2.6.6 毒性試験の概要文

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 ..... 1
2.6.6.1 まとめ ..... 2
2.6.6.2 単回投与毒性試験 ..... 6
2.6.6.3 反復投与毒性試験 ..... 6
2.6.6.3.1 カニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内及び皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験 ..... 6
2.6.6.3.2 カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験 ..... 7
2.6.6.3.3 雄のカニクイザルを用いた生殖毒性評価のための 26 週間反復皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験 ..... 8
2.6.6.4 遺伝毒性試験 ..... 9
2.6.6.5 がん原性試験 ..... 9
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 ..... 10
2.6.6.6.1 妊娠カニクイザルを用いた皮下投与による拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験 ..... 10
2.6.6.6.2 幼若動物毒性試験 ..... 12
2.6.6.7 局所刺激性試験 ..... 12
2.6.6.7.1 臨床製剤（10 mg/mL）の局所刺激性 ..... 12
2.6.6.7.2 ウサギを用いたリサンキズマブの単回筋肉内及び単回皮下投与による局所刺激性試験 ..... 12
2.6.6.8 その他の毒性試験 ..... 13
2.6.6.8.1 ヒト正常組織を用いた組織交差性試験 ..... 13
2.6.6.8.2 ヒト全血を用いた *in vitro* 血液適合性評価 ..... 13
2.6.6.8.3 免疫毒性試験 ..... 13
2.6.6.8.4 依存性試験 ..... 13
2.6.6.9 考察及び結論 ..... 14
2.6.6.10 図表 ..... 16
2.6.6.11 参考文献 ..... 16

## 2.6.6.1 まとめ

ABBV-066 の国際一般的名称は risankizumab，日本医薬品一般的名称はリサンキズマブ（遺伝子組換え）である。リサンキズマブはヒトのサイトカインであるインターロイキン（IL）-23 の p19 サブユニットに対するヒト化免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体であり，IL-23 に対して拮抗的阻害作用を示す。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。

リサンキズマブは IL-23 の受容体への結合を阻害することで，IL-23 の作用を特異的に中和する。IL-23 は炎症性サイトカインであり，組織の炎症及び病原体のクリアランスに関与する T ヘルパー17 型細胞（以下「Th17 細胞」）の成長に必須である。リサンキズマブは IL-23 の受容体への結合を阻害することで，乾癬，クローン病及び潰瘍性大腸炎をはじめとする免疫媒介性炎症性疾患に関連するシグナル伝達及びサイトカインカスケードを阻害する。

リサンキズマブの非臨床毒性試験は多様な免疫疾患に対する長期投与の安全性を担保することを目的に実施され，評価された。

非臨床毒性試験で使用した製剤は，拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（以下「ePPND」）を除き，第一世代の原薬の製造方法（以下「CMC1」）で製造された被験物質を使用した。ePPND では第二世代の製造方法（以下「CMC2」，3.2.P.2.2 項）で製造された被験物質を使用した。すべての非臨床毒性試験（2.6.7.4 項）で使用した被験物質は，主要な臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤と同等性/同質性を示す製剤であった（CMC 及び CMC2 の比較については，それぞれ 3.2.S.2.6 項及び 3.2.P.2.2 項を参照）。

カニクイザルはリサンキズマブの親和性と *in vitro* 活性に基づき，非臨床毒性試験に適した唯一の動物種と判断した。リサンキズマブはヒト及びカニクイザルの IL-23 と結合親和性が高く，薬理作用を示した。一方，ラットの IL-23 には結合親和性を示さず，マウスの IL-23 への結合親和性は著しく低かった。薬効薬理試験の結果については 2.6.2 項を参照されたい。

リサンキズマブの非臨床毒性は，カニクイザルを用いた最長 26 週間反復皮下投与（週 1 回投与）毒性試験を実施し，評価した。非臨床毒性試験で用いられた最高用量である 50 mg/kg/週はヒト予想最高曝露量の約 10 倍の曝露量が得られる投与量として設定した。さらに，ヒト組織交差性試験及びヒト血液適合性試験を実施した。局所刺激性評価は，10 mg/mL 製剤ではカニクイザルの 4 週間反復投与毒性試験の一部として実施し，90 mg/mL 製剤ではウサギの皮下及び筋肉内投与試験並びに 26 週間反復投与毒性試験の一部として実施した。また，妊娠カニクイザルの妊娠 20 日から 22 日に投与を開始し，分娩まで合計 22 回投与した生殖発生毒性試験を実施した。その他，カニクイザルの 26 週間反復皮下投与毒性試験では，性成熟に達した雄を用いて受胎能の評価を行った。

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及び妊娠カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験において，成獣の一般状態及び日和見感染の有無及び間接的に曝露した出生児を用いて評価した。出生児はリンパ球サブセット等の血液学的検査，リンパ系器官の病理組織学的検査及び T 細胞依存性抗体産生（以下「TDAR」）試験を実施し，評価した。依存性試験，幼若動物毒性試験及び光毒性試験は実施しなかった。

遺伝毒性試験は，リサンキズマブがバイオテクノロジー応用医薬品であることから実施しなかった。がん原性試験は，リサンキズマブがマウス及びラットに薬理作用を示さず，2 年間のがん原性試験を実施しても有用なデータが得られないことから実施しなかった。しかし，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。

*In vitro* の血液適合性試験は非 GLP 試験として実施し，それ以外の非臨床毒性試験は GLP に準拠して実施した。

以上，リサンキズマブの非臨床毒性試験は適切に実施され，乾癬患者に長期投与する場合の安全性を評価可能と考えられた。リサンキズマブの主要な非臨床毒性試験の一覧を表 2.6.6-1 に示す。

表 2.6.6-1. リサンキズマブの主要な非臨床毒性試験一覧

**Test Article:** Risankizumab

| Study Type | Species and Strain | Route (Method) of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) [a] | GLP Compliant | Test Facility | Report Number (CTD Location) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Single-Dose Toxicity | - | - | - | - | - | - | - |
| Repeat-Dose Toxicity | Monkey Cynomolgus | Intravenous (bolus); Subcutaneous (injection) | Once weekly for 4 weeks, 4 doses | 0, 5, 20, 50<br>0, 20 | Yes | [redacted] | R&D/16/1429 (4.2.3.2-1) |
| | Monkey Cynomolgus | Subcutaneous (injection) | Once weekly for 26 weeks, 27 doses | 0, 5, 20, 50 | Yes | [redacted] | R&D/16/1444 (4.2.3.2-2) |
| | Monkey Cynomolgus Male | Subcutaneous (injection) | Once weekly for 26 weeks, 26 doses | 0, 50 | Yes | [redacted] | R&D/16/1448 (4.2.3.2-3) |
| Genotoxicity | - | - | - | - | - | - | - |
| Carcinogenicity | - | - | - | - | - | - | - |
| Reproductive and Developmental Toxicity | | | | | | | |
| Prenatal, Postnatal | Monkey Cynomolgus | Subcutaneous (injection) | Once weekly from GD 20-160 | 0, 5, 50 | Yes | [redacted] | R&D/17/0191 (4.2.3.5.3-1) |

表 2.6.6-1. リサンキズマブの主要な非臨床毒性試験一覧 -（続き）

**Test Article:** Risankizumab

| Study Type | Species and Strain | Route (Method) of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) [a] | GLP Compliant | Test Facility | Report Number (CTD Location) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Local Tolerance | Rabbit New Zealand White | Intramuscular (injection), Subcutaneous (injection) | Single | 0, 90 mg/site | Yes | [redacted] | R&D/16/1512 (4.2.3.6-1) |
| Other Toxicity Studies | | | | | | | |
| Tissue Cross-Reactivity | Human | In vitro | NA | 1 and 10 µg/mL | Yes | [redacted] | R&D/16/1427 (4.2.3.7.7-1) |
| Hemocompatibility | Human | In vitro | NA | 2 mg/mL | No | [redacted] | R&D/16/1513 (4.2.3.7.7-2) |

- = No studies conducted; GD = Gestation Day; NA = Not applicable

a. The highest No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) is underlined.

### 2.6.6.2 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。カニクイザルにおける反復静脈内及び皮下投与毒性試験における初回投与時の一般状態ではリサンキズマブに関連する変化はみられなかった（R&D/16/1429，4.2.3.2-1 項；R&D/16/1444，4.2.3.2-2 項）。カニクイザルにおける概略の致死量は，反復投与毒性試験で設定された最高用量である 50 mg/kg を上回る量と考えられた。

### 2.6.6.3 反復投与毒性試験

#### 2.6.6.3.1 カニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内及び皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

（R&D/16/1429［4.2.3.2-1 項］，評価資料，GLP 試験）

雌雄各群最大 5 例のカニクイザルにリサンキズマブを週 1 回，4 週間にわたり（Day1，8，15 及び 22），5，20 及び 50 mg/kg/週で静脈内投与（投与容量 5 mL/kg）又は 20 mg/kg/週で皮下投与（投与容量 2 mL/kg）した（2.6.7.7.1 項）。対照群（0 mg/kg/週）には溶媒（25 mmol/L 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）を同様に投与した。投与開始時点で，サルは年齢 3.5-5 歳，体重 2.5-4 kg であった。雌雄各群 3 例を Day 30 に計画安楽死し，剖検した。溶媒対照群及び 50 mg/kg/週静脈内投与群の雌雄各 2 例には 8 週間の休薬期間を設け，回復群とした。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，神経行動観察（ケージ内観察及びモンキーチェア保定時観察），体重，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とした。トキシコキネティクス（$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}168hr}$）測定用の血液採取は Day 1 及び Day 22 に，Week 3 の投与前の血中濃度測定並びに抗薬物抗体（以下「ADA」）測定用の検体を投与期間中及び休薬期間に採取した。さらに，ADA の発現の有無がリサンキズマブの IL-23 への結合性へ影響を及ぼすかを検討するため，IL-23 結合アッセイを実施した。

