目次

1. まとめ 3
2. 単回投与毒性試験 5
2.1 ビメキズマブのカニクイザルにおける皮下及び静脈内単回投与薬物動態及び毒性試験（試験番号 NCD2259、M2.6.7.5 項） 5
3. 反復投与毒性試験 5
3.1 ビメキズマブのカニクイザルにおける 8 週間静脈内又は皮下投与（週 1 回）試験及び 12 週間回復性試験（試験番号 NCD2260、M2.6.7.7 項） 5
3.2 カニクイザルにおけるビメキズマブ単剤又はアダリムマブ併用 8 週間静脈内投与（週 1 回）試験及び 12 週間回復性試験（試験番号 NCD2384、M2.6.7.7 項） 6
3.3 ビメキズマブのカニクイザルにおける 26 週間皮下投与（週 1 回）試験及び 21 週間回復性試験（試験番号 NCD2450、M2.6.7.7 項） 7
4. 遺伝毒性試験 9
5. がん原性試験 9
6. 生殖発生毒性試験 10
6.1 ビメキズマブのカニクイザルにおける 6 ヵ月間の授乳及び生育期間を含む拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（試験番号 NCD2676、M2.6.7.14 項） 11
7. 局所刺激性試験 12
8. その他の毒性試験 12
8.1 組織交差反応性試験 12
8.1.1 ヒト及びカニクイザル組織におけるビメキズマブの組織交差反応性の免疫組織化学的検討（試験番号 NCD2258、M2.6.7.17 項） 12
8.2 溶血性試験 12
8.2.1 ビメキズマブの溶血性に関するヒト及びカニクイザルの全血を用いた *in vitro* 試験（試験番号 NCD2257、M2.6.7.17 項） 12
8.3 免疫毒性 12
9. 考察及び結論 13
10. 参考文献 15

表

表 1-1 毒性試験一覧 4

略語及び名称一覧表

略語（名称）	内容	
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
AUC	area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
CAD	carcinogenicity assessment document	－
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
ePPND	enhanced peri- and postnatal development	拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
GD	gestation day	妊娠日齢
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
N/A	not applicable	該当なし
Na^+	sodium ion	ナトリウムイオン
NHP	nonhuman primate	ヒト以外の霊長類
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PS	polysorbate	ポリソルベート
Th	helper T	ヘルパーT
TNFα	tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α

1. まとめ

ビメキズマブの毒性評価に適切と考えられる唯一の動物種であるカニクイザルを用いて毒性試験を実施した。その理由を以下に示す。

- ビメキズマブはカニクイザルの IL-17A 及び IL-17F と結合・中和することが示されており、ヒト以外の霊長類（NHP）とヒトの間の結合力のわずかな違いは、試験動物種の曝露量を調整することで克服できる。
- ビメキズマブは、NIH-3T3 細胞から IL-17A 及び IL-17F により誘導される IL-6 遊離を阻害した。ビメキズマブは、本試験系において、ヒトおよびカニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対して同程度の活性を示した（試験番号 40001758、M2.6.2 項）。
- マウス IL-17 アイソフォームはビメキズマブにほとんど結合せず、IL-17RA/RC 複合体への結合がヒトとは異なり、生理的役割・制御機構・相互作用が異なることから、げっ歯類はビメキズマブの毒性試験には適さない。

ビメキズマブの毒性評価は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠し、医薬品規制調和国際会議（ICH）の S6(R1)及び M3(R2)ガイドラインに従って実施した。毒性試験の一覧を表 1-1 に示す。

カニクイザルを用いた毒性試験として、単回投与試験、8 週間反復投与試験（12 週間回復性試験を含む）、ビメキズマブ単剤又はアダリムマブとの併用 8 週間反復投与試験、26 週間反復投与試験（21 週間回復性試験及び受胎能に関するエンドポイントの評価を含む）、並びに拡充型出生前及び出生後の発生（ePPND）に関する試験を実施した。更に、組織交差反応性試験及び溶血性試験も実施した。心血管系の安全性評価は最初に実施した 8 週間反復投与試験（単剤投与試験）及び 26 週間反復投与試験の一部として実施し、その結果を M2.6.2 項に示した。独立した呼吸系及び中枢神経系の安全性評価を実施していないが、各試験を通して動物の身体的検査及び一般状態観察の一部として評価した。毒性試験結果の概略を以下に示す。

- ビメキズマブをカニクイザルに最高 200 mg/kg までの用量で週 1 回、最長 26 週間静脈内又は皮下投与した時、忍容性は良好であった。
- 概してビメキズマブ投与に起因する一般状態の変化はなく、臨床病理学的変化、イムノフェノタイピング変化及び病理組織学的変化も認められなかった。
- 被験物質に関連する所見は散発的に発現し、試験間で異なる所見がみられたが、いずれもビメキズマブの粘膜表皮免疫に対する影響と一致した。このような所見として、下部消化管で無症候性日和見病原体である *Balantidium coli* 感染の増加（一部の例では、粘膜関連リンパ節の巣状壊死を伴う）、皮膚で増加したグラム陽性球菌感染と関連する表在性皮膚炎、*Staphylococcus aureus* による膿瘍、並びに感染性腸炎（原因病原体は必ずしも特定されない）が認められた。
- ビメキズマブは、性成熟した動物の生殖能エンドポイントに影響を及ぼさなかった。
- 妊娠したカニクイザルにビメキズマブを妊娠 20 日（GD20）から分娩まで投与した結果、妊娠維持、妊娠期間、分娩あるいは免疫機能の発達を含む出生児の発育に影響はみられなかった。

表 1-1　毒性試験一覧

試験の種類及び試験期間	投与経路	使用動物種
単回投与毒性試験	静脈内又は皮下	カニクイザル
反復投与毒性試験		
8 週間	静脈内又は皮下	カニクイザル
8 週間、アダリムマブ併用投与	静脈内	カニクイザル
26 週間	皮下	カニクイザル
生殖発生毒性試験		
ePPND 試験	皮下	カニクイザル
その他の試験		
組織交差反応性	N/A	ヒト及びカニクイザル
溶血性	N/A	ヒト及びカニクイザル

N/A = 該当なし、ePPND = 拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験

各試験で使用した被験物質として、単回投与試験、8 週間反復投与試験、26 週間反復投与試験、組織交差反応性試験及び溶血性試験では、ビメキズマブを[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted] mmol/L [redacted]、[redacted]%ポリソルベート（PS）80 水溶液（pH [redacted]）で処方した濃度 160 mg/mL（26 週間投与試験は 80 mg/mL）の製剤を、ePPND 試験では[redacted]mmol/L 酢酸ナトリウム、220 mmol/L グリシン、0.04% PS80 水溶液（pH 5）で処方した濃度 160 mg/mL の製剤を使用した。全対照動物に処方に用いた溶媒を被験物質と同様、週 1 回最高 2 mL/kg までの容量で静脈内又は皮下投与した。いずれの試験も忍容性が良好であった。

[redacted]、グリシン、酢酸ナトリウム、[redacted]及び PS80 は、非経口投与製剤の添加物として確立されている。[redacted]及びグリシンは天然アミノ酸であり、製造業者によって異なるものの、アミノ酸含有量のそれぞれ最大[redacted]%及び 12%を占める市販の非経口栄養剤の成分である。標準的な治療法ガイドラインでは、腎機能及び肝機能は正常であるが異化機能が亢進した多くの成人患者の 1 日最大許容摂取量は、[redacted]が[redacted]mg/kg、グリシンが 180 mg/kg である。この 1 日許容摂取量は、毒性試験で週 1 回投与した量を上回り、かつ臨床試験で投与したいずれの量をも遥かに上回る（Yarandi et al, 2011）。[redacted]は多くの果物に含まれ、アルドース還元酵素によるブドウ糖の酵素的還元の結果として自然に体内にも存在し、果糖に脱水素化されて、多くの組織で更に代謝される（Levine et al, 1978）。[redacted]は 1960 年代早期から頭蓋内圧を低下させるために使用されており、果糖への代謝が速い（Nau, 2000）ことから、マンニトールより多用される傾向にある。各試験で投与された[redacted]の量（体重 1 kg 当たり 90 mg）は、浸透圧効果の誘発に使用される量（0.8 g/kg、Nau, 2000）より遥かに低く、また血糖値に重大な影響を及ぼすことは予想されない。酢酸ナトリウムは注射用の添加剤として濃縮溶液で供され、電解質補給源として希釈して静脈内投与される。酢酸ナトリウムは、ナトリウムイオン（Na^+）を供給する塩化ナトリウムの代替として、静脈内投与で大容量の注入液に添加して使用される。投与される酢酸ナトリウムの濃度及び容量では、高ナトリウム血症又はアシドーシスのリスクはないと考えられる。PS80 は非イオン系界面活性剤であり、溶解性の低い薬物の非経口製剤の処方に一般的に使用されている。Cordarone®の負荷投与では、PS80 を 0.03%含有する注入液 100 mL を 10 分かけて投与する。タキソテール™の点滴用剤は、注入容量が 250 mL で PS80 を 0.2%含有する。ビメキズマブの毒性試験における PS80 の投与は、0.02%～0.04%の溶液を 2 mL/kg に限定した。

各添加物をそれぞれ別個に考慮すると、それらは臨床では毒性試験で使用されるより高濃度又は高用量で広く使用されている。2 種の製剤で使用した添加物の組み合わせ [redacted]mmol/L [redacted]、[redacted]mmol/L [redacted]、[redacted]% PS80 水溶液（pH [redacted]）、又は[redacted]mmol/L 酢酸ナトリウム、

220 mmol/L グリシン、0.04% PS80 水溶液（pH 5）］でも、2 mL/kg までの容量で週 1 回静脈内又は皮下投与した場合に忍容性は良好であった。

2. 単回投与毒性試験

2.1 ビメキズマブのカニクイザルにおける皮下及び静脈内単回投与薬物動態及び毒性試験（試験番号 NCD2259、M2.6.7.5 項）

ヒトの初回投与をサポートする反復投与毒性試験の予備試験として、ビメキズマブの忍容性及び薬物動態を評価するために、カニクイザルにおける単回投与毒性試験を実施した。各群雌雄各 2 例に、ビメキズマブの 0、1、10 又は 200 mg/kg を単回静脈内持続投与、若しくは 0、10 又は 200 mg/kg を単回皮下投与した（試験番号 NCD2259）。

投与後 56 日間、動物の毒性徴候を観察した。

ビメキズマブは典型的な免疫グロブリン（Ig）G1 の薬物動態を示した（薬物動態データの詳細は M2.6.4.8.1.1 項及び M2.6.5.16 項に記載）。

概して、ビメキズマブ投与により、一般状態、体重及び臨床病理学的パラメータの変化は認められなかった。投与後 96 時間観察した各種炎症性サイトカインにも変化はみられなかった。

なお、ビメキズマブを 10 mg/kg 投与した 5 例で、動物が被験物質に曝露されている投与後 26～42 日目の間に、液状便及び脱水が認められた。糞便検査により症状を発現した全例で *Balantidium coli* が確認され、細菌培養では他の病原体は検出されなかった。4 例は抗生物質治療に速やかに反応したが、残りの 1 例は全身状態悪化のため 50 日目に切迫屠殺した。消化管の病理組織学的検査で、特記すべき所見は認められなかった。死亡例の病的状態の背景となった病理機序の開始と回復に、ビメキズマブが影響を及ぼした可能性は除外できない。動物の群単位での飼育及びハンドリングが、群内の汚染に関連した可能性が考えられる。対照群の 1 例を含む他の群の動物の一部では、稀な散発的液状便が認められたが、これらの動物はいずれも水分補給や抗生物質投与といった具体的な治療を必要としなかった。

3. 反復投与毒性試験

3.1 ビメキズマブのカニクイザルにおける 8 週間静脈内又は皮下投与（週 1 回）試験及び 12 週間回復性試験（試験番号 NCD2260、M2.6.7.7 項）

