2.4 非臨床試験の概括評価

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 1
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 試験計画 4
2.4.1.2 GLP 等ガイドラインの適用 5
2.4.1.3 被験物質の品質特性 5
2.4.1.4 科学論文 6
2.4.1.4.1 免疫反応における IL-23 の生物学的役割 6
2.4.1.4.2 乾癬における IL-23 の生物学的役割 7
2.4.1.4.3 感染症のリスク 7
2.4.1.4.4 悪性腫瘍のリスク 8
2.4.2 薬理試験 9
2.4.2.1 薬効薬理 9
2.4.2.2 副次的薬理 10
2.4.2.3 安全性薬理 10
2.4.3 薬物動態試験 11
2.4.3.1 単回及び反復投与後の薬物動態 11
2.4.3.2 分布 12
2.4.3.3 代謝及び排泄 13
2.4.3.4 薬物動態学的薬物相互作用 13
2.4.3.5 用いた分析法の妥当性 13
2.4.4 毒性試験 14
2.4.4.1 一般毒性 14
2.4.4.2 反復投与毒性 15
2.4.4.3 遺伝毒性及びがん原性 16
2.4.4.4 生殖発生毒性 17
2.4.4.5 幼若動物毒性 18
2.4.4.6 局所刺激性 18
2.4.4.7 その他の毒性 18
2.4.4.7.1 組織交差性 18
2.4.4.7.2 免疫毒性 19

2.4.4.7.3 依存性 19
2.4.4.7.4 抽出物及び溶出物の評価 19
2.4.4.8 動物からヒトへのデータの外挿 20
2.4.5 総括及び結論 20
2.4.5.1 リサンキズマブの特性 20
2.4.5.2 リサンキズマブの安全性プロファイル 21
2.4.5.3 総括 23
2.4.6 参考文献一覧 24

表一覧

表 2.4-1. リサンキズマブの薬理試験 10
表 2.4-2. リサンキズマブの薬物動態試験 11
表 2.4-3. バイオアナリシスの方法：カニクイザル血清 14
表 2-4-4. 毒性試験プログラム 15
表 2-4-5. リサンキズマブの毒性試験一覧 21
表 2-4-6. ヒトとカニクイザルにおけるリサンキズマブの曝露量の比較 22

略語一覧

略語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AET	Analytical Evaluation Threshold	－
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DB 細胞	Human B lymphoblast cell line established from a patient with Human Diffuse large cell lymphoma	ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒト B リンパ芽球細胞株
ePPND	Enhanced pre- and postnatal development	拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験
HXMS	Hydrogen/Deuterium Exchange Mass Spectrometry	水素重水素交換質量分析
IC_{50}	Concentration at 50% inhibition	50%阻害濃度
IFN-γ	Interferon-gamma	インターフェロンガンマ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
K_d	Dissociation constant	解離定数
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MCA	Methylcholanthrene	メチルコラントレン
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
PHA	Phytohaemagglutinin	フィトヘマグルチニン
PFS	Prefilled Syringe	プレフィルドシリンジ
PQRI	Product Quality Research Institute	－
PWG	Pathology Working Group	病理ワーキンググループ
QT	Qualification Threshold	－
SCT	Safety Concern Threshold	－
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
TDAR	T-cell dependent antibody response	T 細胞依存性抗体産生
Th	T-helper	ヘルパーT

2.4.1 非臨床試験計画概略

リサンキズマブは中等症から重症の尋常性乾癬患者に対する治療薬として開発された。リサンキズマブはインターロイキン（以下「IL」）-23 の p19 サブユニットに対するヒト化モノクローナル抗体（以下「mAb」）であり，チャイニーズハムスターの卵巣（以下「CHO」）細胞で発現され，標準的な哺乳類細胞培養技術で培養し，製造される。リサンキズマブはヒトの IL-23 に親和性及び選択性が高く，IL-23 の生物学的活性を中和する。リサンキズマブの乾癬患者に対する投与量は 150 mg で開始し，2 回目の投与 150 mg を初回投与の 4 週後，その後は同投与量を 12 週間間隔で投与する予定である。主要な薬理試験，薬物動態試験，毒性試験はリサンキズマブを予定臨床使用した際の有効性及び安全性を支持する目的で実施した。

リサンキズマブは報告書等の他の文書では [redacted]，ABBV-066 又は [redacted] として記載されることもある。

2.4.1.1 試験計画

リサンキズマブの承認申請資料の収集を目的とした非臨床試験として，薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験を実施した。薬理試験では薬効薬理試験（*in vitro* 及び *in vivo*）を実施した。薬物動態試験はリサンキズマブの単回及び反復投与毒性試験の結果を利用した。リサンキズマブが，ヒト及びサルの IL-23p19 に特異的であり，ラット IL-23 に結合性を示さず，マウス IL-23 に対する結合親和性が著しく低いことから，毒性試験ではカニクイザルを用いて，皮下投与毒性試験（4 週間及び 26 週間）及び静脈内毒性試験（4 週間）を実施した。すべての毒性試験の最高用量は，臨床最大曝露量を確実に上回る 50 mg/kg/週を設定した。

非臨床安全性はカニクイザルを用いて次の観点から評価した:

- リサンキズマブを 4 週間及び 26 週間反復投与した際の毒性ポテンシャルと認められた毒性変化の 8 週間の休薬期間後の回復性の有無
- GLP 毒性試験を用いた安全性薬理評価項目の検討
- 血清中リサンキズマブのトキシコキネティクス及び抗薬物抗体（以下「ADA」）
- 受胎能，胚・胎児発生，出生前及び出生後の発達へのリサンキズマブの影響の有無
- 26 週間反復投与毒性試験及び拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（以下「ePPND」）の一部の結果を用いた，T 細胞依存性抗体産生（以下「TDAR」）検査を利用したリサンキズマブの免疫抑制への影響の有無

- 26 週間反復投与毒性試験の一部を用いた，リンパ球サブセット解析を含む血液学的検査，リンパ系器官の器官重量及び病理組織学的検査並びに総グロブリン量に基づいた，リサンキズマブの免疫毒性の有無
- ヒト組織を用いた組織交差性

2.4.1.2 GLP 等ガイドラインの適用

実施したすべての試験は，ICH S6（R1）「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（2012 年 3 月）[1]，S3A トキシコキネティックス「毒性試験における全身的暴露の評価に関するガイダンス」（1995 年 3 月から）[2]及び M3（R2）「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施について」[3] に基づいて実施した。ヒト組織を用いた組織交差性試験は FDA のガイダンス「Points to Consider in Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use," U.S. FDA (CBER) February 1997」[4]に基づいて実施した。

血液適合性試験を除き主要な毒性試験は GLP に準拠して実施した。

2.4.1.3 被験物質の品質特性

リサンキズマブは IL-23p19 を標的としたヒト化免疫グロブリン G（以下「IgG」）1 モノクローナル抗体で，IL-23 を中和し T ヘルパー（以下「Th」）17 細胞，γδT 細胞サブセット及びナチュラルキラー（以下「NK」）細胞上に発現する IL-23 受容体を介したシグナル伝達を阻害する。抗体の Fc 領域のアミノ酸 2 残基（Leu237Ala 及び Leu238Ala）を置換し，Fcγ 受容体及び補体に対する結合性を低下させた。各重鎖の C 末端のリシンの切断が異なることにより生じる電荷の不均一性を軽減するために，重鎖の C 末端のリシンを除去した。リサンキズマブは，2 つのヘテロダイマーで構成されている。ヘテロダイマーは約 50 kDa（449 アミノ酸）の重鎖及び約 23 kDa（214 アミノ酸）の軽鎖から成る。抗体の 4 つのポリペプチド鎖は，ジスルフィド結合により結合している。重鎖はグリコシル化され，1 分子に IL-23p19 に対する結合部位が 2 カ所存在する。抗体の分子量は約 149 kDa である。

リサンキズマブは安定に導入された CHO 細胞で抗体の軽鎖及び重鎖が発現される。リサンキズマブは，標準的な哺乳類細胞培養技術で培養し，複数のクロマトグラフィー工程並びにウイルスの除去及び不活性化工程からなる一連の精製工程を経て製造される。

すべての毒性試験で使用した製剤は（2.6.7.4 項），主要な臨床試験及び市販予定製剤と同等性/同質性を示す製剤であった。毒性試験で使用した製剤ロットの力価，不純物，エンドトキシンレベル及び分解物は 3.2.S.4.4 項及び 3.2.P.5.4 項に示す。

非臨床試験に用いたリサンキズマブの製剤は，最終濃度が 10 mg/mL（25 mmol/L コハク酸二ナトリウム 6 水和物/コハク酸，125 mmol/L 塩化ナトリウム，0.02%Tween 20 を組成とする溶液，pH

