イルミア皮下注 100mg シリンジ

2.6.6　毒性試験の概要文

サンファーマ株式会社

目次

目次 …… 2
表一覧 …… 3
略語一覧 …… 4
2.6.6.1　まとめ …… 5
2.6.6.2　単回投与毒性試験 …… 7
2.6.6.3　反復投与毒性試験 …… 7
2.6.6.3.1　チルドラキズマブのカニクイザルを用いた 3 ヵ月間反復静脈内及び皮下投与毒性及び TK 試験 (回復期間 6 ヵ月間) (SN 07184) …… 7
2.6.6.3.2　チルドラキズマブのカニクイザルを用いた 9 ヵ月間反復皮下投与毒性及び TK 試験 (回復期間 4 ヵ月間) (SN 07329) …… 8
2.6.6.4　遺伝毒性試験 …… 9
2.6.6.5　がん原性試験 …… 9
2.6.6.5.1　科学的な重要度 に基づく分析 …… 10
2.6.6.5.1.1　がんにおける IL-23 又は IL-23R の役割についての試験 …… 10
2.6.6.5.1.2　IL-23 単独の阻害又は IL-12 と IL-23 両方の阻害 …… 10
2.6.6.5.1.3　ヒト又はマウス抗ヒト IL-23p19 抗体を用いたマウス試験 …… 10
2.6.6.5.1.4　遺伝子改変した IL-23 p19，IL-12 p35 又は IL-12/23 p40 欠損マウス …… 11
2.6.6.5.1.5　光発がんに対する IL-23 及び IL-12 の影響 …… 11
2.6.6.5.1.6　IL-12 及び IL-23 阻害薬を投与したときの臨床所見 …… 11
2.6.6.5.1.7　ヒトにおける IL-23R 遺伝子多型性 (R381Q) の解析 …… 12
2.6.6.5.2　要約 …… 12
2.6.6.6　生殖・発生毒性試験 …… 12
2.6.6.6.1　受胎能及び初期胚の発生に関する試験 …… 12
2.6.6.6.2　胚・胎仔発生に関する試験 …… 13
2.6.6.6.2.1　チルドラキズマブ皮下投与による胚･胎仔発生に関する毒性及び TK 試験 (SN08292) …… 13
2.6.6.6.3　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 …… 14
2.6.6.6.3.1　妊娠カニクイザルを用いたチルドラキズマブ皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験 (生後 6 ヵ月間の評価を含む) (TT #12-9004) …… 14
2.6.6.6.4　新生仔 (幼若動物) に投与した試験 …… 22
2.6.6.7　局所忍容性試験 …… 22
2.6.6.7.1　雌ウサギを用いたチルドラキズマブの局所忍容性 (静脈内，動脈内，筋肉内及び傍静脈) 試験 …… 22
2.6.6.8　他の毒性試験 …… 23
2.6.6.8.1　抗原性 …… 23
2.6.6.8.2　免疫毒性 …… 23

2.6.6.8.3 機序検討試験 …… 23
2.6.6.8.4 依存性 …… 23
2.6.6.8.5 代謝物 …… 24
2.6.6.8.6 不純物 …… 24
2.6.6.8.7 その他の試験 …… 24
2.6.6.8.7.1 光毒性 …… 24
2.6.6.8.7.2 組織交差反応性試験 …… 24
2.6.6.8.7.3 探索的試験 …… 26
2.6.6.9 考察及び結論 …… 26
2.6.6.10 参考文献 …… 28

表一覧

表 2.6.6.1-1 毒性試験 …… 6
表 2.6.6.3-1 雌雄カニクイザルにチルドラキズマブを単回及び反復静脈内又は皮下投与したときの平均 TK パラメータ …… 8
表 2.6.6.3-2 雌雄カニクイザルにチルドラキズマブを単回及び反復皮下投与したときの平均 TK パラメータ …… 9
表 2.6.6.6-1 3 ヵ月及び 9 ヵ月試験における性的成熟雌及び性的成熟/思春期前後の雄の頭数 …… 13
表 2.6.6.6-2 雌カニクイザルにチルドラキズマブを単回及び反復皮下投与したときの平均 TK パラメータ …… 14
表 2.6.6.6-3 試験デザイン …… 14
表 2.6.6.6-4 成獣雌サルにチルドラキズマブを皮下投与したときの母動物血清中チルドラキズマブ TK パラメータの要約平均値 (±SE)：GD50 …… 15
表 2.6.6.6-5 成獣雌サルにチルドラキズマブを皮下投与したときの母動物血清中チルドラキズマブ TK パラメータの要約平均値 (±SE)：GD120 …… 16
表 2.6.6.6-6 チルドラキズマブを母サルに皮下投与したときの出生仔/母動物血清中チルドラキズマブ濃度比 …… 16
表 2.6.6.6-7 チルドラキズマブを母サルに皮下投与したときの乳汁中/血清中チルドラキズマブ濃度比 …… 16
表 2.6.6.6-8 PPND 試験における胎仔及び新生仔死亡についての要約 …… 17
表 2.6.6.6-9 2008～2012 年の[redacted] ([redacted]) のヒストリカルコントロールにおける GD50 から分娩後までの胎仔及び新生仔死亡 (12 試験) …… 18
表 2.6.6.9-1 チルドラキズマブ全身曝露量の倍数 …… 26

略語一覧

略語	定義
ABC method	アビジン･ビオチン複合体法 (Avidin-Biotin Complex Method)
ADA	抗チルドラキズマブ抗体 (Anti-drug Antibodies)
AUC	血清中濃度‐時間曲線下面積 (Area under the Curve)
AUC (t)	0 時間から t 時間までの血中濃度－時間曲線下面積 (Area under the concentration-versus-time curve from zero to time t)
BD	出生日 (Birth Day)
CD	クローン病 (Crohn's Disease)
C_{max}	最高血中濃度 (Observed Maximum Concentration)
CNS	中枢神経系 (Central Nervous System)
C_0	初期 (投与直後の) 血清中濃度 (Concentration Extrapolated to Time)
GD	妊娠日 (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)
ICH	医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
IM	筋肉内 (Intramuscular)
IV	静脈内 (Intravenous)
KLH	キーホールリンペットヘモシアニン (keyhole limpet hemocyanin)
mAb	モノクローナル抗体 (Monoclonal antibody)
MK-2206	Akt 阻害薬
MK-3222	チルドラキズマブの開発コード
NA	該当せず (Not applicable)
NOEL	無作用量 (No-observed-effect level)
NOAEL	無毒性量 (No-observed-adverse-effect level)
OECD	経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development)
PK	薬物動態 (Pharmacokinetic (s))
PPD	出産後日数 (Postpartum 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)
Q2W	2 週間毎，2 週間に 1 回 (Once every two weeks)
R	蓄積 (Accumulation)
SC	皮下 (Subcutaneous (ly))
SCH 900222	チルドラキズマブの旧開発コード
SW	投与開始後第____週 (Study Week)
TDAR	T 細胞依存性抗体産生試験 (T-cell Dependent Antibody Response)
TK	トキシコキネティクス (Toxicokinetic)
T_{max}	最高血中濃度到達時間 (Time to reach C_{max})
TNF	腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor)
$t_{1/2}$	消失半減期 (Half-life)
USP	米国薬局方 (United State Pharmacopeia)

2.6.6.1 まとめ

チルドラキズマブ (開発コード SCH900222 または MK-3222) は，高親和性 (K_D=297pM) のヒト化組換え免疫グロブリン G1/κ アイソタイプ (IgG1/κ) モノクローナル抗体 (mAb) であり，IL-12/IL-23 p40 ではなく IL-23 の p19 サブユニット (IL-23 p19) に特異的に結合し，IL-23 の活性を中和する (2.6.2.2.1.1 項) 。

In vitro 薬理試験で，チルドラキズマブは，カニクイザルとヒト IL-23 に同程度の高い親和性 (47 pM) で結合して IL-23 の活性を阻害 することが示された。チルドラキズマブはマウス IL-23 に結合しない (2.6.2.2.1.2 項) 。Biacore を用いた解析結果は，IL-23 p19 アミノ酸配列の既知の相同性と一致していた。ヒトとカニクイザルの IL-23 p19 のアミノ酸配列は 98%の相同性を有するが，成熟ヒト IL-23 p19 と，アミノ酸配列データが得られている他の動物種全ての IL-23 p19 とのアミノ酸配列の相同性は 90%未満である。非ヒト霊長類以外の動物種のヒト IL-23 のアミノ酸配列の相同性が低いことを考慮すると，未だ検討していない他の動物種の IL-23 に，チルドラキズマブが高い親和性で結合する可能性は低いと考えられた。したがって，サルのみが薬理試験に適する動物種であると判断した。

チルドラキズマブのヒトでの皮下 (SC) 及び静脈内 (IV) 投与を裏付けるために広範な非臨床試験プログラムを実施し，チルドラキズマブの安全性の特徴を明らかにした。バイオテクノロジー応用医薬品に関する規制当局のガイドライン (ICH-S6 (R1)) に準拠して，チルドラキズマブの申請をサポートするためのピボタル (GLP 適用) 毒性試験を実施した。これらの試験について (表 2.6.6.1-1) に示し，結果については以下で考察している。非臨床試験で用いた被験物質のロット番号は (2.6.7.4 項) に記載している。

すべてのピボタル試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP) を遵守して実施した。各試験を実施した試験実施施設の所在地を脚注に記載した。全試験が経済協力開発機構 (OECD) の加盟国である米国内で実施されたことから，OECD GLP データ相互受入制度が適用される。GLP 適合性の陳述書は，全ての GLP 適用試験の報告書に含まれている。

表 2.6.6.1-1 毒性試験

Study Type/Duration	Route	Species	Dose Levels (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	Study No. (GLP Status)
Single-dose toxicity					
Pharmacokinetic/Single Dose	IV, SC	Cynomolgus monkey	SC = 0.4, 4, 40 IV = 40	NA	D54072 (Non-GLP) [a]
Repeat-dose toxicity					
Toxicity and TK/Once every two weeks for 3-months with a 6-month postdose period	IV, SC	Cynomolgus monkey	SC = 40 or 140 IV = 140	SC =140 IV = 140	SN 07184 (GLP) [b]
Toxicity and TK/Once every two weeks for 9 months followed by a 4-month postdose period	SC	Cynomolgus monkey	10, 30, 100	100	SN 07329 (GLP) [c]
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	300	SN08292 (GLP) [d]
Pre- & postnatal development/ once every 2 weeks from Gestation Day 50 (GD 50) until parturition	SC	Cynomolgus monkey	10, 100	100[e]	TT #12-9004 (GLP) [f]
Local tolerance					
Local Tolerance/Single Dose	IV, IA, IM, PV	Rabbit	One group of rabbits received MK-3222 via intravenous (0.5 mL) and intramuscular (0.5 mL) injections. A second group of rabbits received MK-3222 via intra-arterial (0.5 mL) and paravenous (0.2 mL) injections.	NA	SN07185 (GLP) [g]
Other toxicity studies[h]					
Tissue Cross Reactivity	In vitro	Cynomolgus monkey tissues	NA	NA	SN07377 (GLP) [i]
Tissue Cross Reactivity	In vitro	Human Tissues	NA	NA	SN07376 (GLP) [i]
Investigative Study	Oral (MK-2206) SC (MK-3222)	Cynomolgus monkey	<u>Group 2: MK-2206</u> 2 mg/kg/day (SD 3-5) 6 mg/kg/day (SD 6-7) 18mg/kg/day (SD8-16) <u>Group 3: MK-2206</u> 2 mg/kg/day (SD 3-5) 6 mg/kg/day (SD 6-7) 18mg/kg/day (SD8-16) with SC administration of 10 mg/kg MK-3222 on SD 1 and 15 only.	NA	TT #12-1021 (Non-GLP) [j]

Study Type/Duration	Route	Species	Dose Levels (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	Study No. (GLP Status)
Rabbit Pyrogen Assay	SC	Rabbit	3 mL/kg	NA	TT #16-4822 (Non-GLP) [i]

IV = Intravenous; SC = Subcutaneous; NOAEL = No observed-adverse-effect-level; GLP = Good Laboratory Practices; IA = Intra-arterial; IM = Intramuscular; PV = Paravenous; SD = Study Day; GD = Gestation Day
MK-3222 = Tildrakizumab or SCH 900222
a: [redacted], USA
b: [redacted] USA
c: [redacted] USA
d: [redacted] USA
e: NOAEL for maternal toxicity is shown. No-Observed-Effect Level for developmental toxicity is 10 mg/kg based on 2 neonatal deaths at 100 mg/kg of uncertain relationship to treatment
f: [redacted] USA
g: [redacted] USA
h: Not toxicology study but obtained toxicology information
i: [redacted] USA
j: [redacted] USA

全身曝露量の倍数 (表 2.6.6.9-1) は，ヒトに 200 mg を投与（P06306 試験）したときの平均臨床曝露量 (1280 µg.day/mL) の最高値を用い，ヒトでは第 II 及び第 III 相試験における投与間隔が 12 週間であったのに対し，サルでは 12 週間の間に 6 回投与したため，投与間隔の差で補正した。

結論として，チルドラキズマブの非臨床安全性プロファイルは十分に検討され，非臨床安全性試験の結果は本剤の安全性及び申請を裏付けるものと考えられた。

2.6.6.2　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，単回静脈内及び皮下投与後の毒性は，サルに 0.4，4，40 mg/kg を単回皮下投与，40 mg/kg を単回静脈内投与した探索的な単回投与 PK 試験 (1 群あたり雄 3 頭) で評価できる (2.6.7.5 項，報告書 D-54072)。対照群には，プラセボを皮下投与した。85 日目まで種々の間隔で測定を行い，安全性評価項目には，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。本試験でチルドラキズマブに関連した所見はなかった。PK の詳細は (2.6.4.2.2 項) で考察する。チルドラキズマブはマウス IL-23 に結合しないが，マウスを用いた静脈内及び皮下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 SN 08217) を行い，標的外の効果又は非特異的は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，一般状態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，サルを用いた反復投与毒性試験 (2.6.6.3 項) でも評価でき，これら反復毒性試験でも急性毒性は観察されなかった。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　チルドラキズマブのカニクイザルを用いた 3 ヵ月間反復静脈内及び皮下投与毒性及び TK 試験 (回復期間 6 ヵ月間) (SN 07184)

チルドラキズマブ 40 又は 140 mg/kg（皮下投与），または 140 mg/kg（静脈内投与）を 2 週間に 1 回 3 ヵ月間カニクイザルに投与し，チルドラキズマブの全身毒性を評価した (2.6.7.7A 項，報告書 SN 07184) 。対照群にはプラセボを皮下投与した。Week 15 に各群雌雄各 3 頭のサルを安楽死させた。残りのサルは，投与後 6 ヵ月間後の Week 40 に安楽死させた。試験開始時の動物の年齢は，約 2～4.5 歳 (29～53 ヵ月齢) であった。

チルドラキズマブの全身曝露量に性差は認められなかった。また，全身曝露量は投与量の増加に伴い，また，反復投与により増加し，140 mg/kg 用量では，皮下投与群と静脈内 (ボーラス) 投与群間で同程度であった (表 2.6.6.3-1) 。

チルドラキズマブは，全用量群において，平均消失半減期 18.9 日で血清中より消失した。総 IL-23 は，少数の動物にしか検出されなかったが，これは恐らく分析法の定量下限 (250 pg/mL) が比較的高かったことが原因と考えられる。抗チルドラキズマブ抗体（ADA）が，1 頭で検出され，チルドラキズマブのクリアランスの明らかな増加を伴っていた。ADA 発現の有無にかかわらず，毒性は認められなかった。

表 2.6.6.3-1　雌雄カニクイザルにチルドラキズマブを単回及び反復静脈内又は皮下投与したときの平均 TK パラメータ

Dosing Interval (number of doses)	Sex (n)	Nominal Dose (mg/kg)	AUC (0-14 days) (μg·day/mL) [a]	C_{max} (μg/mL) [a]	T_{max} (day) [a,b]	Mean t½ [a c] (days)	R [a d]	Study No.
IV								
1	F (6), M (6)	140	19300	3220	NA	NA	NA	SN 07184
7			47200	6990	NA	17.7[e]	2.44	
SC								
1	F (6), M (6)	40	6900	709	3 (1-14)	NA	NA	SN 07184
		140	15900	1380	3 (1-14)	NA	NA	
7	F (6), M (6)	40	14100	1200	3 (1-7)	21.0	2.04	
		140	40500	3810	3 (0-3)	17.9	2.56	

AUC = area under the serum concentration-time curve; Cmax = maximum observed serum concentration; IV = intravenous bolus; NA = not applicable; No. = number, SC = subcutaneous; Tmax = time of maximum observed serum concentration; t½ = terminal phase half-life.
a: Geometric means.
b: Median (minimum - maximum). Tmax is not listed for studies in which MK-3222 was administered as an IV bolus, as the timing of the bolus can affect the observed Tmax.
c: Elimination t½ was determined for the animals assigned to the postdose period (n = 3 animals per sex per group). The mean elimination t½ was 18.9 days across groups (n = 17).
d: Accumulation (R) = AUC (0-14 days) $_{\text{Dosing Interval n (after repeated dosing)}}$ ÷ AUC (0-14 days) $_{\text{Dosing Interval 1.}}$
e: One monkey was excluded from t½ calculations due to the influence from anti- MK-3222 antibodies MK-3222 serum concentrations.

