2.6.1 緒言

2.6.1.1 薬理学的特性及び化学構造

リサンキズマブ（別名 [redacted], ABBV-066 又は [redacted]）は，インターロイキン（以下「IL」）-23p19 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり，ヒト IL-23 に高い結合親和性を示し，IL-23 の生物学的活性を中和する。

IL-23 は炎症性反応を惹起する IL-17A，IL-17F 及び IL-22 を産生するヘルパーT17 細胞の生存と増殖を促進させる。乾癬の罹患皮膚や関節症性乾癬患者の滑膜細胞において IL-23 の過剰発現が報告されている。リサンキズマブは IL-23 の p19 サブユニットに作用し，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ことから，乾癬に対する効果が期待される。

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 214 個のアミノ酸残基からなる約 23 kDa の軽鎖と，449 個のアミノ酸残基からなる約 50 kDa の重鎖からなる。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 ヵ所存在する。抗体の分子量は約 149 kDa である。

2.6.1.2 効能・効果及び用法・用量

【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，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，1 回 150 mg を初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与する。なお，患者の状態に応じて 1 回 75 mg を投与することができる。

2.6.2 薬理試験の概要文

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 1
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.2.1 リサンキズマブのヒト IL-23 に対する結合親和性 3
2.6.2.2.2 エピトープマッピング 4
2.6.2.2.3 リサンキズマブの細胞における活性 4
2.6.2.2.4 リサンキズマブの種特異性 5
2.6.2.2.5 *In vivo* 薬理試験 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 6
2.6.2.4 安全性薬理試験 6
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 7
2.6.2.6 考察及び結論 7
2.6.2.7 図表 8
2.6.2.8 参考文献 8

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）
C_{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
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
Fc	Crystalizable fragment	結晶可能フラグメント
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
IFNγ	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
PHA	Phytohaemagglutinin	フィトヘマグルチニン
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
Th	T-helper	ヘルパーT

2.6.2.1 まとめ

リサンキズマブはヒトインターロイキン（以下「IL」）-23 に対するヒト化免疫グロブリン G（以下「IgG」）1 抗体であり，IL-23 を特異的に中和し，IL-23 と IL-23 受容体の結合及びヘルパーT（以下「Th」）17 細胞，γδT 細胞のサブセット及びその他の細胞に発現している IL-23 受容体を介するシグナル伝達を阻害する [1, 2]。リサンキズマブは，結晶可能フラグメント（以下「Fc」）γ 受容体や補体への結合などの Fc 領域のエフェクター機能を除くため，Fc 領域に 2 つのアミノ酸変異（Leu237Ala と Leu238Ala）を有する [3]。

In vitro 薬理試験において，リサンキズマブはヒト及びカニクイザルの IL-23 に特異的に結合し，ヒト IL-23 に対する解離定数（以下「K_d」）は 29 pmol/L 以下であった。その結合は IL-23 特異的で，ヒト IL-12 への結合は 1 μmol/L までみられなかった。また，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」）においてシグナル伝達兼転写活性化因子 3（以下「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ヒト IL-23 刺激による IL-17 の産生誘導を抑制したが，フィトヘマグルチニン（以下「PHA」）刺激リンパ芽球においてヒト IL-12 刺激によるインターフェロン γ（以下「IFNγ」）の産生誘導は抑制しなかった。*In vivo* のマウス耳介炎症モデルにおいて，リサンキズマブはヒト IL-23 により惹起される耳介の腫脹を抑制し，IL-17 及び IL-22 の産生も抑制した。

独立した安全性薬理試験は実施せず，安全性薬理試験項目についてカニクイザルを用いた GLP 反復投与毒性試験により評価した。リサンキズマブは，4 週間及び 26 週間反復毒性試験において，中枢神経系，呼吸系及び心血管系に対して影響を及ぼさなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 リサンキズマブのヒト IL-23 に対する結合親和性

（R&D/16/1521 [4.2.1.1-1 項]，R&D/17/0961 [4.2.1.1-2 項]，R&D/17/0962 [4.2.1.1-3 項]，概要表 2.6.3.2）

ヒト IL-23 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」）法により検討したところ，K_d は 29 pmol/L 以下であった。また，リサンキズマブのヒト 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ず，リサンキズマブの結合親和性はヒト IL-23 特異的であった。