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。リサンキズマブに関連しているが，毒性とは考えられない軽微な変化として，ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少が静脈内投与の 5 mg/kg/週以上及び皮下投与の 20 mg/kg/週でみられ，静脈内投与の 50 mg/kg/週及び皮下投与の平均赤血球容積の軽微な減少がみられた。

リサンキズマブの曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}168hr}$）は Week 1 及び Week 4 で概ね投与量の増加に伴い増加した。Week 1 と比較して Week 4 におけるリサンキズマブの曝露量は，同様か，やや高い値を示した。リサンキズマブの曝露量に性差はみられず皮下投与のバイオアベイラビリティーは約 45%であった。リサンキズマブのトキシコキネティクスパラメータを 2.6.7.7.1 項に示す。

ADA 陽性と判定された動物数は，静脈内投与 5，20 及び 50 mg/kg/週でそれぞれ 3/6 例，1/6 例及び 9/10 例，皮下投与 20 mg/kg/週で 1/6 例であった。しかし，ADA 発現によるリサンキズマブの全身曝露量に対する影響はみられず，一般状態，病理組織学的検査及び投与部位等にも関

連する変化はみられなかった。さらに，ADA 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。

以上，リサンキズマブをカニクイザルに週 1 回，4 週間にわたり，5，20 及び 50 mg/kg/週で静脈内投与又は 20 mg/kg/週で皮下投与した結果，忍容性が良好であり，毒性変化はみられなかった。静脈内投与後の無毒性量は 50 mg/kg/週であり，その際の Day 22 における $C_{max}$ の平均値は 1.6 mg/mL，Week 4 の $AUC_{0\text{-}168hr}$ の平均値は 92 mg•hr/mL であった。皮下投与後の無毒性量は 20 mg/kg/週であり，その際の Day 22 における $C_{max}$ の平均値は 0.22 mg/mL，Week 4 の $AUC_{0\text{-}168hr}$ の平均値は 26.6 mg•hr/mL であった。

### 2.6.6.3.2 カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

（R&D/16/1444［4.2.3.2-2 項］，評価資料，GLP 試験）

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（投与容量 1 mL/kg）した（2.6.7.7.2 項）。対照群（0 mg/kg/週）には溶媒（4.4 mmol/L コハク酸，275 mmol/L ソルビトール，0.2 g/L Tween 20 を組成とする溶液，pH 5.5-6.1）を同様に投与した。投与開始時点で，サルは年齢 4-6 歳，体重 2.5-6.4 kg であった。雌雄各群 4 例を Day 184 に計画安楽死し，剖検した（27 回目の投与翌日）。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。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，神経行動観察（ケージ内観察及びモンキーチェア保定時観察），体重，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とした。トキシコキネティクス測定用の血液採取は Day 1 及び Weeks 4，8，12，16，20，24 及び 26 並びに休薬期間の他，最終投与の投与前，最終投与後の 6 時点で行った。ADA 測定用の検体を投与開始前，Weeks 4，8，12，16，20，24 及び 26 並びに最終投与後の 2 時点（休薬期間中）に採取した。さらに，ADA の発現の有無がリサンキズマブの IL-23 への結合性へ影響を及ぼすかを検討するため，IL-23 結合アッセイを実施した。Week 23 には keyhole limpet hemocyanin（以下「KLH」）を皮下投与し，TDAR 検査を実施した。TDAR 検査用の血液試料は，KLH 投与前，投与後 7，10，14，18，21 及び 28 日に採取した。心電図検査は，リサンキズマブ投与前，Week 13 及び 26 に実施した。血圧計カフを用いた非観血的血圧測定をリサンキズマブ投与前及び投与期間中は毎月 1 回，並びに休薬期間終了時に実施した。その他の検査項目である一般状態，神経行動観察，眼科学的検査，体重，体温，血液学的検査，末梢血リンパ球サブセット解析はリサンキズマブ投与前，投与後 3 ヵ月，投与期間終了時及び休薬期間終了時に実施し，剖検，器官重量及び病理組織学的検査はリサンキズマブ投与期間終了時及び休薬期間終了時に実施した。

リサンキズマブの曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}168hr}$）は Day 1，Week 4 及び Week 26 で概ね投与量の増加に伴い増加した。Week 4 及び Week 26 におけるリサンキズマブの曝露量は，Day 1 よりも概ね高値を示し，蓄積性が示唆された。リサンキズマブの曝露量に一貫した性差は認められなかった。リサンキズマブのトキシコキネティクスパラメータを 2.6.7.7.2 項.に示す。

ADA 陽性と判定された動物数は，5 及び 50 mg/kg/週でそれぞれ 1/8 例及び 6/12 例であった。20 mg/kg/週では ADA 陽性と判定された動物はみられなかった。ADA 発現によるリサンキズマ

ブの全身曝露量に対する影響はみられず，ADA がリサンキズマブの IL-23 への結合性にも影響を及ぼさなかった。

本試験において死亡例はみられなかった。一般状態及び神経行動観察において，リサンキズマブに起因した変化はみられなかった。毒性変化とは考えられないが，リサンキズマブに関連した軽微な変化として，5 mg/kg/週以上の雌雄で投与後 1 ヵ月時点のみで B リンパ球の減少がみられた。その他の血液学的検査，体重，眼科学的検査，心電図検査，血圧，TDAR 検査，末梢血リンパ球サブセット解析を含む血液化学的検査には，リサンキズマブに起因した変化はみられなかった。投与部位においてリサンキズマブに起因する局所刺激性を示唆する変化はみられなかった。

50 mg/kg/週で精巣重量の減少がみられ，投与量に依存した軽微から軽度の精子形成の減少が 4/12 例（5，20 及び 50 mg/kg/週でそれぞれ 1 例，1 例及び 2 例）でみられた。休薬期間終了後の 50 mg/kg/週の精巣重量は，対照群と同様であった。これらの動物の精巣上体には著変はみられなかった。雌の生殖器官には著変はみられなかった。その他，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。

雄のカニクイザルを用いた生殖毒性評価のための 26 週間皮下投与毒性試験において毒性変化がみられなかった（R&D/16/1448，4.2.3.2-3 項）ことから，雄カニクイザルの生殖毒性評価の経験の豊富な獣医病理学者で構成される病理ワーキンググループ（以下「PWG」）を組織し，26 週間反復投与毒性試験でみられた精巣の変化を再評価した。その結果，最終報告書で報告された投与量に依存したが毒性とは考えられない精子形成の減少は，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（R&D/17/0173，4.3.4-1 項）。PWG の結論及び試験責任者の判断に基づき，4 例でみられた精子形成の減少は「思春期前後にみられる変化」に修正された。

以上，リサンキズマブをカニクイザルに週 1 回，26 週間にわたり，5，20 及び 50 mg/kg/週を皮下投与（合計 27 回投与）した結果，忍容性が良好であった。無毒性量は 50 mg/kg/週であり，その際の Week 26 における $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}168hr}$ の平均値は 677 μg/mL 及び 86 mg•hr/mL であった。

### 2.6.6.3.3 雄のカニクイザルを用いた生殖毒性評価のための 26 週間反復皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

（R&D/16/1448［4.2.3.2-3 項］，評価資料，GLP 試験）

カニクイザルの 26 週間反復投与毒性試験において最初に報告された精巣の変化の結果（リサンキズマブ投与を受けた 4/14 例における精子形成の減少）（R&D/16/1444，4.2.3.2-2 項）を受け，さらに規制当局と助言に基づき，性成熟した雄のカニクイザルを用いた追加試験を実施した。試験に供した雄のカニクイザルは，年齢，体重，精巣下降，精巣サイズ，テストステロンレベル，性器刺激による射精能力及び精液検査（精液量，精子濃度，精子数及び精子運動能）を考慮し，性成熟に達した動物を科学的重要度に基づき選択した。サルの年齢は 5.3-6.9 歳，体重は 5.3-7.6 kg であった。厳格な動物選択基準を設定したが，対照群の 1 例が，病理組織学的検査の結果，思春期前後であると結論づけられた。

各群 10 例の性成熟に達した雄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 26 回投与），0（溶媒群：0.5 mmol/L コハク酸，3.9 mmol/L コハク酸二ナトリウム 6 水和物，275 mmol/L ソルビトール，0.2 g/L ポリソルベート 20，pH 6.0 ± 0.5）及び 50 mg/kg/週で皮下投与（投与容量 0.56 mL/kg）した（2.6.7.7.3 項）。その後 8 週間の休薬期間を設定した。26 週間の反復投与後（Day 184，26 回目の投与の 8 日後），7 例/群を剖検した。残りの 3 例/群を休薬期間後（Day 239）に剖検した。検査項目は，トキシコキネティクス，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，雄の生殖能パラメータ（精巣サイズ，血清中テストステロン濃度，精液検査［精子数，精子運動能，精子形態，射精液量］），剖検，器官重量及び病理組織学的検査（脳，精巣上体，下垂体，副腎，前立腺，精嚢，精巣，変化のみられた部位）とした。休薬期間後の剖検でリサンキズマブに関連した変化がみられなかったことから，休薬期間後の病理組織学的検査は実施しなかった。

リサンキズマブに起因した変化はどの検査項目でもみられなかった。精巣においても，器官重量，剖検及び病理組織学的検査で著変はみられなかった。雄の生殖器官において，精子形成過程の各ステージの細胞がみられ，細胞比率にも変化はみられず，正常な精子形成サイクルがみられた。

リサンキズマブの 50 mg/kg/週における反復投与時の曝露量は初回投与時の 3 倍を下回る値を示した（2.6.7.7.3 項）。免疫原性を示す比率は低く，ADA 陽性と判定された動物は 2 例であり，投与期間中に 1 度 ADA 陽性と判定された。これらの動物では，ADA の発現は曝露量に影響を及ぼさなかった。