生存時の観察または剖検では，チルドラキズマブに関連した所見 (性的に成熟したサルの生殖器の評価を含む) は認められなかった（表 2.6.6.6-1）。被験物質に関連した所見が認められなかったことから，静脈内及び皮下投与のいずれにおいても NOAEL は≥140 mg/kg と判断された。当該投与量でのサルにおける全身曝露量は，ヒト推奨 1 日投与量 100 mg (12 週間に 1 回投与) での曝露量の 130 倍を上回っていた (表 2.6.6.9-1) 。

2.6.6.3.2　チルドラキズマブのカニクイザルを用いた 9 ヵ月間反復皮下投与毒性及び TK 試験 (回復期間 4 ヵ月間) (SN 07329)

サルにチルドラキズマブ 10，30 又は 100 mg/kg を 14 日に 1 回 9 ヵ月間皮下投与して，チルドラキズマブの毒性及びトキシコキネティクスを評価した (2.6.7.7B 項，報告書 SN 07329) 。試験開始時の動物の年齢は約 2 歳 (25～28 ヵ月齢) であった。

チルドラキズマブの全身曝露量に性差は認められず，全身曝露量は用量に比例して増加した (表 2.6.6.3-2)。また，反復投与 13 回目 (Day 169～183) ～19 回目 (Day 253～267) では，投与 1 回目 (Day 1～15) の全身曝露量に比べて増加が認められた。チルドラキズマブの全身曝露と総 (遊離及び結合) IL-23 の血清中濃度には関連が認められ，また，いずれの動物においても ADA は検出されなかった。

表 2.6.6.3-2　雌雄カニクイザルにチルドラキズマブを単回及び反復皮下投与したときの平均 TK パラメータ

Dosing Interval (number of doses)	Sex（n）	Nominal Dose (mg/kg)	AUC (0-14 days) (μg·day/mL) [a]	C_{max} (μg/mL) [a]	T_{max} (day) [b]	R[a,c]	Study No.
1	F (6), M (6)	10	1190	133	1 (0.25-14)	NA	SN 07329
		30	3340	476	1 (1-1)	NA	
		100	11600	1080	3 (0.25-3)	NA	
≥13[d]	F (12), M (12)	10	3290	295	3 (0.0833-7)	2.95	
		30	9250	893	3 (1-3)	2.92	
		100	27500	2640	3 (1-7)	2.69	

AUC = area under the serum concentration-time curve; Cmax = maximum observed serum concentration; IV = intravenous bolus; NA = not applicable; No. = number, SC = subcutaneous; Tmax = time of maximum observed serum concentration
a: Mean values.
b: Median (minimum - maximum).
c: Accumulation (R) = AUC (0-14 days) $_{\text{Dosing Interval n (after repeated dosing)}}$ ÷ AUC (0-14 days) $_{\text{Dosing Interval 1.}}$
d: Mean of data from dosing intervals 13 and 19 (N = 6 animals/sex per interval for a total of 12 animals/sex assessed).

生存時の観察または剖検では，チルドラキズマブ投与に関連した所見［性的に成熟したサルの生殖器及びホルモン作用 (エストラジオール及びプロゲステロン) の評価を含む］ は認められなかった (表 2.6.6.6-1) 。

全チルドラキズマブ投与群において，皮下投与部位に極めて軽微な血管周囲の単核球浸潤が認められた。炎症は，顕微鏡検査によってのみ検出され，回復群の動物には認められなかった。浸潤はチルドラキズマブの直接作用ではなく，外来 (非自己) タンパク質投与に対する非特異的反応と考えられた。

チルドラキズマブに関連した所見が認められなかったことから，NOAEL は≥100 mg/kg と判断され，この用量における反復投与後の $AUC_{(0\text{-}14\ days)}$ は 27500 μg·day/mL であった（雌雄合算）。100 mg/kg での全身曝露量は，ヒト推奨用量 100 mg (12 週間に 1 回投与) でのヒト曝露量の 90 倍であった (表 2.6.6.9-1) 。

2.6.6.4　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，医薬品で通常実施される標準的な遺伝毒性試験は，バイオテクノロジー応用医薬品には適用されず，チルドラキズマブの遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.5　がん原性試験

免疫調節療法は，場合によっては発がん性に関連する可能性がある。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) ，マウスやラットを用いた試験で発がん性を直接評価することはできない

(2.6.2.2.1.2 項) 。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，げっ歯類を用い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，サロゲートマウス抗マウス 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，薬理試験の項 (2.6.2.2.2.5 項) に記載した。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。このことについては下記に記載する。比較試験では，これら 2 種類のサイトカインが，腫瘍の増殖をコントロールする上で異なる役割を担っていることが示された[(Ngiow, 2013) によるレビュー]。

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，主に標的にのみ作用する。したがって，モノクローナル抗体は，完全な発がん物質又は一般的な腫瘍プロモーターとして作用しないが，チルドラキズマブが免疫修飾に及ぼす潜在的な薬理作用により，特定の新生物又は一群の新生物の発生率や増殖速度を増加させる可能性がある。チルドラキズマブの発がんリスクの可能性を検討するために，遺伝子改変動物の評価も含めて，IL-23p19 の特異的な拮抗あるいは欠損に関する試験や公表文献を，以下に要約する科学的な重要度に基づくアプローチで分析した。

2.6.6.5.1 科学的な重要度 に基づく分析

2.6.6.5.1.1　がんにおける IL-23 又は IL-23R の役割についての試験

社内試験において，各種臓器から得られたヒト腫瘍検体の大部分で同一個体の隣接する正常組織に比べて IL-23 の発現が有意に増加し，一方 IL-12 は増加していないことが示された (Langowski, 2006)。IL-17 は腫瘍増殖促進性の血管新生において中心的役割を担うサイトカインであるが，IL-17 の発現量もヒト腫瘍中で有意に増加し，IL-23 で誘発されるプロセスの活性化と一致していた。更に，ヒト大腸癌では，IL-23 p19 の発現量の増加と，マクロファージ及び好中球浸潤の増加との間に強い相関が認められた。

2.6.6.5.1.2　IL-23 単独の阻害又は IL-12 と IL-23 両方の阻害

社内及び社外試験 (2.6.2.2.2.5 項及び表 2.6.2.2-5) の結果から，IL-23 のみを阻害したモデルの多くは，腫瘍発生率又は腫瘍増殖速度の低下による有益な効果を示している (Langowski, 2006) , (Langowski, 2007) , (Kortylewski, 2009)) , (Wu, 2009) , (Teng, 2010) , (Teng, 2011), (Teng, 2015)。対照的に，モデルの多くは，IL-12 と IL-23 の二重阻害が腫瘍監視機構の破綻と腫瘍負荷の増大をもたらすことを示している (Langowski, 2006) , (Maeda, 2006) , (Teng, 2010) , (Teng, 2011) , (Teng, 2012) , (von Scheidt, 2014) 。

2.6.6.5.1.3　ヒト又はマウス抗ヒト IL-23P19 抗体を用いたマウス試験

チルドラキズマブは，マウス IL-23 には結合しないが，ヒト腫瘍異種移植片が産生するヒト IL-23 には結合すると考えられる。チルドラキズマブのヒト腫瘍由来の IL-23 に対する拮抗作用を評価するために，*in vitro* でヒト IL-23 p19，IL-12/23 p40 及び IL-23R mRNA を発現していることが知られているヒト腫瘍細胞株 (SW620 ヒト大腸癌細胞株，ATCC #CCL-227) を用いた予備試験を実施した (2.6.3.1 項，報告書 TT#08-7926)。遺伝子操作により免疫を抑制したヌードマウスに腫瘍を移植 (脇腹に 1×10^6 個の腫瘍細胞を皮内注入；1 群当たり 10 匹)した後，Day 19，26，33 及び 40 にチルドラキズマブを皮下投与した。このモデルでは，IL-23 拮抗作用全体の完全な評価はできないが，ヒト腫瘍中の IL-23/IL-23R 系がチルドラキズマブにより変化する可能性があることが示された。この試験では，同時対照 (抗 IgE モノクローナル抗体) と比較して，チルドラキズマブによる腫瘍増殖率の変化はみられなかった。

別の試験では，C57BL/6 マウスに PDV 扁平上皮癌細胞株を移植した後，免疫を介した拒絶反応期に，IL-23 を特異的に中和するサロゲートマウス抗マウス IL-23 p19 抗体 (SCH 900598)，及び IL-23 と IL-12 の両方を阻害する抗マウス IL-12/23 p40 抗体 (C17.8) を 48 mg/kg の用量で皮下投与した (2.6.2.2.2.5 項)。この試験では，IL-23 (抗マウス IL-23 p19) の特異的な阻害は腫瘍の生着を低下させ，一方 IL-12 及び IL-23 の二重阻害 (抗マウス IL-12/23p40) は，腫瘍の増殖速度及び生着を増加させた。

2.6.6.5.1.4　遺伝子改変した IL-23 P19，IL-12 P35 又は IL-12/23 P40 欠損マウス

上皮腫瘍形成における IL-23 の役割をより直接的に検討するために，IL-23 p19 又は IL-12 p35 のいずれか，あるいは IL-23 と IL-12 の両方を欠損したマウス (IL-12/23 p40-/-) で，化学発がん時の腫瘍形成に対する感受性を評価した (Langowski, 2006) 。IL-23 欠損マウスは腫瘍誘発に対して抵抗性を示し，腫瘍発生率の低下が認められた。対照的に，IL-12 のみを欠損したマウスでは，対照群に比べて乳頭腫がより早期から発現し，数も有意に増加した。IL-23 と IL-12 の両方が欠損したマウスは腫瘍誘発に対する抵抗性を示した。IL-23 欠損マウスでは，腫瘍増殖に必要とされる多くの炎症性因子及び細胞種が減少した。

免疫監視に対する IL-23 の作用を検討するために，形質転換した前癌細胞株 (PDV 扁平上皮癌細胞) を用いてマウスの腫瘍細胞排除能を評価した。この前癌細胞株は，免疫正常マウスでは排除されるが，免疫系が障害されている動物では腫瘍を発生させる。IL-23 p19 欠損マウスの皮内に PDV 扁平上皮癌細胞を移植したところ，腫瘍移植に対する強い抵抗性が認められた。対照的に，IL-12 を欠損したマウス (IL-12 p35-/-) 及び IL-23 と IL-12 の両方を欠損したマウス (IL-12/23 p40-/-) では，腫瘍発生率が劇的に増加した (Langowski, 2006) 。

2.6.6.5.1.5　光発がんに対する IL-23 及び IL-12 の影響

IL-12 及び IL-23 は，紫外線による免疫抑制の阻止に関与することが示されている［(Schwarz A, 1996) ，(Majewski, 2010) 。IL-12 又は IL-23 阻害が光発がんに及ぼす作用を検討するため，遺伝子改変した IL-12 p35 (IL-12 p35-/-) 又は IL-23 p19 (IL-23 p19-/-) 欠損マウスを，週 3 回 32 週間 UVR に長期間曝露させた。その結果，IL-23 p19 欠損マウスにおける UVB 誘発非上皮性悪性腫瘍の発生率は，野生型マウスに比べて増加することが示された (Jantschitsch, 2012) 。一方 UVB 誘発腫瘍の発生率増加は，IL-12/23 p40 を阻害した場合でも報告されているが，IL-23 p19 ノックアウトマウスにおける肉腫の発現率は，IL-12 欠損マウスに比べて同程度あるいはより少なく，また腫瘍数も野生型マウス又は IL-12 欠損マウスに比べて少なかった。Maeda とその共同研究者のデータ (Maeda, 2006) は，IL-23 単独の阻害に比べ，IL-23 及び IL-12 の二重阻害により皮膚癌発生のリスクが高くなることを裏付けている。ただし，マウスとヒトではヘルパーT 細胞による制御が異なることを考慮すると (Laurence, 2007) ，ヒト発がんリスクを予測する上で，これらげっ歯類モデルの有用性は不明である。

2.6.6.5.1.6　IL-12 及び IL-23 阻害薬を投与したときの臨床所見

最近の総説に，ウステキヌマブ (抗 IL-12/23 p40 モノクローナル抗体) や別の IL-12/23 p40 モノクローナル抗体 (briakinumab) の安全性プロファイルが記載されている (Ngiow, 2013) 。ウステキヌマブが投与された約 750 例の患者における 3 年を超える追跡調査では，悪性腫瘍の発生率の増加は認められなかった (Gordon, 2012)，(Kimball, 2013) 。更に，クローン病 (CD) 患者を対象としたウステキヌマブの第 III 相試験でも，悪性腫瘍は認められなかった (Feagan, 2015) 。しかし，briakinumab が投与された患者約 2500 例を含む第 II 相及び第 III 相試験（すでに開発終了）の併合データでは，乾癬患者の 2.6%で悪性腫瘍が認められている (基底細胞癌 1.0%，扁平上皮細胞癌 0.8%) (Langley, 2013) 。対照的に，臨床試験で確立されたチルドラキズマブの安全性プロファイルからは，悪性腫瘍のリスク増加は示唆されていない(2.7.4.2 項) 。

2.6.6.5.1.7　ヒトにおける IL-23R 遺伝子多型性 (R381Q) の解析

IL-23R 及びそのリガンド遺伝子の配列変異は，乾癬に対する防御能を与える (Capon, 2007)。*In vitro* の機能性試験では，R381Q 防御アレルが健康ドナー及び乾癬患者において IL-23R のシグナル伝達を低減させることが示された(Di Meglio, 2011)，(Teng, 2015)。これらのデータは，IL-23 活性阻害によるチルドラキズマブの効果と極めて類似している。IL-23 を含め，がんにおけるサイトカインの遺伝子多型の役割に関する最近の研究は，IL-23R の R381Q 機能低下変異と大腸癌との間に相関がないことを示している (Nemati, 2015)。

2.6.6.5.2　要約

遺伝子改変したマウスを含む多くのマウス腫瘍モデルを用いた研究により，すでに認められていた IL-23 及び IL-12 二重阻害に関連するがんリスクの増大が確認されたが，IL-23 経路の特異的阻害の腫瘍増殖に対する保護効果も示された。これらのマウスモデルで得られたデータは，IL-23 の p19 サブユニットに特異的に結合することにより IL-23 活性を阻害するチルドラキズマブの効果と極めて類似している。チルドラキズマブに発がんシグナルがないことは，薬理学的に反応性があるカニクイザルを用いた 9 ヵ月間慢性毒性試験 (2.6.6.3.2 項) において，試験期間を通して高い曝露量 (患者での臨床曝露量の 90 倍) を維持しても (表 2.6.6.9-1)，組織学的検査で前がん病変が認められなかったことからも裏づけられる。また，チルドラキズマブと同様の作用をもたらすヒトの機能的 IL-23R 多型 (R381Q) の検討では，ヒトにおける発がんリスクとの関係は認められていない。公表文献並びに社内試験から得られたすべてのデータを用いた科学的根拠に基づく解析から，IL-23 p19 遮断によりヒト IL-23 を中和するチルドラキズマブの投与は，発がんリスクの上昇とは無関係であることが示唆された。

2.6.6.6　生殖・発生毒性試験

2.6.6.6.1　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，改善，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用いた反復投与毒性試験 (2.6.6.3 項) での生殖器の検討 (臓器重量と組織形態学的評価) から評価することができる。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) から判断して，3 ヵ月試験及び 9 ヵ月試験の両方で，性的に成熟した動物が含まれていた (表 2.6.6.6-1)。

表 2.6.6.6-1　3 ヵ月及び 9 ヵ月試験における性的成熟雌及び性的成熟/思春期前後の雄の頭数

3-month dosing with 6-month treatment-free period[a] (SN 07184)				
	Control	40	140	140 (IV)
Female[b] Sexually Mature	5/6	6/6	6/6	6/6
Male[b] Sexually Mature Peri-pubertal Sexually mature + peri pubertal	3/6 0/6 3/6	1/6 1/6 2/6	2/6 0/6 2/6	2/6 1/6 3/6
$AUC_{(t)}$ (ug.day/mL)	NA	14100	40500	47200
Systemic Exposure Multiple[c]	NA	46	133	155
9-month dosing with 4-month treatment-free period[a] (SN 07329)				
	Control	10	30	100
Female[b] Sexually Mature	6/6	6/6	5/6	6/6
Male[b] Sexually Mature Peri-pubertal Sexually mature + peri pubertal	4/6 0/6 4/6	1/6 2/6 3/6	0/6 4/6 4/6	0/6 1/6 1/6
$AUC_{(t)}$ (ug.day/mL)	NA	3290	9250	27500
Systemic Exposure Multiple[c]	NA	11	30	90

$AUC_{(t)}$ = area under the serum concentration-versus-time curve from zero to time (t); IV = intravenous; NA = not applicable
a: Dose administered via subcutaneous injection unless otherwise indicated.
b: Female sexual maturity determined by observation of menstruation (red peri-vaginal substance) and daily vaginal swabs (9-month study only). Male sexual maturity determined by histomorphologic evaluation of testes and epididymides and/or by testes weights (mature ≥17g and peri-pubertal >10g and <17g for combined testes weight) (Haruyama, 2012)
c: Exposure multiples calculated using population pharmacokinetic data ($AUC_{0\text{-}t,steady\text{-}state}$ of 305 µg.day/mL) from Phase I-III studies at 100 mg (P05495, P009, P010, and P011).