6.5 ± 0.5）又は 90 mg/mL（4.4 mmol/L コハク酸，225 mmol/L ソルビトール，0.02%ポリソルベート 20 を組成とする溶液，pH 6.2 ± 0.5）を用いた。すべての添加物は一般的に医薬品の添加物として使用されているものを使用し，毒性学的に安全な範囲で使用した。臨床試験で使用した製剤（静脈内投与，10 mg/mL 製剤；皮下投与，90 mg/mL 製剤）は毒性試験で使用した製剤と同等であった。

2.4.1.4 科学論文

2.4.1.4.1 免疫反応における IL-23 の生物学的役割

IL-23 及び IL-12 は，共通する p40 サブユニットに対しそれぞれ，p19 サブユニット又は p35 ユニットが共有結合するヘテロダイマーからなるサイトカインである[5,6]。

IL-12p40 欠損マウス又は IL-12p40 選択的中和抗体を用いた試験により，p40 サブユニットは，T 細胞により誘導される疾患の進行に重要な役割を果たしていることが確認された。IL-23 の発見により，IL-12p40 により誘導される炎症反応のすべてが IL-12 によるものではないことが明らかとなった。IL-23 は，自己免疫性炎症疾患の病因として関与している新たな T 細胞サブセットである，Th17 細胞の維持と活性化に特徴的な役割を果たしている[6,7]。IL-6 及び IL-1β と協調し，IL-23 は炎症性反応を惹起する IL-17A，IL-17F 及び IL-22 を産生する Th17 細胞の生存と増殖を促進させる。

IL-23 は自然免疫応答及び適応免疫応答に重要な役割を示す。IL-23 は，NK 細胞と同様に骨髄細胞に特徴的な作用を示し，IL-23 刺激は，抗原に対する初期応答時に樹状細胞による IL-12 及びインターフェロン-γ（以下「IFN-γ」）産生を誘導する[6]。IL-12 が免疫反応の初期応答において NK 細胞及び NKT 細胞の IFN-γ 産生を誘導し，抗炎症反応及び抗腫瘍反応に重要な Th1 細胞の分化に関与していることから，IL-12 は自然免疫及び獲得免疫の両方に重要な役割を担っている[8]。多発硬化症，クローン病，乾癬及び関節リウマチ等のヒト疾患において，IL-23p19 及び IL-17 量が増加しているとすると，IL-23/IL-17 軸はヒト疾患においても関連している[9,10]。リサンキズマブは IL-23 の p19 サブユニットに作用することにより IL-12 シグナル経路に干渉せずに主要な疾患メディエーターを阻害する。IL-23 は，IL-12Rβ1 及び主に T 細胞及び自然免疫性リンパ球に限定的に発現している IL-23R の複合体により形成される受容体に作用する[11]。シグナル伝達はシグナル伝達兼転写活性化因子 3（以下「STAT3」）を優位にリン酸化するチロシンキナーゼ（Tyk）2 及びヤヌスキナーゼ（JAK）2 の活性化に依存する。

炎症性反応の調節における IL-23 の主要な役割を考えると，感染症，炎症性疾患又は腫瘍疾患といった恒常性及び病態において，IL-23 の発現がどのように制御されているか理解することは重要と考えられる[12]。

2.4.1.4.2 乾癬における IL-23 の生物学的役割

乾癬は免疫系を介した皮膚疾患の一つである [13]。皮膚の炎症性樹状細胞及びマクロファージが活性化し，IL-23 及び他のサイトカインの遊離により T 細胞からのサイトカイン産生が刺激され，T 細胞（Th1，Th17 及び Th22）浸潤の増加を伴う乾癬性皮膚病変が誘導される。表皮 T 細胞は，IFNγ（Th1），IL-17A 及び IL-17F（Th17），IL-22（Th17 及び Th22）及び TNFα を分泌する役割を担っている [6]。これらのサイトカインは，乾癬性皮膚病変の主要な制御因子として関与している表皮ケラチノサイトに直接作用する [14]。

IL-12/23p40 及び IL-23p19 の mRNA レベルは非病変及び正常皮膚と比較して皮膚病変では高いのに対し，IL-12p35 の mRNA レベルは皮膚病変では低いことから [9,15]，IL-23 は，IL-12 より乾癬病変の持続に寄与していると考えられた。さらに，IL-23 が IL-12 以上にケラチノサイトの増殖に関与していることが明らかとなっている [16]。

環境因子に対応して自然免疫応答によりサイトカインが遊離され，Th17 細胞の活性化に関与する IL-23 を分泌する骨髄樹状細胞を活性化する。Th17 細胞は IL-22，IL-17，6 つのサイトカインファミリー（IL-17A-IL-17F）及び 5 つの受容体（IL-17RA-IL-17RE）を産生し，乾癬病変において，それぞれ異なるレベルで制御されている [17,18]。IL-17 は炎症性サイトカインであり，サイトカイン及びケモカインの発現を増加させ，その結果，乾癬病変におけるケラチノサイトの増殖及び上皮細胞の炎症を引き起こす。

2.4.1.4.3 感染症のリスク

さまざまな動物試験の結果から，IL-12/IFN-γ 軸は感染からの保護作用に重要な経路であり，IL-12/IL-23 軸は，いくつかの感染モデルにおいて，保護的な役割を担うことを示す結果が得られた [19]。IL-12/IL-23p40 欠損マウスは，ウイルス，リステリアといったバクテリア，マイコプラズマ，サルモネラ，トキソプラズマ及びリーシュマニアといった寄生虫並びにクリプトコックスといった真菌に対して高い感受性を示す [20]。IL-23p19 欠損マウスもまたバクテリア及びウイルス感染に対して高い感受性を示す [21,22]。一方，IL-12/IL-23 シグナル経路に変異を持つヒトにおいては，感染に対する感受性は限定的である。ここ数年の間に IL-12/23p40 が欠損した 20 例及び IL-12Rβ1 欠損した 89 例の患者の報告があった [23]。いずれの患者においても IL-12 及び IL-23 の産生又は応答ができず，カルメット・ゲラン結核菌及びマイコプラズマの感染及びさまざまな非チフス性サルモネラの感染に対して高い感受性を示した。しかし，偏在するウイルス又は真菌，グラム陽性及び陰性バクテリア及び共通日和見原虫に対しては，一般的な抵抗性を示している [23,24]。IL-23 特異的な欠損を有する患者の報告はない。

現在いくつかの IL-23 又はその下流の IL-17/IL-17 受容体を阻害するモノクローナル抗体（抗 IL-17 としてセクキヌマブ及びイキセキズマブ，抗 IL-17 受容体としてブロダルマブ，及び抗

IL-23 としてグセルクマブ）が承認されている。また，IL-12 及び IL-23 共通のサブユニット p40 に対するモノクローナル抗体であるウステキヌマブが尋常性乾癬に対して数年前に承認されている。セクキヌマブは，非重篤な真菌感染の増加と関連性があり[25]，ウステキヌマブは，IL-12 の阻害によると考えられる感染の増加と潜伏期結核の再活性化との関連性がある[26]。しかし，PSOLAR 試験（乾癬の縦断評価のための登録研究）の結果から，非メトトレキサート及び非生物製剤療法（レチノイド全身療法，ソラレン+UV-A 療法及び UV-B 療法）と比較してウステキヌマブによる感染性の増加のリスクは認められなかった[27]。グセルクマブについて，VOYAGE1 試験及び VOYAGE2 試験でグセルクマブを 48 週間投与した患者において，結核の活性化又は日和見感染の報告はない[28]。2017 年の総説で，抗 TNF 生物製剤以外の投与を受けた関節リウマチ患者における結核の再活性化のリスクについて検討された[28]。さらに，マイコバクテリウム属の結核に対する免疫応答における疫学及び異なるサイトカイン（TNFα，IL-6，IL-17，IL-12 及び IL-23）の役割について検討した。比較臨床試験，National Registries of biologics，市販後調査の結果から，抗 TNF 製剤を除く生物製剤（抗 IL-12/IL-23 抗体，抗 IL-6 抗体又は抗 IL-17 抗体）を投与した患者における結核の再活性化のリスクはごくわずかであり[28]，筆者らは，抗 IL-12/IL-23 抗体又は IL-23 抗体による新しい治療法は，結核感染に対する免疫応答に関与しない又は関与が限定的であるサイトカインに作用し，結核感染の潜在期にある患者に対しては抗 TNF 製剤に比べより安全であると考察している。これらをまとめると，選択的な IL-23 阻害は，マイコバクテリウムを含む重篤な感染症に対するリスクを増悪しないと考えられた[28-30]。

2.4.1.4.4 悪性腫瘍のリスク

感染及び免疫系疾患と関連した役割に加え，IL-23 により制御される炎症は，いくつかの実験モデルにおいて腫瘍形成を促進することが示されている[31]。IL-23 は，CD-8 細胞及び NK 細胞により誘導される免疫監視を抑制し[31,32]，IL-12 の抗腫瘍作用を拮抗させることで免疫誘導性の不活性化状態に腫瘍細胞を持続させている[33]。

