イルミア皮下注 100mg シリンジ

2.4　非臨床試験の概括評価

サンファーマ株式会社

目次

目次 ……2
表一覧 ……3
略語一覧 4
2.4 非臨床試験の概括評価……6
2.4.1 非臨床試験計画概略……6
2.4.2 薬理試験 …… 14
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 ……14
2.4.2.1.1 *In Vitro* 試験……14
2.4.2.1.1.1 ヒト IL-23p 19 と他の動物種の相同性 …… 14
2.4.2.1.1.2 チルドラキズマブの結合と親和性 …… 14
2.4.2.1.1.3 チルドラキズマブの機能活性の *In Vitro* 評価 …… 14
2.4.2.1.1.4 ヒト，カニクイザル，マウス由来の正常組織と病変組織における IL-23 p19 の発現パターン …… 14
2.4.2.1.2 *In Vivo* 試験……15
2.4.2.1.2.1 炎症性腸疾患のマウスモデルにおけるサロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 抗体の有効性 …… 15
2.4.2.1.2.2 乾癬のヒト化マウスモデルにおける，抗ヒト IL-23 p19 抗体の有効性…… 15
2.4.2.1.2.3 IL-23 の阻害が宿主防御に与える作用…… 15
2.4.2.1.2.4 IL-23 の中和が腫瘍リスクに与える影響…… 16
2.4.2.1.2.5 IL-23 欠損がマウスの繁殖効率に与える影響…… 17
2.4.2.1.2.6 C57B1/6 マウスにおけるチルドラキズマブの忍容性 …… 17
2.4.2.2 副次的薬理試験 ……17
2.4.2.3 安全性薬理試験 ……17
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用……18
2.4.3 薬物動態試験 …… 18
2.4.3.1 分析方法及びバリデーション試験 ……18
2.4.3.2 吸収 ……18
2.4.3.3 分布 ……19
2.4.3.4 代謝 ……19
2.4.3.5 排泄 ……19
2.4.3.6 薬物動態的薬物相互作用（非臨床） ……19
2.4.3.7 その他の薬物動態試験……20
2.4.4 毒性試験 …… 20
2.4.4.1 単回投与毒性試験……20
2.4.4.2 反復投与毒性試験……20
2.4.4.3 遺伝毒性試験 ……21
2.4.4.4 がん原性試験 ……21
2.4.4.5 生殖・発生毒性試験 ……22
2.4.4.5.1 受胎能及び初期胚の発生に関する試験 ……22
2.4.4.5.2 胚・胎仔発生への影響に関する試験 ……22
2.4.4.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験……22
2.4.4.5.4 出生仔（幼若動物）に投与した及び/又は出生仔を評価した試験……24

2.4.4.6　局所忍容性試験 24
2.4.4.7　他の毒性試験 25
2.4.4.7.1　抗原性 25
2.4.4.7.2　免疫毒性 25
2.4.4.7.3　機序検討試験 25
2.4.4.7.4　依存性 25
2.4.4.7.5　代謝物 25
2.4.4.7.6　不純物 25
2.4.4.7.7　その他 26
2.4.5　統括的な概要及び結論 26
2.4.6　参考文献 29

表一覧

表 2.4-1　チルドラキズマブを支持する非臨床薬理試験一覧 9
表 2.4-2　チルドラキズマブを支持する非臨床薬物動態試験一覧 11
表 2.4-3　チルドラキズマブを支持する非臨床安全性試験一覧 12
表 2.4-4　チルドラキズマブの全身曝露比 28

略語一覧

略語	定義
ADA	抗チルドラキズマブ抗体（Antidrug antibody）
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積（Area under the curve）
AUC（t）	時間 0 から t までの血清中濃度-時間曲線下面積 （Area under the concentration-versus-time curve from zero to time t）
BCG	ウシ型結核菌カルメット・ゲラン桿菌 （Bacillus Calmette-Guérin strain of Mycobacterium bovis）
BD	出生後日数（Birth day）
CD	クローン病（Crohn’s disease）
CD40	分子抗原群（cluster of differentiation）40
C_{max}	最高血漿/血清中濃度（Maximum plasma/serum concentration）
CNS	中枢神経系（Central nervous system）
CYP450	チトクローム P450（Cytochrome P450）
ECG	心電図（Electrocardiogram）
ECL	電気化学発光法（Electrochemiluminescence）
EFD	胚・胎仔発生に関する試験（Embryo-fetal development study）
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法（Enzyme-linked immunosorbent assay）
GD	妊娠日数（Gestation Day）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 （Good Laboratory Practice）
F（ab）	抗体の抗原結合フラグメント（Antigen-binding fragment of an antibody）
hERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 （Human ether-a-go-go-related gene）
IBD	炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease）
IC_{50}	50%阻害濃度（Half-maximal inhibitory concentration）
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議 （International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）
IFNγ	インターフェロンガンマ（Interferon gamma）
IgG1	免疫グロブリン G サブクラス 1（Immunoglobulin G, subclass 1）
IL	インターロイキン（Interleukin）
IL-12/23 p40	IL23 と IL12 の p40 サブユニット（p40 subunit of IL 23 and IL 12）
IL-12Rβ1	インターロイキン 12 受容体，β1 サブユニット （Interleukin 12 receptor, β1 subunit）
IL 23 p19	IL23 の p19 サブユニット（p19 subunit of IL 23）
IL 23R	IL-23 受容体（Interleukin 23 receptor）
IP	腹腔内（Intraperitoneal）
IV	静脈内（Intravenous（-ly））
K_D	平衡解離定数（Dissociation constant）
Kg	キログラム（Kilogram）
L	リットル（Liter）
mAb（mAbs）	モノクローナル抗体（Monoclonal antibody（-ies））

略語	定義
mg	ミリグラム（Milligram）
MK-3222	チルドラキズマブの開発コード
mL	ミリリットル（Milliliter）
mM	ミリモル（Millimolar）
No.	番号（Number）
NOAEL	無毒性量（No-observed-adverse-effect-level）
NOEL	無作用量（No-observed-effect-level）
PK	薬物動態（Pharmacokinetics）
PFS	プレフィルドシリンジ（Prefilled syringe）
pM	ピコモル（Picomolar）
PPD	出産後日数（Post parturition day）
PPND	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 （Pre- & postnatal development study）
PV	傍静脈（Paravenous）
SC	皮下（Subcutaneous（-ly））
SCH 900222	チルドラキズマブ（MK-3222）の旧開発コード （Legacy number for MK-3222, Tildrakizumab）
SCH 900598	サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 モノクローナル抗体 （A surrogate mouse anti-mouse IL-23p19 monoclonal antibody）
SCID	重度の複合免疫不全（Severe combined immunodeficiency）
$t_{1/2}$	消失半減期（Elimination half-life）
TDAR	T 細胞依存性抗体反応（T-cell dependent antibody response）
TNFα	腫瘍壊死因子α（Tumor necrosis factor alpha）
T_{max}	最高血漿/血清中濃度到達時間（Time to reach C_{max}）
TK	トキシコキネティクス（Toxicokinetics）
Vd_{ss}	定常状態の分布容積（Volume of distribution at steady state）
μg	マイクログラム（Microgram）

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

インターロイキン（IL）-23 は，乾癬やクローン病（CD）などの免疫疾患の発症との関連が示唆されている炎症性サイトカインである（Kastelein 2007）。IL-23 は乾癬や CD の組織生検で過剰に発現しており，遺伝学的データは，IL23 の炎症性免疫軸（inflammatory immune axis）と乾癬/CD の強い関連を示している（2.6.2.2.1.3 項，報告書 pd003 mk3222，Duerr 2006，Capon 2007）。乾癬/CD の動物モデルにおける IL-23 の中和は，炎症を阻害し，炎症による組織損傷を阻止し，疾患を寛解させることができる（Tonel 2010，Elson 2007）。

チルドラキズマブ（開発コード SCH 900222 または MK-3222）は，高親和性［平衡解離定数（K_D）=297 pM］の，ヒト化組み換え中和免疫グロブリン G1/κ アイソタイプ（IgG1/κ）モノクローナル抗体（mAb）であり，IL-23 の p19 サブユニット（IL-23 p19）に特異的に結合し，ヒト IL-23 と IL-23 受容体（IL 23R）の相互作用を阻害する。このことから，チルドラキズマブは，乾癬などの炎症性疾患の治療薬となる可能性があると考えられた。

カニクイザルの IL-23 はヒトの IL-23 と類似しており（アミノ酸配列で 98%の相同性），また，チルドラキズマブはヒトと同様な親和性でカニクイザルの IL-23 と結合してこれを中和するため，非臨床安全性試験のげっ歯類以外の動物種としては，カニクイザルが適切であると判断した。チルドラキズマブはマウス IL-23 とは交差反応しない。このため，マウスを使用した非臨床試験にはサロゲート（代替）抗体として，IgG1 アイソタイプのマウス抗マウス IL-23 p19 mAb（SCH 900598，Discovery SCH1397956）を使用した。

チルドラキズマブの開発を支持する非臨床プログラムは以下のとおりである。チルドラキズマブは生物学的製剤であるため，ICH S6 (R1)ガイドラインに従い一部の試験は行わなかった。

<u>薬理学</u>

- ヒト，カニクイザル，ラット，マウスの IL-23 に対するチルドラキズマブの結合能と親和性を測定し，ヒトとカニクイザルの IL-23 に対する中和能を *in vitro* で評価した。
- ヒト，カニクイザル，マウスの組織における IL-23 p19，IL-12 と IL-23 の p40 サブユニット（IL-12/23 p40），IL-23R，インターロイキン 12 受容体 β1 サブユニット（IL-12Rβ1）の発現パターンを測定した。
- ヒトの乾癬及びクローン病の生検組織における，IL-23 p19，IL-12/23 p40，IL-23R，IL-12Rβ1 の発現パターンを測定した。
- 炎症性腸疾患（IBD）の抗 CD40 マウスモデル及び乾癬のヒト化マウスモデルにおける生物学的活性を評価した。
- 非臨床試験及び発表されている文献での，チルドラキズマブとサロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb の *in vitro* 及び *in vivo* 試験のデータに基づき，臨床投与の根拠が支持された。
- IL-23 中和が，カニクイザルとマウス，及び，ウシ型結核菌カルメット・ゲラン桿菌（BCG），サルモネラ菌，リステリア菌の一次又は潜伏感染のマウスモデルにおいて，宿主の免疫防御及び末梢血中の好中球数に与える影響を評価した。
- サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb を投与したマウスにおける腫瘍リスクを評価した。
- IL-23 $p19^{-/-}$マウス及び IL-$23R^{-/-}$マウスの飼育記録を検討し，IL-23 阻害の機序が生殖に与える影響の有無を評価した。
- 関連のない動物種（C57B1/6 マウス）を使用して，潜在的な標的外の効果又は非特異的免疫グロブリンフレームワークに関連する忍容性を評価した。

- 免疫不全ヌードマウスにおける SW620 大腸癌細胞株の腫瘍成長に及ぼす影響を評価した。

副次的薬理を評価する具体的な試験は行っていない。生物学的活性と特異性を評価するアッセイは，効力を裏付ける試験に含まれている。

独立した安全性薬理試験は行わなかった。心血管系，呼吸器系，神経系に与える作用は，サルを使用した反復投与毒性試験で評価した（2.6.6.3 項，報告書 SN 07184 及び SN 07329）。

