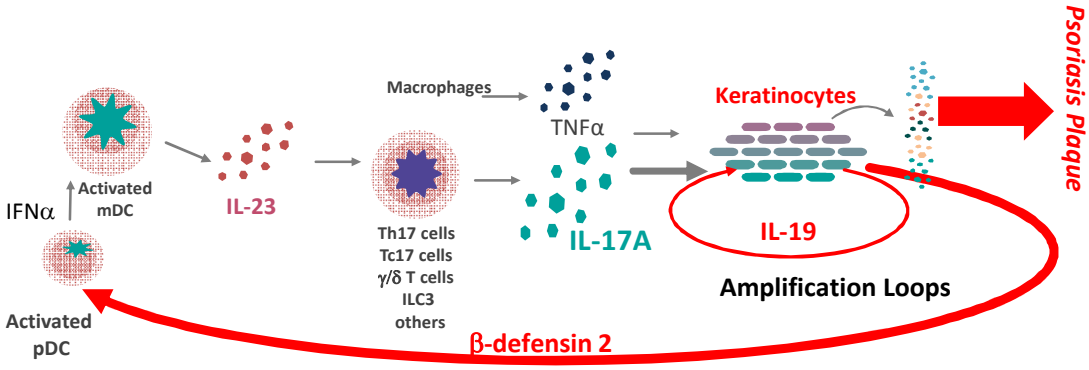
2.6.2.1　まとめ

インターロイキン-17A（IL-17A）は 6 種類で構成される IL-17 ファミリー（IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及び IL-17F）の一員であり、ジスルフィド結合によるホモ二量体を形成して生物活性を示す（Gaffen 2009）。IL-17A は、Th1 細胞及び Th2 細胞と異なる $CD4^+$ T 細胞サブセットであるヘルパーT 細胞 17（Th17 細胞）で主に産生される（Miossec 2009）。また近年では、Th17 細胞以外の T 細胞（γ/δT 細胞等）や、3 型自然リンパ球（ILC3）、マスト細胞、好中球などの自然免疫系の細胞を含む様々な細胞が IL-17A を産生することが示されている（Cua 2010）。IL-17A 受容体である IL-17RA/IL-17RC ヘテロ二量体は広範な組織に発現しており、IL-17A はケラチノサイトを含む上皮細胞、樹状細胞、マクロファージ、線維芽細胞、骨芽細胞及び内皮細胞を含む種々の細胞に作用し、炎症性サイトカインやケモカイン等の産生を誘導し得る（Miossec 2009）。IL-17A と相同性が高い IL-17F も IL-17A 受容体に結合するが、受容体に対する結合親和性は異なり、両リガンドには機能的な相違が存在すると考えられている。すなわち、IL-17A 及び IL-17F はいずれも炎症性サイトカイン、ケモカイン及び抗菌ペプチド等を誘導し、細胞外細菌及び真菌に対する感染防御に関与しているが、IL-17F は炎症誘導能が IL-17A よりも低く、慢性炎症及び自己免疫反応の誘導には IL-17F よりも IL-17A が重要な役割を果たすと考えられている。近年では、IL-17A と IL-17F のヘテロ二量体（IL-17A/F）も報告されているが、その機能的役割には不明点が多い。

IL-17A の主要な機能は、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及び病原性の慢性炎症の誘導である。細胞外病原体に対する宿主防御において、IL-17A は好中球の感染部位への遊走に必要なケモカイン濃度勾配を制御したり、宿主の顆粒球産生を促進したりする。また、IL-17A は IL-6 の産生を誘導して好中球を活性化させるほか、抗菌ペプチドの産生や粘液分泌を活性化させる。IL-17A による感染防御応答には、ケラチノサイト、気管支上皮細胞及び腸上皮細胞などの外部環境との境界面に存在する細胞種が関与している。感染防御応答における IL-17A の役割は、主に IL-17A 又は IL-17RA の欠損マウスを用いて解析されているが、ヒトにおいても IL-17A 活性の低下により再発性のブドウ球菌及び皮膚粘膜カンジダ感染が生じることが報告されている（Cypowyj 2012; Hernández-Santos 2012）。

細胞外病原体の排除及びメモリーT 細胞の産生には T 細胞サブセットの適切な活性化が必要であり、T 細胞サブセットの過剰又は持続的な活性化は自己免疫疾患やアレルギー疾患を引き起こす。これまで炎症性自己免疫疾患には Th1 細胞が関与すると考えられていたが、現在ではそれらの多くに IL-17A を産生する病原性の高い T 細胞が関与すると考えられている。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（図 2.6.2-1）。また、CD3/CD28 共刺激系を用いた ex vivo 評価から、健康被験者と比較して乾癬患者の血中では IL-17A 産生 T 細胞数が増加していることが示されている（図 2.6.2-2; [redacted] 20[redacted]）。したがって、Th17 細胞の過剰な活性化及び IL-17A の過剰な産生

は乾癬の病態形成に重要な役割を果たすと考えられる（Miossec 2009; Gaffen 2014）。関節症性乾癬患者においても、血中の Th17 細胞の増加（Jandus 2008）並びに皮膚病変及び滑液中の IL-17A 発現量の増加が報告されている（Suzuki 2014）。IL-17A は骨芽細胞における receptor activation of nuclear factor-κB ligand（RANKL）の発現誘導を介して破骨細胞の形成を促進するほか（Kotake 1999）、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から（Koshy 2002）、関節症性乾癬患者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。



略語：ILC3 = 3 型自然リンパ球、INFα = インターフェロンα、mDC = 単球由来樹状細胞、pDC = 形質細胞様樹状細胞、Tc17 = 細胞傷害性 T 細胞 17、Th17 = ヘルパーT 細胞 17、TNFα = 腫瘍壊死因子α
IL-17A は TNFαとの相乗作用により乾癬患者の皮膚病変の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る正のフィードバックループ（amplification loops）を形成することで、皮膚の慢性的な炎症を引き起こすと考えられる。

図 2.6.2-1　　乾癬皮膚病変における IL-17A の機能的役割

20[redacted], Figure 1 を再掲。

図 2.6.2-2　　乾癬患者の末梢血単核球における IL-17A 産生スポット数

IL-17A は炎症部位の局所で産生されて作用を発現することから、IL-17A 活性の中和は乾癬の皮膚病変及び関節炎に対して有効性及び安全性の高い治療法となることが期待される。また、IL-17A を選択的に阻害することで、IL-17F を介した細胞外病原体の感染に対する宿主防御は正常に機能すると期待される。そこで、ヒト 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イキセキズマブ（LY2439821）を開発した。

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としては、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が報告されている（Boehncke 2007; Petersen 2008）。本モデルを用いて種々の作用機序を有する乾癬治療薬もしくはその候補化合物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）。臨床試験成績との不一致は、本モデルの乾癬の発症に移植ヒト細胞由来の IL-17A だけでなく、宿主マウスの免疫細胞由来の IL-17A も関与していることが原因であると考えられる。また、市販されている抗マウス IL-17A 抗体は IgG アイソタイプ、IL-17A に対する結合親和性並びにエピトープがイキセキズマブと異なることから、イキセキズマブのサロゲート抗体として有効性の評価に用いることは適切でないと判断した。したがって、乾癬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。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病態モデルはないため、病態モデルを用いた有効性の評価は実施しなかった。

イキセキズマブについて実施した主要な薬理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/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。

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に対する明らかな影響は認められなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 In vitro 試験

2.6.2.2.1.1 ヒト IL-17A に対する結合特異性

（添付資料 4.2.1.1.1、bTDR09 試験）

【目的】

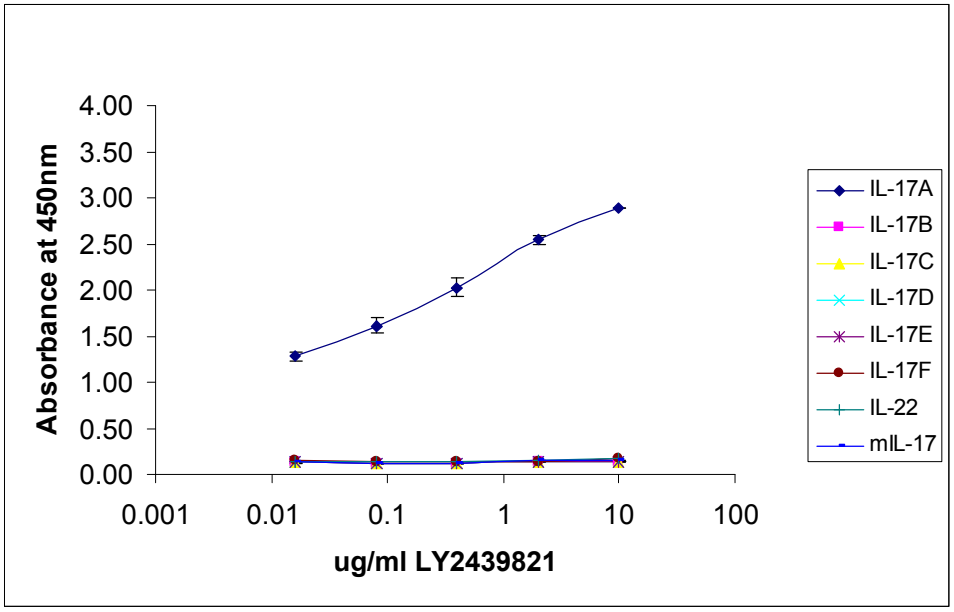
IL-17A は IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及び IL-17F を含む IL-17 ファミリーに属し、ジスルフィド結合したホモ二量体を形成して細胞外に分泌される。ヒト IL-17A はヒト IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及び IL-17F と 20%～50%のアミノ酸配列の相同性を有するが、その発現分布及び機能はサブタイプにより異なる。本試験では、イキセキズマブのヒト IL-17A に対する結合特異性を評価することを目的とした。