リサンキズマブの非特異的タンパク質に対する結合性を評価するため，ヒト血清存在下におけるリサンキズマブのヒト IL-23 に対する結合性をバイオレイヤー干渉法により検討した。その結果，ヒト血清存在下において，リサンキズマブの結合速度定数及び全体の結合親和性に顕著な変化は認められなかった。

2.6.2.2.2 リサンキズマブのエピトープマッピング

(R&D/16/1520 [4.2.1.1-4 項], 概要表 2.6.3.2)

リサンキズマブの結合するエピトープについて，水素重水素交換質量分析（以下「HXMS」）により検討した[4]。本試験では，リサンキズマブ存在下でアミド水素から重水素へ置換されにくい（置換が減少する）IL-23p19 サブユニット内の領域を特定することにより，本抗体の IL-23 への結合部位が決定される。430–448 番目と 459–473 番目のアミノ酸残基に置換に対する防御能が認められ，これらのアミノ酸部位がリサンキズマブの結合するエピトープと同定された。

2.6.2.2.3 リサンキズマブの細胞における活性

(R&D/16/1519 [4.2.1.1-5 項], R&D/16/1518 [4.2.1.1-6 項], R&D/16/1522 [4.2.1.1-7 項], 概要表 2.6.3.2)

IL-23 刺激による STAT3 のリン酸化の阻害

IL-23 は Th17 細胞の分化，維持及び活性化を助ける働きをする[2]。IL-23 が IL-12Rβ1 及び IL-23R のヘテロダイマーからなる Th17 細胞の受容体に結合すると，STAT3 を介したシグナル伝達が誘導される。そこで，ヒト DB 細胞を用いてヒト IL-23 により誘導される STAT3 リン酸化の阻害作用を評価した。

リサンキズマブは DB 細胞において組換えヒト IL-23 により誘導される STAT3 リン酸化を強力に阻害し，IC_{50} は 24 pmol/L であった（n = 8）。

マウス脾細胞における IL-17 の産生阻害

IL-23 による刺激を受けた Th17 細胞は IL-17A，IL-17F や他の炎症促進性サイトカインを産生し，慢性的な炎症の誘発に重要な役割を果たしている。リサンキズマブの種特異性を踏まえ，マウス脾細胞におけるヒト IL-23 刺激による IL-17 産生について評価した。その結果，リサンキズマブは組換えヒト IL-23 及び内因性ヒト IL-23 により誘導される IL-17 産生を強力に阻害し，組換えヒト IL-23（リンカー有り及びリンカー無し）に対する IC_{50} はそれぞれ，6.7 ± 1.0 pmol/L（n = 26）及び 7.3 ± 2.8 pmol/L（n = 4）で，内因性 IL-23 に対する IC_{50} は，2.1 ± 0.8 pmol/L（n = 3）であった。

IL-12 刺激による IFNγ の産生阻害

細胞試験におけるヒト 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 PHA 刺激リンパ芽球を用いて，ヒト 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。

リサンキズマブは評価した最高濃度（66 nmol/L）で組換えヒト IL-12 刺激による IFNγ の産生を抑制しなかったが，対照の抗 IL-12p70 抗体は IFNγ 産生を完全に阻害したことから，リサンキズマブがヒト IL-12 に結合性を示さない結果と同様に，細胞試験においてもヒト IL-12 に対して作用しないことが明らかとなった。

2.6.2.2.4 リサンキズマブの種特異性

（R&D/16/1521 [4.2.1.1-1 項]，R&D/17/0961 [4.2.1.1-2 項]，R&D/16/1518 [4.2.1.1-6 項]，概要表 2.6.3.2）

毒性試験に用いる適切な動物種を検討するため，カニクイザル，ラット及びマウスの IL-23 に対するリサンキズマブの結合親和性及び細胞活性について評価した。

各動物由来 IL-23 に対する結合親和性

カニクイザル，ラット及びマウス IL-23 とリサンキズマブの結合親和性を SPR 法にて測定した。その結果，カニクイザルの IL-23 に対するリサンキズマブの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 への結合は評価した最高濃度（1 μmol/L）においても認められず，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）。

各種動物由来 IL-23 刺激による IL-17 の産生阻害

マウス脾細胞を用いてカニクイザル，ラット及びマウスの IL-23 刺激による IL-17 産生について評価した。

リサンキズマブは組換えカニクイザル IL-23 により誘導される IL-17 産生を阻害し，IC_{50} は，16.3 ± 4.5 pmol/L（n = 8）であった。このことから，細胞試験においてもリサンキズマブはサル由来 IL-23 に対しても強力な阻害作用を示すことが明らかとなった。一方，リサンキズマブはマウス及びラット組換え IL-23 刺激により誘導される IL-17 産生に対して評価した最高濃度（33 nmol/L）まで阻害作用を示さなかった。