3 ヵ月及び 9 ヵ月の試験では，ヒトに推奨用量 (100mg を 12 週間に 1 回 SC 投与) を投与した時の曝露量より十分高い曝露量で，性的に成熟したサル (2.6.6.3 項) の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。

2.6.6.6.2　胚・胎仔発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　チルドラキズマブ皮下投与による胚･胎仔発生に関する毒性及び TK 試験 (SN 08292)

この試験では，妊娠カニクイザルにチルドラキズマブを 0，10，100，又は 300 mg/kg の用量で，GD20 から GD118 まで (器官形成期及び第 II 及び第 III 期に相当) 14 日に 1 回皮下投与したときの潜在的な胚毒性及び催奇形性を評価した (2.6.7.13A 項，報告書 SN 08292)。GD140 (±3 日) に帝王切開を実施した。母動物のチルドラキズマブ全身曝露量 (表 2.6.6.6-2) 及び免疫原性について評価した。

母動物では，チルドラキズマブは GD118 (最終投与) の投与 1～7 日後に最高血清中濃度に到達した。チルドラキズマブの全身曝露量は，用量に比例して増加した。帝王切開時 (GD140) の胎仔血清中チルドラキズマブ濃度を測定した結果，胎仔移行性のエビデンスが認められた (胎仔/母動物血清中チルドラキズマブ濃度比は 0.6～0.8)。GD140 の胎仔血清中でチルドラキズマブが検出され，10，100，及び 300 mg/kg 投与群でそれぞれ 21.2～69.6，0.0438～458 及び 424～2180 µg/mL であった。1 頭の胎仔及び数頭の母動物において ADA が検出されたが，100 mg/kg 投与群の母動物 1 頭 (及びその胎仔) を除いて，各動物の血清中濃度 - 時間プロファイルに影響は見られなかった。

100 mg/kg 用量群の母動物 1 頭とその胎仔では，帝王切開日 (GD140) に ADA が検出され，抗体が検出された検体は中和抗体陽性であった。このことは，母動物及び胎仔の血清中薬物濃度プロファイルが，同一用量群の他の全動物に比べて低いことと一致していた。中和抗体の有無に係わらず，毒性は観察されなかった。

表 2.6.6.6-2　雌カニクイザルにチルドラキズマブを単回及び反復皮下投与したときの平均 TK パラメータ

Dosing Interval (number of doses)	Sex (N)	Nominal Dose (mg/kg)	AUC (0-14 days) (µg·day/mL) [a]	C_{max} (µg/mL) [a]	T_{max} (day) [b]	Study No.
8	F (12)	10	1720	151	3 (3-7)	SN 08292
	F (11)	100	16300	1600	3 (3-3)	
	F (11)	300	48500	4820	3 (1-3)	

AUC = area under the serum concentration-time curve; Cmax = maximum observed serum concentration; IV = intravenous bolus; NA = not applicable; N = number, SC = subcutaneous; Tmax = time of maximum observed serum concentration
a: Mean values.
b: Median (Minimum – Maximum)

要約すると，生存時又は死後に測定したパラメータに，被験物質に関連した影響は認められず，すべての胎仔で被験物質に関連した異常又は変化は認められなかった。いずれの用量においても母体毒性又は発生毒性が認められなかったことから，カニクイザルの母動物及び胚･胎仔発生に関する NOAEL は≥300 mg/kg と判断された (GD118 の最終投与後の $AUC_{(0–14\ days)}$ は 48500 µg·day/mL) 。300 mg/kg 投与での全身曝露量は，ヒト推奨 1 日投与量 100 mg (12 週間に 1 回投与) での曝露量の 159 倍であった (表 2.6.6.9-1) 。

2.6.6.6.3 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

2.6.6.6.3.1 妊娠カニクイザルを用いたチルドラキズマブ皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験 (生後 6 ヵ月間の評価を含む) (TT #12-9004)

当該試験の目的は以下の通り：

1. 妊娠カニクイザルにチルドラキズマブを GD50 から分娩まで 2 週間に 1 回皮下投与したときの母動物毒性，TK プロファイル及び ADA 形成について検討する。
2. 妊娠中にチルドラキズマブを投与された母動物からの出生仔の，生後 6 ヵ月間の成長及び発達を評価する。生後評価では，TK，ADA 解析，免疫毒性及び組織病理検査を行った。出生仔については，新生仔期には外見の発生学的及び行動学的項目について評価し，剖検時には外見及び内臓 (発生学的) 検査を実施した。免疫毒性評価では，リンパ球のイムノフェノタイピング及び T 細胞依存性抗体産生 ［TDAR；キーホールリンペットヘモシアニン (KLH) に対する］ の評価を行った。

試験に未使用の雌カニクイザル 45 頭を下表に記載の用量群に割付けた (2.6.7.14A 項，報告書 TT #12-9004) ，(表 2.6.6.6-3) 。全母動物が初産であった。

表 2.6.6.6-3 試験デザイン

Group No.	No. of Pregnant Females	Test Material	Dose Level (mg/kg/dose)	Dose Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg/dose)
1	15	Control Article	0	0	1
2	15	MK-3222	10	100	0.1
3	15		100	100	1

妊娠カニクイザルにチルドラキズマブを GD50 から妊娠期間を通して 2 週間に 1 回 (Q2W) 分娩まで皮下投与した (最大投与回数 9 回) 。妊娠期間中は，母動物の一般状態，摂餌量の変化，体重測定及び妊娠状態 (超音波による) をモニターした。TK 及び ADA 解析のため，試験期間を通したさまざまな時点で母動物から血液検体を採取した。TK 解析のため，PPD28 及び PPD91 に母動物から乳汁検体を採取した。妊娠サルは，自然分娩で出産させた。母動物の一般状態，体重及び/又はその他の評価項目 (育児行動，乳汁排出を含む) を分娩後約 6 ヵ月間評価した。出生仔は，哺育期間を通して母動物と共に飼育し，母動物は，その出生仔の試験が終了した時点で試験から開放した。

生後約 6 ヵ月，出生仔の一般状態，体重，受乳行動，外見，形態学的及び神経行動学的評価を行った。臨床病理検査 (血液学的検査，血液生化学検査)，TK 及び ADA 産生解析のため，さまざまな時点で出生仔から血液検体を採取した。出生後の免疫学的評価として，KLH に対する T 細胞依存性抗体産生試験及び末梢血リンパ球サブセット解析 (フローサイトメトリー) を実施した。全生存仔を生後約 180 日 (±2 日) に安楽死させ，外見及び内臓検査並びに顕微鏡組織検査を含む完全な剖検を実施した。一部分の組織を採取して重量測定後に保存し，一部の組織 (骨髄，肝臓，肺，リンパ節，腎臓，脾臓，胸腺)では、肉眼的観察及び顕微鏡観察を実施した。

妊娠カニクイザルにチルドラキズマブを 10 及び 100 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回皮下投与したときの忍容性は良好であった。一般状態，摂餌量又は体重にチルドラキズマブ投与に関連した変化は認められなかった。妊娠期間又は妊娠/分娩後の転帰に，母動物へのチルドラキズマブ投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

チルドラキズマブの全身曝露量は，母動物への投与量増加に伴って増加した。GD50 及び GD120 では，平均 $AUC_{0\text{-}336\ hr}$ 及び C_{max} は 10～100 mg/kg の範囲でほぼ用量比例性を示した。母動物にチルドラキズマブを反復投与したとき，全身曝露量は増加した。10 mg/kg 用量群における GD120 の平均 $AUC_{0\text{-}336\ hr}$ 及び C_{max} は，GD50 と比較してそれぞれ約 1.7～1.3 倍高かった。100 mg/kg 用量群における GD120 の平均 $AUC_{0\text{-}336\ hr}$ 及び C_{max} は，GD50 と比較してそれぞれ約 1.8～1.7 倍高かった (表 2.6.6.6-4) 及び (表 2.6.6.6-5) 。母動物では，分娩後の平均血清中チルドラキズマブ濃度は，PPD7，28，91 及び 180 (±2 日) に，10～100 mg/kg の範囲で用量に比例して増加した (表 2.6.6.6-6) 。出生仔では，分娩後の平均血清中チルドラキズマブ濃度は，BD7，28，91 及び 180 (±2 日) に，10～100 mg/kg の範囲で用量に比例して増加した。出生仔の平均チルドラキズマブ血清中濃度の対母動物血清中濃度比を (表 2.6.6.6-7) に示す。

表 2.6.6.6-4　成獣雌サルにチルドラキズマブを皮下投与したときの母動物血清中チルドラキズマブ TK パラメータの要約平均値 (±SE)：GD50

Day	Dose[a] (mg/kg/dose)	Sex	$AUC_{0\text{-}336\ hr}$ (µg/mL*hr)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)
GD 50	10	Female	27,900 ± 1490[b]	150 ± 21.6[c]	50 ± 11[c]
	100		246,000 ± 8460[d]	1060 ± 28.9	83 ± 15

GD = Gestation Day; AUC = area under the serum concentration-time curve; Cmax = maximum observed serum concentration; Tmax = time of maximum observed serum concentration

a: Animals were dosed once every two weeks from Gestation Day 50 until parturition.
b: Animals #2506 and 2514 were excluded due to insufficient quantifiable time points.
c: Animal #2506 was excluded due to insufficient quantifiable time points.
d : Animal #3513 was excluded due to insufficient quantifiable time points.

表 2.6.6.6-5 成獣雌サルにチルドラキズマブを皮下投与したときの母動物血清中チルドラキズマブ TK パラメータの要約平均値 (±SE)：GD120

Day	Dose[a] (mg/kg/dose)	Sex	$AUC_{0\text{-}336\ hr}$ (µg/mL*hr)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)
GD 120	10	Female	47,500 ± 2820[b]	193 ± 14.7	54 ± 5.4
	100[c]		434,000 ± 28,500	1760 ± 107	61 ± 4.4

GD = Gestation Day; AUC = area under the serum concentration-time curve; Cmax = maximum observed serum concentration; Tmax = time of maximum observed serum concentration
a: Animals were dosed once every two weeks from Gestation Day 50 until parturition.
b: Animal #2502 was excluded because the sample at 336 hours post-dose on Gestation Day 120 was collected after dose administration on Gestation Day 134.
c: Animals #3502 and 3504 were excluded due to insufficient quantifiable time points. In addition, for animal #3502 the sample at 336 hours post-dose on Gestation Day 120 was collected after dose administration on Gestation Day 134.

表 2.6.6.6-6 チルドラキズマブを母サルに皮下投与したときの出生仔/母動物血清中チルドラキズマブ濃度比

Day[a]	Dose[b] (mg/kg/dose)	Infant Serum Concentration[c] (µg/mL)	Adult Female Serum Concentration[c] (µg/mL)	Infant/Adult Female Ratio
7	10	49.3 ± 5.52	51.2 ± 7.88	0.963
	100	466 ± 26.1	468 ± 56.6	0.996
28	10	22.7 ± 2.58	19.7 ± 3.66	1.15
	100	213 ± 18.2	157 ± 22.7	1.36
91	10	2.53 ± 0.456	0.864 ± 0.250	2.93
	100	21.9 ± 2.90	8.32 ± 3.08	2.63
180 ± 2	10	0.0745 ± 0.0164	0.0152 ± 0.00551	4.90
	100	0.598 ± 0.155	0.275 ± 0.150	2.17

a: Birth Day (BD) for infants and Postpartum Day (PPD) for adult females.
b: Maternal animals were dosed once every two weeks from Gestation Day 50 until parturition.
c: Mean ± SE

チルドラキズマブの乳汁中への移行はごくわずかで，血清中 PPD28 及び 91 における平均乳汁中チルドラキズマブ濃度は，約 0.09～0.2%であった (表 2.6.6.6-7) 。

表 2.6.6.6-7 チルドラキズマブを母サルに皮下投与したときの乳汁中/血清中チルドラキズマブ濃度比

Day	Dose[a] mg/kg/dose)	Milk Concentration[b] (µg/mL)	Serum Concentration[b] (µg/mL)	Milk/Serum Ratio
PPD 28	10	0.0396 ± 0.0111	19.7 ± 3.66	0.00201
	100	0.252 ± 0.0397	157 ± 22.7	0.00161
PPD 91	10	0.000781 ± 0.000781	0.864 ± 0.250	0.000904
	100	0.0147 ± 0.00537	8.32 ± 3.08	0.00177

PPD = Postpartum Day PPD
a: Maternal animals were dosed once every two weeks from Gestation Day 50 until parturition.
b: Mean ± SE

反復投与後，妊娠期間中に 10 mg/kg 投与群の母動物 1 頭で ADA 産生が確認され，この動物ではチルドラキズマブの血清からの消失が増大していた。ADA は，100 mg/kg 投与群の母動物 1 頭でも確認されたが，この動物では血清中チルドラキズマブ消失速度に影響は見られなかった。分娩後では，10 mg/kg 投与群の母動物 5 頭及び 100 mg/kg 投与群の母動物 2 頭で ADA 産生が確認され，10 mg/kg 投与群の 5 頭中 3 頭，及び 100 mg/kg 投与群の 2 頭中 1 頭で血清中チルドラキズマブ消失速度は明らかに増大していた。ADA 産生の有無に係わらず毒性は認められなかった。被験物質を投与したサルの出生仔には，ADA は確認されなかった。

TT #12-9004 試験における胎仔及び新生仔死亡を(表 2.6.6.6-8) に要約する。出生後 28～30 日までの非ヒト霊長類生存仔を新生仔と定義し(Bernstein, 1977)，(Morton, 1979)，また，出生後 1～6 ヵ月までを乳仔と定義する (Morton 1979)。死亡率データを当該試験実施施設で類似の試験デザインを用いて実施された試験のヒストリカルコントロール (妊娠動物 217 匹) における胎仔及び新生仔死亡率 (Chellman, 2016)，(表 2.6.6.6-9)，並びにマカク属 (カニクイザル及びアカゲザルを含む) の自然/背景死亡率についての公表文献 (平均値で流産 16.3%，死産 9.9%，新生仔死亡 21.9%，乳仔死亡 15.2%) (Small, 1982) と比較した。

表 2.6.6.6-8 PPND 試験における胎仔及び新生仔死亡についての要約

Treatment Group (Number of Animals)	Fetal Loss (Abortion and Stillbirths)	Neonatal Loss due to maternal neglect	Neonatal Loss not due to maternal neglect	Combined Fetal and Neonatal Loss
Placebo (N = 15)	3/15 = 20%	1/12 = 8%	0/12 = 0%	4/15 = 27%
Tildrakizumab at 10 mg/kg (N=15)	3/15 = 20%	2/12 = 17%	0/12 = 0%	5/15 = 33%
Tildrakizumab at 100 mg/kg (N=15)	1/15 = 7%	2/14 = 14%[a]	2/14 = 14%	5/15 = 33%
Testing Facility Historical Controls[b] (Chellman, 2016)	7-29%	0-17%	0-20%	17-43%

a: Includes one neonatal death at 100 mg/kg unable to nurse per classification at the Testing Facility.
b: Data adopted from (表2. 6. 6. 6−9).

表 2.6.6.6-9 2008～2012 年の [redacted] ([redacted]) のヒストリカルコントロールにおける GD50 から分娩後までの胎仔及び新生仔死亡 (12 試験)

Study[a]	Number of Pregnant Animals	Fetal Loss[b]	Percent Fetal Loss	Neonatal Loss/Total Live Births[c]	Percent Neonatal Loss	Percent Combined Fetal and Neonatal Loss	Total Neonates[c]	Determination of Cause of Neonatal Loss				
								Loss due to Maternal Neglect[d]		Loss Not due to Maternal Neglect		Percent Combined Neonatal Loss
								Number	Percent	Number	Percent	
A	15	2	13.3	2/12	16.7	26.7	12	2	16.7	0	0	16.7
B	17	3	17.6	0/12	0	17.6	12	0	0	0	0	0.0
C	14	4	28.6	2/10	20.0	42.9	10	1	10.0	1	10.0	20.0
D	15	1	6.7	2/14	14.3	20.0	14	2	14.3	0	0	14.3
E	14	3	21.4	0/11	0	21.4	11	0	0	0	0	0.0
F	20	3	15.0	1/15	6.7	20.0	15	1	6.7	0	0	6.7
G	29	4	13.8	1/16	6.3	17.2	16	0	0	1	6.3	6.3
H	18	5	27.8	0/11	0	27.8	11	0	0	0	0	0.0
I	20	2	10.0	2/16	12.5	20.0	16	2	12.5	0	0	12.5
J	15	2	13.3	2/12	16.7	26.7	12	0	0	2	16.7	16.7
K	20	3	15.0	3/17	17.6	30.0	17	1	5.9	2	11.8	17.6
L	20	2	10.0	3/15	20.0	25.0	15	0	0	3	20.0	20.0
Total	217	34	15.7	18/161	11.2	24.0	161	9	5.6	9	5.6	11.2
Individual Study Range	NA	1-5	7-29%	0-3/10-17	0-20%	17-43%	NA	0-2	0-17%	0-3	0-20%	0-20%

Neonate = birth to day 28 of age; NA = Not applicable
a: Source Chellman, 2016, all studies had postpartum evaluation up to at least 28 days of age
b: Excludes fetal losses prior to GD 50
c: Excludes 6 infants in Study G with a schedule necropsy prior to Day 28 of age
d: Includes neonatal loss due to maternal neglect and neonates unable to nurse