ヒトの単回及び反復漸増投与試験をサポートするために、8 週間反復投与毒性試験を実施した。各群雌雄各 5 例のカニクイザルに、ビメキズマブの 20 又は 200 mg/kg/週を静脈内持続（1 分間）投与、若しくは皮下注射により 50 又は 200 mg/kg/週を 2 mL/kg の容量で週 1 回投与した（試験番号 NCD2260）。対照群の動物（雌雄各 3 例）には、静脈内又は皮下投与を用いて溶媒（2 mL/kg/週）を投与した。

投与期間終了時に各投与群の雌雄各 3 例及び対照群の雌雄各 2 例を剖検し、残りの動物（各投与群の雌雄各 2 例及び対照群の雌雄各 1 例）は、投与に関連した所見の回復性を検討するため、12 週間休薬した。高用量は被験物質の溶解性及び処方量並びに臨床用量を考慮した投与可能な最高用量であり、最大臨床投与量に対して少なくとも 10 倍の安全域が予想され、最低用量では数倍の曝露量が予想された。

ビメキズマブの曝露量は、IgG の週 1 回投与から予想されたように、試験期間を通して投与量と共に増加し、全投与群で IL-17A 及び IL-17F を完全に中和するために十分な高値であった（薬物動態データの詳細は M2.6.4.8.2.1 項及び M2.6.5.16 項に記載）。

ビメキズマブの静脈内又は皮下投与での忍容性は、全投与量で良好であった。投与期間又は回復期間中に死亡例はなく、動物の一般状態、体重、臨床病理学的検査及び血液イムノフェノタイピングに影響はみられなかった。200 mg/kg を皮下投与した雌 1 例で、最終投与後約 1 ヵ月で下顎膿瘍が認められた。病原体として *Staphylococcus aureus* が確認された。膿瘍を排膿することにより回復したが、完全に治癒するには抗生物質治療が必要であった。

キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）の接種により全動物が正常な免疫反応を示し、一次又は二次の IgM 及び IgG 産生に影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、当該年齢及び系統のサルとして、特記すべき所見は概ね認められなかった。全投与群の一部の動物に結腸及び盲腸にわずかながら病変が認められたが、症状又は臨床病理学的変化は伴っていなかった。これらの病変は巣状に分布して程度は軽微～軽度であり、粘膜関連リンパ組織の巣状壊死と考えられた。また、場合によっては表面粘膜の巣状／多巣性壊死、及び陰窩内に存在した少数の *Balantidium coli* と関連が認められた。*Balantidium coli* は腸内細菌叢及び細胞残屑を餌とするする原虫であり、NHP の大腸腔でよく見られる。試験開始前に *Campylobacter jejuni* は認められたが、陰窩の過形成又は拡張がみられなかったことから、*Balantidium coli* の試験開始前感染のなかったことが示唆される。

12 週間の休薬期間終了時には、いずれの動物でも盲腸又は結腸の病変は観察されなかった。

臨床病理学的変化や臨床症状がみられないこと、並びに病変が巣状に分布し重篤度が低いことを考慮すると、8 週間投与後のカニクイザルで認められた変化は有害所見ではないと考えられる。したがって、無毒性量（NOAEL）は静脈内又は皮下投与で試験に用いた最高用量の 200 mg/kg/週と考えられ、曝露量は静脈内投与で血漿中最高濃度（C_{max}）が最高 7818 µg/mL、定常状態の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}7days}$）は 31,604 µg·day/mL に相当する。

3.2　カニクイザルにおけるビメキズマブ単剤又はアダリムマブ併用 8 週間静脈内投与（週 1 回）試験及び 12 週間回復性試験（試験番号 NCD2384、M2.6.7.7 項）

最初の 8 週間反復投与毒性試験（試験番号 NCD2260）に加えて、第二の 8 週間反復投与毒性試験を実施した。本試験の目的は、組織内で IL-17A を完全に中和し、IL-17F を部分的に阻害することが予想される低用量のビメキズマブも最初の反復投与毒性試験でみられた腸管の変化を引き起こすか否かを明らかにすること、並びに、臨床での併用投与をサポートするために IL-17A、IL-17F 及び TNFα の同時阻害による安全性リスクを検討することである。以前の試験ではトキシコキネティクスに雌雄差は認められなかったこと、作用機序にも性差はないと考えられることから、本試験では雄のみを使用した。

各群雄 5 例のカニクイザルに、ビメキズマブ（2 又は 20 mg/kg/週）を単剤、又はカニクイザルで活性を示すことが知られている抗 TNFα 抗体のアダリムマブ（2 mg/kg/週）と併用して投与した。両被験物質を静脈内持続（1 分間）投与により、2 mL/kg の容量で週 1 回投与した（試験番号 NCD2384）。本試験で用いたビメキズマブの最高用量は、最初の 8 週間反復投与毒性試験に用いた最低用量であり、低用量は血中で IL-17A 及び IL-17F の両方を完全に阻害し、組織内では IL-17A を完全に阻害するものの IL-17F は部分的にしか阻害しないと予想される。アダリムマブの投与量

は、薬理試験における有効用量を基に設定した。発現した所見の回復性を検討するために、対照群及び併用投与群についてのみ、各群雄 2 例を 12 週間休薬した。

対照群の動物（雄 4 例）には、溶媒（2 mL/kg/週）のみ静脈内投与した。溶媒は 0.9%塩化ナトリウム水溶液とした。

ビメキズマブを単剤投与した動物では、明らかな抗薬物抗体（ADA）の産生はみられず、ビメキズマブの最高血漿中濃度と曝露量は、この系統の治療薬で予想された値が得られた（M2.6.4.8.2.2 項及び M2.6.5.16 項）。ビメキズマブの曝露量は投与量と共に増加した。アダリムマブ併用投与群の動物では、ビメキズマブ特異的 ADA が産生された結果、ビメキズマブの曝露量は単剤投与より概ね低値であった。測定目的に適合させた社内方法を使用して測定した結果、アダリムマブに対する ADA も検出された。しかし、少なくともビメキズマブ 20 mg/kg/週及びアダリムマブ 2 mg/kg/週投与群のビメキズマブの曝露量及びアダリムマブの曝露量は、投与期間中は標的である IL-17A、IL-17F 及び TNFα を確実に中和するのに十分に高く、妥当な安全性評価が可能であると考えられた。

アダリムマブ併用投与群の動物で、KLH に対する免疫反応の誘導能を検討した結果、20 mg/kg/週のビメキズマブ投与群において IgG 産生の低下が認められた。一方、先に実施した 8 週間投与試験（試験番号 NCD2260）では、ビメキズマブの単剤投与ではいずれの投与量（20 又は 200 mg/kg/週）でも、KLH 免疫に対する IgG 産生の低下はみられなかった。

病理組織学的検査では各組織に影響のないことが確認され、特に、先に実施したビメキズマブの 8 週間投与試験で一部の動物に観察された腸管関連リンパ節の軽微なアポトーシス／壊死所見は認められなかった。なお、ビメキズマブの最高用量を投与した動物では、単剤、アダリムマブ併用を問わず、対照群及び低用量群の動物と比較して盲腸及び結腸でやや多数の原虫（*Balantidium coli*）が観察された。これは先の 8 週間投与試験での観察結果と一致し、消化管粘膜の免疫に対する主要な薬理作用の二次的変化と考えられる。低用量ではこの作用は観察されなかった。本試験では、腸粘膜の免疫に対する影響について、ビメキズマブとアダリムマブの相乗的又は相加的作用は示されなかった。一方、KLH に対する反応は、ビメキズマブとアダリムマブの併用投与動物で減少した。本試験条件下で、ビメキズマブの単剤又はアダリムマブ（2 mg/kg/週）と併用した時の NOAEL は、試験に用いた最高用量の 20 mg/kg/週であった。

3.3 ビメキズマブのカニクイザルにおける 26 週間皮下投与（週 1 回）試験及び 21 週間回復性試験（試験番号 NCD2450、M2.6.7.7 項）

臨床における長期投与をサポートするため、26 週間反復投与毒性試験を実施した。各群雌雄各 6 例の性成熟したカニクイザルに、ビメキズマブ（50 又は 200 mg/kg/週）を 2 mL/kg の容量で週 1 回皮下投与した（試験番号 NCD2450）。対照群の動物（雌雄各 6 例）には、溶媒（2 mL/kg/週）を投与した。下部消化管の *Balantidium coli* 感染を選択的に減少させ、試験結果に影響を及ぼすリスクを低減するため、試験開始に約 4 ヵ月先立って動物にメトロニダゾールを投与した。試験中に発現した表在性皮膚炎の進行を検討するため、対照群及び低用量（50 mg/kg/週）群の半数の動物には、21 週間の回復期間を設けた。

全動物について病的症状又は明らかな毒性症状、並びに体重及び摂餌量の変化を定期的に評価した。

標準的な毒性学的パラメータに加えて、動物の受胎能に関するエンドポイントを評価した。雄は精液の品質及び精巣サイズをモニターし、一方、雌は（膣出血のモニタリングによって）月経周期を評価した。ホルモン（雄ではテストステロン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びインヒビン B、雌ではエストラジオール、プロゲステロン及び黄体形成ホルモン）測定の可能性があったため、適切な時点で血液サンプルも採取した。

肉眼的剖検所見、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施し、更に雄では過ヨウ素酸シッフ及びヘマトキシリンで染色したスライドで精子形成ステージを評価した。

トキシコキネティクス（TK）データから、ビメキズマブ投与の全動物で、投与期間中のビメキズマブ濃度は、IL-17A 及び IL-17F を中和するのに十分に高いことが示唆された（M2.6.4.8.2.3 項及び M2.6.5.16 項）。

概して、ビメキズマブ投与による忍容性は良好であった。しかし、50 mg/kg/週投与群の 2 例がそれぞれ、投与期間の 115 日目及び回復期間の 92 日目に瀕死状態で発見され、腸炎症状が繰り返され、急激に全身状態が悪化したため切迫屠殺した。これらの動物の病理組織学的所見は軽度で、正確な発症機序は明らかではなく、原因病原体は確認されなかった。これらの観察所見が、ビメキズマブ投与が消化管粘膜の免疫監視機構に影響を及ぼしたことに起因する可能性は除外できない。

ビメキズマブを投与した結果として、皮膚での症状を除き体重、血圧、心電図、血液学的検査（好中球数及び血液凝固能を含む）、血清生化学的検査、尿検査、イムノフェノタイピング［T 細胞、B 細胞、単球及びナチュラルキラー（NK）細胞の絶対数及び相対数］又は器官重量に、一貫した若しくは用量依存的な影響はみられず、雄雌の受胎能に関するエンドポイント（雄の精液品質、精巣サイズ及び精子形成ステージ並びに雌の月経周期）、あるいは他のパラメータには投与に関連した影響はみられなかった。なお、ビメキズマブ投与による雌雄の受胎能に対する影響がなかったため、ホルモン測定は実施しなかった。

一般症状及び病理組織学的所見は、カニクイザルを群飼した場合の観察結果と概ね一致していた。具体的には、腸管に原虫が存在しないか又は非常に少数の原虫しか存在せず、リンパ組織に対する影響は観察されなかった。なお、皮膚ではビメキズマブの用量依存的な影響がみられた。ビメキズマブを投与した動物では、主に皮膚で発赤及び鱗状化がみられた他、斑点及び膨疹も認められた。皮膚所見は 11 週間投与後に発現したが、刺激性ではなく、動物の行動には影響しなかった。これらの皮膚病変は、主に体幹の腹側表面及び四肢の基部に斑状の赤色又は淡赤色変色（紅斑）として認められ、少数例では紅斑に加えてもしくは紅斑に代わって魚鱗状皮膚が観察された。これらの変化は、病理組織学的に表皮肥厚、海綿状変化、表皮内細胞浸潤及び真皮の単核球浸潤を特徴とする表在性皮膚炎と関連がみられ、ビメキズマブを投与した動物で皮膚表面の細菌負荷（主に *Staphylococcus aureus* 等のグラム陽性球菌）の増加と関連が認められた。高用量群で皮膚病変の発現頻度及び重篤度が高い傾向がみられた。

