目次

略号一覧表 2
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 6
2.6.6.2.1 Sprague-Dawley ラット 6
2.6.6.2.2 カニクイザル 7
2.6.6.3 反復投与毒性試験 10
2.6.6.3.1 Sprague-Dawley ラット 10
2.6.6.3.2 カニクイザル 12
2.6.6.4 遺伝毒性試験 15
2.6.6.5 がん原性試験 15
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 16
2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験 16
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 17
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 17
2.6.6.7 局所刺激性試験 18
2.6.6.8 その他の毒性試験 19
2.6.6.8.1 その他 19
2.6.6.9 考察及び結論 21
2.6.6.10 参考文献一覧 22

表

表 2.6.6.1-1 Lanadelumab の毒性試験一覧 5

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the drug concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration	0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}168}$	area under the concentration-time curve from time zero to 168hr	0 時点から投与後 168 時間までの濃度－時間曲線下面積
C1-INH	C1-inhibitor	C1 インヒビター
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDR	complementary determining region	相補決定領域
cHMWK	cleaved high molecular weight kininogen	切断型高分子キニノーゲン
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	electrocardiogram	心電図
ECL	electrochemiluminescent	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	サンドイッチ酵素免疫測定法
ePPND	enhanced pre- and postnatal development	拡張型出生前及び出生後の発生
Fab	fragment antigen-binding	抗原結合フラグメント
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価（法）
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HMWK	high molecular weight kininogen	高分子キニノーゲン
HRP	horseradish peroxidase	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
HUVEC	human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
Ind#	individual number	個体番号
IP	intraperitoneal	腹腔内
IV	intravenous	静脈内
IVT	intravitreal	硝子体内（眼内）
K_D	dissociation constant	解離定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MSD	Meso Scale Discovery	メソスケールディスカバリー（社名）
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明	
pKal	plasma kallikrein	血漿カリクレイン
QTcB	Bazett’s corrected QT	Bazett 式による心拍数に対する補正 QT
RLU	relative light unit	平均相対発光量
SC	subcutaneous	皮下
SD	Sprague-Dawley	ー
SD	standard deviation	標準偏差
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
SPEAD	solid phase extraction with acid dissociation	酸解離による固相抽出
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティク（ス）
T_{max}	time to reach C_{max}	最高濃度到達時間

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

Lanadelumab（TAK-743、DX-2930 及び SHP643）は、血漿カリクレイン（pKal）を標的とする遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン G（IgG）1 κ 軽鎖モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。Lanadelumab は、マウス、ラット、カニクイザル及びヒトの活性型 pKal の蛋白分解活性を強力かつ特異的に阻害する。Lanadelumab は、遺伝性血管性浮腫（HAE）における血管性浮腫発作の抑制薬として開発中であり、臨床予定投与経路は皮下（SC）投与である。Lanadelumab の毒性試験の一覧を表 2.6.6.1-1 に示す。

Lanadelumab の開発をサポートするための一連の毒性試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイダンス S6（R1）〔以下、ICH-S6（R1）〕、及び該当する場合は ICH ガイダンス M3（R2）〔以下、ICH-M3（R2）〕に準拠して実施した。Lanadelumab の生殖発生毒性試験は、ICH ガイダンス S5（R2）及び ICH-S6（R1）の原則に従い、カニクイザルに適合する試験デザインで実施した。Lanadelumab の開発をサポートするピボタルな毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って実施した。In vitro 薬効評価試験（2.6.2.2）において、ラット及びカニクイザルの pKal に対する阻害定数（Ki）はそれぞれ 0.170 及び 0.069 nM と、ヒト（Ki：0.125 nM）と同程度であったことから、毒性試験で使用する動物種としてラット及びカニクイザルを選択した。ラットでは抗薬物抗体（ADA）の発現率が高く、薬物曝露量が減少したことに加え、ラットとカニクイザルの毒性プロファイルが類似していることから、ピボタルな 6 ヵ月間毒性試験に使用する動物種としてカニクイザル 1 種を選択した。反復投与試験の期間は ICH-S6（R1）に従い、抗体医薬品の長期適応の裏付けとして十分であると考えられる 6 ヵ月間とした。臨床投与経路として SC 投与が予定されていることから、ピボタルな毒性試験は SC 投与で実施した。また、HAE 発作の急性期治療（現時点で臨床試験は未実施）における臨床投与経路の候補である静脈内（IV）持続投与における毒性を単回及び 4 週間試験において評価した。これはカニクイザルに lanadelumab を単回 SC 投与した場合の最高濃度到達時間（T_{max}）が 48～66 時間であり（4.2.3.1-2）、SC 投与は発作時の「オンデマンド」治療には適さないと考えられたことに基づく。その他、眼科適応の可能性をサポートするため、ウサギ及びカニクイザルを用いた硝子体内（IVT）投与試験を実施した。

Lanadelumab を SC 投与したときの毒性は、ラットを用いた 4 週間の回復期間を伴う 4 週間毒性試験並びにカニクイザルを用いた 4 週間の回復期間を伴う 4 週間毒性試験及び 6 ヵ月間毒性試験で評価した。6 ヵ月間毒性試験では、投与開始時点で 2.7～3.3 歳のカニクイザルを使用した。これはヒトでは児童（年齢下限未定義～12 歳）～青少年（12～16／18 歳）に相当する[1]。その他、カニクイザルを用いた 4 週間の回復期間を伴う 4 週間 IV 持続反復投与毒性試験を実施した。ピボタルな毒性試験において、lanadelumab の全身曝露量及び ADA を評価した。遺伝毒性試験はバイオテクノロジー応用医薬品には適用されないため実施しなかった。がん原性試験は、weight of evidence（証拠の重み付け）に基づく評価により、臨床における lanadelumab のがん原性に関する懸念は低いと考えられたことから実施しなかった。ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間 SC 投与毒性試験並びにカニクイザルを用いた 4 週間 IV 投与及び 6 ヵ月間 SC 投与毒性試験で安全性薬理評価項目（中枢神経系及び心血管系／呼吸系）を組み入れた（2.6.2.4）。カニクイザルを用いて受胎能並びに拡張型出生前及び出生

