



サノフィ株式会社

サリルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部 – 非臨床概要

2.4 非臨床試験の概括評価

Total number of pages: 31

目 次

略号と用語の定義	4
1 非臨床試験計画概略	6
1.1 関節リウマチにおける IL-6 の概要	6
1.2 サリルマブ及び REGN844	7
1.3 試験計画	8
2 薬理試験	11
2.1 サリルマブを用いた試験	11
2.2 REGN844 を用いた試験	12
3 薬物動態試験	13
3.1 サリルマブの試験	13
3.2 REGN844 の試験	15
4 毒性試験	16
4.1 一般毒性試験	17
4.2 生殖発生毒性試験	20
4.3 曝露量及び抗薬物抗体（ADA）	21
4.4 その他の毒性試験	22
5 総括及び結論	24
6 付録	28
6.1 付録 1 試験を実施しなかった理由	28
7 参考文献一覧	30

表 目 次

表 1 - サリルマブの毒性試験プログラム	17
表 2 - サル反復投与毒性試験（GLP 適用）でみられた主要なサリルマブ関連の変化 及び無毒性量での曝露量の要約	19
表 3 - サリルマブをサル及びヒトに投与したときの動物／ヒト曝露量比の要約	27

略号と用語の定義

A/G 比	Albumin/globulin ratio／アルブミン／グロブリン比
ADA	Anti-drug antibody／抗サリルマブ抗体、抗薬物抗体
ADAM17	A disintegrin and metalloproteinase domain 17／ディスインテグリン・メタロプロテアーゼドメイン 17
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity／抗体依存性細胞傷害
AUC	Area under the concentration-time curve／血清中濃度-時間曲線下面積
CDC	Complement-dependent cytotoxicity／補体依存性細胞傷害
CHO	Chinese hamster ovary／チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	Maximum serum concentration／最高血清中濃度
CRP	C-reactive protein／C 反応性タンパク
C _{trough}	Trough concentration／反復投与時のトラフ濃度
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs／疾患修飾性抗リウマチ薬
DNA	Deoxyribonucleic acid／デオキシリボ核酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay／酵素免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
ePPND	Enhanced pre-/postnatal developmental／拡充型出生前及び出生後の発生
Fc	Fragment crystallizable／結晶化可能断片
FDA	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
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
gp130	Glycoprotein 130／糖タンパク質 130
HEK	Human embryonic kidney／ヒト胎児腎
HRP	Horseradish peroxidase／ホースラディッシュペルオキシダーゼ
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration／50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization／日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IgA	Immunoglobulin A／免疫グロブリン A
IgE	Immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M／免疫グロブリン M
IL-6	Interleukin-6／インターロイキン 6

2.4 非臨床試験の概括評価

SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

IL-6R α	IL-6 receptor α subunit/IL-6 受容体 α サブユニット
INN	International nonproprietary name/国際一般名
K _D	Dissociation constant/平衡解離定数
mRNA	Messenger ribonucleic acid/メッセンジャーリボ核酸
ND	Not determined/測定せず
NHS	Normal human serum/正常ヒト血清
NOAEL	No observed adverse effect level/無毒性量
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs/非ステロイド性抗炎症薬
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell/末梢血単核細胞
PK	Pharmacokinetic(s)/薬物動態
Q2W	Once every two weeks/2週に1回
RA	Rheumatoid arthritis/関節リウマチ
SAA	Serum amyloid A/血清アミロイド A
sIL-6R α	Soluble IL-6 receptor α subunit/可溶性 IL-6 受容体 α サブユニット
SPR	Surface plasmon resonance/表面プラズモン共鳴
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3/シグナル伝達兼転写活性化因子 3
t _{1/2}	Half-life/消失半減期
TDAR	T cell-dependent antibody response/T細胞依存性抗体反応
Th17	T helper 17 cells/17型ヘルパーT細胞
TK	Toxicokinetic(s)/トキシコキネティクス
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha/腫瘍壊死因子 α
Treg	Regulatory T cells/制御性T細胞

1 非臨床試験計画概略

本モジュールには、病態生理にインターロイキン 6 (IL-6) が主要な役割を果たす疾患にサリルマブを長期使用する妥当性を裏付けることを目的とし、サリルマブの薬理、薬物動態 (PK)、及び非臨床安全性プロファイルを評価し特徴づけるための全体の非臨床試験計画、並びにサリルマブ及び REGN844 (マウスインターロイキン 6 受容体 α サブユニット [IL-6R α] に対するマウスモノクローナル抗体) で実施した非臨床試験結果を要約する。薬理、PK 及び毒性試験の詳細な結果はそれぞれ M2.6.2 薬理試験の概要文、M2.6.4 薬物動態試験の概要文及び M2.6.6 毒性試験の概要文に示し、考察している。本モジュール全体を通してサリルマブ (日本名: JAN) を使用するが、試験報告書中で使用されている sarilumab (国際一般名: INN)、SAR153191 (サノフィ社での開発コード) 及び REGN88 (Regeneron 社での開発コード) も同一のものである。

1.1 関節リウマチにおける IL-6 の概要

関節リウマチ (RA) は、複数の関節における持続性滑膜炎と軟骨及び骨の進行性破壊を特徴とする慢性の炎症性疾患である(1)。関連する全身性の炎症症状には、発熱、疲労、貧血、赤血球沈降速度及び C 反応性タンパク (CRP) の増加といった臨床検査値異常、並びにリウマチ因子や抗シトルリン化タンパク抗体などの自己抗体の発現がある(1)。RA に関連する炎症誘発性サイトカインには、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、インターロイキン 1 (IL-1) 及び IL-6 がある(2)。RA 患者の血清及び滑液中では IL-6 が増加していることが示されている(3)。IL-6 受容体に対するヒト化マウスモノクローナル抗体の臨床試験では、RA を対象として有効性及び安全性の良好なデータが得られている(4)(5)(6)(7)。

RA の現在の治療法には、非ステロイド性抗炎症薬、副腎皮質ステロイド、生物学的製剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬の使用がある。しかし、これら薬物療法のオプションがあるにもかかわらず、この疾患を普遍的又は完全にコントロールできる治療法はなく、患者ごとに治療の調整あるいは変更をしなければならないのが実態である。

IL-6 は炎症性関節疾患の病因における主要なサイトカインである。RA を含むさまざまな炎症性疾患では、可溶性 IL-6R α (sIL-6R α) 濃度の上昇が観察されている(8)。IL-6 はリウマチ滑膜の大部分の細胞に発現し、RA 患者の血清及び滑液では IL-6 濃度の上昇が認められる(3)。IL-6 は、制御性 T 細胞 (Treg) の産生を抑制し、かつ naïve T 細胞から 17 型ヘルパー T 細胞 (Th17) への分化に関与することが示唆されている(9)。この知見と一致して、IL-6 受容体阻害により、RA 患者の血中 Th17 細胞と Treg の間の不均衡が是正されることも示されているが(10)(11)、これが RA において抗 IL-6 受容体抗体療法で得られる長期ベネフィットに与える影響は不明である。

2.4 非臨床試験の概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

IL-6は2つの受容体成分、すなわち80 kDaのIL-6結合性 α 鎖（IL-6R α ）と130 kDaのシグナル伝達性 β 鎖受容体（gp130）を必要とするシグナル伝達機序を介して細胞を活性化する(12)。IL-6はIL-6R α サブユニットと直接相互作用し、IL-6/IL-6R α 複合体はgp130サブユニットとともに細胞表面に高親和性複合体を形成する。これによりシグナル伝達兼転写活性化因子3（STAT3）がリン酸化され、二量体化し、核に移行してSTAT3応答配列を含む遺伝子の転写を活性化する。シスシグナリング（あるいは古典的シグナリング）と呼ばれる過程では、上記の高親和性IL-6/IL-6R α /gp130複合体が同じ複合体と二量体化することにより、六量体複合体が形成され、シグナル伝達を開始される(13)。IL-6R α は可溶性のsIL-6R α としても存在しており、sIL-6R α はメタロプロテアーゼのディスインテグリン・メタロプロテアーゼドメイン17（ADAM17）による膜結合型受容体タンパクの切断(14)、又はスプライシングを受けたmRNAの翻訳(15)のいずれかにより生成する。sIL-6R α とIL-6の複合体（IL-6/sIL-6R α 複合体）は、gp130を発現しており膜結合型IL-6R α を発現していない細胞の活性化を促進させる。これはトランスシグナリングと呼ばれている(16)(17)。トランスシグナリングは、関節の滑膜細胞など、IL-6R α を発現していない細胞及び組織において、重要な活性化経路として機能していると考えられている(17)。

1.2 サリルマブ及びREGN844

サリルマブは新規技術VelocImmune[®]を用いて創製されたヒトIgG1モノクローナル抗体であり(18)(19)、ヒトIL-6R α に選択的に結合する。VelocImmune[®]マウスは、ヒトの可変領域及びマウスの定常領域を有する抗体を産生する。選択したハイブリドーマから得たヒトの遺伝子の可変領域を、ヒト定常領域に連結した発現ベクターにクローニングし、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株に導入することにより、完全にヒトの配列を有するモノクローナル抗体を産生する細胞が得られた。