薬力学的薬物相互作用試験は，行わなかった。

薬物動態

- マウスとカニクイザルに単回及び/又は反復投与した非臨床安全性試験における薬物動態（PK）パラメータの評価。異なる処方［溶液，凍結乾燥，プレフィルドシリンジ（PFS）内の溶液］の評価も含む。
- チルドラキズマブはマウス IL-23 に結合しないため，マウスを使用した試験で得られた血清中濃度―時間プロファイルと PK パラメータの推定値は，IL-23 結合の潜在的な効果を反映するものではない。
- サルを使用した免疫原性（抗チルドラキズマブ抗体）の評価。
- サルに投与した後の総 IL-23 の測定を通して，*in vivo* で標的介在性を評価する。IL-23 とチルドラキズマブの複合体が形成されると，IL-23 クリアランスが減少し，血清中の総 IL-23 レベルが増加すると予想される。チルドラキズマブは IL-23 の IL-23R に対する結合を阻害するため，このような複合体は活性がない。
- マウスとサルを使用した探索的試験（非 GLP）でチルドラキズマブ濃度，抗チルドラキズマブ抗体（ADA），総 IL-23 の評価を支持する測定法は探索的なものである。なお，カニクイザルを使用した毒性試験（GLP）に用いた測定法はバリデートされている。
- カニクイザルを使用した胎盤移行性の評価。
- 母動物と胎仔の血清，及び母乳中の濃度を測定するとともに曝露も評価した。
- ヒト及びサルの血漿中におけるチルドラキズマブの安定性を評価し，高分子量の複合体，凝集，異化産物などが形成される可能性を否定した。
- ヒト肝細胞を使用した *in vitro* 試験を行い，標的である IL-23 が P450 酵素の活性及び/又は発現を減少させるかどうかを評価した。慢性炎症では，サイトカインは P450 酵素及び薬物トランスポーターの発現を変化させ，特定の炎症性サイトカインを標的とする一部の mAb と薬物相互作用を起こすことが示されている。
- ヒト肝細胞における IL-23R 発現の評価。

チルドラキズマブは一般的なタンパク分解プロセスで異化されるため，代謝試験は行わなかった。

モノクローナル抗体はタンパク質クリアランスの機序で除去されるため，従来の排泄試験は行っていない。

毒性

- 現行の ICH ガイドライン [M3 (R2); S6 (R1)] に従い，カニクイザルを使用して 9 ヵ月までの反復投与毒性試験を行った。
- カニクイザルの発生・生殖に与える潜在的な作用を，胚・胎仔発生に関する試験（EFD）と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（PPND）で評価した。

- ヒト組織を使用した組織交差反応性試験も行った。
- 局所忍容性はウサギで評価した。

GLP 下での単回投与試験は行わなかった。

ICH S6 (R1) に従い，遺伝毒性試験は行わなかった。

ICH S6 (R1) に従い，がん原性試験は行わなかった。発がん性は，IL-23 p19 中和が免疫監視機構に与える影響に関する試験，及び，IL-23 の特異的阻害又は欠損の潜在的な腫瘍リスクに関して発表された文献に基づいて評価した。

受胎能については，ICH S6 (R1) に従い，性的に成熟したサルを使用したピボタル毒性試験で，生殖器及びホルモンレベルへの影響に基づいて評価した。

幼若動物を使用した毒性試験は行わなかった。

チルドラキズマブの申請の裏付けとなるすべての非臨床薬理試験（表 2.4-1），PK 試験（表 2.4-2），毒性試験（表 2.4-3），及び Good Laboratory Practice（GLP）試験と非 GLP 試験の別を，以下の表に要約する。

表 2.4-1　チルドラキズマブを支持する非臨床薬理試験一覧

Study No.	Study Title	Species	Testing Facility	GLP
[1] PD001 (SN 08197)	[1] pd001mk3222 – MK-3222: Binding and *In Vitro* Biological Activity of Humanized Anti-human IL-23 Monoclonal Antibody (mAb), SCH 900222, (Discovery SCH 1395686)and Mouse Anti-mouse IL-23 mAb, SCH 900598 (Discovery SCH 1397956) (Report SN 08197, Amendment 2)	*In vitro*	[redacted], USA	No
PD002 (SN 08196)	pd002mk3222 - MK-3222: Evaluation of IL-23p19, IL-12p40, IL-23R and IL-12Rβ1 Tissue Distribution in Normal Human, Cynomolgus Monkey and Mouse Tissues by Gene Expression Analysis (Report SN 08196)	*In vitro*	[redacted], USA	No
PD003 (SN 08265)	pd003mk3222 - MK-3222: Evaluation of IL-23p19, IL-12p40, IL-23R and IL-12Rβ1 Tissue Distribution in Normal and Psoriatic Tissues and Normal and Crohn's Disease Tissue by Expression Analysis (Report SN 08265)	*In vitro*	[redacted], USA	No
PD004 (SN 08217)	pd004mk3222 - MK-3222: Assessment of the Acute Safety of SCH 900222 (Discovery SCH 1395686)in Normal C57Bl/6 Male Mice (Report SN 08217)	Mouse	[redacted], USA	No
PD005 (SN 08232)	pd005mk3222 - MK-3222: Assessment of IL-23 Neutralization on Circulating Neutrophil Numbers in Cynomolgus Monkeys and Mice using SCH 900222 (Discovery SCH 1395686)and SCH 900598 (Discovery SCH 1397956), Respectively (Report SN 08232)	Mouse, Monkey	[redacted], USA and [redacted], USA	No
PD006 (SN 08219) (D-54431)	pd006mk3222 - MK-3222: Assessment of IL-23 Neutralization in an Anti-CD40 Mouse Model of Intestinal Bowel Disease using SCH 900598 (Discovery SCH 1397956) (Report SN 08219)	Mouse	[redacted], USA	No
PD007 (SN 08165) (D-54436)	pd007mk3222 - MK-3222: Assessment of IL-23 and IL-17A Neutralization in a Mouse Model of Primary or Latent Mycobacterium bovis BCG Infection by SCH 900598 (Discovery SCH 1397956)and SCH 713559 (JL7.1D10), Respectively (Report SN 08165)	Mouse	[redacted], USA	No
PD008 (SN 08198) (D-54437)	pd008mk3222 - MK-3222: Assessment of IL-23 Neutralization in a Mouse Model of Salmonella Infection by SCH 900598 (Discovery SCH 1397956) (Report SN 08198)	Mouse	[redacted], USA	No

Study No.	Study Title	Species	Testing Facility	GLP
PD009 (SN 08199) (D-54438)	pd009mk3222 - MK-3222: Assessment of IL-23 Neutralization in a Mouse Model of Listeria monocytogenes Infection by SCH 900598 (Discovery SCH 1397956) (Report SN 08199)	Mouse	[redacted], USA	No
[2] PD010 (SN 08221) (D-54434)	[2] pd010mk3222 – MK-3222: Evaluation of Tumor Risk in Rodents Treated with a Mouse Anti-Mouse IL-23 Monoclonal Antibody, SCH 900598 (Discovery SCH 1397956) (Report SN 08221, Amendment 1)	Mouse	[redacted], USA	No
PD011 (SN 08220) (D-54430)	pd011mk3222 - MK-3222: Breeding Records of IL-23p19-/- and IL-23 Receptor-/- Mice (Report SN 08220)	Mouse	[redacted], USA	No
PD012 (D-54305)	pd012mk3222 - MK-3222: *In Vitro* and *In Vivo* Analyses of SCH 900598 and SCH 900222 from Preclinical Studies and Review of Published Clinical Literature in Support of the Clinical Dosing Rationale (Report D-54305)	*In vitro*, Mouse Monkey	[redacted], USA	No

1. PD001 was originally submitted as SN 08197. Amendment 2 of PD001 provides clarification of contents and adds IL-23p19 sequence alignment and MK-3222 binding affinity for IL-12 to Amendment 1 of SN 08197. The complete Amendment 1 of SN 08197 is provided in the appendix of PD001 – Amendment 2.
2. PD010 was originally submitted as SN 08221. Amendment 1 of PD010 clarifies content and corrected errors. The complete original report PD010 (SN 08221) is provided in the appendix of PD001 – Amendment 1.

Tildrakizumab is also referred to as SCH 900222, or MK-3222, and Discovery SCH 1395686.

GLP = Good Laboratory Practice; No. = number

表 2.4-2　チルドラキズマブを支持する非臨床薬物動態試験一覧

Study Number	Type of Study	Test System	Dose Route	Testing Facility	GLP
Absorption after single dose					
D-54073	Single IV or SC Dose Pharmacokinetics of SCH 900222 in CD-1 in Female Mice.	CD-1 mice	IV and SC	[redacted], USA	No
DM27585	Comparability Assessment of Solution and Lyophilized Formulations of SCH 900222 Following a Single Intravenous Dose to Female CD-1 Mice.	CD-1 mice	IV	[redacted], USA	No
D-54072	Rising Single Dose SC or IV Pharmacokinetics and Tolerability of SCH 900222 in Male Cynomolgus Monkeys	Cynomolgus monkeys	IV and SC	[redacted], USA	No
PK001 (DM28052)	Comparability Assessment of Lyophylized and Solution Formulations of MK-3222 following a Single Subcutaneous Dose to Female Cynomolgus Monkeys.	Cynomolgus monkeys	SC	[redacted][a], USA	No
Distribution					
D-54349	Stability and Tissue Distribution of SCH 900222 in CD-1 Female Mice.	CD-1 mice	IV	[redacted], USA	No
Pharmacokinetic Drug Interactions					
PK002	Evaluation of IL-6 and IL-23 Effects on CYP450 Enzymes in Human Primary Hepatocytes.	Human hepatocytes	*In vitro*	[redacted], USA	No

IV = Intravenous; SC = Subcutaneous
a: Study PK001 was initiated at [redacted] and issued at [redacted].

表 2.4-3 チルドラキズマブを支持する非臨床安全性試験一覧

Study Type and Duration	Route	Species	Dose Levels (mg/kg)	GLP	Study No.
Single-dose toxicity					
Pharmacokinetic/Single Dose	IV, SC	Cynomolgus monkey	SC: 0.4, 4, 40 IV: 40	No	D-54072
Repeat-dose toxicity					
Toxicity and toxicokinetic once every two weeks for 3-months with a 6-month postdose period	IV, SC	Cynomolgus monkey	SC = 40 or 140 IV = 140	Yes	SN 07184
Toxicity and toxicokinetic once every two weeks for 9 months followed by a 4-month postdose period	SC	Cynomolgus monkey	10, 30, 100	Yes	SN 07329
Reproductive & developmental toxicity					
Embryo-fetal development / once every 14 days from gestation days 20 to 118 (comprising the period of organogenesis and the second and third trimesters).	SC	Cynomolgus monkey	10, 100, 300	Yes	SN 08292
Pre- & postnatal development / once every 2 weeks from Gestation Day 50 (GD50) until parturition	SC	Cynomolgus monkey	10, 100	Yes	TT #12-9004
Local tolerance					
Local Tolerance/Single Dose	IV, IA, IM, PV	Rabbit	One group of rabbits received SCH 900222 via intravenous (0.5 mL) and intramuscular (0.5 mL) injections. A second group of rabbits received SCH 900222 via intra-arterial (0.5 mL) and paravenous (0.2 mL) injections.	Yes	SN07185
Other toxicity studies					
Tissue Cross Reactivity	*In vitro*	Cynomolgus monkey tissues	NA	Yes	SN07377
Tissue Cross Reactivity	*In vitro*	Human Tissues	NA	Yes	SN07376
Investigative study	Oral (MK-2206) SC (MK-3222)	Cynomolgus monkey	Group 2: MK-2206 2 mg/kg/day (SD 3-5) 6 mg/kg/day (SD 6-7) 18mg/kg/day (SD8-16) Group 3: MK-2206 2 mg/kg/day (SD 3-5) 6 mg/kg/day (SD 6-7)	No	TT #12-1021