【方法】

ヒト IL-17 ファミリー分子、マウス IL-17A 並びに構造類似性の低いヒト IL-22 を酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）プレートに固相化し、イキセキズマブを添加して室温で 2 時間反応後、horseradish peroxidase（HRP）標識二次抗体を反応させ、プレートリーダーで吸光度を測定した。

【結果】

イキセキズマブはヒト IL-17A に濃度依存的に結合したが、ヒト IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及び IL-17F に結合しなかった（図 2.6.2-3）。また、マウス IL-17A 及びヒト IL-22 には結合しなかった。したがって、イキセキズマブはヒト IL-17A に特異的に結合することが示された。



略語：mIL＝マウスインターロイキン
イキセキズマブの種々のサイトカインに対する結合を ELISA で測定した。データは平均値±標準偏差を示す（n＝2）。2 試験中の代表例を示す。

図 2.6.2-3　　ヒト IL-17A に対するイキセキズマブの結合特異性

2.6.2.2.1.2　　IL-17A に対する結合の反応速度論的解析

（添付資料 4.2.1.1.2、bTDR10 試験）

（添付資料 4.2.1.1.3、bTDR131 試験）

【目的】

表面プラズモン共鳴法（SPR）を用いて、イキセキズマブのヒト、カニクイザル、ウサギ、マウス及びラット IL-17A に対する結合親和性を評価した（bTDR10 試験）。また、ヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F に対する結合親和性を比較した（bTDR131 試験）。

【方法】

アミンカップリング法を用いて SPR センサーチップにイキセキズマブを固相化し、ヒト、カニクイザル、ウサギ、マウス又はラット IL-17A を添加して 25°C で結合親和性を評価した。ヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F に対する結合親和性の比較は 37°C で行った。

【結果】

25°C での評価において、イキセキズマブはヒト及びカニクイザル IL-17A に濃度依存的に結合し、K_D はそれぞれ 1.8 pM 及び 0.8 pM と算出された（表 2.6.2-1）。ウサギ IL-17A に対する K_D は 1.3 nM 及び 14 nM（二相性）であり、ヒト IL-17A と比較して結合親和性は低かった。イキセキズマブはマウス及びラット IL-17A には結合しなかった。37°C での評価において、イキセキズマブはヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F に濃度依存的に結合し、その K_D はいずれも 3 pM 未満と算出された（表 2.6.2-2）。

表 2.6.2-1　　ヒト、カニクイザル及びウサギ IL-17A に対するイキセキズマブの結合親和性

	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)
ヒト IL-17A	$7.5 (\pm 1.4) \times 10^{6}$	$1.3 (\pm 0.8) \times 10^{-5}$	$1.8 (\pm 1.1) \times 10^{-12}$
カニクイザル IL-17A	7.9×10^{6}	0.7×10^{-5}	0.8×10^{-12}
ウサギ IL-17A[a]	$1.5 (\pm 0.6) \times 10^{5}$ $9 (\pm 3) \times 10^{6}$	$1.7 (\pm 0.5) \times 10^{-4}$ $1.1 (\pm 0.2) \times 10^{-1}$	$1.3 (\pm 0.6) \times 10^{-9}$ $14 (\pm 4) \times 10^{-9}$

略語：k_{on} = 結合速度、k_{off} = 解離速度、K_D = 解離定数（k_{off}/k_{on} の式から算出）
データは平均値±標準偏差を示す（ヒト n = 11、カニクイザル n = 2、ウサギ n = 4）。
[a]　二相性の結合を示した。

表 2.6.2-2　　ヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F に対するイキセキズマブの結合親和性

	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)
ヒト IL-17A	$6.98 (\pm 0.18) \times 10^{6}$	$< 2 \times 10^{-5}$	$< 3 \times 10^{-12}$
ヒト IL-17A/F	$7.32 (\pm 0.07) \times 10^{6}$	$< 2 \times 10^{-5}$	$< 3 \times 10^{-12}$

略語：k_{on} = 結合速度、k_{off} = 解離速度、K_D = 解離定数（k_{off}/k_{on} の式から算出）
データは平均値±標準偏差を示す（n = 3）。k_{off} は測定可能な 2×10^{-5}/sec 未満であったため、KD は k_{off} を 2×10^{-5} として算出した。

2.6.2.2.1.3　In vitro におけるヒト IL-17A 誘導 GROα産生に対する作用

（添付資料 4.2.1.1.4、bTDR13 試験）

（添付資料 4.2.1.1.5、bTDR130 試験）

【目的】

上皮細胞等において、ヒト IL-17A はケモカインである GROαの産生を誘導する。ヒト結腸直腸腺がん上皮細胞株である HT-29 細胞を用い、ヒト又はカニクイザル IL-17A によって誘導される GROα産生に対するイキセキズマブの作用を評価した（bTDR13 試験）。また、ヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F によって誘導される GROα産生に対するイキセキズマブの作用を比較した（bTDR130 試験）。

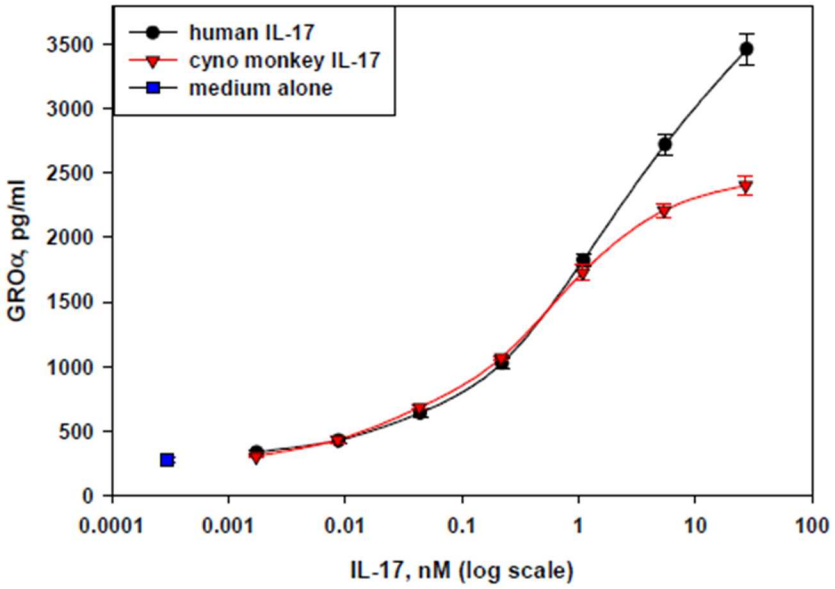
【方法】

HT-29 細胞が IL-17A に反応して GROαを産生することを確認するため、HT-29 細胞にヒト IL-17A 又はヒト IL-17A/F を添加し、約 48 時間培養後に培地中 GROα濃度を ELISA で測定した。次に、IL-17A によって誘導される GROα産生に対するイキセキズマブの作用を評価するため、イキセキズマブ又はヒト IgG4（陰性対照）の存在下で、HT-29 細胞にヒト IL-17A、カニクイザル IL-17A 又はヒト IL-17A/F を添加し、約 48 時間培養後に培地中 GROα濃度を ELISA で測定した。IL-17A 及び IL-17A/F の添加濃度は最大反応の 50%～70%の GROα分泌を示す濃度に設定した。