胎仔死亡率 (流産及び死産を含む) はプラセボ対照及び 10 mg/kg 投与群で 20% (15 匹中 3 匹), 100 mg/kg 投与群で 7% (15 匹中 1 匹) で，全て妊娠第 III 期にみられた。胎仔死亡率 (流産及び死産) は，試験実施施設のヒストリカルコントロールにおける胎仔死亡率の範囲 (7～29%)(Chellman, 2016，表 2.6.6.6-9 に記載) 及び公表データの胎仔死亡率の範囲内 (Hendrie, 1996) であった。100 mg/kg 投与群における胎仔死亡率 7%は，試験実施施設でのヒストリカルコントロールにおける胎仔死亡率範囲の下限値であり，IL-23R 変異 R38IQ に再発性自然流産の予防効果があることを示した大規模臨床試験 (対象患者 200 例) の結果と一致していた (Abdollahi, 2015) 。流産又は死産の胎仔 (対照群 3 頭，10 mg/kg 投与群 3 頭，100 mg/kg 投与群 3 頭) については，胎盤又は臍帯 (入手可能な場合) にチルドラキズマブに関連した影響は認められなかった。また体重，形態学的測定値，外見又は肉眼的/内臓検査，又は臓器重量にチルドラキズマブに関連した影響は認められなかった。

自然分娩により生まれた生存仔は，対照群で 11 頭，チルドラキズマブ 10 mg/kg 投与群で 12 頭，100 mg/kg 投与群で 13 頭であった。新生仔 2 頭 (対照群で 1 頭，チルドラキズマブ 100 mg/kg 投与群で 1 頭) は帝王切開により出産し，合計の生存仔は対照群で 12 頭，チルドラキズマブ 10 mg/kg 投与群で 12 頭，100 mg/kg 投与群で 14 頭であった。生存仔中 7 頭が出生後 15 日以内に死亡又は安楽死させた。これらの動物については以下で論じる。試験期間中に死亡した出生仔 7 頭の剖検及び組織形態学的検査 (骨髄，肝臓，肺，リンパ節，腎臓，脾臓，胸腺)，及び肉眼的検査を実施した。

生後 1 週間以内に発現した新生仔死亡のうち，5 頭は明らかに母動物の育児放棄 (試験実施施設により確認) に関連していた：内訳はプラセボ対照群 12 頭中 1 頭 (8%)，10 mg/kg 投与群 12 頭中 2 頭 (17%)，100 mg/kg 投与群 14 頭中 2 頭 (14%) ［うち 1 頭は，受乳不可により瀕死期殺した (母動物にしっかりつかまることができなかった)］。育児放棄に起因した新生仔死亡は，初産カニクイザル (出産未経験，初回妊娠) によくみられる背景所見である (Maestripieri, 1998) ，(Prescott, 2011) 。本試験のデータは，初産母動物は経産母動物に比べて哺育能力が低く，その結果育児放棄のため新生仔死亡率が高くなることを示した公表文献 (Tsuchida, 2008) と一致している。育児放棄のために生後 1 及び 3 日に安楽死させた 10 mg/kg 投与群の新生仔 2 頭のうち母動物が死亡した (分娩中の出血過多が原因) 1 頭は，乳仔交換がうまくいかなかった。非ヒト霊長類に関する文献では，乳仔交換による哺育は，母動物による哺育に比べて成功率が低いことが示されている (Maestripieri, 2001) 。新生仔死亡例 5 頭中 3 頭 (産後 1～4 日に安楽死させた対照群の 1 頭，100 mg/kg 投与群の 2 頭) の組織学的所見は類似しており，ストレスによると考えられる脾臓におけるリンパ濾胞の極めて軽度の萎縮 (面積減少) 及び/又は胸腺における中等度のリンパ球枯渇がみられた。臓器のリンパ球枯渇は，ストレスに関連してよくみられる所見であり (Everds, 2013) ，育児放棄と給餌の失敗はよく見られるストレス要因である (Dettling, 2007) 。まとめると，これらデータから，本試験における新生仔死亡 5 件 (プラセボ群，チルドラキズマブ 10 mg/kg 投与群及び 100 mg/kg 投与群の 3 群全てで発生) は，初産母動物の育児放棄と，乳仔交換の失敗及び/又は授乳不能に関連したもので，カニクイザルの PPND 試験で通常低頻度で起こるものであり，また，試験実施施設のヒストリカルコントロールのデータベースに記録されていた。新生仔死亡 5 件の発現率及び環境に基づいて判断したところ，当該新生仔死亡の原因は母動物の育児放棄による二次的なものであり，チルドラキズマブ投与との関連はないと判断された。

母動物の育児放棄に関連しないと判断された新生仔死亡は，プラセボ対照群で 0%，チルドラキズマブ 10 mg/kg 投与群で 0%，チルドラキズマブ 100 mg/kg 投与群で 14% (14 頭中 2 頭) であった。100 mg/kg 投与群における育児放棄に関連しない新生仔死亡率は，試験実施施設のヒストリカルコントロールの範囲内 (0～20%) であった (表 2.6.6.6-8 及び 表 2.6.6.6-9) 。しかし 100 mg/kg 投与群の BD12 又は BD15 に死亡した新生仔 2 頭では，黄疸を呈していた。これら新生仔の組織学的所見として，胸腺におけるリンパ球枯渇 (両動物) および脾臓におけるリンパ濾胞の萎縮 (1 頭) 及びウイルス感染を示唆する肝臓及び腎臓の病変がみられた。リンパ系器官の所見はストレスと一致していたが，肝臓及び腎臓病変の原因がウイルス感染に関連したものかどうかは不明で

あった。肝臓での病変は，肝細胞の消失を伴う肝細胞の中等度びまん性変性/壊死，及び極めて軽度のびまん性の混合性炎症細胞浸潤 (両動物) 及び中等度の尿細管胆汁鬱滞 (1 頭) を伴う肝実質の崩壊･破綻であった。腎臓での病変は，動物 1 頭における尿細管上皮細胞の極めて軽度な空胞化及び，他の動物 1 頭における軽度の尿細管上皮細胞壊死であった。腎実質尿細管上皮細胞で散在性の好酸性核内封入体が認められた。腎臓の変性変化及び封入体の存在から，ウイルスを原因とする感染症の可能性が示唆され，また，封入体が核内に存在するという事実は，DNA ウイルス感染症と一致していた。ウイルス封入体の存在は腎臓上皮に限られ，他の組織では検出されなかったが，肝臓及び腎臓の病変が，ヘルペスウイルス (サイトメガロウイルス，ヘルペス B ウイルス，リンフォクリプトウイルス) 又はアデノウイルス等のウイルス感染症に関連したものである可能性を完全に排除することは出来なかった。未投与のサルの死産仔は通常組織学的評価を行わないことから，この年齢のサルにおけるウイルス感染症の背景発現率は不明である。しかし，敗血症，腸炎，髄膜炎等の感染症に起因する早期周産期及び新生仔 (生後 1～30 日) 死亡は，未投与の非ヒト霊長類において認められている (Price, 1973) 。ヒストリカルコントロールの組織学的データがないことから，100 mg/kg 投与群の黄疸を呈した新生仔 2 頭の死亡と，チルドラキズマブとの関連は不明と判断されたが，リスク評価の項 (2.6.6.6.3.1.1 項) で考察するように，チルドラキズマブ投与とウイルス感染症増加の関連性は，チルドラキズマブの作用機序からは否定的である。

チルドラキズマブに曝露されたが，予定の剖検時まで生後 6 ヵ月間生存したサル (プラセボ群 11 頭，10 mg/kg 投与群 10 頭，100 mg/kg 投与群 10 頭) では，一般状態，体重，形態学的測定値，外見，心臓、肉眼的／顕微解剖検査，神経行動学的評価，臨床病理，リンパ球表現型検査 (フローサイトメトリー)，免疫能検査，T 細胞依存性抗体産生試験 (TDAR)，臓器重量又は，肉眼的及び病理組織学的評価を含む解剖病理など，測定したパラメータのいずれにおいてもチルドラキズマブに関連した変化は認められなかった。

要約すると，本試験では，胎仔又は新生仔死亡率 (育児放棄との関連性を問わない) について投与群とヒストリカルコントロールとの間で差が認められなかったことから，出生前及び出生後の発生に関する毒性についての NOEL/NOAEL は 10 mg/kg とされた。当該 NOEL での全身曝露量は，ヒト推奨 1 日投与量 100 mg での臨床曝露量の 6 倍に相当する。100 mg/kg 投与群で発現したウイルス感染が原因である可能性がある新生仔死亡 2 件は，新生仔カニクイザルにおけるウイルス感染症発現についてのヒストリカルコントロールデータがないことから，チルドラキズマブ投与との関連性は不明と判断された。100 mg/kg では，母動物の全身曝露量は，ヒト推奨 1 日投与量でのヒト曝露量の 59 倍であることから，本件はヒトへのチルドラキズマブ投与では影響しないと考えられた。

2.6.6.6.3.1.1　100 mg/kg 用量での黄疸新生仔死亡と関連した免疫抑制及びウイルス感染症のリスク評価

チルドラキズマブの活性は，IL-23 p19 サブユニットを介する Th17 細胞性免疫経路を選択的に阻害することに基づいており，IL-12 及び IFNγ を介する Th1 細胞性免疫にほとんど影響を与えることなく，主要な炎症性サイトカイン (IL-12, IFNγ, IL-17, IL-6, IL-8, GROα, TNFα) 反応を阻害して炎症性組織損傷を抑制する。これらサイトカインのうち，IL-12 と IFNγ は主としてウイルス感染等の感染症に対する宿主防御に関与している。これまでの報告から、チルドラキズマブの選択的な作用機序には，免疫監視に対する抑制作用がなく，感染リスクの増大にも関連しないことを示している。検討した内容として，1) サロゲートマウス抗 IL-23 p19 抗体投与マウス又は IL-23 p19 欠損マウスを用いた宿主防御試験の結果；2) サルを用いたチルドラキズマブ毒性試験からのデータ；3) 子宮内でチルドラキズマブに曝露した 6 ヵ月齢サルの免疫毒性評価；及び 4) 妊娠中の感染症に対する免疫に関する文献，について以下に要約する。

1)　宿主防御モデル又は免疫刺激モデルを用いた評価において (Hess, 1996)，(Andersson, 1998)，(Shedlock, 2003)，(Wong, 2003)，(Kupz, 2014)，(Netea, 2015)，サロゲートマウス

抗マウス IL-23 p19 モノクローナル抗体は，マウスにおける抗病原体免疫反応を阻害しなかった (2.6.2.2.2.4 項) 。マウス抗マウス IL-23 p19 モノクローナル抗体を投与後にリステリアを感染させたとき，必要な CD8 及び NK 細胞の機能は変化しなかった (2.6.2.2.2.4.4 項) 。マウス抗マウス IL-23 p19 モノクローナル抗体は，サルモネラ感染に対する抵抗性に中心的役割を担っている CD4 及び NK 細胞の機能に影響を与えなかった (2.6.2.2.2.4.3 項) 。別のマウス試験では，マウス抗マウス IL-23 p19 モノクローナル抗体を投与したとき，未投与動物と同様に，好中球，マクロファージ及び NK 細胞は，カンジダ感染を排除することができた (2.6.2.2.2.4.5 項) 。マイコバクテリア感染のモデルにおいて，マウス抗マウス IL-23p19 モノクローナル抗体は，CD8 によるウシ型結核菌 BCG の排除を阻害しなかった (2.6.2.2.2.4.2 項) 。ウイルス感染モデルを用いた試験は実施しなかったが，NK，CD4 及び CD8 細胞の機能が，細菌，真菌及びウイルス病原体に対する宿主防御における主要な要素であることは十分に確立されているため (Herzyk, 1997) ，IL-23 経路の特異的阻害は，ウイルス感染に対する免疫反応についても，前述の試験で評価した細菌感染と同様の効果(またはその欠如)を有すると考えられる。

2) カニクイザルは，免疫抑制剤を投与した場合に日和見感染症に罹り易くなることが知られているが (Hutto, 2010) ，3 ヵ月及び 9 ヵ月毒性試験では，高用量のチルドラキズマブ (ヒト治療暴露量の 90 倍) に長期間曝露しても，免疫抑制のシグナルは認められなかった。

3) チルドラキズマブに曝露されたカニクイザル乳仔の免疫能評価において，形態学的 (末梢血リンパ球表現型及びリンパ組織構造) 及び機能的免疫学的発達［新抗原 (TDAR 試験でワクチン接種の基質として使用した KLH) に対する正常な抗体反応］に影響はないことが確認された。チルドラキズマブを投与された母動物が出産した出生仔は，生後 6 ヵ月間チルドラキズマブに曝露されていた。Day 180 (生後約 6 ヵ月) に測定した出生仔の平均チルドラキズマブ血清中濃度は 0.6 µg/mL であり，この濃度はカニクイザル IL-23 を中和する *in vitro* での EC_{50} 値 (118 pM 又は約 0.02 ug/mL) の 30 倍より高い (2.6.2.2.1.2 項) 。リンパ組織の発達における重要な期間が出生前であるのに対し，免疫機能の発達は子宮外で抗原に曝露されることにより，生後 3 ヵ月以内に起こる (Martin, 2010) ，(Barrow, 2012) ，(Weinbauer, 2012) 。チルドラキズマブ投与により免疫抑制が生じる場合，出生後 6 ヵ月間の発達期間を通して動物に影響を与えると思われるが，出生後 6 ヵ月間を通して乳仔を観察した結果，免疫能に対する影響のエビデンスは認められなかった。

4) ヒトデータから，妊娠に悪影響を及ぼす多数の細胞内感染が制御性 T 細胞から Th17 細胞への変換のきっかけとなる IL-1 及び IL-6 サイトカイン産生を誘発することが示されている (Chaudhry, 2009)。妊娠中の炎症及び Th17 経路の役割に関して，正常妊娠では Th17 細胞が減少するのに対して，再発性自然流産では炎症性サイトカインである IL-17 の産生が増大し，脱落膜への Th17 細胞浸潤が促進する (Lee, 2012) 。更に，再発性自然流産では，制御性 T 細胞から Th17 細胞への変換を促進する IL-6 トランスシグナル伝達の役割が示唆されている (Saito, 2010) 。このような観点から，チルドラキズマブ曝露に伴う炎症の低減は，妊娠期間に悪影響よりはむしろ有益な効果をもたらすと予測される。留意すべき点として，PPND 試験では，100 mg/kg 投与群の胎仔死亡率は 7%とプラセボ投与群 (20%) より低かった。更に，大規模なヒト試験 (患者 200 例) の結果から，IL23R の R381Q 機能低下変異に再発性自然流産に対する防御作用があることが示されている (Abdollahi, 2015) 。妊娠の生理及び免疫系（例えば脾臓，胸腺及びリンパ節）の発達時期はヒトと非ヒト霊長類とで類似していることから (Martin, 2010) ，(Holsapple, 2003) ，サルを用いたチルドラキズマブの PPND 試験の結果は，チルドラキズマブの作用機序に関連した妊婦における免疫修飾の役割について記載した文献報告と一致している。

要約すると，チルドラキズマブの作用機序に関連したこれまでの文献の科学的重要度に基づく解析，及び非臨床安全試験プログラムの結果からは，細菌又はウイルス感染リスクの増大につな

がるチルドラキズマブの免疫抑制作用は示されていない。PPND 試験でみられたウイルス感染が原因の可能性がある新生仔死亡例 2 例は，チルドラキズマブ非投与のカニクイザル新生仔におけるウイルス感染の発現率が不明であることから，チルドラキズマブとの関連は不明と判断された。試験における新生仔死亡 7 頭のうち，ウイルス感染のエビデンスがあり，且つ母動物の育児放棄と関連なしと判断された 2 頭 (100 mg/kg 投与群) は，感染のエビデンスがなく，育児放棄が原因で死亡した他の 5 頭 (プラセボ群の 1 頭，10 mg/kg 投与群の 2 頭，及び 100 mg/kg 投与群の 2 頭で生後 1～4 日目) より遅い時期 (生後 12～14 日目) に死亡した。試験実施施設の経験及び慣行に従うと，これら 2 種類の新生仔死亡については，新生仔死亡率の算出では別々に記録されるため，100 mg/kg 投与群の 4 頭の新生仔死亡を合算すること適切ではないと考えられる。この慣行に合わせると，両カテゴリー (育児放棄と関係ありと関係なし) の新生仔死亡率は，非投与のカニクイザルのヒストリカルコントロールにおける新生仔死亡率の範囲内であった。ウイルス感染症のエビデンスがある 2 頭の新生仔死亡におけるチルドラキズマブの影響は完全には除外できないものの，ヒト推奨 1 日投与量 100mg でのヒト曝露量を上回る曝露量マージンに基づき (母動物において 59 倍)，当該所見はヒトでのリスクには関連しないと考えられた。

2.6.6.6.4 新生仔 (幼若動物) に投与した試験

チルドラキズマブを小児へ使用することをサポートするためにさらに評価が必要となるような非臨床所見はなく，現在のデータから，チルドラキズマブが標的とする小児患者集団 (6 歳から 18 歳未満) でのリスクを適切に評価することができる。反復投与毒性試験に用いたサルは，試験開始時約 2 歳であり，発達の幼若期にあたる (文献によれば，カニクイザルの幼若期は 6 ヵ月から 36 ヵ月) (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類似しており，出生前から生後 3 ヵ月までの間である。免疫系の試験，特にワクチン接種に関連した試験 (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 ヵ月の乳児とより年長の小児の間で免疫系の発達に意味のある違いはない。したがって，臨床試験で提案される年齢範囲の小児患者におけるチルドラキズマブの安全性は，サルを用いた 9 ヵ月間の反復投与毒性試験 (2.6.6.3.2 項) 及び PPND 試験 (2.6.6.6.3 項) から得られたデータから適切に評価できる。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チルドラキズマブの非臨床評価を行っても，より意味がある情報や関連の高い情報は得られないと考えられ，このことは「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。」とした 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」とも一致している。