IL-12/23p40 又は IL-23p19 欠損マウスは，カラゲニン誘発皮膚乳頭腫の形成に抵抗性で[31]，IL-23p19 欠損マウスは，3'メチルコラントレン（以下「MCA」）誘発線維肉腫の形成を強力に阻害した[32]。これらの腫瘍形成作用と対照的に，IL-23 は UV 照射皮膚癌マウスモデルにおいて腫瘍形成を抑制した[34]。IL-23/IL-17 軸は腫瘍免疫編集機構の平衡において重要な役割を担っていること[35]が MCA 誘導マウス線維肉腫モデルにより明らかとなった[36]。全体的にみて，IL-12 による腫瘍抑制と IL-23 による腫瘍促進どちらが優位となるかは，がん腫により異なる可能性がある。炎症促進性サイトカインの IL-12 及び IL-23 のバランスは，抗腫瘍又は腫瘍促進性免疫の増進に主要な役割を担っている[37]。マウス腫瘍形成に対する IL-23 の役割と一致して，主要なヒト癌腫において，IL-23p19 mRNA の過剰発現はヒト腫瘍の評価により明らかとなっている[31,38]。乳癌，膵癌又

は大腸癌の患者において，通常より血清中 IL-23 濃度が高かった[39-41]。近年，腫瘍誘導性の免疫抑制は，腫瘍の免疫病変における主要な回避経路として認識されている[42]。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 薬効薬理

ヒト IL-23（p40/p19）に対するリサンキズマブの結合親和性を表面プラズモン共鳴（以下「SPR」）法により検討した結果，解離定数（以下「K_d」）は 29 pmol/L 以下であった。リサンキズマブのヒト IL-23 に対する結合は特異的で，ヒト IL-12 に対する結合は評価した最高濃度（1 μmol/L）においても認められなかった。リサンキズマブが結合するエピトープを水素重水素交換質量分析（以下「HXMS」）により検討した。その結果，ヒト IL-23p19 サブユニット内の 430–448 番目（IFTGEPSLLPDSPVGQLHA）と 459–473 番目（PEGHHWETQQIPSLS）のアミノ酸残基がリサンキズマブの結合するエピトープと同定された。リサンキズマブの種特異性について検討したところ，SPR 解析にてカニクイザルの IL-23 に対する高い結合親和性が確認された（K_d < 1 pmol/L）。一方，ラット IL-23 への結合親和性は認められず，マウス IL-23 への結合親和性も著しく低かった（K_d = 15 nmol/L）。

リサンキズマブは *in vitro* 細胞試験において，IL-23 誘導性のシグナル伝達及び炎症性サイトカイン（IL-17）の産生を強力に阻害した。リサンキズマブは，ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒト B リンパ芽球細胞株（以下「DB 細胞」）において STAT3 の IL-23 依存的リン酸化を強力に阻害し，50%阻害濃度（以下「IC_{50}」）は 24 pmol/L であった。更に，リサンキズマブはマウス脾細胞において組換えヒト IL-23 又は内因性ヒト IL-23 の刺激による IL-17 の産生を強力に阻害し，IC_{50} はそれぞれ 6.7 ± 1.0 pmol/L 及び 2.1 ± 0.8 pmol/L であった。本実験において，リサンキズマブは組換えカニクイザル IL-23 刺激による IL-17 の産生も阻害した（IC_{50} = 16.3 ± 4.5 pmol/L）。これらの結果から，リサンキズマブはサルの IL-23 に対しても強力な阻害活性を示すことが明らかとなった。

リサンキズマブはマウス又はラットの IL-23 により誘導される IL-17 の産生を阻害しなかった。以上より，リサンキズマブはヒト及びカニクイザルの IL-23 に対して阻害活性を示すが，ラット及びマウスの IL-23 に対しては阻害作用を示さないことが確認された。IL-23 に対するリサンキズマブの選択性を明らかにするため，ヒトフィトヘマグルチニン（以下「PHA」）刺激リンパ芽球を用いて，IL-12 刺激による IFNγ 産生に対するリサンキズマブの作用を検討した。その結果，リサンキズマブは評価した最高濃度（66 nmol/L）で IL-12 刺激による IFNγ の産生を抑制しなかった。

リサンキズマブの *in vivo* 薬理試験は，ヒト IL-23 誘導性の耳介の腫脹を引き起こすマウスモデルを用いて検討した。リサンキズマブ（1 mg/kg）の単回投与により，ヒト IL-23 誘導性の耳介の腫脹と IL-17 及び IL-22 のサイトカイン産生が抑制された。

リサンキズマブの薬効薬理試験の一覧を表 2.4-1 に示す。薬効薬理試験に関する詳細は，2.6.2 項に記載する。

表 2.4-1. リサンキズマブの薬理試験

Assay	System	Method of Administration	Report Number
Binding Affinity	SPR	*In vitro*	R&D/16/1521 (4.2.1.1-1)
	Biolayer Interferometry	*In vitro*	R&D/17/0962 (4.2.1.1-3)
Epitope Mapping	HXMS	*In vitro*	R&D/16/1520 (4.2.1.1-4)
Functional Assays	Human B lymphoblast Cell Line (DB Cells)	*In vitro*	R&D/16/1519 (4.2.1.1-5)
	Mouse Splenocytes	*In vitro*	R&D/16/1518 (4.2.1.1-6)
Cross Reactivity with Human IL-12	PHA stimulated Human PBMC	*In vitro*	R&D/16/1522 (4.2.1.1-7)
Cross Species Potency	SPR	*In vitro*	R&D/16/1521 (4.2.1.1-1)
	SPR	*In vitro*	R&D/17/0961 (4.2.1.1-2)
	Mouse Splenocytes	*In vitro*	R&D/16/1518 (4.2.1.1-6)
In Vivo Potency	Human IL-23 Induced Mouse Skin Inflammation Model	Intraperitoneal	R&D/16/1523 (4.2.1.1-8)

SPR = surface plasmon resonance; HXMS = hydrogen deuterium exchange mass spectrometry;
PHA = lectin from Phaseolus vulgaris, Leucoagglutinin; PBMC = peripheral blood mononuclear cells

2.4.2.2 副次的薬理

該当資料なし。

2.4.2.3 安全性薬理

独立した安全性薬理試験は実施せず，カニクイザルを用いた GLP 反復投与毒性試験にて評価した。リサンキズマブは 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験において，中枢神経系，心血管系及び呼吸系に影響を及ぼさなかった（2.6.6.3.1 項，2.6.6.3.2 項）。

2.4.3 薬物動態試験

リサンキズマブの薬物動態を検討した試験を表 2.4-2 に示す。

表 2.4-2. リサンキズマブの薬物動態試験

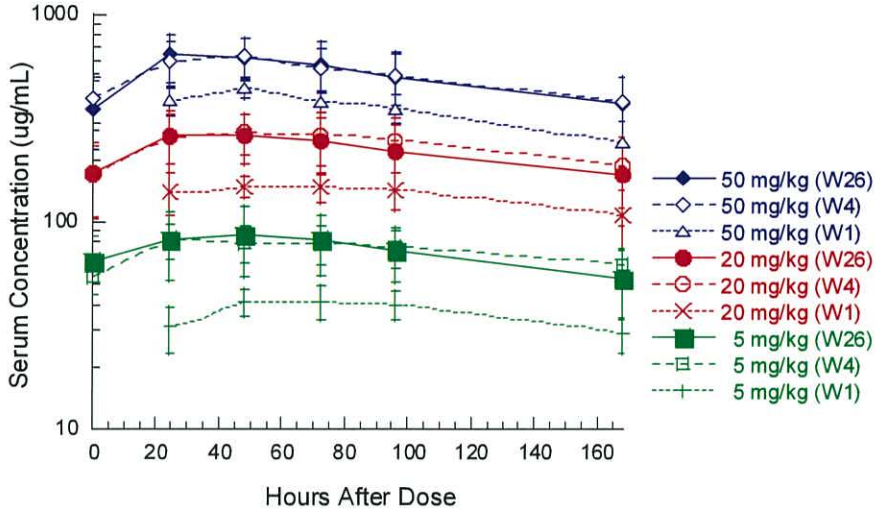
Test System	Study Report
Single-Dose Pharmacokinetics	R&D/16/1476 (4.2.2.2-1)
Repeat-Dose Pharmacokinetics	R&D/16/1429 (Appendix N) (4.2.3.2-1); R&D/16/1444 (Appendix O) (4.2.3.2-2); R&D/16/1448 (4.2.3.2-3); R&D/17/0191 (4.2.3.5.2-1)
Distribution	R&D/17/0191 (4.2.3.5.2-1)