【結果】

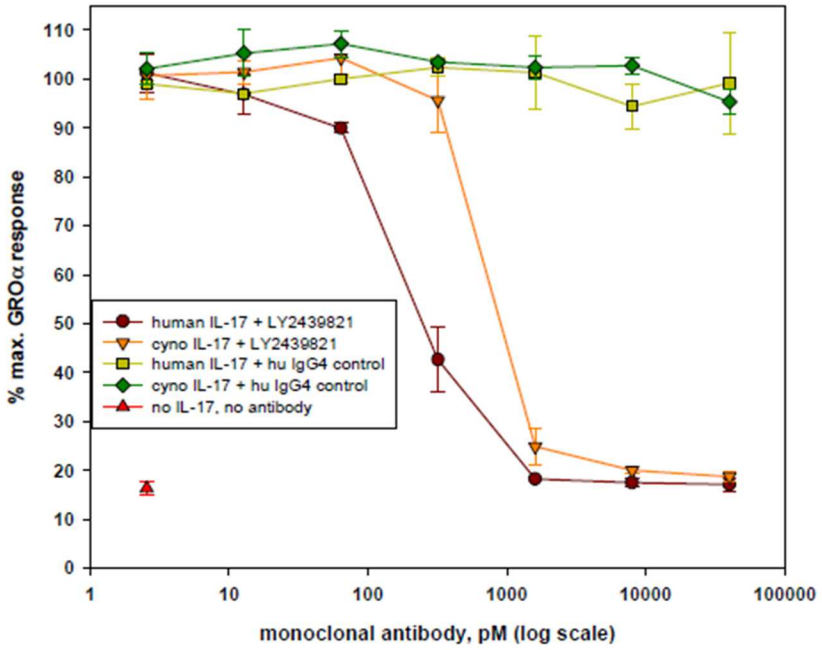
HT-29 細胞において、ヒト IL-17A 及びカニクイザル IL-17A は用量依存的に GROα産生を誘導した（図 2.6.2-4）。イキセキズマブはヒト IL-17A 及びカニクイザル IL-17A によって誘導される GROα産生を濃度依存的に阻害し、50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 422.2 pM 及び 699.5 pM と算出された（図 2.6.2-5）。陰性対照であるヒト IgG4 は阻害作

用を示さなかった。ヒト IL-17A と同様に、ヒト IL-17A/F は濃度依存的に GROα産生を誘導した（図 2.6.2-6）。イキセキズマブはその作用を濃度依存的に阻害し、IC_{50} は 261.3 pM と算出された（図 2.6.2-7）。これらの試験成績から、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 の生物活性を阻害するほか、ヒト IL-17A/F の生物活性を阻害することが示された。



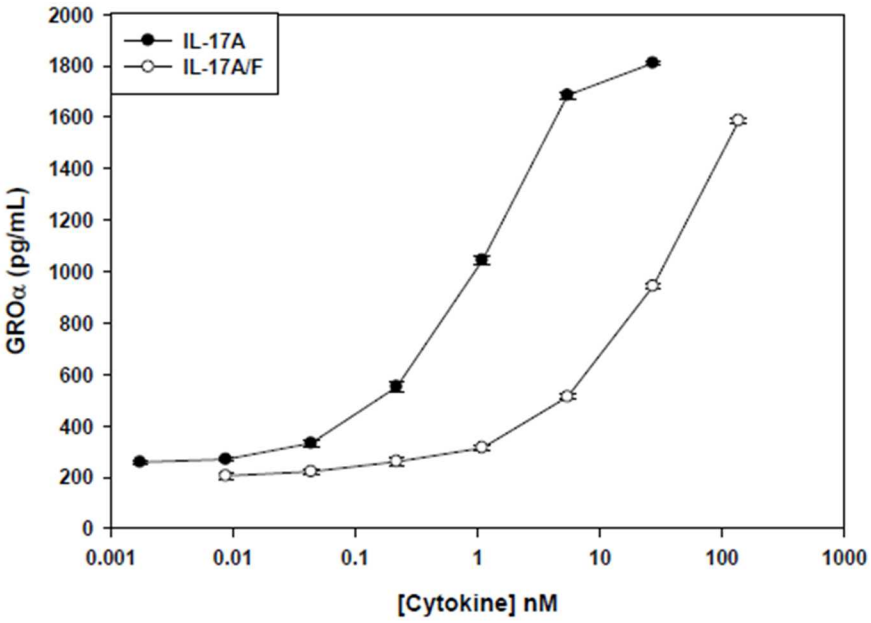
略語：GROα = growth related oncogene α
HT-29 細胞にヒト IL-17A（0.002～27.531 nM）又はカニクイザル IL-17A（0.002～26.967 nM）を添加し、約 48 時間培養後に培地中 GROα濃度を ELISA で測定した。データは平均値±標準偏差を示す（n = 3）。

図 2.6.2-4　　HT-29 細胞におけるヒト及びカニクイザル IL-17A の GROα産生誘導能



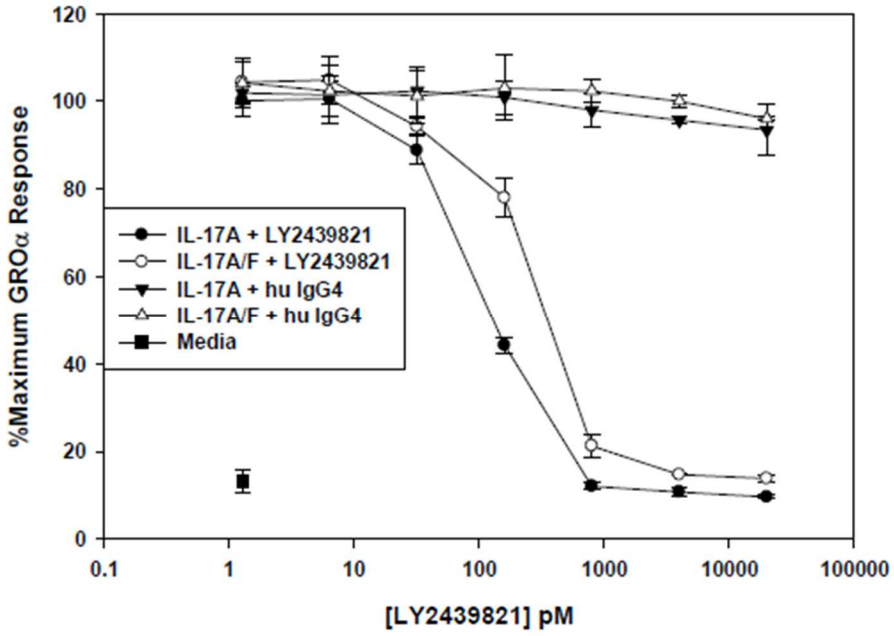
略語：GROα = growth related oncogene α
イキセキズマブ又はヒト IgG4 の存在下で（2.56～40000 pM）、HT-29 細胞にヒト IL-17A（60 ng/mL = 1875 pM）又はカニクイザル IL-17A（60 ng/mL = 1618 pM）を添加し、約 48 時間培養後に培地中 GROα濃度を ELISA で測定した。データは平均値±標準偏差を示す（n = 2～3）。ヒト IL-17A 及びカニクイザル IL-17A の 50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 422.2 ± 192.5 pM（n = 3）、699.5 pM（n = 2）と算出された。

図 2.6.2-5　　HT-29 細胞におけるヒト及びカニクイザル IL-17A の GROα産生誘導に対するイキセキズマブの作用



略語：GROα = growth related oncogene α
HT-29 細胞にヒト IL-17A（0.002～27.531 nM）又はヒト IL-17A/F（0.009～137.62 nM）を添加し、約 48 時間培養後に培地中の GROα濃度を ELISA で測定した。データは平均値±標準偏差を示す（n = 3）。

図 2.6.2-6　　HT-29 細胞におけるヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F の GROα産生誘導能



略語：GROα = growth related oncogene α
イキセキズマブ又はヒト IgG4 の存在下で（1.28～20000 pM）、HT-29 細胞にヒト IL-17A（60 ng/mL = 1875 pM）又はヒト IL-17A/F（1000 ng/mL = 32573 pM）を添加し、約 48 時間培養後に培地中 GROα濃度を ELISA で測定した。データは平均値±標準偏差を示す（n = 2～4）。ヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F の 50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 179.4 ± 88.8 pM（n = 4）、261.3 pM（n = 2）と算出された。

図 2.6.2-7　　HT-29 細胞におけるヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F の GROα産生誘導に対するイキセキズマブの作用

2.6.2.2.1.4　　ヒト IL-17A のヒト IL-17A 受容体への結合に対する阻害

（添付資料 4.2.1.1.6、bTDR68 試験）

【目的】

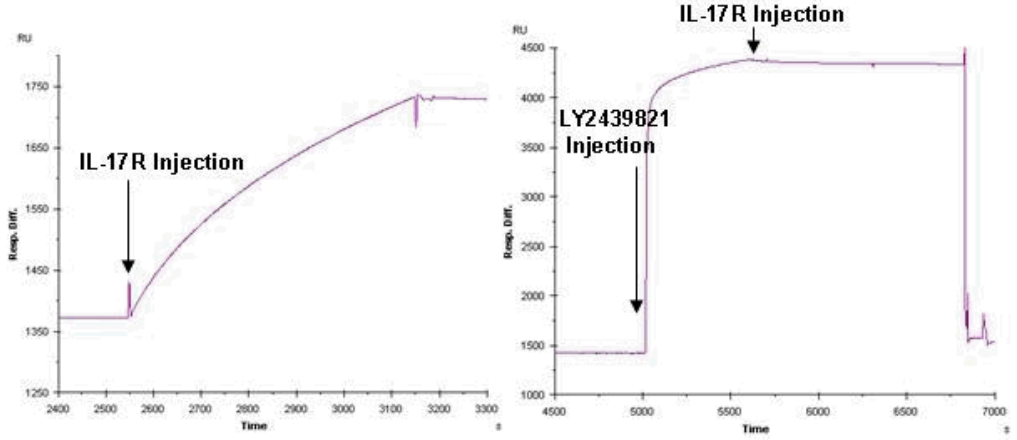
IL-17A、IL-17A/F 及び IL-17F は、IL-17RA 及び IL-17RC の二つのサブユニットから成る IL-17A 受容体に結合する。SPR を用いて、ヒト IL-17A のヒト IL-17RA サブユニットへの結合に対するイキセキズマブの作用を評価した。