2.6.2.2.5 *In vivo* 薬理試験

（R&D/16/1523 [4.2.1.1-8 項]，概要表 2.6.3.2）

リサンキズマブの種特異性の成績より，本抗体がマウス IL-23 に対して交差反応性を示さないことから，ヒト IL-23 により誘導される *in vivo* マウス耳介炎症モデルにおけるリサンキズマブの作用機序の検討を行った。本実験では，ヒト組換え IL-23 をマウス耳介に 4 日間連日皮内投与した。この処置により，乾癬患者で認められる，表皮の肥厚，角化細胞（ケラチノサイト）の分化の指標となる遺伝子マーカーの変化及び IL-23 誘導性の炎症が引き起こされる [5]。このモデルを用いた検討の結果，IL-23 初回投与の 1 時間前にリサンキズマブ（1 mg/kg）を単回腹腔内投与した群において，耳介の腫脹が約 70%抑制された（表 2.6.2-1）。更に，Th17 細胞より産生される主要なサイトカインである IL-17 と IL-22 の産生も抑制された（表 2.6.2-2）。

表 2.6.2-1. *In vivo* マウス耳介炎症モデルにおけるリサンキズマブ投与後に認められた表皮肥厚の抑制

	Plasma Concentration of risankizumab (ng/mL) MEAN ± SD	Ear Thickness ($X10^{-4}$ inches) MEAN ± SD	Ear Thickness % Inhibition
Unstimulated Control (0.1% BSA + citrate buffer)	N/A	108 ± 3.2	N/A
Vehicle Control (0.3 µg IL-23 + citrate buffer)	N/A	184 ± 8.9	N/A
Testing of risankizumab (0.3 µg IL-23 + 1 mg/kg risankizumab)	6985 ± 1767	130 ± 4.6	71.4

BSA = bovine serum albumin; N/A = not available

表 2.6.2-2. *In vivo* マウス耳介炎症モデルにおけるリサンキズマブ投与後に認められたサイトカイン産生の抑制

	IL-17 Concentration in Ear (pg/mL) MEAN ± SD	Ear IL-17 % Inhibition	IL-22 Concentration in Ear (pg/mL) MEAN ± SD	Ear IL-22 % Inhibition
Unstimulated Control (0.1% BSA + citrate buffer)	3.1 ± 0.5	N/A	0.8 ± 0.2	N/A
Vehicle Control (0.3 µg IL-23 + citrate buffer)	25.2 ± 3.0	N/A	274 ± 30.3	N/A
Testing of risankizumab (0.3 µg IL-23 + 1 mg/kg risankizumab)	2.7 ± 0.4	101	17 ± 2.9	94

BSA = bovine serum albumin; N/A = not available

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.2.4 安全性薬理試験

（R&D/16/1429 [4.2.3.2-1 項]，R&D/16/1444 [4.2.3.2-2 項]，概要表 2.6.3.4）

独立したリサンキズマブの安全性薬理試験は実施せず，カニクイザルを用いた 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験の中で中枢神経系，心血管系及び呼吸系の評価項目について検討した（2.6.6.3 項）。

雌雄カニクイザル（各群 n＝3–5）にリサンキズマブを 0，5，20 及び 50 mg/kg の用量で週 1 回，4 週間静脈内投与又は 20 mg/kg の用量で週 1 回，4 週間皮下投与した。中枢神経系に対する評価項目としては一般症状を検討した。心血管系に対する評価項目として心拍数及び心電図について検討した。呼吸系に対する評価項目として，一般状態観察時における呼吸状態の観察により検討した。中枢神経系，一般状態，心血管系及び呼吸系に対して，50 mg/kg/週の用量までリサンキズマブに起因する影響は認められず，4 週間投与後の最高血中濃度（以下「C_{max}」）は，雌雄でそれぞれ，1580 μg/mL 及び 1630 μg/mL で，日本人乾癬患者における C_{max}（17.9 μg/mL）の 88 倍及び 91 倍であった（R&D/18/0123，5.3.3.5-2 項）。