Study Type and Duration	Route	Species	Dose Levels (mg/kg)	GLP	Study No.
			18mg/kg/day(SD8-16) with SC administration of 10 mg/kg MK-3222 on SD 1 and 15 only.		
Rabbit Pyrogen Assay	SC	Rabbit	3 mL/kg	No	TT #16-4822

IA = Intra-arterial; IM = Intramuscular; IV = Intravenous: PV = paravenous

NA: Not applicable

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

チルドラキズマブの効力を裏付ける試験を 2.6.3.1 項に概括する。

2.4.2.1.1　*In Vitro* 試験

2.4.2.1.1.1 ヒト IL-23p 19 と他の動物種の相同性

ヒト IL-23 p19 のアミノ酸配列の相同性は，カニクイザルでは 98%であるが，ラットでは 77%，マウスでは 72%と低い［2.6.3.1 項，報告書 PD001 – MK-3222 (SN 08197)］。

2.4.2.1.1.2 チルドラキズマブの結合と親和性

チルドラキズマブのヒト，カニクイザル，ラット，マウスの IL-23 に対する結合を，表面プラズモン共鳴法で評価した。チルドラキズマブは，ヒトとカニクイザルの IL-23 に結合し，親和性の平衡解離定数（K_D）はそれぞれ 297 pM と 47 pM と高親和性であった［2.6.3.1 項，報告書 PD001 – MK-3222 (SN 08197)］。ラットやマウスの IL-23 はアミノ酸配列の相同性が低いことから，チルドラキズマブとの結合は観察されなかった［2.6.3.1 項，報告書 PD001 – MK-3222 (SN 08197)］。MK-3222 はヒト IL-12 とも結合しない。これは，MK-3222 が IL-23 の IL-23 p19 サブユニットと結合することを示した IL-23 エピトープマッピングの結果と一致する［2.6.3.1 項，報告書 PD001 – MK-3222 (SN 08197)］。

2.4.2.1.1.3 チルドラキズマブの機能活性の *In Vitro* 評価

チルドラキズマブがヒト IL-23 の生物学的活性を中和する能力を，以下の 3 種類の *in vitro* バイオアッセイで測定した。1）ヒト IL-23R とヒト IL-12Rβ1 を遺伝子導入し，ヒト IL-23 の存在下で増殖する Ba/F3 細胞株，2）ヒト IL-23 の存在下でインターフェロンガンマ（IFNγ）を産生する初代ヒト脾細胞，3）ヒト IL-23 と結合すると STAT3 がリン酸化する KIT225 白血病性 T 細胞株。チルドラキズマブはこれらの 3 種類のバイオアッセイすべてで IL-23 が誘導する生物学的活性を阻害し，IC_{50} 値は 59 から 187 pM の間であった［2.6.3.1 項，報告書 PD001 – MK-3222 (SN 08197)］。

カニクイザルの IL-23 を使用した KIT225 細胞株アッセイでは，チルドラキズマブはヒトとカニクイザルの IL-23 の生物学的活性を中和し，IC_{50} はそれぞれ 130 pM と 118 pM であり，カニクイザルが，安全性評価に適切なモデルであることが示された［2.6.3.1 項，報告書 PD001 – MK-3222 (SN 08197)］。

2.4.2.1.1.4 ヒト，カニクイザル，マウス由来の正常組織と病変組織における IL-23 p19 の発現パターン

IL-23 p19，その 2 種類の受容体サブユニット（IL-23R，IL-12Rβ1），及び IL-12/23 p40 の解剖学的な分布を，正常なヒト，カニクイザル，及び，マウス 2 系統（Balb/c，C57B1/6）から得た組織で遺伝子発現を定量して評価した。IL-12/23 p40 サブユニットと IL-23 p19 サブユニット，及び，IL-23R 受容体と IL-12Rβ1 受容体の発現の全体的なパターンは，ヒト，カニクイザル，マウスで同様であり，主に免疫組織及び消化管で低レベルの発現が検出された［2.6.3.1 項，報告書 PD002 – MK-3222 (SN 08196)］。

また，乾癬患者から得た皮膚生検検体と，クローン病（CD）患者から得た大腸生検検体についても，遺伝子発現を分析した。正常なヒトから得た組織と比較すると，患者から得た生検検体では IL-23 とその受容体の mRNA レベルが上昇しており，乾癬患者の皮膚では有意差があった［2.6.3.1 項，報告書 PD003 – MK-3222 (SN 08265)］。また，免疫組織化学では，乾癬患者の皮膚病変検体と CD の検体で IL-23 p19 タンパク質が検出された［2.6.3.1 項，報告書 PD003 – MK-3222 (SN 08265)］）。

2.4.2.1.2　*In Vivo* 試験

チルドラキズマブはマウス IL-23 に結合しないため，マウスを使用した *in vivo* 試験のために，サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb を作成した。サロゲート mAb であるクローン MB379.40.130 は，SCH 900598 とも呼ばれる（Discovery SCH 1397956）。抗マウス IL-23 p19 mAb はマウスの IL-23 に結合し，K_D は 3.5～6.7 nM である［2.6.3.1 項，報告書 PD001 – MK-3222 (SN 08197)］。

2.4.2.1.2.1 炎症性腸疾患のマウスモデルにおけるサロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 抗体の有効性

マウス抗マウス IL-23 p19 mAb が腸の自己免疫性炎症の発現と進行を阻害できるかどうかを，2 種類の IBD のマウスモデル（T 細胞依存モデルと骨髄細胞依存モデル）で評価した。

T 細胞依存モデルでは，C3H/HeJBir マウス由来の T 細胞を重度の複合免疫不全マウスに導入し，4 週間にわたり重度の大腸炎を進行させた。一部のマウスを使用して大腸炎の発現を組織学的に確認し，残りのマウスに対してサロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb 又はアイソタイプ対照 mAb，約 4 mg/kg（100 µg）を，1 週間に 1 回，4 週間にわたって投与した。サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb の投与により重度の大腸炎が治癒し完全に寛解したことが，大腸組織の組織学的検査で確認された。また，多くの炎症性サイトカイン，ケモカイン，組織リモデリングに関わる酵素，その他の組織損傷マーカーの発現も阻害された（Elson 2007）。

骨髄細胞依存モデルでは，T 細胞と B 細胞を欠損したリコンビナーゼ活性化遺伝子 1 又は 2 欠損 C57B1/6 マウスに抗 CD40 抗体を投与し，残存する自然免疫細胞を活性化させて大腸炎を誘発させた。IL-23 が大腸炎の発生に与える作用を評価するために，サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb（5～240 mg/kg），アイソタイプ対照 mAb（60～240 mg/kg），又は溶媒対照としてリン酸緩衝生理食塩水を投与し，その後，抗 CD40 mAb を投与した。サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb を投与しなかったマウスでは，特に陰窩の崩壊につながるマクロファージ及び好中球の粘膜固有層への浸潤，杯細胞の消失，壊死が生じていた。無処理コントロールと比較して，リン酸緩衝生理食塩水又はアイソタイプ対照 mAb 投与動物では浸潤が増加しており，好中球浸潤又は骨髄細胞活性化を表す遺伝子がアップレギュレートされていたことと一致していた。組織病理学スコアと遺伝子発現プロファイルで評価すると，アイソタイプ対照 mAb 投与マウスと比べて，サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb 投与マウスでは大腸の病変が用量依存的に減少していた［2.6.3.1 項，報告書 PD006 – MK-3222 (SN 08219)］。

2.4.2.1.2.2 乾癬のヒト化マウスモデルにおける，抗ヒト IL-23 p19 抗体の有効性

ヒト化 AGR129 マウスモデルを使用して，IL-23 阻害が乾癬発現に与える影響を評価した。乾癬患者由来の，臨床的には無症状の皮膚移植片を免疫抑制 AGR129 マウスに移植し，4 週間から 6 週間にわたって乾癬の典型的な特徴を発現させた。それぞれ 60 mg/kg の抗ヒト IL-23 p19 mAb，アイソタイプ対照 mAb，抗 TNFα mAb（インフリキシマブ）を，移植から 7 日後と 21 日後にマウスに投与した。

移植後 5 週目には，アイソタイプ対照を投与したマウスと比較して，抗ヒト IL-23 p19 mAb を投与したマウスでは，移植した皮膚の表皮肥厚及び乳頭腫の指標が有意に減少した（いずれも $p<0.001$）（Tonel, 2010）。乾癬の発現を阻害する有効性は，抗ヒト IL-23 p19 mAb と抗 TNFα（インフリキシマブ）で同等であった。抗ヒト IL-23 p19 mAb で乾癬発現が阻害されたことは，アイソタイプ対照処理マウスと比較して，皮膚移植片の表皮及び真皮で $CD3^+$T 細胞が有意に減少していたことと一致していた（Tonel, 2010）。

2.4.2.1.2.3 IL-23 の阻害が宿主防御に与える作用

IL-12 と IL-23 は密接に関連のある免疫調節サイトカインである。IL-23 の阻害が生体防御に与える影響を評価するために，カニクイザルとマウスを使用して，抗 IL-23 p19 mAb が好中球数に与える影響を評価した。カニクイザルに，チルドラキズマブを単回皮下投与（SC 投与 0，0.4，4，40 mg/kg）又は静注（IV 投与 40 mg/kg）した。好中球数は投与前の Day –27，Day –17 と，投与後の Day 8，29，57，86 に評価した。好中球数は，すべてのサルで 2,334～14,490 個/µL の間であ

り，正常な生物学的変動（1,380～14,570 個/μL）の範囲内であった［2.6.3.1 項，報告書 PD005 – MK-3222 (SN 08232)］。マウスを使用した短期間の試験では，アイソタイプ対照 mAb を投与したマウスと比べ，サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb 1mg を投与したマウスで末梢血中の好中球レベルが有意に少なかったのは，投与 72 時間後のみであった。この違いは主に，アイソタイプ投与群では好中球が増加したのに対し，サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb 処理マウスでは経時的に変化がなかったためである。

リン酸緩衝生理食塩水対照群と，アイソタイプ対照 mAb 群の好中球レベルの，全分析時点を通じての変動から，このマウス試験の結果が偶発的であったことが示される［2.6.3.1 項，報告書 PD005 – MK-3222 (SN 08232)］。

IL-12/23 p40 が欠損したヒトにおける易感染性（マイコバクテリア，サルモネラ，リステリア）を正確に予測する複数の感染症マウスモデルを使用して，IL-23 の中和が生体防御に与える作用を評価した。これらのマウスモデルに，ヒト曝露に関連する投与経路で，亜致死量又は最小致死量の接種を行い，感染を誘発させた。観察される作用の程度に関する基準を設けるため，サロゲートマウス抗マウス抗体を使用した IL-12/23 p40 又は TNFα 阻害による既知の易感染性をベンチマークとして，サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb 投与が感染に与える影響を評価した。

急性ウシ型結核菌 BCG 感染マウスモデルでは，ラット抗マウス TNFα 又はラット抗マウス IL-12/23 p40 mAb に曝露してから 21 日後に，脾臓，肝臓，肺におけるマイコバクテリウム負荷が全般に増加した。対照的に，サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb は，アイソタイプ対照抗体と比較すると，脾臓，肝臓，肺におけるマイコバクテリウム負荷を増加せず，感染後 6 週間の観察期間の間，生体防御反応を遅延させることはなかった［2.6.3.1 項，報告書 PD007 – MK-3222 (SN 08165)］。