皮膚炎は表在性で重篤度が低く、動物の健康状態を損なうことはなかった。なお、高用量群（200 mg/kg/週）における一部の動物の皮膚所見は、表皮肥厚の程度、真皮に細胞浸潤が認められたこと、並びに膿疱又は潰瘍がみられたことから、有害所見と考えられた。ビメキズマブが体内から消失した結果、皮膚所見の回復傾向が認められたが、完全な回復性の確認のためには、回復性観察期間が十分ではなかった。

低用量群（50 mg/kg/週）で死亡例がみられたこと、及び高用量群の一部の動物でみられた皮膚所見は有害所見と考えられたことから、本試験の NOAEL は確定できなかった。なお、皮膚所見及び感染性腸炎は、ビメキズマブによる粘膜表皮免疫の調節に関連する可能性が考えられる。

4. 遺伝毒性試験

ICH S6(R1)ガイドラインに従って、ビメキズマブの遺伝毒性評価は必要ないと判断した。ビメキズマブは抗体であることから、細胞内に入ることは考えられず、抗体がデオキシリボ核酸や他の染色体成分と直接作用することは予想されないことから、標準的な遺伝毒性試験を用いてたん白質を評価することは適切ではないと考えられる。そのため、遺伝毒性試験は実施しなかった。

5. がん原性試験

標準的ながん原性試験は、一般にバイオテクノロジー応用医薬品には適切ではない。カニクイザルの 8 週間及び 26 週間反復投与毒性試験の結果で、がん原性を示す病理組織学的又は血液学的変化は認められなかった。

ビメキズマブの作用機序、*in vitro* 及び *in vivo* 腫瘍モデルからの情報、がん患者に関する公開情報、並びに IL-17/IL-23 経路を標的とする他の抗体医薬品の長期安全性情報を基に、発がん性及び腫瘍増殖促進作用における IL-17A 及び IL-17F の役割をエビデンスに基づいて評価した Carcinogenicity Assessment Document - Bimekizumab（CAD）を作成した（M4.2.3.4.3.1 に添付）。

以下に CAD の要約を示す。

ビメキズマブは IL-17A 及び IL-17F を選択的に阻害するため結果的に粘膜表皮免疫を調節する（Reynolds et al, 2010; Ishigame et al, 2009）が、免疫監視機構や発生した腫瘍クローンの除去機能を低下させるリスクを有する広範な免疫抑制物質ではない（Bugelski et al, 2008）。

ビメキズマブのがん原性のリスクが、他の IL-17A 阻害薬（セクキヌマブ及びイキセキズマブ）と著しく異なることは予想されず、これらの薬剤の臨床使用経験で特段のリスクは示されていない。ビメキズマブは IL-17A に加えて IL-17F も標的とするが、IL-17F は一般に IL-17A より作用が弱く、白血球の遊走や血管形成の促進は報告されていないことからリスクは高くないと考えられ、発がん性や腫瘍増殖における IL-17F の明確な役割を示す報告はほとんどない。

腫瘍発生における IL-17A の役割については、相反する公表文献情報が存在する。IL-17A は初期腫瘍発生、腫瘍増殖、転移及び化学療法抵抗性に役割を果たしている可能性があるとの報告があるが（Murugaiyan and Saha, 2009; Zou and Restifo, 2010; Yang et al, 2014; Fabre et al, 2016）、一方では、IL-17A は抗腫瘍性細胞毒性を促進することができると報告されている（Murugaiyan and Saha, 2009; Zou and Restifo, 2010; Wilke et al, 2011）。

IL-17A は、がん性細胞に対する免疫を抑制する骨髄系細胞由来サプレッサー細胞を腫瘍微環境に誘引することが示されており（Yang et al, 2014）、アポトーシスを抑制して、腫瘍微環境でマトリックスメタロプロテアーゼ産生を誘導する（Yang et al, 2014; Chen and Zou, 2015）。また、IL-17A は腫瘍部位への好中球及びマクロファージの遊走を促進し、その結果生じる炎症性反応が腫瘍増殖に関与する（Murugaiyan and Saha, 2009）。更に、IL-17A は腫瘍の成長及び転移につながる血管新生を促進する作用も有する（Numasaki et al, 2004; Numasaki et al, 2005）。腫瘍細胞株、IL-17 導入腫瘍細胞、IL-17 及び IL-23 ノックアウトマウス、並びに IL-17 アブレーション法を使用した *in vitro* 又は *in vivo* モデルで、腫瘍増殖における IL-17 の役割を示す証拠が示されている（Murugaiyan and Saha, 2009; Chen and Zou, 2015; Wang and Karin, 2015）。

ヒトでは、多くの公表文献で IL-17 の増加及び Th17 細胞浸潤の増加が様々な臓器の腫瘍で報告されている。ほとんどすべてのタイプの浸潤がんで、Th17 細胞が確認されている。血中又は組織中の高レベルの IL-17 又は Th17 細胞は、高度の好中球浸潤及び密な腫瘍血管新生、あるいは高度の侵襲性と相関し、しばしば患者に負の転帰をもたらす。したがって、IL-17A 及び IL-17F の双方を標的とする抗体による IL-17A 及び IL-17F の中和により、がん発生リスクの低減、あるいは、少なくとも発がんリスクを増加させない可能性が示唆される（Wilke et al, 2011; Fabre et al, 2016）。

IL-17 ノックアウトマウスを用いた試験及び特定の腫瘍モデルにおける IL-17 の作用の検討から、IL-17 は細胞傷害性 $CD8^+$ T 細胞及び NK 細胞を活性化することによって腫瘍退縮を誘導することが示されており、IL-17 が腫瘍に対する免疫監視機構において役割を果たしているエビデンスも存在する。したがって、抗 IL-17 抗体は腫瘍に対する免疫監視機構を損傷し、抗腫瘍性免疫反応の有効性を減じる可能性が考えられる（Murugaiyan and Saha, 2009; Zou and Restifo, 2010; Wilke et al, 2011; Chen and Zou, 2015）。

発がん性における IL-17F の役割に関しては、限られた情報が公表されているのみである。腫瘍への Th17 細胞の浸潤は、IL-17A 及び IL-17F の両方が存在することを示唆している。概して IL-17F の作用は弱いが、両サイトカインは炎症の促進に重複した機能を有する。一部の著者は、免疫不全マウスの結腸がんで IL-17F の抑制的役割を報告している（Tong et al, 2012）。しかし、IL-17A と同様に $APC^{Min/+}$マウスで IL-17F 除去は腫瘍増殖に抑制的であった（Chae and Bothwell, 2011）。

炎症及びがんの発生初期においては IL-17 が腫瘍増殖促進的であり、一方、確立した腫瘍においてはサイトカイン、成長因子及び免疫細胞の微小環境の変化と協調して腫瘍増殖抑制的に働くという仮説を公表データは支持している。しかし、細胞の特徴、成長因子、サイトカイン、ケモカイン、腫瘍の微小環境に存在する受容体に依存して、腫瘍内に存在する免疫細胞の極性が調節されることにより、腫瘍の種類やステージにおいて IL-17 の役割は異なる場合がある（Vitiello and Miller, 2019）。

IL-17A 又は IL-17RA をターゲットとする既承認抗体医薬品の長期安全性データは腫瘍リスクの増加を示さなかった（Frieder et al, 2018; Armstrong et al, 2019; Gottlieb et al, 2020）。

結論として、1) IgG1 の化学構造自体は発がんリスクを示すものではない、2) カニクイザルでがん原性試験を実施することはできない、3) ビメキズマブはげっ歯類で薬理作用を示さない、4) IL-17F はげっ歯類でヒトと同じ機能を示さない、及び 5) げっ歯類の抗 IL-17A／IL-17F モノクローナル抗体は利用できない等の理由から、ビメキズマブには従来のがん原性試験は適切ではないと考えられる。これまでに得られた非臨床モデルに関する文献のエビデンスの重要度に基づき、IL-17A の中和は腫瘍発現リスクの増大を示唆するものではないと考えられる。

6. 生殖発生毒性試験

受胎能試験は実施しなかった。しかし、ICH S6(R1)ガイドラインに従って、性成熟したサルを用いた 26 週間反復投与毒性試験において受胎能エンドポイントを評価した結果、ビメキズマブの投与により雌で月経周期の変調はみられず、雄では精巣重量又は精子の品質に影響がなく、生殖器官の病理組織学的検査でも変化は認められなかった。

IL-17A 若しくは IL-17F 又は両者を欠損するマウスは繁殖力があり、全体的な表現型異常を示さず、想定されるメンデル比で正常児を出産することが知られている（Ishigame et al, 2009; Nakae et

al, 2002）。IL-17A 及び IL-17F の生物学的知見でも、ビメキズマブによる中和後に妊娠リスクは示されていない。

胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった。雌カニクイザルを用いて実施した ePPND 試験の一部として、胚・胎児発生毒性を評価した。

6.1 ビメキズマブのカニクイザルにおける 6 ヵ月間の授乳及び生育期間を含む拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（試験番号 NCD2676、M2.6.7.14 項）

妊娠動物（各群 16 例）にビメキズマブを 0（溶媒）、20 又は 50 mg/kg の用量で、GD20 から分娩まで週 1 回皮下投与した。本試験では、試験結果に影響を及ぼす可能性のある感染リスクを低減するため、一般毒性試験と比べて投与量を減量した。毒性学的パラメータ及び TK に関して、全妊娠期間にわたり動物を密にモニターして、自然分娩させた。分娩後 6 ヵ月間、外表異常、身体的発育、骨格の完全性、通常の毒性学的パラメータ及び免疫系の発達について、出生児を密に観察した。剖検時には、出生児の内部形態異常検査及び病理組織学的検査を実施した。

TK 評価では、投与期間中の全母動物で 20 及び 50 mg/kg の間で、用量比例的で良好な薬物曝露が示された。一般毒性試験と同様に、GD20～GD83 の間でビメキズマブの蓄積が観察されたが、GD139 にはそれ以上の増加はみられなかった。

生後 7 日に、ビメキズマブの血漿中濃度は母動物と出生児で同程度であり、妊娠初期の重要な子宮内曝露を示唆していた。母動物及び出生児の血漿中濃度は共に、単一指数関数的に減少した。被験薬投与の 2 群の出生児は生後少なくとも 2 ヵ月間、十分な濃度のビメキズマブに曝露された（M2.6.4.8.2.4 項及び M2.6.5.16 項）。

母動物にビメキズマブを週 1 回皮下投与した結果、忍容性は良好であった。自然死亡例はみられず、体重、臨床病理学的パラメータ、妊娠期間又は妊娠結果に、被験物質と関連する影響は観察されなかった。出産後観察期間終了時に、肉眼的病理検査で心臓、腎臓、肺、肝臓、脾臓又は胃の異常は観察されなかった。被験物質と関連する可能性のある唯一の所見として、皮膚の変色及び魚鱗状／痂疲状の皮膚等、軽微～軽度で有害ではない皮膚の変化が全身の様々な部位で観察され、50 mg/kg を投与した動物でわずかに高頻度であった。これらの所見は 26 週間試験中にも観察された表在性皮膚炎であり、妊娠中に発現し、個々の動物で時点は異なるが、GD55 以降に進行した。