サリルマブは、ジスルフィド結合で連結した2本のヒト免疫グロブリンの重鎖を有し、さらに重鎖のそれぞれがヒト免疫グロブリンの κ 軽鎖とジスルフィド結合で連結した、ヘテロ四量体である。サリルマブの重鎖はIgG1サブクラスの定常領域を有する。重鎖それぞれに1個のN-結合型糖鎖付加部位があり、これは定常領域の結晶化可能断片（Fc）領域に位置している。重鎖及び軽鎖の可変領域が組み合わさって、抗体内に標的であるIL-6R α との結合部位を形成している。In vitro 試験において、サリルマブはヒトIL-6R α 単量体に高い親和性で結合し、さらにサルIL-6R α 単量体にも高い親和性で交差反応した。したがって、カンクイザルは毒性試験に用いる動物種として適切であると考えられる。

サリルマブはマウスのIL-6R α に結合しないことから、野生型マウスを用いた薬理試験及び生殖発生毒性試験を実施するため、マウスIL-6R α に対するマウスモノクローナル相同抗体REGN844を作製した。REGN844はIgG2aサブクラスであり、サリルマブのヒトIgG1に類似の抗体である。In vitro 結合解析において、REGN844はマウスIL-6R α に高親和性かつ特異的に結合し、そのK_D値はサリルマブのヒトIL-6R α に対するK_D値の4倍以内であった。また、REGN844はin vivo 野生型マウスモデルにお

2.4 非臨床試験の概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

いて薬理活性を示した。REGN844 とサリルマブの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理特性が非常に類似していることに基づくと、マウスを用いた REGN844 の薬理及び毒性評価から生物学的に意義のある薬理及び毒性情報が得られると考えられる。

1.3 試験計画

上記の背景に基づき、サリルマブ及び REGN844 を一連の非臨床 *in vitro* 及び *in vivo* 薬理、PK 及び毒性試験で評価した。これらの試験では非臨床安全性を評価し、*in vitro* アッセイで特性、*in vivo* 病態モデルで有効性を検討した。これらの試験から、サリルマブ及び REGN844 のいずれも生物学的活性を示すエビデンスが得られ、サリルマブの製造販売承認申請の妥当性が確認された。

薬理試験は試験施設内で定められた方法及び手順に従って実施し、結果の信頼性又は解釈に影響を及ぼす可能性のある問題はなかった。これらの *in vitro* 及び *in vivo* 試験は、RA の治療に用いる、IL-6 α 活性阻害作用及び関連する生物学的活性を有する抗体としてのサリルマブの評価を行うためにデザインされた。In vitro 薬理試験において、サリルマブは抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び補体依存性細胞傷害（CDC）を示さなかった。サリルマブはマウス IL-6 α と交差反応しないことから、マウス IL-6 α に対するモノクローナル相同抗体 REGN844 を作製した。In vitro 及び *in vivo* 薬理試験において、REGN844 はサリルマブの適切なマウスモノクローナル相同抗体であることが示されたことから、IL-6 活性阻害の安全性を評価するマウスを用いた毒性試験で REGN844 を使用することの妥当性が確認された。最後に、腫瘍増殖における STAT3 リン酸化及び IL-6 の役割を考慮して、STAT3 活性化及び免疫不全マウスにおけるヒト異種移植腫瘍の増殖に対するサリルマブの作用を検討する *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。腫瘍モデル試験の結果により、サリルマブに腫瘍原性がないというがん原性リスク評価の結論が裏付けられた。

独立した GLP 適用の安全性薬理試験は実施しなかったが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の一部として、心血管系、呼吸系及び中枢神経系評価を実施した。この方法は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S6(R1) ガイドラインに合致するものである(20)。

サリルマブの承認申請をサポートするため、毒性試験で使用した動物種を含めた非臨床動物種にサリルマブ及び REGN844 を静脈内及び皮下投与したときの曝露量を検討するために、PK 及びトキシコキネティクス（TK）試験をデザインした。単回投与 PK 試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び製剤比較試験におけるサルを用いた総サリルマブ曝露量及びマウスを用いた総 REGN844 曝露量の評価は GLP 適用で実施したが、例外として、サル及びマウスを用いた探索的 4 週間反復投与毒性試験は非 GLP 適用で実施した。ラットを用いた PK 試験は非 GLP で実施したが、いずれも GLP の一般原則の下で実施した。これらの試験の信頼性に影響を及ぼした可能性のある不測の事態は認められず、

2.4 非臨床試験の概括評価 SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

試験実施中に記録された逸脱はいずれも軽度なものであり、試験の完全性や結果の解釈に悪影響を及ぼさなかったと考えられる。

サリルマブをラット及びサルに単回静脈内及び皮下投与したときの血清中遊離型サリルマブ (ラット) 及び総サリルマブ (サル) 濃度を測定することにより、サリルマブの PK プロファイルを評価した。また、これらの動物種に異なる細胞株及び製造工程により製造したサリルマブを投与したときの曝露量の比較を目的とした PK 試験を実施した。非臨床 PK 試験で使用した投与経路は、毒性試験及びその後の臨床試験で使用したものと同一であった。静脈内及び皮下投与で実施した一般毒性試験及び生殖発生毒性試験から、サル及びマウスのそれぞれにおいてサリルマブ及び REGN844 の TK パラメータを算出した。また、毒性試験においては、得られた血清試料中のサリルマブに対する抗薬物抗体 (ADA) の検出を実施し、ADA によるサリルマブの曝露量に及ぼす影響及び ADA 産生に関連する毒性についての評価を実施した。毒性試験における用量は臨床試験における用量を上回っており、臨床試験において到達した曝露量を大幅に上回る曝露量が得られた。

サリルマブは分解されて小さなペプチド及びアミノ酸となり、内因性アミノ酸プールに入る。この代謝及び消失経路はモノクローナル抗体ではよく知られていることから、サリルマブの非臨床代謝試験及び排泄試験は実施しなかった。

サリルマブはマウスの IL-6R α 並びにイヌ、ミニブタ、ヒツジ、ウサギ、ハムスター、モルモット、マウス及びラットから採取した IL-6R α を発現する末梢血単核細胞 (PBMC) に結合しないため、これらの動物種はサリルマブの非臨床試験には使用できない。このため、薬理試験のデータに基づき、サリルマブを投与したカニクイザル及び REGN844 を投与した CD-1 マウスを適切な非臨床動物種として、毒性試験による安全性評価を実施した。すべての重要な毒性試験は、適切な ICH ガイドライン [ICH S6(R1)] (20) に従い、必要に応じて GLP 基準を適用して実施した。GLP 適用毒性試験において GLP 規制を完全に遵守しなかった部分についても、根拠のある科学的原則及び確立された試験施設の標準操作手順書に従って実施した。これらの試験の信頼性に影響を及ぼす可能性のある予期し得なかった事態はみられず、試験実施中に記録されたいずれの GLP 逸脱も、データの完全性及び結果の解釈に影響を及ぼすものではないと考えられた。すべての逸脱については、個々の試験報告書の適合性保証陳述書に詳述している。3つの探索的反復投与毒性試験 (サリルマブのサルを用いた1つの探索的4週間反復投与毒性試験及びマウス相同抗体 REGN844 のマウスを用いた2つの探索的4週間反復投与毒性試験) を、試験施設の標準操作手順書に従って実施したが、信頼性又は結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある予期し得なかった事態は認められなかった。

サルを用いた反復投与毒性試験は、サリルマブの最長6ヵ月間の静脈内投与及び最長13週間の皮下投与により実施した。生殖発生毒性試験として、カニクイザルを用いたサリルマブの静脈内持続投与による拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験 (ePPND 試験) を実施した。サリルマブとマウス相同

2.4 非臨床試験の概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

抗体 REGN844 の薬理学的特性が類似していることに基づき、IL-6 シグナル伝達阻害の影響を評価するため、REGN844 を用いたマウス生殖発生毒性試験も実施した。成熟マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに幼若マウスを用いた 9 週間反復投与毒性試験は、REGN844 の皮下投与により実施した。最後に、ヒト及びカニクイザルの組織を用いて、ビオチン化サリルマブによる *in vitro* 組織交差反応性試験を実施した。

サリルマブの毒性試験は、静脈内持続投与（週 1 回投与）又は臨床投与経路である皮下投与（週 2 回投与）により実施した。静脈内投与経路を組み入れた理由は、全身曝露量を最大にするため及び局所刺激性の情報を得るためであった。REGN844 の毒性試験は、週 1 回の静脈内持続投与又は週 1 回若しくは 2 回の皮下投与により実施した。毒性試験の項における用量の表示は、本文中で特に記載しない限り 1 週当たりとした。毒性試験の製剤には、臨床試験で使用したのと同じ添加剤（スクロース、ポリソルベート 20、ヒスチジン及びアルギニン）を使用した。

サリルマブの TK 及び ADA 発現プロファイルを、サルを用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において評価した。REGN844 の TK パラメータをマウスで評価したが、マウスにおける抗 REGN844 抗体の有無は検討しなかった。

がん原性の評価において、サリルマブを用いた毒性試験及び IL-6/IL-6R α 経路の文献評価で得られた科学的根拠の重要度に基づき、サリルマブを長期投与してもがんのリスクは増加しないと結論付けられた。CHMP 及び FDA は科学的根拠の重要度に基づいて協議した結果、サリルマブのがん原性を評価するための更なる非臨床試験の実施は必要ないことで合意され、サリルマブのがん原性を評価するための特異的な非臨床試験は要求されなかった。