2.4.3.1 単回及び反復投与後の薬物動態

カニクイザルに単回静脈内又は皮下投与後のリサンキズマブの薬物動態プロファイルを検討した（2.6.4.3 項；表 2.4-2）。リサンキズマブの薬物動態プロファイルはモノクローナル抗体に特徴的なものであり，1 mg/kg 単回静脈内投与後，低い分布容積（V_{ss} 40.7 mL/kg），低いクリアランス（CL 0.243 mL/h/kg）及び長い終末相消失半減期（173 時間［7.2 日］）を示した。1.5 mg/kg 皮下投与後の平均終末相半減期は 7.7 日であり，バイオアベイラビリティは 71.8%であった。

カニクイザルにおける反復投与 2 試験で 5，20 若しくは 50 mg/kg を週 1 回静脈内又は 5，20 若しくは 50 mg/kg を週 1 回皮下投与後のリサンキズマブの薬物動態を検討した（2.6.4.3 項，2.6.7.3 項，図 2.4-1）。4 から 26 週間の投与期間で雄性及び雌性サルの間で一貫性のある曝露量の差は認められなかった。リサンキズマブの曝露量は用量にほぼ比例し，蓄積は観測された半減期及び投与間隔と整合性が認められた。

図 2.4-1. カニクイザルに 5，20 又は 50 mg/kg/週皮下投与後の平均血清中リサンキズマブ濃度



Mean (±SD; n=8-12/group); W26 = Week 26 (solid line; solid symbols); W4 = Week 4 (open symbols; dashed lines); W1 = Week 1 (open/crossed symbols; dotted lines).

スクリーニング分析に基づけば，4 週間反復投与試験において 50 mg/kg の最高静脈内投与群におけるサル（8/10 例）でのみ 2 時点以上連続で ADA が陽性であった。26 週間反復投与毒性試験において ADA の発現率は低く，対照群の 2/12 例のサル，5 mg/kg 群の 1/8 例のサル及び 50 mg/kg 群の 6/12 例のサルで ADA の存在が認められた。拡充型出生前及び出生後発生（ePPND）毒性試験における ADA の発現率も低く，50 mg/kg 投与群において 9/21 例のサルが陽性であった。一般的に，抗リサンキズマブ抗体陽性が確認された試料は測定のカットポイントをわずかに上回る ADA シグナルが示された。ADA 陽性が確認された動物は，試験期間を通して一過性又は断続的に ADA 陽性を示したのみであった。いずれの試験においても，ADA 陽性は血清中リサンキズマブ濃度に影響を及ぼさないと考えられる。

2.4.3.2 分布

カニクイザルに 1 mg/kg 静脈内投与後の分布容積は低値であった（V_{ss} 40.7 mL/kg）。タンパク結合及び組織内分布に関する試験は実施されなかった。

カニクイザルにリサンキズマブ 5 又は 50 mg/kg/週を皮下投与する ePPND 試験において，血清中濃度分析の試料を出生後 14，28 及び 91 日に母動物及びその仔（幼若動物）から得た（2.6.7.14

項）。50 mg/kg/週投与群で生後 14 日の幼若動物における平均血清中曝露量は母動物の血清中曝露量の 17%であり，リサンキズマブが胎盤を通過することが確認された。

2.4.3.3 代謝及び排泄

生物学的製剤は代謝により小さいペプチド及びアミノ酸に分解されることが推定される。これらの経路は一般的によく知られているので，リサンキズマブの代謝及び排泄試験は実施されていない[1]。

2.4.3.4 薬物動態学的薬物相互作用

生物学的製剤は代謝により小さいペプチド及びアミノ酸に分解されることが推定され，内因性タンパク質も同様の代謝経路を経る。これらの過程は一般的に処理能力が高く，他の併用薬により影響を受けにくいと考えられる。更にリサンキズマブと併用された小分子薬はいずれもこの抗体と消失メカニズムを共有することはありえない。

IL-23 は炎症性サイトカインを分泌する Th17 型細胞の誘導及び維持を通して炎症性疾患の病態生理において重要な役割を果たす。患者におけるリサンキズマブによる IL-23 の阻害は IL-17，IL-6，IL-10，IFNγ 及び TNF-α のような下流のサイトカインの病態生理学的発現を直接的又は間接的に抑制する[43]。これらのサイトカインのいくつかは，種々のチトクロム P450（以下「CYP」）アイソフォームの発現及び安定性に影響を及ぼすことが知られている[44]。*in vitro* から *in vivo* への変換において一貫性がないため，*in vitro* 試験又は動物試験は臨床上の薬物間相互作用予測における価値は限定的であった[45]。そこでリサンキズマブに関する臨床薬物相互作用試験が実施された（2.7.2 項）。M16-007 試験（5.3.3.2-2 項）において，4 週間ごとに皮下投与した 150 mg のリサンキズマブは CYP のプローブ薬及びそれらの代謝物の AUC に影響を及ぼさず，CYP1A2，CYP2D6，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A に影響しないことが示された。

2.4.3.5 用いた分析法の妥当性

サル血清試料におけるリサンキズマブ及び ADA の定量法のバリデーションを行った（表 2.4-3）。バリデーションは規制上のガイダンス / ガイドライン及び社内標準操作手順書に従って実施された[46-50]。リサンキズマブの定量の再現性は incurred samples reanalysis の方法により種 / 定量法ごとに少なくとも 1 回，試験試料を用いて示された[51]。

カニクイザルにおける単回及び反復投与試験において，キャプチャー用試薬としてヤギの抗ヒト kappa（κ 鎖特異的）精製抗体を用い，検出試薬としてヤギ抗ヒト IgG 重鎖及び軽鎖（monkey absorbed）西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）結合抗体を用いるバリデートされた ELISA 法並びに TMB 比色定量がリサンキズマブ測定のために用いられた（表 2.6.5.2）。測定法バリデーショ

ンをカニクイザル血清中リサンキズマブ濃度範囲 0.03 から 0.625 µg/mL で実施した。凍結サル血清試料は-70°C で少なくとも 1714 日間安定であった。

カニクイザルにおける反復投与試験において，電気化学発光（ECL）による検出原理を用いる 2 種類のバリデートされたリガンドバインディング ADA 分析（第 1 及び第 2 世代）が適用された。定量法では薬物 ADA 複合体を解離させるため酸解離の手順を採用したため，ADA 分析における望ましい drug tolerance が可能であった。ブリッジングリガンドバインディング分析において捕捉試薬として[redacted]リサンキズマブを，検出試薬として [redacted]標識リサンキズマブを用いた。バリデートして適用した 2 種類の分析法の定量感度は各々31.8 ng/mL 及び 19.5 ng/mL であった。陽性対照の抗体濃度が各々156 ng/mL 及び 150 ng/mL のとき測定した drug tolerance は各々 ADA/薬物比 1：160 及び 1：1333 であった。

表 2.4-3. バイオアナリシスの方法：カニクイザル血清

Analyte	Detection	Validation Range	Stability	Study Report
[redacted]	ELISA	30 to 625 ng/mL	181 d (-80°C)	R&D/16/1483 (4.2.2.1-1)
[redacted]	ELISA	30 to 625 ng/mL	274 d (-20°C) 1714 d (-70°C)	R&D/16/1477 (4.2.2.1-2) R&D/17/0827 (4.2.2.1-3)
anti-[redacted]	ECL	NA	165 d (-80°C)	R&D/16/1484 (4.2.2.1-4)
anti-[redacted]	ECL	NA	365 d (-70°C)	R&D/16/1481 (4.2.2.1-5)

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay); ECL (electrochemiluminescence); NA – not applicable

2.4.4 毒性試験

非臨床毒性試験では，ICH S6(R1)ガイドライン[1]に従い適切な動物種としてカニクイザルを選択して実施した。投与経路は健康成人及び乾癬患者を用いた臨床試験で使用した静脈内投与及び皮下投与を用いて，ヒト臨床曝露量を上回る曝露量を得られる投与量を設定した。この投与量における曝露量は，ヒト臨床曝露量と比較して，静脈投与では約 28 倍（5.3.3.2-1 項），皮下投与では 61 倍であった（R&D/18/0123，5.3.3.5-2 項）（表 2.4-6）。

2.4.4.1 一般毒性

リサンキズマブの毒性試験一覧を表 2.4-4 に示す。

表 2.4-4. リサンキズマブの毒性試験

Study Type	Route (Method) of Administration	Doses (mg/kg/day)	Species and Strain	Report Number (CTD Location)
Repeat Toxicity				
4-week	IV (bolus) SC	0, 5, 20, 50 20	Cynomolgus Monkey	R&D/16/1429 (4.2.3.2-1)
26-week	SC	0, 5, 20, 50	Cynomolgus Monkey	R&D/16/1444 (4.2.3.2-2)
26-week with male fertility assessment	SC	0, 50	Cynomolgus Monkey	R&D/16/1448 (4.2.3.2-3)
Reproduction and Developmental Toxicity				
Pre-/Postnatal Development	SC	0, 5, 50	Cynomolgus Monkey	R&D/17/0191 (4.2.3.5.3-1)
Other Toxicity Studies				
Local Tolerance	SC and IM	0, 90 mg/site	New Zealand White Rabbit	R&D/16/1512 (4.2.3.6-1)
Tissue Cross-Reactivity	*In vitro*	1, 10 µg/mL	Human	R&D/16/1427 (4.2.3.7.7-1)
Hemocompatibility	*In vitro*	2 mg/mL	Human	R&D/16/1513 (4.2.3.7.7-2)

a. Where applicable, the No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) is underlined.