出生後試験の結果からは、母動物の GD20 から分娩までの投与により、子宮内発育は影響を受けないとみられた。出生児の生存率、成長及び体重増加、一般状態観察、外表異常、形態学的測定、神経行動学における一連の試験、握力試験、骨格発育、血液学的検査、凝固能検査、臨床生化学的検査、血液及び組織イムノフェノタイピング、並びに抗原に対する免疫反応に影響がみられないことで示されるように、6 ヵ月間の観察期間において、ビメキズマブにより出生児の発育は有害な影響を受けなかった。出生児で被験物質と関連する唯一の所見は、両投与量でみられた一過性の口唇の変色であった。これはビメキズマブの粘膜表皮免疫への影響を反映した変化と考えられるものの、その後の出生児の発育に影響がなかったことから、この変化は有害所見とは判断しなかった。

流産胎児、死産児、瀕死状態で切迫屠殺した出生児又は死亡して見つかった出生児（各群妊娠母動物 16 例から 13 例の出生児が生まれ、12 例が試験終了まで生存した）の肉眼的検査及び病理組織学的検査で、被験物質と関連する所見はみられなかった。最終剖検時に出生児の肉眼的検査及び病理組織学的検査で被験物質と関連する所見は認められず、母動物へのビメキズマブの投与によって出生児の器官重量は影響を受けなかった。

本試験条件下でこれらの試験成績に基づき、母動物及び出生児の NOAEL は試験の最高投与量 50 mg/kg/週と考えられ、NOAEL における母動物の GD139 の $AUC_{0\text{-}7\ days}$ は 5958 µg·day/mL、C_{max} は 1060 µg/mL であった。

7. 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた 8 週間及び 26 週間反復投与毒性試験の一部として、ビメキズマブを静脈内又は皮下投与した後の局所刺激性を評価した。投与期間終了後に、注射部位で肉眼的変化は認められなかった。

8. その他の毒性試験

8.1 組織交差反応性試験

8.1.1 ヒト及びカニクイザル組織におけるビメキズマブの組織交差反応性の免疫組織化学的検討（試験番号 NCD2258、M2.6.7.17 項）

健康成人 3 名及びカニクイザル 3 例から採取した 37 組織の凍結切片を用い、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）標識ビメキズマブを使用して（FITC-ビメキズマブ:抗体比=1.5:1）、濃度 0.1～5 µg/mL で組織交差反応性試験を実施した（試験番号 NCD2258）。IL-17A 及び IL-17F を結合したセファロースビーズを肺組織に埋め込んだ検体を陽性対照検体とした。アルブミンを結合したセファロースビーズを肺組織に埋め込んだ検体を陰性対照検体とした。また、FITC-ビメキズマブに対して FITC-アイソタイプコントロール抗体を陰性対照抗体とした。試験結果から、ヒト及びカニクイザルの組織で特異的又は非特異的な染色は認められず、特異的及び非特異的な結合がないことを示唆している。

8.2 溶血性試験

8.2.1 ビメキズマブの溶血性に関するヒト及びカニクイザルの全血を用いた *in vitro* 試験（試験番号 NCD2257、M2.6.7.17 項）

ビメキズマブの溶血性作用を *in vitro* 試験で評価した。抗凝固剤としてリチウムヘパリンを使用して採取した血液（カニクイザルのプールした血液 3 試料及び 3 名のヒト血液）を、調製用緩衝液、被験物質（濃度 9 mg/mL）、サポニン又は 0.9%塩化ナトリウムと共に 37℃ で 1 時間インキュベートした（被験物質／対照溶液と血液の比=1:19）。遠心分離した後、（溶血の結果生じた）上清中のヘモグロビンの量を分光光度法で測定した。試験結果では、濃度 9 mg/mL のビメキズマブ、調製用緩衝液（溶媒）及び 0.9%塩化ナトリウム（陰性対照）は、ヒト又はカニクイザルの血液に溶血性作用を示さなかった。一方、陽性対照物質のサポニンは強い溶血作用を示した（試験番号 NCD2257）。

8.3 免疫毒性

免疫機能に関するエンドポイントは反復投与毒性試験（試験番号 NCD2260、NCD2384 及び NCD2450）で評価していることから、独立した免疫毒性試験は実施していない。

9. 考察及び結論

ビメキズマブの毒性評価に適切な唯一の動物種であるカニクイザルを用いて、ICH S6(R1)及びM3(R2)ガイドラインに従って包括的な安全性評価を行った。

カニクイザルにビメキズマブを週に 1 回最高 200 mg/kg までの用量で、最長 26 週間静脈内又は皮下投与した時、忍容性は良好であった。概して臨床症状はみられず、血圧及び心電図に影響がなく、体重への影響もみられなかった。好中球数及び血液イムノフェノタイピングを含む臨床病理学的パラメータには変化がなく、ビメキズマブ単剤投与時には KLH に対する免疫反応も変化しなかった。器官重量に変化はみられず、被験物質に起因する病理組織学的変化も認められなかった。更に、ビメキズマブは性成熟したカニクイザルで評価した生殖能エンドポイント（雌の月経周期、雄の精液品質、精子形成ステージ及び精巣サイズ、並びに両性の生殖器官の病理組織学的検査）に影響を及ぼさなかった。

試験間で異なる所見が発現し、いずれも過剰な薬理作用による粘膜表皮免疫減退の結果であると考えられた。

26 週間反復投与試験の一つの重要な所見は、11 週目から軽度の臨床症状として発現した表在性皮膚炎、及びそれと関連した皮膚細菌負荷（主に *Staphylococcus aureus* 等のグラム陽性球菌）の増加であった。これらの病変は表在性で悪性度が低く動物の健康状態を損なわなかったが、投与と関連すると考えられた。しかし、8 週間投与試験では 20 週間（投与期間 8 週間及び休薬期間 12 週間）にわたり、IL-17A 及び IL-17F を中和するために十分な曝露量があったにもかかわらず皮膚所見が観察されなかったことから、皮膚症状の発現にはおそらく被験物質以外の外的要因が存在するものと考えられる。体内のビメキズマブの消失によって、皮膚所見は回復傾向を示し、回復性があると考えられる。重篤度は低いが、類似の皮膚所見が ePPND 試験の母動物で観察された。

二つの 8 週間反復投与試験では、週 1 回 20 mg/kg 又はそれ以上を投与した動物の大腸で、（一般にヒトではみられない）日和見病原体である *Balantidium coli* 負荷の増加が認められた。1 試験では、この所見は粘膜関連リンパ組織の軽微な変化と関連がみられた。この変化は無症候性かつ回復性であった。ビメキズマブ投与により、特徴的に増殖を示す他の日和見性細菌又は原虫はなかった。しかし、単回投与試験及び 26 週間反復投与試験で消化管感染が観察される場合があり、抗生物質投与及び 3 例の切迫屠殺に至った。一部の個体で原因として可能性のある *Balantidium coli* が同定されたが、死亡例を含む他の個体では特別な病原体は分離されなかった。8 週間反復投与試験の高用量群の 1 例で *Staphylococcus aureus* による膿瘍もみられ、抗生物質投与が必要であった。これら所見の発現又は解消において、粘膜表皮免疫のモジュレーターであるビメキズマブが、何らかの役割を果たしたことは否定できない。

各試験で観察されたすべての症状は、粘膜表皮免疫（Reynolds et al, 2010; Kolls and Khader, 2010）に対するビメキズマブの予想された影響と合致すると結論できる。角質層に細菌が存在し、表皮肥厚、海綿状変化、表皮内細胞浸潤及び真皮の単核細胞浸潤を特徴とする表在性皮膚炎は、IL-17A 及び IL-17F の中和（Kawaguchi et al, 2004; Kolls and Linden, 2004; Weaver et al, 2007）によって好中球、顆粒球及びデフェンシンが存在しない状態での、病原細菌に対する通常とは異なる皮膚反応と解釈される。皮膚におけるある種の細菌の増加は、皮膚の変化の原因であるのか、結果であるのかは不明である。しかし、IL-17A 及び IL-17F を中和することにより、炎症性細胞又はケラチノサイトからの IL-17C、IL-21、IL-22 の過剰産生が引き起こされ、背反した炎症が誘発された可能性も考えられる（Johnston et al, 2013; Lou et al, 2017; Reyn et al, 2019）。IL-22 はアトピー性皮膚炎の主役であり、表皮過形成やケラチノサイトのアポトーシスに関与している。黄色ブドウ球菌の皮膚定着はアトピー性皮膚炎によくみられ、IL-22 応答を悪化させる可能性がある（Orfali et al, 2018）。IL-21

が過剰になると、IL-17 とは無関係に、表皮過形成を引き起こすことも報告されている（Sarra et al, 2011）。ケラチノサイトによる IL-17C の過剰発現は、乾癬性皮膚炎 を促進することが示されている（Johnston et al, 2013）。このような過剰分泌は、関与するサイトカインにより上皮細胞過形成やアトピー性皮膚炎、皮膚乾癬様の病変をもたらす。IL-17A 及び IL-17F の両者をノックアウトしたマウスは、一つのサイトカインのみノックアウトしたマウスより *Staphylococcus aureus* 感染に対する感受性が高いことも知られている（Ishigame et al, 2009）。更に、マウスでは結腸で β-デフェンシンを発現するために、及び *Citrobacter rodentium* の腸管感染に対する防護のために、IL-17F 及び IL-17A が必要である（Ishigame et al, 2009）。NHP でみられる感染関連の安全性所見は、ビメキズマブで実施した毒性試験で示されるように、試験間で大きく変化する可能性があり、特に NHP にはヒトとは異なった共生細菌叢が存在し種々の病原体に対して異なった感受性を示すことから、ヒトで起こり得る感染の発現頻度及びタイプを正確に予測するには限界がある（Martin and Bugelski, 2012; Olivier et al, 2010; Sasseville and Mansfield, 2010; Price, 2010）。加えて、いくつかのウイルス、細菌及び寄生虫性病原体は NHP に固有であり、臨床的には検出されておらず、免疫機能が正常な動物では軽度かつ自己制御的である（Sasseville and Mansfield, 2010）。一方、結果として慢性腸炎に至る消化管感染は、NHP において持続的にまん延するコロニーの問題であり、その起源は多因子性の可能性がある（Sasseville and Mansfield, 2010）。ヒトと NHP 間の感染に関連した安全性所見の差異は、皮膚及び消化管に存在する細菌叢の差異、免疫状態の差異、及びヒトとサルで異なる衛生状態／グルーミング行動に起因する可能性が非常に高い。実際、これらの差異は一つの毒性試験の個々の動物間で観察された異なった感染性所見の原因でもある可能性がある。こうした変動はまた、試験に使用したサルの由来、コロニー又は受託研究機関次第で、ある分子がなぜ様々な感染プロファイルを示すことがあるのかの答えでもある可能性がある。更に、免疫修飾はこれらの病原体の最初のアウトブレーク又は再感染に対する霊長類の感受性を一層高めている可能性がある（Price, 2010; Olivier et al, 2010）。

結論として、非臨床試験は臨床で注意深くモニターする必要がある感染リスクを明らかにしたが、前述の理由から投与量及び曝露量に基づいてヒトの感染リスクを予測することや感染の特徴を示すことは困難である。

ビメキズマブは広範な免疫抑制剤ではないので、免疫監視機構を減弱させるとは考えられない。ビメキズマブのがん原性のリスクが、他の IL-17A 阻害薬（セクキヌマブ及びイキセキズマブ）や IL-17 受容体 A 阻害薬（ブロダルマブ）と著しく異なることは予想されず、これらの薬剤の長期安全性データから特段のリスクは示されていない（Frieder et al, 2018; Armstrong et al, 2019, Gottlieb et al, 2020）。IL-17F も強力な炎症性サイトカインであるが、血管形成あるいは白血球の遊走を誘導せず、通常 IL-17A より作用が弱く、発がんや腫瘍増殖に重要な役割を果たすことは報告されていない。腫瘍発生における IL-17 の役割については、文献的に相反する情報が存在する（Murugaiyan and Saha, 2009; Zou and Restifo, 2010; Yang et al, 2014; Fabre et al, 2016）。IL-17 は初期腫瘍発生、腫瘍増殖、転移及び化学療法抵抗性に役割を有する可能性があるという報告がある一方、IL-17 は抗腫瘍性細胞毒性反応を惹起することができるという報告もある（Murugaiyan and Saha, 2009; Zou and Restifo, 2010; Wilke et al, 2011）。しかし、腫瘍患者や担癌動物モデルにおいて IL-17 及び Th17 細胞が高レベルであると多くの場合予後不良であることから（Muragaiyan and Saha, 2009; Wilke et al, 2011）、ビメキズマブは腫瘍の種類やステージ、あるいは腫瘍の微小環境によっては有益な役割を果たす可能性がある（Vitiello and Miller, 2019）。