2.6.6.7 局所忍容性試験

2.6.6.7.1 雌ウサギを用いたチルドラキズマブの局所忍容性 (静脈内，動脈内，筋肉内及び傍静脈) 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，局所刺激性を評価した (2.6.7.16 項，報告書 SN 07185)。第 1 群のウサギには，チルドラキズマブを静脈内 (0.5 mL) 及び筋肉内 (0.5 mL) 投与し，第 2 群のウサギには，チルドラキズマブを動脈内 (0.5 mL) 及び傍静脈 (0.2 mL) 投与した。比較のため，0.9% 塩化ナトリウム注射液 (U.S.P) を対側に同様に投与した。投与後 1，4 又は 7 日にウサギを安楽死させ，注射部位及びその周囲部位を評価した。いずれの投与経路でも忍容性は良好で，疼痛，不快感に関連する所見，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，カニクイザルを用いた反復投与試験の一部でも評価した (2.6.6.3 項) 。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。9 ヵ月の反復投与試験 (2 週間に 1 回の投与) でのチルドラキズマブ忍容性は良好であった。

3 ヵ月試験では (2.6.7.7A 項，報告書 SN 07184)，チルドラキズマブを皮下投与したすべての群の真皮及び/又は皮膚の付属器で観察された単核細胞の浸潤は，サルの皮膚で自然にみられる単核細胞の集団と一致していた (Sato, 2012) 。9 ヵ月試験では (2.6.7.7B 項，報告書 SN 07329) ，すべてのチルドラキズマブ群で皮下注射部位の血管周囲に，ごくわずかで可逆的な単核細胞の浸潤が観察された。炎症は顕微鏡下のみで観察された。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の違いは，9 ヵ月毒性試験では投与回数が多かったためと考えられる。

2.6.6.8　他の毒性試験

2.6.6.8.1　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抗原性による過敏症やアナフィラキシーのエビデンスはなかった (2.6.6.3 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 (2.6.6.3 項) と生殖毒性試験 (2.6.6.6 項) の一部として評価した。非臨床安全性プログラムでは，ADA 発現率は低かった。一部の動物で ADA の発現に関連した曝露量の減少がみられたが，安全性プロファイルに対する影響はなかった。

2.6.6.8.2　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 (すなわち抗 TNF 及び抗 IL-12/23 p40 mAbs) と比較して，IL-23p19 経路の阻害は易感染性を減少させることが示された。

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では (2.6.6.3 項) ，自己免疫や炎症性の有害作用，又はリンパ系組織への有害作用のエビデンスはは認められなかった。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総合的な評価から，チルドラキズマブは免疫毒性に関連しないという十分なエビデンスが得られた。しかし，カニクイザルを使用した PPND 試験にも，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された乳仔サルは，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，サルで免疫能が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はないことを裏付けている。

2.6.6.8.3　機序検討試験

作用機序は効力を裏付ける試験の一部として評価した。機序を検討するその他の試験は行っていない。

2.6.6.8.4　依存性

チルドラキズマブが薬物乱用の可能性と一致した薬理学的プロファイルを有するということを示す所見はない。さらに，通常の反復投与毒性試験では，精神活性作用 (すなわち鎮静効果又は刺激効果)を示すエビデンスはなかった (2.6.6.3 項) 。したがって，現行の ICH M3 (R2) ，EU 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)，(MHLW ELD/PFSB #0219-4)，FDA の潜在的な乱用性に関するガイドライン (2010 年) に従い，非臨床試験は不要と考えられたため実施しなかった。

2.6.6.8.5　代謝物

チルドラキズマブの性質を考え，代謝物の毒性を評価する試験は行わなかった。

2.6.6.8.6　不純物

チルドラキズマブの性質を考え，不純物を評価する従来の試験は行わなかった。しかし，原薬ロットの主なアッセイでは，チルドラキズマブ毒性試験で評価した原薬の純度は，臨床試験で使用した原薬と同等であることが示された (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があるとは考えられない。同様に，臨床試験で用いた原薬に，毒性試験で評価されなかった特有の不純物が含まれることもないと考えられる。

2.6.6.8.7 その他の試験

2.6.6.8.7.1　光毒性

チルドラキズマブはヒト免疫グロブリン領域の>95%を含有し，光応答性の化合物基に結合したものではないため，光毒性のリスクはない。したがって，ICH ガイダンス S10：「医薬品の光安全性評価ガイドライン」に準拠し，チルドラキズマブの非臨床光毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.7.2　組織交差反応性試験

2.6.6.8.7.2.1　ヒト正常組織を用いたチルドラキズマブの組織交差反応性試験 (SN 07376)

本試験の目的は，ヒト正常組織の凍結切片を用いて，チルドラキズマブの組織交差反応性を検討することであった (2.6.7.17 項，報告書 SN 07376) 。チルドラキズマブは，ヒト IL-23 p19 に特異的に結合するヒト型 IgG1 モノクローナル抗体である。組織への結合を検出するために，未修飾のチルドラキズマブを 2 段階の濃度 (20 µg/mL 及び 5 µg/mL) で，ヒト正常組織の凍結切片 (可能な場合は各組織につき 3 ドナー) に添加した。

チルドラキズマブにより，陽性対照の細胞 (hIL-23 S21 F7 P6 の凍結切片) で中等度～強度の染色が得られた。チルドラキズマブは，陰性対照の細胞 (CHO#1 細胞の凍結切片) には特異的に反応しなかった。対照物質 (オマリズマブ) は陽性又は陰性対照細胞のいずれとも特異的に反応しなかった。また，アッセイコントロール（一次抗体なし）スライドも染色されなかった。

チルドラキズマブは，陽性対照細胞と特異的に反応し，陰性対照細胞とは特異的に反応しなかった。また，対照での反応が認められなかったことから，当該アッセイに感度，特異度及び再現性があることが示された。

チルドラキズマブによる染色は，結腸，胃，肝臓，卵管，膵臓，末梢神経，胎盤，前立腺，精巣及び膀胱の粘膜固有層及び/又は血管平滑筋の細胞質及び/又は細胞質顆粒；眼 (結膜)，食道 (食道腺，粘膜下組織)，小腸 (粘膜)，胃 (粘膜，頸部粘液細胞)，膵臓 (腺房) 及び唾液腺 (腺房) の上皮；心臓筋細胞；及び皮膚円形細胞において認められた。

本験でチルドラキズマブで染色された組織成分では，IL-23 の発現及び/又は産生は報告されていない。上記の組織成分で認められた染色は，これまでに認識されていない IL-23 p19 発現部位又は真の組織交差反応性を示している可能性がある。しかし本試験で観察された染色は，全て細

胞質の染色であり，*in vivo* では抗体は細胞質及び細胞質構造に到達できないため，これらの結果は安全性リスクにはならないと考えられる (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」)。

2.6.6.8.7.2.2　カニクイザル正常組織を用いた MK-3222 の組織交差反応性試験 (SN 07377)

本試験の目的は，カニクイザル正常組織の凍結切片を用いて，チルドラキズマブの組織交差反応性を検討することであった (2.6.7.17 項，報告書 SN 07377) 。チルドラキズマブは，ヒト IL-23 p19 に特異的に結合するヒト型 IgG1 モノクローナル抗体である。組織との結合を検出するために，未修飾のチルドラキズマブを 2 段階の濃度 (20 µg/mL 及び 5 µg/mL) で，カニクイザル正常組織の凍結切片 (可能な場合は各組織につき 3 ドナー) に添加した。

チルドラキズマブにより，陽性対照細胞 (hIL-23 S21 F7 P6 の凍結切片) で中等度～強度の染色が得られた。チルドラキズマブは，陰性対照細胞 (CHO#1 細胞の凍結切片) には特異的に反応しなかった。

対照物質 (オマリズマブ) は陽性又は陰性対照細胞のいずれとも特異的に反応しなかった。またアッセイコントロールスライドも染色されなかった。

チルドラキズマブは，陽性対照細胞と特異的に反応し，陰性対照細胞とは特異的に反応しなかった。また対照での反応が認められなかったことから，当該アッセイに感度，特異度及び再現性があることが示された。

チルドラキズマブによる染色は，副腎，小腸，腎臓，肝臓，リンパ節，前立腺，甲状腺，膀胱及び子宮の粘膜固有層及び/又は血管平滑筋の細胞質及び/又は細胞質顆粒；副腎 (皮質)，小腸 (粘膜)，胃 (粘膜，頸部粘液細胞)，膵臓 (腺房，膵管)，前立腺 (前立腺管)，唾液腺 (唾液腺管)，及び皮膚 (汗腺) の上皮；脾臓の単核細胞において認められた。前立腺では，チルドラキズマブにより前立腺内タンパク様物質の染色が認められた。

単核細胞を除いて，本試験でチルドラキズマブで染色された組織成分では，IL-23 の発現及び/又は産生は報告されていない。上記の組織成分で認められた染色は，これまでに認識されていない IL-23 p19 発現部位又は真の組織交差反応性を示している可能性がある。しかし，前立腺のタンパク様物質を除いて，当該試験で観察された染色は全て細胞質の染色であり，*in vivo* では抗体は細胞質及び細胞質構造に到達できないため，これらの結果は安全性リスクにはならないと考えられる (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」)。チルドラキズマブを長期間投与したサルの前立腺において，前立腺重量又は組織学的所見にチルドラキズマブ投与による影響は認められなかったこと (2.6.6.3 項)，また，対応する染色はヒトドナーからの前立腺では認められず (2.6.6.8.7.2.1 項)，臨床での有害事象プロファイルにも影響が認められなかったことから (2.7.4.2 項)，前立腺のタンパク様物質染色の結果は，毒性学的に重要ではないと考えられた。

2.6.6.8.7.2.3　結論

チルドラキズマブの免疫組織学的交差反応試験では，正常なヒト組織の凍結切片 (2.6.6.8.7.2.1 項) とカニクイザル組織の凍結切片 (2.6.6.8.7.2.2 項) で，染色パターンは全体的に類似していた。多くの組織で細胞質の染色が確認されたが，染色部位からは安全性のリスクにはならないと考えられた (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」) 。

2.6.6.8.7.3　探索的試験

2.6.6.8.7.3.1　MK-2206：カニクイザルを用いた経口用量漸増の有効性試験 (TT #12-1021)

カニクイザルを用いた探索的試験を行い，チルドラキズマブによるIL-23経路の阻害が，Akt阻害薬により誘発される皮疹を緩和するかどうかを評価した (2.6.7.17項，報告書 TT #12-1021)。剖検前の皮膚所見と剖検後の組織学的所見は，Akt 阻害薬（MK-2206）のみの投与とチルドラキズマブとの併用投与との間で一致しており，チルドラキズマブによる有益な作用はみられなかった。

2.6.6.8.7.3.2　MK-3222,チルドラキズマブのウサギ発熱性試験 (TT #16-4822)

[redacted]で製造した 3 ロットのチルドラキズマブを使用して，発熱性を評価する試験を行った (2.6.7.17 項，報告書 TT #16-4822)。各ロットで 3 羽のウサギ 3 匹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。

2.6.6.9　考察及び結論

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 とヒト IL-23 の類似性，また，チルドラキズマブが同程度の親和性でカニクイザルの IL-23 に結合して中和することから，非げっ歯類の非臨床安全性試験に適した動物として，カニクイザルを選択した。毒性試験におけるチルドラキズマブの認容性は良好で，NOAEL は各非臨床毒性試験で検討した最高用量であった。全身曝露量 (AUC) のマージンは，第 I～III 相試験（P05495, P009, P010 及び P011）で用いた 100 mg 用量で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 (2.4.5 項) 及び (表 2.6.6.9-1)。

表 2.6.6.9-1　チルドラキズマブ全身曝露量の倍数

毒性試験における動物種	試験種	投与量 (mg/kg/日)[a]	AUC $AUC_{0\text{-}14days}$ (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)	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、D = 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：無毒性量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。

チルドラキズマブ 100 mg/kg を 2 週間に 1 回 9 ヵ月間慢性皮下投与したカニクイザルでは，曝露量はヒト推奨 1 日投与量 100 mg (12 週間に 1 回投与) での全身曝露量の 90 倍であったが，毒性所見 (生殖器，ホルモン作用，心血管，呼吸器又は CNS 機能の評価を含む) は認められなかった。胚･胎仔発生 (EFD) に関する試験では，チルドラキズマブを最大 300 mg/kg までの用量で 2 週間毎に皮下投与した妊娠サルの胎仔において，奇形又は胚･胎仔毒性は認められなかった。NOAEL での母動物の全身曝露量は，ヒト推奨 1 日投与量 100mg を 12 週間毎に投与したヒトでの曝露量 ($AUC_{0\text{-}\infty}$) の 159 倍であった (表 2.6.6.9-1) 。

PPND 試験では，妊娠サルに GD50 から出産まで，チルドラキズマブを 2 週間に 1 回皮下投与したところ (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。この試験では 7 頭の新生仔が死亡したが，うち 5 頭 (プラセボ群 12 頭中 1 頭，10 mg/kg 投与群 12 頭中 2 頭，100 mg/kg 投与群 14 頭中 2 頭) の死亡は偶発的なもので，初産サルでよくみられる母動物の育児放棄に関連したものであり，ヒストリカルデータの範囲内であった。NOEL 10 mg/kg での，サル母体の全身曝露量と，ヒト推奨 1 日投与量 100 mg での臨床曝露量との間の安全域は 6 倍である (表 2.6.6.9-1) 。100 mg/kg を投与したサルの新生仔 2 頭の死亡は，ウイルス感染に起因した可能性があったが，非ヒト霊長類でのヒストリカルコントロールデータがないことから，チルドラキズマブ投与との関連は不明とされた。チルドラキズマブ 10 mg/kg 又は 100 mg/kg を投与した母動物からの出生仔 20 頭 (各群 10 頭) において，出生時から 6 ヵ月齢までの機能的又は免疫学的発達にチルドラキズマブに関連する影響は認められず，また，全ての非臨床及び臨床データの科学的重要度に基づく解析は，チルドラキズマブに関連した免疫抑制がないことを示しているが，これら 2 頭の新生仔死亡とチルドラキズマブ投与との関連性の可能性は完全には排除できない。しかし，母体の全身曝露量がヒト推奨 1 日投与量 100mg (12 週間に 1 回投与) においてのヒト曝露量の 59 倍であったことから (表 2.6.6.9-1) ，これら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る。

マウスサロゲート抗体及び/又は遺伝子改変した IL-23 p19 欠損マウスを用いた作用機序に基づく試験から，IL-23 p19 経路の選択的阻害は，より広範な IL-12/23 p40 阻害や他の免疫調節薬 (例えば TNF 阻害薬) に比べて，感染症に対する易感染性を低減し，腫瘍の発生や進行のリスクを減少させることが示唆された。

要約すると，チルドラキズマブの総合的な非臨床安全性プログラムは，製造販売承認申請のために十分なものであり，また，チルドラキズマブが乾癬治療に安全に使用できることを裏付けるものと考えられる。

2.6.6.10 参考文献

(Abdollahi, 2015) 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.

(Andersson, 1998) Andersson A, Dai WJ, Di Santo JP, Brombacher F. Early IFN-gamma production and innate immunity during Listeria monocytogenes infection in the absence of NK cells. J Immunol. 1998 Nov 15; 161 (10): 5600-6.

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

(Bernstein, 1977) Bernstein IS, Gordon TP. Behavioral research in breeding colonies of Old World monkeys. Lab Anim Sci. 1977 Aug; 27 (4): 532-40.

(Capon, 2007) 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.

(Chaudhry, 2009) Chaudhry A, Rudra D, Treuting P, Samstein RM, Liang Y, Kas A, et al. CD4+ regulatory T cells control TH17 responses in a Stat3-dependent manner. Science. 2009 Nov 13; 326 (5955): 986-91.

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

(Dettling, 2007) Dettling AC, Schnell CR, Maier C, Feldon J, Pryce CR. Behavioral and physiological effects of an infant-neglect manipulation in a bi-parental, twinning primate: impact is dependent on familial factors. Psychoneuroendocrinology. 2007 May; 32 (4): 331-49.

(Di Meglio, 2011) Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, Chu CC, Napolitano L, Villanova F, et al. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. PLoS One 2011; 6 (2): 1-10.

(Everds, 2013) Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, et al. Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment. Toxicol Pathol. 2013; 41 (4): 560-614.

(Feagan, 2015) 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, 2012) 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.

(Haruyama, 2012) Haruyama E, Suda M, Ayukawa Y, Kamura K, Mizutamari M, et al. Testicular development in cynomolgus monkeys. Toxicol Pathol. 2012 Aug; 40 (6): 935-42.

(Hendrie, 1996) 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.

(Herzyk, 1997) Herzyk DJ, Ruggieri EV, Cunningham L, Polsky R, Herold C, Klinkner AM et al. Single-organism model of host defense against infection: a novel immunotoxicologic approach to evaluate immunomodulatory drugs. Toxicol Pathol. 1997 Jul-Aug; 25 (4): 351-62.

(Hess, 1996) Hess J, Ladel C, Miko D, Kaufmann SH. Salmonella typhimurium aroA- infection in gene-targeted immunodeficient mice: major role of CD4+ TCR-alpha beta cells and IFN-gamma in bacterial clearance independent of intracellular location. J Immunol. 1996 May 1; 156 (9): 3321-6.

(Holsapple, 2003) Holsapple MP, West LJ, Landreth KS. Species comparison of anatomical and functional immune system development. Birth Defects Res (Part B) 2003; 68: 321-34.

(Hutto, 2010) Hutto DL. Opportunistic infections in non-human primates exposed to immunomodulatory biotherapeutics: considerations and case examples. J Immunotoxicol. 2010 Apr-Jun; 7 (2): 120-7.