薬物乱用傾向評価試験は、FDA により必要ないとされた。サリルマブの予定している適応症での承認申請には、他の幾つかの非臨床試験（薬力学的相互作用試験、代謝及び排泄試験、遺伝毒性試験など）は該当しないか又は必要ないと判断され実施しなかった。これらの試験を実施しなかった妥当性については 6.1 項に記述した。

2 薬理試験

薬理試験プログラムは、生物学的特性を評価するヒト及びマウス *in vitro* アッセイ、並びに薬理作用である IL-6 経路阻害作用を評価する *in vivo* マウスモデルにおいて、サリルマブ及び REGN844 の特性を評価するようデザインした（M2.6.2 薬理試験の概要文参照）。

2.1 サリルマブを用いた試験

ヒト及びカニクイザル由来遺伝子組換え sIL-6R α 単量体タンパク質に対するサリルマブの結合親和性を、表面プラズモン共鳴（SPR）-Biacore 技術により測定した。サリルマブはヒト及びカニクイザルの IL-6R α に結合し（マウス IL-6R α には結合せず）、その K_D 値はそれぞれ 54 pmol/L 及び 123 pmol/L と大きく異ならなかったことから、非臨床薬理、PK 及び毒性試験に用いる動物種としてカニクイザルが適切であることが裏付けられた。また、*in vitro* フローサイトメトリー試験において、サリルマブはヒトの末梢血単核細胞上の内因性ヒト IL-6R α に結合するが、マウス、ラット、モルモット、ハムスター、ウサギ、ヒツジ及びイヌ由来 IL-6R α には結合しないことが示された。

In vitro の SPR-Biacore 試験において、サリルマブは一定濃度 200 nmol/L のヒト IL-6 がヒト IL-6R α へ結合するのを完全に阻害した。競合的酵素免疫測定法（ELISA）試験において、サリルマブは一定濃度 100 pmol/L のヒト IL-6R α 二量体がヒト IL-6 へ結合するのを阻害し、その 50%阻害濃度（ IC_{50} ）は 108 pmol/L であった。*In vitro* セルベースアッセイにおいて、サリルマブはヒト肝細胞がん HepG2 細胞株において IL-6 依存性 STAT3 活性化を阻害し、gp130 を過剰発現しているが IL-6R α は発現していない遺伝子組換えヒト胎児腎（HEK-293）細胞株において IL-6 と sIL-6R α の結合により誘導されるトランスシグナリングを阻害した。ADCC 及び CDC を評価する *in vitro* セルベースアッセイにおいて、サリルマブに関連した Fc エフェクター機能活性は検出されなかった。全体として、これらの *in vitro* データは、サリルマブが IL-6/IL-6R α 相互作用の阻害により作用を発揮することを示している。

サリルマブはマウス IL-6R α に結合しないことから、サリルマブを用いた *in vivo* 薬理試験は、ヒト IL-6 及びヒト IL-6R α の細胞外ドメインをそれに相当するマウスの遺伝子産物の代わりに発現するダブルヒト化 *Il6^{hu/hu} Il6ra^{hu/hu}* マウスを用いて実施した。ダブルヒト化 *Il6^{hu/hu} Il6ra^{hu/hu}* マウスにおいて、サリルマブはテレピン油投与により誘発された、急性期炎症反応のバイオマーカーである血清アミロイド A（SAA）の増加を抑制した。

IL-6 及びその下流エフェクター STAT3 は、発がんイニシエーション及び腫瘍増殖にも関与していることが多くのデータから示唆されている(21)。これらの知見と一致して、サリルマブは *in vitro* 及び *in vivo* で特定の腫瘍細胞の STAT3 リン酸化を抑制した。IL-6 は腫瘍細胞の発生、細胞遊走、浸潤、増殖、

2.4 非臨床試験の概括評価 SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

アポトーシス、血管新生及び分化に関与することが示されている(21)。これらは、少なくとも部分的には、IL-6により炎症環境が作られることで腫瘍増殖を刺激する増殖因子が放出されることに起因すると考えられる。腫瘍増殖におけるIL-6の役割に関して、免疫不全マウスにおけるヒト前立腺がん (DU145) 及び肺癌 (NCI-H1650、A549 及び Calu3) の異種移植腫瘍の増殖に対する作用を検討する *in vivo* 試験を実施した結果、サリルマブはその増殖を抑制した。*In vitro* でサリルマブによる STAT3 リン酸化抑制傾向が観察されたことから、これらの結果が裏付けられている。

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に関する安全性薬理評価項目は、カニクイザルにサリルマブを 100 mg/kg/週までの用量で 13 週間皮下投与、又は 50 mg/kg/週までの用量で 6 ヶ月間静脈内投与した毒性試験の一部として評価した ([M2.6.6 の 3.2 項] 参照)。これらの反復投与毒性試験において、上記器官系にサリルマブに関連した影響はみられなかった。

2.2 REGN844 を用いた試験

野生型マウスを用いた毒性及び薬理試験を実施するため、マウス IL-6R α に対するマウス相同抗体 REGN844 を作製した。REGN844 は IgG2a サブクラスであり、サリルマブのヒト IgG1 に類似の抗体である。SPR-Biacore 測定試験において、REGN844 は遺伝子組換えマウス sIL-6R α 単量体に結合し、その K_D は 193 pmol/L であった。ELISA 試験において、REGN844 はマウス IL-6R α がヒト IL-6 へ結合するのを強力に阻害し、その IC_{50} 値は約 5 nmol/L であった。REGN844 はヒト及びマウスの IL-6 により誘発されたマウス B 細胞ハイブリドーマ B9 細胞株の増殖も抑制し、その IC_{50} 値はそれぞれ約 60 pmol/L 及び 110 pmol/L であった。

野生型マウスを用いた *in vivo* 試験には REGN844 を使用した。ダブルヒト化 *Il6^{hu/hu} Il6ra^{hu/hu}* マウスにおけるサリルマブの薬理作用と同様に、REGN844 はテレピン油投与により誘発された SAA の増加を抑制した。また、REGN844 は、野生型マウスのコラーゲン誘発関節炎モデルで疾患の発現率、重症度及び骨侵食を抑制した。

3 薬物動態試験

PK 試験プログラムは、薬理試験及び毒性試験の用量での非臨床動物種におけるサリルマブ及び REGN844 のバイオアベイラビリティ及び曝露量を明らかにすることを目的としてデザインした (M2.6.4 薬物動態試験の概要文参照)。サリルマブの標的を介した消失経路を有しない動物種での PK プロファイル及びバイオアベイラビリティを評価するために、ラットを用いたサリルマブの非臨床 PK 試験を実施した。サリルマブはカニクイザルの IL-6R α に結合するため、カニクイザルを用いたサリルマブの非臨床 PK 及び TK 試験を実施した。また、マウスを用いた REGN844 の毒性試験で TK プロファイルの評価を実施した。カニクイザルを用いた PK 試験及び毒性試験においてサリルマブの ADA プロファイルを検討し、サリルマブの曝露量に対する ADA の影響及び ADA に起因する毒性の有無の評価を実施した。サリルマブの臨床試験におけるヒトへの投与経路として皮下投与及び静脈内投与経路が選択されているため、非臨床 PK 及び TK 試験においても皮下及び静脈内投与経路を選択した。

ラットを用いた最初の試験を除いた非臨床試験で使用したサリルマブ製剤は、同様の添加剤 [■ mmol/L のヒスチジン、■~■% (w/v) のポリソルベート 20 及び ■~■% (w/v) のスクロース、pH 6.0] を含有していた。マウスを用いた REGN844 の試験は、同じ REGN844 製剤 [■ mmol/L のヒスチジン、■% (w/v) のポリソルベート 20 及び ■% (w/v) のスクロース、pH 6.0] を用いて実施した。非臨床試験で使用した製剤は、最終臨床製剤 [■ mmol/L のヒスチジン、0.2% (w/v) のポリソルベート 20、5% (w/v) のスクロース及び ■ mmol/L のアルギニンを含むサリルマブの水溶液、pH 6.0] に類似した添加剤を含有していた。

3.1 サリルマブの試験

PK 試験で得られたラット血清中の遊離型サリルマブ (非結合型サリルマブ及びサリルマブと IL-6 α のモル比 1 : 1 での複合体中に存在するサリルマブ) の濃度をバリデーション未実施の ELISA で測定した。サル及びマウスの PK 及び TK 試験で得られたこれらの動物種の血清中における総サリルマブ及び総 REGN844 の濃度 (非結合型薬物及び IL-6R α : 薬物複合体中に存在する薬物の合計濃度) をバリデーション済みの ELISA を用いてそれぞれ測定した。また、サル血清中の ADA を電気化学発光法を用いたイムノアッセイにより検出した。

非臨床試験を通して、いずれの動物種においてもサリルマブの PK 又は TK における性差はみられなかったことから、非臨床試験を概説する各モジュールにおいては、必要に応じて雌雄を併合した値を用いて考察した。

サリルマブ 0.5~5 mg/kg を Sprague Dawley ラットに単回静脈内又は皮下投与したときの遊離型サリルマブの PK を評価した。ラットがサリルマブへの高親和性結合標的を持たない動物種であることから予想されるように、ラット血清中における遊離型サリルマブは線形かつ用量に比例した PK を示した。ラットにおける遊離型サリルマブの血清中濃度推移の特徴は、静脈内投与後の初期分布相又は皮