以上，リサンキズマブを性成熟に達した雄のカニクイザルに週 1 回，26 週間にわたり，50 mg/kg/週を皮下投与した結果，リサンキズマブに起因した雄の生殖能（精子形成サイクルの評価を含む）への影響はみられなかった。投与期間終了時における 50 mg/kg/週の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}168hr}$ の平均値は 950 μg/mL 及び 122 mg•hr/mL であった。

### 2.6.6.4 遺伝毒性試験

低分子医薬品について標準的に実施されている遺伝毒性試験は抗体医薬品には適用されない。リサンキズマブがモノクローナル抗体であり，遺伝子及び染色体への直接的に作用しないと考えられる生物物理学的特性とその薬理作用機序を考慮し，ICH S6（R1）（4.3.4-2 項）に従って遺伝毒性試験は実施しなかった。

### 2.6.6.5 がん原性試験

リサンキズマブは細胞周期に関連する作用及び DNA への作用を有していない。リサンキズマブはラットの IL-23 に結合せず，マウスの IL-23 への結合性も弱い。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。

リサンキズマブは，Th17 細胞の機能維持に必須な炎症誘発性サイトカインである IL-23 を特異的に中和する。Th17 細胞は組織の炎症及び病原体のクリアランスに関与する。乾癬などの免疫疾患に対して IL-23 の拮抗作用を有する薬剤で治療することは，腫瘍形成に重要な役割を果た

している病原体への防御機構及びがん細胞監視機構が十分に機能しなくなるリスクに繋がると，理論上考えられる。一方，リサンキズマブの効果によって減少することが想定される慢性炎症は発がんプロモータとして知られている。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/16/1446，4.3.4-3 項；R&D/17/0717，4.3.4-4 項）。

IL-23 の拮抗作用を示すリサンキズマブの動物を用いたがん原性試験を実施していないが，その他の IL-23 拮抗物質作用のがん原性を評価した多くのデータや科学文献が公表されている。炎症性サイトカインとして，IL-23 は，炎症及び免疫機能に影響を与え，その両方ががんの発生に重要な役割を果たしていることが実証されている。IL-23 が腫瘍形成を促進するとするいくつかのエビデンスが報告されている。様々なタイプのがんを有する患者では IL-23 の血清濃度が高濃度になることが報告されており，いくつかのがん腫は，がんの進行及び生存率の低下に関わっている。ヒトのがん腫試料では IL-23 発現の増加が報告されている。反対に，IL-23 が存在しない場合には，腫瘍形成が減少することを裏付ける報告がある。たとえば，IL-23 のノックアウトマウスでは，化学的に誘導された腫瘍モデルにおいて腫瘍形成の発生率が低下し，潜伏期間が長くなった。さらに，IL-23 ノックアウトマウス又は抗 IL-23 抗体処理したマウスでは，様々な移植腫瘍細胞株の増殖及び／又は転移が減少した。これらのデータは，IL-23 が炎症性反応を誘導し，組織増殖，血管形成及びリモデリングを促進し，腫瘍発生，進行，排除に対する免疫機能を抑制することにより，腫瘍形成を促進することを示している。よって，リサンキズマブによる IL-23 の拮抗作用は，腫瘍増殖を防止する上で有益である可能性があると考えられる。

対照的に，光発がん動物モデルにおいて，IL-23 は保護的であるという報告があり，IL-23 拮抗作用が皮膚がんリスクに繋がることが理論上示唆されている。しかし，ヒトの皮膚がんリスクとこれらのデータの関連性は不明で，IL-23/Th17 経路を標的とする抗体医薬品（ウステキヌマブ［抗 IL-12/ IL-23 抗体］又はセクキヌマブ（抗 IL-17 抗体），グセルクマブ（抗 IL-23 抗体）では臨床的に注目すべき皮膚がんの増加は報告されていない。

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において，悪性腫瘍のリスク増加はみられていない。最大 50 mg/kg/週までの用量を 6 ヵ月間カニクイザルへ皮下投与した結果，免疫毒性及び免疫抑制並びに前腫瘍病変はみられなかった。

以上，公表データからの IL-23 の拮抗作用による生物学的影響及びカニクイザルの反復投与毒性試験の結果から，IL-23 の拮抗作用と発がん性リスクの増加の因果関係は確認されなかった。したがって，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。

### 2.6.6.6 生殖発生毒性試験

### 2.6.6.6.1 妊娠カニクイザルを用いた皮下投与による拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験

（R&D/17/0191［4.2.3.5.3-1 項］，評価資料，GLP 試験）

各群 21 又は 22 例の妊娠カニクイザルにリサンキズマブの 0（4.4 mmol/L コハク酸，275 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 6.0），5（0.056 mL/kg）及び 50 mg/kg/週（0.56 mL/kg）を妊娠 20-22 日から分娩まで週 1 回（各動物に最大 22 回，妊娠 160 日± 10 日）皮下投与した（2.6.7.14 項）。投与開始時点で，サルは年齢 4.7-9.9 歳，体重 2.7-6.5 kg であった。妊娠期間の検査項目は母動物の妊娠状態（エコー検査），一般状態，体重，摂餌量，トキシコキネティクス及び ADA 分析とした。妊娠動物は自然分娩又は必要に応じて帝王切開し，出生児は出生後 6 ヵ月間母動物と共に飼育した。

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及び ADA 測定とした。その他，出生後 138 日に KLH を投与し，その後 7，10 及び 14 日並びに出生後 152 日に KLH を投与し，その後 7，10，14 及び 28 日に TDAR を評価した。また，末梢血リンパ球サブセット解析を出生後 21，91，119 及び 180 日に実施した。出生児を出生後 180 日± 2 日に剖検後，外表検査及び内臓検査を実施した。病理組織学的検査は，骨髄，心臓，肺，リンパ節，脾臓及び胸腺について実施した。

使用した 64 例の妊娠カニクイザルのうち，出生後 6 ヵ月に生存した出生児数/母動物数は，0，5 及び 50 mg/kg/週でそれぞれ 17/21 例，15/22 例及び 12/21 例であった。2 例（0 mg/kg/週で妊娠 174 日，5 mg/kg/週で妊娠 172 日）を除き，出生児は自然分娩により出生した。50 mg/kg/週の 1 例の出生児は母動物の哺育拒否のため，出生後 3 日に 5 mg/kg/週の母動物との交叉哺育を実施した。

妊娠 20-22 日（Week 1）及び妊娠 132-134 日（Week 17）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（2.6.7.14 項）。リサンキズマブの曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}168h}$）は，投与期間の延長に伴い約 2-3 倍の増加がみられた。

出生児において，曝露量の平均値は用量依存的に増加した。出生児の曝露量は，母動物の 17-86%であった。出生後のすべての母動物及び出生児からはリサンキズマブの曝露がみられ，出生後最大 91 日まで曝露がみとめられたが，出生後 180 日では 50 mg/kg/週の母動物 1 例を除き，リサンキズマブは検出限界以下であった。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ス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），出生児の外部/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。

0，5 及び 50 mg/kg/週における母動物に対する胎児損失はそれぞれ 3/21，5/22 及び 6/21 例であり，出生児損失は 1/18，2/17 及び 3/15 例であった。0，5 及び 50 mg/kg/週でみられた出生児損失のうち，それぞれ 1，2 及び 2 例は母動物の哺育拒否に起因していた。したがって，0，5 及び 50 mg/kg/週でみられた胎児及び出生児損失率は合計すると，それぞれ，19.0%（4/21 例），31.8%（7/22 例）及び 42.9%（9/21 例）であったが，母動物の哺育拒否に起因する損失を除いて

補正すると，15.0%（3/20 例），25.0%（5/20 例）及び 36.8%（7/19 例）であった。試験実施施設における胎児及び出生児損失率の背景データ（2008-2016 年実施の 19 試験）は 20.0 - 42.9%であった。

リサンキズマブ投与群の出生児損失率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，また，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る（4.3.4-5 項）。また，対照群における胎児及び出生児損失率は試験実施施設の背景データの範囲を下回り，リサンキズマブ投与群では母動物の哺育拒否が 2 例みられた（母動物の哺育拒否の発現率は背景データ範囲内）。流産，死産又は出生後早期に死亡した出生児では，胎盤，体重，形態検査，外表/内臓/骨格検査，剖検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。

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。この結果は最終報告書の Appendix に添付したとおり，生殖発生毒性学の外部専門家（Dr. John DeSesso）によっても裏付けられた。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。

### 2.6.6.6.2 幼若動物毒性試験

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。幼若動物毒性試験のデータは要求されなかった。

## 2.6.6.7 局所刺激性試験

### 2.6.6.7.1 臨床製剤（10 mg/mL）の局所刺激性

カニクイザルの 4 週間反復投与毒性試験で，静注用製剤（10 mg/mL，25 mmol/L 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）の局所刺激性を静脈内投与経路及び皮下投与経路で評価した（R&D/16/1429，4.2.3.2-1 項）。その結果，静脈内投与部位又は皮下投与部位のいずれにおいても病理組織学的毒性所見はみられず，リサンキズマブに起因する注射部位への局所刺激性は低いことが示された。