【方法】

ヒト IL-17A を固相化した SPR センサーチップにヒト IL-17RA-Fc 融合タンパク質を添加し、ヒト IL-17A への結合を 25°C で評価した。センサーチップを再生した後、500 nM イキセキズマブ存在下（センサーチップ上の IL-17A がほぼ飽和する濃度）で再度ヒト IL-17RA-Fc 融合タンパク質を添加し、ヒト IL-17A への結合を評価した。

【結果】

センサーチップ上に固相化したヒト IL-17A にヒト IL-17RA-Fc 融合タンパク質を添加することでレスポンス値が増加した（図 2.6.2-8、左図）。レスポンス値の増加はイキセキズマブの添加によっても認められたが、その後にヒト IL-17RA-Fc 融合タンパク質を添加した場合にはレスポンス値の増加は認められなかった（図 2.6.2-8、右図）。したがって、イキセキズマブはヒト IL-17A のヒト IL-17RA への結合を阻害することが示された。



表面プラズモン共鳴法を用いて、固相化したヒト IL-17A に対する 1 μM ヒト IL-17RA-Fc 融合タンパク質（IL-17R）の結合を 500 nM イキセキズマブの非存在下（左図）及び存在下（右図）で評価した。

図 2.6.2-8　　ヒト IL-17A と IL-17RA の結合に対するイキセキズマブの作用

2.6.2.2.1.5　エピトープマッピング

（添付資料 4.2.1.1.7、bTDR113 試験）

【目的】

水素／重水素交換質量分析法（H/DX-MS）による解析において、イキセキズマブのエピトープはヒト IL-17A の [redacted] 位及び [redacted] 位のアミノ酸配列に存在すると推定されている。当試験では、この推定エピトープ配列にマウス型のアミノ酸置換を導入したヒト／マウス IL-17A キメラ変異体の生物活性に対するイキセキズマブの阻害作用を評価し、エピトープの同定を行った。

【方法】

＜ウェスタンブロット＞

ヒト IL-17A を非還元条件下及び 2-mercaptoethanol による還元条件下で SDS ゲルに泳動し、イキセキズマブ又はヤギ抗ヒト IL-17A ポリクローナル抗体（AF-317-NA）を用いてシグナルを検出した。AF-317-NA は非還元及び還元条件下でヒト IL-17A と結合する。

＜ヒト／マウス IL-17A キメラ変異体の作出＞

イキセキズマブのヒト IL-17A の推定エピトープ配列にマウス型のアミノ酸置換を導入したキメラ変異体を設計し（図 2.6.2-9、表 2.6.2-3）、これらの変異体を遺伝子導入したヒト胎児腎臓由来（HEK）293 細胞を作出した。対照群には、野生型ヒト IL-17A 又は mock ベクター（pJB02）を遺伝子導入した HEK293 細胞を用いた。

＜ケモカイン産生能の評価＞

イキセキズマブ又はヒト IgG4 の存在下で、マウス乳癌細胞株である 4T1 細胞にヒト／マウス IL-17A キメラ変異体を発現した HEK293 細胞の培養上清を添加し、約 72 時間培養後に培地中 KC（ヒト GROαのマウスカウンターパート）濃度を ELISA で測定した。HEK293 細胞培養上清の対照には、ヒト IL-17A のリコンビナントタンパク質を用いた。

水素／重水素交換質量分析法による解析から推定されるイキセキズマブの推定エピトープを下線で示す。また、Mutant h1（Mut 1）～Mutant h6（Mut 6）のヒト／マウス IL-17A キメラ変異体（表 2.6.2-3）に導入したマウス型アミノ酸配列への置換部位を灰色で示す。

図 2.6.2-9　　イキセキズマブの推定エピトープ配列

表 2.6.2-3　　ヒト／マウス IL-17A キメラ変異体に導入したアミノ酸置換

変異体名	ヒト IL-17A に導入したマウス型アミノ酸置換
Mutant h1	
Mutant h2	
Mutant h3	
Mutant h4	
Mutant h5	
Mutant h6	

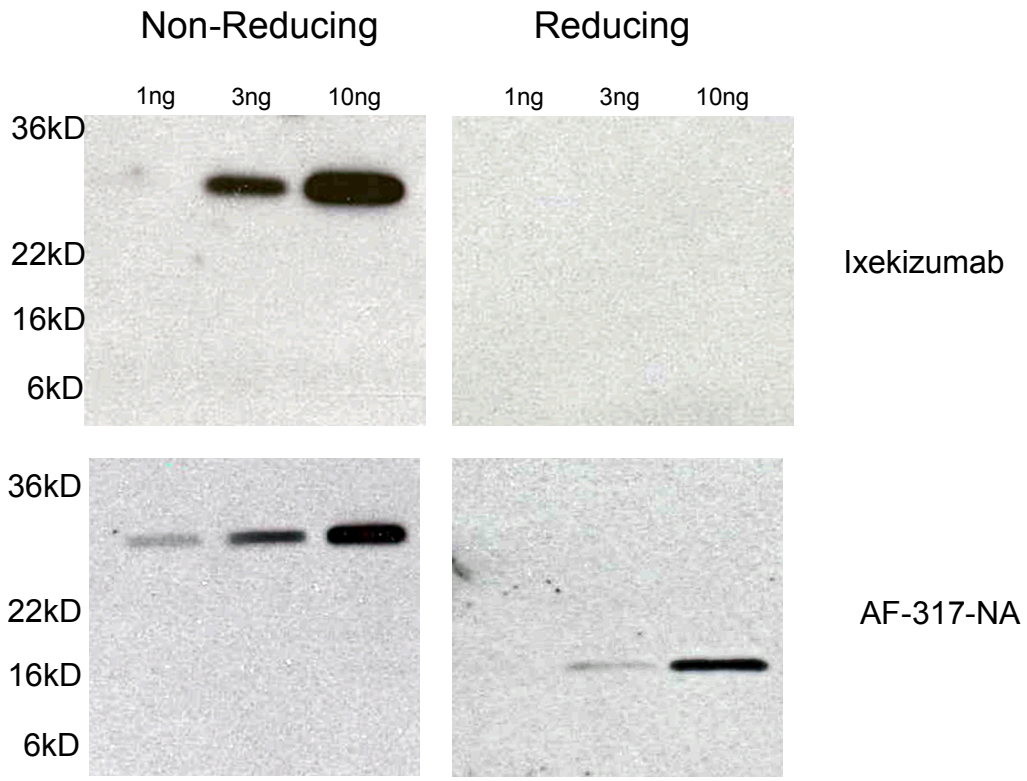
【結果】

ウェスタンブロット解析において、イキセキズマブは非還元条件下でヒト IL-17A に結合したのに対し、還元条件下で変性したヒト IL-17A には結合しなかったことから（図 2.6.2-10）、イキセキズマブのヒト IL-17A への結合は立体構造依存的と考えられた。

ヒト IL-17A はカニクイザル IL-17A とアミノ酸配列の相同性が高い一方、マウス及びラット IL-17A との相同性は低い（図 2.6.2-9）。そこで、ヒト IL-17A の推定エピトープ配列にマウス型のアミノ酸置換を導入したヒト／マウス IL-17A キメラ変異体を作出し（表 2.6.2-3）、これらの変異体によっ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。4T1 細胞において、Mutant h1～Mutant h6 の各変異体は野生型ヒト IL-17A と同様に KC 産生を誘導したことから、ヒト IL-17A にマウス型のアミノ酸置換を導入することによる生物活性の明らかな低下はないと考えられた。次に、Mutant h1～Mutant h6 によって誘導される KC 産生に対するイキセキズマブの作用を評価した結果、