ビメキズマブの反復投与は、性成熟したカニクイザルの生殖に関するエンドポイント（雄の精液品質、精巣サイズ及び精子形成ステージ、並びに雌の月経周期）に影響を及ぼさなかった。IL-

17A 若しくは IL-17F 又は両者を欠損するマウスは繁殖力があり、全体的な表現型異常を示さず、想定されるメンデル比で正常児を出産することが知られている（Ishigame et al, 2009; Nakae et al, 2002）。カニクイザルを用いて、ビメキズマブを週 1 回 20 又は 50 mg/kg の用量で GD20 から分娩まで投与する ePPND 試験を実施した。ビメキズマブは投与期間中に持続的な曝露が認められ、母動物の妊娠維持、妊娠期間又は分娩に影響を及ぼさなかった。ビメキズマブは催奇形性を示さなかった。IgG1 として予想されたように、また、分娩後 7 日の母動物と出生児が同程度の曝露量であることにみられるように、ビメキズマブは胎盤関門を通過するにも関わらず、出産生児数、出生児の生存率及び発育、特に免疫機能の発達に影響を及ぼさなかった。サルのほとんどの器官／器官系は主に子宮内及び生後 1 ヵ月間に発達するので、ePPND 試験で得られた出生児にビメキズマブの影響がみられなかったことは、若齢動物を用いた一般毒性試験とのギャップを埋めるために、幼若サルを用いた試験は必要のないことを示唆している。

10. 参考文献

Armstrong A, Paul C, Puig L, Boehncke PH, Freeman M, Torii H, et al. Safety of ixekizumab treatment for up to 5 years in adult patients with moderate-to-severe psoriasis: results from greater than 17000 patients-years of exposure. Dermatol Ther. 2019. Doi: 10.1007/s13555-019-00340-3.

Bugelski PJ, Sachs C, Cornacoff J, Martin P, Treacy G. Immunomodulatory biopharmaceuticals and risk of neoplasia. 2008. Preclinical safety evaluation of biopharmaceuticals: a science based approach. Cavagnaro JA, ed. Wiley Interscience.

Chae W-J, Bothwell ALM. IL-17F deficiency inhibits small intestinal tumorigenesis in $Apc^{Min/+}$ mice. Biochim Biophys Res Commun. 2011;414:31-6.

Chen, X-W, Zhou, S-F. Inflammation, cytokines, the IL-17/IL-6/STAT3/NF-κB axis, and tumorigenesis. Drug Des Devel Ther. 2015;9:2941-6.

Fabre J, Giustiniani J, Garbar C, Antonicelli F, Merrouche Y, Bensussan A, et al. Targeting the tumor microenvironment: the protumor effects of IL-17 related to cancer type. Int J Mol Sci. 2016;17:1433; doi:10.3390/ijms17091433.

Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. Ther Adv Chronic Dis. 2018;9(1):5-21.

Gottlieb A, Lebwohl M, Liu C, Israel RJ, Jacobson A. Malignancy rates in brodalumab clinical studies for psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2020. Doi: 10.1007/s40257-020-00512-4.

Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiyama Y, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoepithelial bacterial infection and allergic responses. Immunity. 2009;30:108-19.

Johnston A, Fritz Y, Dawes SM, Diaconu D, Al-Attar PM, Guzman AM. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. J Immunol. 2013; 190(5): 2252-62.

Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang S-K. Molecular mechanisms in allergy and clinical immunology. IL-17 cytokine family. J Allergy Clin Immunol. 2004;114 (6):1265-73.

Kolls JK, Khader SA. The role of Th17 cytokines in primary mucosal immunity. Cytokine & Growth F R. 2010;21:443-8.

Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity. 2004;21:467-76.

Levine GA, Bissell MJ, Bissell DM. Conversion of glucose to sorbitol and fructose by liver-derived cells in culture. J Biol Chem. 1978;253:5985-9.

Lou H, Lu J, Choi EB, Ho MH, Jeong M, Barmettler S, et al. Expression of IL-22 in the skin causes Th2-biased immunity, epidermal barrier dysfunction and pruritus via stimulating epithelial Th2 cytokines and the GRP pathway. J Immunol. 2017;198:2543-55.

Martin PL, Bugelski PJ. Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of monoclonal antibodies and fusion proteins: soluble targets. Br J Pharmacol. 2012;166:806-22.

Murugaiyan G, Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17. J Immunol. 2009;183:4169-75.

Nakae S, Komiyama Y, Nambu A, Sudo K, Iwase M, Homma I, et al. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses. Immunity. 2002;17:375-87.

Nau R. Osmotherapy for elevated intracranial pressure. A critical reappraisal. Clin Pharmacokinet. 2000;38:23-40.

Numasaki M, Lotze MT, Sasaki H. Interleukin-17 augments tumor necrosis factor-α-induced elaboration of proangiogenic factors from fibroblasts. Immunol Lett. 2004;93:39-43.

Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, Takahashi H, Nakamura A, McAllister F, et al. IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. J Immunol. 2005;175:6177-89.

Olivier KJ Jr, Price KD, Hutto DL, Lerche NW, Mansfield KG, Simmons JH, et al. Naturally occurring infections in non-human primates (NHP) and immunotoxicity implications: discussion sessions. J Immunotoxicol. 2010;7(2):138-46.

Orfali R, da Silva Oliveira L, Feitosa de Lima J, Costa de Carvalho G, Alefe Leuzzi Ramos Y, Zanete Pereira N, et al. Staphylococcus aureus enterotoxins modulate IL-22-secreting cells in adults with atopic dermatitis. Nature scientific reports. 2018. doi:10.1038/s41598-018-25125-0.

Price KD. Bacterial infections in cynomolgus monkeys given small molecule immunomodulatory antagonists. J Immunotoxicol. 2010;7(2):128-37.

Reyn B, Gils A, Hillary T. Eczematous eruption after guselkumab treatment for psoriasis. JAAD Case Rep. 2019;5:973-5.

Reynolds JM, Angkasekwinai P, Dong C. IL-17 family member cytokines: Regulation and function in innate immunity. Cytokine & growth factor review. 2010;21:413-23.

Sarra M, Caruso R, Cupi ML, Monteleone I, Stolfi C, Campione E, et al. IL-21 promotes skin recruitment of CD4(+) cells and drives IFN-γ-dependent epidermal hyperplasia. J Immunol. 2011;186(9):5435-42.

Sasseville VG, Mansfield KG. Overview of known non-human primate pathogens with potential to affect colonies used for toxicity testing. J Immunotoxicol. 2010;7(2):79-92.

Tong Z, Yang XO, Yan H, Liu W, Niu X, Shi Y, et al. A protective role by interleukin-17F in colon tumorigenesis. PLoS ONE. 2012;7(4):e34959. doi:10.1371/journal.pone.0034959.

Vitiello GA, Miller G. Targeting the interleukin-17 immune axis for cancer immunotherapy. J Exp Med. 2019. Doi: 10.1084/jem.20190456.

Wang K, Karin M. The IL-23 to IL-17 cascade in inflammation-related cancers. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(Suppl.92):S87-90.

Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annu Rev Immunol. 2007;25:821-52.

Wilke CM, Kryczek I, Wei S, Zhao E, Wu K, Wang G, et al. Th17 cells in cancer: help or hindrance? Carcinogenesis. 2011;32:643-9.

Yang B, Kang H, Fung A, Zhao H, Wang T, Ma D. The role of interleukin 17 in tumour proliferation, angiogenesis, and metastasis. Mediators Inflamm. 2014; doi.org/10.1155/2014/623759.

Yarandi SS, Zhao VM, Hebbar G, Ziegler TR. Amino acid composition in parenteral nutrition: what is the evidence? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011;14:75-82.

Zhou Y, Toh M-L, Zrioual S, Miossec P. IL-17A versus IL-17F induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in AGS gastric adenocarcinoma cells. Cytokine. 2007;38:157-64.

Zou W, Restifo NP. T_H17 cells in tumor immunity and immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2010;10:248-56 (Erratum. Nature Reviews Immunology. 2011;11(8):565).

目次

1. 毒性試験：一覧表 2
2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 3
3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 4
4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 7
5. 単回投与毒性試験 8
6. 反復投与毒性試験　重要な試験以外の試験 9
7. 反復投与毒性試験 10
8. *In Vitro* 遺伝毒性試験 18
9. *In Vivo* 遺伝毒性試験 18
10. がん原性試験 18
11. 生殖発生毒性試験　重要な試験以外の試験 18
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 18
13. 生殖発生毒性試験　胚・胎児発生に関する試験 18
14. 生殖発生毒性試験　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 19
15. 幼若動物を用いた試験 22
16. 局所刺激性試験 22
17. その他の毒性試験 23

1. 毒性試験：一覧表

毒性試験一覧表

被験物質: ビメキズマブ

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg） [a]	GLP 適用 [b]	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	カニクイザル	静脈内 （1 分間持続投与）	単回	0, 1, 10 及び 200	適	[redacted] （英国）	NCD2259	4.2.3.1.1
		皮下	単回	0, 10 及び 200				
反復投与毒性試験	カニクイザル	静脈内	8 週間（週 1 回） （休薬期間 12 週間）	0, 20 及び 200	適	[redacted] （英国）	NCD2260	4.2.3.2.1
		皮下		0, 50 及び 200				
	カニクイザル	静脈内 （アダリムマブとの併用）	8 週間（週 1 回） （休薬期間 12 週間）	0, 2 及び 20 2 及び 20（アダリムマブ 2 mg/kg との併用）	適	[redacted] （ドイツ）	NCD2384	4.2.3.2.2
	カニクイザル	皮下	26 週間（週 1 回） （休薬期間 21 週間）	0, 50 及び 200	適	[redacted] （ドイツ）	NCD2450	4.2.3.2.3
遺伝毒性試験	実施せず							
がん原性試験	実施せず							
生殖発生毒性試験								
ePPND 試験	カニクイザル	皮下	妊娠 20 日～分娩 （週 1 回）	0, 20 及び 50	適	[redacted] （ドイツ）	NCD2676	4.2.3.5.3.1
局所刺激性試験	個別には局所刺激性試験は実施せず							
その他の毒性試験								
組織交差反応性試験	ヒト及び カニクイザル （凍結切片）	*In vitro*	N/A	0, 0.1, 1 及び 5.0 µg/mL	適	[redacted] （英国）	NCD2258	4.2.3.7.7.1
溶血性試験	ヒト及び カニクイザル （血液）	*In vitro*	N/A	9 mg/mL	適	[redacted] （英国）	NCD2257	4.2.3.7.7.2

ePPND 試験＝拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験、N/A＝該当なし
a: 特に記載のない場合、反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量を示す。
b: GLP 適合陳述書が添付された試験を示す。