後の発生（ePPND）毒性を評価した。その他、反復投与毒性試験で投与部位の局所刺激性を評価し、また lanadelumab のヒト組織交差反応性を in vitro 試験で評価した。

毒性試験の SC 投与時の最高用量を 50 mg/kg と設定するにあたり、以下の 2 点を考慮した。第 1 に、HAE 発作中に生成される pKal の量は 30～110 nM と推定されている[2]。第 2 に、米国で HAE 発作の急性治療薬として承認されており、pKal を阻害する 60 アミノ酸残基からなる遺伝子組換えペプチドである Kalbitor®（ecallantide）の最高濃度（C_{max}）は 586 ng/mL（約 80 nM）である[3]。以上を考慮し、臨床試験では lanadelumab の有効濃度として約 80 nM（12 µg/mL）を目標として設定した。カニクイザルを用いた最初のピボタルな 4 週間反復投与毒性試験において 50 mg/kg の用量で平均 C_{max} が 1310 µg/mL に達したことから、最初の試験において、臨床最大曝露の少なくとも 10 倍以上の曝露量が達成されたものと考えられた。

ラット及びカニクイザルに lanadelumab を週 1 回 SC 投与した 4 週間反復投与試験における忍容性は良好で、無毒性量（NOAEL）は最高用量の 50 mg/kg であった。同様に、カニクイザルに lanadelumab を週 1 回 SC 投与（6 ヵ月間）又は IV 持続投与（4 週間）した反復投与試験において、NOAEL は各試験の最高用量である 50 mg/kg と判断された。ラット 4 週間反復投与試験では、50 mg/kg 投与群のすべての動物で ADA が発現し、Day 21 の全身曝露量は Day 0 の 1/2～1/100 に低下した（2.6.4.3）。このことから、以降の試験ではラットを評価動物としなかった。一方、カニクイザルに 4 週間又は 6 ヵ月間 SC 投与した場合の全身曝露量は、雌雄いずれにおいても概ね用量に比例して増加した（2.6.4.3）。性成熟した雌雄のカニクイザルを用いて受胎能に対する作用を評価した試験及びカニクイザルを用いた ePPND 毒性試験では、評価したいずれのパラメータにも lanadelumab の投与に関連した影響は認められず、いずれの試験においても無影響量又は NOAEL は最高用量の 50 mg/kg と判断された。組織交差反応性試験では、lanadelumab の複数のヒト組織特異的な陽性像、すなわち、種々の器官の血管内皮細胞及び神経組織の細胞の細胞質における軽微～軽度の陽性像が認められ、これは、pKal の染色パターンと一致していた。

非臨床試験及び臨床試験に使用した lanadelumab 及び市販後に使用予定の lanadelumab は、製造プロセスの稼働性能、物理化学的構造、生物活性、特性評価及び不純物に関して同等であることが確認されている。非臨床試験では、すべて無菌ろ過した原薬又は製剤を使用した。表 2.6.6.1-1 に毒性試験及び使用ロットの一覧を示す。

表 2.6.6.1-1　Lanadelumab の毒性試験一覧

動物種／系統	投与経路／投与期間	投与量（mg/kg）	ロット番号	添付資料番号
単回投与毒性試験				
ラット／ Sprague-Dawley	皮下/ 単回投与	0, 25, 50	製剤：[redacted]	4.2.3.1-1
カニクイザル	皮下/ 単回投与	25, 50	製剤：[redacted]	4.2.3.1-2
カニクイザル	皮下/ 単回投与	20 DX2(a) 20 DX4(b)	製剤：[redacted] 製剤：[redacted]	4.2.3.1-3
カニクイザル	皮下/ 単回投与	20(c)	製剤：[redacted] 原薬：[redacted]	4.2.3.1-4
カニクイザル	静脈内持続（約 10 分）／ 単回投与	5, 25, 50	製剤：[redacted]	4.2.3.1-5

表 2.6.6.1-1　Lanadelumab の毒性試験一覧（続き）

動物種／系統	投与経路／投与期間	投与量（mg/kg）	ロット番号	添付資料番号
反復投与毒性試験				
ラット／Sprague-Dawley	皮下／4 週（1 回／週、5 回投与）	0, 5, 25, 50	製剤：[redacted]	4.2.3.2-1
カニクイザル	皮下／4 週（1 回／週、5 回投与）	0, 5, 25, 50	製剤：[redacted]	4.2.3.2-2
カニクイザル	皮下／6 ヵ月（1 回／週、27 回投与）	0, 5, 25, 50	製剤：[redacted]	4.2.3.2-3
カニクイザル	静脈内持続（約 10 分）／4 週（1 回／週、5 回投与）	0, 5, 25, 50	製剤：[redacted]	4.2.3.2-4
生殖発生毒性試験				
受胎能に関する試験				
カニクイザル	皮下／13 週（1 回/週）	0, 10, 50	製剤：[redacted]	4.2.3.5.1-1
出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験				
カニクイザル	皮下／約 20 週（1 回/週）	0, 10, 50	原薬：[redacted] 原薬：[redacted]	4.2.3.5.3-1
その他の毒性試験				
ヒト組織	in vitro／インキュベーション時間：30 分	0.5, 10 µg/mL	原薬：[redacted]	4.2.3.7.7-1
ウサギ／ニュージーランドホワイト	硝子体内／単回投与	1, 2, 3 mg/eye	原薬：[redacted]	4.2.3.7.7-2
カニクイザル	硝子体内／単回投与	1, 2, 3 mg/eye	原薬：[redacted]	4.2.3.7.7-3

(a)　DX2：約 103 mg/mL（lanadelumab 濃度）
(b)　DX4：約 207 mg/mL（lanadelumab 濃度）
(c)　グループ 1：ロット番号：[redacted]、[redacted] 製造（lanadelumab 濃度：約 100 mg/mL）、グループ 2：ロット番号：[redacted]、[redacted] 製造（lanadelumab 濃度：約 147 mg/mL）