### 2.6.6.7.2 ウサギを用いたリサンキズマブの単回筋肉内及び単回皮下投与による局所刺激性試験

（R&D/16/1512［4.2.3.6-1 項］，評価資料，GLP 試験）

ウサギにリサンキズマブ製剤（90 mg/mL，3.9 mmol/L コハク酸二ナトリウム 6 水和物，0.5 mmol/L コハク酸，225 mmol/L ソルビトール，0.16 mmol/L ポリソルベート 20，pH 6.4）又は溶媒（3.9 mmol/L コハク酸二ナトリウム 6 水和物，0.5 mmol/L コハク酸，275 mmol/L ソルビトール，0.16 mmol/L ポリソルベート 20，pH 6.0 ± 0.5）を 1 mL，単回筋肉内及び皮下投与して局所刺激性試験を実施し，一般状態，体重，局所刺激性（紅斑，浮腫），剖検及び病理組織学的変化について評価した。その結果，いずれの評価項目にもリサンキズマブに関連する所見はみられなかった。ウサギにリサンキズマブを 90 mg/部位で筋肉内及び皮下投与したときの忍容性は良好であった。

### 2.6.6.8 その他の毒性試験

#### 2.6.6.8.1 ヒト正常組織を用いた組織交差性試験

（R&D/16/1427［4.2.3.7.7-1 項］，評価資料，GLP 試験）

ヒト正常組織（1 組織あたりドナー3 例）の凍結薄切標本を用いてリサンキズマブを実験的に免疫組織科学検査に適した 2 濃度（1 及び 10 μg/mL）で組織交差性を評価した（2.6.7.17.1 項）。ヒトの組織のうち，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。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（4.3.4-6 項）。IL-23 は分泌たん白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。

#### 2.6.6.8.2 ヒト全血を用いた *in vitro* 血液適合性評価

（R&D/16/1513［4.2.3.7.7-2 項］，参考資料，非 GLP 試験）

リサンキズマブ（10 mg/mL 製剤）及びヒトの全血を混合（0.5 mL の血液に 0.125 mL のリサンキズマブ 10 mg/mL 製剤を混合し，リサンキズマブの最終濃度を 2 mg/mL とした）し，溶血作用の有無を検討した（2.6.7.17.2 項）。37°C で 20 分間培養し，シアンメトヘモグロビン法で解析した結果，リサンキズマブは溶血作用を示さなかった。

#### 2.6.6.8.3 免疫毒性試験

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。

#### 2.6.6.8.4 依存性試験

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, 4.3.4-7 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）。

### 2.6.6.9 考察及び結論

リサンキズマブの毒性プロファイルは最長 26 週間のカニクイザル反復投与毒性試験で評価しており，その結果はリサンキズマブのヒトでの長期投与が可能であることを裏付ける結果であった。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 への結合親和性は著しく低いから，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，乾癬患者で想定される曝露量を上回る曝露量においても標的器官は特定されなかった。反復投与毒性試験における心電図検査及び投与期間中の諸検査において心血管系及び中枢神経系に毒性変化はみられなかった。

主要な毒性試験における無毒性量である 50 mg/kg/週の曝露量はリサンキズマブの 150 mg を日本人乾癬患者に皮下投与（Week 0，Week 4 に投与後は 12 週間に 1 回投与）した際の定常状態の曝露量と比較して 61 倍以上であった（表 2.6.6-2）。

表 2.6.6-2. リサンキズマブの毒性試験及び安全域

| Toxicology Study | NOAEL Dose (mg/kg/week) | Mean Plasma $AUC_{0\text{-}12wk}$ (µg•day/mL)[a] | Human $AUC_{4\text{-}16wk}$ (µg•day/mL)[b] | Safety Margin |
|---|---|---|---|---|
| 26-Week SC NHP[c] R&D/16/1444 | 50 | 43,150 | 704 | 61 |
| 26-Week SC Male NHP with Fertility Endpoints R&D/16/1448 | 50 | 61,000 | 704 | 87 |
| ePPND SC NHP R&D/17/0191 | 50 | 61,500 | 704 | 87 |

a. AUC values at steady state in the monkey studies ($AUC_{0\text{-}168hr}$ (one 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 modified from mg•hr/mL to µg•day/mL to align with the clinical reports

b. R&D/18/0123: values from the loading phase (Cmax = 17.9 µg/mL; AUC4-16wk = 704 µg•day/mL) for Japanese subjects with psoriasis who participated in the Japan Phase 2/3.

c. NHP: Nonhuman primate (cynomolgus monkey)

IL-23 は IL-23 受容体に結合することによりその生物学的作用を発揮する。IL-23 受容体は活性化 / メモリーT 細胞及び NK 細胞に発現しており，これより程度は低いものの，単球，マクロファージ及び樹状細胞にも発現がみられる。IL-23 の主な働きのひとつは，乾癬などの自己免疫疾患の発症要因とされている炎症性 T 細胞亜集団の一種である CD4 + Th17 T 細胞の活性化と増殖促進作用である。リサンキズマブは IL-23 を選択的に中和することから，広範囲にわたる免疫抑制を生じることはないと考えられる。IL-12/IL-23 経路に遺伝的障害を有するヒトや IL-23p19 ノックアウトマウスにおいては免疫力が広範に低下していないが，クレブシエラ菌やサルモネ

ラ菌などの特定の病原菌に対する免疫応答に IL-23 が役割を担っていることが示唆されている。IL-12 と IL-23 に共通する p40 サブユニットを標的とする抗体医薬品であるウステキヌマブは乾癬患者における治療効果が臨床試験で実証されているが，顕著な免疫抑制は認められていない。リサンキズマブをカニクイザルに最長 26 週間反復投与しても，免疫系に有害作用や障害は生じなかった。すべての毒性試験を通して感染を示す症状や血液学的検査又は KLH を投与した TDAR 試験においても異常は認められず，リンパ系器官の病理組織学的検査でもリサンキズマブに関連する変化はみられなかった。このようにリサンキズマブの毒性試験では免疫抑制を示す所見はみられなかった。

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。雌雄の受胎能は 26 週間反復投与毒性試験の一部として評価した（R&D/16/1444，4.2.3.2-2 項）。26 週間反復投与毒性試験の追加試験（R&D/16/1448，4.2.3.2-3 項）では，先の 26 週間反復投与毒性試験の結果（リサンキズマブ投与を受けたカニクイザルの 4/14 例で，軽微から軽度の精子形成の減少が用量依存的にみられた）を踏まえ，雄の受胎能への影響を評価した。追加試験で雄の生殖系器官への影響がみられなかったことから，雄カニクイザルの生殖毒性評価の経験の豊富な獣医病理学者で構成される PWG を組織し，26 週間反復投与毒性試験でみられた精巣の変化を再評価した。その結果，試験で使用された 16/20 例が成熟に達して間もない動物と判定された。これらの動物は，先の 26 週間反復投与毒性試験では成熟動物として取り扱われた。また，4/20 例は思春期前後である未成熟動物と判定された。この 4/20 例の動物の精巣組織は，未成熟動物としては正常であった。したがって，最終報告書で病理学者によって報告された投与量に依存したが毒性とは考えない精子形成の減少は，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。PWG の結論及び試験責任者の判断に基づき，4 例でみられた精子形成の減少は「思春期前後にみられる変化」に修正された（4.3.4-4 項）。

妊娠カニクイザルにリサンキズマブを妊娠 20-22 日から分娩まで皮下投与し，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（R&D/17/0191，4.2.3.5.3-1 項）。その結果，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），出生児の外部/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。以上，乾癬患者に 150 mg を投与した際の推定曝露量の約 87 倍の曝露量に到達したリサンキズマブを投与した結果，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。

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。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/16/1446，4.3.4-3 項；R&D/17/0717，4.3.4-4 項）。リサンキズマブは，Th17 細胞の

機能維持に必須な炎症誘発性サイトカインである IL-23 を特異的に中和する。Th17 細胞は組織の炎症及び病原体のクリアランスに関与する。IL-23 は，炎症及び免疫機能に影響を与え，その両方ともががんの発生に重要な役割を果たしていることが実証されている。IL-23 が腫瘍形成を促進し，IL-23 の拮抗作用が腫瘍増殖を抑制するとするいくつかのエビデンスが報告されている。腫瘍を発生した患者においては IL-23 の血清中濃度が高く，ある種の腫瘍では腫瘍の進行度ないしは生存期間との相関性が報告されている。ヒトのがん腫試料では IL-23 発現の増加も報告されている。IL-23 発現の増加が，炎症性反応を誘導し，組織増殖，血管形成及びリモデリングを促進し，腫瘍形成を促進することが示唆されている（R&D/16/1446，4.3.4-3 項；R&D/17/0717，4.3.4-4 項）。IL-23 の腫瘍形成における役割が各種の動物腫瘍モデルを用いて広範に研究されている。これら報告では IL-23 あるいは IL-23R 欠損マウスは化学物質誘発性げっ歯類腫瘍モデルに耐性を有すること，及び腫瘍移植モデルの腫瘍増加及び転移を抑制することが示されている。また，抗 IL-23 抗体はこれらモデルのいくつかにおいて腫瘍の大きさを減じる効果があることが示されている。これらの報告は，IL-23 は炎症反応を誘発し，組織増殖，血管新生及び組織再構築を促進させ，腫瘍の発症，進行，除去及び転移に対する免疫監視機構を抑制することで腫瘍形成を促すことが示唆される。また，これらの報告は，IL-23 の拮抗作用は腫瘍形成の抑制に有益であると示唆している。

対照的に，光発がん動物モデルにおいて，IL-23 は保護的であるという報告があり，IL-23 拮抗作用が皮膚がんリスクに繋がることが理論上示唆されている。しかし，ヒトの皮膚がんリスクとこれらのデータの関連性は不明で，IL-23/Th17 経路を標的とする抗体医薬品（ウステキヌマブ（抗 IL-12 / IL-23 抗体)又はセクキヌマブ（抗 IL-17 抗体），グセルクマブ（抗 IL-23 抗体）では臨床的に注目すべき皮膚がんの増加は報告されていない。