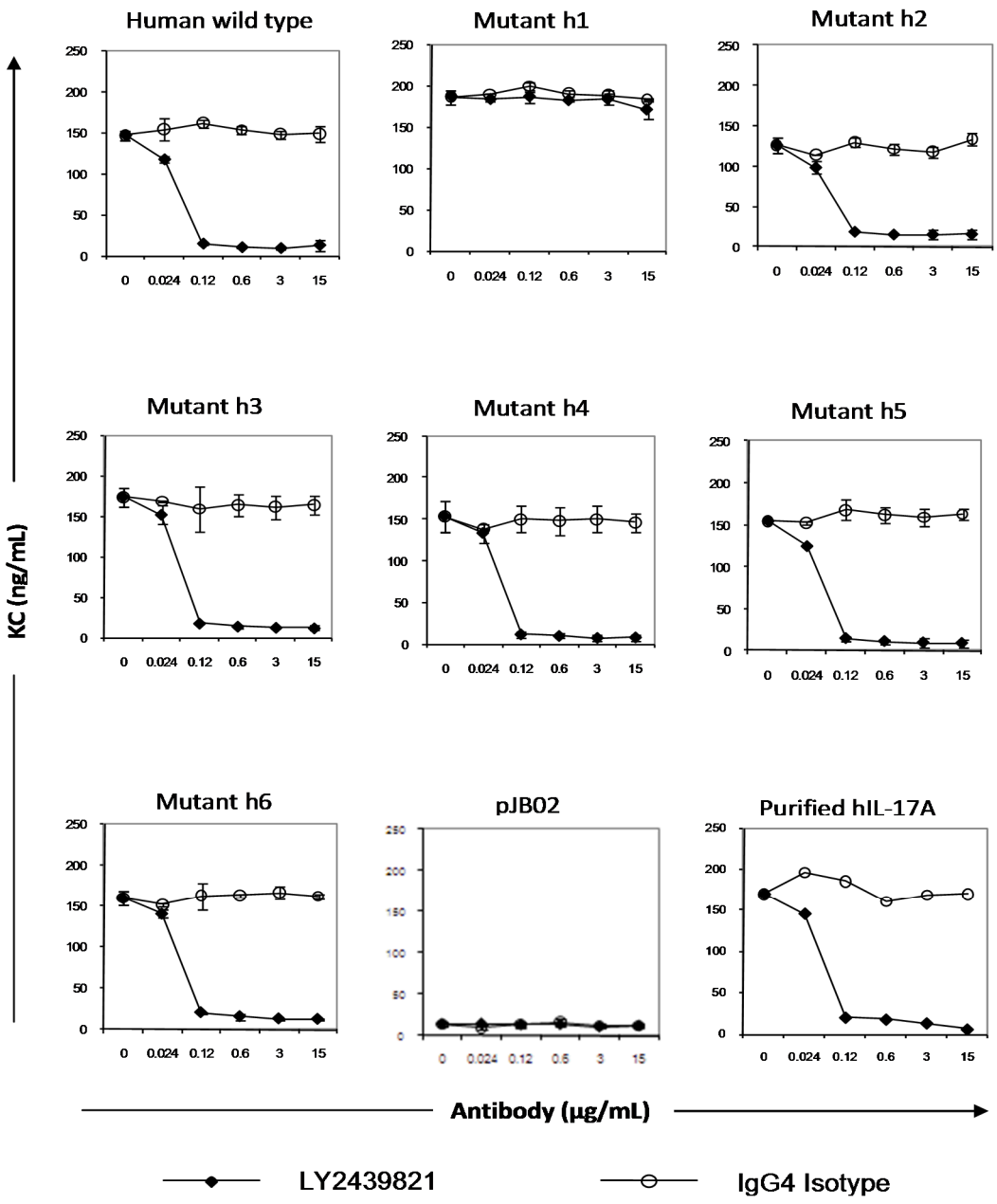
イキセキズマブは Mutant h1 の活性を阻害しなかったが、その他のキメラ変異体及び野生型ヒト IL-17A によって誘導される KC 産生を濃度依存的に阻害した（図 2.6.2-11）。したがって、Mutant h1 に導入されたアミノ酸置換によって、イキセキズマブのヒト IL-17A への結合親和性が低下したと考えられた。

これらの試験成績から、イキセキズマブのヒト IL-17A への結合は立体構造依存的であり、ヒト IL-17A の [redacted] 位の [redacted] アミノ酸が重要なエピトープとして機能すると考えられた。[redacted]



ヒト IL-17A を非還元条件下及び還元条件下で泳動し、イキセキズマブ又は AF-317-NA（非還元及び還元条件下のヒト IL-17A に結合するヤギポリクローナル抗体）を用いて検出した。

図 2.6.2-10　　非還元及び還元条件下のヒト IL-17A に対するイキセキズマブの結合



略語：KC = keratinocyte chemoattractant、HEK = ヒト胎児腎臓由来
イキセキズマブ又はヒト IgG4 の存在下で（0.024～15 µg/mL）、4T1 細胞に野生型ヒト IL-17A、ヒト／マウス IL-17A キメラ変異体（Mutant h1～Mutant h6）又は mock ベクター（pJB02）を発現した HEK293 細胞の培養上清を添加し（20 ng/mL IL-17A 相当）、約 72 時間培養後に培地中 KC 濃度を ELISA で測定した。HEK293 細胞培養上清の対照には、ヒト IL-17A のリコンビナントタンパク質を用いた。データは平均値±標準偏差を示す（n = 2）。

図 2.6.2-11　　ヒト／マウス IL-17A キメラ変異体によって誘導される KC 産生に対するイキセキズマブの作用

2.6.2.2.1.6　　ヒト Fcγ 受容体及び補体に対する結合

（添付資料 4.2.1.1.8、bTDR171 試験）

【目的】

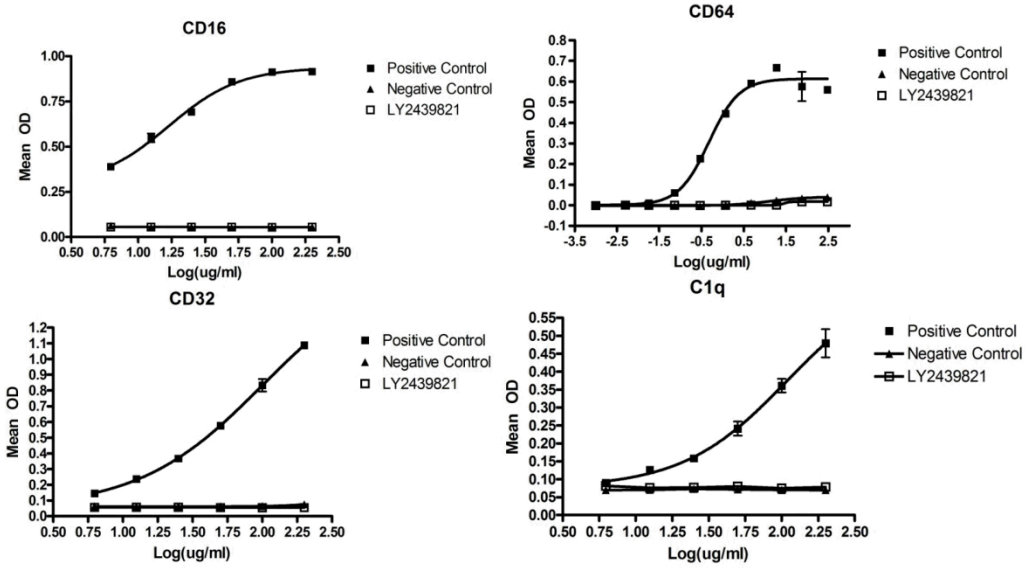
IgG は Fc 領域を介して抗体依存性及び補体依存性細胞傷害を活性化させるが、これらはイキセキズマブの期待される作用ではないため、イキセキズマブの IgG アイソタイプには Fcγ 受容体及び補体成分への結合能が低い IgG4 を選択した。IgG4 の CH1-CH2 ヒンジ領域は他の IgG アイソタイプよりも可動性が高く、また重鎖間ジスルフィド結合の切断により半量体を形成することがある。半量体の形成を抑制するため、イキセキズマブのヒンジ領域にはアミノ酸置換が導入されている。本試験では、ヒト Fcγ 受容体 I、IIa 及び IIIa（CD64、CD32a 及び CD16a）並びに補体 C1q に対するイキセキズマブの結合を評価した。

【方法】

マイクロプレートに固相化した His タグ標識 CD64、CD32a 及び CD16a 並びに C1q にイキセキズマブ、ヒト IgG1（陽性対照）又はヒト IgG4（陰性対照）を添加し、室温で 2 時間反応後、HRP 標識ヤギ抗ヒト IgG 抗体を反応させて吸光度を測定した。

【結果】

CD64、CD32a、CD16a 及び C1q に対するイキセキズマブの結合は低く、ヒト IgG4 と同程度であった。一方、ヒト IgG1 はいずれの分子に対しても濃度依存的な結合を示した（図 2.6.2-12）。したがって、イキセキズマブが in vivo で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。