雌雄カニクイザル（各群 n＝4–6）にリサンキズマブを 0，5，20 及び 50 mg/kg の用量で週 1 回，26 週間皮下投与した。中枢神経系に対する評価項目として，一般症状について検討した。心血管系に対する評価項目として，血圧，心拍数及び心電図について検討した。呼吸系に対する評価項目として，呼吸数を検討した。中枢神経系，一般状態，心血管系及び呼吸系に対して，50 mg/kg/週の用量までリサンキズマブに起因する影響は認められず，26 週間投与後の C_{max} は，雌雄でそれぞれ 623 μg/mL 及び 731 μg/mL で，日本人乾癬患者における C_{max}（17.9 μg/mL）の 35 倍及び 41 倍であった（R&D/18/0123，5.3.3.5-2 項）。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

2.6.2.6 考察及び結論

リサンキズマブはヒト IL–23 に対するヒト化 IgG1 抗体である。ヒト IL–23 に対するリサンキズマブの結合親和性を SPR 法により検討した結果，リサンキズマブはヒト IL-23 に対して結合親和性を示し，ヒト IL–12 に対する結合親和性はみられなかった。リサンキズマブが結合するエピトープを HXMS により検討した結果，ヒト IL-23p19 サブユニット内の 430–448 番目と 459–473 番目のアミノ酸残基がリサンキズマブの結合エピトープと同定された。

細胞試験における *in vitro* 阻害活性の評価として，IL–23 誘導性のシグナル伝達及び炎症促進性サイトカイン（IL-17）の産生に対するリサンキズマブの作用を検討した。リサンキズマブは DB 細胞においてヒト IL-23 により惹起される STAT3 リン酸化を強力に阻害した。更に，リサンキズマブはマウス脾細胞においてヒト IL-23 刺激による IL-17 の産生を強力に阻害した。一方，ヒト PHA 刺激リンパ芽球において IL-12 刺激による IFNγ の産生は抑制しなかった。以上の結果から，リサンキズマブはヒト IL–23 特異的な結合親和性を示し，IL–23 を介した免疫反応を阻害すると考えられる。

毒性試験に用いる適切な動物種を検討するため，カニクイザル，ラット及びマウスの IL–23 に対するリサンキズマブの結合親和性及び各動物由来 IL–23 に対する *in vitro* 阻害活性を検討した。その結果，リサンキズマブはカニクイザル IL–23 に結合親和性を示し，組換えカニクイザル

IL-23 刺激による IL-17 の産生を阻害した。このことから，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示唆された。一方，リサンキズマブのラット IL-23 への結合親和性は評価した最高濃度においてもみられず，マウス IL-23 に対する結合親和性は著しく低かった。更に，ラット及びマウスの IL-23 刺激による IL-17 の産生を阻害しなかったことから，ラット及びマウスの IL-23 に対して阻害作用を示さないことが明らかとなった。以上の結果から，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と考えられた。

リサンキズマブの *in vivo* での薬効評価は，ヒト IL-23 により惹起されるマウス耳介炎症モデルを用いて検討した。リサンキズマブは IL-23 による耳介の腫脹を抑制し，耳組織中の IL-17 及び IL-22 の産生を抑制した。

独立した安全性薬理試験は実施せず，カニクイザル 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験に組み入れて実施した。リサンキズマブは 50 mg/kg/週の用量まで中枢神経系，心血管系及び呼吸系に影響を及ぼさなかった。

以上の結果から，非臨床薬理試験の成績はリサンキズマブの期待される薬理作用と一致していた。リサンキズマブは特異的な IL-23 に対する結合親和性を示し，IL-23 により誘導される免疫反応を阻害したことから，乾癬といった IL-23 が病態形成に関与する慢性炎症性疾患に対する有効性が期待された。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

1. Kastelein RA, Hunter CA, Cua, DJ. Discovery and Biology of IL23 and IL-27: Related but Functionally Distinct Regulators of Inflammation. Ann Rev of Immunol. 2007;25:221-42. (4.3.2-1)
2. Kikly K, Liu L, Na S, et al. The IL-23/Th17 Axis: Therapeutic Targets for Autoimmune Inflammation. Curr Opin Immunol. 2006;18(6):670-675. (4.3.2-2)
3. Renders L, Valerius T. Engineered CD3 Antibodies for Immunosuppression. Clin Exp Immunol. 2003;133:307. (4.3.2-3)
4. Wei H, Mo J, Tao L, et al. Hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry for probing higher order structure of protein therapeutics: methodology and applications. Drug Discov Today. 2014;19(1):95-102 (4.3.2-4)
5. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T_H17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. Nature. 2007;445(7128):648-51 (4.3.2-5)