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において，悪性腫瘍のリスク増加はみられていない。最大 50 mg/kg/週までの用量を 6 ヵ月間カニクイザルへ皮下投与した結果，免疫毒性及び免疫抑制並びに前腫瘍病変はみられなかった。以上，公表データからは，IL-23 が腫瘍形成を促進し，IL-23 の拮抗作用は腫瘍形成を抑制することが示唆された。これまでのリサンキズマブの毒性試験及び臨床試験（2.7.4.2.1.5.1.4 項）の結果からは，腫瘍形成を示唆する報告はない。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。

以上，リサンキズマブの毒性試験においては，リサンキズマブの 150 mg を日本人乾癬患者に皮下投与した際の定常状態の曝露量と比較して 61 倍以上の曝露量においても毒性はみられず，標的器官も特定されなかった。したがって，リサンキズマブの毒性評価は適切に実施され，リサンキズマブはヒトに安全に投与できることが示唆された。

### 2.6.6.10 図表

本文中に記載した。

### 2.6.6.11 参考文献

該当資料なし

2.6.7 毒性試験概要表

目次

2.6.7 毒性試験概要表 1
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験の一覧表 4
2.6.7.3 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験データ 5
2.6.7.4 毒性試験ー被験物質一覧 8
2.6.7.5 単回投与毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験ー重要な試験以外の試験 9
2.6.7.7 反復投与毒性試験 10
2.6.7.7.1 反復投与毒性試験ー報告書の題名：カニクイザルを用いた4週間反復静脈内及び皮下投与毒性試験及び8週間回復性試験 10
2.6.7.7.2 反復投与毒性試験ー報告書の題名：カニクイザルを用いた26週間反復皮下投与毒性試験及び8週間回復性試験 15
2.6.7.7.3 反復投与毒性試験ー報告書の題名：雄のカニクイザルを用いた生殖毒性評価のための26週間反復皮下投与毒性試験及び8週間回復性試験 20
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 24
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 24
2.6.7.10 がん原性試験 24
2.6.7.11 生殖発生毒性試験ー重要な試験以外の試験 24
2.6.7.12 生殖発生毒性試験ー受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 24
2.6.7.13 生殖発生毒性試験ー胚・胎児発生に関する試験 24
2.6.7.14 生殖発生毒性試験ー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ー報告書の題名：妊娠カニクイザルを用いた皮下投与による拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験 25
2.6.7.15 新生児を用いた試験 33
2.6.7.16 局所刺激性試験ー報告書の題名：ウサギを用いたリサンキズマブの単回筋肉内及び単回皮下投与による局所刺激性試験 34
2.6.7.17 その他の毒性試験 35
2.6.7.17.1 その他の毒性試験ー報告書の題名：ヒト正常組織を用いた組織交差性試験 35
2.6.7.17.2 その他の毒性試験 - Other - 報告書の題名：ヒト全血を用いた *in vitro* 血液適合性評価 36

## 2.6.7.1 毒性試験：一覧表

**Test Article:** Risankizumab

| Study Type | Species and Strain | Route (Method) of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg)[a] | GLP Compliant | Test Facility | Report Number |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Single-Dose Toxicity | - | - | - | - | - | - | - |
| Repeat-Dose Toxicity | Monkey Cynomolgus | Intravenous (bolus); Subcutaneous (injection) | Once weekly for 4 weeks, 4 doses | 0, 5, 20, 50<br>0, 20 | Yes | [redacted] | R&D/16/1429 (4.2.3.2-1) |
| | Monkey Cynomolgus | Subcutaneous (injection) | Once weekly for 26 weeks, 27 doses | 0, 5, 20, 50 | Yes | [redacted] | R&D/16/1444 (4.2.3.2-2) |
| | Monkey Cynomolgus Male | Subcutaneous (injection) | Once weekly for 26 weeks, 26 doses | 0, 50 | Yes | [redacted] | R&D/16/1448 (4.2.3.2-3) |
| Genotoxicity | - | - | - | - | - | - | - |
| Carcinogenicity | - | - | - | - | - | - | - |
| Reproductive and Developmental Toxicity | | | | | | | |
| Prenatal, Postnatal | Monkey Cynomolgus | Subcutaneous (injection) | Once weekly from GD 20-160 | 0, 5, 50 | Yes | [redacted] | R&D/17/0191 (4.2.3.5.3-1) |

## 2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

**Test Article:** Risankizumab

| Study Type | Species and Strain | Route (Method) of Administration | Duration of Dosing | Doses (mg/kg)[a] | GLP Compliant | Test Facility | Report Number |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Local Tolerance | Rabbit New Zealand White | Intramuscular (injection), Subcutaneous (injection) | Single | 0, 90 mg/site | Yes | [redacted] | R&D/16/1512 (4.2.3.6-1) |
| Other Toxicity Studies | | | | | | | |
| Tissue Cross-Reactivity | Human | In vitro | NA | 1 and 10 µg/mL | Yes | [redacted] | R&D/16/1427 (4.2.3.7.7-1) |
| Hemocompatibility | Human | In vitro | NA | 2 mg/mL | No | [redacted] | R&D/16/1513 (4.2.3.7.7-2) |

- = No studies conducted; GD = Gestation Day; NA = Not applicable

a. The highest No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) is underlined.

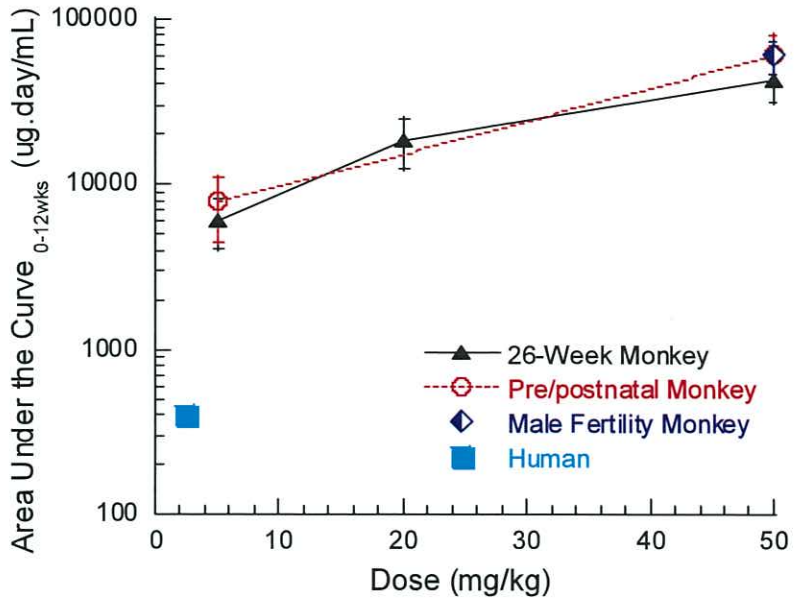
## 2.6.7.2 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験の一覧表

**Test Article:** Risankizumab

| Study Type | Test System | Route (Method) of Administration | Doses (mg/kg/week) | GLP Compliant | Report Number |
|---|---|---|---|---|---|
| Repeat-Dose Toxicity (Once weekly for 4 weeks) | Monkey Cynomolgus | Intravenous (bolus); Subcutaneous (injection) | 0, 5, 20, 50<br>0, 20 | Yes | R&D/16/1429 (4.2.3.2-1) |
| Repeat-Dose Toxicity (Once weekly for 26 weeks) | Monkey Cynomolgus | Subcutaneous (injection) | 0, 5, 20, 50 | Yes | R&D/16/1444 (4.2.3.2-2) |
| Repeat-Dose Toxicity (Once weekly for 26 weeks) | Monkey Cynomolgus Male | Subcutaneous (injection) | 0, 50 | Yes | R&D/16/1448 (4.2.3.2-3) |
| Prenatal, Postnatal Toxicity (Once weekly from GD 20-160) | Monkey Cynomolgus | Subcutaneous (injection) | 0, 5, 50 | Yes | R&D/17/0191 (4.2.3.5.3-1) |

2.6.7.3 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験データ

**Test Article:** Risankizumab




Mean (±SD).

## 2.6.7.3 トキシコキネティクストキシコキネティクス試験データ（続き）

**Test Article:** Risankizumab

| Dose, Route (mg/kg/week) | $AUC_{0\text{-}12wk}$ (µg•day/mL)‡ | | |
|---|---|---|---|
| | Monkey | | Human |
| | Male | Female | (150 mg) |
| 2.5 SC[e] | | | 704[e] |
| 5 IV[a] | 5767 | 4392 | |
| 5 SC[b] | 6160 | 6100 | |
| 5 SC[c] | NA | 7850 | |
| 20 IV[a] | 27,600 | 30,800 | |
| 20 SC[a] | 12,900 | 13,700 | |
| 20 SC[b] | 23,000 | 14,300 | |
| 50 IV[a] | 42,600 | 49,400 | |
| 50 SC[b] | 47,700 | 38,600 | |
| 50 SC[d] | 61,000 | NA | |
| 50 SC[c] | NA | 61,500 | |

‡ AUC values at steady state in the monkey study ($AUC_{0\text{-}168hr}$ (one 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 modified from mg•hr/mL to µg•day/mL to align with the clinical reports

a. 4-week study (R&D/16/1429)
b. 26-week study (R&D/16/1444)
c. Prenatal and postnatal toxicity study (R&D/17/0191)
d. 26-week study with fertility endpoints (R&D/16/1448)
e. R&D/18/0123: values from the loading phase (Cmax = 17.9 µg/mL; AUC4-16wk = 704 µg•day/mL) for Japanese subjects with psoriasis who participated in the Japan Phase 2/3.