2.4 非臨床試験の概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

下投与後の吸収相に続いて一相性の消失相がみられることである。ラットにおける遊離型サリルマブの平均 $t_{1/2}$ は 134~199 時間 (5.58~8.29 日) の範囲であり、静脈内投与と皮下投与で同程度であった。ラットに皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 77%以上と高かった。

サリルマブを 1~15 mg/kg の用量でカニクイザルに単回静脈内又は皮下投与したときの総サリルマブの PK を評価した。サリルマブを 5 mg/kg 未満の用量で投与したときには、低濃度域において標的分子を介した飽和性の消失経路が主要なクリアランスメカニズムとなるため、サル血清中の総サリルマブは非線形の PK を示した。この非線形 PK は、サリルマブの高親和性結合標的 (サル IL-6R α) を有する動物種で予想されるものである。サルにおける総サリルマブの血清中濃度推移には、静脈内投与後の初期分布相又は皮下投与後の吸収相に続く長い β 消失相及び標的分子を介したより速やかな最終消失相からなる二相性の消失が認められた。サル血清中の総サリルマブ濃度が IL-6R α 標的との結合を飽和させる濃度 (7~39 $\mu\text{g/mL}$) より高いときには、総サリルマブの平均 $t_{1/2}$ は 226~233 時間 (9.42~9.71 日) であった。標的分子を介した消失経路が主要なクリアランスメカニズムとなる低濃度における平均 $t_{1/2}$ は、35.6~69.9 時間 (1.48~2.91 日) とより短かった。サルに皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 77%を上回っており、高かった。

サルを用いて実施した毒性試験において、サリルマブを 0.5~50 mg/kg/週の用量で最長 26 週間反復静脈内投与又は 2~100 mg/kg/週の用量で最長 13 週間反復皮下投与したときの TK 及び免疫原性を評価した。いずれの試験においても、サリルマブを 15~50 mg/kg/週の用量で最長 26 週間静脈内投与又は 30~100 mg/kg/週の用量で最長 13 週間皮下投与したすべてのサルにおいて、定量下限を上回る総サリルマブへの持続的曝露がみられた。このとき、サリルマブの血清中濃度は概ね標的との結合を飽和させる濃度を上回っており、これらの試験でみられた薬理作用 (IL-6 阻害作用) に関連した変化に基づくと、薬理活性を発現していたと考えられる。0.5~10 mg/kg/週の用量では定量下限を上回るサリルマブへの持続的な曝露がみられなかったが、これは ADA の発現又は標的分子を介した速やかなクリアランスに起因すると考えられる。全体に、5~100 mg/kg/週の用量では、総サリルマブ曝露量の用量に比例した増加がみられた。サルにおいて反復投与したときに投与回数に伴う総サリルマブの濃度増加がみられたが、これはサリルマブの $t_{1/2}$ 及び投与間隔から予想されるものであった。

ePPND 試験の一環として、サリルマブを妊娠 20 日から自然分娩まで 50 mg/kg/週までの用量で静脈内持続注入した妊娠サルにおいて、総サリルマブの TK プロファイル及び胎盤通過を評価した。サルを用いた本試験において、サリルマブを妊娠 20/22 日 (第 1 トリメスター) から妊娠 165 日 (第 3 トリメスター) まで週 1 回投与した母動物及び出生児で定量下限を上回る薬物濃度が測定されたことから、サリルマブは胎盤通過することが示された。妊娠中に投与した母動物から生まれたすべての出生児の血清中において、生後 30 日 (剖検日) まで定量下限を上回る総サリルマブが検出され、その濃度はそれぞれの母動物への用量に依存していた。

概して、サリルマブについて得られた非臨床 PK 及び TK データは、すべての試験を通して一貫したものであった。サルにサリルマブを反復投与したときの TK は、単回投与データから予測可能なものであった。反復投与したときに投与回数に伴う濃度増加が認められたが、それは $t_{1/2}$ 及び投与間隔から予測されたとおりであった。

2.4 非臨床試験の概括評価

SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

サリルマブを 0.5~2 mg/kg の用量で週 1 回反復静脈内又は皮下投与したサルの大部分で ADA 発現が認められ、それに伴って血清中総サリルマブ濃度が顕著に減少した。ADA の発現頻度と用量の間には逆相関がみられた。15 mg/kg/週以上の用量を静脈内又は皮下投与したときには ADA はほとんどみられなかった。15 mg/kg/週を上回る用量で ADA 反応がみられなかったことは、高用量での薬物に対する免疫寛容の誘導又は ADA 検出時における高濃度の血清中サリルマブによる妨害を反映している可能性がある。

異なる製造工程で製造され、わずかに処方異なるサリルマブをサルに皮下投与したときの TK 及び ADA プロファイルを比較するための試験を実施した。また、開発初期に実施した原薬製造工程の変更が曝露量及びバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価するためのラットを用いた PK 試験も実施した。それぞれの試験で使用した製剤について記述した表を[M2.6.5.3]に示す。

3 試験 (サル 2 試験、ラット 1 試験) のいずれにおいても、新たな製剤と既存の製剤の間で曝露量の違いが認められた。曝露量の違いはみられたものの、個体間のばらつきを反映した可能性がある。また、サルを用いた 13 週間反復皮下投与での製剤の比較試験における毒性所見は製剤間で類似しており、観察された毒性所見は他の反復投与毒性試験と一致していた ([M2.6.6 の 8.2 項] 参照)。また、異なる製造工程又は細胞株から得られた製剤を臨床 PK 試験 [TDU11373 試験 [M5.3.3.1-1] 及び PKM12058 試験 [M5.3.3.2-5] ([M2.7.1 の 2.2 項] 参照)] で比較したときも、類似した PK プロファイルが認められた。これらのデータは S4* 及び S1* 工程で製造された原薬の類似性を支持するものであった。

3.2 REGN844 の試験

成熟マウス及び幼若マウスを用いて実施した毒性試験において、REGN844 を 10~200 mg/kg/週 の用量で反復静脈内及び皮下投与したときの TK を評価した。また、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の一環として、REGN844 を 200 mg/kg/週までの用量で雌雄のマウスに皮下投与したときの総 REGN844 の TK プロファイルを評価した。

大部分のマウスにおいて、定量下限を上回る REGN844 への持続的曝露が認められた。REGN844 への曝露量は、10~50 mg/kg/週では用量比を幾分上回って増加し、50~200 mg/kg/週ではほぼ用量に比例して増加した。幼若マウス及び成熟マウスに週 1 回又は週 2 回、最長 9 週間投与した試験における REGN844 の曝露量 (C_{max} 及び C_{trough}) は同程度であった。

マウスを用いた REGN844 の試験においては、ADA の評価は実施しなかった。

4 毒性試験

毒性試験プログラムは、カニクイザル及び CD-1 マウスを用いた一連の毒性試験におけるサリルマブ及び REGN844 の評価を通じて、サリルマブの安全性プロファイルを検討するために計画した (M2.6.6 毒性試験の概要文参照)。カニクイザルを用いたサリルマブの評価を、最長 26 週間の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験により実施した。マウスを用いた REGN844 の評価を、成熟動物 (4 週間) 及び幼若動物 (最長 9 週間) における反復投与毒性試験並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で実施した。静脈内及び皮下の両方の投与経路での検討を行った。また、*in vitro* 組織交差反応性試験を、ビオチン化サリルマブを用いて、ヒト及びカニクイザルの組織で実施した。3 つの探索的試験を除いて、他のすべての試験は GLP 基準に従って実施した。非臨床安全性評価に使用した毒性試験の一覧を表 1 に概説する。

表 1 - サリルマブの毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	投与抗体 (用量は mg/kg/週 又は濃度)
反復投与毒性試験			
探索的 4 週間* (成熟動物)	静脈内及び皮下	マウス	REGN844 (皮下 : 0, 10, 50, 200 静脈内 : 25)
探索的 4 週間*	静脈内及び皮下	サル	サリルマブ (皮下 : 20、静脈内 : 10)
5 週間及び 9 週間の回復期間	静脈内	サル	サリルマブ (0, 5, 10, 40)
13 週間及び 8 週間の回復期間	静脈内	サル	サリルマブ (0, 1, 10, 50)
13 週間及び 12 週間の回復期間	皮下	サル	サリルマブ (0, 2, 10, 30, 100)
26 週間及び 12 週間の回復期間	静脈内	サル	サリルマブ (0, 0.5, 5, 15, 50)
生殖発生毒性試験			
受胎能及び着床までの初期胚発生	皮下	マウス	REGN844 (0, 20, 50, 200)
ePPND 試験	静脈内	サル	サリルマブ (0, 5, 15, 50)
探索的 4 週間* (幼若動物)	皮下	マウス	REGN844 (0, 50, 200)
幼若動物における 9 週間及び 13 週間の回復期間	皮下	マウス	REGN844 (0, 20, 60, 200)
その他の毒性試験			
組織交差反応性	In vitro	ヒト及び サル	ビオチン化サリルマブ (0.5, 20 µg/mL)
13 週間 (種々の製造工程の比較)	皮下	サル	サリルマブ (0, 10, 100)