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 Sprague-Dawley ラット

2.6.6.2.1.1 Sprague-Dawley ラットを用いた lanadelumab の単回皮下投与用量設定及び 14 日間回復性試験

：**添付資料番号 4.2.3.1-1（参考）**

本試験は、Sprague-Dawley（SD）ラットに lanadelumab を単回 SC 投与し、毒性及びトキシコキネティック（TK）プロファイルを評価し、さらに 14 日間の回復期間後の回復性及び遅延毒性の評価を目的として非 GLP 下で実施した（2.6.7.5）。

本試験では、ラット（6 例／性／群）の背腰部に溶媒（30 mM リン酸ナトリウム、8.6 mM クエン酸、50 mM ヒスチジン、90 mM 塩化ナトリウム、pH 6.0 及び 0.01%ポリソルベート 80）若しくは lanadelumab を 25 又は 50 mg/kg の用量で単回 SC 投与した。投与液量は溶媒対照及び 50 mg/kg 投与群で 0.5 mL/kg、25 mg/kg 投与群で 0.25 mL/kg とした。動物は投与開始時点で約 9 週齢であった。

動物の生死、詳細観察を含む一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査及び TK の各項目について評価した。TK については薬物動態試験の項でも考察した〔2.6.4.3.1.1（1）〕。

すべての動物が計画剖検時まで生存し、一般状態、摂餌量、血液生化学的検査及び尿検査に lanadelumab の投与に関連した変化は認められなかった。

25 及び 50 mg/kg の雌では、Day 0～7 に lanadelumab の投与に関連した体重増加の減少（それぞれ 33.3%及び 61.9%）が認められ、50mg/kg 群では統計学的に有意であった。また、対照群と比較して試験期間を通して体重がわずかに低値を示した。雄の体重に lanadelumab 起因の変化は認められなかった。

血液凝固系及び血液学的検査では、毒性ではないが lanadelumab の投与に関連した変化として、Day 4 に活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）のわずかな延長（対照群と比較して 25mg/kg 及び 50 mg/kg 投与群の雄で 7.5%、雌でそれぞれ 9.3%及び 10.9%、Day 14 には対照群の値と同様）、また Day 14 に白血球数のわずかな高値（対照群と比較して 25 及び 50 mg/kg 投与群の雄でそれぞれ 18.4%及び 31.4%、雌でそれぞれ 6.4%及び 23.0%）が認められた。APTT の延長を示したいずれの動物にも異常な出血や出血性素因は認められなかった。pKal 活性の低下は内因系凝固経路を抑制するため[4]、APTT の延長は lanadelumab の間接的な薬理作用と考えられた。接触相の活性化因子を介した内因系凝固経路の活性化には pKal の作用が必要であり[5]、APTT アッセイでは pKal を介したフィブリン形成が重要であるが、pKal に関して in vivo では止血作用やその他の生理学的に重要な機能は確認されていない。ヒトでは、第 XII 因子やプレカリクレインの欠損が特発性出血や外科手術中の出血などの異常出血と関連していないことが明らかになっており[6]、pKal 活性の低下による APTT の延長は止血異常とは関連していないことも報告されている[7]。本試験で得られた血漿試料を pKal により生成される切断型高分子キニノーゲン（cHMWK）のレベルを測定する ex vivo ウェスタンブロットでアッセイした結果、lanadelumab の薬力学的生物活性が確認された（2.6.2.2.1.5）。

結論として、ラット背腰部に lanadelumab を単回 SC 投与した場合の忍容性は良好であり、NOAEL は最高用量である 50 mg/kg と判断された。この用量を投与した場合の 0 時点から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）及び C_{max} の平均値は、雄でそれぞれ 16800 µg·hr/mL 及び 93.3 µg/mL、雌でそれぞれ 22600 µg·hr/mL 及び 129 µg/mL であった。

2.6.6.2.2 カニクイザル

2.6.6.2.2.1 カニクイザルを用いた lanadelumab の単回皮下投与用量設定及び 28 日間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-2（参考）

本試験は、カニクイザルに lanadelumab を単回 SC 投与し、毒性及び TK プロファイルを評価し、さらに 28 日間の回復性及び遅延毒性を評価することを目的として非 GLP 下で実施した（2.6.7.5）。

本試験では、カニクイザル（2 例／性／群）の肩甲部に lanadelumab（30 mM リン酸ナトリウム、8.6 mM クエン酸、50 mM ヒスチジン、90 mM 塩化ナトリウム、pH 6.0 及び 0.01%ポリソルベート 80 からなる溶媒を使用）を 25 又は 50 mg/kg の用量（投与液量は、それぞれ 0.25 又は 0.5 mL/kg）で単回 SC 投与した。動物は投与開始時点で約 4～5 歳であった。

動物の生死、詳細観察を含む一般状態、体重、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査及び TK の各項目について評価した。TK については薬物動態試験の項でも考察した〔2.6.4.3.1.2（1）〕。

すべての動物が試験終了まで生存し、一般状態及び体重に lanadelumab の投与に関連した変化は認められなかった。雌雄とも血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に lanadelumab 起因の変化は認められなかった。雌では血液凝固系パラメータに lanadelumab 起因の変化は認められなかったが、雄では Day 2 に 50 mg/kg 投与群で投与前と比較して lanadelumab 起因の APTT の延長（27.6%）が認められた。2.6.6.2.1.1 に記載したように、APTT の延長は pKal を阻害する lanadelumab の薬理作用であり、毒性ではないと考えられる。本試験で得られた血漿試料を pKal により生成される cHMWK のレベルを測定する ex vivo ウェスタンブロットでアッセイした結果、薬力学的生物活性が確認された（2.6.2.2.1.5）。