NA: Not applicable

## 2.6.7.4 毒性試験－被験物質一覧

**Test Article:** Risankizumab

| Test Article Batch Number | Protein Content (mg/mL) | Specified Impurities: Purity (Monomer) (%) | Specified Impurities: Total Bioburden (CFU/3 mL) | Specified Impurities: Bacterial Endotoxin (EU/mg) | Report Number (CTD Location) | Type of Study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 10.2 | 99 | < 1 | < 0.01 | R&D/16/1429 (4.2.3.2-1) | 4-Week Toxicology |
| | | | | | R&D/16/1513 (4.2.3.7.7-2) | Hemocompatibility |
| | | | | | R&D/16/1427 (4.2.3.7.7-1) | Tissue Cross-Reactivity |
| [redacted] | 91.6 | 97 | < 1 | < 0.01 | R&D/16/1444 (4.2.3.2-2) | 26-Week Toxicology |
| | | | | | R&D/16/1512 (4.2.3.6-1) | Local Tolerance |
| [redacted] | 90.0 | 98 | < 1 | < 0.01 | R&D/16/1448 (4.2.3.2-3) | 26-Week Toxicology, Fertility |
| [redacted] | 90.1 | 98 | < 1 | < 0.01 | R&D/17/0191 (4.2.3.5.3-1) | Prenatal, Postnatal Toxicology |

### 2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当なし。

### 2.6.7.6 反復投与毒性試験－重要な試験以外の試験

該当なし。

## 2.6.7.7 反復投与毒性試験

### 2.6.7.7.1 反復投与毒性試験－報告書の題名：カニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内及び皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Species/Strain:** | Monkey/Cynomolgus | **Duration of Dosing:** | Once weekly for 4 weeks | **Report Number (CTD Location):** | R&D/16/1429 (4.2.3.2-1) |
| **Initial Age:** | 3.5 to 5 years | **Duration of Postdose:** | 8 weeks | **Study Number:** | [redacted] 11-3041 |
| **Date of First Dose:** | [redacted] 20[redacted] | **Route (Method) of Administration:** | Intravenous (bolus injection), Subcutaneous (injection) | **GLP Compliant:** | Yes |

**Vehicle/Formulation:** 5 mL/kg IV and 2 mL/kg SC; 25 mmol/L Succinate, 125 mmol/L NaCl, 0.02% Tween 20, pH 6.5

**Special Features:** IL-23 Target capture assay

**NOAEL:** 50 mg/kg/week IV and 20 mg/kg/week SC

2.6.7.7.1 反復投与毒性試験－報告書の番号：R&D/16/1429（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| **Sex** | **Males** | | | | | **Females** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dose (mg/kg/week)** | **0 IV/SC** | **5 IV** | **20 IV** | **50 IV** | **20 SC** | **0 IV/SC** | **5 IV** | **20 IV** | **50 IV** | **20 SC** |
| **Number of Main Study Animals** | 5 | 3 | 3 | 5 | 3 | 5 | 3 | 3 | 5 | 3 |
| **Toxicokinetics:** | | | | | | | | | | |
| Week 1: $C_{max}$ (mg/mL) | BQL | 0.108 | 0.489 | 1.03 | 0.166 | BQL | 0.0924 | 0.615 | 1.29 | 0.119 |
| Week 4: $C_{max}$ (mg/mL) | BQL | 0.139 | 0.692 | 1.63 | 0.225 | BQL | 0.0978 | 0.717 | 1.58 | 0.214 |
| Week 1: $AUC_{0\text{-}168hr}$ (mg•hr/mL) | BQL | 7.98 | 36.6 | 65.8 | 19.2 | BQL | 7.38 | 36.4 | 78.9 | 13.9 |
| Week 4: $AUC_{0\text{-}168hr}$ (mg•hr/mL) | BQL | 11.5 | 55.3 | 85.1 | 25.8 | BQL | 8.78 | 61.6 | 98.9 | 27.5 |
| **Anti-drug-antibodies (ADA)** [a] | 0/5 | 3/3 | 1/3 | 4/5 | 0/3 | 0/5 | 0/3 | 0/3 | 5/5 | 1/3 |
| **Noteworthy Findings: Dosing Phase** | | | | | | | | | | |
| **Number of Dosing Phase Animals** | 5 | 3 | 3 | 5 | 3 | 5 | 3 | 3 | 5 | 3 |
| **Died or Unscheduled Euthanasia** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Mean Body Weight (kg) (Week 4)** | 3.3 | 3.2 | 3.1 | 2.8 | 2.9 | 3.1 | 3.0 | 3.1 | 2.9 | 2.9 |
| **Clinical Observations** | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Neurobehavioral Evaluations** | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Ophthalmoscopy** | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Electrocardiography** | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

a. Except for the 50 mg/kg/week animals, positive ADA results were found only once with subsequent samples all being negative

2.6.7.7.1 反復投与毒性試験ー報告書の番号：R&D/16/1429（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| Sex | Males | | | | | Females | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dose (mg/kg/week)** | **0 IV/SC** | **5 IV** | **20 IV** | **50 IV** | **20 SC** | **0 IV/SC** | **5 IV** | **20 IV** | **50 IV** | **20 SC** |
| **Number of Dosing Phase Animals** | **5** | **3** | **3** | **5** | **3** | **5** | **3** | **3** | **5** | **3** |
| **Noteworthy Findings: Dosing Phase** | | | | | | | | | | |
| **Hematology (Week 4)** | | | | | | | | | | |
| Hemoglobin (g/dL) | 13.6 | 12.5* | 13.0* | 12.5* | 13.3* | - | - | - | - | - |
| Hematocrit (%) | 44.2 | 40.6* | 42.2* | 39.2** | 41.7** | - | - | - | - | - |
| MCV (fL) | 78.1 | 74.1 | 78.5 | 73.7* | 73.0* | - | - | - | - | - |
| **Coagulation** | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Serum Chemistry** | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Urinalysis** | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |

2.6.7.7.1 反復投与毒性試験－報告書の番号：R&D/16/1429（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| Sex | Males | | | | | Females | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dose (mg/kg/week) | 0 IV/SC | 5 IV | 20 IV | 50 IV | 20 SC | 0 IV/SC | 5 IV | 20 IV | 50 IV | 20 SC |
| Number of Main Study Animals | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Organ Weights | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Gross Observations | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Microscopic Observations | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Noteworthy Findings: Recovery Phase | | | | | | | | | | |
| Number of Recovery Animals | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| In-life Evaluations | - | NA | NA | - | NA | - | NA | NA | - | NA |
| Clinical Pathology | - | NA | NA | - | NA | - | NA | NA | - | NA |
| Organ Weights | - | NA | NA | - | NA | - | NA | NA | - | NA |
| Gross Observations | - | NA | NA | - | NA | - | NA | NA | - | NA |
| Microscopic Observations | NC | NA | NA | NC | NA | NC | NA | NA | NC | NA |

2.6.7.7.1 反復投与毒性試験－報告書の番号：R&D/16/1429（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| GLOSSARY and ENDNOTES | |
|---|---|
| **Abbreviation** | **Definition** |
| BQL | Below the lower Quantitation Limit |
| NA | Not Applicable |
| NC | Not conducted, slides not reviewed |
| NOAEL | No-Observed-Adverse-Effect Level |
| - | No noteworthy findings |
| * | $p < 0.05$ |
| ** | $p < 0.01$ |

## 2.6.7.7.2 反復投与毒性試験－報告書の題名：カニクイザルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

**Species/Strain:** Monkey/Cynomolgus

**Duration of Dosing:** Once weekly for 26 weeks (27 doses total)

**Report Number (CTD Location):** R&D/16/1444 (4.2.3.2-2)

**Initial Age:** 4 to 6 years

**Duration of Postdose:** 8 weeks

**Study Number:** [redacted] 11-3064

**Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted]

**Route (Method) of Administration:** Subcutaneous (injection), 1 mL/kg

**GLP Compliant:** Yes

**Vehicle/Formulation:** 4.4 mmol/L Succinate, 275 mmol/L Sorbitol, 0.2 g/L Tween 20, pH 5.5-6.1

**Special Features:** Peripheral blood lymphocyte immunophenotyping, T-cell dependent antibody response (TDAR) with KLH, IL-23 target capture assay

**NOAEL:** 50 mg/kg/week

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験－報告書の番号：R&D/16/1444（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| Sex | Males | | | | Females | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dose (mg/kg/week)** | **0 SC** | **5 SC** | **20 SC** | **50 SC** | **0 SC** | **5 SC** | **20 SC** | **50 SC** |
| **Number of Main Study Animals** | 6 | 4 | 4 | 6 | 6 | 4 | 4 | 6 |
| **Toxicokinetics:** | | | | | | | | |
| Week 1: $C_{max}$ (mg/mL) | BQL | 0.0453 | 0.174 | 0.474 | BQL | 0.0415 | 0.170 | 0.440 |
| Week 4: $C_{max}$ (mg/mL) | BQL | 0.0908 | 0.341 | 0.757 | BQL | 0.0807 | 0.251 | 0.559 |
| Week 26: $C_{max}$ (mg/mL) | BQL | 0.0879 | 0.320 | 0.731 | BQL | 0.0885 | 0.221 | 0.623 |
| Week 1: $AUC_{0\text{-}168hr}$ (mg•hr/mL) | BQL | 5.86 | 22.0 | 58.7 | BQL | 5.53 | 20.7 | 51.6 |
| Week 4: $AUC_{0\text{-}168hr}$ (mg•hr/mL) | BQL | 12.6 | 46.1 | 102 | BQL | 12.1 | 33.2 | 70.3 |
| Week 26: $AUC_{0\text{-}168hr}$ (mg•hr/mL) | BQL | 12.3 | 46.0 | 95.3 | BQL | 12.2 | 28.7 | 77.2 |
| **Anti-drug antibody (ADA)** [a] | 0/6 | 1/4 | 0/4 | 3/6 | 2/6 | 0/4 | 0/4 | 3/6 |
| **Noteworthy Findings: Dosing Phase** | | | | | | | | |
| **Number of Dosing Phase Animals** | 6 | 4 | 4 | 6 | 6 | 4 | 4 | 6 |
| **Died or Unscheduled Euthanasia** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Mean Body Weight (kg) (Week 26)** | 5.8 | 5.7 | 6.0 | 5.7 | 3.4 | 4.0 | 3.4 | 3.4 |
| **Clinical Observations** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Ophthalmoscopy** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Body Temperature** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Neurobehavioral Examination** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Electrocardiography** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Blood Pressure** | - | - | - | - | - | - | - | - |