最小致死量のサルモネラ菌を感染させたマウスモデルでは，アイソタイプ対照に比べ，ラット抗マウス TNFα 又はラット抗マウス IL-12/23 p40 mAb を投与すると，死亡率が有意に増加した。対照的に，サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb による IL-23 の中和は，アイソタイプ対照抗体投与群と比べ生存率に影響を与えず，また分析した臓器（小腸，腸間膜リンパ節，血液，肝臓，脾臓）におけるサルモネラ負荷を増加させることもなかった［2.6.3.1 項，報告書 PD008 MK-3222 (SN 08198)］。

リステリア菌急性感染のマウスモデルでは，ラット抗マウス TNFα mAb を投与したマウスはいずれも急性感染から 4 日後に死亡した。ラット抗マウス IL-12/23 p40 mAb の投与は，アイソタイプ対照と比較して，死亡率及びいくつかの臓器のリステリア菌負荷を有意に増加させた。対照的に，サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb を投与したマウスは生存し，組織のリステリア菌負荷は，アイソタイプ対照抗体投与マウスと同様であった。ただし，肝臓における細菌負荷は，一過性に増加した［2.6.3.1 項，報告書 PD009 – MK-3222 (SN 08199)］。

さらに，感染症マウスモデルに関して公表された文献のレビューから（2.6.2.2.2.4.6 項），IL-23 p19 の遮断により，ヒトでの感染リスクが既存の抗 IL-12-/23 p40 療法より悪化することはないと考えられた。

これらの知見を総合すると，マウスサロゲート抗体を使用したマウス，及び/又は遺伝子改変した欠損マウスを使用した臨床的に関連のある感染症モデルは，IL-23 p19 遮断による IL-23 経路の阻害の感染リスクプロファイルが，抗 IL-12/23 p40 mAb より優れていることを示唆している。

2.4.2.1.2.4 IL-23 の中和が腫瘍リスクに与える影響

免疫調節療法は，癌，または，増殖しているがまだ臨床的に検出されていない潜在的な悪性腫瘍に対する免疫監視機構に影響を与える可能性がある。チルドラキズマブはマウスの IL-23 に結合しないため（アミノ酸配列の相同性が 77%と低いためと考えられる），潜在的な発がん性を動物実験で直接評価することは不可能である。腫瘍リスクの指標として，C57B1/6 マウスに PDV 扁平上皮癌細胞株を移植し，IL-23 の特異的な中和が免疫監視機構に与える影響を評価した。PDV 細胞株移植後，マウスにサロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb（SCH 900598），ラット抗マ

ウス IL-12/23 p40 mAb，ラット抗マウス TNFα mAb，又は対応するアイソタイプ対照 mAb を，いずれも 48 mg/kg の投与量で注射した。この結果，腫瘍残存（tumor persistence）リスクは，ラット抗マウス IL-12/23 p40 mAb では有意に増加したが，マウス抗マウス IL-23 p19 mAb では減少した［2.6.3.1 項，報告書 PD010 – MK-3222 (SN08221)］。

IL-23 特異的阻害又は欠損による潜在的な腫瘍リスクを評価した，これまでに公表された研究を検討したところ，IL-23 特異的阻害による腫瘍リスクが，IL-12/23 p40 欠損マウス又は抗 IL-12/23 p40 mAb 投与したマウスにおける IL-12 と IL-23 の両方の阻害の腫瘍リスクより大きいことを示す腫瘍モデルはなかった（2.6.2.2.2.5 項）。

要約すると，非臨床腫瘍モデルの結果から，特異的な IL-23 阻害後，腫瘍発生率の減少や腫瘍増殖の減少による生体への利益が示され，また，特異的な IL-23 p19 阻害は，より広い IL-12/23 p40 の阻害に比べ，潜在的な発がん性のリスクが少ないことが示された。

2.4.2.1.2.5 IL-23 欠損がマウスの繁殖効率に与える影響

IL-23 中和が受胎能と生殖能に与える潜在的な影響を，IL-23 p19 の遺伝子を欠損したマウス（IL-23 p19-/-）又は IL-23R の遺伝子を欠損したマウス（IL-23R-/-）で評価した。飼育記録から，いずれの系統でも同腹仔の数や性別の点で生殖に明らかな問題は見られず，生殖組織への明らかな影響はなかった［2.6.3.1 項，報告書 PD011 – MK-3222 (SN 08220)］。

2.4.2.1.2.6 C57B1/6 マウスにおけるチルドラキズマブの忍容性

生物学的に関連のない動物種を対象に，潜在的な標的外の効果又は非特異的免疫グロブリンフレームワークに関連する忍容性を評価するために，正常な C57B1/6 マウスに高用量としてチルドラキズマブ 200 mg/kg（SC 又は IV），XOLAIR®（オマリズマブ，ヒト化抗ヒト IgE）200 mg/kg 又は溶媒を SC 又は IV 投与した。マウスを 24 時間観察したところ，行動又は血清生化学検査に変化はなかった［2.6.3.1 項，報告書 PD004 – MK-3222 (SN 08217)］。

2.4.2.2　副次的薬理試験

チルドラキズマブについては，個別の副次的薬理試験は行っていない。これは，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」に記述されている薬理試験の主な要素（生物学的活性と特異性を評価する *in vitro* アッセイ，及び有効性を評価する *in vivo* 試験）が効力を裏付ける試験に含まれているためである。標的外の目標に結合する可能性については，毒性に関する項で記述した組織交差反応性試験で評価している（2.6.7.17 項，報告書 SN 07376, SN 07377）。

2.4.2.3　安全性薬理試験

Vargas らが検討した科学的根拠（Vargas, 2008）に基づき，チルドラキズマブについては，ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）の *in vitro* アッセイは行わなかった。mAb が，hERG チャネルの細胞外又は細胞内（孔）ドメインと相互作用する可能性は非常に低く，hERG チャネル活性を阻害する可能性はほとんどないことは広く認識されている。mAb は大きいため形質膜を通過することはできず，hERG チャネルの内部の孔を遮断することはできない。

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」，及び ICH S7A「安全性薬理試験ガイドライン」に従い，モノクローナル抗体については，独立した安全性薬理試験は必要ではない。しかし，サルを使用した反復投与毒性試験で，機能的評価項目を評価した［心血管，呼吸器，中枢神経系（CNS）などの機能。心電図（ECG），一般的な獣医学検査及び理学検査，投与前後の一般状態観察，及び心血管，呼吸器，神経系から得た組織の総合的な光学顕微鏡観察など］（2.6.7.7A 項；2.6.7.7B 項，報告書 SN 07184，SN 07329）。安全性薬理評価項目に，チルドラキズマブに関連する変化は見られなかった。ヒト臨床用量 100 mg を投与した場合に予想される AUC（305 µg.day/mL）に基づいて計算すると，サルを使用した 9 ヵ月の試験で得られた無毒性量（NOAEL 100 mg/kg）では，曝露量比は 90 倍であった（2.6.7.7B 項，報告書 SN 07329）。さらに，欠損変異マウスの生存率と正常な繁殖が示すように，IL-23 を阻害しても生物

学的に安全性薬理学上の懸念はなく（2.6.3.1 項，SN 08220），心血管系，呼吸器系，神経系に明らかな影響はないことが示唆される（Cua 2003，Kurtz 2014）。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用

チルドラキズマブについて薬力学的薬物相互作用試験は行っていない。治療用タンパク質と低分子医薬品の薬物相互作用に関する国際コンソーシアムが発表したポジションペーパーに従い，非臨床 *in vitro* 及び *in vivo* 試験は，ヒトにおける薬力学的薬物相互作用を予測するとは考えられない（Evers 2013）。他の薬剤との潜在的な相互作用は，臨床試験でのみ検討することができる。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　分析方法及びバリデーション試験

PK/トキシコキネティクス（TK）試験を支持する血清中のチルドラキズマブ濃度は，イムノアッセイで分析した（2.6.4.2 項）。マウスを使用した試験（非 GLP）は，チルドラキズマブ濃度については探索的な酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により，また，マウス血清中の抗チルドラキズマブ抗体（ADA）については探索的な電気化学発光法（ECL）により裏付けられている。

サルを用いた非 GLP 試験でのチルドラキズマブの定量には，カニクイザル血清中のチルドラキズマブ測定用の探索的 ELISA を使用した。毒性試験（GLP）では，チルドラキズマブリガンドとヒト IL-23 をキャプチャ試薬（capture reagent）と検出試薬として使用したバリデートされたブリッジング ECL アッセイを用いた。

サルを用いた非 GLP 試験では，ADA に関する探索的な半定量 ECL アッセイを使用した。その後，ビオチン化チルドラキズマブをキャプチャ試薬，ルテニル化チルドラキズマブを検出試薬として使用した ADA アッセイを開発及びバリデートして，毒性試験（GLP）に用いた。プロテイン G で精製した抗チルドラキズマブ mAb（抗 MK-3222）に対するウサギポリクローナル抗体をポジティブコントロールとして使用した。

サルを用いた非 GLP 試験では，血清中の総 IL-23 を探索的 ECL アッセイで測定した。サルを用いた GLP 毒性試験では，バリデートした ECL アッセイを用いた。

2.4.3.2　吸収

チルドラキズマブの PK パラメータは，マウスとカニクイザルで評価した。チルドラキズマブはマウスの IL-23 に結合しないため，マウスを使用した試験で得た血清濃度時間プロファイルと PK パラメータの推定値は，IL-23 結合の潜在的な効果を反映するものではない。チルドラキズマブ 4 mg/kg をマウスに IV 又は SC で単回投与した後の消失半減期（$t_{1/2}$）は，IV 投与後は 11.2 日，SC 投与後は 9.38 日と同様であった。チルドラキズマブの血清中濃度は，SC 投与後は急速に上昇し，16 時間後にピークに達し，バイオアベイラビリティは 87.6%であった（2.6.5.3.1 項，報告書 pk003mk3222）。

チルドラキズマブはカニクイザルの IL-23 に結合し中和するため（2.6.2.2.1.2 項），サルは毒性と PK を評価するのに適切な動物種であった。カニクイザルに 40 mg/kg を単回 IV 投与したところ，血清中濃度は二相性を示し，最初の数日間の薬物分布の後，薬物濃度は低いクリアランス及び限定的な血管外分布を示して緩徐に減少する（$t_{1/2}$ は 22.8 日）。単回 SC 投与では，緩徐に吸収され，最高血漿/血清中濃度到達時間（T_{max}）は平均 3.00～4.67 日で，消失も緩徐であり（平均 $t_{1/2}$ は 10.0～21.3 日），0.4～40 mg/kg の投与量での全身曝露量は SC 投与量の増加と共に増加した（2.6.5.3.2 項，報告書 pk005mk3222）。カニクイザルにおける PK は，さらにいくつかの毒性試験で評価した。全般に，より多くのサルを使用したこれらの試験では，チルドラキズマブの PK は，初回投与時も反復投与時も投与量と比例して直線的に変化し，曝露量は性別の影響を受けなかった。IV 投与又は SC 投与にかかわらず反復投与では曝露量は増加した。3 ヵ月の毒性試験のデー