結論として、カニクイザルに lanadelumab を単回 SC 投与した場合の忍容性は良好であり、NOAEL は投与した最高用量である 50 mg/kg と判断された。この用量を投与した場合の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の平均値は、雄でそれぞれ 126000 µg·hr/mL 及び 353 µg/mL、雌でそれぞれ 135000 µg·hr/mL 及び 403 µg/mL であった。

2.6.6.2.2.2 雄のカニクイザルを用いた lanadelumab の単回皮下投与忍容性、トキシコキネティクス及び 42 日間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-3（参考）

本試験は、雄のカニクイザルに濃度の異なる 2 種類の lanadelumab を単回 SC 投与し、忍容性、毒性及び TK プロファイルを比較、評価し、さらに 42 日間の回復期間後の回復性及び遅延毒性を評価することを目的として非 GLP 下で実施した（2.6.7.5）。

本試験では、約 103 mg/mL（DX2、実測濃度 102.8 mg/mL）又は約 207 mg/mL（DX4、実測濃度 207.3 mg/mL）の lanadelumab を投与した。両製剤とも同一の成分からなる溶媒（30 mM リン酸ナトリウム、8.6 mM クエン酸、50 mM ヒスチジン、90 mM 塩化ナトリウム、pH 6.0 及び 0.01%ポリソルベート 80）を使用した。雄のカニクイザル（3 例／群、2 群）の肩甲部に 20 mg/kg の用量で被験物質を単回 SC 投与した。この用量は、異なる濃度の lanadelumab の忍容性及び TK プロファイルを確認するために選択したものであり、毒性はないと予測された。第 1 群（DX2）及び第 2 群（DX4）の投与液量は、それぞれ 0.19 mL/kg 及び 0.10 mL/kg であった。動物は投与開始時点で約 2～3 歳であった。

動物の生死、詳細観察を含む一般状態、体重、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査及び TK の各項目について評価した。TK については薬物動態の項でも考察した〔2.6.4.3.1.2（2）〕。

すべての動物が試験終了まで生存した。一般状態、体重、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査及び尿検査に lanadelumab の投与に関連した変化は認められなかった。

各群 3 例中 2 例で投与後 8 時間から Day 42 まで血漿中に lanadelumab が検出された〔2.6.4.3.1.2 (2)〕。結論として、雄のカニクイザルに 20 mg/kg の用量で 2 種類の lanadelumab（DX2 又は DX4）を単回 SC 投与した場合の忍容性はいずれも良好であった。

2.6.6.2.2.3 雌のカニクイザルを用いた lanadelumab の単回皮下投与忍容性、トキシコキネティクス及び 42 日間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-4（参考）

本試験は、雌のカニクイザルに異なる施設で製造された濃度の異なる 2 ロットの lanadelumab を単回 SC 投与し、忍容性、毒性及び TK プロファイルを比較、評価し、さらに 42 日間の回復期間後の回復性と遅延毒性の評価を目的として非GLP 下で実施した（2.6.7.5）。

本試験では、雌のカニクイザル（3 例／群、2 群）の肩甲部に lanadelumab（30 mM リン酸ナトリウム、19 mM クエン酸、50 mM ヒスチジン、90 mM 塩化ナトリウム、pH 6.0 及び 0.01%ポリソルベート 80 からなる溶媒を使用）を投与した。各動物に lanadelumab〔ロット No. [redacted]（[redacted]で製造）又はロット No. [redacted]（[redacted]で製造）〕を 20 mg/kg の用量で単回 SC 投与した。第 1 群〔ロット No. [redacted]（[redacted]）〕の動物には約 100 mg/mL の濃度を 0.2 mL/kg の投与液量で投与し、第 2 群〔ロット No. [redacted]（[redacted]）〕の動物には約 147 mg/mL の濃度を 0.14 mL/kg の投与液量で投与した。この用量は、lanadelumab の忍容性及び TK プロファイルを確認するために選択したものであり、毒性はないと予測された。動物は投与開始時点で約 3～4 歳であった。

動物の生死、詳細観察を含む一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査及び TK の各項目について評価した。TK については薬物動態試験の項でも考察した〔2.6.4.3.1.2（3）〕。

すべての動物が試験終了まで生存した。一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査及び尿検査に lanadelumab の投与に関連した変化は認められなかった。

第 1 群の 3 例中 2 例及び第 2 群の 3 例中 3 例で、投与後 8 時間から Day 42 まで血漿中に lanadelumab が検出された〔2.6.4.3.1.2（3）〕。結論として、雌のカニクイザルに異なる施設で製造された 2 種類の lanadelumab を 20 mg/kg の用量で単回 SC 投与した場合の忍容性はいずれも良好であった。

2.6.6.2.2.4 カニクイザルを用いた lanadelumab の単回静脈内持続投与用量設定及び 28 日間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-5（参考）

本試験は、カニクイザルに lanadelumab を単回 IV 持続投与（約 10 分間）し、忍容性及び TK プロファイルを評価し、さらに 28 日間の観察期間後の回復性及び遅延毒性の評価を目的として非 GLP 下で実施した（2.6.7.5）。IV 持続投与による評価は、HAE 発作の急性期治療に対する lanadelumab 適応（現在まで臨床試験を実施せず）の可能性を考慮して実施した。すなわち、カニクイザルに lanadelumab を単回 SC 投与した場合の T_{max} は投与後 48～66 時間であり（4.2.3.1-2）、SC 投与は HAE 発作時の「オンデマンド」治療には適さない可能性がある。そのため、急性 HAE 発作を考慮して IV 持続投与による評価を実施した。

本試験では、カニクイザル（2 例／性／群）に 5、25 又は 50 mg/kg の用量（投与液量は 5 mL/kg）で lanadelumab（30 mM リン酸ナトリウム、8.6 mM クエン酸、50 mM ヒスチジン、90 mM 塩化ナトリウム、pH 6.0 及び 0.01%ポリソルベート 80 からなる溶媒を使用）を単回 IV 持続投与した。これらの用量は、lanadelumab の投与に関連した観察所見が認められなかったカニク