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験ー報告書の番号：R&D/16/1444（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| Sex | Males | | | | Females | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dose (mg/kg/week) | 0 (Vehicle) | 5 SC | 20 SC | 50 SC | 0 (Vehicle) | 5 SC | 20 SC | 50 SC |
| Number of Dosing Phase Animals | 6 | 4 | 4 | 6 | 6 | 4 | 4 | 6 |
| Hematology | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Coagulation | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Serum Chemistry | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Urinalysis | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Peripheral Blood Lymphocyte Immunophenotyping | - | - | - | - | - | - | - | - |
| T-Cell Dependent Antibody Response | - | - | - | - | - | - | - | - |

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験－報告書の番号：R&D/16/1444（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| Sex | Males | | | | Females | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dose (mg/kg/week) | 0 (Vehicle) | 5 SC | 20 SC | 50 SC | 0 (Vehicle) | 5 SC | 20 SC | 50 SC |
| **Number of Main Study Animals** | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| **Organ Weights** | | | | | | | | |
| Testes (g) [b] | 36.1 | 37.5 | 36.9 | 24.2 | NA | NA | NA | NA |
| **Gross Observations** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| **Microscopic Observations** | | | | | | | | |
| Testes, hypospermatogenesis [b] | - | 1+ | 1++ | 2++ | NA | NA | NA | NA |
| **Noteworthy Findings: Recovery Phase** | | | | | | | | |
| **Number of Recovery Phase Animals** | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| **Anti-drug antibody (ADA) [a]** | 0/2 | NA | NA | 0/2 | 0/2 | NA | NA | 0/2 |
| **In-life Evaluations** | - | NA | NA | - | - | NA | NA | - |
| **Clinical Pathology** | - | NA | NA | - | - | NA | NA | - |
| **Organ weights** | - | NA | NA | - | - | NA | NA | - |
| **Gross Observations** | - | NA | NA | - | - | NA | NA | - |
| **Microscopic Observation** | - | NA | NA | - | - | NA | NA | - |

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験－報告書の番号：R&D/16/1444（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| GLOSSARY and ENDNOTES | |
|---|---|
| **Abbreviation** | **Definition** |
| BQL | Below the lower Quantitation Limit |
| NA | Not Applicable |
| NOAEL | No-Observed-Adverse-Effect Level |
| - | No noteworthy findings |
| + | Minimal |
| ++ | Slight |

a. ADA levels were just above the cut-point of the assay, and were either transiently or intermittently ADA positive.

b. Testes findings were related to differences in level of maturity of the monkeys (e.g., peripubertal status).

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験－報告書の題名：雄のカニクイザルを用いた生殖毒性評価のための 26 週間反復皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Species/Strain:** | Monkey/Cynomolgus, Male | **Duration of Dosing:** | Once weekly for 26 weeks (26 total doses) | **Report Number (CTD Loacation):** | R&D/16/1448 (4.2.3.2-3) |
| **Initial Age:** | 5.3 to 6.9 years | **Duration of Postdose:** | 8 weeks | **Study Number:** | [redacted] 20056847 |
| **Date of First Dose:** | [redacted] 20[redacted] | **Route (Method) of Administration:** | Subcutaneous (injection), 0.56 mL/kg | **GLP Compliant:** | Yes |

**Vehicle/Formulation:** 0.5 mmol/L succinic acid, 3.9 mmol/L disodium succinate hexahydrate, 275 mmol/L Sorbitol, 0.2 g/L Polysorbate 20, pH 6.0±0.5

**Special Features:** Testicular volume, sperm count, sperm motility, sperm morphology, serum testosterone, stage dependent qualitative light microscopic evaluation of spermatogenesis

**NOAEL:** 50 mg/kg/week without any adverse effects on reproductive parameters including stage-dependent histopathological examination of spermatogenesis

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験－報告書の番号：R&D/16/1448（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| **Dose (mg/kg/week)** | **0 SC** | **50 SC** |
|---|---|---|
| **Number of Animals** | 10 | 10 |
| **Toxicokinetics:** | | |
| Week 1: $C_{max}$ (mg/mL) | BQL | 0.380 |
| Week 26: $C_{max}$ (mg/mL) | BQL | 0.950 |
| Week 1: $AUC_{0\text{-}168hr}$ (mg•hr/mL) | BQL | 50.3 |
| Week 26: $AUC_{0\text{-}168hr}$ (mg•hr/mL) | BQL | 122 |
| **Anti-drug antibody (ADA)** | 0/10 | 2/10 |
| **Number Died or Sacrificed Moribund** | 0 | 0 |
| **Clinical Observations** | - | - |
| **Mean Body Weight (kg) (Day 182)** | 6.9 | 6.9 |
| **Food Consumption** | - | - |
| **Male Reproductive Parameters** | | |
| Ejaculate Volume (µL) | - | - |
| Testicular Volume (mL) | - | - |
| Sperm Count, Motility, Morphology | - | - |
| Serum Testosterone (ng/dL) | - | - |

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験－報告書の番号：R&D/16/1448（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| Dose (mg/kg/week) | 0 SC | 50 SC |
|---|---|---|
| **Number of Animals** | 10 | 10 |
| **Hematology** | - | - |
| **Serum Chemistry** | - | - |
| **Terminal Necropsy, Day 184** | | |
| **Number of Animals** | 7 | 7 |
| **Organ Weights** | - | - |
| **Gross Observations** | - | - |
| **Microscopic Observations** | - | - |
| Additional Examinations:<br>Stage dependent qualitative spermatogenesis analysis | - | - |
| **Recovery Necropsy, Day 239** | | |
| **Number of Animals** | 3 | 3 |
| **Anti-drug antibody (ADA)** | 0/3 | 0/3 |
| **Organ Weights** | - | - |
| **Gross Observations** | - | - |
| **Microscopic Observations** | NC | NC |

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験ー報告書の番号：R&D/16/1448（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| GLOSSARY and ENDNOTES | |
|---|---|
| **Abbreviation** | **Definition** |
| BQL | Below the lower Quantitation Limit |
| NOAEL | No-Observed-Adverse-Effect Level |
| - | No noteworthy findings |
| NC | Not conducted, slides not reviewed |
| SC | Subcutaneous |

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験－重要な試験以外の試験

該当なし。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当なし。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

該当なし。

2.6.7.14 生殖発生毒性試験－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－報告書の題名：妊娠カニクイザルを用いた皮下投与による拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Species/Strain:** | Monkey/Cynomolgus, Female | **Duration of Dosing:** | GD 20/21/22, then once weekly until parturition (up to a total of 22 doses) | **Report Number (CTD Location):** | R&D/17/0191 (4.2.3.5.3-1) |
| **Initial Age:** | 4.7 to 9.9 years | **Day of Mating:** | GD 0 | **Study Number:** | [redacted] 20065666 |
| **Date of First Dose:** | [redacted] 20[redacted] | **Route (Method) of Administration:** | Subcutaneous (injection), 0.056 and 0.56 mL/kg | **GLP Compliant:** | Yes |

**Vehicle/Formulation:** 4.4 mmol/L Succinate, 275 mmol/L Sorbitol, 0.02% Polysorbate 20, pH 6.0

**Special Features:** Adult female and infant: toxicokinetics and anti-drug antibodies (ADA); infant T-cell dependent antibody response (TDAR) with anti-KLH antibody (IgM and IgG) evaluation; infant blood lymphocyte immunophenotyping

**NOAEL:**

**$F_0$:** 50 mg/kg/week

**$F_1$:** 50 mg/kg/week

2.6.7.14 反復投与毒性試験ー報告書の番号：R&D/17/0191（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| Dose (mg/kg/week) | 0 (Control) | 5 | 50 |
|---|---|---|---|
| **$F_0$ Females-pregnancy** | | | |
| **Number Evaluated (GD20-22, GD132-134)** | (21, 18) | (20, [a] 18) | (21, 17) |
| **Toxicokinetics** | | | |
| Week 1: $C_{max}$ (mg/mL) | BQL | 0.0349 | 0.406 |
| Week 17: $C_{max}$ (mg/mL) | BQL | 0.114 | 0.993 |
| Week 1: $AUC_{0\text{-}168hr}$ (mg•hr/mL) | BQL | 4.69 | 49.4 |
| Week 17: $AUC_{0\text{-}168hr}$ (mg•hr/mL) | BQL | 15.7 | 123 |
| **Anti-drug antibody (ADA)** [b] | 2/21 | 4/22 | 9/21 |

2.6.7.14 反復投与毒性試験－報告書の番号：R&D/17/0191（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| **Dose (mg/kg/week)** | **0 (Control)** | **5** | **50** |
|---|---|---|---|
| **$F_0$ Females-post-partum** | | | |
| **Number Evaluated (PPD14, PPD28, PPD91, PPD180)** | (18, 17, 17, 17) | (16, 16, 16, 16) | (13, 11, 11, 11) |
| Risankizumab mean serum concentration (µg/mL): | | | |
| PPD14 | 0 | 20.5 | 121 |
| PPD28 | 0 | 6.47 | 36.0 |
| PPD91 | 0 | 0.104 | 0.833 |
| PPD180 | 0 | BQL | 0.00405[c] |
| **$F_1$ Infants** | | | |
| **Number Evaluated (BD14, BD28, BD91, BD180)** | (16, 17, 16, 17) | (15, 15, 14, 15) | (12, 12, 12, 12) |
| Risankizumab mean serum concentration (µg/mL): | | | |
| BD14 | 0.0196 | 5.05 | 20.7 |
| BD28 | 0 | 2.03 | 13.0 |
| BD91 | 0 | 0.0704 | 0.713 |
| BD180 | 0 | BQL | BQL |
| Mean infant exposure:mean maternal exposure (%) | | | |
| BD14 | NA | 25 | 17 |
| BD28 | NA | 31 | 36 |
| BD91 | NA | 68 | 86 |
| BD180 | NA | NA | NA |
| **Anti-drug antibody (ADA)[d]** | 4/18 | 1/16 | 0/13 |