タから，SC 投与した場合のバイオアベイラビリティは約 86%と高かった（2.6.7.1 項，報告書 SN 07184）。チルドラキズマブ投与後の血清中総 IL-23 レベル（フリー体及び結合体）を測定し，*in vivo* での標的サイトカインとの結合を評価した。サルにチルドラキズマブを単回又は反復投与したところ，血清中の総 IL-23 濃度は増加し，チルドラキズマブが標的のサイトカインに結合していることが示唆された（2.6.5.3.2 項，報告書 pk005mk3222 及び 2.6.7.7.B 項，報告書 SN 07329）。

マウスとサルを使用した PK 試験でも，開発プログラムで使用した種々の製剤の間でチルドラキズマブの PK パラメータは同様であり，サルでは，凍結乾燥製剤でも PFS 溶液製剤でも免疫原性は観察されなかった（2.6.5.3.1 項，報告書 pk004mk3222 及び 2.6.5.3.2 項，報告書 pk001mk3222）。

2.4.3.3　分布

現行の 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」に従い，分布試験は行わなかった。

EFD 試験と PPND 試験で妊娠サルに反復 SC 投与した後の，胎仔又は乳仔における濃度は，母動物における濃度と同様であった（2.6.5.5.1 項，報告書 SN 08292 及び 2.6.7.1 項，2.6.5.5.2 項，報告書 TT #12-9004）。

2.4.3.4　代謝

現行の 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」に従い，従来の代謝試験は行わなかった。

In vitro 試験では，蛍光プローブで標識したチルドラキズマブは，サルとヒトの血漿中で 37°C にて 7 日間まで安定であり，高分子量の複合体，凝集，異化産物は生成されなかった。チルドラキズマブは血漿中で高次複合体や凝集を形成しなかったため，強い免疫反応を惹起する可能性は低いと考えられた。さらに，7 日後までに血漿中に生成された異化産物は限られていたため，チルドラキズマブはかなりの期間にわたり薬理活性を有することが予想された（2.6.5.4 項，報告書 pk006mk3222）。

2.4.3.5　排泄

現行の 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」に従い，従来の排泄試験（マスバランス）は行っていない。

妊娠サルに妊娠日から出産まで SC 投与したところ，出産後 28 日目と 91 日目の母乳中の平均濃度は低かった（母動物の血清中における濃度の 0.3%未満）（2.6.4.6.1 項，2.6.7.1 項，報告書 TT #12-9004）。

2.4.3.6　薬物動態的薬物相互作用（非臨床）

免疫グロブリンは，一般的なタンパク分解プロセスで構成要素のアミノ酸に異化される。腎又は肝の経路から排出されることはない。したがって，低分子でみられるような代謝酵素やトランスポーターとの相互作用で生じる薬物相互作用は，チルドラキズマブで生じることはないと考えられる。しかし慢性炎症では，サイトカインが P450 酵素と薬物トランスポーターの発現を変え，特定の炎症性サイトカインを標的とした一部の mAbs との間で薬物相互作用が生じることが示されている。ヒト肝細胞を使用した *in vitro* 試験を行い，チルドラキズマブの標的である IL-23 が P450 酵素の活性又は発現を低下させるかどうかを評価した。*in vitro* でヒト肝細胞をヒト IL-23 で処理したとき，P450 酵素（CYP1A2 と 3A4）に対してはほとんど作用がなかった。一方，陽性対照である IL-6 は，P450 酵素の発現を減少させた（2.6.5.8.2 項，2.6.5.7.1 項，報告書 pk002mk3222）。IL-23 の効果がないのは，初代ヒト肝細胞では IL-23R の発現がないか又は検出限界以下であり，IL-23 と肝細胞の間で直接の相互作用がほとんどないためと考えられる（2.6.5.8.2 項，報告書 pk002mk3222）。IL-23 は肝臓の P450 発現に影響を与えないと考えられるた

め，臨床での，P450 経路を介した薬物相互作用の可能性はない。さらに，チルドラキズマブが P450 基質に影響を与えないことは，乾癬患者を対象に標準のプローブカクテルを使用した臨床試験 P009 で示されている（2.7.2.2.2.5 項）。

2.4.3.7　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は行っていない。

2.4.4　毒性試験

チルドラキズマブの毒性プロファイルは，バイオテクノロジー応用医薬品に適用される規制ガイドラインに従った，広範囲な非臨床安全性プログラムで評価した。カニクイザルの IL-23 はヒト IL-23 と類似しており，また，チルドラキズマブは，ヒト IL-23 と同程度の親和性でカニクイザルの IL-23 と結合して中和するため，非臨床安全性試験のげっ歯類以外の動物種としては，カニクイザルが適切であると判断した（2.6.2.2.1.2 項，2.6.2.2.1.1 項）。完了した毒性試験には，カニクイザルを使用した 9 ヵ月までの反復投与毒性試験が含まれている。カニクイザルの発生と生殖に対する潜在的な影響は，EFD 試験と PPND 試験で評価した。ヒトの組織を使用した組織交差反応性試験，及び，ウサギを使用した局所忍容性試験も行った。チルドラキズマブについて行った非臨床毒性試験を，毒性試験の概要表に示した（2.6.7.1 項）。

全身曝露量比（表 2.4-4）は，臨床（Ⅰ～Ⅲ相）における 100 mg 投与時の母集団薬物動態解析データ（305 μg.day/mL）（P05495, P009, P010 及び P011 試験）を用いて計算した。

2.4.4.1　単回投与毒性試験

サルを使用した正式な急性毒性試験は行っていない。しかし，単回投与後の毒性は，探索的な単回投与 PK 試験で評価できる（2.6.7.5 項，報告書 D-54072）。サルに，SC 投与で 0，0.4，4，40 mg/kg，IV 投与で 40 mg/kg を単回投与した（1 群あたり雄 3 頭）。85 日目まで種々の間隔で測定を行い，安全性評価には，体重，摂餌量，血清生化学，血液学，注入部位の観察と理学検査を含めた。本試験では被験物質に関連した所見はなかった。PK の詳細は（2.6.4.3.2 項）で議論する。チルドラキズマブはマウス IL-23 に結合しないが，マウスを使用して IV 投与と SC 投与による探索的な急性単回投与毒性試験［2.6.3.1 項，報告書 PD004 – MK-3222（SN 08217）］を行い，標的外の効果又は非特異的な免疫グロブリンフレームワークに関連する毒性の可能性を評価した。200 mg/kg（検討した最高用量）の投与では，臨床徴候にも血清生化学パラメータにも，チルドラキズマブに関連する作用は見られなかった。さらに，単回投与後の毒性は，サルを使用した反復投与毒性試験でも評価できる（2.6.6.3 項）。これらの試験でも急性毒性は観察されなかった。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

チルドラキズマブの潜在的な全身毒性を，カニクイザルを使用した最長 9 ヵ月の反復投与試験で評価した（2.6.7.7A 項；2.6.7.7B 項，報告書 SN 07184；SN 07329）。いずれの試験でも，回復期間を設け，所見の可逆性，チルドラキズマブの曝露レベル，及び，ADA 形成の可能性を評価した。サルを使用した 3 ヵ月と 9 ヵ月の毒性試験では，試験開始時に約 2～4.5 歳の動物を使用した（3 ヵ月試験では月齢 29～53 ヵ月，9 ヵ月試験では月齢 25～28 ヵ月）。全体では，開始時の月齢は，雄は 25 ヵ月～39 ヵ月，雌は 26 ヵ月～53 ヵ月であった。

毒性は，死亡率，一般状態，体重，定性的摂餌量，獣医学検査，眼科検査，ECG 検査，血圧測定，臨床検査（尿検査を含む），解剖学的病理検査（性的成熟及び/又はホルモンへの影響の評価を含む）などで評価した。血液サンプルを採取し，トキシコキネティクス，ADA 分析，IL-23 濃度を評価した。

3 ヵ月試験では（2.6.7.7A 項，報告書 SN 07184），カニクイザル（1 群あたり雄 6 頭，雌 6 頭）に，40 mg/kg 又は 140 mg/kg を SC 投与で，また，140 mg/kg を IV 投与で 2 週間に 1 回投与した。投与開始から 3 ヵ月後に 1 群あたり雄 3 頭雌 3 頭を安楽死させ，残りのサルは，投与開始から 6

ヵ月時に安楽死させた。9 ヵ月試験では（2.6.7.7B 項，報告書 SN 07329），カニクイザル（1 群あたり雄 6 頭，雌 6 頭）に，10 mg/kg，30 mg/kg 又は 100 mg/kg を 2 週間に 1 回 SC 投与した。投与開始から 9 ヵ月後に 1 群あたり雄 4 頭雌 4 頭を安楽死させ，残りのサルは，その 4 ヵ月後に安楽死させた。いずれの試験でも対照群にはプラセボを SC 投与した。3 ヵ月試験でも 9 ヵ月試験でも，試験終了時までに性的に成熟した動物が含まれていた。性的成熟は，雄では精巣の形態観察，雌では膣スワブ，月経のエビデンス，及び/又はホルモン測定（エストラジオールとプロゲステロン）で判断した。

カニクイザルでは，チルドラキズマブ曝露量は性別とは関連がなく，投与量が増加すると曝露量も増加し，また反復 IV 投与又は反復 SC 投与により増加した。いずれの試験でも，抗チルドラキズマブ抗体の発生率は低かったが（72 頭中 1 頭），発生した場合には見かけの消失速度が増加した。抗チルドラキズマブ抗体の有無に関わらず毒性は観察されなかった。全般に，サルでは血清中総 IL-23 濃度が増加し，標的のサイトカインと結合したことと一致していた。トキシコキネティクス，免疫原性，IL-23 濃度の詳細は 2.6.4.2.2 項で議論する。

要約すると，チルドラキズマブをカニクイザルに最長 9 ヵ月 2 週間に 1 回投与したところ，毒性学的所見［生殖器官の評価，ホルモンへの影響（[エストラジオールとプロゲステロン]，心血管，呼吸器，CNS の機能を含む］は見られず，NOAEL は，検討した最高用量［3 ヵ月試験では 140 mg/kg （IV 投与と SC 投与），9 ヵ月試験では 100 mg/kg SC 投与］であった。9 ヵ月試験における NOAEL（100 mg/kg）は，ヒトに推奨用量（100 mg を 12 週間に 1 回 SC 投与）を投与した時の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の 90 倍であった（2.4.5 項，表 2.4-4）。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

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」に従い，医薬品で通常行われる標準の範囲及び種類の遺伝毒性試験は，バイオテクノロジー応用医薬品には適用されないため，mAb であるチルドラキズマブについても実施しなかった。

2.4.4.4　がん原性試験

免疫調節療法は，常にではないが，場合によっては発がん性に関与する可能性がある。チルドラキズマブはマウス IL-23 と結合しないため（アミノ酸配列の相同性がマウスでは 72%，ラットでは 77%と低いためと考えられる），マウスやラットを使用した試験で潜在的な発がん性を直接評価することはできない。したがって，げっ歯類は発がんリスクの評価には適切ではなく，げっ歯類を使用したがん原性試験は行わなかった。しかし，科学的な重要度に基づくアプローチが望ましいという ICH S6（R1）の推奨に従い，サロゲート抗マウス IL-23 p19 mAb をマウスに使用して IL-23 p19 の中和が免疫監視機構に与える影響の潜在的な発がんリスクを評価し［2.6.3.1 項，報告書 PD010 – MK-3222（SN 08221）］，薬理試験の 2.6.2.2.2.5 項とがん原性試験の 2.6.6.5 項に記述した。IL-23 と IL-12 はいずれもヘテロダイマーであり，IL-12/23 p40 サブユニットを共有するため，IL-23 と IL-12 が腫瘍形成で果たす役割を比較した。