イザル単回 SC 投与毒性試験（4.2.3.1-2）の結果に基づいて選択した。動物は投与開始時点で約 2～3 歳であった。

動物の生死、詳細観察を含む一般状態、体重、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査及び TK の各項目について評価した。TK については薬物動態試験の項でも考察した〔2.6.4.3.1.2（5）〕。

すべての動物が試験終了まで生存した。一般状態、体重、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査及び尿検査に lanadelumab の投与に関連した変化は認められなかった。

結論として、カニクイザルに 5、25 及び 50 mg/kg の用量で lanadelumab を単回 IV 持続投与した場合、評価したすべての用量で忍容性は良好であった。50 mg/kg を投与した場合の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の平均値は、雄でそれぞれ 132000 µg·hr/mL 及び 1300 µg/mL、雌でそれぞれ 143000 µg·hr/mL 及び 1010 µg/mL であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 Sprague-Dawley ラット

2.6.6.3.1.1 Sprague-Dawley ラットを用いた lanadelumab の 4 週間（週 1 回）皮下投与毒性及び 28 日間回復性試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-1（評価）**

本試験は、SD ラットに lanadelumab を週 1 回 4 週間 SC 投与し、毒性及び TK プロファイルを評価し、さらに 28 日間の回復期間後の回復性及び遅延毒性の評価を目的として GLP 下で実施したピボタル試験である（2.6.7.7.A）。

本試験では、溶媒（30 mM リン酸ナトリウム、8.6 mM クエン酸、50 mM ヒスチジン、90 mM 塩化ナトリウム、pH 6.0 及び 0.01%ポリソルベート 80）又は lanadelumab の 5、25 又は 50 mg/kg を雌雄ラット各 15 例（溶媒対照及び 50 mg/kg 投与群）若しくは各 10 例（5 及び 25 mg/kg 投与群）の背腰部に週 1 回 4 週間 SC 投与した（Day 0、7、14、21 及び 28 の計 5 回投与）。最初の 3 回の投与液量は名目濃度 100 mg/mL に基づき、0（溶媒）、5、25 及び 50 mg/kg 投与群ではそれぞれ 0.5、0.05、0.25 及び 0.5 mL/kg と設定した。4 回目以降の投与では、実測濃度である 108 mg/mL に基づき、それぞれ 0.46、0.05、0.23 及び 0.46 mL/kg とした。溶媒及び 50 mg/kg 投与群の雌雄各 5 例については投与期間終了後に 28 日間の回復期間を設けた。TK 評価用に各群雌雄各 6 例からなるサテライト群を設けた。動物は投与開始時点で約 9～10 週齢であった。

動物の生死、詳細観察を含む一般状態、体重、摂餌量、機能観察総合評価（FOB）データ、眼科学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査、TK 及び ADA の各項目について評価した。TK 及び ADA については薬物動態試験の項でも考察した〔2.6.4.3.2.1（1）〕。

Lanadelumab の投与に関連した死亡、また一般状態、FOB、眼科学的検査、尿検査及び剖検における変化は認められなかった。本試験で得られた血漿試料を pKal により生成される cHMWK のレベルを測定する ex vivo ウェスタンブロットでアッセイした結果、薬力学的生物活性が確認された（2.6.2.2.1.5）。

対照群と比較して、平均体重の低値が、投与期間中には 25 及び 50 mg/kg 投与群の雄（1.4%～2.8%）並びに 5、25 及び 50 mg/kg 投与群の雌（1.2%～5.6%）で、また回復期間中におい

ても雄（5.8%～7.7%）及び雌（11.4%～13.4%）で認められた。平均体重増加量のわずかな低値が、投与及び回復期間のいずれにおいても、25 及び 50 mg/kg 投与群の雄（1～9 g）並びにすべての lanadelumab 投与群の雌（1～10 g）で認められた。50 mg/kg 投与群の雌では Day 28～35 及び 35～42（回復期間の最初の 2 週間）に統計学的に有意だが、わずかな平均摂餌量の低値（2～4 g）が認められており、体重への影響との関連が示唆されるが、いずれも軽度な変化であり、用量反応性が明確ではないため、毒性ではないと判断された。

統計学的に有意な APTT の高値が、雄では lanadelumab 全投与群（5、25 及び 50 mg/kg 投与群でそれぞれ 10.3%、11.1%及び 12.7%）で Day 4 に、また 50 mg/kg 投与群（18.3%）で Day 29 に認められ、雌では 25 及び 50 mg/kg 投与群（それぞれ 15.5%及び 12.1%）で Day 4 に認められた。雌では Day 29 に 50 mg/kg における APTT の平均値が対照群に比べて高値傾向を示したが（16.7%）、統計学的に有意ではなかった。上述のように（2.6.6.2.1.1）、この所見は活性型 pKal を阻害する lanadelumab の間接的な薬理作用によるものであり、毒性ではないと考えられた。

血液生化学的検査では、Day 29 に 50 mg/kg 投与群の雄でアルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの統計学的に有意な高値（それぞれ 1.5 倍及び 1.4 倍）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの高値（1.1 倍、統計学的有意性なし）が認められた。雌では、いずれの血液生化学的検査パラメータにも統計学的有意差は認められなかった。28 日間の回復期間後には上述の雄における変化の回復性が認められ、いずれの変化も軽度であり、毒性ではないと考えられた。

統計学的に有意ではなかったが、すべての lanadelumab 投与群の雄で対照群と比較して肝重量の比体重値が高く（5、25 及び 50 mg/kg 投与群でそれぞれ 8.4%、8.2%及び 8.6%）、同様に比脳重量値も高かった（5、25 及び 50 mg/kg 投与群でそれぞれ 7.8%、7.0%及び 5.6%）。50 mg/kg 投与群の雌でも、投与期間終了時（Day 29）の肝重量は対照群と比較して絶対値（11.7%）及び比脳重量値（11.9%）ともに高く、比体重値（10.4%）は統計学的に有意に高かった。しかし、これらの変化は軽度であり、毒性学的な意義はないと判断された。