固相化した His タグ標識ヒト Fcγ 受容体 I、IIa 及び IIIa（CD64、CD32a 及び CD16a）並びに補体成分 C1q にイキセキズマブ、ヒト IgG4（陰性対照）及びヒト IgG1（陽性対照）を添加し、室温で 2 時間反応後、HRP 標識ヤギ抗ヒト IgG 抗体を用いて吸光度を測定した。CD64 は 0.001～300 μg/mL、CD32a、CD16a 及び C1q は 6.25～200 μg/mL の濃度範囲で検討した。データは平均値±標準偏差を示す（n＝2）。2 試験中の代表例を示す。

図 2.6.2-12　　イキセキズマブの Fcγ 受容体及び補体に対する結合

2.6.2.2.2　In vivo 試験

2.6.2.2.2.1　マウスにおける IL-17A 誘導 KC 産生に対する作用

（添付資料 4.2.1.1.9、bTDR08 試験）

【目的】

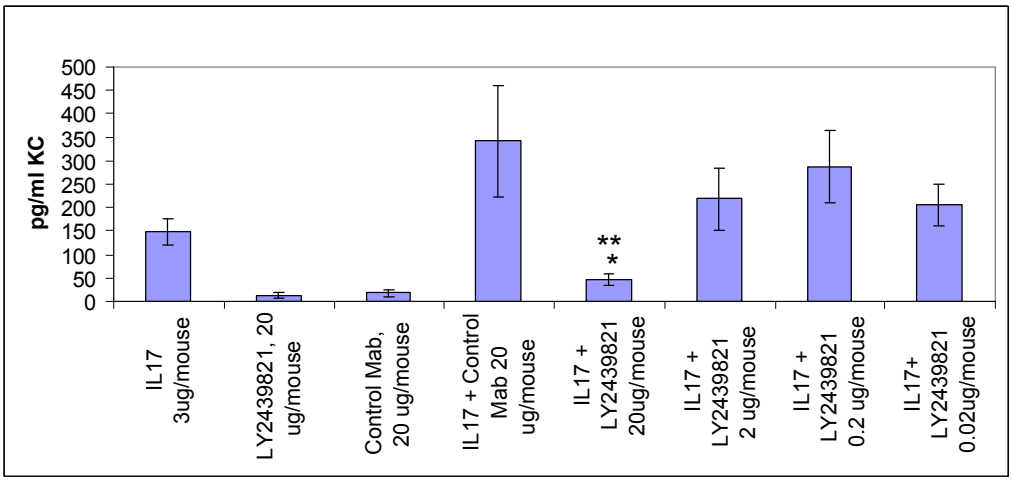
イキセキズマブはマウス IL-17A に交差反応しないため、ヒト IL-17A を投与したマウスにおいて誘導される KC 産生に対するイキセキズマブの作用を評価した。

【方法】

8～12 週齢の雌 C57BL/6 マウス（5 例/群）にイキセキズマブ又はヒト IgG4 を 0.02、0.2、2 及び 20 μg の用量で静脈内投与し、1 時間後に 3 μg ヒト IL-17A を皮下投与した。IL-17A 投与の 2 時間後に血液を採取し、血漿中 KC 濃度を ELISA で測定した。統計解析には Student の t 検定を用いた。

【結果】

マウスにヒト IL-17A を皮下投与した結果、時間及び用量に依存して血漿中 KC 濃度が上昇した（データは示さず）。イキセキズマブはヒト IL-17A によって誘導される KC 産生を阻害し、イキセキズマブ 20 μg 群ではヒト IgG4 群と比較して統計学的に有意な血漿中 KC 濃度の低下が認められた（図 2.6.2-13）。したがって、in vivo においてイキセキズマブはヒト IL-17A の生物活性を阻害することが示された。



略語：KC = keratinocyte chemoattractant
雌 C57BL/6 マウス（5 例/群）にイキセキズマブ又はヒト IgG4 を 0.02、0.2、2 及び 20 μg の用量で静脈内投与し、1 時間後にヒト IL-17A を 3 μg の用量で皮下投与した。IL-17A 投与の 2 時間後に、血漿中 KC 濃度を ELISA で測定した。データは平均値±標準誤差を示す（n = 5）。
* $p<0.05$：IL-17A 単独群との比較
** $p<0.05$：IL-17A+IgG4 群との比較

図 2.6.2-13　マウスにおけるヒト IL-17A 誘導 KC 産生に対するイキセキズマブの作用

2.6.2.2.3　サロゲート抗体を用いた試験

イキセキズマブはげっ歯類 IL-17A に結合しないため（CTD 第 2.6.2.2.1.2 項）、市販されている 2 種の抗マウス IL-17A 抗体の特性を解析し、イキセキズマブのサロゲート抗体として有効性及び毒性評価に用いることが可能であるか検討した。LSN2805474 はラッ

トIgG1アイソタイプの抗マウスIL-17A抗体であり、LSN2886817はラットIgG2aアイソタイプの抗マウスIL-17A抗体である。

＜マウス及びラットIL-17Aに対する結合親和性＞

SPRを用いて、LSN2805474及びLSN2886817のマウスIL-17A（添付資料4.2.1.1.10、bTDR69試験）並びにラット及びヒトIL-17A（添付資料4.2.1.1.11、bTDR90試験）に対する結合親和性を評価した。マウスIL-17Aに対するLSN2805474及びLSN2886817のK_Dはそれぞれ4.0 pM及び185 pMであった。ラットIL-17Aに対するLSN2805474のK_Dは5200 pM及び920 pM（二相性）、LSN2886817のK_Dは470 pMであった。両抗体とも、ヒトIL-17Aに対する結合は500 nMまで認められなかった。

＜In vitroにおけるIL-17A誘導KC産生に対する作用＞

4T1細胞を用い、マウス又はラットIL-17Aによって誘導されるKC産生に対するLSN2805474及びLSN2886817の作用を評価した（添付資料4.2.1.1.12、bTDR79試験）。4T1細胞にマウス又はラットIL-17Aを添加し、約72時間培養後に培地中KC濃度をELISAで測定した結果、0.1 ng/mL～10 μg/mLの範囲で濃度依存的なKC産生の誘導が認められた。LSN2805474及びLSN2886817は5 ng/mLマウスIL-17Aによって誘導されるKC産生を濃度依存的に阻害し、IC_{50}はそれぞれ0.19 nM及び1.40 nMと算出された。LSN2886817は5 ng/mLラットIL-17AによるKC産生も濃度依存的に阻害し、IC_{50}は6.81 nMと算出されたが、LSN2805474はラットIL-17Aに対して阻害作用を示さなかった。

＜エピトープマッピング＞

ウェスタンブロット解析において、LSN2805474及びLSN2886817は非還元条件下でマウスIL-17Aに結合したのに対し、還元条件下で変性したマウスIL-17Aには結合しなかったことから、両抗体のマウスIL-17Aへの結合は立体構造依存的と考えられた（添付資料4.2.1.1.13、bTDR114試験）。

H/DX-MSによる解析において、LSN2805474のエピトープはマウスIL-17Aの[redacted]位のアミノ酸配列に存在すると推定されている。この推定エピトープ配列はヒト及びカニクイザルIL-17A間での相同性は低いが、マウス及びラット間での相同性は高い（図2.6.2-14）。一方、LSN2886817のエピトープは明らかになっていない。そこで、LSN2805474及びLSN2886817のエピトープを同定するため、マウスIL-17Aのアミノ酸配列の一部にラット型のアミノ酸置換を導入したマウス／ラットIL-17Aキメラ変異体を設計し、これらの変異体を遺伝子導入したHEK293細胞を作出した（Mutant m7～Mutant m10）（bTDR114試験）。