チルドラキズマブのようなモノクローナル抗体は直接的な遺伝毒性を誘発せず，活性代謝物や遺伝毒性のある代謝物を形成せず，また，主に標的に作用するため，懸念されるのは，チルドラキズマブが完全な発がん物質や一般的な腫瘍プロモーターとして機能することではなく，特定の新生物や一連の新生物の発生率や増殖速度を増加させる可能性である。関連する試験及び公表された文献（遺伝子組み換え動物の評価，IL-23 特異的阻害又は欠損の潜在的な腫瘍リスクの評価）を，科学的な重要度に基づくアプローチで分析し，2.4.2.1.2.4 項で論じた。概要を以下に示す。

社内外のすべての試験の結果は，2.6.2.2.2.5 項に記述した。抗 IL-23 p19 抗体（MK-3222 に類似）又は IL-23 p19 欠損マウスを使用して行われたモデルの大半で，腫瘍の発生率又は増殖の低下により，宿主にベネフィットがあることを示していた（Langowski 2006，Langowski 2007，Kortylewski 2009，Wu 2009，Teng, 2010，Teng 2011，Teng, 2015）。対照的に，モデルの大半は，IL-12/IL-23 を両方とも阻害すると，腫瘍監視機構が損傷され，腫瘍負荷が増加することを示していた（Langowski 2006，Maeda 2006，Teng, 2010，Teng 2011，Teng 2012，von Scheidt, 2014）。こ

れらのエビデンスは，IL-23 を特異的に阻害（すなわちチルドラキズマブの作用）すると腫瘍発生率又は増殖が低下してベネフィットが得られること，及び，IL-23 p19 の特異的な阻害は，より広範な IL-12/23 p40 の阻害に比べ，潜在的な発がん性のリスクが小さいことを示している。さらに，カニクイザルを使用した 9 ヵ月の反復投与毒性試験（2.6.6.3.2 項）では，試験期間を通して高曝露量が維持されたが（ヒトに対する臨床曝露量の 90 倍），前腫瘍性の組織学的変化は観察されなかった（表 2.4-4）。また，ウステキヌマブ［Stelara®, 抗 IL-12/23 p40 mAb，（Gordon 2012, Kimball 2013，Feagan 2015）］又はチルドラキズマブの安全性プロファイルからも，臨床試験における発がんリスクの増加は示唆されていない（2.6.6.5 項，2.7.4.2 項）。

2.4.4.5　生殖・発生毒性試験

2.4.4.5.1　受胎能及び初期胚の発生に関する試験

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」及びヒト以外の霊長類のみが関連のある動物種であるときの 3Rs の原則（代替法の利用，動物の苦痛軽減，使用動物数の削減）に従い，雄と雌の受胎能に対する潜在的な作用は，性的に成熟したサルを使用した反復投与毒性試験（2.4.4.2 項）で生殖器を検討することにより（臓器重量と組織形態学的評価）評価可能である。3 ヵ月試験でも 9 ヵ月試験でも，性的に成熟した動物が含まれていた。性的成熟は，雄では精巣の形態観察と重量，雌では膣スワブ，月経のエビデンス，及び/又はホルモン測定（エストラジオールとプロゲステロン）で判断した（2.6.6.6.1 項，表 2.6.6.6-1）。

最長 9 ヵ月の試験では（2.4.4.2 項），曝露量がヒトに推奨用量（100 mg を 12 週間に 1 回 SC 投与）を投与した時の 90 倍であっても，性的に成熟したサルで，ホルモンのパラメータ（エストロゲンとプロゲステロン），及び生殖器の組織学的所見に，チルドラキズマブに関連する影響は見られなかった（2.4.5 項）。

2.4.4.5.2　胚・胎仔発生への影響に関する試験

胚・胎仔発生への潜在的なリスクと催奇形性を，妊娠したカニクイザルに 0，10，100，300 mg/kg の用量で，妊娠日 20 日から 118 日の間に 14 日間に 1 回 SC 投与して評価した。この期間には器官形成期と，妊娠 II 期，III 期が含まれる（2.6.7.13A 項，報告書 SN 08292）。妊娠日数（GD）140 日目に帝王切開を行った。

チルドラキズマブの全身曝露量は，投与量の増加と共に増加した。帝王切開時（GD 140 日目）の胎仔血清中の濃度を評価し，チルドラキズマブが胎仔に移行するエビデンスが得られた（胎仔/母動物比は 0.6～0.8）。抗チルドラキズマブ抗体と中和抗体は，カニクイザルを使用した胚・胎仔発生試験で確認され，1 頭ではチルドラキズマブの消失速度が明らかに増加した。抗チルドラキズマブ中和抗体の有無に関わらず，毒性は観察されなかった。母動物に 10 mg/kg 以上を投与した時の胎仔への曝露は，*in vitro* でのカニクイザル IL-23 結合阻害の EC_{50} を超えていた［2.6.3.1 項，報告書 PD001 – MK-3222（SN 08197）］。トキシコキネティクス及び免疫原性の詳細は，2.6.4.2.2 項で議論する。

いずれの投与量でも母動物に対する毒性及び発生毒性のエビデンスはなかった。NOAEL（300 mg/kg）での全身曝露量は，ヒトに推奨用量（100 mg を 12 週に 1 回 SC 投与）を投与した時の曝露量の，159 倍である（2.4.5 項，表 2.4-4）。

2.4.4.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

出生前と出生後の発生試験を行い，チルドラキズマブが母動物及び乳仔の成長と発達に与える影響を 6 ヵ月にわたって測定した。妊娠カニクイザルに，GD 50 日目から出産まで，チルドラキズマブ（10 mg/kg 又は 100 mg/kg）を 2 週間に 1 回 SC 投与した（2.6.7.14A 項，報告書 TT #12-9004）。使用した母動物はすべて，初回妊娠であった。

母動物での全身曝露量は投与量の増加及び反復投与に伴って増加した。チルドラキズマブは胎盤を通過するため，母動物に投与した後には胎仔でも投与量の増加と共に全身曝露量が増加した

（平均血清中濃度）。母動物での血清中濃度に対する乳仔での血清中濃度の比は，出産後日数（PPD）7/出生後日数（BD）7 日目から 28 日目にかけては約 1 であったが，BD 180 日目には 5 まで増加した。乳仔はこの期間（PPD 7～PPD 180 日目）の間，母動物と比べクリアランスがやや小さいと考えられた。出生後の乳仔の血清中チルドラキズマブ濃度は（母動物へ 10 mg/kg 投与した時には約 0.07 µg /mL，100 mg/kg 投与した時には 0.6 µg /mL），180 日目には，カニクイザル IL-23 の機能活性の中和に関する EC_{50} 価を超えていた［2.6.3.1 項，報告書 PD001 – MK-3222 (SN 08197)］。一部の母動物（10 mg/kg 群，100 mg/kg 群共に）に抗チルドラキズマブ抗体が生じ，これらの動物の一部では，消失速度が明らかに増加していた。抗チルドラキズマブ中和抗体の有無に関わらず，毒性は観察されなかった。トキシコキネティクス及び免疫原性の詳細は，2.6.4.2.2 項で議論する。

チルドラキズマブを妊娠カニクイザルに投与したところ（10 mg/kg 又は 100 mg/kg を 2 週間に 1 回，SC 投与），忍容性は良好であった。一般状態，摂餌量，体重に，チルドラキズマブに関連する変化はなかった。妊娠期間や妊娠/分娩後の転帰に，被験物質に関連する影響はなかった。

試験機関の対照群のヒストリカルデータ（Chellman 2016）及び発表された文献（Small 1982）と比較して，胎仔死亡率，新生仔死亡率，又は胎仔と新生仔を合わせた死亡率に，チルドラキズマブに関連した増加はなかった。また，妊娠サルに GD50 日目から出産まで，最高 100 mg/kg を 2 週間に 1 回 SC 投与しても，仔の形態又は免疫機能の発達に対する影響も観察されなかった（出生から月齢 6 ヵ月まで）。100 mg/kg 群の新生仔 2 頭が黄疸のため死亡したことを除き，他の新生仔の死亡（プラセボ群 1 頭，10 mg/kg 群 2 頭，100 mg/kg 群 2 頭）は，明らかに母動物の育児放棄が原因であった。これは，初産サル（経験のないサル）ではよく見られる背景であり（Maestripieri 1998，Maestripieri, 2000，Prescott 2011），チルドラキズマブ投与とは関連がない。したがって，無作用量（NOEL）は 10 mg/kg であり，この時の全身曝露量は，ヒトに対する 1 日用量（100 mg）を投与した時の曝露量の 6 倍である（表 2.4-4）。

黄疸が生じたこれらの新生仔（100 mg/kg 群）には，胸腺のリンパ球枯渇（2 頭）と，脾臓中のリンパ濾胞の枯渇（1 頭），肝臓と腎臓の変化などの組織学的所見があり，肝臓と腎臓の所見は，ウイルス感染を示唆していた。リンパ系臓器の所見はストレスと一致していたが，ウイルス感染と関連のある可能性のある肝臓と腎臓の所見については，対照の組織学的所見がないため，原因は不明である。敗血症，小腸炎，髄膜炎などの感染症による産後早期（BD 1～30 日目）の死亡は，未投与のヒト以外の霊長類でも観察されている（Price 1973）。

ウイルス感染増加にチルドラキズマブ投与が関連する可能性は，チルドラキズマブの作用機序からは支持されない。チルドラキズマブの活性は，IL-23 p19 サブユニットを介した Th17 仲介性の炎症経路の選択的な阻害に基づいており，IL-12 及び IFNγ を介した Th1 仲介性免疫にはほとんど影響を与えることなく，主な炎症性サイトカイン（IL-12，IFNγ，IL-17，IL-6，IL-8，GROα，TNFα）の反応を阻害することにより，炎症が誘発する組織の損傷に対抗する。これらのサイトカインのうち，IL-12 と IFNγ は主に，ウイルス感染を含む感染症に対する生体防御に関連する。この選択的な作用機序は，これまでに得られている，チルドラキズマブが感染リスクを高めることはないことを示しているデータからも支持される。例えば，1）マウス抗 IL-23 p19 サロゲート抗体又は IL-23 p19 欠損マウスを使用した，生体防御試験の結果（2.6.2.2.2.4 項），2）サルを使用した毒性試験（2.6.6.3 項），3）子宮内でチルドラキズマブに曝露した月齢 6 ヵ月のサル乳仔を対象とした免疫毒性評価（2.6.6.6.3 項），4）妊娠中の感染に対する免疫に関する文献（2.6.6.6.3.1.1 項），5）機能的 IL-23R R38IQ が再発自然流産から保護する効果を有することを示した，ヒトを対象とした大規模試験（患者 200 名）の結果（Abdollahi 2015）などである。

これまでのエビデンスはチルドラキズマブの投与による免疫抑制やウイルス感染の増加を裏付けるものではないが，PPND 試験では対照群の組織学的所見のヒストリカルデータがないため，100 mg/kg 群で見られたウイルス感染が原因と考えられる新生仔 2 頭の死亡については，チルドラキズマブ曝露との潜在的な関連を除外することはできない。正式な曝露マージンを計算するために，NOEL を 10 mg/kg としたところ，マージンは，ヒトに対する 1 日用量（100 mg）を投与した時の曝露量の 6 倍であった（表 2.4-4）。結論として，背景データがないことから，これらの所