2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質: ビメキズマブ

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用 [a]	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	カニクイザル	静脈内	0, 1, 10 及び 200	適	NCD2259	4.2.3.1.1
		皮下	0, 10 及び 200			
12 週間休薬期間を伴う 8 週間反復投与毒性試験	カニクイザル	静脈内（週 1 回）	0, 20 及び 200	適	NCD2260	4.2.3.2.1
		皮下（週 1 回）	0, 50 及び 200			
12 週間休薬期間を伴うアダリムマブ併用又はビメキズマブ単剤の 8 週間反復投与毒性試験	カニクイザル	静脈内（週 1 回）	0, 2 及び 20 2 及び 20（アダリムマブ 2 mg/kg との併用）	適	NCD2384	4.2.3.2.2
21 週間休薬期間を伴う 26 週間反復投与毒性試験	カニクイザル	皮下（週 1 回）	0, 50 及び 200	適	NCD2450	4.2.3.2.3
ePPND 試験	カニクイザル	皮下（週 1 回）	0, 20 及び 50	適	NCD2676	4.2.3.5.3.1

ePPND 試験 = 拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験
a: GLP 適合陳述書が添付された試験を示す。

3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

表 3-1 トキシコキネティクス試験成績－NCD2259 試験

単回投与毒性試験					被験物質: ビメキズマブ
動物種	カニクイザル				
投与方法	静脈内	静脈内	皮下	静脈内	皮下
性別及び例数	雄 2、雌 2	雄 2、雌 2	雄 2、雌 2	雄 1[a]、雌 2	雄 2、雌 2
投与量（mg/kg）	1	10	10	200	200
C_{max}（μg/mL）(n = 4)	24.9 (16.0)	261 (15.4)	93.2 (4.33)	4228 (5.2)	1523 (15.9)
$T_{1/2}$（days）(n = 4)	12.0 (15.1)	15.4 (24.6)	14.4 (22.7)	13.7 (7.42)	11.9 (27.4)
$AUC_{0-\infty}$（μg·day/mL）(n = 4)	185 (17.2)	2207 (28.6)	2015 (15.8)	36,309 (3.17)	25,212 (23.7)
V_z（mL/kg）(n = 4)	93.7 (11.8)	100 (13.4)	103 (12.3)	109 (9.11)	136 (31.2)
CL[b]（mL/day/kg）(n = 4)	5.41 (17.2)	4.53 (28.6)	4.96 (15.8)	5.51 (3.17)	7.93 (23.7)

結果を幾何平均値及び変動係数（%CV）で示す。
AUC = 血漿中濃度–時間曲線下面積、CL = クリアランス、C_{max} = 最高濃度、$T_{1/2}$ = 半減期、V_z = 最終相における分布容積
a: 雄 1 例はクリアランス亢進のため除外した。静脈内投与の 200 mg/kg 群の PK パラメータは n = 3 で算出した。
b: 皮下投与の場合は見かけの全身クリアランス（CL/F）を示す。

表 3-2 トキシコキネティクス試験成績－NCD2260 試験

12 週間休薬期間を伴う 8 週間反復投与毒性試験				被験物質: ビメキズマブ
動物種	カニクイザル			
投与方法	静脈内	静脈内	皮下	皮下
性別及び例数	雄 3、雌 3（主試験） 雄 2、雌 2（回復性試験）	雄 3、雌 3（主試験） 雄 2、雌 2（回復性試験）	雄 3、雌 3（主試験） 雄 2、雌 2（回復性試験）	雄 3、雌 3（主試験） 雄 2、雌 2（回復性試験）
投与量（mg/kg/week）	20	200	50	200
C_{max}（μg/mL）主試験群 (n = 6)	951 (9.6)	7818 (22.4)	1114 (33.7)	3800 (12.4)
C_{last}（μg/mL）回復群 (n = 4)	5.7 (151)	41.7 (132)	13.7 (52.3)	63.1 (105)
$T_{1/2}$（days）回復群 (n = 4)	13.6 (24.7)	13.1 (21.3)	13.2 (10.7)	14.8 (18.4)
$AUC_{0-\infty}$（μg·day/mL）主試験群 (n = 6)	31,909 (15.8)	280,181 (14.0)	45,954 (26.6)	178,730 (18.0)
$AUC_{0-\infty}$（μg·day/mL）回復群 (n = 4)	33,456 (11.6)	310,713 (10.9)	44,301 (17.6)	193,738 (16.0)

結果を幾何平均値及び変動係数（%CV）で示す。
AUC = 血漿中濃度–時間曲線下面積、C_{last} = 最終濃度、C_{max} = 最高濃度、$T_{1/2}$ = 半減期

表 3-3　トキシコキネティクス試験成績 – NCD2384 試験

12 週間休薬期間を伴うアダリムマブ併用又はビメキズマブ単剤の 8 週間反復投与毒性試験				被験物質: ビメキズマブ
動物種	カニクイザル			
投与方法	静脈内	静脈内	静脈内	静脈内
性別及び例数	雄 5（主試験）	雄 5（主試験）	雄 3（主試験） 雄 2（回復性試験）	雄 3（主試験） 雄 2（回復性試験）
投与量（mg/kg/week）	2	20	2 [a]	20 [a]
C_{max}（μg/mL）主試験群 (n = 5)	146 (21.0)	1564 (103)	105 (21.0)	1191 (244)
$T_{1/2}$（days）回復群 (n = 2)	NC	NC	12.1	7.3
$AUC_{0\text{-}t(last)}$（μg·day/mL）主試験群 (n = 5)	3951 (491)	43,060 (1922)	2631 (1804)	34,060 (10,407)

結果を平均値及び標準偏差（SD）で示す。
AUC = 血漿中濃度–時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、NC = 算出せず、$T_{1/2}$ = 半減期
a: アダリムマブの 2 mg/kg/week を併用投与

表 3-4　トキシコキネティクス試験成績 – NCD2450 試験

21 週間休薬期間を伴う 26 週間反復投与毒性試験			被験物質: ビメキズマブ
動物種	カニクイザル		
投与方法	皮下	皮下	
性別及び例数	雄 3、雌 3（主試験） 雄 3、雌 3（回復性試験）	雄 6、雌 6（主試験）	
投与量（mg/kg/week）	50	200	
C_{max}（μg/mL）（50 mg/kg 投与群 n = 11 [a]）、（200 mg/kg 投与群 n = 12）	1475 (248)	4303 (1014)	
$T_{1/2}$（days）回復群 (n = 4)	24.5 (16.6)	NC	
$AUC_{0\text{-}7\ days}$（μg·day/mL）（50 mg/kg 投与群 n = 11 [a]）、（200 mg/kg 投与群 n = 12）[b]	8212 (1706)	23,967 (6241)	

結果を平均値及び標準偏差（SD）で示す。
AUC = 血漿中濃度–時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、NC = 算出せず、$T_{1/2}$ = 半減期
a: 雌 1 例は切迫屠殺となった。
b: 最終投与後 0～7 日までの血漿中濃度–時間曲線下面積

表 3-5　トキシコキネティクス試験成績 – NCD2676 試験

拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験				被験物質: ビメキズマブ
動物種	カニクイザル			
投与方法	皮下投与、妊娠 20 日～分娩まで週 1 回投与、出生児を 6 ヵ月間観察			
性別及び例数	雌／各群 16（試験開始時）（出産後例数 12）		雌／各群 16（試験開始時）（出産後例数 12）	
投与量（mg/kg/week）	20		50	
	母動物	出生児	母動物	出生児
妊娠 20 日				
C_{max}（μg/mL）	183 (47)[a]	N/A	462 (83)[a]	N/A
$AUC_{0\text{-}7\ days}$（μg·day/mL）	1029 (131)[a]	N/A	2700 (513)[a]	N/A
妊娠 83 日				
C_{max}（μg/mL）	544 (179)[b]	N/A	1110 (191)[c]	N/A
$AUC_{0\text{-}7\ days}$（μg·day/mL）	3179 (925)[b]	N/A	6583 (1104)[c]	N/A
妊娠 139 日				
C_{max}（μg/mL）	493 (114)[d]	N/A	1060 (263)[c]	N/A
$AUC_{0\text{-}7\ days}$（μg·day/mL）	2763 (767)[d]	N/A	5958 (1817)[c]	N/A
授乳／出生後期間				
血漿中濃度 PND1（μg/mL）(n = 12)	310 (86.4)[d]	N/A	673 (223)	N/A
血漿中濃度 PND7（μg/mL）(n = 12)	194 (75.7)[d]	178 (66.1)[e]	381 (168)	288 (120)
血漿中濃度 PND21（μg/mL）(n = 12)	77.3 (41.3)	113 (37.8)[e]	130 (64.4)	193 (99.4)
血漿中濃度 PND56（μg/mL）(n = 12)	10.2 (7.34)	18.8 (6.58)	18.3 (16.2)	62.4 (34.0)
血漿中濃度 PND84（μg/mL）(n = 12)	2.54 (3.15)	7.06 (4.20)	4.09 (4.59)	17.1 (12.3)
血漿中濃度 PND175（μg/mL）(n = 12)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.02 (0.08)	0.00 (0.00)

結果を平均値及び標準偏差（SD）で示す。
AUC = 血漿中濃度–時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、N/A = 該当なし、PND = 生後日齢
a: n = 16
b: n = 14
c: n = 15
d: n = 13
e: n = 11

4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

使用ロット

被験物質: ビメキズマブ

被験物質ロット番号	濃度・組成	試験番号	試験の種類
Pre-Clinical Bulk DS Batch SLH-4940-D02	160 mg/mL ([redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]% PS80／pH[redacted])	NCD2259	単回投与毒性試験 カニクイザル
Pre-Clinical Bulk DS Batch UCB2011#0002E	160 mg/mL ([redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]% PS80／pH[redacted])	NCD2260	8 週間反復投与毒性試験 カニクイザル
Pre-Clinical Bulk DS Batch 10021382/142	160 mg/mL ([redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]% PS80／pH[redacted])	NCD2258	組織交差反応性試験
Pre-Clinical Bulk DS Batch SLH-4940-D02	160 mg/mL ([redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]% PS80／pH[redacted])	NCD2257	溶血性試験
Pre-Clinical Bulk DS Batch SLH-4940-D05	160 mg/mL ([redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]% PS80／pH[redacted])	NCD2384	アダリムマブ併用又はビメキズマブ単剤の 8 週間反復投与毒性試験 カニクイザル
Process 2 DP Batch 107995	80 mg/mL ([redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]% PS80／pH[redacted])	NCD2450	26 週間反復投与毒性試験 カニクイザル
Process 4 Batch 176843	160 mg/mL ([redacted] mmol/L 酢酸ナトリウム、220 mmol/L グリシン、0.04%［w/v］PS80／pH 5.0)	NCD2676	ePPND 試験 カニクイザル

ePPND 試験＝拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験
PS80＝ポリソルベート 80

5. 単回投与毒性試験

被験物質: ビメキズマブ

動物種/系統	投与方法 （溶媒/投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量	特記すべき所見	試験番号
カニクイザル	静脈内 皮下 （[redacted] mmol/L[redacted] [redacted]、[redacted] mmol/L[redacted] [redacted]、[redacted]%ポリソルベート 80、pH[redacted]）	0、1、10 及び 200 0、10 及び 200	雄 2/雌 2	200	N/A	10 mg/kg の 5 例で投与後 26 日目～42 日目の間に液状便及び脱水が発現した。 便検査で *Balantidium coli* が確認された。 全身状態悪化のため 1 例を切迫屠殺した。	NCD2259

N/A＝該当なし

6.　反復投与毒性試験　重要な試験以外の試験

実施せず。

7. 反復投与毒性試験

表 7-1 反復投与毒性試験 – NCD2260 試験

報告書の題名：An 8-week study of CDP4940 by intravenous/subcutaneous injection in Cynomolgus monkeys with 12-week recovery period　　被験物質: ビメキズマブ
動物種/系統：カニクイザル　　投与期間：8 週間　　試験番号：NCD2260
試験開始月齢：約 24 ヵ月齢　　休薬期間：12 週間　　CTD における記載箇所：4.2.3.2.1
初回投与年月日：2012 年 3 月 8 日　　投与方法：静脈内及び皮下投与　　GLP 適用：適
溶媒／投与形態：[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted]%ポリソルベート 80、pH[redacted]、脱イオン水に溶解