* 非 GLP 適用の探索的試験

4.1 一般毒性試験

サル反復投与毒性試験において検討した最高用量におけるサリルマブの忍容性は、最長 26 週間の静脈内投与での 50 mg/kg/週まで又は最長 13 週間の皮下投与での 100 mg/kg/週までにおいて良好であった。サルを用いた GLP 適用の反復投与毒性試験でみられた主要なサリルマブ関連の変化及び無毒性量での曝露量の要約を表 2 に示す。サリルマブ関連の主要な変化は、既知の薬理学的作用機序である

2.4 非臨床試験の概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

IL-6 シグナル伝達阻害作用に一致するものであった。免疫系に関連して、一過性で多くは軽微から中等度かつ可逆的又は一部可逆的な好中球絶対数の減少がみられ、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）を用いた抗原感作において、一次及び二次 IgG 反応がわずかに低下した。血清免疫グロブリン（IgA、IgG、IgE 又は IgM）並びに末梢血リンパ球及び単球には、サリルマブ関連の変化は認められなかった。その他の薬理作用に起因した所見として、一過性で、多くは軽微から中等度、かつ可逆的又は一部可逆的な血清フィブリノゲン又は血清 C 反応性タンパク（CRP）濃度の減少、並びに可逆的な血中 IL-6 濃度の上昇が認められた。これらの所見及び一部の試験でみられたサリルマブ投与に関連する可能性があるその他の散発的所見〔白血球数、単球数、総タンパク及びアルブミン/グロブリン（A/G）比の減少〕は、ばらつきが大きく対照値又は試験前値と同程度であったこと、所見が可逆的/一部可逆的であったこと、また関連する一般状態の変化や病理学的所見がみられなかったことから、毒性変化ではないと判断された。

サリルマブの非臨床毒性試験でみられた変化と臨床試験で報告された変化の間には類似性が認められた。たとえば、好中球数減少（好中球減少症）（臨床試験のまとめ [M2.7.4 の 3.1.1.1 項] 参照）、CRP 濃度減少、フィブリノゲン濃度減少及び IL-6 濃度増加がサリルマブの臨床試験でみられ、作用機序の IL-6 阻害作用と一致していた（臨床薬理試験のまとめ [M2.7.2 の 3.2 項] 参照）。

いずれの毒性試験においても、サリルマブ投与に関連すると思われる死亡は認められなかった。サリルマブの 13 週間以上の反復静脈内投与試験で、サル 2 例が大腸の感染症及び/又は炎症のいずれかにより死亡又は安楽殺に至った。自然発症性の胃腸疾患はマカク属に比較的多い所見であり、大腸でより高頻度に認められる。これらの中用量群のサルにおける死亡は、散発的であったこと、より曝露量の高い高用量群で類似した所見がみられなかったこと及び他の試験データの証拠の重みにより、サリルマブとの関連はないと考えられた。サリルマブの 13 週間反復静脈内投与試験の 10 mg/kg/週群における 1 例の雌サルの死因は、胃腸アメーバ症であった。このサルでは回復期間の約 5 週目（123 日目）に死亡が確認された。しかし、13 週目の臨床検査パラメータには特記すべき変化はみられず（その週の白血球数及び好中球数が対照範囲内であったことも含めて）、17 週目まで異常を示唆する体重変化は認められず、死亡直前まで特記すべき一般状態の変化はみられなかった。この個体では試験を通じて CRP 値の上昇（試験前期間における最高の CRP 値を含む）がみられたことから、恐らく既存の感染症による既存の二次的な炎症過程があったと考えられた。サリルマブのサルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験の 15 mg/kg/週群における雄 1 例の死亡は、盲腸結腸炎が原因であった。このサルは投与期間中の 19 週目（133 日目）に人道的理由により安楽殺した。体重減少が 7 週目以降に、下痢が 12 週目以降に、その他の一般状態の変化（削瘦、食欲不振又は円背位など）が 16 週目以降に観察された。しかし、このサルでは試験中に試験前値又は対照値の範囲を外れた臨床検査パラメータ（白血球数及び好中球数を含む）の特記すべき変化は認められなかった。事実、この雄では、12 週目に、対照群を含む他の雄サルより高い好中球数がみられた。抗原感作に対する一次及び二次 IgG 反応は、

2.4 非臨床試験の概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

対照群よりわずかに低かったものの、概ねこの群の他の雄と同程度であった。したがって、全体の証拠の重みに基づくと、これら2例の死亡はサリルマブに関連がないと考えられた。

静脈内投与後の投与部位には、サリルマブ関連の病理組織学的変化はみられなかった。サルに皮下投与したときの病理組織学的検査で、多くは可逆的な軽微から軽度（1例では中等度）の血管周囲混合炎症性細胞浸潤が、皮下投与部位に認められた。皮下投与部位にみられたこれらの炎症細胞性浸潤は、濃縮ヒトタンパク質含有成分の皮下投与に対する局所反応を示すもので、毒性変化ではないと判断された。それは多くのサルにおける重症度が軽微から軽度で、用量反応及び組織損傷がみられず、大部分のサルで所見の回復がみられたからである。

表 2 - サル反復投与毒性試験（GLP 適用）でみられた主要なサリルマブ関連の変化及び無毒性量での曝露量の要約

試験	5 週間 静脈内	13 週間 静脈内	13 週間 皮下	26 週間 静脈内	13 週間比較 皮下
無毒性量 (mg/kg/週)	40	50	100	50	100
C _{trough} (µg/mL) ^a	504	1160	2460	1780	2682 (S4* F3) ^e 3032 (S1* F1) ^e
AUC _{0-168h} (µg.h/mL) ^a	159 500	258 313	ND	381 040	ND
主要な試験の変化 ^b					
被験物質関連の死亡 ^c	-	-	-	-	-
投与部位の反応 ^d	-	-	+ ~ +++	-	+
好中球数減少	+ ~ +++	+ ~ +++	+ ~ +++	+ ~ +++	+ ~ ++
フィブリノゲン濃度減少	+ ~ +++	+ ~ ++	+ ~ ++	+ ~ ++	+ ~ ++
C 反応性タンパク濃度減少	+ ~ +++	+ ~ ++	+ ~ +++	+ ~ +++	+
IL-6 濃度増加	ND	ND	ND	+ ~ +++	ND
抗原感作に対する一次 及び二次 IgG 反応低下	ND	ND	ND	+	ND

略語：AUC：血清中濃度-時間曲線下面積；C_{trough}：測定したトラフ濃度；ND：測定せず

a 投与期間終了時の無毒性量における曝露量。それぞれの試験の最終採血日における雌雄平均値

b 試験中の1つ以上の用量でみられた変化(+)又はみられなかった変化(-)；半定量的判定による軽微(+)、軽度(++)及び中等度(+++)

c サリルマブ関連と考えられる死亡はみられず、13週間反復静脈内投与毒性試験の2例及び26週間反復静脈内投与毒性試験の2例のサルの死亡は、事故又は偶発的胃腸感染に起因するものと判断された。

d 投与部位の病理組織学的所見がみられたが、これらの所見はサリルマブの直接作用ではなく、高濃度のヒトタンパク質含有成分による間接的作用によるものと考えられた。

e S4* F3 = [] 細胞株を使用して [] L バイオリアクターで製造した [] 含有の [] Formulation 3 製剤
S1* F1 = [] 細胞株を使用して [] L バイオリアクターで製造した Formulation 1 製剤

4.2 生殖発生毒性試験

マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験実施に先立ち、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で使用する投与レジメンを選択するための TK 及び安全性データを検討する目的で、REGN844 のマウスを用いた探索的 4 週間反復投与毒性試験を実施した。副腎重量（絶対及び相対）の用量依存的な増加が 50 mg/kg/週以上の皮下投与群及び 25 mg/kg/週の静脈内投与群の雄においてみられたが、副腎重量増加に関連する肉眼所見及び病理組織学的所見は認められなかった。したがって、副腎重量の変化は毒性変化ではないと考えられた。

雌雄を用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、REGN844 を 200 mg/kg/週まで成熟マウスに皮下投与した。器官重量及び剖検所見、並びに精巣、精巣上体、卵巣及び陰の病理組織学的検査において、REGN844 関連の所見はみられなかった。雌における REGN844 関連の病理組織学的所見として、変性を伴う 1 つ以上の子宮の着床部位が対照群の 24 例中 1 例、50 mg/kg/週群の 24 例中 2 例及び 200 mg/kg/週群の 24 例中 6 例に認められた。しかし、その他の雌雄における生殖指数（交尾率、受胎率及び妊娠率）には被験物質関連の変化はみられなかったことから、200 mg/kg/週群の病理組織学的検査でみられた着床部位変性の発現頻度増加の毒性学的意義は不明である。

カニクイザルを用いた ePPND 毒性試験において、サリルマブを 50 mg/kg/週まで雌サルに妊娠 20 日から自然分娩（およそ妊娠 165 日）まで静脈内投与した。母動物の毒性評価を分娩前及び分娩後に実施した。出産の前後に母動物の毒性評価項目を検討した。出生児の観察を、およそ生後 30 日まで実施した。サリルマブ投与による被験物質関連の変化は母動物にみられず（好中球数、CRP 濃度及びフィブリノゲン濃度の減少はみられなかった）、新生児への影響も認められなかった。妊娠母動物及び新生児の死亡は、妊娠又は出産の合併症（母動物の過度の陰出血、難産及び骨盤位、分娩時における新生児の外傷及び早産）に起因するものであった。本試験では胚・胎児死亡（自然流産及び子宮内胚・胎児死亡を含む）及び死産がみられたが、サリルマブ群における胚・胎児死亡及び死産の発現頻度は、対照群及び試験実施時の試験施設における背景値と同程度であった。したがって、関節リウマチ患者にサリルマブの 200 mg を 2 週に 1 回皮下投与したときに得られた曝露量を約 84 倍上回る曝露量 (AUC) において、胚・胎児発生、妊娠維持及び自然分娩に影響を及ぼさないと結論された。また、妊娠雌におけるサリルマブへの AUC_{0-168h} 曝露量は、一般毒性試験における曝露量と同程度であった。これらの非臨床試験に基づくと、ヒトの生殖パラメータ及び催奇形性に関するリスクは低いと考えられる。