2.6.3 薬理試験概要表

目次

2.6.3 薬理試験概要表 1
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 5
2.6.3.4 安全性薬理試験 6
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 8

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test article: Risankizumab

Type of study	Test system	Route of administration	Test facilities	Report No.	Module 4 vol.	Module 4 Section
Primary Pharmacodynamics						
Binding affinity	SPR/Human IL-23 or IL-12	*in vitro*	[redacted]	R&D/16/1521 R&D/17/0961	4 4	4.2.1.1-1 4.2.1.1-2
Binding affinity (with serum)	Biolayer Interferometry	*in vitro*	[redacted]	R&D/17/0962	4	4.2.1.1-3
Epitope mapping	HXMS	*in vitro*	[redacted]	R&D/16/1520	4	4.2.1.1-4
In vitro cellular assay	Human B lymphoblast Cell line (DB cell) Mouse Splenocytes PHA Stimulated Human PBMC	*in vitro*	[redacted]	R&D/16/1519 R&D/16/1518 R&D/16/1522	4 4 4	4.2.1.1-5 4.2.1.1-6 4.2.1.1-7
Species specificity	SPR/Human, Cynomolgus, Rat or Mouse IL-23 Mouse Splenocytes	*in vitro*	[redacted]	R&D/16/1521 R&D/17/0961 R&D/16/1518	4 4 4	4.2.1.1-1 4.2.1.1-2 4.2.1.1-6
In vivo efficacy	Human IL-23 Induced Mouse Skin Inflammation Model	intraperitoneal	[redacted]	R&D/16/1523	4	4.2.1.1-8
Safety Pharmacology						
4 weeks repeat dose Toxicity study	4 weeks intravenous or subcutaneous toxicity study in cynomolgus monkeys	intravenous or subcutaneous	[redacted]	R&D/16/1429	4	4.2.3.2-1
26 weeks repeat dose Toxicity study	26 weeks subcutaneous toxicity study in cynomolgus monkeys	subcutaneous	[redacted]	R&D/16/1444	4	4.2.3.2-2

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

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Test article: Risankizumab

Type of Study	Test System	Test method	Result	Report No.
Binding affinity	SPR	Kinetic binding was measured to assess binding affinity to human IL-23 and IL-12 using SPR system.	Binding affinity (K_d) Human IL-23: ≤ 29 pmol/L (n = 1–3) Human IL-12: no binding up to 1 µmol/L	R&D/16/1521 R&D/17/0961
	Biolayer Interferometry	Human serum interference on binding to human IL-23 was evaluated using biolayer interferometry system.	Binding affinity with human serum: No difference in binding in the presence of human serum	R&D/17/0962
Epitope mapping	HXMS	The epitope of risankizumab on IL-23 was determined by HXMS.	Epitope was defined as residue 430–448 and 459–473.	R&D/16/1520
Inhibition of STAT3 signaling in DB cells	Human B Cell Line (DB cell)	*In vitro* inhibition of risankizumab against STAT3 phosphorylation was evaluated in the human B cell line (DB cell).	Cellular Potency (IC_{50}) Human IL-23 (recombinant): 24 pmol/L (n = 8)	R&D/16/1519
Inhibition of IL-17 production in mouse splenocytes	Mouse Splenocytes	*In vitro* inhibition of risankizumab against production of IL-17 was evaluated in human IL-23 stimulated mouse splenocytes.	Cellular Potency (IC_{50}) Human IL-23 (endogenous): 2.1 ± 0.8 pmol/L (n = 3) Human IL-23 (recombinant, with linker): 6.7 ± 1.0 pmol/L (n = 26) Human IL-23 (recombinant, no-linker): 7.3 ± 2.8 pmol/L (n = 4)	R&D/16/1518