特記事項：なし
無毒性量：200 mg/kg/week

投与量（mg/kg/week）	皮下 0（対照群）		静脈内 0（対照群）		静脈内 20		静脈内 200		皮下 50		皮下 200	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
トキシコキネティクス：主試験												
$AUC_{0-\infty}$（μg·day/mL） 幾何平均値（%CV）	N/A		N/A		31,909 (15.8)		280,181 (14.0)		45,954 (26.6)		178,730 (18.0)	
C_{max}（μg/mL） 幾何平均値（%CV）	N/A		N/A		951 (9.6)		7818 (22.4)		1114 (33.7)		3800 (12.4)	
特記すべき所見：												
死亡又は切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
末梢血フローサイトメトリー												
1 日目+96 時間（cell/μL） （投与前値からの増加率%）	2221 (102)[a]	2728 (104)[a]	2221 (102)[a]	2728 (104)[a]	3406 (186)	3503 (151)	3927 (175)	3427 (193)	2093 (157)	2537 (160)	2272 (147)	2482 (115)
29 日目（cell/μL） （投与前値からの増加率%）	4825 (221)[a]	4247 (162)[a]	4825 (221)[a]	4247 (162)[a]	3665 (200)	3265 (141)	3620 (161)	2549 (144)	2099 (158)	2313 (146)	3152 (204)	2195 (102)
骨髄フローサイトメトリー	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫応答（TDAR）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床病理学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 7-1　反復投与毒性試験 - NCD2260 試験（続き）

被験物質: ビメキズマブ

投与量（mg/kg/week）	皮下 0（対照群）		静脈内 0（対照群）		静脈内 20		静脈内 200		皮下 50		皮下 200	
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査（陽性動物数／検査動物数）												
盲腸： *Balantidium coli* の感染に伴う陰窩細胞の壊死あるいは壊死性細胞残屑	0/2	0/2	0/2	0/2	0/3	0/3	軽微 2/3	0/3	0/3	0/3	軽微 1/3 軽度 1/3	0/3
壊死（粘膜関連リンパ組織）	0/2	0/2	0/2	0/2	軽度 1/3	0/3	軽度 1/3	0/3	0/3	0/3	軽度 1/3	0/3
結腸： *Balantidium coli* の感染に伴う陰窩細胞の壊死あるいは壊死性細胞残屑	0/2	0/2	0/2	0/2	軽微 2/3	0/3	0/3	0/3	0/3	軽微 1/3	軽微 1/3	軽微 1/3
壊死（粘膜関連リンパ組織）	0/2	0/2	0/2	0/2	軽度 1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
回復性の評価												
評価動物数	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
特記すべき所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AUC = 血漿中濃度–時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、N/A = 該当なし、TDAR = T 細胞依存性抗体産生、- = 特記すべき所見なし

a: 雌雄それぞれ静脈内投与及び皮下投与の対照群をプールしたデータ

表 7-2　反復投与毒性試験 – NCD2384 試験

報告書の題名：UCB4940 and adalimumab: 8-Week repeat intravenous dose toxicity study in the Cynomolgus monkey with a 12-week treatment-free period　被験物質: ビメキズマブ
動物種/系統：カニクイザル　投与期間：8 週間　試験番号：NCD2384
試験開始年齢：5～6.5 歳齢　休薬期間：12 週間　CTD における記載箇所：4.2.3.2.2
初回投与年月日：2013 年 3 月 4 日　投与方法：静脈内　GLP 適用：適
溶媒／投与形態：0.9%塩化ナトリウム溶液
特記事項：第二の被験物質としてアダリムマブの 2 mg/kg/week を併用投与する 2 群を設けた。
無毒性量：ビメキズマブ（UCB4940）単剤あるいはアダリムマブ 2 mg/kg/week 併用時ともに 20 mg/kg/week

投与量（mg/kg/week）	0（対照群）	2	20	2 + アダリムマブ 2 mg/kg/week	20 + アダリムマブ 2 mg/kg/week
動物数	雄：2（主試験） 雄：2（回復性試験）	雄：5（主試験）	雄：5（主試験）	雄：3（主試験） 雄：2（回復性試験）	雄：3（主試験） 雄：2（回復性試験）
トキシコキネティクス：ビメキズマブ					
AUC（μg·day/mL） 平均値（標準偏差）	0	3951 (491)	43,060 (1922)	2631 (1804)	34,060 (10,407)
C_{max}（μg/mL） 平均値（標準偏差）	0	146 (21.0)	1564 (103)	105 (21.0)	1191 (244)
免疫原性（ADA） （陽性動物数／検査動物数）	NT	NT	NT	3/5	4/5
特記すべき所見：					
死亡又は切迫屠殺動物数	-	-	-	-	-
投与終了時体重	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-
血清生化学的検査	-	-	-	-	-
イムノフェノタイピング	-	-	-	-	-
T 細胞依存性抗体産生	-	NT	NT	-	2 回目の免疫後に IgG 産生が低下したが、個体間で大きなばらつきがみられた。
Phagoburst™検査	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-

表 7-2　反復投与毒性試験 – NCD2384 試験（続き）

被験物質: ビメキズマブ

投与量（mg/kg/week）	0（対照群）	2	20	2 + アダリムマブ 2 mg/kg/week	20 + アダリムマブ 2 mg/kg/week
動物数	雄：4	雄：5	雄：5	雄：5	雄：5
病理組織学的検査					
評価動物数（投与期間終了時）	2	5	5	3	3
腸管内原虫（感染原虫の多寡）	1 (+)	1 (+)	1 (+)	-	2 (++)
評価動物数（回復期間終了時）	2	N/A	N/A	2	2
回復期間中の特記すべき所見	-	N/A	N/A	-	-

ADA = 抗薬物抗体、AUC = 血漿中濃度–時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、IgG = 免疫グロブリン G、N/A = 該当なし、NT = 検査なし、- = 特記すべき所見なし、+ = 軽度、++ = 中等度

表 7-3　反復投与毒性試験 – NCD2450 試験

報告書の題名：26-week subcutaneous administration toxicity study in the Cynomolgus monkey followed by a 21-week recovery phase　　被験物質: ビメキズマブ
動物種/系統：カニクイザル　　投与期間：26 週間　　試験番号：NCD2450
試験開始月齢：5～7 歳齢　　休薬期間：21 週間　　CTD における記載箇所：4.2.3.2.3
初回投与年月日：2013 年 11 月 26 日　　投与方法：皮下投与　　GLP 適用：適
溶媒／投与形態：[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]及び[redacted]%ポリソルベート 80、pH[redacted]

特記事項：受胎能指標を評価
無毒性量：確定できなかった。

投与量（mg/kg/week）	0（対照群）		50		200	
動物数	雄：3（主試験） 雄：3（回復性試験）	雌：3（主試験） 雌：3（回復性試験）	雄：3（主試験） 雄：3（回復性試験）	雌：3（主試験） 雌：3（回復性試験）	雄：6（主試験）	雌：6（主試験）
トキシコキネティクス：26 週目						
$AUC_{0\text{-}7days}$（μg·day/mL）(n = 6) 幾何平均値（範囲）	-	-	8310 (5700 - 11,500)	7750[a] (6380 - 9480)	24,400 (18,300 - 36,300)	22,300 (17,400 - 31,000)
C_{max}（μg/mL）(n = 6) 幾何平均値（範囲）	-	-	1460 (1150 - 1850)	1440[a] (1100 - 1720)	4390 (3380 - 5970)	4030 (3170 - 5640)
特記すべき所見：						
死亡又は切迫屠殺動物数	0	0	0	1[b]	0	0
体重	-	-	-	-	-	-
一般状態：所見有動物数						
皮膚：発赤、斑点、膨疹、鱗状化	1	0	6	3	6	5
心電図検査	-	-	-	-	-	-
血圧	-	-	-	-	-	-
イムノフェノタイピング	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-
血清生化学的検査	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-

表 7-3　反復投与毒性試験 – NCD2450 試験（続き）

被験物質: ビメキズマブ

投与量（mg/kg/week）	0（対照群）		50		200	
動物数	雄：3（主試験） 雄：3（回復性試験）	雌：3（主試験） 雌：3（回復性試験）	雄：3（主試験） 雄：3（回復性試験）	雌：3（主試験） 雌：3（回復性試験）	雄：6（主試験）	雌：6（主試験）
剖検所見						
リンパ節腫大 （所見有動物数／被検動物数）						
流入領域リンパ節	0/3	0/3	1/3 軽微	0/3	4/6 軽微、1/6 顕著	0/6
鼠径リンパ節	N/A	N/A	1/1 軽微	N/A	4/4 軽微	1/1 顕著
下顎リンパ節	0/3	1/3 軽微	0/3	0/3	1/6 軽微	0/6
腸間膜リンパ節	0/3	0/3	1/3 軽微	0/3	1/6 軽微	0/6
皮膚所見グレード （肉眼的観察）	-	+	++	+	+++	+++
所見有動物数／群動物数	-	変色 3/3	変色 3/3、鱗状化 1/3	変色 1/3	変色 4/6、鱗状化 3/6、痂皮 2/6	変色 3/6、痂皮 2/6
病理組織学的検査（被検動物数／群動物数）	3/6	3/6	3/6	3/6	6/6	6/6
盲腸 （所見有動物数／被検動物数）						
腸管リンパ組織過形成	1/3 軽度	0/3	0/3	0/3	2/6 顕著	1/6 中等度、1/6 顕著
潰瘍	0/3	0/3	0/3	0/3	1/6 中等度	0/6
リンパ節―リンパ球数増加 （所見有動物数／被検動物数）						
腋窩リンパ節	N/A	N/A	1/1 中等度	N/A	1/5 軽微、1/5 軽度、1/5 中等度、2/5 顕著	N/A
鼠径リンパ節	N/A	N/A	1/1 軽度	N/A	1/4 軽度、1/4 中等度、1/4 顕著、1/4 重度	1/1 軽度
皮膚（グレード）	-	-	++	+	+++	+++
所見有動物数／被検動物数 （皮膚生検及び剖検）	0/3	0/3	表皮肥厚 3/3、エクソサイトーシス 1/3、錯角化症 1/3、海綿状変化 2/3、細胞浸潤 1/3	表皮肥厚 1/3、線維化 1/3、細胞浸潤 1/3	表皮肥厚 5/6、エクソサイトーシス 3/6、錯角化症 1/6、海綿状変化 5/6、細胞浸潤 4/6	表皮肥厚 6/6、エクソサイトーシス 2/6、錯角化症 2/6、海綿状変化 3/6、細胞浸潤 4/6

表 7-3　反復投与毒性試験 – NCD2450 試験（続き）

被験物質: ビメキズマブ

投与量（mg/kg/week）	0（対照群）		50		200	
動物数	雄：3（主試験） 雄：3（回復性試験）	雌：3（主試験） 雌：3（回復性試験）	雄：3（主試験） 雄：3（回復性試験）	雌：3（主試験） 雌：3（回復性試験）	雄：6（主試験）	雌：6（主試験）
皮下組織 （所見有動物数／被検動物数）						
潰瘍	0/3	0/3	0/3	0/3	1/6 軽微	0/6
小水疱	0/3	0/3	0/3	1/3 軽微	1/6 軽微	0/6
雄の受胎能に関する指標						
精子形成ステージ	-	N/A	-	N/A	-	N/A
精巣上体及び精巣内容物	-	N/A	-	N/A	-	N/A
雌の受胎能に関する指標						
月経周期	N/A	-	N/A	-	N/A	-
特記すべき所見（回復期間）						
残存動物数	3	3	3	2	N/A	N/A
死亡又は切迫屠殺動物数	0	0	1 [c]	0	N/A	N/A
体重	-	-	-	-	N/A	N/A
一般状態：所見有動物数						
皮膚：発赤、斑点、膨疹、鱗状化	-	-	2	0	N/A	N/A
血液学的検査	-	-	-	-	N/A	N/A
血清生化学的検査	-	-	-	-	N/A	N/A
尿検査	-	-	-	-	N/A	N/A
器官重量	-	-	-	-	N/A	N/A
剖検所見						
リンパ節腫大 （所見有動物数／被検動物数）						
流入領域リンパ節	0/3	0/3	1/2 軽微	0/2	N/A	N/A
下顎リンパ節	0/3	0/3	1/2 軽微	0/2	N/A	N/A
腸間膜リンパ節	0/3	0/3	1/2 軽微	0/2	N/A	N/A
皮膚（グレード）	-	-	+	+	N/A	N/A
所見有動物数／被検動物数	-	-	鱗状化 1/3 変色 2/3	鱗状化 1/2 変色 1/2	N/A	N/A