見を軽視することはできないが，これまでのエビデンスはチルドラキズマブの免疫機能に対する悪影響を示しておらず，したがって，曝露量比はそれほど高くないものの（6 倍），サルの新生仔の死亡はヒトへのリスクに関連したものではないと考えられる。

2.4.4.5.4　出生仔（幼若動物）に投与した及び/又は出生仔を評価した試験

チルドラキズマブの小児での使用をサポートするために追加の評価が必要となるような非臨床所見は認められておらず，対象となる小児患者集団（6 歳から 17 歳）でのリスクは現在のデータから適切に評価できる。反復投与慢性毒性試験で使用したサルは，試験開始時は約 2 歳であり，発達の幼若段階にあたる（文献によればカニクイザルでは6ヵ月から36ヵ月である（Barrow 2012, Weinbauer 2012）。

免疫系の発達と免疫能獲得のタイミングは，ヒトと，ヒト以外の霊長類で同様であり，出生前から月齢 3 ヵ月の間である。免疫系の試験，特にワクチン接種に関連した試験［T 細胞依存性抗体反応（TDAR）アッセイ］に基づくと，霊長類（ヒトとヒト以外を含む）の月齢 3 ヵ月の乳児とそれより年長の小児の間で免疫系発達に有意な違いはない。したがって，サルを使用した 9 ヵ月の反復投与毒性試験（2.4.4.2 項）及び PPND 試験（2.4.4.5.3 項）から得られているデータから，臨床試験で提案されている範囲の年齢の小児患者におけるチルドラキズマブの安全性を適切に評価できる。

また，成人被験者を対象とした薬物動態試験と安全性試験から，小児を対象とした試験を開始することを支持する十分な安全性データベースが得られている。したがって，幼若動物を用いた追加の非臨床評価を実施しても，より意味のある，あるいはよりヒトに関連性の高い情報が得られるとは考えられない。ICH 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」では，「同じ薬理学的分類に属する他の薬物のデータを含めて，既存の動物データ及びヒトの安全性データが小児の臨床試験を実施するのに十分でないと判断された場合にのみ，幼若動物を用いた試験の実施を考慮すべきである。」とされており，これ以上の動物実験を行わないことはこのガイダンスにも一致する。

2.4.4.6　局所忍容性試験

チルドラキズマブを IV 注射及び誤投与の可能性がある経路（動脈内，筋肉内，傍静脈注射）で雌ウサギに投与し，潜在的な局所刺激性（2.6.7.16 項，報告書 SN 07185）を評価した。いずれの投与経路でも忍容性は良好で，疼痛，不快感に関連する徴候，浮腫や紅斑などの臨床所見，肉眼的又は光学顕微鏡的所見はなかった。

局所忍容性は，カニクイザルを使用した反復投与試験の一部でも評価した（2.6.7.7A 項；2.6.7.7B 項、報告書 SN 07184 及び SN 07329）。この試験では，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」に従い，局所忍容性の評価として，一般状態，注入部位の肉眼所見と組織病理学的検査を評価項目とした。

最長 9 ヵ月の反復投与試験（2 週間に 1 回の投与）での忍容性は良好であった。3 ヵ月試験では（報告書 SN 07184），SC 投与したすべての群において，真皮及び/又は皮膚の付属器への単核細胞浸潤が見られた。この所見は，サルの皮膚で自然に認められる単核細胞群と一致していた（Sato 2012）。

9 ヵ月試験では（報告書 SN 07329），すべてのチルドラキズマブ投与群で SC 注射部位の血管周囲に，ごくわずかで可逆的な単核細胞浸潤が観察された。炎症は顕微鏡のみで観察された。浸潤は，被験物質の直接の作用というより，異物の粒子が慢性的に注射されたことに対する非特異的な反応と考えられた。3 ヵ月試験と 9 ヵ月試験で注射部位での所見が異なっていた理由は，投与回数（9 ヵ月毒性試験では投与が多かった）と考えられる。

2.4.4.7　他の毒性試験

2.4.4.7.1　抗原性

通常の反復投与毒性試験では，チルドラキズマブの潜在的な抗原性による過敏症やアナフィラキシーはみとめられなかった（2.4.4.2 項）。チルドラキズマブの免疫原性（ADA 反応）を，サルを用いた反復投与試験（2.4.4.2 項）と生殖毒性試験（2.4.4.5 項）の一部として評価した。非臨床安全性試験の結果（2.4.4.2 項）では，ADA 発現率は低かった。ADA の発現は場合により曝露量の減少と相関していたが，安全性プロファイルに対する影響はなかった。

2.4.4.7.2　免疫毒性

IL-23 は，自然免疫系と適応免疫系の要素を活性化するため，チルドラキズマブがこの経路を阻害すると生体防御に影響を与える可能性がある。このため，IL-23 阻害が生体防御に与える影響を，種々の感染症のマウスモデルで検討した（2.6.2.2.2.4 項）。これらの機序検討試験では，他の免疫調節薬（抗 TNFα 及び抗 IL-12/23 p40 mAb）と比較して，IL-23 経路の阻害は易感染性を減少させることが示された。

カニクイザルを使用した反復投与毒性試験では（2.4.4.2 項），自己免疫や炎症の有害作用，又はリンパ系組織への有害作用はなかった。これらの試験では，血液学的検査，臓器重量，肉眼及び光学顕微鏡による評価から，チルドラキズマブに免疫毒性の懸念はないという十分なエビデンスが得られた。そのため，ICH S8「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」に従い，追加の免疫毒性試験は行わなかった。しかし，カニクイザルを使用した PPND 試験には，免疫毒性の評価（TDAR 試験）を含めた。この試験では，出生後 6 ヵ月のモニタリング期間の最後の月に，乳仔サルに KLH 抗原（ワクチンの代替）を投与した。チルドラキズマブに曝露した乳仔サルは，対照乳仔サルと同様な抗 KLH 抗体反応を示した。この結果は，サルで免疫能は変化しないことを確認するものであり，チルドラキズマブ曝露と免疫抑制の間に関連がないことが裏付けられた。

2.4.4.7.3　機序検討試験

効力を裏付ける試験は初期の薬理試験の一部として実施した。作用機序を検討するその他の試験は行っていない。

2.4.4.7.4　依存性

チルドラキズマブの薬理学的プロファイルから，薬物乱用の潜在的な恐れはないと考えられた。さらに，通常の反復投与毒性試験では，鎮静効果や興奮作用などの精神作用を示すエビデンスはなかった（2.4.4.2 項）。したがって現行の ICH M3 (R2)，EMA の「医薬品の潜在的な依存性に関する非臨床試験（CHMP/SWP/94227/04），厚生労働省医薬食品局審査管理課「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のガイダンス（薬食審査発 02194 号 平成 22 年 2 月 19 日）」，FDA の「Guidance for Industry：医薬品の潜在的な乱用性の評価」に従い，非臨床試験は必要でないと判断し，実施しなかった。

2.4.4.7.5　代謝物

代謝物の毒性を評価する試験は行わなかった。

2.4.4.7.6　不純物

不純物を評価する従来の試験は行わなかった。しかし，チルドラキズマブの毒性試験で評価した原薬ロットの主なアッセイでは，毒性試験で評価した被験薬の純度は，臨床で使用したものと同等であった（2.6.7.4 項）。したがって，毒性試験に使用した原薬に特有の毒性はないと考えられる。同様に，臨床で使用した原薬に特有の，毒性試験で評価されなかった毒性はないと考えられる。

2.4.4.7.7　その他

免疫組織学的交差反応試験では，正常なヒトの組織の凍結切片（2.6.7.17 項，報告書 SN 07376）とカニクイザルの組織の凍結切片（2.6.7.17 項，報告書 SN 07377）との間で，全体的に良好な類似性が認められた。多くの組織で細胞質の染色が確認されたが，染色部位から安全性のリスクになるものではないと考えられる（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」）。特異的な陽性染色が，ヒト IL-23 S21 F7 P6 細胞の凍結切片の細胞質及び細胞質顆粒に観察された。陰性対照（CHO#1 細胞）には特異的な染色は観察されなかった。

チルドラキズマブは，ヒト免疫グロブリン領域の 95%超を含んでおり，光応答性基質を結合したものではないため，光毒性リスクの可能性はない。したがって ICH S10「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」に従い，非臨床光毒性試験は行わなかった。

カニクイザルを用いた探索試験（2.6.7.17 項，報告書 TT# 12-1021）を行い，チルドラキズマブによる IL-23 経路の阻害が，Akt 阻害薬誘発性皮疹を緩和するかどうかを評価した。皮膚の死前の所見と組織学的所見は，Akt 阻害薬のみの投与とチルドラキズマブとの併用との間で一致しており，ベネフィットはなかった。

MSD Carlow で製造したチルドラキズマブ 3 ロットを使用して，潜在的な発熱性を測定する試験を行った（2.6.7.17 項，報告書 TT #16-4822）。ロットごとにウサギ 3 羽を用いて検討したところ，発熱反応は見られなかった。3 ロットすべてが，判定基準に合格した。

2.4.5　統括的な概要及び結論

非臨床試験の結果は，IL-23 が乾癬や CD を含む免疫疾患の病因に関与する炎症性サイトカインであることを示している。

チルドラキズマブは，IgG1/κ アイソタイプの高親和性ヒト化抗 IL-23 p19 mAb であり，IL-12/23 p40 とは異なり，IL-12 との間で共有されない IL-23 p19 に特異的に結合することによってヒト IL-23 を特異的に中和する。

In vitro 薬理試験では，チルドラキズマブはヒトとカニクイザルの IL-23 に高い親和性で結合することが示された。チルドラキズマブは *in vitro* でヒトとカニクイザルの IL-23 を同程度の効力で中和する。IL-23 とその細胞受容体の全般的な発現パターンは，ヒト，カニクイザル，マウスで同様である。

チルドラキズマブはマウス IL-23 と交差反応しない。マウス IL-23 に親和性を有し，*in vitro* で活性を示すサロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb を開発し，*in vivo* 薬理試験で使用した。サロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 mAb は，免疫疾患モデルで有効であった。サロゲートマウス抗体及び/又は遺伝子工学的に作成した欠損マウスを使用した，機序に基づいた試験では，他の免疫調節薬（抗 TNFα，抗 IL-12/23 p40 mAb）と比較して，IL-23 経路の阻害が易感染性を減少させること，また，IL-12/23 p40 の中和と比較して，IL-23 経路の特異的な阻害が腫瘍発生や進行のリスクを高めないことが示された。

チルドラキズマブの薬物動態パラメータを，マウスとカニクイザルで評価した。IV 投与でも SC 投与でも，観察された終末相の PK プロファイルは同様であった。PK パラメータは，IgG1 mAb で典型的に見られるものであり，全身クリアランスは低く，定常状態での分布量は限られており，消失半減期 $t_{1/2}$ は長く，SC 投与後のバイオアベイラビリティは高い。カニクイザルではチルドラキズマブの曝露量に性差はなく，用量の増加と共に増加し，また，反復 IV 投与又は SC 投与に伴って増加した。非臨床安全性プログラムでは ADA 発現率は低く，発現した場合には消失速度が明らかに増加したが，毒性プロファイルに影響はなかった。IL-23 とチルドラキズマブの複合体が形成されると，末梢血中からの IL-23 クリアランスが減少し，血清中で検出される総 IL-23 レベルが増加することが予想される。サルにチルドラキズマブを投与すると血清中の総 IL-23