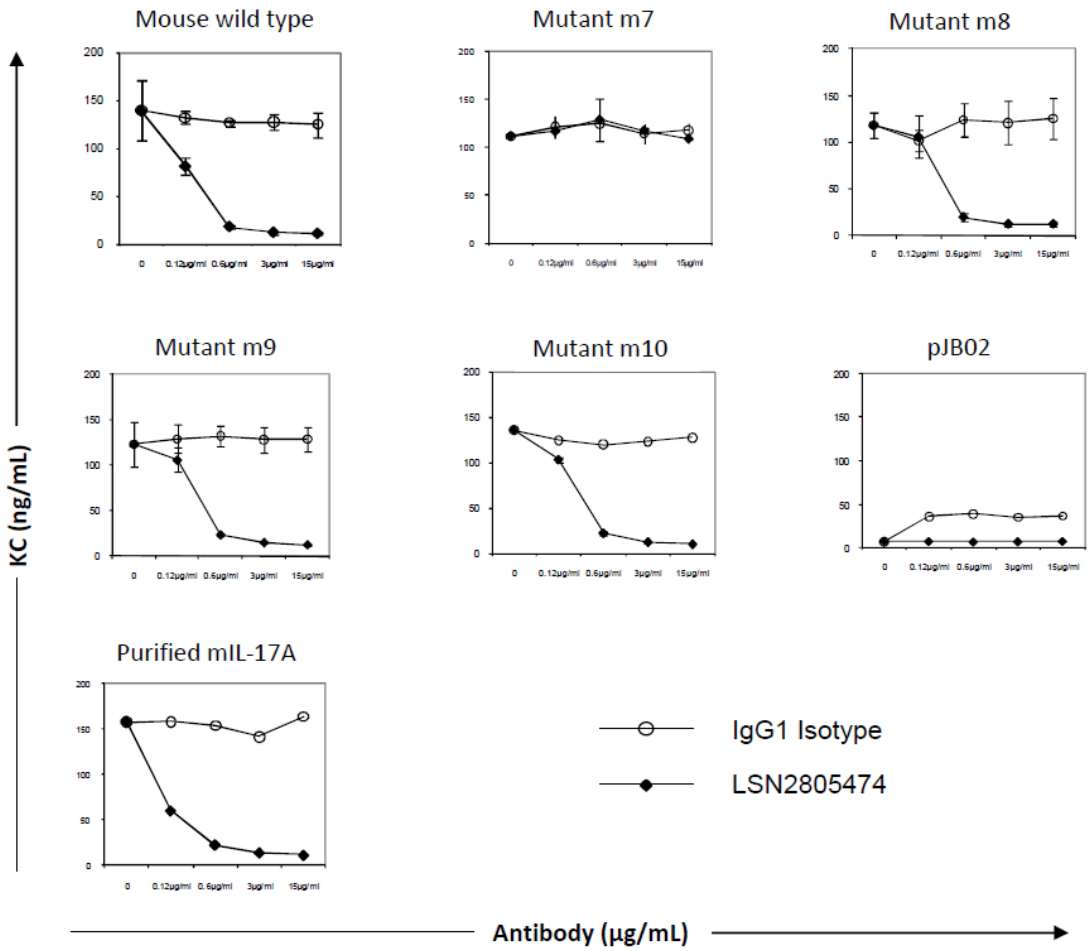
4T1細胞において、Mutant m7～Mutant m10の各変異体は野生型マウスIL-17Aと同程度のKC産生誘導能を示したことから、マウスIL-17Aにラット型のアミノ酸置換を導入することによる生物活性の明らかな低下はないと考えられた。次に、Mutant m7～Mutant m10によって誘導されるKC産生に対するLSN2805474の作用を評価した結果、LSN2805474はMutant m7の活性を阻害しなかったが、その他のキメラ変異体及び野生型マウスIL-17Aによって誘導されるKC産生を濃度依存的に阻害した（図2.6.2-15）。し

たがって、Mutant m7 に導入されたアミノ酸置換によって、LSN2805474 のマウス IL-17A への結合が低下したと考えられた。同様に LSN2886817 についても評価した結果、LSN2886817 による KC 産生の阻害は Mutant m7 においてのみ低下したが、その低下はわずかであった（図 2.6.2-16）。したがって、Mutant m7～Mutant m10 に導入された置換以外のアミノ酸配列も重要なエピトープとして機能する可能性が考えられた。

これらの試験成績から、LSN2805474 と LSN2886817 のマウス IL-17A への結合は立体構造依存的であるが、両抗体のエピトープは異なり、またイキセキズマブのヒト IL-17A の推定エピトープ配列とも異なることが示された。

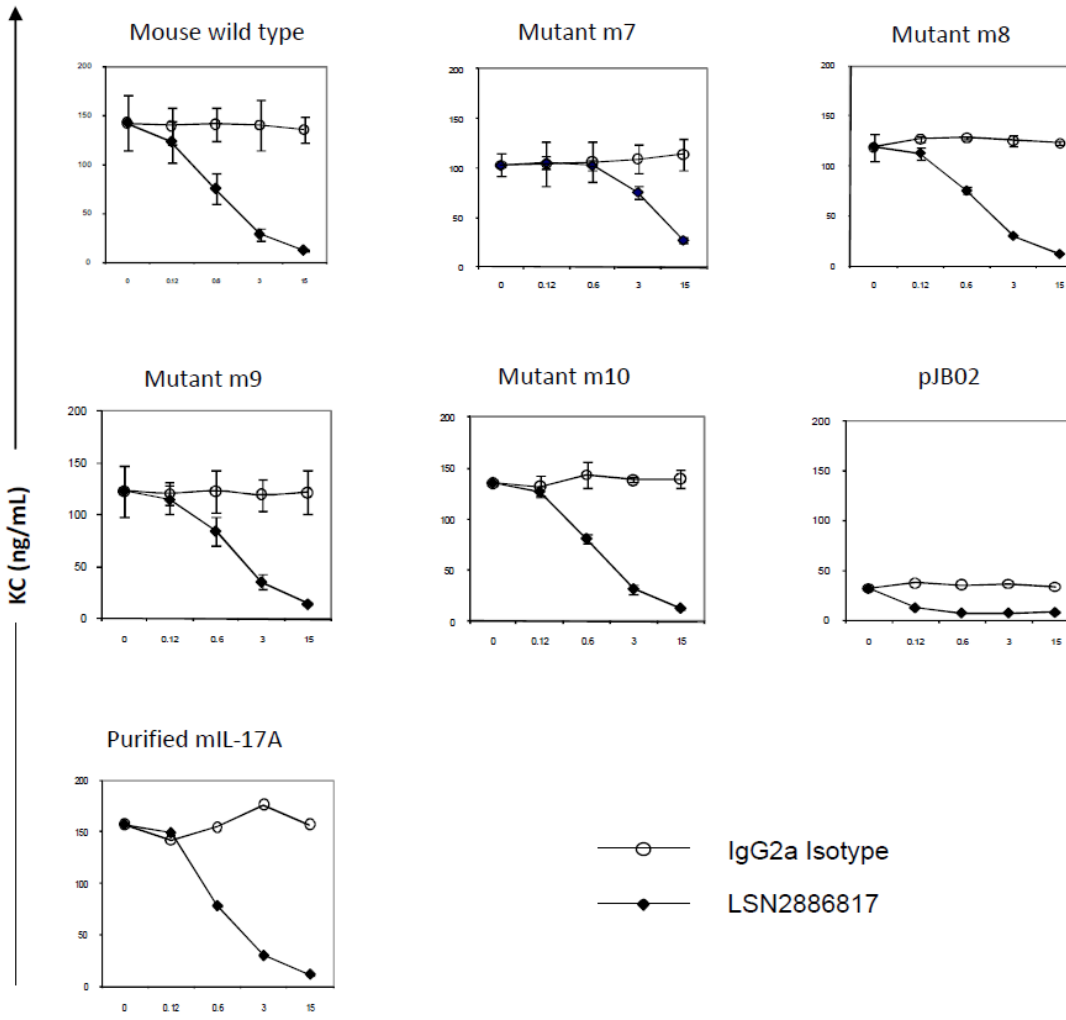
水素／重水素交換質量分析法による解析から推定される、LSN2805474 のエピトープのアミノ酸配列を下線で示す。また、Mutant m7（Mut 7）～Mutant m10（Mut 10）のマウス／ラット IL-17A キメラ変異体に導入したラット型アミノ酸配列への置換部位を灰色で示す。

図 2.6.2-14　　LSN2805474 の推定エピトープ配列



略語：KC = keratinocyte chemoattractant、HEK = ヒト胎児腎臓由来、mIL = マウスインターロイキン
LSN2805474 又はラット IgG1 の存在下で（0.024～15 µg/mL）、野生型マウス IL-17A、マウス／ラット IL-17A キメラ変異体（Mutant m7～Mutant m10）又は mock ベクター（pJB02）を発現した HEK293 細胞の培養上清を 4T1 細胞に添加し（20 ng/mL IL-17A 相当）、約 72 時間培養後に培地中 KC 濃度を ELISA で測定した。HEK293 細胞培養上清の対照には、マウス IL-17A のリコンビナントタンパク質を用いた。データは平均値±標準偏差を示す（n = 2）。

図 2.6.2-15　　マウス／ラット IL-17A キメラ変異体によって誘導される KC 産生に対する LSN2805474 の作用



略語：KC = keratinocyte chemoattractant、HEK = ヒト胎児腎臓由来、mIL = マウスインターロイキン
LSN2886817 又はラット IgG2a の存在下で（0.024～15 µg/mL）、野生型マウス IL-17A、マウス／ラット IL-17A キメラ変異体（Mutant m7～Mutant m10）又は mock ベクター（pJB02）を発現した HEK293 細胞の培養上清を 4T1 細胞に添加し（20 ng/mL IL-17A 相当）、約 72 時間培養後に培地中 KC 濃度を ELISA で測定した。HEK293 細胞培養上清の対照には、マウス IL-17A のリコンビナントタンパク質を用いた。データは平均値±標準偏差を示す（n = 2）。

図 2.6.2-16　　マウス／ラット IL-17A キメラ変異体によって誘導される KC 産生に対する LSN2886817 の作用

以上、in vitro において LSN2805474 及び LSN2886817 はマウス及びラット IL-17A に結合し、マウス又はラット IL-17A によって誘導される KC 産生を阻害することが示された。しかしながら、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、イキセキズマブのサロゲート抗体として LSN2805474 又は LSN2886817 を有効性及び安全性の評価に用いることは適切でないと判断した。