病理組織学的検査では、lanadelumab を投与した各群の雌雄の肝臓で、投与期間終了時（Day 29）に軽微～軽度のクッパー細胞肥大が認められた。この所見に関連した明らかな肝細胞障害は認められなかった。クッパー細胞の肥大は 50 mg/kg 投与群の雄で雌よりも顕著であり、軽度ではあるが 50 mg/kg 投与群の雄で肝酵素値が統計的に有意な高値を示したこととの関連も考えられるが、肝細胞障害性の病理組織学的所見が認められないことから、クッパー細胞肥大と肝酵素上昇との関連性は低いと考えられた。この肝臓病理所見は、その程度から毒性学的な意義はないと考えられた。また、投与期間終了時（Day 29）には、すべての群の投与部位に軽微～中等度の炎症性細胞浸潤又は軽微～中等度の出血が認められた。これらの病理組織学的所見は 28 日間の回復期間後では認められず、回復性が確認された。

Lanadelumab をラットに反復 SC 投与した場合、25 及び 50 mg/kg 投与群のほとんどの個体及び 5 mg/kg 投与群の一部の個体で lanadelumab の曝露量が顕著に減少した。雄では Day 21（4 回目の SC 投与後）の lanadelumab の曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$ 平均値）は、初回投与時（Day 0）に比べ 1/2 未満であった。曝露量の減少は ADA の産生を示すものであり、TK を評価した雄 18 例中 17 例が Day 29 に ADA 陽性を示し、抗体価が高いほど曝露量が低い傾向にあった〔2.6.4.3.2.1（1）〕。雌では 25 及び 50 mg/kg 投与群の全例で、Day 21 の $AUC_{0\text{-last}}$ は、Day 0

に比べて低値（およそ 1/18～1/100 未満）であった。溶媒対照群でも ADA 陽性を示す個体が存在したが、全体として lanadelumab の用量増加に伴って ADA の陽性率及び抗体価が高くなる傾向が認められた。対照群で ADA 陽性が認められた理由は不明であるが、誤投与又は試料の採取中や処理中の汚染が原因ではないと考えられる。

結論として、SD ラットに 5、25 及び 50 mg/kg の用量で lanadelumab を週 1 回 4 週間 SC 投与（Day 0、7、14、21 及び 28 の計 5 回投与）した場合の忍容性は良好であった。NOAEL は投与した最高用量である 50 mg/kg であり、この用量における Day 21 の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の平均値は、雄でそれぞれ 5890 μg·hr/mL 及び 60.7 μg/mL、雌でそれぞれ 201 μg·hr/mL 及び 7.42 μg/mL であった。50 mg/kg 投与群のすべての動物で ADA が産生されたため、Day 21 の曝露量は Day 0 の 1/2～1/100 であった。

2.6.6.3.2 カニクイザル

2.6.6.3.2.1 カニクイザルを用いた lanadelumab の 4 週間（週 1 回）皮下投与毒性及び 28 日間回復性試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-2（評価）**

本試験は、カニクイザルに lanadelumab を週 1 回 4 週間 SC 投与し、毒性及び TK プロファイルを評価し、さらに 28 日間の回復期間後の回復性及び遅延毒性の評価を目的として GLP 下で実施したピボタル試験である（2.6.7.7.B）。

本試験では、溶媒（30 mM リン酸ナトリウム、8.6 mM クエン酸、50 mM ヒスチジン、90 mM 塩化ナトリウム、pH 6.0 及び 0.01%ポリソルベート 80）若しくは lanadelumab の 5、25 又は 50 mg/kg を雌雄のカニクイザル各 5 例（溶媒対照群及び 50 mg/kg 投与群）又は各 3 例（5 及び 25 mg/kg 投与群）の肩甲部に週 1 回 4 週間 SC 投与した（Day 0、7、14、21 及び 28 の計 5 回投与）。最初の 3 回の投与液量は名目濃度 100 mg/mL に基づき、0（溶媒）、5、25 及び 50 mg/kg 投与群でそれぞれ 0.5、0.05、0.25 及び 0.5 mL/kg に設定した。4 回目以降の投与では、投与液量は実測濃度である 108 mg/mL に基づき、0、5、25 及び 50 mg/kg 投与群でそれぞれ 0.46、0.05、0.23 及び 0.46 mL/kg とした。溶媒及び 50 mg/kg 投与群の雌雄各 2 例については投与期間終了後に 28 日間の回復期間を設けた。動物は投与開始時点で約 3～5 歳であった。

動物の生死、詳細観察を含む一般状態、体重、眼科学的検査、心電図（ECG）、血圧、呼吸数、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査、TK 及び ADA の各項目について評価した。TK 及び ADA については薬物動態試験の項でも考察した〔2.6.4.3.2.2（1）〕。

すべての動物が計画剖検時まで生存した。一般状態、体重、眼科学的検査、血圧、呼吸数、血液検査全般、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査に lanadelumab の投与に関連した変化は認められなかった。

50 mg/kg 投与群の雄で Day 28 の投与後 7～22 時間に心拍数の減少がみられ、そのうち投与後 19～20 時間（21.5%）及び 21～22 時間（20.6%）では統計学的に有意であった。また RR 間隔の延長が投与後 19～20 時間及び投与後 21～22 時間（それぞれ 27.9%及び 28.4%）に認められた。これらの事象は lanadelumab の投与に関連した可能性があると判断された（2.6.2.4.2.1）。この心拍数の変化は、試験実施施設の雄カニクイザル心拍数背景データにお

けるベースライン値の 2 標準偏差以内であり、他の心血管系パラメータに変化が認められず、また心拍数低下時の動物の状態に異常がなかったことから毒性学的な意義はないと判断された。雄に 5 又は 25 mg/kg 若しくは雌に 5、25 又は 50 mg/kg の用量を週 1 回投与した場合、心拍数並びに PR、QRS、RR、QT 及び Bazett 式による心拍数に対する補正 QT（QTcB）間隔又は ECG 波形に lanadelumab の作用は認められなかった。