生後 1 ヶ月の新生児における一般状態、体重、機能的又は骨格所見を含む形態学的発達のパラメータ、血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査、末梢血リンパ球及び単球のイムノフェノタイプング、器官重量、剖検並びに病理組織学的検査において、サリルマブ関連の変化は認められなかった。これらの新生児において、検討したすべての用量で生後約 30 日の剖検までの期間を通じてサリルマブへの曝露がみられた。

幼若マウスを用いた探索的4週間反復皮下投与毒性試験において、REGN844の200 mg/kg/週までを生後14日から投与したところ、毒性変化は認められなかった。9週間反復投与毒性試験において、幼若マウスにREGN844の200 mg/kg/週までを生後14日に投与を開始した。REGN844投与マウスでは、試験を通じて感染症の発現頻度増加はみられず、体重及び摂餌量の変化も認められなかった。投与期間終了時（生後約78～79日）、すなわち性成熟した雌雄のマウスの生殖器官に病理組織学的所見はみられなかった。投与期間及び回復期間初期にKLHで抗原感作したとき、すべての用量の雄でIgG反応がわずかに低下した。IgG反応及び免疫グロブリン濃度におけるこれらの変化は、13週間の回復期間終了時に回復がみられた。特記すべきこととして、幼若マウスにおけるIgG反応は、対照群よりは低かったものの、継続して明らかに認められた。すべての用量で認められた投与部位及び腋下リンパ節の病理組織学的所見、並びに60及び200 mg/kg/週でみられた大腿骨/胸骨の病理組織学的所見は、REGN844の全身への影響を示唆するものではなく、投与部位の炎症（タンパク質含有成分の投与又は投与部位の軽度の炎症に起因した自傷による二次的変化）に対する局所反応（リンパ節及び骨髄）と考えられた。これらの病理組織学的所見は、13週間の回復期間終了時には回復がみられた。無毒性量は200 mg/kg/週と判断された。文献によると、幼若マウスにIL-6受容体を阻害する目的でモノクローナル抗体を投与したところ、発達に影響を及ぼす毒性変化は示されなかった(22)(23)。

4.3 曝露量及び抗薬物抗体（ADA）

毒性試験で得られた高い曝露量比に基づくと、非臨床試験におけるサリルマブの安全性プロファイルは適切に評価された。サルを用いたサリルマブの毒性試験では、開発中に使用する臨床用量と比較して十分な曝露量を得るため、高用量として静脈内投与では50 mg/kg/週、皮下投与では100 mg/kg/週を設定した。高用量の50 mg/kg/週で静脈内投与したときの曝露量は、サリルマブをヒトに200 mgで2週に1回皮下投与したときの曝露量の約80倍であった（表3）。

静脈内投与毒性試験ではAUC_{0-168h}を測定したが、サルに週2回皮下投与したときのAUC_{0-168h}値は測定しなかった。皮下投与で得られたデータは、その週の2回目投与前（初回投与96時間後）におけるC_{trough}であり、一方、静脈内投与では、週1回静脈投与後（その週の投与の168時間後で次週の投与前）のC_{trough}であった。これらのデータに基づく見かけの定常状態における皮下投与後のC_{trough}から、静脈内投与と比較して良好な曝露量が示唆された。サルのPK試験でみられた77%以上のバイオアベイラビリティに基づくと、100 mg/kgで週2回皮下投与したときのAUCは、50 mg/kgで週1回静脈内投与したときのAUCより高いと予想される。すなわちサルの高用量において、100 mg/kg/週の皮下投与（50 mg/kgで週2回投与）によるAUCは、50 mg/kg/週の静脈内投与（週1回投与）のAUCに、バイオアベイラビリティを乗じた値の2倍に匹敵すると予想される。サルにおけるバイオアベイラビリティが77%以上であることに基づくと、50 mg/kgで週2回皮下投与したときのAUCは、50 mg/kg

2.4 非臨床試験の概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

で週 1 回静脈内投与したときの AUC の 1.54 倍以上と推定される。マウスを用いた REGN844 の皮下投与毒性試験における高用量の 200 mg/kg/週は、マウステレピン油誘発性炎症モデルで得られた有効性データに基づいて設定したものであり、マウス SAA 濃度減少がみられる用量（1.5 mg/kg）の約 130 倍であった。

サリルマブをサルに週 1 回、15～50 mg/kg/週で最長 26 週間反復静脈内投与、及び 30～100 mg/kg/週で最長 13 週間反復皮下投与したときの総サリルマブの血清曝露量は、投与期間を通じてすべての動物で検出限界を上回って持続し、これらの試験でみられた IL-6 阻害に関連する薬力学的変化に基づく、薬理活性を有するレベルであったと考えられた。10 mg/kg/週以下では、検出限界を上回る総サリルマブへの持続的曝露は認められなかった。これは ADA の発現又は標的介在性クリアランスに起因する可能性がある。ADA の産生は、サリルマブの安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。全体として、総サリルマブの曝露量は 5～50 mg/kg/週の静脈内投与、30 及び 100 mg/kg/週の皮下投与により用量比例的に増加した。サルでは反復投与により総サリルマブの蓄積がみられたが、これは単回投与 PK 試験におけるサリルマブの半減期及びこれらの試験の投与間隔（週 1 回又は週に 2 回）に基づいて予想されるものであった。サル血清における総サリルマブの TK には性差はみられなかったことから、データは雌雄を合わせた平均値として示した。

ADA の産生が、サルを用いたそれぞれの毒性試験で認められた。サルにおける ADA 産生は、15 mg/kg/週以下で認められた。15 mg/kg/週を上回る用量で ADA 産生がみられなかったのは、高い循環血中サリルマブ濃度による免疫寛容の誘導を反映している可能性がある。それは回復性試験群の動物において、回復期間終了時にサリルマブ濃度が低レベルに達した後も、ADA が検出されなかったからである。また、ADA 産生の欠如の原因として、循環血中の高い薬物濃度により ADA アッセイが干渉された可能性も考えられる。ADA 産生とサリルマブへの曝露量減少に関連がみられたが、毒性変化との関連は認められなかった。

4.4 その他の毒性試験

がん原性リスク評価を実施した。サリルマブの動物を用いた毒性試験及び腫瘍細胞株を用いた薬理試験並びに IL-6/IL-6R α 経路の文献評価で得られた証拠の重みに基づく、サリルマブを長期投与してもがんのリスクは増加しないという結論は妥当なものと考えられる。当社のリスク評価について CHMP 及び FDA が審査した結果、がん原性リスクは十分に特徴づけられたものと判定され、サリルマブのがん原性を評価するための特異的な非臨床試験は要求されなかった。

ビオチン化サリルマブを用いた免疫組織化学的組織交差反応性試験において、ヒト組織におけるサリルマブの染色パターンは、カニクイザルの組織でみられたものと極めて類似していた。特異的な染

2.4 非臨床試験の概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

色は、ほとんどヒト及びサル（サル）の組織の細胞質又は細胞質顆粒にのみ検出された。細胞膜染色はいずれのヒト組織にもみられず、サルでは1例の乳腺上皮組織のみに認められた。In vivo での無処置細胞における細胞質内への到達可能性には疑問があることから、細胞質及び細胞質顆粒の染色が毒性に関連する可能性は低い。サリルマブをサルに投与しても毒性変化はみられなかったことから、1例のサルにみられた乳腺組織の細胞表面染色は毒性学的意義のないものと判断された。

開発中に薬剤製造工程の変更を行ったことから、サル3ヵ月間反復皮下投与毒性試験において、初期の製造工程と第III相試験のための新たな工程で製造されたサリルマブの比較を行った。この試験の結果により、初期の工程と新たな工程の間で安全性プロファイルは類似していることが示唆された。サリルマブ関連の所見は他の一般毒性試験でみられたものと類似しており、毒性変化ではないと判断された。新たな工程で得られたサリルマブによる平均サリルマブ曝露量（C_{trough}）は、初期の工程で得られたサリルマブによる曝露量より約15%少なかったが、測定法のばらつき及びTKにおける個体差に基づくと、この曝露量の低値は生物学的に意味のないものと考えられた。これらのデータから、この2つの製造工程で得られた製剤の類似性が確認された。重要なこととして、これらの異なる製造工程で得られた製剤において、ヒトにおけるPKの違いは認められなかった。また、毒性試験で使用したサリルマブ製剤のバッチ及び品質は、臨床試験用又は市販用の製剤を代表するものであった。