2.4.4.2 反復投与毒性

リサンキズマブのカニクイザルを用いた反復投与毒性試験は，最大 50 mg/kg/週の 4 週間反復静脈内投与（合計 4 回投与，2.6.6.3.1 項），20 mg/kg/週の 4 週間反復皮下投与（合計 4 回投与，2.6.6.3.1 項），及び最大 50 mg/kg/週の 26 週間反復皮下投与（合計 27 回投与，2.6.6.3.2 項）により実施した。これらの反復投与毒性試験では対照群及び高用量群に休薬群を設け，みられる変化の回復性を検討した。

4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1 項）では，リサンキズマブは全投与群で忍容性が良好であり，一般状態，体重，神経行動観察，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，眼科学的検査，心電図検査，尿検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査にリサンキズマブに関連した変化はみられなかった。静脈内投与の 50 mg/kg/週では 9/10 例で ADA が陽性と判定されたが，ADA の有無が，リサンキズマブの全身曝露量に影響を及ぼさず，ADA に関連した過敏症などの毒性変化はみ

られなかった。静脈内投与後及び皮下投与後の無毒性量はそれぞれ 50 mg/kg/週及び 20 mg/kg/週であり，その際 Week 4 の $AUC_{0-168hr}$ の平均値はそれぞれ 92 mg•hr/mL 及び 27 mg•hr/mL であった。

26 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.2 項）では，雌雄各群最大 6 例のカニクイザルにリサンキズマブを週 1 回，26 週間にわたり（合計 27 回投与），5，20 及び 50 mg/kg/週で皮下投与した。対照群及び 50 mg/kg/週群の雌雄各 2 例には 8 週間の休薬期間を設け，回復群とした。死亡例はみられず，一般状態，体重，摂餌量，体温，血圧，眼科学的検査，心電図検査，神経行動観察，血液学的検査，血液生化学的検査，末梢血リンパ球サブセット解析，T 細胞依存性抗体産生能，剖検，器官重量及び病理組織学的検査にリサンキズマブに起因した変化はみられなかった。リサンキズマブの全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-168hr}$）は Day 1，Week 4 及び Week 26 でおおむね投与量の増加に伴い増加し，蓄積性がわずかに認められた。ADA 陽性と判定された動物は，対照群，5 及び 50 mg/kg/週でみられたが，ADA 発現は血清中リサンキズマブ濃度には影響は及ぼさず，ADA の発現に関連した毒性変化はみられなかった。また，ADA の発現はリサンキズマブの IL-23 への結合性にも影響を及ぼさなかった。無毒性量は 50 mg/kg/週であり，その際の Week 26 における $AUC_{0-168hr}$ の平均値は 86 mg•hr/mL であった。

2.4.4.3 遺伝毒性及びがん原性

リサンキズマブを用いた遺伝毒性試験及びがん原性試験は，実施していない。抗体医薬品は DNA への直接的作用や染色体への作用することによって遺伝毒性を生じるとは考えられていない。したがって，ICH S6 (R1)ガイドライン[1]では *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性は抗体医薬品に適用されない。リサンキズマブはラットの IL-23 に結合親和性は認められず，マウスの IL-23 への結合親和性は著しく弱く，薬理作用を示さない。したがって，げっ歯類では薬理作用を示さないため，げっ歯類を用いた 2 年間がん原性試験からはリサンキズマブの IL-23 への結合によるがん原性に関する有用な情報は得られないと考えられる。したがって，科学的根拠の重要度に基づいて，リサンキズマブのヒトにおけるがん原性ポテンシャルを評価した（R&D/16/1446，4.3.1-65 項；R&D/17/0717，4.3.1-66 項）

炎症反応は現在，腫瘍形成の顕著な特徴として受け入れられている[52]。病原体への反応に関連した炎症性サイトカインの上方調節は，特に慢性炎症において，腫瘍形成に貢献する因子として示唆されている[53]。慢性炎症は NF-kB 及び STAT3 経路の活性化を通して腫瘍形成を促進する[54, 55]。悪性細胞における STAT3 の持続的なシグナル伝達は $Bcl\text{-}X_L$，Mcl-1 及び c-Myc レベルの上方調節を通して，増殖及び生存期間を調節する[56]。腫瘍局所環境では，STAT3 の活性化は IL-23 の発現を誘導し，IL-23 の増加はヒトの複数のがん腫でみられており，予後の悪化に関連している[31, 40, 56]。さらに，全ゲノム関連解析の結果，IL-23 受容体には 2 種類の変異が特定されており，腫瘍形成のリスクを増加する可能性がある[57]。

IL-23 の腫瘍形成に対する促進的な役割を示す報告がある一方で，抑制的な役割を示す報告もある。たとえば，IL-23 の量が，サイトカインの腫瘍形成に対する促進又は抑制作用を決定する可能性が報告されている。

リサンキズマブの毒性試験では，腫瘍形成誘発リスクの増加を示唆する結果は得られていない。カニクイザルに最大 50 mg/kg/週まで 26 週間反復投与した結果，免疫抑制作用，細胞増殖促進作用及び前がん病変はみられなかった。リサンキズマブの臨床試験においても，悪性腫瘍を誘発するリスクはこれまでに報告されていない（2.7.4 項）。

以上，科学的根拠の重要度に基づくと，リサンキズマブのヒトへの発がん性ポテンシャルは低いと考えられる。

2.4.4.4 生殖発生毒性

リサンキズマブの生殖発生毒性はカニクイザルで評価した。雌雄の受胎能については 26 週間反復投与毒性試験の一部として，生殖系器官（器官重量及び病理組織学的検査）を評価した。リサンキズマブの胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生・発達は，カニクイザルを用いた ePPND 試験を実施し，評価した。

リサンキズマブの反復投与では，雄の 4/14 例で軽微から軽度の精子形成の減少（精子細胞の明らかな変性を伴わない，伸長精細胞数及び円形精子細胞数の多巣性の減少）がみられた（2.6.6.3.2 項）。雌の生殖系器官には著変はみられなかった。精子形成への影響について，外部専門家病理ワーキンググループ（以下「PWG」）が評価した結果，みられた変化は成熟前のカニクイザルの正常範囲内の変化であり，リサンキズマブの起因する変化でないと結論づけられた（R&D/17/0173, 4.3.1-67 項）。雄のカニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験追加試験では，精巣機能及び形態にリサンキズマブに起因した変化はみられなかった（2.6.6.3.3 項）。追加試験においてリサンキズマブの精巣への影響が認められなかったことは PWG の結果を裏付けた。したがって，リサンキズマブを最大 50 mg/kg/週までカニクイザルに反復投与した結果，雌雄の生殖器官への影響はみられなかった。

ePPND 試験では，妊娠カニクイザルにリサンキズマブの最大 50 mg/kg/週を妊娠 20–22 日から分娩まで皮下投与（各動物に最大 22 回）し，リサンキズマブの母動物及び出生児の発達への影響を検討した（2.6.6.6.1 項）。出生児の検査項目として，一般状態，身体検査，体重，外表検査，骨格検査（X 線），形態検査，神経行動検査，血液学的検査，血液生化学的検査，トキシコキネティクス，ADA 解析及び，TDAR 試験とし，出生後 6 ヵ月まで観察した。剖検を出生後 180 日±2 日に実施し，病理組織学的検査を実施した。妊娠 20–22 日及び妊娠 132–134 日における 5 及び 50 mg/kg/週の母動物のリサンキズマブの曝露量は用量依存的に増加した。反復投与により中等度の蓄積（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ の 2–3 倍の増加）がみられた。出生児において，平均血清中濃度の平均値は用量依存的に増加した。出生後 14 日，28 日及び 91 日の出生児の曝露量は，母動物の

17%–86%であった。母動物及び出生児において ADA 陽性率は低く，トキシコキネティクパラメータに影響を及ぼさなかった。本試験において，母動物の妊娠中及び分娩後の評価（妊娠期間，授乳期間など），出生児の発育/発達（体重，形態計測及び神経行動など），出生児の免疫学的パラメータ（リンパ球サブセット解析及び TDAR），出生児の外表/内臓/骨格の評価及び病理組織学検査を含め，出生後 6 ヵ月まで評価した母動物及び出生児の評価項目のいずれにおいても，リサンキズマブに関連した母動物毒性や出生児の出生後の発達に対する影響は認められなかった。リサンキズマブ投与群の出生児損失率（胎児損失率，出生児損失率及びその合計）は，対照群と比較して投与量に依存して増加しているようにみえるパターンを示しているものの，試験実施施設の背景データの平均値と同様（5 mg/kg/週）又は背景データの範囲内（50 mg/kg/週）であり，リサンキズマブに関連する変化ではないと考えられた。胎児及び出生児胚損失率の合計が，公表文献から予想される範囲であった[58]。