5～50 mg/kg 投与群の Day 0 及び 21 の lanadelumab の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）は、雄では用量比をわずかに上回って増加し、雌では用量比で増加した〔2.6.4.3.2.2 (1)〕。Lanadelumab の曝露量の増加は、pKal により生成される cHMWK のレベルを測定する ex vivo ウェスタンブロットアッセイを用いて測定した薬力学的生物活性と相関した（2.6.2.2.1.5）。

72 の血漿試料中 3 試料が ADA 陽性と確認された。50 mg/kg 投与群の雌の 1 例で、Day 0（lanadelumab 投与前）に低い抗体価（5）が検出されたが、同例の Day 29 及び 57 の検査では陰性であったことから、最終的には ADA 陰性と判断された。Day 29 には 5 mg/kg 投与群の雌 1 例及び 50 mg/kg 投与群の雄 1 例で ADA が陽性であった。この 2 例における lanadelumab の全身曝露量は、それぞれの投与群の他の個体の平均曝露量より雌では約 23%、雄では約 54%低かった。

投与及び回復期間終了後の剖検で、lanadelumab の投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。対照群及び高用量投与群では、投与部位における軽微～軽度の単核細胞浸潤や急性炎症が認められたが、lanadelumab 起因の変化ではなく、投与操作上の問題であると判断された。

結論として、カニクイザルに 5、25 及び 50 mg/kg の用量で lanadelumab を週 1 回 4 週間 SC 投与した場合（Day 0、7、14、21 及び 28 の計 5 回投与）の忍容性は良好であった。いずれの用量でも、lanadelumab の投与と関連のある毒性変化は認められなかった。以上の結果から、NOAEL は雌雄ともに投与した最高用量である 50 mg/kg と判断され、本用量を投与した場合の Day 21 の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の平均値は、雄でそれぞれ 178000 μg·hr/mL 及び 1500 μg/mL、雌でそれぞれ 128000 μg·hr/mL 及び 1120 μg/mL であった。

2.6.6.3.2.2 カニクイザルを用いた lanadelumab の 6 ヵ月間（週 1 回）皮下投与毒性及び 28 日間回復性試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-3（評価）**

本試験は、カニクイザルに lanadelumab を週 1 回 6 ヵ月間 SC 投与し、毒性及び TK プロファイルを評価し、さらに 28 日間の回復期間後の回復性及び遅延毒性の評価を目的として GLP 下で実施したピボタル試験である（2.6.7.7.C）。

本試験では、溶媒（30 mM リン酸ナトリウム、8.6 mM クエン酸、50 mM ヒスチジン、90 mM 塩化ナトリウム、pH 6.0 及び 0.01%ポリソルベート 80）若しくは lanadelumab の 5、25 又は 50 mg/kg を雌雄カニクイザル各 6 例（溶媒対照及び 50 mg/kg 投与群）又は各 4 例（5 及び 25 mg/kg 投与群）の肩甲部に週 1 回 6 ヵ月間 SC 投与した（計 27 回投与）。投与液量は 0（溶媒）、5、25 及び 50 mg/kg 投与群でそれぞれ 0.5、0.05、0.24 及び 0.48 mL/kg であった。溶媒及び 50 mg/kg 投与群の雌雄各 2 例については投与期間終了後に 28 日間の回復期間を設けた。動物は投与開始時点で約 2.7～3.3 歳であった。

動物の生死、詳細観察を含む一般状態、体重、眼科学的検査、ECG、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査、TK 及び ADA の各項目について評価した。TK 及び ADA については薬物動態試験の項でも考察した〔2.6.4.3.2.2（2）〕。

すべての動物が計画剖検時まで生存した。一般状態、体重、眼科学的検査、ECG、血液検査全般、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査に lanadelumab の投与に関連した変化は認められなかった。

Lanadelumab 投与群のすべての個体において lanadelumab の全身曝露が認められた〔2.6.4.3.2.2（2）〕。血漿中 ADA の有無について、合計 328 試料（Day 0、28、56、84、112、140、175、182 及び 210 に採取）を検査した。陽性の可能性がある 29 試料に対して免疫除去法で確定分析を行い、これらの試料のうち 18 試料が ADA 陽性と判定された。この試験における lanadelumab に対する ADA の発現率は 14%と低く、28 例中 4 例（5 mg/kg 投与群で 2 例及び 50 mg/kg 投与群で 2 例）で ADA の発現を確認したが、明確な用量依存性は認められなかった。ADA 陽性個体のほとんど（4 例中 3 例）は、それぞれの群の他の動物と同様の TK プロファイルを示したが、残る 1 例（5 mg/kg 投与群の雄）では抗体価が高く、全身曝露量が低かったことから、この個体では ADA が lanadelumab の全身曝露量に影響を及ぼした可能性が示された。

投与及び回復期間終了後の剖検で、lanadelumab の投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。対照群を含むすべての投与群で、投与部位における軽微～軽度の変性、細胞浸潤が認められたが、lanadelumab 起因の変化ではなく、投与操作上の問題であると判断された。

結論として、カニクイザルに 5、25 及び 50 mg/kg の用量で lanadelumab を週 1 回 6 ヵ月間 SC 投与した場合（計 27 回投与）の忍容性は良好であった。いずれの用量でも、lanadelumab の投与と関連のある毒性変化は認められなかった。以上の結果から、NOAEL は投与した最高用量である 50 mg/kg と判断され、この用量を投与した場合の Week 25 の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の平均値は、雄でそれぞれ 167000 μg·hr/mL 及び 741 μg/mL、雌でそれぞれ 168000 μg·hr/mL 及び 747 μg/mL であった。

2.6.6.3.2.3 カニクイザルを用いた lanadelumab の 4 週間（週 1 回）静脈内持続投与毒性及び 28 日間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-4（評価）