(Jantschitsch, 2012) Jantschitsch C, Weichenthal M, Proksch E, Schwarz T, Schwarz A. IL-12 and IL-23 affect photocarcinogenesis differently. J Investig Dermatol 2012; 132: 1479-86.

(Kimball, 2013) 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, 2009) 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.

(Kupz, 2014) Kupz A, Bedoui S, Strugnell RA. Cellular requirements for systemic control of Salmonella enterica serovar Typhimurium infections in mice. Infect Immun. 2014 Dec; 82 (12): 4997-5004.

(Langley, 2013) Langley RG, Papp K, Gottlieb AB, Krueger GG, Gordon KB, Williams D, et al. Safety results from a pooled analysis of randomized, controlled phase II and III clinical trials and interim data from an open-label extension trial of the interleukin-12/23 monoclonal antibody, briakinumab, in moderate to severe psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Oct; 27 (10): 1252-61.

(Langowski, 2006) 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, 2007) Langowski JL, Kastelein RA, Oft M. Swords into plowshares: IL-23 repurposes tumor immune surveillance. Trends Immunol. 2007; 28: 207-12.

(Laurence, 2007) Laurence A, O'Shea J. TH-17 differentiation: of mice and men. Nature Immunology. 2007 Sep; 8 (9): 903-905.

(Lee, 2012) Lee SK, Kim JY, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Th17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss. Am J Reprod Immunol. 2012 Apr; 67 (4): 311-8.

(Maeda, 2006) 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, 1998) Maestripieri D. Determinants of infant abuse and neglect in monkeys. Infant Behavior Dev. 1998, 21: 110.

(Maestripieri, 2001) Maestripieri, D. Is There Mother – Infant Bonding in Primates? Developmental Review. 2001 Mar; 21 (1): 93-120.

(Majewski, 2010) Majewski S, Jantschitsch C, Maeda A, Schwarz T, Schwarz A. IL-23 antagonizes UVR-induced immunosuppression through two mechanisms: reduction of UVR-induced DNA damage and inhibition of UVR-induced regulatory T cells. J Invest Dermatol. 2010 Feb; 130 (2): 554-62.

(Martin, 2010) Martin PL, Weinbauer GF. Developmental toxicity testing of biopharmaceuticals in nonhuman primates: Previous experience and future directions. Int J Toxicol 2010; 29 (6): 552-68.

(Morton, 1979) Morton W, Giddens Jr W, Boyce, J. Survey of Neonatal and Infant Disease in Macaca nemestrina. In: Ruppenthal G, Reese D, editors. Nursery Care of Nonhuman Primates . New York: Plenum Press; 1979. p. 227-235.

(Nemati, 2015) Nemati K, Golmoghaddam H, Hosseini SV, Ghaderi A, Doroudchi M. Interleukin-17FT7488 allele is associated with a decreased risk of colorectal cancer and tumor progression. Gene. 2015 Apr 25; 561 (1): 88-94.

(Netea, 2015) Netea MG, Joosten LA, van der Meer JW, Kullberg BJ, van de Veerdonk FL. Immune defence against Candida fungal infections. Nat Rev Immunol. 2015 Oct; 15 (10): 630-42.

(Ngiow, 2013) Ngiow SF, Teng MW, Smyth MJ. A balance of interleukin-12 and -23 in cancer. Trends Immunol. 2013 Nov; 34 (11): 548-55.

(Prescott, 2011) Prescott MJ, Nixon ME, Farningham DAH, Naiken S, Griffiths MA. Laboratory macaques: When to wean? Applied Animal Behaviour Science, 137 (2011) 194-207.

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

(Saito, 2010) Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2010 Jun; 63 (6): 601-10.

(Sato, 2012) 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

(Schwarz A, 1996) Schwarz A, Grabbe S, Aragane Y, Sandkuhl K, Riemann H, Luger TA, et al. Interleukin-12 prevents ultraviolet B-induced local immunosuppression and overcomes UVB-induced tolerance. J Invest Dermatol. 1996 Jun; 106 (6): 1187-91.

(Shedlock, 2003) Shedlock DJ, Whitmire JK, Tan J, MacDonald AS, Ahmed R, Shen H. Role of CD4 T cell help and costimulation in CD8 T cell responses during Listeria monocytogenes infection. J Immunol. 2003 Feb 15; 170 (4): 2053-63.

(Small, 1982) Small MF. Reproductive failure in macaques. Am J Primatol 1982; 2: 137–147

(Teng, 2010) 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, 2011) 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, 2012) 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, 2015) 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.

(Tsuchida, 2008) Tsuchida J, Yoshida T, Sankai T, Yasutomi Y. Maternal behavior of laboratory-born, individually reared long-tailed macaques (Macaca fascicularis). J Am Assoc Lab Anim Sci. 2008 Sep; 47 (5): 29-34.

(von Scheidt, 2014) 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, 2012) 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. p.255-279.

(Wong, 2003) Wong P, Pamer EG. CD8 T cell responses to infectious pathogens. Annu Rev Immunol. 2003; 21: 29-70.

(Wu, 2009) 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.

イルミア皮下注 100mg シリンジ

2.6.7　毒性試験概要表

サンファーマ株式会社

目次

目次 …… 2
2.6.7.1 毒性試験の一覧表 …… 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表 …… 6
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧 …… 7
2.6.7.4 毒性試験：原薬 …… 8
2.6.7.5 単回投与毒性試験 …… 11
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 …… 13
2.6.7.7A 反復投与毒性試験：報告書表題：チルドラキズマブのカニクイザルを用いた 3 ヵ月間反復静脈内及び皮下投与毒性及び TK 試験（回復期間 6 ヵ月間） …… 14
2.6.7.7B 反復投与毒性試験：報告書表題：チルドラキズマブのカニクイザルを用いた 9 ヵ月間反復皮下投与毒性及び TK 試験（回復期間 4 ヵ月間） …… 17
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 …… 20
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 …… 20
2.6.7.10 がん原性試験 …… 20
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 …… 20
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 …… 20
2.6.7.13A 生殖発生毒性試験– 胚・胎仔発生に関する試験：チルドラキズマブ皮下投与による胚・胎仔発生に関する毒性及び TK 試験 …… 21
2.6.7.14A 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：妊娠カニクイザルを用いたチルドラキズマブ皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験（生後 6 ヵ月間の評価を含む） …… 24
2.6.7.15 生殖発生毒性試験–新生児を用いた試験 …… 29
2.6.7.16 局所忍容性試験 …… 30
2.6.7.17 その他の毒性試験 …… 31

2.6.7.1　毒性試験の一覧表

						Test Article: Tildrakizumab		
Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Adminis-tration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg[a])**	**GLP Com-pliance**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location Vol. Section**
Single-Dose Toxicity - Pharmaokinetic	Monkey/ Cynomolgus	IV, SC	Single Dose	SC = 0.4, 4, 40 IV = 40	No	[redacted]	D54072	(2.6.5) Report D54072 (pk005mk-3222,2008)
Repeat-Dose Toxicity	Monkey/ Cynomolgus	IV, SC	Once every two weeks for 3-months with a 6-month postdose period	SC = 40 or 140; IV = 140	Yes	[redacted]	SN 07184	(sn07184 - MK-3222, 2011)
	Monkey/ Cynomolgus	SC	Once every two weeks for 9 months followed by a 4-month postdose period	10, 30, 100	Yes	[redacted]	SN 07329	(sn07329 - MK-3222, 2011)
Reproductive and Developmental Toxicity - Embryo-fetal development	Monkey/ Cynomolgus	SC	Once every 14 days from gestation days 20 to 118 (comprising the period of organogenesis and the second and third trimesters).	10, 100, 300	Yes	[redacted]	SN08292	(sn08292 - MK-3222, 2010)

Test Article: Tildrakizumab								
Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Adminis-tration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg[a])**	**GLP Com-pliance**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location Vol. Section**
Reproductive and Developmental Toxicity - Pre- & postnatal development	Monkey/ Cynomolgus	SC	Once every 2 weeks from Gestation Day 50 (GD50) until parturition	10[b], 100	Yes	[redacted]	TT #12-9004	(tt129004fin - MK-3222, 2016)
Local Tolerance	Rabbit	IV, IA, IM, PV	Single dose	One group of rabbits received MK-3222 (Tildrakizumab) via IV (0.5 mL) and IM (0.5 mL) injections. A second group of rabbits received MK-3222 (Tildrakizumab) via IA (0.5 mL) and PV (0.2 mL) injections.	Yes	[redacted]	SN07185	(sn07185 - MK-3222, 2008)
Other Toxicity Studies – Tissue Cross Reactivity	Monkey/ Cynomolgus Tissues	In vitro	NA	NA	Yes	[redacted]	SN07377	(sn07377 - MK-3222, 2009)
	Normal Human Tissues	In vitro	NA	NA	Yes	[redacted]	SN07376	(sn07376 - MK-3222, 2009)
Other Toxicity Studies – Combination with MK-2206[C]	Monkey/ Cynomolgus	Oral (MK-2206) SC (MK-3222)	Once daily for 2 weeks	Group 2: MK-2206 2 mg/kg/day (SD 3-5) 6 mg/kg/day (SD 6-7) 18 mg/kg/day (SD 8-16) Group 3: MK-2206 2 mg/kg/day (SD 3-5) 6 mg/kg/day (SD 6-7) 18 mg/kg/day (SD 8-	No	[redacted]	TT #12-1021	(tt121021fin - MK-2206, 2012)

						Test Article: Tildrakizumab		
Type of Study	**Species and Strain**	**Method of Adminis-tration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg[a])**	**GLP Com-pliance**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location Vol. Section**
				16) with SC administration of 10 mg/kg MK-3222 (Tildrakizumab) on SD 1 and 15 only.				
Other Toxicity Studies – Rabbit Pyrogen	Rabbit	SC	Single Dose	3 mL/kg	No	[redacted]	TT #16-4822	(tt164822fin - MK-3222, 2012)

GLP = Good Laboratory Practices; SC = Subcutaneous; IV = Intravenous; IM = Intramuscular; IA = Intra-arterial; PV = Paravenous; GD = Gestation Day; [redacted]

a: Unless otherwise specified. For Repeat-Dose Toxicity, the highest NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) is underlined.
b: NOEL (No-Observed-Effect Level) for developmental toxicity based on 2 neonatal deaths at 100 mg/kg of uncertain relationship to treatment.
c MK-2206: Akt inhibitor

2.6.7.2　トキシコキネティクス試験の一覧表

						Test Article: Tildrakizumab
Type of Study	**Test System**	**Method of Adminis-tration**	**Doses (mg/kg)**	**GLP Com-pliance**	**Study Number**	**Location Vol. Section**
Repeat-Dose Toxicity and TK	Cynomolgus Monkey	IV, SC	SC = 40 or 140; IV = 140	Yes	SN 07184	(sn07184 - MK-3222, 2011)
Repeat-Dose Toxicity and TK	Cynomolgus Monkey	SC	10, 30, 100	Yes	SN 07329	(sn07329 - MK-3222, 2011)
Reproductive and Developmental Toxicity - Embryo-fetal development	Cynomolgus Monkey	SC	10, 100, 300	Yes	SN 08292	(sn08292 - MK-3222, 2010)
Reproductive and Developmental Toxicity - Pre- & postnatal development	Cynomolgus Monkey	SC	10, 100	Yes	TT #12-9004	(tt129004fin - MK-3222, 2016)

GLP = Good Laboratory Practices; TK = Toxicokinetic; IV = Intravenous; SC = Subcutaenous

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧

				Test Article: Tildrakizumab
Steady State AUC (μg•day/mL)				
Daily Dose (mg/kg)	Cynomolgus Monkeys		Human	Study Number
	Male	Female		
Subcutaenous				
10	3290 $AUC_{(0\text{-}14\ days)}$		NA	SN 07329
	NA	1720 $AUC_{(0\text{-}14\ days)}$	NA	SN 08292
	NA	1979 $AUC_{(0\text{-}14\ days)}$ [a]	NA	TT #12-9004
30	9250 $AUC_{(0\text{-}14\ days)}$		NA	SN 07329
40	14100 $AUC_{(0\text{-}14\ days)}$		NA	SN 07184
100	27500 $AUC_{(0\text{-}14\ days)}$		NA	SN 07329
	NA	16300 $AUC_{(0\text{-}14\ days)}$	NA	SN 08292
	NA	18083 $AUC_{(0\text{-}14\ days)}$ [b]	NA	TT #12-9004
140	40500 $AUC_{(0\text{-}14\ days)}$		NA	SN 07184
200	NA	NA	1280 $AUC_{(0\text{-}\infty)}$	P06306
	NA	NA	1130 $AUC_{(0\text{-}\infty)}$	P05776
300	NA	48500 $AUC_{(0\text{-}14\ days)}$	NA	SN 08292
Intravenous				
140	47200 $AUC_{(0\text{-}14\ days)}$		NA	SN 07184

a: Value of 47500 $AUC_{0\text{-}336}$ (μg/mL•hr) obtained in the study was recalculated in (μg•day/mL) for ease of comparison across studies.
b: Value of 434000 $AUC_{0\text{-}336}$ (μg/mL•hr) obtained in the study was recalculated in (μg•day/mL) for ease of camparison across studies.

2.6.7.4　毒性試験：原薬

								Test Article: Tildrakizumab
Assay Type	Assay	Testing Criteria	Batch No.					
			BSPD 63701-027[a]	07U-900222P-07004-a[a,b]	07U-900222P-07021-a[c]	07U-900222P-07024-a[d]	07U-900222P-07042-a[c]	WL00045008[e]
Purity								
Non-reduced IgG monomer	Non-reduced capillary electrophoresis	≥ 92.5%	NA	NA	NA	NA	NA	96.6%
Reduced IgG (heavy and light chains)	SDS-PAGE (Reducing)	≤ 10.0%	NA	0.51%	0.77%	0.21%	0.64%	NA
Charge distribution	Ion Exchange Chromatography	Report results	NA	Early Acidic Variants: 6.5% Acidic 1 group: 9.0% Main Peak: 67.8% Basic 1 Peak: 10.5% Basic 2 Peak: 5.5% Late Basic variants: 0.7% Other: NA	Early Acidic Variants: 6.3% Acidic 1 group: 8.8% Main Peak: 68.3% Basic 1 Peak: 9.2% Basic 2 Peak: 7.3% Late Basic variants: 0.0% Other: NA	Early Acidic Variants: 4.8% Acidic 1 group: 7.8% Main Peak: 68.3% Basic 1 Peak: 11.1% Basic 2 Peak: 7.1% Late Basic variants: 0.9% Other: NA	Early Acidic Variants: 6.8% Acidic 1 group: 9.0% Main Peak: 66.9% Basic 1 Peak: 10.1% Basic 2 Peak: 6.1% Late Basic variants: 1.1% Other: NA	Acidic Variants: 20.5% Main Peak: 61.8% Post-Main Peak: 1.3% Basic variants: 16.5%
Analysis of Purified Proteins and mAbs	RP HPLC	≥ 95.0%	96.3%	NA	NA	NA	NA	95.7%
Impurities								
High Molecular Weight Species	HP SEC	≤ 5.0%	NA	1.30%	1.34%	1.15%	1.24%	0.3%

			Test Article: Tildrakizumab					
Assay Type	Assay	Testing Criteria	Batch No.					
			BSPD 63701-027[a]	07U-900222P-07004-a[a,b]	07U-900222P-07021-a[c]	07U-900222P-07024-a[d]	07U-900222P-07042-a[c]	WL00045008[e]
Low Molecular Weight Species	HP SEC	≤ 1.0%	NA	NA	NA	NA	NA	0.1%
Monomer	HP SEC	≥ 95.0%	99.2%	98.6%	98.7%	98.8%	98.7%	99.6%
Late Eluting Peak	HP SEC	Report results	NA	0.06%	0%	0.05%	0.03%	NA
Process Residuals -Residual host cell DNA -Residual host cell proteins -Residual Protein A	NA	 < 10.0 pg/mg Report results Report results	NA	 2.3 pg/mg <LOD <LOD	 2.4 pg/mg <LOD <LOD	 1.8 pg/mg <LOD <LOD	 2.0 pg/mg <LOD <LOD	NA
Protein Concentration	(UV)	≥ 30.0 (mg/mL)	NA	57.22	64.90	62.20	61.31	NA
Microbial quality								
Sterility	Membrane Filtration	< 1 cfu/10 mL	NA	NA	NA	NA	NA	Pass
Endotoxin Testing	Chromogenic LAL Assay	≤1 EU/mL	1.00 EU/mL	NA	NA	NA	NA	NA
		<0.25 EU/mg	NA	< 0.005 EU/mg	< 0.009 EU/mg	< 0.005 EU/mg	< 0.003 EU/mg	< 0.005 EU/mg

HPSEC = High Pressure Size-Exclusion Chromatography; CE-SDS = Capillary Electrophoresis Sodium Dodecyl Sulfate; ND = Not determined; DL = Detection Limit; NA = Not applicable; QL = Quantitation Limit; UV = Ultraviolet; EU = Endotoxin Units; LOD = Limit of Detection; LAL = Limulus Amebocyte Lysate
a: Batch used in toxicology study D54072

b: Batch used in toxicology studies SN 07184, SN 07185, SN 07376, SN 07377
c: Batch used in toxicology study SN 08292
d: Batch used in toxicology study SN 07329
e: Batch used in toxicology study TT #12-9004. This batch represents drug product in a vial.