表 7-3　反復投与毒性試験 – NCD2450 試験（続き）

被験物質: ビメキズマブ

投与量（mg/kg/week）	0（対照群）		50		200	
動物数	雄：3（主試験） 雄：3（回復性試験）	雌：3（主試験） 雌：3（回復性試験）	雄：3（主試験） 雄：3（回復性試験）	雌：3（主試験） 雌：3（回復性試験）	雄：6（主試験）	雌：6（主試験）
病理組織学的検査						
リンパ節—リンパ球数増加 （所見有動物数／被検動物数）						
腋窩リンパ節	N/A	N/A	1/1 軽度	N/A	N/A	N/A
皮膚（グレード）	-	-	++	+	N/A	N/A
所見有動物数／被検動物数 （皮膚生検及び剖検）	-	-	表皮肥厚 1/2、エクソサイトーシス 1/2、海綿状変化 1/2、細胞浸潤 1/2	表皮肥厚 1/2、エクソサイトーシス 1/2、錯角化症 1/2、海綿状変化 1/2、細胞浸潤 1/2	N/A	N/A
皮下組織 （所見有動物数／被検動物数）						
潰瘍	0/3	0/3	1/2 軽度	0/2	N/A	N/A
小水疱	0/3	0/3	1/2 軽度	0/2	N/A	N/A
雄の受胎能に関する指標						
精子形成ステージ	-	N/A	-	N/A	N/A	N/A
精巣上体及び精巣内容物	-	N/A	-	N/A	N/A	N/A
雌の受胎能に関する指標						
月経周期	N/A	-	N/A	-	N/A	N/A

AUC = 血漿中濃度–時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、N/A = 該当なし、- = 特記すべき所見なし、+ = 軽度、++ = 中等度、+++ = 重度

a: n = 5

b: 腸炎による重篤な下痢の結果、脱水及び急激な体重減少を示したため投与期間の 115 日目に切迫屠殺した。

c: 腸炎による重篤な下痢の結果、脱水及び急激な体重減少を示したため回復期間の 92 日目に切迫屠殺した。

8.　*In Vitro* 遺伝毒性試験

実施せず。

9.　*In Vivo* 遺伝毒性試験

実施せず。

10.　がん原性試験

実施せず。

11.　生殖発生毒性試験　重要な試験以外の試験

実施せず。

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

実施せず。

13.　生殖発生毒性試験　胚・胎児発生に関する試験

実施せず。

14. 生殖発生毒性試験　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

表 14-1　生殖発生毒性試験 − NCD2676 試験

報告書の題名：Enhanced study for effects on pre-and postnatal development in Cynomolgus monkeys with a six months lactation/maturation phase　　被験物質: ビメキズマブ
動物種/系統：カニクイザル　　投与期間：妊娠 20 日～分娩　　試験番号：NCD2676
試験開始年齢：4 歳以上　　投与後観察期間：6 ヵ月間　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.3.1
初回投与年月日：2017 年 4 月 12 日　　投与方法：皮下投与　　GLP 適用：適
溶媒／投与形態：[redacted] mmol/L 酢酸ナトリウム、220 mmol/L グリシン、0.04%ポリソルベート 80、pH 5.0

特記事項：なし
無毒性量：50 mg/kg/week

投与量（mg/kg/week）	0（対照群）	20	50
母動物			
妊娠動物数	16	16	16
死亡又は切迫屠殺動物数	0	0	0
流産母体数	3	2	1
死産を除く出生前損失率（%）	18.8	12.5	6.3
死産児のあった母動物数	0	1	2
死産を含む出生前損失率（%）	18.8	18.8	18.8
平均妊娠期間（日）	156.8	159.3	158.7
生存児を有する母動物数	13	13	13
早期分娩数	1	0	0
LD 7 までに出生児損失（母動物による出生児の拒絶、出生児死亡等）のあった母動物数	1	0	1
LD 7 までの出生後損失率（%）	7.7	0.0	7.7
LD 7 以降に出生児損失のあった母動物数	0	1	0
LD 7 以降の出生児損失率（%）	0.0	7.7	0.0
剖検時に生存児のいる母動物数	12	12	12
妊娠期間中の一般状態			
評価母動物数	16	16	16
週 1 回の観察で皮膚所見（変色、魚鱗状、斑点、膨疹）陽性の動物数	8	9	12

表 14-1　生殖発生毒性試験 – NCD2676 試験（続き）

被験物質: ビメキズマブ

投与量（mg/kg/week）	0（対照群）		20		50	
授乳期間中の一般状態						
評価母動物数	13		13		12	
週 1 回の観察で皮膚所見（変色、魚鱗状、斑点、膨疹）陽性の動物数	13		12		11	
妊娠期（GD 20）体重（kg）	3.3		3.4		3.3	
妊娠期（GD 146）体重（kg）	4.7		4.7		4.6	
授乳期（LD 1）体重（kg）	4.1		4.0		4.0	
授乳期（LD 175）体重（kg）	4.0		4.0		3.8	
妊娠期臨床病理学的検査（血液学的検査、凝固能、血清生化学的検査）	-		-		-	
授乳期臨床病理学的検査（血液学的検査、凝固能、血清生化学的検査）	-		-		-	
剖検所見（心臓、腎臓、肺、肝臓、脾臓及び胃）	-		-		-	
出生児						
出生児数	13		14		15	
死産児数	0		1		2	
生産児数	13		13		13	
出生日死亡児数	0		0		1	
分娩後 4 日切迫屠殺児数	1		0		0	
分娩後 8 日死亡児数	0		1		0	
終了時剖検児数	12		12		12	
出生児生存率（%）（剖検時生存児数／生産児数× 100）	92.3		92.3		92.3	
出生児／胎児数（雄）	7		5		6	
出生児／胎児数（雌）	6		8		7	
性比（雄の割合）（%）	53.8		38.5		46.2	
一般状態						
片方又は両口唇の赤変	0		4		5	
体重（平均値 ± 標準偏差）	雄	雌	雄	雌	雄	雌
PND 1（g）	315 ± 24.2	314 ± 56.1	342 ± 60.6	319 ± 25.8	338 ± 34.9	312 ± 16.3
PND 175（g）	895 ± 179.4	1028 ± 105.3	1075 ± 48.2	991 ± 92.9	1030 ± 91.2	950 ± 59.1
体重変化（平均値 ± 標準偏差）	雄	雌	雄	雌	雄	雌
PND 1～PND 175（g）	583 ± 174.0	714 ± 77.5	713 ± 42.4	672 ± 88.0	693 ± 67.4	638 ± 63.6

表 14-1　生殖発生毒性試験 – NCD2676 試験（続き）

被験物質: ビメキズマブ

投与量（mg/kg/week）	0（対照群）		20		50	
出生児	雄	雌	雄	雌	雄	雌
外表検査	-		-		-	
形態学的測定	-		-		-	
神経行動学的試験	-		-		-	
握力試験	-		-		-	
骨格発育	-		-		-	
血液学的検査						
好中球数（PND 35）	-	-	−59%	-	−62%	-
凝固能検査	-	-	-	-	-	-
血清生化学的検査	-	-	-	-	-	-
イムノフェノタイピング	-	-	-	-	-	-
T 細胞依存性抗体産生						
IgG 産生	-	-	-	-	減少（有害所見ではない）	-
器官重量	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-

- = 特記すべき所見なし、GD = 妊娠日齢、IgG = 免疫グロブリン G、LD = 授乳日齢、N/A = 該当なし、PND = 生後日齢

15.　幼若動物を用いた試験

実施せず。

16.　局所刺激性試験

個別には実施せず。

17. その他の毒性試験

表 17-1 その他の毒性試験 – 溶血性試験 – NCD2257 試験

被験物質: ビメキズマブ

動物種/系統	試験法	曝露時間	被験物質濃度（mg/mL）	検体数	特記すべき所見	試験番号
ヒト	*In vitro*	37°C で 1 時間インキュベート	9	3 名	溶血なし	NCD2257
カニクイザル	*In vitro*	37°C で 1 時間インキュベート	9	3 例をプール	溶血なし	NCD2257
抗凝固剤としてリチウムヘパリンを使用して採取した血液を、被験物質、被験物質調製用緩衝液（[redacted] mmol/L[redacted]、[redacted] mmol/L[redacted]及び[redacted]%ポリソルベート 80 を脱イオン水に溶解、pH[redacted]、溶媒対照）、サポニン（陽性対照）又は 0.9%（v/v）塩化ナトリウム（陰性対照）と共に約 37°C で 1 時間インキュベートした（被験物質と血液の比= 1:19）。遠心分離した後、上清中のヘモグロビン量を分光光度法で測定し、存在する総ヘモグロビンの割合（%）で表した（溶血指数）。溶血指数 0～2 を溶血なしと定義した。						

表 17-2 その他の毒性試験 – 組織交差反応性試験 – NCD2258 試験

被験物質: ビメキズマブ

動物種/系統	試験法	被験物質濃度	ドナー数（組織）	特記すべき所見	試験番号
ヒト	組織切片を *in vitro* でインキュベート	0、0.1、1 及び 5.0 µg/mL	各組織 3 名（37 組織）	特異的結合なし	NCD2258
カニクイザル	組織切片を *in vitro* でインキュベート	0、0.1、1 及び 5.0 µg/mL	各組織 3 例（36 組織）	特異的結合なし	NCD2258
相互に関連のない健康成人 3 名及びカニクイザル 3 例から提供された 5～8 µm 厚の組織凍結切片を、FITC 標識ビメキズマブの濃度 0、0.1、1 及び 5.0 µg/mL で免疫組織化学的に染色した。組織特異性マーカー（抗 S100、抗クロモグラニン A、抗ビメンチン、抗 CD45［ヒトのみ］、抗ケラチン、抗デスミン、抗 CD20、抗グリア線維酸性たん白質）を使用して、ヒト及びカニクイザルの組織の適格性を確認した。 陽性及び陰性対照組織を用いること、並びに FITC 標識ヒト IgG を陰性対照抗体（濃度 1 µg/mL）として用いることにより、免疫組織化学的染色法の特異性を確認した。それぞれの種で IL-17A を結合したセファロースビーズ及び IL-17F を結合したセファロースビーズを肺組織に埋め込み陽性対照組織とし、ウシ血清アルブミンを結合したセファロースビーズを肺組織に埋め込み陰性対照組織とした。 検査した組織：副腎、血液細胞、骨髄、大脳、小脳、乳房、眼（網膜を含む）、卵管、胃、小腸、大腸、心臓、腎臓（糸球体及び尿細管）、肝臓、肺、リンパ節、卵巣、膵臓、上皮小体、末梢神経、下垂体、胎盤、前立腺、唾液腺（耳下腺）、皮膚、脊髄、脾臓、横紋筋、精巣、胸腺、甲状腺、扁桃腺、膀胱、尿管、子宮（子宮頸）、子宮（子宮内膜）、血管内皮（全組織について検査）。					

FITC = フルオレセインイソチオシアネート、IgG = 免疫グロブリン G、IL = インターロイキン