2.6.2.3　　副次的薬理試験

実施していない。

2.6.2.4　安全性薬理試験

安全性薬理評価は、若齢（2～4 歳）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実施した。8 週間試験（6180-918 試験）では、雌雄各 3 例/群のサルにイキセキズマブを 0、5、15 及び 50 mg/kg の用量で週 1 回、8 週間静脈内投与した（試験 1～50 日：計 9 回投与）。対照群及び 50 mg/kg 群にはさらに雌雄各 3 例/群の回復性試験群をおいた。39 週間試験（7608-478 試験）では、雌雄各 4 例/群のサルにイキセキズマブを 0、0.5、5 及び 50 mg/kg の用量で週 1 回、39 週間皮下投与した（試験 1～267 日：計 39 回投与）。対照群及び 50 mg/kg 群にはさらに雌雄各 2 例/群の回復性試験群をおいた。いずれも日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S6(R1) 及び S7A ガイドライン及び Good Laboratory Practice（GLP）を遵守して実施した。

2.6.2.4.1　心血管系に関する試験

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、心電図測定（心拍数、QT 間隔及び Bazett 法で補正した QT 間隔）を実施した。

8 週間試験では、投与開始前、試験 8 日、4 週及び 50 日の投与前及び投与後 1～2 時間、並びに休薬期間終了時付近に、無麻酔下でテレメトリーにより心電図を測定した。39 週間試験では、投与開始前、試験 85、176 及び 260 日の投与前及び投与後約 48 時間、並びに休薬期間終了時付近に、ケタミン麻酔下で心電図を測定した。

イキセキズマブによる心拍数、QT 間隔及び補正 QT 間隔への影響は認められなかった。すべての心電図は正常範囲内であり、不整脈は認められなかった。

2.6.2.4.2　呼吸系に関する試験

カニクイザルを用いた 8 週間反復投与毒性試験において、呼吸数及び呼吸深度の評価を、投与開始前、試験 1 及び 57 日の投与後約 1、6、24 及び 72 時間（回復性試験群は、試験 57 日の投与後 72 時間のみ）、並びに休薬期間終了時付近に実施した。

呼吸系に対するイキセキズマブ投与の影響は認められなかった。

2.6.2.4.3　中枢神経系に関する試験

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で行動、一般症状及び体温（8 週間試験のみ）に及ぼす影響を評価した。

8 週間試験における行動及び一般症状の観察は、投与開始前、試験 1 及び 57 日の投与後約 1、6、24 及び 72 時間（回復性試験群は、試験 57 日の投与後 72 時間のみ）、並びに休薬期間終了時付近に 1 回実施した。体温はこれらと同じ時点に加え、試験 15、29 及び 43 日の投与前及び投与後約 1、6、24、72 時間にも測定した。39 週間試験における行動及び一般症状の観察は、投与開始前、試験 1 及び 260 日の投与後約 48 時間、並びに休薬期間終了時付近に実施した。

中枢神経系（一般症状、行動及び体温）に対するイキセキズマブ投与の影響は認められなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

イキセキズマブはヒト及びカニクイザル IL-17A に特異的かつ高い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。イキセキズマブはヒト IL-17A のヒト IL-17RA への結合を阻害した。In vitro 試験及びマウスを用いた in vivo 試験において、イキセキズマブはヒト IL-17A によって誘導されるケモカイン産生を阻害した。

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に対する明らかな影響は認められなかった。

以上、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の皮膚病変及び関節炎に対して有効性を示すと考えられた。

2.6.2.7 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

1. Boehncke WH, Schön MP. Animal models of psoriasis. Clin Dermatol. 2007;25:596-605.
2. [redacted] In vitro evaluation of IL-17-secreting cells in peripheral blood from psorias s patients (LY2439821). Internal Report: bTDR80. October 20[redacted].
3. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. Nat Rev Immunol. 2010;10:479-489.
4. Cypowyj S, Picard C, Maródi L, Casanova JL, Puel A. Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. Eur J Immunol. 2012;42:2246-2254.
5. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. Nat Rev Immunol. 2009;9:556-567.
6. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. Nat Rev Immunol. 2014;14:585-600.
7. Hernández-Santos N, Gaffen SL. Th17 cells in immunity to *Candida albicans*. Cell Host Microbe. 2012;11:425-435.
8. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. Arthritis Rheum. 2008;58:2307-2317.
9. Koshy PJ, Henderson N, Logan C, Life PF, Cawston TE, Rowan AD. Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects in combination with proinflammatory cytokines. Ann Rheum Dis. 2002;61:704-713.
10. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. J Clin Invest. 1999;103:1345-1352.

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

12. 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.

13. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. Autoimmun Rev. 2014;13:496-502.

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

2.6.3　薬理試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary 1
2.6.3.1 Pharmacology: Overview 1
2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics (See the Pharmacology Written Summary, Module 2.6.2) 2
2.6.3.3 Secondary Pharmacodynamics (Not Applicable) 2
2.6.3.4 Safety Pharmacology 3
2.6.3.5 Pharmacodynamic Drug Interactions (See the Pharmacology Written Summary, Module 2.6.2) 4

2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary

2.6.3.1 Pharmacology: Overview

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics					
Specificity	In Vitro	Not Applicable	Eli Lilly and Company	bTDR09	4.2.1.1.1
In Vitro Binding	In Vitro	Not Applicable	Eli Lilly and Company	bTDR10	4.2.1.1.2
				bTDR131	4.2.1.1.3
In Vitro Neutralization	In Vitro	Not Applicable	Eli Lilly and Company	bTDR13	4.2.1.1.4
				bTDR130	4.2.1.1.5
Blocks Ligand Binding to Receptor	In Vitro	Not Applicable	Eli Lilly and Company	bTDR68	4.2.1.1.6
Epitope Mapping	In Vitro	Not Applicable	Eli Lilly and Company	bTDR113	4.2.1.1.7
Human Fc Receptor and Complement Binding	In Vitro	Not Applicable	Eli Lilly and Company	bTDR171	4.2.1.1.8
In Vivo Neutralization	Mouse, C57BL/6	Intravenous	Eli Lilly and Company	bTDR08	4.2.1.1.9
Surrogate Antibodies In Vitro Binding	In Vitro	Not Applicable	Eli Lilly and Company	bTDR69	4.2.1.1.10
	In Vitro	Not Applicable	Eli Lilly and Company	bTDR90	4.2.1.1.11
Surrogate Antibodies In Vitro Neutralization	In Vitro	Not Applicable	Eli Lilly and Company	bTDR79	4.2.1.1.12
Surrogate Antibodies Epitope Mapping	In Vitro	Not Applicable	Eli Lilly and Company	bTDR114	4.2.1.1.13
Secondary Pharmacodynamics (Not Applicable)					
Safety Pharmacology					
8-Week Repeat-dose Toxicity with 6-Week Recovery [a, b]	Monkey, cynomolgus	Intravenous	[redacted]	6180-918	4.2.3.2.1
39-Week Repeat-dose Toxicity with 16-Week Recovery [a, c]	Monkey, cynomolgus	Subcutaneous		7608-478	4.2.3.2.2
Pharmacodynamic Drug Interactions (Not Applicable)					

[a] Contains a GLP compliance statement; [b] Cardiovascular, respiratory, and central nervous systems were evaluated; [c] Cardiovascular and central nervous systems were evaluated.

2.6.3.2　Primary Pharmacodynamics (See the Pharmacology Written Summary, Module 2.6.2)

2.6.3.3　Secondary Pharmacodynamics (Not Applicable)

2.6.3.4 Safety Pharmacology

Organ Systems Evaluated	Species, Strain	Route	Test article Doses (mg/kg)	Sex #/Group	Noteworthy Findings	GLP	Document ID (Location in CTD)
Cardiovascular, Respiratory, Central nervous	Monkey, cynomolgus	Intravenous	0[a], 5, 15, 50 (9 weekly doses)	3-6/sex/group	None, safety pharmacology NOEL 50 mg/kg	Yes	6180-918 (4.2.3.2.1)
Cardiovascular, Central nervous	Monkey, cynomolgus	Subcutaneous	0[a], 0.5, 5, 50 (39 weekly doses)	4-6/sex/group	None, safety pharmacology NOEL 50 mg/kg	Yes	7608-478 (4.2.3.2.2)

Abbreviations: # = number, NOEL = no-observed-effect level.

[a] Vehicle: 10 mM sodium citrate, pH 6.0 ± 0.2, 150 mM sodium chloride, 0.02% polysorbate 80, prepared in Sterile Water for Injection, USP.

2.6.3.5　Pharmacodynamic Drug Interactions (See the Pharmacology Written Summary, Module 2.6.2)