2.6.7.14 反復投与毒性試験ー報告書の番号：R&D/17/0191（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| Dose (mg/kg/week) | 0 (Control) | 5 | 50 |
|---|---|---|---|
| **$F_0$ Females-Pregnancy** | | | |
| **Number pregnant** | 21 | 22 | 21 |
| **Mortality** | 0 | 0 | 0 |
| **Pregnancy/fetal losses (abortions and stillbirths)** | | | |
| Overall loss (GD20-term) | 3/21 | 5/22 | 6/21[e] |
| First trimester total losses (GD20-50) | 3/21 | 3/22 | 3/21 |
| Second trimester total losses (GD51-100) | 0/21 | 0/22 | 0/21 |
| Third trimester total losses (> GD100) | 0/21 | 2/22 | 3/21 |
| **Number of live births: male, female** | 5, 13 | 11, 6 | 9, 6 |
| **Mean gestation length (days)** | | | |
| All third trimester deliveries | 160 ± 8 | 164 ± 6 | 155 ± 10 |
| **Number of infant losses** | 1/18 | 2/17 | 3/15 |
| **Combined fetal and infant losses** | | | |
| Overall losses | 4/21 | 7/22 | 9/21[e] |
| Excluding losses related to maternal-induced trauma and/or neglect | 3/20 | 5/20 | 7/19 |

2.6.7.14 反復投与毒性試験－報告書の番号：R&D/17/0191（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| **Dose (mg/kg/week)** | **0 (Control)** | **5** | **50** |
|---|---|---|---|
| **$F_0$ Females** | | | |
| Gestation (GD20-22) through PPD180 ± 2 | | | |
| Clinical observations (daily cageside and post-dose) | - | - | - |
| Mean body weight (kg; GD130)[f] | 4.6 | 5.4* | 4.9 |
| Food consumption (qualitative) | - | - | - |
| Postpartum observations and lactation check (PPD1/2) | - | - | - |
| Placental and fetal evaluations | | | |
| Placenta evaluations (as available) | - | - | - |
| **$F_1$-Fetal** | | | |
| Fetal measurements and body weights | - | - | - |
| Fetal external and visceral evaluations | - | - | - |
| Fetal gross pathology | - | - | - |
| Fetal heart evaluations | - | - | - |
| Fetal histopathology | - | - | - |

2.6.7.14 反復投与毒性試験－報告書の番号：R&D/17/0191（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| **Dose (mg/kg/week)** | **0 (Control)** | **5** | **50** |
|---|---|---|---|
| **$F_1$ Infants** | | | |
| Infant Mortality | | | |
| Total losses | 1/18 | 2/17 | 3/15 |
| Excluding losses related to maternal-induced trauma and/or neglect | 0/17 | 0/15 | 1/13 |
| Infant measurements and body weights | - | - | - |
| Infant external and visceral evaluations/gross pathology | - | - | - |
| Infant heart evaluations | - | - | - |
| Infant skeletal radiographic evaluations | - | - | - |
| BD1 through BD180 ± 2 | | | |
| Clinical observations (cageside and detailed) | - | - | - |
| Mean body weight (g) (BD175) # | 977 | 1051 | 1007 |
| Veterinary physical examinations | - | - | - |
| External assessment and morphometric measurements | - | - | - |
| Neonatal neurobehavioral assessment | - | - | - |
| Skeletal Radiographic Evaluations (BD28) | - | - | - |
| Clinical pathology evaluations | | | |
| Hematology | - | - | - |
| Clinical Chemistry | - | - | - |

2.6.7.14 反復投与毒性試験－報告書の番号：R&D/17/0191（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| **Dose (mg/kg/week)** | **0 (Control)** | **5** | **50** |
|---|---|---|---|
| **$F_1$ Infants (Cont.)** | | | |
| BD 1 through BD180 ± 2 (Cont.) | | | |
| Immunology | | | |
| Flow cytometry (lymphocyte and monocyte populations) | - | - | - |
| T-cell dependent antibody response (TDAR)[g] | - | - | - |
| BD 180 ± 2 | | | |
| Infant measurements and body weight | - | - | - |
| Infant external and visceral evaluations | - | - | - |
| Gross pathology | - | - | - |
| Infant organ weights | - | - | - |
| Infant heart evaluations | - | - | - |
| Infant histopathology | - | - | - |

2.6.7.14 反復投与毒性試験ー報告書の番号：R&D/17/0191（続き）

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| GLOSSARY and ENDNOTES | |
|---|---|
| **Abbreviation** | **Definition** |
| BD | Birth Day |
| BQL | Below the lower Quantitation Limit |
| GD | Gestation Day |
| NA | Not Applicable |
| NOAEL | No-Observed-Adverse-Effect Level |
| PPD | Postpartum Day |
| - | No noteworthy findings |
| * | ANOVA with Dunnett's/Dunn's ($p \leq 0.05$) |
| # | Number of infants: 17, 15 and 12 in control, 5 and 50 mg/kg/week groups, respectively |

a. Two animals in the 5 mg/kg/week group were excluded from the mean toxicokinetic parameter calculations on GD 20-22 due to truncated profiles, missing 0-hour or 168-hour results.

b. Number of animals confirmed positive for ADA per number evaluated (percent positive) is shown. The reason for the positive ADA results in animals from the control group is unknown. The overall incidence of ADA in the adult females was low and did not appear to impact the toxicokinetics.

c. One animal had detectable levels of test article.

d. Number of animals confirmed positive for ADA per number evaluated is shown. The reason for the positive ADA results in animals from the control group is unknown but did not impact the interpretation.

e. Abortion of twins for one adult female in the 50 mg/kg group was counted as a single pregnancy abortion.

f. The number of pregnant animals in the 0, 5 and 50 mg/kg/week groups was 18, 18 and 17, respectively.

g. No risankizumab-related changes were observed after immunization of infants with Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH), via detection of primary and secondary anti-KLH IgM or IgG center point titer (CPT) values, an evaluation of the humoral immunity. The magnitudes of the primary and secondary responses were comparable to those observed in infants of control group females.

### 2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当なし。

## 2.6.7.16 局所刺激性試験－報告書の題名：ウサギを用いたリサンキズマブの単回筋肉内及び単回皮下投与による局所刺激性試験

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Species/Strain:** | Rabbit/New Zealand White | **Duration of Dosing:** | Two single doses/animal/group (0 mg/mL and 90 mg/mL); 4 males/group | **Report Number (CTD Location):** | R&D/16/1512 (4.2.3.6-1) |
| **Initial Age:** | Approximately 5 months | **Duration of Postdose:** | Not applicable | **Study Number:** | [redacted] 504930 |
| **Date of Dose:** | [redacted] 20[redacted] | **Route (Method) of Administration:** | Intramuscular (injection) and Subcutaneous (injection); 1 mL/sites/animal | **GLP Compliant:** | Yes |

**Vehicle/Formulation:** 3.9 mmol/L Disodium succinate hexahydrate, 0.5 mmol/L Succinic acid, 275 mmol/L Sorbitol, 0.16 mmol/L Polysorbate 20, pH 6.0 ± 0.5

**Noteworthy Findings:** Intramuscular and subcutaneous injection was well tolerated at a level of 90 mg/site. There was no local toxicity observed at the injection sites or in any parameters evaluated.

**No-Observed-Effect Level (NOEL):** 90 mg/site

## 2.6.7.17 その他の毒性試験

### 2.6.7.17.1 その他の毒性試験－報告書の題名：ヒト正常組織を用いた組織交差性試験

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

**Species/Strain:** Human Tissues **Report Number (CTD Location):** R&D/16/1427 (4.2.3.7.7-1)
**Study Number:** [redacted]20012218
**GLP Compliant:** Yes

| Species/Strain | Route (Method) of Administration | Test Article Concentrations Utilized (µg/mL) | Number of Tissue Donors Examined | Noteworthy Findings |
|---|---|---|---|---|
| Human Tissues | In vitro | 1, 10 | At least 3 donors per tissue (38 tissues total) | Staining with risankizumab was present only in extracellular granular material in the placenta. IL-23 expression in several placental tissue elements, including decidual cells, cytotrophoblasts, and syncytiotrophoblasts, has been described in the literature. As IL-23 p19 is a secreted protein, the staining of extracellular granular material in the placenta was judged as expected. |

2.6.7.17.2 その他の毒性試験 - Other - 報告書の題名：ヒト全血を用いた *in vitro* 血液適合性評価

**Test Article:** Risankizumab; **Lot Number:** [redacted]

| Species/Strain | Route (Method) of Administration | Test Article Concentration Utilized (mg/mL) | Number of Donors Examined | Noteworthy Findings | Report Number (CTD Location) |
|---|---|---|---|---|---|
| Human | In vitro | 2 | 1 | No hemolysis with human blood at 2 mg/mL risankizumab in this study. | R&D/16/1513 (4.2.3.7.7-2) |

The validation of this bioanalytical method was carried out in accordance with the United States Food and Drug Administration's Guidance for Industry on Bioanalytical Method Validation, May 2001 and the appropriate [redacted] Standard Operating Procedures.