免疫系の特異的評価を、サル26週間反復静脈内投与試験で実施した。大部分の毒性試験で好中球数の減少がみられ、26週間反復投与毒性試験では抗原感作に対する一次及び二次IgG反応のわずかな減少が認められた（既知の薬理作用であるIL-6シグナル伝達阻害作用との関連あり）が、サリルマブに関連する感染症の発現頻度増加はみられなかったことから、サリルマブによるIL-6免疫調節作用にも関わらず、免疫系に対するサリルマブの有害作用はないことが示唆された。これを裏付けるものとして、末梢血リンパ球及び単球サブセット、血清免疫グロブリン（IgA、IgG、IgE又はIgM）、リンパ系器官重量並びにリンパ系器官の病理組織学的所見といった他のパラメータにおけるサリルマブ関連の変化は認められなかった。

カニクイザルの中樞神経系及び妊娠サルの出生児において、サリルマブの依存性又は乱用傾向を示唆する変化は認められなかった。サリルマブの薬物乱用傾向の評価により、非臨床試験は必要ないと結論された。FDAはこの評価に同意した。

サリルマブの市販用製剤で使用される容器及び施栓系（すべての供給業者からのガラス製針付きシリンジ、プランジャーSTOPPER及び針キャップ）について実施した溶出物及び浸出物試験において、安全性上の問題点は認められなかった（容器及び施栓系[M2.3.Pの2.4項]参照）。

5 総括及び結論

RAに関連する炎症誘発性サイトカインには、TNF- α 、IL-1及びIL-6がある。IL-6はリウマチ滑膜の大部分の細胞に発現し、RA患者の血清及び滑液中ではIL-6値の上昇が認められる。RAを含むさまざまな炎症性疾患では、sIL-6R α の上昇も観察されている(8)。sIL-6R α はIL-6と可溶性複合体を形成し、表面にgp130を発現する細胞をトランスシグナリングにより活性化し、RAの主要な発生病序をなす(17)。IL-6は炎症性サイトカインカスケードにおいてTNF- α やIL-1より下流に位置し、そのため広範な炎症プロセスにおける最終段階の共通のシグナル伝達経路である可能性がある。IL-6はリウマチ性疾患の病因における重要な要素であり、そのシグナル伝達の阻害がサリルマブの重要な作用機序である。

RAの現在の治療法には、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、副腎皮質ステロイド、生物学的薬剤を含むDMARDsが含まれる。しかし、これら薬物療法のオプションがあるにもかかわらず、本疾患を普遍的又は完全にコントロールできる治療法はなく、安全性は依然として主要な問題点である。このため、IL-6R α を阻害する強力なヒトモノクローナル抗体としてサリルマブが開発された。本薬はin vitro及びin vivo動物モデルのいずれにおいても薬理活性を示し、広範な非臨床試験で詳細に検討されており、RA治療のための既存の治療法に替わるものとなる可能性がある。

In vitroでサリルマブはヒトIL-6R α に対して高い結合親和性を示した。この結合はIL-6のシス及びトランスシグナリングを阻害し、IL-6の非存在下ではシグナル伝達を誘導しないことが示されている。サリルマブのin vitro試験において、サリルマブの末梢血単核細胞への結合がフローサイトメトリー解析で確認されたが、ADCC及びCDC活性は認められなかった。サリルマブは、ダブルヒト化*Il6^{hu/hu} Il6ra^{hu/hu}*マウスを用いたin vivo急性炎症モデルにおいて、テレピン油誘発性の急性期タンパク増加を阻害した。サリルマブを用いたこれらのin vitro及びin vivoデータから、サリルマブはヒトの炎症状態において有効である可能性が示された。

マウス抗マウスIL-6R α モノクローナル抗体であるREGN844の評価結果から、RA治療の標的としてのIL-6R α 阻害作用がさらに裏付けられた。ヒト及びサルIL-6R α に対するサリルマブの高い結合親和性と同様に、REGN844はマウスIL-6R α と高親和性で結合し阻害する。野生型マウスを用いたin vivo試験で、REGN844はテレピン油誘発炎症モデルのSAA増加を抑制し、コラーゲン誘発性関節炎モデルにおいて疾患の発現率、重症度及び骨侵食を抑制した。REGN844がサリルマブと類似した薬理作用を示したことから、これらの結果から、毒性試験におけるREGN844の相同抗体としての使用は妥当なものと考えられる。

2.4 非臨床試験の概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

サルにおける総サリルマブの濃度－時間プロファイルは、静脈内投与後の初期分布相又は皮下投与後の吸収相並びにその後の長い β 消失相及び標的分子を介したより速やかな最終消失相からなる二相性消失により説明され、これは5 mg/kg未満の用量でみられる低濃度において特に顕著である。サルにおいてサリルマブと結合する高親和性標的（サル IL-6Ra）が存在することから、このPKによりヒトにおけるPKは同様なものと予想される。サルとは異なり、ラットでは線形のPKが示された。これはサリルマブと結合しない標的を有する動物種において予想される結果である。

サルを用いた毒性試験において、サリルマブの週1回反復静脈内又は週2回皮下投与を、15～100 mg/kg/週の用量範囲で、それぞれ最長26週間及び13週間実施したところ、すべての動物における投与期間中の総サリルマブ曝露量は、薬理活性を示す濃度に維持された。10 mg/kg/週以下の用量では、総サリルマブへの持続的曝露は認められなかった。これは標的介在性クリアランスの結果としてのより速やかな消失及びADAの発現によるものであった。全体として、総サリルマブの曝露量は、5～50 mg/kg/週群間で用量に比例して増加した。サルでは反復投与により総サリルマブの蓄積がみられたが、これはサリルマブの半減期及びこれらの試験の投与間隔（週1回又は週2回）に基づいて予想されるものであった。サリルマブのPKプロファイルには性差は認められなかった。

サルを用いたこれらの反復投与毒性試験において、サリルマブをカニクイザルに50 mg/kg/週までの用量で週1回、6ヵ月間にわたり30分間静脈内持続投与したとき、また100 mg/kg/週までの用量で、3ヵ月間皮下投与したときの忍容性は良好であった。サリルマブ関連の変化は、既知の薬理学的作用機序であるIL-6シグナル伝達阻害作用に関連したものであった。免疫系に関連して、一過性で多くは軽微から中等度の絶対好中球数の減少がみられ、KLHを用いた抗原感作により、一次及び二次IgG反応がわずかに低下した。サリルマブの反復静脈内投与試験で、中用量群の2例のサルが、大腸の感染症又は炎症のいずれかにより死亡又は安楽殺に至ったが、これらは自然発症病変としてみられること、より曝露量の高い高用量群で類似した所見がみられなかったこと及び他の試験データの証拠の重みにより、サリルマブとの関連はないと考えた。自然発症性の胃腸疾患はマカク属に比較的多い所見であり、大腸でより高頻度に認められる。その他の薬理作用を介した所見として、一過性で多くは軽微から中等度の血清フィブリノゲン又は血清CRP濃度の減少並びに循環血中IL-6濃度上昇が認められた。これらの所見は回復期間終了時に回復又は部分的な回復がみられた。これらは本薬の予想される薬理作用であり、一般状態の毒性変化や病理学的所見を伴わないことから、毒性変化ではないと考えられた。また、皮下投与部位にみられた多くは可逆的で軽微から中等度の非毒性的な炎症性浸潤は、濃縮ヒトタンパク質含有成分の皮下投与に対する局所反応を示すもので、毒性変化ではないと判断された。それは多くのサルにおける重症度が軽微から軽度で、用量反応及び組織損傷がみられず、大部分のサルで所見の回復がみられたからである。したがって、サルの13週間及び26週間反復静脈内投与毒性試験並びに13週間反復皮下投与毒性試験における無毒性量は、検討した最高用量（それぞれ50 mg/kg/週及び100 mg/kg/週）と判断された。

2.4 非臨床試験の概括評価 SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

26 週間反復静脈内投与毒性試験において、特異的な免疫毒性評価（T 細胞依存性抗体反応、末梢血リンパ球及び単球、IL-6 並びに内因性 IgE、IgG、IgM 及び IgA の血清中濃度など）を実施したところ、免疫系に対するサリルマブの有害な影響は認められなかった。抗原感作後の一次及び二次 IgG 反応が軽度に減少したが、これらの軽度の減少は毒性変化ではないと考えられた。それはこれに関連する一般状態の変化、毒性変化及び病理学的変化がみられず、予想される薬理作用であったからである。

生殖発生毒性試験では、マウスに REGN844 の 200 mg/kg/週までを交配前、交配中及び交配後に皮下投与して IL-6R α を阻害しても、文献報告に一致し受胎能の障害はみられず、サルにサリルマブを 50 mg/kg/週までの用量で妊娠期間の大部分（妊娠 20 日からおよそ妊娠 165 日の分娩まで）に静脈内投与しても、催奇形性や流産／死産の増加は認められなかった。また、生後 1 ヶ月のサルの新生児において、機能的又は形態学的発達に対する影響はみられなかった。

幼若マウスに REGN844 の 200 mg/kg/週までを生後 14 日から性成熟まで投与したところ、試験を通じて体重及び摂餌量の変化はみられず、感染症増加の徴候は認められず、投与期間終了時において雌雄の生殖器官に病理組織学的所見はみられなかった。一部の免疫系パラメータに軽度の変化がみられたが、毒性学的意義はないと考えられた。投与部位、腋下リンパ節及び大腿骨／胸骨骨髓にみられた病理組織学的所見は、REGN844 の全身作用によるものではなく、投与部位の炎症（タンパク質含有成分の投与又は投与部位の軽度の炎症に起因した自傷による二次的変化）に対する局所反応と考えられた。すべての所見は 13 週間の回復期間終了時には回復した。無毒性量は 200 mg/kg/週と判断された。