以上，リサンキズマブに関連する母動物毒性や出生児の出生後の発達に対する影響はみられなかった。母動物及び出生児の発達に関する無毒性量は 50 mg/kg/週と判断され，同用量の Week 17 における母動物の $AUC_{0\text{-}168hr}$ の平均値は 123 mg•hr/mL であった。

2.4.4.5 幼若動物毒性

小児用医薬品開発を目的とした幼若動物毒性試験は実施しなかった。カニクイザルを用いた ePPND 試験では，リサンキズマブは出生後 6 ヵ月までの出生児に影響を及ぼさなかった（2.6.6.6.1 項）。6 歳から 18 歳までの小児への投与に対しては，非臨床毒性試験の結果からは，懸念は示唆されなかった。EMA 小児委員会に提出された 6 歳以上の小児に対する臨床開発計画（小児調査計画）は EMA に承認され，FDA に提出された同年齢の小児に対する小児研究計画は FDA に承認されたが，幼若動物毒性試験のデータは要求されなかった。

2.4.4.6 局所刺激性

リサンキズマブの 10 mg/mL 製剤を用いたカニクイザルの 4 週間反復静脈内及び皮下投与試験における投与部位の病理組織学的検査において，リサンキズマブに起因する局所刺激性が低いことが示された（2.6.6.7.1 項）。また，リサンキズマブの 90 mg/mL 製剤については，ウサギの局所刺激性試験を実施した結果，リサンキズマブに関連する局所刺激性を示す所見はみられなかった（2.6.6.7.2 項）。

2.4.4.7 その他の毒性

2.4.4.7.1 組織交差性

ヒト正常組織を用いた組織交差性試験を実施した結果，リサンキズマブで染色されたのは，胎盤の細胞外顆粒状物質のみであった（2.6.6.8.1 項）。胎盤の脱落膜細胞，栄養膜細胞層及び栄養膜

合胞体層に IL-23 発現が報告されている[59]。IL-23 は分泌タンパク質の一種であることから，胎盤の細胞外顆粒状物質の染色性は予測されたものであった。

リサンキズマブ（10 mg/mL 製剤）をヒトの全血を混合し，溶血作用の有無を検討した結果，ヒトの予想曝露量の少なくとも 100 倍である 2 mg/mL の濃度においてリサンキズマブは溶血作用を示さなかった（2.6.6.8.2 項）。

2.4.4.7.2 免疫毒性

リサンキズマブの免疫毒性はカニクイザルの 26 週間反復皮下投与毒性試験（2.6.6.3.2 項）及び妊娠カニクイザルを用いた ePPND 試験（2.6.6.6.1 項）において評価した。

反復投与毒性試験では，一般状態，臨床検査，リンパ球サブセット解析，血清グロブリン量，TDAR 試験及び病理組織学的検査において，リサンキズマブに関連する免疫機能に影響を及ぼす変化（免疫反応の促進及び抑制）はみられなかった。出生児の発生及び発達を評価した ePPND 試験においても，リンパ球サブセット解析及び TDAR 試験において著変はみられなかった。

2.4.4.7.3 依存性

リサンキズマブは，その薬理作用及び反復投与毒性試験における依存性を示唆する変化が休薬期間を含め認められなかったことから，依存性を示さないと考えられる（R&D/17/0498，4.3.1-68 項）。さらに，リサンキズマブの臨床試験においてもプラセボ対照群と比較して，依存性を示唆する有害事象はこれまでにみられていない（2.7.4 項）。

2.4.4.7.4 抽出物及び溶出物の評価

リサンキズマブの原薬は滅菌済みのエリレンビニルアセテート（EVA）バッグに分注される。この EVA バッグにおける抽出物及び潜在的な溶出物を，種々の極性及び pH の抽出溶媒，ワーストケースを想定した過酷な条件（酸性，塩基性，有機溶媒，中性溶媒，温度，抽出時間）で評価した（3.2.S.6 項）。それぞれの抽出物又は類似物質の最大 1 日曝露量を，リサンキズマブの 150 mg を投与することを前提に算出した 1 日許容曝露量（PDE）と比較した（3.2.S.6 項）。TTC が 1.5 μg/日[60, 61]未満の濃度を示した全抽出物は，1.5 μg/日未満では著しいリスクを示すことはないと考えられるため，PDE の算出は行わなかった。全抽出物及び潜在的な溶出物最大 1 日曝露量は，算出された PDE を大きく下回り，EVA バックはリサンキズマブの原薬の分注容器として適していると結論づけた。

リサンキズマブの製造工程の評価において，リサンキズマブの原薬及び製剤の製造に使用され，リサンキズマブが接触する器具/資材による潜在的な溶出物のリスクはないと考えられる（3.2.P.2.3 項）。

プレフィルドシリンジ（以下「PFS」）からリサンキズマブ製剤に抽出及び溶出される成分を，分析的及び毒性学的に評価した（3.2.P.2.4 項）。PFS の全構成部分（ゴム製プランジャーストッパ

一，固定針付き注射筒，ニールドシールド）の抽出試験を，FDA のガイダンス [62] 及び PQRI（Product Quality Research Institute）推奨テスト [63] に従い，種々の極性を示す溶媒を用いて実施した。リサンキズマブの 150 mg を投与することを前提に，特定された潜在的な溶出物については 1.5 μg/日の Qualification Threshold（QT）に，特定されない潜在的な溶出物については 1.5 μg/日の Safety Concern Threshold（SCT）に基づいて，Analytical Evaluation Threshold（AET）を算出した [64]。PFS の構成成分で，SCT 及び QT を上回る成分はみられなかったことから，リサンキズマブ製剤中に溶出する溶出物が及ぼすリスクは低く，ゴム製プランジャーストッパーを含む PFS をリサンキズマブ製剤に使用することは適していると考えられる。

2.4.4.8 動物からヒトへのデータの外挿

リサンキズマブはヒト及びカニクイザルの IL-23 を中和することから，毒性試験の適切な動物種としてカニクイザルを選択し，ヒト投与に対する安全性を評価した。リサンキズマブは乾癬患者で想定される曝露量を上回る曝露量において，カニクイザルの忍容性は良好であった。カニクイザルを用いた毒性試験において，毒性変化はみられなかった（表 2.4-5）。リサンキズマブは Fc 領域に変異を有するヒト IgG1 抗体分子であるが，この変異は Fc を介したエフェクター機能の除去を目的としたものであることから，リサンキズマブは IL-23 を中和する際に抗体依存性細胞毒性（ADCC）やサイトカイン放出などの Fc エフェクター機能をほとんど誘発しないと考えられる。また，IL-23 は可溶性サイトカインであって細胞表面分子ではないことから，架橋することで生じる有害な生物学的作用が惹起されるリスクが低いと考えられる。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 リサンキズマブの特性

リサンキズマブは IL-23p19 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。本抗体のフレームワーク領域は，Fcγ 受容体及び補体への結合を減少させるため，Fc 領域の 2 カ所を変異させている。また電荷の不均一性を抑えるため，重鎖 C 末端のリシン残基を欠失させている。リサンキズマブ分子は 2 つのヘテロ二量体からなる。各二量体は約 50 kDa（449 アミノ酸残基）のポリペプチド重鎖及び約 23 kDa（214 アミノ酸残基）のポリペプチド軽鎖で構成されている。4 つのポリペプチド鎖は互いにジスルフィド結合している。重鎖に糖鎖が結合しており，1 分子あたり IL-23p19 に対する 2 つの結合部位が存在する。リサンキズマブ分子の分子量は約 149 kDa である。

リサンキズマブが IL-23p19 へ結合すると，組織炎症，組織修復の関与する Th17 細胞並びに γδT 細胞のサブセット及び NK 細胞に発現している IL-23 受容体と IL-23 との結合及び IL-23 受容体を介するシグナル伝達が阻害される。

すべての毒性試験で使用した製剤は（2.6.7.4 項），主要な臨床試験及び市販予定製剤と同等性/同質性を示す製剤であり，製剤ロットの力価，不純物，エンドトキシンレベル及び分解物は広範に特徴付けられた。