2.6.7.5　単回投与毒性試験

Test Article: Tildrakizumab

Species/ Strain	Method of Adminis-tration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approxi-mate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Monkey/ Cynomolgus	IV, SC	SC = 0.4, 4, 40 IV = 40	3M	NA	NA	• MK-3222 (tildrakizumab) adminstered SC at 0.4, 4, and 40 mg/kg and IV at 40 mg/kg was well tolerated. • Findings were limited to reddened areas at the site of SC injection which lasted up to 5 to 6 days following administration. • Food consumption, body weight, and clinical pathology (serum chemistry and hematology) were not affected by tildrakizumab administration. • Observed PK profiles following either IV or SC administration were typical of those seen for other IgG1 monoclonal antibodies (mAbs) with slow systemic clearance, limited distribution volumes, long terminal half-lives, and good SC bioavailability. Dose proportional increases in serum concentrations of tildrakizumab, and the limited ranges of systemic clearance and terminal half-lives for the 0.4 and 40 mg/kg dose levels, suggested dose-independent PK and primarily non-specific clearance for tildrakizumab in cyno monkeys. Overall PK profiles were comparable between monkeys and mice.	(2.6.5) Report D54072 (pk005mk-3222,2008)

						Test Article: Tildrakizumab	
Species/ Strain	**Method of Adminis-tration (Vehicle/ Formulation)**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)**	**Approxi-mate Lethal Dose (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
						• Three out of 12 monkeys developed anti-drug antibodies (ADAs) on or after Day 28 post-dose. Total interleukin-23 (IL-23) levels in serum increased post-dose and remained elevated from Day 7 to Day 56, suggesting successful binding of tildrakizumab with its target cytokine. • Gene expression analysis of whole blood samples showed no overt signs of compensatory or alternative immune signatures in response to treatment with tildrakizumab. • No changes in PBMC populations or in expression of the IL-23 receptor (IL-23R) by T cells, B cells, NK cells, or myeloid cells were observed in response to tildrakizumab. • The ability to produce Th-17 cytokines, IL-17, and IL-22, by PBMC cultures following ex-vivo activation in the presence of IL-23 was not affected by tildrakizumab.	D-54072 (continued)

IV = Intravenous; SC= Subcutaenous; NA = Not applicable; PK = Pharmacokinetic; mAbs = monoclonal antibodies; ADA = anti-drug antibody; PBMC = peripheral blood mononuclear cells; NK = natural killer

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

チルドラキズマブの重要な試験以外の反復投与毒性試験は実施していない。

2.6.7.7A　反復投与毒性試験：報告書表題：チルドラキズマブのカニクイザルを用いた 3 ヵ月間反復静脈内及び皮下投与毒性及び TK 試験（回復期間 6 ヵ月間）

							Test Article: Tildrakizumab	
Species/Strain: Cynomolgus monkeys **Initial Age:** 29 to 53 months	**Duration of Dosing:** Once every two weeks for a total of 7 doses (animals assigned to postdose period) or 8 doses (animals sacrificed during Week 15) **Duration of Postdose:** 189 or 190 days[a]						**Study No.** SN 07184 **Location in CTD:** Vol. Section No. (sn07184 - MK-3222, 2011)	
Date of First Dose: 22 Oct 07	**Method of Administration:** SC or IV (bolus) injection **Vehicle Formulation:** Placebo Solution for Injection						**GLP Compliance:** Yes	
Special Features: Serum Analysis fortildrakizumab, total IL-23; and anti-tildrakizumab Antibodies **No Observed Adverse-Effect Level:** ≥140 mg/kg for both subcutaneous and intravenous (bolus) injection								
Dose (mg/kg)	0 (Control *(SC))		40 (SC)		140 (SC)		140 (IV)	
Number of Animals[b]	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6
Toxicokinetics of MK-3222 (tildrakizumab)[c]								
$AUC_{(0\text{-}14\ days)}$ (μg·day/mL)								
Dosing Interval 1 (Days 0-14)	NC[d]		6900		15900		19300	
Dosing Interval 7 (Days 84-98)	NC[d]		14100		40500		47200	
Elimination t½ (Day) (CV)[e]	NA		21.0 (17)		17.9 (17)		17.7 (16)[f]	
Toxicokinetics of Total IL-23[g]	NC		NC		NC		NC	
Serum Analysis for Anti-tildrakizumab Antibodies								
Days 0-98	ND		ND		ND		ND	
Postdose Interval (Days 112-266)	0/6		0/6		0/6		1/6[h]	

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity	Study No. 07184 (continued)				Test Article: Tildrakizumab			
Group	C1		T1		T2		T3	
Dose (mg/kg)	0 (Control *(SC))		40 (SC)		140 (SC)		140 (IV)	
Number of Animals	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6
Noteworthy Findings								
Mortality	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight[i] (%)	3.4 kg	3.3 kg	-5.9	-9.1	-2.9	-3.0	+2.9	0.0
Food Consumption (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Physical Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
General Veterinary Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis/Urine Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology[j]	-	-	-	-	-	-	-	-

- = No noteworthy findings; SC= Subcutaneous; IV – Intravenous; CV = Elimination; GLP = Good Laboratory Practices; LLOQ = Lower Limit of Quantitation; NA = Not applicable; NC = Not calculated; ND = Not detected; # / # = number affected / number examined

*: Control solution include : [redacted], [redacted], [redacted]

a: Calculated based on the last day of dosing (Day 84) for animals assigned to the postdose period.

b: Three monkeys/sex/group were sacrificed one or three days after the last dose. Three monkeys/sex/group were retained for the postdose period and sacrificed approximately six months later (six and a half months after the last dose).

c: Systemic exposure to tildrakizumab was independent of sex; therefore, male and female data was combined.

d: Lower Limit of Quantitation (LLOQ) = 3.91 ng/mL. tildrakizumab was detected in some animals in the control group (concentrations ranged from 0.0212 µg/mL to 0.164 µg/mL, however, the values were generally less than 0.1% of mean serum concentration (at the respective time point) in the 40 mg/kg dose group. These measurable values in the control group are attributed to endogenous matrix interference and had no impact on tildrakizumab analysis or conclusions.

e: For animals assigned to postdose period. Mean (CV) elimination t½ = 18.9 (18) days across groups (N = 17)

f:　N = 5; one animal excluded due to the influence from anti- tildrakizumab antibodies on tildrakizumab serum concentrations.
g:　Total IL-23 was detected in only 1 of 4 animals, possibly due to a relatively high assay lower limit of quantitation (250 pg/mL); therefore mean values for IL-23 were not calculated.
h:　Anti- tildrakizumab antibodies were detected in one female and were associated with an apparent increase in clearance of tildrakizumab.
i:　At end of dosing period (Week 15). For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.
j:　The following organs/tissues were examined microscopically: All processed organs/tissues collected from monkeys in Groups C1, T2 and T3 during Week 15; all collected gross findings; and injection site and thymus from monkeys in Group T1 necropsied during Week 15.

2.6.7.7B　反復投与毒性試験：報告書表題：チルドラキズマブのカニクイザルを用いた 9 ヵ月間反復皮下投与毒性及び TK 試験（回復期間 4 ヵ月間）

							Test Article: Tildrakizumab	
Species: Cynomolgus monkey **Initial Age:** 25 to 28 months		**Duration of Dosing:** 269 days (once every 14 days for a total of 20 doses) **Duration of Postdose:** 127 days				**Study No.** SN 07329 **Location in CTD:** Vol. Section No. (sn07329 - MK-3222, 2011)		
Date of First Dose: 26 Mar 08		**Method of Administration:** SC injection **Placebo Formulation:** Placebo Solution for Injection				**GLP Compliance:** Yes		
Special Features: Menstrual Cycle Determinations, Hormone Analysis (Estradiol and Progesterone), Serum analysis for tildrakizumab, total IL-23 and for anti-tildrakizumab antibodies **No Observed Adverse-Effect Level:** 100 mg/kg (once every 14 days)								
Dose (mg/kg)	0 (Control[*])		10		30		100	
Number of Animals	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6[a]	M:6	F:6
Toxicokinetics of tildrakizumab								
$AUC_{(0\text{-}14\ days)}$ (μg·day/mL)								
Dosing Interval 1 (Days 0-14)	[b]		1190		3340		11600	
Dosing Interval Multiple (Combined Dosing Intervals 13 and 19)	[b]		3290		9250		27500	
Toxicokinetics of Total IL-23[c]								
Anti-tildrakizumab Antibodies[d]	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Noteworthy Findings								
Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight[e] (%)								
Dose Phase	4.2 kg	3.3 kg	-9.5	-3.0	-14.3	0.0	-9.5	-3.0
Recovery Phase	4.9 kg	4.1 kg	4.1	-4.9	-18.4	-7.3	-8.2	0.0
Body Weight Gain[e] (%)								
Dose Phase	1.2 kg	0.6 kg	-25.0	-33.3	-41.7	-33.3	-41.7	-33.3
Recovery Phase	0.6 kg	0.8 kg	50.0	12.5	16.7	-25.0	-16.7	-12.5

2.6.7.7B Repeat-Dose Toxicity			**Study No. 07329 (continued)**				**Test Article:** Tildrakizumab	
Dose (mg/kg)	0 (Control*)		10		30		100	
Number of Animals	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6[a]	M:6	F:6
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Pressure	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiratory Frequency	-	-	-	-	-	-	-	-
Menstrual Cycle Observations	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis/Urine Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Hormone Analysis (Estradiol and Progesterone)	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
Organ Weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology[f,g]	-	-	-	-	-	-	-	-
Postdose Evaluation:								
Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		100	
Number Evaluated	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:2
	_[h]	_[h]	_[h]	_[h]	_[h]	_[h]	_[h]	_[h]

- = No noteworthy findings; NA = Not applicable; SC = Subcutenous; GLP = Good Laboratory Practices; LLOQ = Lower Limit of Quantitation

*: Control solution include : [redacted], [redacted], [redacted]

a: One female in Group 3 was replaced on Day 8 of the dosing phase due to pre-dose electrocardiogram findings which are unrelated to tildrakizumab.

b: Lower Limit of Quantitation (LLOQ) = 0.977 ng/mL. ttildrakizumab was detected in some animals in the control group (concentrations ranged from 0.00405 to 0.0525 µg/mL), however, the values were generally less than 0.3% of the mean serum concentration (at the respective time point) in the 10 mg/kg dose group. AUC values were calculated (when possible) for a few aniamls and were less then 0.1% of AUC values at 10 mg/kg. These measurable values in the control group are attributed to endogenous matrix interference and had no impact on tildrakizumab analysis or conclusions

c:　Systemic exposure to tildrakizumab was associated with an increase in serum concentrations of total IL-23.
d:　Anti-tildrakizumab antibodies were not detected in any animal.
e:　At end of dosing phase (Day 268) or end of recovery phase (Day 126). For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.
f:　The following organs/tissues were examined microscopically: All processed organs/tissues collected from monkeys in the control and high-dose groups from the dosing phase necropsy, each animal in all groups at the recovery phase necropsy, all lesions at each necropsy, and the injection site from animals in the low- and mid-dose groups from the dosing phase necropsy.
g:　Minimal perivascular mononuclear infiltrates were observed at the SC injection site in all tildrakizumab -dosed groups. The inflammation was evident only by microscopic examination and was not observed in the recovery animals. The infiltrates were considered to be a nonspecific response to the injection of a foreign protein rather than a direct effect of tildrakizumab.
h:　There were no postodose observations noted in any parameter evaluated.

2.6.7.8　*IN VITRO* 遺伝毒性試験

In Vitro 遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.6.7.9　*IN VIVO* 遺伝毒性試験

In Vivo 遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.6.7.10　がん原性試験

がん原性試験は実施しなかった。

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

重要な試験以外の生殖発生毒性試験は実施しなかった。

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

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験– 胚・胎仔発生に関する試験：チルドラキズマブ皮下投与による胚・胎仔発生に関する毒性及び TK 試験

Test Article: Tildrakizumab

Design Similar to ICH 4.1.3? Yes **Species/Strain:** Cynomologus/ Monkey **Age at Study Start:** 5.7 to 9.1 years **Date of First Dose:** 14-Oct-2008 **Day of Mating:** GD 0 **Treatment Interval:** Once every 14-days GD 20 through 118	**Method of Administration:** SC injection (bolus) **Day of Cesarean Section**: GD 140 ± 3 days **Formulation:** Solution **Dosing Volume:** 6, 0.2, 2, and 6 mL/kg (control, 10, 100, and 300, respectively) **Vehicle (Control):** Solution for Injection	**Study Number**: SN 08292 **Location in CTD:** Vol. Section (sn08292 - MK-3222, 2010) **GLP Compliance**: Yes

Special Features: Toxicokinetics, GD 118; Serum Analysis for anti- tildrakizumab antibodies: maternal (predose GD 20, 34, 62, 90, 118; and 336 hours post dose on GD 118 and once on day of scheduled cesarean section) and fetal (once at maternal cesarean section). Serum analysis of neutralizing anti- tildrakizumab (if necessary).

No-Observed-Adverse-Effect Levels (NOAEL): ≥300 mg/kg (maternal and developmental toxicity)

Dose (mg/kg)	**Control***	**10**	**100**	**300**
Maternal Toxicokinetics (GD 118)[a]				
$AUC_{0\text{-}14\ day}$ (µg•hr/mL)	[b]	1720	16300	48500
C_{max} (µg/mL)	[b]	151	1600	4820
No. of Animals with anti-MK-3222 Antibodies[c, d]	4/11	6/12	2/11	0/11
Number of Pregnant Animals	12	12	12	12
Mortality (No. of Females)	0	0	0	0
No. Abortions (embryo-fetal loss ratios)	2 (17%)	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)
Number of Pregnant Animals	12	12	12	12
Mortality (No. of Females)	0	0	0	0
No. Abortions (embryo-fetal loss ratios)	2 (17%)	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)

2.6.7.13A Reproductive and Developmental Toxicity	**Study No.: 08292 (continued)**		**Test Article:** Tildrakizumab	
Dose (mg/kg)	**Control***	**10**	**100**	**300**
Clinical Observations	-	-	-	-
Body Weight Gain (g), GD 1 through scheduled cesarean section	-	-	-	-
Food Consumption (qualitative)	-	-	-	-
Placental weights and observations	-	-	-	-
Reproductive Parameters (mean values)				
No. Live Fetuses (F, M)[e]	10 (6, 4)	12 (7, 5)	11 (8, 3)	11 (5, 6)
Fetal Sex Ratio	-	-	-	-
Mean Fetal Weight (g), GD 140 ± 3, sexes combined	285	291	279	287
Fetal External Measurements	-	-	-	-
Fetal External Examinations[f]	-	-	-	-
Fetal Organ Weight and Visceral Examinations	-	-	-	-
Fetal Skeletal Examinations	-	-	-	-

- = No noteworthy findings; SC = Subcutenous; GLP = Good Laboratory Practices; GD = Gestation Day

*: Control solution include：[redacted]

a: Blood samples were collected from all animals. Systemic exposure to TILDRAKIZUMAB increased with increasing tildrakizumab dose and was associated with an increase in serum concentrations of total IL-23. Tildrakizumab was also detected in fetal serum samples collected on GD140.

b: Lower Limit of Quantitation (LLOQ) = 0.977 ng/mL. Tildrakizumab was detected in some animals in the control group, however, the values were generally less than 0.1% of either mean serum concentration (at the respective time point) or the lowest serum concentration value for animals in the 10 mg/kg dose group. For two control animals, an AUC (0-14 day) was calculated, and it was less than 0.1% of the lowest AUC determined for the 10 mg/kg dose group. These measurable values in the control group are attributed to endogenous matrix interference and had no impact on TILDRAKIZUMAB analysis or conclusions.

c: Lower Limit of Quantitation (LLOQ) = 100 ng/mL. Of the tildrakizumab-dosed animals tested for neutralizing antibodies, one maternal animal (SSAN 61) in the middle dose group had a serum concentration profile of tildrakizumab that was notably lower than all other animals in the same group. This monkey and her fetus also had anti- tildrakizumab B antibodies on the day of caesarian section (GD140) and these samples were found to be positive for neutralizing anti- tildrakizumab antibodies. This is consistent with the lower serum drug concentration profile but a definitive correlation can not be made given the number of positive samples from monkeys unexposed to tildrakizumab (e.g., control or pre-dose samples). No anti- tildrakizumab antibodies were detected in the serum samples used for the toxicokinetic analysis. The samples from the remaining tildrakizumab -dosed monkeys that were positive for anti-drug antibodies during the dose period were found to be negative for neutralizing antibodies.

d: Three females, one each from control, 100 mg/kg and 300 mg/kg, were excluded due to abortions that occurred prior to the second sample collection on GD 34 (GD 25, GD 29, and GD 30, respectively).

e: All fetuses retrieved by scheduled cesarean section were alive.
f: No fetal external abnormalities observed in any group including control.