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

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

Test article: Risankizumab

Type of Study	Test System	Test method	Result	Report No.
Inhibition of IFNγ release in human IL-12 stimulated human PBMC	PHA stimulated Human PBMC	The *in vitro* ability of risankizumab to inhibit the production of IFNγ was evaluated in human PBMCs treated with PHA and stimulated with human IL-12.	Cellular Potency (% Control) Stimulated by human IL-12 (1 ng/mL): Risankizumab (33 nmol/L) 122% (n = 4) Risankizumab (66 nmol/L) 134% (n = 2) Stimulated by human IL-12 (0.1 ng/mL): Risankizumab (33 nmol/L) 87% (n = 9) Risankizumab (66 nmol/L) 105% (n = 9)	R&D/16/1522
Species specificity	SPR	Kinetic binding was measured to assess binding affinity to IL-23 derived from human, cynomolgus monkey, mouse or rat using SPR system.	Binding affinity (K_d) Human IL-23: ≤ 29 pmol/L (n = 1–3) Cynomolgus IL-23: <1 pmol/L (n = 3) Mouse IL-23: 15 nmol/L Rat IL-23: no binding up to 1 µmol/L	R&D/16/1521 R&D/16/1521 R&D/17/0961
	Mouse Splenocytes	*In vitro* inhibition of risankizumab against production of IL-17 was evaluated in IL-23 derived from various species stimulated mouse splenocytes.	Cellular Potency (IC_{50}) Human IL-23 (recombinant with linker): 6.7 ± 1.0 pmol/L (n = 26) Cynomolgus IL-23 (recombinant): 16.3 ± 4.5 pmol/L (n = 8) Rat IL-23 (recombinant): no effect up to 33 nmol/L Mouse IL-23 (recombinant): no effect up to 33 nmol/L	R&D/16/1518
Human IL-23 induced skin inflammation model	Mouse/ C57BL6	*In vivo* inhibition of risankizumab against human IL-23 induced skin inflammation and cytokine production in mouse skin was evaluated.	A single dose of 1 mg/kg resulted in significant inhibition of ear thickness and IL-17/IL-22 tissue concentration.	R&D/16/1523

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

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

Test article: Risankizumab

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses or Concentrations	Gender and No. per group	Noteworthy Findings	GLP	Report No.
CNS							
Neurobehavior	Monkey / Cynomolgus	Intravenous or subcutaneous	0, 5, 20 and 50 mg/kg/week, intravenously for 4 weeks 20 mg/kg/week, subcutaneously for 4 weeks	Male (n = 3–5) Female (n = 3–5)	No neurobehavioral effects through 50 mg/kg/week (C_{max} = 1630 µg/mL for males and 1580 µg/mL for females at week 4).	Yes	R&D/16/1429
Neurobehavior	Monkey / Cynomolgus	Subcutaneous	0, 5, 20 and 50 mg/kg, subcutaneously for 26 weeks	Male (n = 4–6) Female (n = 4–6)	No neurobehavioral effects through 50 mg/kg/week (C_{max} = 731 µg/mL for males and 623 µg/mL for females at week 26).	Yes	R&D/16/1444
Cardiovascular							
ECG	Monkey / Cynomolgus	Intravenous or subcutaneous	0, 5, 20 and 50 mg/kg/week, intravenously for 4 weeks 20 mg/kg/week, subcutaneously for 4 weeks	Male (n = 3–5) Female (n = 3–5)	No ECG effects through 50 mg/kg/week (C_{max} = 1630 µg/mL for males and 1580 µg/mL for females at week 4).	Yes	R&D/16/1429
ECG, blood pressure	Monkey / Cynomolgus	Subcutaneous	0, 5, 20 and 50 mg/kg, subcutaneously for 26 weeks	Male (n = 4–6) Female (n = 4–6)	No ECG and blood pressure effects through 50 mg/kg/week (C_{max} = 731 µg/mL for males and 623 µg/mL for females at week 26).	Yes	R&D/16/1444

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

Test article: Risankizumab

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses or Concentrations	Gender and No. per group	Noteworthy Findings	GLP	Report No.
Respiratory							
Respiration	Monkey / Cynomolgus	Intravenous or subcutaneous	0, 5, 20 and 50 mg/kg/week, intravenously for 4 weeks 20 mg/kg/week, subcutaneously for 4 weeks	Male (n = 3–5) Female (n = 3–5)	No respiratory effects through 50 mg/kg/week (C_{max} = 1630 µg/mL for males and 1580 µg/mL for females at week 4).	Yes	R&D/16/1429
Respiration (including respiratory rate)	Monkey / Cynomolgus	Subcutaneous	0, 5, 20 and 50 mg/kg, subcutaneously for 26 weeks	Male (n = 4–6) Female (n = 4–6)	No respiratory effects through 50 mg/kg/sweek (C_{max} = 731 µg/mL for males and 623 µg/mL for females at week 26).	Yes	R&D/16/1444

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。