2.4.5.2 リサンキズマブの安全性プロファイル

表 2.4-5 にリサンキズマブの毒性試験一覧を示す。

表 2.4-5. リサンキズマブの毒性試験一覧

Study	Species	Route	Treatment Duration	Dosage (mg/kg/week)	NOAEL (mg/kg/week)
Repeat-Dose	Monkey	IV	4-week	0, 5, 20, 50	50
		SC		0, 20	20
	Monkey	SC	26-week	0, 5, 20, 50	50
Repeat-Dose Fertility	Monkey (male)	SC	26-week	0, 50	50
Pre- and postnatal	Monkey	SC	GD 20 - 160	0, 5, 50	50

NOAEL = No-Observed-Adverse-Effect Level; GD = Gestation Day

カニクイザルの毒性試験では最大 50 mg/kg/週までの投与量が選択された。この投与量は臨床推奨用量を上回り，適切な動物種においてヒトの適切なリスク評価を可能にする著しく高い投与量及び曝露量（AUC 又は C_{max} に基づく）が得られる投与量であった（表 2.4-6）。

表 2.4-6. ヒトとカニクイザルにおけるリサンキズマブの曝露量の比較

$AUC_{0\text{-}12\ wk}$ Cynomolgus Monkey, 50 mg/kg/week IV or SC: 46.0 or 43.1 mg•day/mL, respectively[a]				
Clinical Study	Dose Level	Route	AUC (mg•day/mL)	Multiples
1311.1 Psoriasis Subjects	5 mg/kg	IV	1.65	28
	1 mg/kg	SC	0.219	197
1311.2 Ph2 Psoriasis	180 mg on Weeks 0, 4 and 16 ($AUC_{4\text{-}16\ wk}$ after dosing in Week 4)	SC	0.249	173
R&D/17/0881 Ph1 to 3 Psoriasis	150 mg dosed in Weeks 0 and 4 followed by dosing every 12 weeks	SC	0.622/0.466[b]	69/93
R&D/18/0123 Ph2/3 Psoriasis (Japanese only)	150 mg dosed in Weeks 0,4 and 16	SC	0.704[c]	61
C_{max} Cynomolgus Monkey, 50 mg/kg/week IV or SC: 1605 or 677 µg/mL, respectively				
Clinical Study	Dose Level	Route	C_{max} (µg/mL)	Multiples
1311.1 Psoriasis subjects	5 mg/kg	IV	110	15
	1 mg/kg	SC	5.73	118
1311.2 Ph2 Psoriasis	180 mg on Weeks 0, 4 and 16	SC	9.32	73
R&D/17/0881 Ph1 to 3 Psoriasis	150 mg dosed in Weeks 0 and 4 followed by dosing every 12 weeks	SC	15.4/11.9[b]	44/57
R&D/18/0123 Ph2/3 Psoriasis (Japanese only)	150 mg dosed in Weeks 0,4 and 16	SC	17.9[c]	38

a .AUC values at steady state in the monkey studies ($AUC_{0\text{-}168hr}$ (1 week)) were multiplied by 12 weeks to provide an $AUC_{0\text{-}12wk}$ value comparable to the human dosing interval. The units for the AUC values were adjusted to mg•day/mL
50 mg/kg/week IV dosing data in cynomolgus monkeys from R&D/16/1429; males and females combined
50 mg/kg/week SC dosing data in cynomolgus monkeys from R&D/16/1444; males and females combined

b. R&D/17/0881: values from the loading phase (C_{max} = 15.4 µg/mL; $AUC_{4\text{-}16wk}$ = 622 µg•day/mL) and at steady state (C_{max} = 11.9 µg/mL; $AUC_{40\text{-}52wk}$ = 466 µg•day/mL) for Japanese and non-Japanese subjects with psoriasis who participate in the global Phase 1, Phase 2 and Phase 3 studies.

c R&D/18/0123: values from the loading phase (C_{max} = 17.9 µg/mL; $AUC_{4\text{-}16wk}$ = 704 µg•day/mL) for Japanese subjects with psoriasis who participated in the Japan Phase 2/3.

カニクイザルを用いたリサンキズマブの毒性試験では，毒性変化はみられなかった。無毒性量は 50 mg/kg/週であった。これは毒性試験で用いられた最高用量であり，その際に得られた曝露量は健康成人の臨床試験（静脈内投与，5 mg/kg）及び臨床推奨投与量（皮下投与，150 mg の

Weeks 0 及び 4，その後は 12 週間隔投与）で得られる曝露量を大きく上回る曝露量であった（表 2.4-6）。

2.4.5.3 総括

In vitro 及び *in vivo* 薬効薬理試験において，リサンキズマブはヒト IL-23 対して高い特異性を示し，その活性を中和した。

薬物動態及び ADA 発現の有無はカニクイザルを用いて検討した。その結果，ADA の発現頻度は低く，リサンキズマブの曝露量に影響を及ぼさなかった。

リサンキズマブの毒性プロファイルはカニクイザルを用いて適切に評価され，その結果はリサンキズマブの乾癬患者の慢性投与における安全性を裏付けるものであった。リサンキズマブがサルの IL-23 に結合し，薬理作用を示し，また，ラットの IL-23 への結合親和性を示さず，マウスの IL-23 への結合親和性が著しく低いことから，カニクイザルを毒性試験に用いることのできる唯一の適切な動物種として選択した。リサンキズマブは，50 mg/kg の静脈内投与後に急性毒性を示さず，患者の故意又は不意の過剰投与に対してもリスクが低いと示唆された。リサンキズマブはカニクイザルにおいて最大 50 mg/kg/週の静脈内及び皮下投与において，良好な忍容性を示し，毒性変化はみられず，標的器官は特定されなかった。心血管系及び中枢神経系に対する影響もみられなかった。反復投与毒性試験では，免疫器官への影響及び日和見感染はみられなかった。血液学的検査及び KLH 免疫への反応にリサンキズマブの影響はみられなかったことから，リサンキズマブが免疫毒性及び免疫抑制を及ぼすとは考えられなかった。リサンキズマブがげっ歯類で薬理作用を示さないことからがん原性試験は実施しなかった。リサンキズマブのがん原性を科学的根拠の重要度に基づき評価した。すなわち，カニクイザルの反復投与毒性試験の結果，IL-23 の腫瘍形成への役割及び IL-23 の拮抗作用はがんを抑制することを示唆する公表文献，リサンキズマブ及び複数の抗 IL-23 又は抗 IL-17 抗体が，IL-23 の阻害と腫瘍形成に関連性を示さないとする公表データから，リサンキズマブのヒトに対する腫瘍形成リスクは低いと結論づけられた。

リサンキズマブの 50 mg/kg/週を成熟した雄カニクイザルに 26 週間反復投与した結果，生殖パラメータ（精子形成ステージ分類を用いた病理組織学的検査を含む）に著変はみられなかった。先に実施した 26 週間反復投与毒性試験で報告された精子形成の減少は，外部の PWG により，リサンキズマブに起因せず，むしろ，未成熟のカニクイザルでみられる正常な精子形成過程であると結論づけられた。したがって，リサンキズマブを最大 50 mg/kg/週までカニクイザルに反復投与した結果，雌雄の生殖器官への影響はみられなかった。

ePPND 試験では，妊娠カニクイザルにリサンキズマブの 5 及び 50 mg/kg/週を妊娠 20–22 日から分娩まで皮下投与（各動物に最大 22 回）した結果，良好な忍容性を示した。母体毒性及び出生児への影響はみられなかった。

リサンキズマブ投与群の出生児損失率（胎児損失率，出生児損失率及びその合計）は試験実施施設の背景データの平均値と同様又は背景データの範囲内であり，公表文献における数値の範囲内でもあることから，リサンキズマブに関連する変化ではないと考えられた。リサンキズマブは胎児/出生児の生存に影響を及ぼさないと考えられた。母動物及び出生児の発生/発達に対する無毒性量は用いられた高用量である 50 mg/kg/週であった。

以上，リサンキズマブの毒性評価は適切に実施され，重篤又は予測不能な毒性変化はみられなかった。リサンキズマブの安全性薬理に関連するエンドポイント，薬物動態学的特性及び毒性試験の結果から，リサンキズマブのヒトに対する安全性が十分に考察された。現時点でリサンキズマブは中等度から重度の尋常性乾癬患者への適用が計画されている。長期乾癬治療のため患者に推奨用量である 150 mg を Week 1 及び Week 4 に投与し，更に引き続き 12 週間隔で投与する場合，リサンキズマブがヒト対して毒性を示す懸念は低いと考えられた。

2.4.6 参考文献一覧

1. ICH Guideline S6(R1) - バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 2012. (4.3.1-1)
2. ICH Guideline S3A - トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンス 1996. (4.3.1-2)
3. ICH Guideline M3(R2) - 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス 2010. (4.3.1-3)
4. FDA. Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. 1997. (4.3.1-4)
5. Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA. The IL-12 Family of Heterodimeric Cytokines: New Players in the Regulation of T Cell Responses. Immunity. 2003;19:641-644. (4.3.1-5)
6. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, et al. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. Immunological Rev. 2004;202:96 105. (4.3.1-6)
7. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin 23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. Nature. 2003;421:744-748. (4.3.1-7)
8. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2003;3:133-146. (4.3.1-8)
9. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with Psoriasis Vulgaris. J. Exp. Med. 2004;199:125-130. (4.3.1-9)