2.6.7.14A　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：妊娠カニクイザルを用いたチルドラキズマブ皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験（生後 6 ヵ月間の評価を含む）

		Test Article: Tildrakizumab
Design Similar to ICH 4.1.2? Yes **Species/Strain:** Monkey/Cynomolgus **Age at Start of Dosing (GD 50):** 4.0-7.6 years **Study Start Date:** 06-Jun-2012 **Day of Mating:** GD 0 **Treatment Interval (F_0 generation):** GD 50 then every 2 weeks through gestation until parturition (maximum of 9 total doses)	**Method of Administration:** SC Injection **Formulation:** Solution **Dosing Volume:** 1 mL/kg (control and 100 mg/kg) and 0.1 mL/kg (10 mg/kg) **Vehicle (Control):**Solution for injection	**Study Number**: TT #12-9004 **Location in CTD:** Vol.　Section (tt129004fin - MK-3222, 2016) **GLP Compliance**: Yes
Special Features: Infant lymphocyte immunotyping (flow cytometry) and T-cell-dependent antibody response (TDAR; anti-KLH antibodies); toxicokinetics of tildrakizumab in infant serum and mother's serum and milk; anti-drug antibodies (ADA) in infant and adult female serum		
No-Obeserved-Adverse-Effect Levels (NOAEL): ≥100 mg/kg (maternal toxicity) **No-Obeserved-Effect Levels (NOEL):** 10 mg/kg (developmental toxicity) based on 2 neonatal deaths at 100 mg/kg of uncertain relationship to treatment		

Dose (mg/kg)	**Control***	**10**	**100**
P Generation			
Maternal Toxicokinetics (GD 50)[a]			
$AUC_{0\text{-}336\ hr}$ (µg/mL•hr)	[b]	27900	246000
C_{max} (µg /mL)	[b]	150	1060
Maternal Toxicokinetics (GD 120)			
$AUC_{0\text{-}336\ hr}$ (µg/mL•hr)	ND	47500	434000
C_{max} (µg /mL)	ND	193	1760
Anti-drug Antibody (ADA) (P Generation (adult female), infant)	0,0[c]	6,0	3,0

2.6.7.14 A Reproductive and Developmental Toxicity	**Study No.: TT #12-9004 (continued)**	**Test Article: Tildrakizumab**	
Dose (mg/kg)	**Control***	**10**	**100**
P and F_1 Generations			
Mean Serum MK-3222 Concentration (µg/mL): Infant, Adult (Mean Infant/Female Adult Ratio) [c]			
BD/PPD 7	ND	49.3, 51.2 (0.963)	466, 468 (0.996)
BD/PPD 28	ND	22.7, 19.7 (1.15)	213, 157 (1.36)
BD/PPD 91	ND	2.53, 0.864 (2.93)	21.9, 8.32 (2.63)
BD/PPD180±2	ND	0.0745, 0.0152 (4.90)	0.598, 0.275 (2.17)
Mean MK-3222 Concentration (µg/mL): Milk, Serum (Mean Milk/Serum Ratio) [c]			
PPD 28	ND	0.0396, 19.7 (0.0020)	0.252, 157 (0.0016)
PPD 91	ND	0.0008, 0.864 (0.0009)	0.0147, 8.32 (0.0018)
P Generation (GD 20 through PPD 180 ± 2)			
No. of Mated Females	15	15	15
No. of Pregnant Females	15	15	15
Mortality - No. of Females[d]	0	1	0
Clinical Observations (cage side)	-	-	-
Body Weight Gain	-	-	-
Food Consumption	-	-	-
Postpartum Day 1 Observations[e]	-	-	-
Embryo/Fetal viability by Ultrasound (fetal heart rate)	-	-	-
Length of Gestation (days)	161 ± 5	162 ± 4	162 ± 8
Overall Embryo/Fetal Loss, GD 50 through parturition (% embryo/fetal loss) [f]	3 (20%)	3 (20%)	1 (6.7%)
First trimester, GD 20 – 50	-	-	-

2.6.7.14 A Reproductive and Developmental Toxicity	**Study No.: TT #12-9004 (continued)**	**Test Article: Tildrakizumab**	
Dose (mg/kg)	**Control***	**10**	**100**
Second trimester, GD 51 -99	-	-	-
Third trimester abortions, GD 100 - 139 (% fetal loss)	2 (13%)	1 (6.7%)[g]	1 (6.7%)
Third trimester stillbirths, GD 140 until parturition (% fetal loss)	1 (6.7%)	2 (13%)	0
Placental/umbilical cord evaluation (when present)	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-
Infant Data			
No.of Live Infants on BD 1 (F, M)[h]	12 (7,5)	12 (3,9)	14 (7,7)
Unscheduled Infant Mortality, BD 1 through 15 (F, M)[i]	1 (0,1)	2 (0,2)	{4 (1,3)}[j]
Birth Day 1 or 2 Observations[e]	-	-	-
Clinical Observations[k]	-	-	-
Body Weight Gain	-	-	-
Neurobehavioral Assessment (BD 7 and 14)	-	-	-
External Assessment/Morphometric Measurements (BD 28, 91 and necropsy)	-	-	-
Clinical Pathology (Hematology, Clinical Chemistry, Coagulation and Bone Smear Evaluations)	-	-	-
No. of Infants at Scheduled Study Termination, BD 180 ± 2 (F, M)	11 (7, 4)	10 (3, 7)	10 (6, 4)
Infant Necropsy at Study Termination			

2.6.7.14 A Reproductive and Developmental Toxicity	Study No.: TT #12-9004 (continued)	Test Article: Tildrakizumab	
Dose (mg/kg)	**Control***	**10**	**100**
Organ weights[l]	-	-	-
Macroscopic Findings	-	-	-
Microscopic Findings	-	-	-
Infant Immunophenotyping and T-cell Dependent Antibody Response[m]	-	-	-

SC = Subcutaenous; GLP = Good Laboratory Practices; BD = Birth Day; F = Female; GD = Gestation Day; M = Male. ND = Not Detectable (< 0.00391 µg/mL); NT = Not Tested; P = Parental generation; PPD = Postpartum Day

– = No noteworthy findings.

*: Control solution include：[redacted],[redacted],[redacted]

{} = Two of the 4 deaths were considered of uncertain relationship to treatment based on incidence and/or severity compared to Test Facility historical controls.

a: Blood samples were collected from all females. Mean values include data from animals with detectable levels of anti- tildrakizumab antibodies. Some animals (generally 1-2 animals within a group mean) were excluded from calculations due to insufficient quantifiable time points and/or due to errors in timing of serum collection relative to dosing.

b: Tildrakizumab concentrations in control animals was below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.00391 µg/mL) with the exception of two animals at 24 hours post-dose on GD50. These values were less than 0.01% of the mean Cmax value of the 10 mg/kg/dose group on GD50. These low concentrations had no impact on the toxicokinetic analysis or conclusions.

c: Number of animals confirmed immunopositive on one or more occasions (adults: between GD50 and PPD180 ±2; infants: BD7 to BD180±2). Anti-tildrakizumab antibodies in the adult females were associated with an increased elimination of tildrakizumab in serum for one animal in the 10 mg/kg/dose group during the gestational stage and in 3/5 animals in the 10 mg/kg/dose group and 1/2 animals in the 100 mg/kg/dose group after parturition. For infants, BD7 samples were collected from eight infants in the control group, nine infants in the 10 mg/kg group, and seven infants in the 100 mg/kg group.tildrakizumab serum concentrations in infants did not suggest an effect of anti-drug antibodies on tildrakizumabelimination rate.

d: A pregnant female at 10 mg/kg was found dead at delivery (GD155). Histologic findings of marked transmural hemorrhage of the uterus were observed, consistent with extensive blood loss due to birthing difficulties as the likely cause of death and considered unrelated to treatment with tildrakizumab.

e: Postpartum observations included observation for evidence of nursing behavior and placentas, when present, were collected for gross examination. Birth Day 1 infant evaluations included body weight, a physical examination (inspection of the hard palate, spinal cord closure, digits, limbs, and joint angles for normal structureal morphology, and lymph node palpation), heart rate, and respiration rate.

f: Fetal losses occurring prior to GD140 were considered abortions and those occurring on or after GD140 were considered stillbirths.

g: One adult female in the 10 mg/kg/dose group aborted two male fetuses and is shown as a single pregnancy loss.

h: Number of live births includes two female infants delivered by cesarean section (one in control and one in the 100 mg/kg groups) and excludes abortions and stillbirths.

i: Combined fetal and neonatal losses were comparable between the control group (4 of 15 (27%)) and tildrakizumab-treated groups (5 of 15 (33%) at 10 mg/kg/dose and 100 mg/kg/dose) and within the historical control range for the Testing Facility (17% to 43% for 12 previous studies of similar design). The frequency and nature of fetal and neonatal losses (some losses secondary to maternal neglect) that occurred on the study were within the range of normal variation for developmental and reproductive toxicology studies in cynomolgus monkeys at the Testing Facility and within expected outcomes for live-birth studies of this type in cynomolgus monkeys. In viable offspring, seven neonates died or were euthanized within 15 days postnatal life: one delivered by a placebo-treated mother, two delivered by tildrakizumab-treated mothers at 10 mg/kg and four delivered by tildrakizumab-treated mothers at 100 mg/kg, which is consistent with the normal historical control range (0-20%) for neontal loss at the Testing Facility between birth day 1 to 28. Among these 7 deaths, one neonate at 100 mg/kg was sacrificed on the first day after birth due

to an inability to nurse with no tildrakizumab related clinical or histological findings and was considered incidental. The cause of four neonatal deaths (1 in control, 2 at 10 mg/kg and 1 at 100 mg/kg) was clearly related to lack of maternal care/neglect, which is a background finding in primigravid cynomolgus monkeys. The remaining 2 neonates were found dead on BD 12 and 15. More details of these animals are described in the following footnote (j).

j: While the overall fetal/neonatal losses were within the Testing facility historical control range, the deaths of two 100 mg/kg tildrakizumab-exposed neonates (BD 12 and 15) were considered of uncertain relationship to tildrakizumab administration. For these two animals, body weights and neurobehavioral assessments on BD7 were comparable to other neonates and within the normal range of fluctuation for neonates. At necropsy, generalized yellowing of the skin, mucous membranes and sclera consistent with icterus was observed in both neonates. Histopathology evaluation indicated moderate diffuse degeneration/necrosis of hepatocytes with loss of heptatocytes and disorganization and collapse of the liver parenchyma accompanied by minimal diffuse mixed inflammatory cell infiltrate. In the kidney of both animals, there were scattered eosinophilic intranuclear inclusion bodies in the renal cortical tubular epithelial cells consistent with a viral replication in the affected cells. It cannot be determined from the available data whether the liver and kidney findings in these 2 found dead neonates were due to a viral infection that may have been secondary to the potential immunosuppressive effects of the maternal transfer of tildrakizumab to the fetus and/or treatment of the dams with tildrakizumab. However, there were no tildrakizumab -related findings in the previous 3 nonclinical safety studies with tildrakizumab. Results from the current study demonstrated that exposure to tildrakizumab in the 6 month terminal infants had no measurable effect on the immune system and no tildrakizumab -related findings on histomorphologic evaluation. Since the peripheral blood immunophenotyping at multiple time points throughout the postnatal period and T-cell dependent antibody response (TDAR) and histopathologic evaluation of the immune system organs at 6 months of age in the remaining infants demonstrated no abnormalities, the neontal deaths were considered of uncertain relationship to tildrakizumab exposure.

k: Daily clinical observations were performed cage side. Once weekly the offspring were removed from the cage for a more detailed clinical observation beginning BD 7 through day of necropsy.

l: Due to technical issues in the collection of the organ weight data, one infant male in the 100 mg/kg groups was excluded form the statistical analysis.

m: Infant blood samples for assessment of Peripheral Blood Immunophenotyping (flow cytometry) were collected on BD 28, 60, 91 and 180± 2 and included evaluation of T-lymphocytes, T-cytotoxic lymphocytes , T-helper lymphocytes, and B-lymphocytes. Infant blood samples for assessment of TDAR (anti-KLH antibodies) were collected on BD 138, 145, 148, 152, 159, 166, 173, and 180 (all days were ±2 days) where KLH immunization occurred on BD 138 and 152. There were no alterations in the anti-KLH IgM or IgG CPTs (center point titers) that could be attributed to tildrakizumab.

2.6.7.15　生殖発生毒性試験–新生児を用いた試験

新生児を用いた試験は実施しなかった。

2.6.7.16　局所忍容性試験

					Test Article: Tildrakizumab
Species/ Strain	**Method of Administration**[a]	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Rabbit/Hra:(NZW)SPF (New Zealand White Rabbits)	Single IV (bolus) injection into the marginal ear vein and single IM (bolus) injection into the sacrospinalis muscle (dorsal back); or single IA (bolus) injection into the medial ear artery and single PV (bolus) injection adjacent to the marginal ear vein	0.5 mL 0.2 mL (PV)	F: 9 and 10[b,c]	• Intravenous administration (a target dosing route) of tildrakizumab was well tolerated. • No tildrakizumab-related findings in the varying routes of misapplication (intra-arterial, intramuscular, paravenous).	SN 07185 (sn07185 - MK-3222, 2008)

IV – Intravenous; IM = Intramuscular; IA = Intra-arterial; PV = Paravenous; F = Female
a: The left-side application sites for each animal was utilized for tildrakizumab administration; the right-side application sites will be used for a contralateral sodium chloride control.
b: Three rabbits/group were sacrificed 1, 4 and 7 days (target times of 24, 96 and 168 hr) following dose administration.
c: An additional rabbit was sacrificed 7 days (target time of 168 hr) following dose administration for intra-arterial dose site assessment only

2.6.7.17　その他の毒性試験

Test Article: Tildrakizumab						
Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Tissue Cross-Reactivity-Cynomolgus Monkey Tissues	In vitro	NA	NA	NA	• Tildrakizumab produced moderate to intense staining of the positive control material (cryosections of hIL-23 S21 F7 P6 cells). Tildrakizumab did not specifically react with the negative control material (cryosections of CHO#1 cells). • The control article (Xolair) did not specifically react with either the positive or negative control material. There also was no staining of the assay control slides. • The excellent specific reactions of the tildrakizumab with the positive control material and the lack of specific reactivity with the negative control material, as well as the lack of reactivity of the control article, indicated that the assay was sensitive, specific, and reproducible. • Tildrakizumab staining was observed in cytoplasm and/or cytoplasmic granules of intrinsic and/or vascular smooth muscle in adrenal, small intestine, kidney, liver, lymph node, prostate, thyroid, urinary bladder, and uterus; epithelium in adrenal (cortex), small intestine (mucosa), stomach (mucosa, mucus neck cells), pancreas (acini, ducts), prostate (ducts), salivary gland (glands), and skin (sweat	SN 07377 (sn07377 - MK-3222, 2009)

Test Article: Tildrakizumab						
Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
					glands); mononuclear cells in spleen. Tildrakizumab staining of intraglandular proteinaceous material was observed in prostate. • IL-23 expression and/or synthesis have not been reported for the tissue elements stained with tildrakizumabin this study, with the exception of mononuclear cells. The observed staining of these tissue elements might represent either previously unrecognized sites of IL-23p19 expression or true tissue cross-reactivity • However, with the exception of the proteinaceous material in prostate, the staining observed in this study was cytoplasmic in nature, and it is unlikely that cytoplasm and cytoplasmic structues would be accessible to Tildrakizumab in vivo, which may suggest minimal toxicological consequence. The toxicological consequence of the staining of proteinaceous material in the prostate is unknown.	
Tissue Cross-Reactivity-Human Tissues	In vitro	NA	NA	NA	• Tildrakizumab produced moderate to intense staining of the positive control material (cryosections of hIL-23 S21 F7 P6 cells). Tildrakizumab did not specifically react with the negative control material (cryosections of CHO#1 cells).	SN 07376 (sn07376 - MK-3222, 2009)

					Test Article: Tildrakizumab	
Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
					• The control article (Xolair) did not specifically react with either the positive or negative control material. There also was no staining of the assay control slides. • The excellent specific reactions of the test article with the positive control material and the lack of specific reactivity with the negative control material, as well as the lack of reactivity of the control article, indicated that the assay was sensitive, specific, and reproducible. • Tildrakizumab staining was observed in cytoplasm and/or cytoplasmic granules of intrinsic and/or vascular smooth muscle in colon, stomach, liver, fallopian tube, pancreas, peripheral nerve, placenta, prostate, testis, and urinary bladder; epithelium in eye (conjunctiva), esophagus (glands, submucosa), small intestine (mucosa), stomach (mucosa, mucus neck cells), pancreas (acini), and salivary gland (acini); myocytes in heart; and round cells in skin. • IL-23 expression and/or synthesis have not been reported for the tissue elements stained with tildrakizumab in this study. The observed staining of these tissue elements might represent either previously unrecognized sites of IL-23p19 expression or true tissue cross-	

Test Article: Tildrakizumab						
Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
					reactivity. However, all staining observed in this study was cytoplasmic in nature, and it is unlikely that the cytoplasm and cytoplasmic structures would be accessible to tildrakizumab in vivo, which may suggest minimal toxicological consequence.	
Monkey/ Cynomolgus	Oral (MK-2206) SC (MK-3222(Tildrakizumab))	Once daily for 2 weeks	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) 18mg/kg/day (SD8-16) with SC administration of 10 mg/kg MK-3222 on SD 1 and 15 only.	Group 1 (control) 2 F, 2 M; Group 2 (MK-2206) 4 F, 6 M, Group 3 (MK-3222 + MK-2206) 6 F, 4 M.	• An investigative study was conducted to determine if inhibition of the IL-23 pathway by tildrakizumab could mitigate skin rash induced by an Akt inhibitor (MK-2206) in cynomolgus monkeys. • Antemortem and histological findings in the skin were consistent between the Akt inhibitor alone and when co-treated with tildrakizumab indicating no benefit.	TT #12-1021 (tt121021fin - MK-2206, 2012)

					Test Article: Tildrakizumab	
Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Rabbit	SC	Single Dose	3 mL/kg	3	• No pyrogenic response was seen in any of 3 rabbits tested per batch of tildrakizumab. All 3 batches met the acceptance criteria for a passing test.	TT #16-4822 (tt164822fin - MK-3222, 2016)

SC = Subcutaenous