濃度は増加し，チルドラキズマブの標的サイトカインへの結合と一致した（標的との結合）。マウスとサルを使用した薬物動態試験でも，PK パラメータは種々の製剤の間で同等であり，サルでは凍結乾燥製剤でも PFS 溶液製剤でも免疫原性は観察されなかった。チルドラキズマブは胎盤を超えて分布することが示された。妊娠カニクイザルに反復投与したところ，血清中濃度は，胎仔でも定量可能であった。

毒性試験でのチルドラキズマブの忍容性は良好で，NOAEL はいずれの非臨床安全性試験でも検討した最高用量であった。全身曝露量比は，第 I～III 相試験（P05495, P009, P010 及び P011 試験）における 100 mg 投与時の母集団薬物動態解析データ（$AUC_{0\text{-}t,steady\text{-}state}$：305 μg.day/mL）を用いて計算した（表 2.4-4）。カニクイザルにチルドラキズマブ（100 mg/kg を 2 週間に 1 回 SC 投与）を慢性投与（9 ヵ月間）したところ，毒性所見は見られなかった（生殖器，ホルモンへの影響，心血管，呼吸器，CNS 機能の評価を含む）。この時の全身曝露量は，ヒトに対する用量（100 mg を 12 週間に 1 回 SC 投与）を投与した時の曝露量の 90 倍に相当する（表 2.4-4）。EFD 試験では，妊娠サルに最高 300 mg/kg を 2 週間に 1 回 SC 投与したところ，奇形又は胚・胎仔毒性は観察されなかった。NOAEL を母動物に投与した時の全身曝露量は，ヒトに対する用量（100 mg を 12 週間に 1 回投与）を投与した時の曝露量の 159 倍に相当する（表 2.4-4）。

PPND 試験では，妊娠サルに GD50 日目から出産まで，2 週間に 1 回 SC 投与したところ（最高用量 100 mg/kg），胎仔死亡率，新生仔死亡率，胎仔・新生仔死亡率に，チルドラキズマブに関連する増加はなく，形態又は免疫の発達にも影響はなかった。100 mg/kg を投与した時のサルから生まれた新生仔 2 頭が死亡したが，これはおそらくウイルス感染によるものであり，チルドラキズマブ投与との関連は不明と判断された。その他の新生仔の死亡（プラセボ群 1 頭，10 mg/kg 群 2 頭，100 mg/kg 群 2 頭）は偶発的なものであり，原因は母動物の育児放棄であり，チルドラキズマブ投与とは関連がないことは明らかであった。NOEL（10 mg/kg）を投与した時の母動物の全身曝露量と，臨床推奨用量（100 mg）での曝露量の間の安全性マージンは 6 倍以上であった（表 2.4-4）。100 mg/kg を投与した時の母動物の全身曝露量は，ヒトに対する用量（100 mg を 2 週間に 1 回 SC 投与）を投与した時の曝露量の 59 倍であった（表 2.4-4）。動物とヒトのデータは，チルドラキズマブの免疫機能への悪影響を示しておらず，これらのエビデンスに基づいて，100 mg/kg 群で生じたチルドラキズマブとの関連が不明な新生仔 2 頭の死亡は，ヒトでのリスクに関連したものではないと考えられた。

表 2.4-4　チルドラキズマブの全身曝露量比

毒性試験における動物種	試験種	投与量 (mg/kg/日)[a]	AUC 0-14days (μg.day/mL)b	曝露量比（毒性試験の曝露量／ヒト曝露量）		
				$AUC_{inf,single\ dose}$ 使用 (200 mg)[c]	$AUC_{0\text{-}t\ steadystate}$ 使用 (100 mg)[d]	$AUC_{0\text{-}t\ steady\text{-}state}$ 使用 (200 mg)[d]
サル	3 months	40	14100	10	46	23
		140 (無毒性量 L)	40500	30	133	66
		140 (無毒性量) – IV	47200	34	155	77
	9 months	10	3290	2	11	5
		30	9250	7	30	15
		100 (無毒性量)	27500	20	90	45
	EFD	10	1720	1	6	3
		100	16300	12	53	27
		300 (無毒性量)	48500	35	159	79
	PPND	10	1979[e]	1	6	3
		100(無毒性量[f])	18083[e]	13	59	30

$AUC_{0\text{-}t}$ = ゼロ時間から t 時間までの濃度時間曲線下面積、EFD = 胚・胎仔発生、NOAEL = 無毒性量、PPND = 出生前及び出生後の発生

a：皮下投与（記載がある場合を除く）

b：最終投与後の $AUC_{0\text{-}14days}$（すなわち、3 カ月間では Day 84、9 カ月間では Day 169 と Day 253 の平均値、EFD では GD 118、PPND では GD 120

c：曝露量比は、第 I 相試験（P06306）の 200mg 投与時の平均曝露量（$AUC_{inf,single\ dose}$=1400 μg.day/mL、日本人健常人、n=6）を用いて算出。[Souce:5.3.3.3:Section 14.2 Table 6c]

d：曝露量比は、乾癬患者を対象とした第 I～III 相試験（P05495, P009, P010, P011）における母集団薬物動態解析データである $AUC_{0\text{-}t,steady\text{-}state}$ = 305 μg·day/mL 及び 612 μg·day/mL（チルドラキズマブをそれぞれ 100 mg、200 mg 投与した後の値）を用いて算出。[Souce:5.3.5.3-11:Section 6.1 Table 14]

e：AUC (μg.day/mL)に単位変換するには以下の式を採用：AUC (μg.hr/mL) ÷ 24 時間

f：NOAEL は母動物毒性を示す。なお NOEL は 10mg/kg であり、これは治療との関連が不明確な 100 mg / kg での 2 件の新生仔死亡例に基づく。

結論として，チルドラキズマブの非臨床安全プログラムの総合的な結果から，チルドラキズマブを乾癬の治療薬として臨床に使用することが十分に支持された。

2.4.6　参考文献

Abdollahi E, Tavasolian F, Ghasemi N, Mirghanizadeh SA, Azizi M, Ghoryani M, et al. Association between lower frequency of R381Q variant (rs11209026)in IL-23 receptor gene and increased risk of recurrent spontaneous abortion (RSA). J Immunotoxicol. 2015; 12 (4): 317-21.

Barrow P. Developmental and reproductive toxicity testing of vaccines. J Pharmacol Toxicol Methods. 2012 Mar; 65 (2): 58-63

Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. Hum Genet 2007; 122: 201-6.

Chellman. Memo to SALAR Archives regarding Historical Control Data for Enhanced Pre- and Postnatal Study Designs in Cynomolgus Monkeys. [redacted]; 12-OCT-2016

Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. Nature 2003; 421 (6924): 744-8.

Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science 2006; 314: 1461-3.

Elson CO, Cong Y, Weaver CT, Schoeb TR, McClanahan TK, Fick RB, et al. Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a t cell-mediated model in mice. Gastroenterology 2007; 132: 2359-70.

Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, Fahmi OA, Kenny JR, Kraynov E, et al. Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome P450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: a white paper. Drug Metab Dispos 2013: 1-46.

Feagan B, Gasnik C, Lang Y, Friedman J, Johanns J, Gao LL, et al. OP054-LB4　A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled PH3 Study of Ustekinumab, a Human Monoclonal antibody to IL-12/23P40, in Patients with Moderately-Severely Active Crohns'S Disease who are Naïve or not Refactory to Anti-TNFA: UNITI-2. United European Gastroenterol J. 2015 Dec; 3 (6): 561–571.

Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. J Am Acad Dermatol. 2012 May; 66 (5):742-51.

Hendrie TA, Peterson PE, Short JJ, Tarantal AF, Rothgarn E, Hendrie MI, et al. Frequency of prenatal loss in a macaque breeding colony. Am J Primatol 1996; 40: 41-53.

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: 221-42.

Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Dec; 27 (12): 1535-45.

Kortylewski M, Xin H, Kujawski M, Lee H, Liu Y, Harris T, et al. Regulation of the IL-23 and IL-12 balance by stat3 signaling in the tumor microenvironment. Cancer Cell 2009; 15: 114-23.

Kurtz SL, Chou AY, Kubelkova K, Cua DJ, Elkins KL. IL-23 p19 knockout mice exhibit minimal defects in responses to primary and secondary infection with Francisella tularensis LVS. PLoS One. 2014 Oct 8; 9 (10): e109898.

Langowski JL, Zhang X, Wu L, Mattson JD, Chen T, Smith K, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth [Letter]. Nature 2006; 442: 461-5.

Langowski JL, Kastelein RA, Oft M. Swords into plowshares: IL-23 repurposes tumor immune surveillance. Trends Immunol. 2007; 28: 207-12.

Maeda A, Schneider SW, Kojima M, Beissert S, Schwarz T, Schwarz A. Enhanced photocarcinogenesis in interleukin-12-deficient mice. Cancer Res 2006; 66 (6): 2962-9.

Maestripieri D. Determinants of infant abuse and neglect in monkeys. Infant Behavior Dev. 1998, 21: 110.

Maestripieri D, Carroll KA. Causes and consequences of infant abuse and neglect in monkeys. Aggression and Violent Behavior, Vol 5 (3), May-Jun 2000, 245-254.

Prescott MJ, Nixon ME, Farningham DAH, Naiken S, Griffiths MA. Laboratory macaques: When to wean? Applied Animal Behaviour Science, 137 (2012)194-207.

Price RA, Anver MR, Hunt RD. Simian neonatology. 3. The causes of neonatal mortality. Vet Pathol. 1973; 10 (1): 37-44.

Sato J, Doi T, Kanno T, Wako Y, Tsuchitani M, and Narama I: Histopathology of incidental findings in Cynomolgus monkeys (Macaca Fascicularis)used in toxicity studies. J Toxicol Pathol 2012, 25: 63-101

Small MF : Reproductivee Failure in Macaques. American J Primatology 2:137-147 1982.

Teng MWL, Andrews DM, McLaughlin N, von Scheidt B, Ngiow SF, Möller A, et al. IL-23 suppresses innate immune response independently of IL-17A during carcinogenesis and metastasis. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107 (18): 8328-33.

Teng MWL, von Scheidt B, Duret H, Towne JE, Smyth MJ. Anti-IL-23 monoclonal antibody synergizes in combination with targeted therapies or IL-2 to suppress tumor growth and metastases. Cancer Res 2011; 71 (6): 2077-86.

Teng MW1, Vesely MD, Duret H, McLaughlin N, Towne JE, Schreiber RD, et al. Opposing roles for IL-23 and IL-12 in maintaining occult cancer in an equilibrium state. Cancer Res. 2012 Aug 15; 72 (16): 3987-96.

Teng M, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. Nat Med. 2015 Jul; 21 (7): 719-29.

Tonel G, Conrad C, Laggner U, Di Meglio P, Grys K, McClanahan TK, et al. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. J Immunol 2010; 185: 5688-91.

Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. J Pharmacol Toxicol Methods 2008; 58: 72-6.

von Scheidt B, Leung PS, Yong MC, Zhang Y, Towne JE, Smyth MJ, et al. Combined anti-CD40 and anti-IL-23 monoclonal antibody therapy effectively suppresses tumor growth and metastases. Cancer Res. 2014 May 1; 74 (9): 2412-21.

Weinbauer GF, Chellman GL, Rasmussen AD, Vogelwedde E. Use of Primate Pediatric Model. In: Hoberman AM, Lewis EM, eds. Pediatric Nonclinical Drug Testing: Principles, Requirements, and Practices. New York, John Wiley & Sons; 2012. 255-279.

Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. Nat Med 2009; 15 (9): 1016-23.