腫瘍異種移植片モデルを用いたサリルマブの薬理試験、サリルマブ及び REGN844 の毒性試験並びに IL-6/IL-6R α 経路の検討に基づくがん原性リスク評価によると、腫瘍原性に関する安全性上の問題点はなかった。また、薬物乱用傾向の問題点はみられず、容器密閉コンポーネントの溶解物及び抽出物試験でも問題点は認められなかった。

サルを用いた反復静脈内投与毒性試験の無毒性量での曝露量と、ヒトに 200 mg の用量で 2 週に 1 回皮下投与したときの予測曝露量を比較した動物／ヒトサリルマブ曝露量比の要約を表 3 に示す。この表によると、サルにおけるサリルマブへの曝露量は、ヒトにおけるサリルマブの曝露量を大幅に上回っていた。

表 3 - サリルマブをサル及びヒトに投与したときの動物／ヒト曝露量比の要約

動物種	試験の種類 (投与期間及び 投与経路)	サリルマブ の無毒性量 (mg/kg/週)	週 1 回投与試験 終了時の平均 AUC _{0-168h} 推定値 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) ^a	週 1 回、2 週間 投与時の平均 AUC 推定値 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) ^b	ヒト皮下投与時 の集団 PK にお ける AUC 推定値 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) ^c	サル/ ヒトの 曝露量 比
カニク イザル	5 週間静脈内投与、 9 週間回復	40	159 500	319 000	9480	33.6
	13 週間静脈内投与、 8 週間回復	50	258 313	516 626	9480	54.5
	26 週間静脈内投与、 12 週間回復	50	381 040	762 080	9480	80.4
	静脈内投与による ePPND 試験	50	396 455	792 910	9480	83.6

注：雌雄間で平均薬物濃度の有意差は認められなかった。投与期間中の動物数は 1 群 7～12 例。

a 週 1 回投与の最終週 [表に示したようにそれぞれ 5、13、25 又は 19 週 (回) 目] に算出した高用量群のサル (雌雄併合) の平均 AUC_{0-168h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)

b 週 1 回投与による試験終了時のサルにおける平均 AUC_{0-168h} の 2 倍

c 関節リウマチ患者に 200 mg の用量で Q2W 皮下投与したときの集団 PK における予測 AUC_{0- τ} (0～14 日目) は 395 mg.day/L ([M2.7.2 の 3.1 項] 参照) ; $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ への変換は mg.day/L × 24 で行う。

略語： Q2W：2 週に 1 回

以上、サリルマブ及び REGN844 の非臨床試験を適切な ICH ガイダンスに基づいて実施した。これらの試験結果は臨床試験プログラム並びに製造販売承認申請を支持するものであった。

6 付録

6.1 付録 1 試験を実施しなかった理由

CTDの項目	理由
薬理試験	
4.2.1.3 安全性薬理	独立した GLP 適用の安全性薬理試験は実施しなかった。心血管系、呼吸系及び中枢神経系評価は、カニクイザルの反復投与毒性試験の一部として実施した。
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用	薬力学的薬物相互作用試験は、有用な情報が得られるとは考えられなかったため、実施しなかった。
薬物動態試験	
4.2.2.3 分布	サリルマブの組織内分布試験は実施していない。それはモノクローナル抗体についてこれらの試験は規制当局から要求されていないからである ^a 。 4.2.3.5.3 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において、妊娠期の全身曝露量及びサリルマブの胎盤移行を、妊娠カニクイザルを用いて検討した。
4.2.2.4 代謝	日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン S6 (R1) に従った。それによると、モノクローナル抗体は小ペプチド及び個々のアミノ酸に分解され、その代謝経路は一般的に理解されていると考えられ、従来の代謝試験は必要ない ^a 。
4.2.2.5 排泄	モノクローナル抗体の排泄による消失はないと予想される。したがって排泄試験は実施しなかった ^a 。
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 4.2.2.7 その他の薬物動態試験	本薬及びモノクローナル抗体の ADME プロファイルに基づくと、薬物動態学的薬物相互作用試験は必要ないと考えられるため実施しなかった。
毒性試験	
4.2.3.1 単回投与毒性試験	モノクローナル抗体における急性毒性の所見はまれであるため、最初の毒性試験は反復投与毒性試験とした。急性毒性の評価は、これらの試験の初回投与後に判定可能である。
4.2.3.3 遺伝毒性試験 4.2.3.3.1 In vitro 4.2.3.3.2 In vivo	モノクローナル抗体が細胞内に入って DNA に結合することはないと予想される。このため、遺伝毒性試験は実施しなかった ^a 。
4.2.3.4 がん原性試験	がん原性試験は実施しなかった。それは動物を用いたサリルマブの毒性試験及び IL-6 阻害作用についての文献データで得られた証拠の重みにより、サリ

2.4 非臨床試験の概括評価
SAR153191 - サリルマブ（遺伝子組換え）

<p>4.2.3.4.1 長期投与試験 4.2.3.4.2 短期又は中期投与試験 4.2.3.4.3 その他の試験</p>	<p>ルマブを長期投与してもがんのリスクは増加しないとの結論が裏付けられたからである。また、EMA 又は FDA による動物を用いたがん原性試験の要求はなかった。</p>
<p>4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験</p>	<p>胚・胎児毒性並びに出生前及び出生後の発生毒性の評価は、サルを用いた複合的試験デザインによる拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験(4.2.3.5.3)で実施した。</p>
<p>4.2.3.6 局所刺激性試験</p>	<p>通常の局所刺激性試験は実施しなかった。局所刺激性の評価は、反復投与毒性試験において、投与動物の点滴静注部位及び皮下注射部位の検査（視認、剖検及び病理組織学的検査）により実施した。点滴静注部位及び皮下注射部位のいずれにおいても、サリルマブ関連の毒性所見は認められなかった。</p>
<p>4.2.3.7.1 抗原性試験 4.2.3.7.2 免疫毒性試験 4.2.3.7.3 機序説明試験 4.2.3.7.4 依存性試験 4.2.3.7.5 代謝物の試験 4.2.3.7.6 不純物の試験</p>	<p>これらの特異的な試験を実施しなかった理由は、1) それらの試験は一般毒性試験及び生殖発生毒性試験における評価の一環として実施したため、2) 一般毒性試験において、試験結果の解釈を助ける目的で、そのような試験を必要とする所見は認められなかったため、及び3) サリルマブは生物治療薬であり、そのような評価は必要ないと考えられるためであった。</p>

a 日米 EU 医薬品規制調和国際会議ガイドライン S6 (R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床安全性評価」に基づく理由。(20)

7 参考文献一覧

1. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205-19.
2. Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11:S39-44.
3. Srirangan S, Choy EH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2010;2:247-56.
4. Choy EHS, Isenberg DA, Garrod T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3143-50.
5. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2817-29.
6. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1761-9.
7. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet*. 2008;371:987-97.
8. Lipsky PE. Interleukin-6 and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 (Suppl 2): S4: 1-5.
9. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441:235-8.
10. Pesce B, Soto L, Sabugo F, Wurmman P, Cuchacovich M, Lopez MN, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2012;171:237-42.
11. Samson M, Audia S, Janikashvili N, Ciudad M, Trad M, Fraszczak J, et al. Inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2012;64:2499-503.
12. Yamasaki K, Taga T, Hirata Y, Yawata H, Kawanishi Y, Seed B, et al. Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. *Science*. 1988;241:825-8.
13. Kishimoto, T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(Suppl2):S2:1-6.
14. Müllberg J, Schooltink H, Stoyan T, Günther M, Graeve L, Buse G, et al. The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding. *Eur J Immunol*. 1993;23:473-80.

2.4 非臨床試験の概括評価

SAR153191 - サリルマブ (遺伝子組換え)

15. Lust JA, Donovan KA, Kline MP, Greipp PR, Kyle RA, Maihle NJ. Isolation of an mRNA encoding a soluble form of the human interleukin-6 receptor. *Cytokine*. 1992;4:96-100.
16. Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yasukawa K, Matsuda T, et al. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell*. 1989;58:573-81.
17. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol*. 2006;80:227-36.
18. Macdonald LE, Karow M, Stevens S, Auerbach W, Poueymirou WT, Yasenchak J, et al. Precise and in situ genetic humanization of 6 Mb of mouse immunoglobulin genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:5147-52.
19. Murphy AJ, Macdonald LE, Stevens S, Karow M, Dore AT, Pobursky K, et al. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:5153-8.
20. International Conference on Harmonisation (ICH) Guideline: ICH guideline S6 (R1) - preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. 16 Jul 1997. (Addendum, June 2011).
21. Guo Y, Xu F, Lu T, Duan Z, Zhang, Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:904-10.
22. Sakurai T, Takai R, Burgin H, Shioda A, Sakamoto Y, Amano J, et al. The effects of interleukin-6 signal blockade on immune system, reproductive and skeletal development in juvenile mice. *Birth Defects Research (Part B)*. 2013; 98: 170-82.
23. Sakurai T, Takai R, Burgin H, Ishihara K, Sakamoto Y, Amano J, et al. The effects of interleukin-6 signal blockade on fertility, embryo-fetal development, and immunization in vivo. *Birth Defects Research (Part B)*. 2012; 95: 304-17.