10. Hunter CA. New IL-12 Family Members: IL-23 and IL-27, Cytokines with Divergent Functions. Nat Rev Immunol. 2005;5:521-531. (4.3.1-10)

11. Chognard G, Bellemare L, Pelletier AN, et al. The Dichotomous Pattern of IL-12R and IL-23R Expression Elucidates the Role of IL-12 and IL-23 in Inflammation. Bursill C, ed. PLoS One 2014;9(2):1-15. (4.3.1-11)

12. Welsby I, Goriely S. Regulation of Interleukin-23 Expression in Health and Disease. Chapter 8 in Regulation of Cytokine Gene Expression in Immunity and Diseases (Ma X, ed.). Adv Exp Med Biol 2016;941:167 189. (4.3.1-12)

13. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature. 2007;445:866-873. (4.3.1-13)

14. Lowes MA, Russell CB, Martin, DA, et al. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. Trends Immunol. 2013;34(4):174 181. (4.3.1-14)

15. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. J Exp Med. 2006;203(12):2577-2587. (4.3.1-15)

16. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie, MH, et al. Interleukin-23 Promotes a Distinct CD4 T Cell Activation State Characterized by the Production of Interleukin-17. J Biol Chem. 2003;278(3):1910 1914. (4.3.1-16)

17. Cai Y, Fleming C, Yan, J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. Cell Mol Immunol. 2012;9:302-309. (4.3.1-17)

18. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. Br J Dermatol. 2009;160:319 324. (4.3.1-18)

19. Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. Discovery and Biology of IL-23 and IL 27: Related but Functionally Distinct Regulators of Inflammation. Annu Rev Immunol. 2007;25:221–242. (4.3.1-19)

20. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: Current prospects. J Am Acad Dermatol. 2007;57(6):1059-1068. (4.3.1-20)

21. Kim B, Sarangi PP, Azkur AK, et al. Enhanced viral immunoinflammatory lesions in mice lacking IL-23 responses. Microbes Infect. 2008;10:302-312. (4.3.1-21)

22. Sieve AN, Meeks KD, Lee S, et al. A novel immunoregulatory function for IL-23: Inhibition of IL-12-dependent IFN-γ production. Eur J Immunol. 2010;40:2236 2247. (4.3.1-22)

23. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chapgier A, et al. Inborn errors of Il-12/23- and IFN-γ-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. Semin Immunol. 2006;18:347 -361. (4.3.1-23)

24. Novelli F, Casanova JL. The role of IL-12, IL-23 and IFN-γ in immunity to viruses. Cytokine Growth Factor Rev. 2004;15:367-377. (4.3.1-24)

25. Cosentyx (secukinumab) injection, for subcutaneous use (Novartis Pharmaceuticals Corp.), U.S. prescribing information, issued January 2015. (4.3.1-25)

26. Stelara (ustekinumab) injection, for subcutaneous or intravenous use (Janssen Biotech, Inc.), U.S. prescribing information, issued September 2016. (4.3.1-26)

27. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis. Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JAMA Dermatol. 2015;151(9).961-969. (4.3.1-27)

28. CDER. Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s), BLA761061, guselkumab. 2017. (4.3.1-28)

29. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. Mediators Inflamm. 2017:8909834. (4.3.1-29)

30. Chackerian AA, Chen SJ, Brodie SJ, et al. Neutralization or Absence of the Interleukin-23 Pathway Does Not Compromise Immunity to Mycobacterial Infection. Infect Immun. 2006;74(11):6092-6099. (4.3.1-30)

31. Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumor incidence and growth. Nature. 2006;442:461-465. (4.3.1-31)

32. Teng MWL, Andrews DM, McLaughlin N, et al. IL-23 suppresses innate immune response independently of IL-17A during carcinogenesis and metastasis. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107(18):8328-8333. (4.3.1-32)

33. Teng MWL, Vesely MD, Duret H, et al. Opposing Roles for IL-23 and IL-12 in Maintaining Occult Cancer in an Equilibrium State. Cancer Res. 2012;72(16):3987-3996. (4.3.1-33)

34. Ngiow SF, Teng MWL, Smyth MJ. A balance of interleukin-12 and -23 in cancer. Trends Immunol. 2013;34(11),548-555. (4.3.1-34)

35. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. Science. 2011;331:1565-1570. (4.3.1-35)

36. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. Nature. 2007;450:903-908. (4.3.1-36)

37. Yan J, Smyth MJ, Teng MW. Interleukin (IL)-12 and IL-23 and Their Conflicting Roles in Cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9(9). (4.3.1-37)

38. Baird AM, Leonard J, Naicker KM, et al. IL-23 is pro-proliferative, epigenetically regulated and modulated by chemotherapy in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2013;79:83-90. (4.3.1-38)

39. Gangemi S, Minciullo P, Adamo B, et al. Clinical Significance of Circulating Interleukin-23 as a Prognostic Factor in Breast Cancer Patients. J Cell Biochem. 2012;113:2122-2125. (4.3.1-39)

40. Ljujic B, Radosavljevic G, Jovanovic I, et al. Elevated Serum Level of IL-23 Correlates with Expression of VEGF in Human Colorectal Carcinoma. Arch Med Res. 2010;41(3):182-189. (4.3.1-40)

41. He S, Fei M, Wu Y, et al. Distribution and Clinical Significance of Th17 Cells in the Tumor Microenvironment and Peripheral Blood of Pancreatic Cancer Patients. Int J Mol Sci. 2011;12:7424-7437. (4.3.1-41)

42. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12:252-264. (4.3.1-42)

43. 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. (4.3.1-43)

44. Lee JI, Zhang L, Men AY, et al. CYP-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Clinical Findings, Proposed Mechanisms and Regulatory Implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49(5):295-310. (4.3.1-44)

45. FDA. Guidance for Industry. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling Recommendations. 2012. (4.3.1-45)

46. FDA. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001. (4.3.1-46)

47. EMA. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2. 2011. (4.3.1-47)

48. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al. Recommendations for the design and optimisation of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004;289:1-16. (4.3.1-48)

49. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48:1267-1281. (4.3.1-49)

50. General Chapter <1106> Immunogenicity Assays - Design and Validation of Immunoassays to Detect Anti-Drug Antibodies, U.S. Pharmacopeia and the National Formulary [USP-NF]. 2013. (4.3.1-50)

51. Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al. Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays. Pharm Res. 2007;24(10):1962-73. (4.3.1-51)

52. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011;144:646-674. (4.3.1-52)

53. Grivennikov SI, Greten FR and Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. Cell. 2010;140:883-899. (4.3.1-53)

54. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. Nat Rev Cancer. 2009; 9(11):798-809. (4.3.1-54)

55. Fukoda A, Wang SC, Morris JP et al. Stat3 and MMP7 Contribute to Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Initiation and Progression. Cancer Cell. 2011;19(4):441 455. (4.3.1-55)

56. Li J, Lau G, Chen L, et al. Interleukin 23 Promotes Hepatocellular Carcinoma Metastasis via NF-Kappa B Induced Matrix Metalloproteinase 9 Expression. PLoS ONE. 2012;7(9):1-9. (4.3.1-56)

57. Xu Y, Liu Y, Pan S, et al. IL-23 polymorphisms, HBV infection, and risk of hepatocellular carcinoma in a high-risk Chinese population. J Gastroenterol. 2013;48:125-131. (4.3.1-57)

58. Jarvis, P, Srivastav, S, Vogelwedde, et al. The Cynomolgus Monkey as a Model for Developmental Toxicity Studies: Variability of Pregnancy Losses, Statistical Power Estimates, and Group Size Considerations. Birth Defects Research (Part B). 2010;89:175-187. (4.3.1-58)

59. Uz YH, Murk W, Yetkin CE, et al. Expression and role of interleukin-23 in human endometrium throughout the menstrual cycle and early pregnancy. J Reprod Immunol. 2010;87:21-27. (4.3.1-59)

60. EMA Guideline on the limits of genotoxic impurities. EMEA/CHMP/QWP/251344/2006. 2006. (4.3.1-60)

61. FDA. Guidance for Industry. Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches. 2008. (4.3.1-61)

62. FDA. Guidance for Industry. Container Closure System for Packaging Human Drugs and Biologics. 1999. (4.3.1-62)

63. Product Quality Research Institute (PQRI). PQRI Leachables and Extractables Working Group. Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products. 2006. (4.3.1-63)

64. Paskiet D, Jenke D, Ball D, et al. The Product Quality Research Institute (PRQI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP). PDA J Pharm Sci Technol. 2013;67(5):430-447. (4.3.1-64)