本試験は、カニクイザルに lanadelumab を週 1 回 4 週間、IV 持続投与（約 10 分間）し、毒性及び TK プロファイルを評価し、さらに 28 日間の回復期間後の回復性及び遅延毒性の評価を目的として GLP 下で実施した（2.6.7.7.D）。

この試験では、溶媒（30 mM リン酸ナトリウム、8.6 mM クエン酸、50 mM ヒスチジン、90 mM 塩化ナトリウム、pH 6.0 及び 0.01%ポリソルベート 80）若しくは lanadelumab の 5、25 又は 50 mg/kg を雌雄カニクイザル各 5 例（溶媒対照及び 50 mg/kg 投与群）又は各 3 例（5 及び 25 mg/kg 投与群）に週 1 回 4 週間、IV 持続投与した（Day 0、7、14、21 及び 28 の計 5 回投与）。投与液量はすべての群で 5 mL/kg であった。最終投与後、各群雌雄 3 例を剖検し、

溶媒及び 50 mg/kg 投与群の残りの雌雄各 2 例を 28 日間の回復期間後に剖検した。動物は投与開始時点で約 2～4 歳であった。

動物の生死、詳細観察を含む一般状態、体重、眼科学的検査、ECG、血圧、呼吸数、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査、TK 及び ADA の各項目について評価した。TK 及び ADA については薬物動態試験の項でも考察した〔2.6.4.3.2.2（3）〕。

すべての動物が計画剖検時まで生存した。一般状態、体重、眼科学的検査、ECG、血圧、呼吸数、血液検査全般、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査に lanadelumab の投与に関連した変化は認められなかった。

IV 持続投与後の lanadelumab の曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max}）は、用量にほぼ比例して増加し、$AUC_{0\text{-last}}$ に性差は認められなかった。血漿中 lanadelumab 濃度は、持続投与終了後 5 分から 168 時間まで二相性に緩徐に低下した。Day 21 の曝露量は Day 0 に比べてわずかに高く、$AUC_{0\text{-last}}$ に基づいた平均蓄積率は雄で約 1.46～1.75、雌で 1.70～2.54 であった〔2.6.4.3.2.2（3）〕。

Day 0、29 及び 57 に採取した合計 72 の血漿試料について、ADA の有無を検査した。陽性の可能性がある 7 試料に対して確定分析を行い、これらの試料のうち 2 試料（50 mg/kg 投与群の雄 1 例の Day 57 及び同群の雌の Day 0 投与前）が ADA 陽性と判定されたが、このうち雌では、その後（Day 29）に採取した試料では陰性であった。ADA が発現しても、カニクイザルの血漿中 lanadelumab の曝露量に影響を及ぼさなかった〔2.6.4.3.2.2（3）〕。

結論として、カニクイザルに 5、25 及び 50 mg/kg の用量で lanadelumab を週 1 回 4 週間、IV 持続投与（約 10 分）した場合（Day 0、7、14、21 及び 28 の計 5 回投与）の忍容性は良好であった。いずれの用量でも、lanadelumab の投与と関連のある毒性変化は認められなかった。以上の結果から、NOAEL は投与した最高用量である 50 mg/kg と判断され、本用量を投与した場合の Day 21 の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の平均値は、雄でそれぞれ 127000 μg·hr/mL 及び 1650 μg/mL、雌でそれぞれ 119000 μg·hr/mL 及び 1630 μg/mL であった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

ICH-S6（R1）に従い、lanadelumab の遺伝毒性試験は実施しなかった。Lanadelumab は遺伝子組換え完全ヒト型 IgG1 κ 軽鎖モノクローナル抗体であり、すべて天然のアミノ酸で構成されており、無機又は合成リンカーや他の非蛋白質部分を含まない。したがって、DNA や他の染色体物質と直接相互作用することはないと考えられる。さらに、その作用機序及び作用部位（pKal を標的とする）に基づくと、遺伝毒性のリスクはないと考えられる[8]。

2.6.6.5 がん原性試験

：**添付資料番号 4.2.3.4.3-1（参考）**

Lanadelumab のがん原性試験は実施しなかった。ラットでは lanadelumab の免疫原性が高く、反復投与することによりその全身曝露量が顕著に減少したことから、げっ歯類を用いた 2 年間の試験では、生物学的に意義のあるデータは得られないと考えられた。ヒトに対する lanadelumab のがん原性リスクを、薬理作用、作用機序、文献情報、反復投与毒性試験の結果、並びに lanadelumab 及び急性 HAE 発作治療薬として海外で承認されている Kalbitor®

（ecallantide）の臨床成績に基づいた weight of evidence（証拠の重みづけ）アプローチにより評価した。その結果、lanadelumab の発がん性リスクは低いものと考えられた（4.2.3.4.3-1）。

ブラジキニンなどのキニン類は血管透過性、有糸分裂及び増殖を亢進させるほか、血管新生を促進する[9][10][11]。キニン産生とは別に、pKal は、latent transforming growth factor-β を活性化することにより、慢性膵炎や膵癌において線維化を促進し[12]、また in vitro では血管平滑筋においてプロテアーゼ活性型受容体の活性化を介して上皮成長因子受容体のトランス活性化を促進することが示されている[13]。さらに、発がんの機序において接触相の関与が推定されることから、活性型第 XII 因子又は pKal の阻害、若しくはキニン受容体拮抗のいずれかを介して接触相を標的とする薬物は発がんを防ぐ可能性がある[14][15]。

米国で急性 HAE 発作を適応症として承認されているアミノ酸 60 残基からなる pKal の遺伝子組換えペプチド阻害薬である Kalbitor®（ecallantide）の 2 年間のラットがん原性試験において、被験物質に関連した腫瘍性所見は認められなかった。また、臨床で 7 年間にわたって Kalbitor®（ecallantide）を投与して pKal を阻害しても発がん性を示すデータは認められなかった。さらに、カニクイザルに lanadelumab を週 1 回 6 ヵ月間投与した場合でも、腫瘍性病変又は前がん病変は認められず、免疫抑制の徴候も認められなかった（4.2.3.2-3）。プレカリクレイン欠損患者の予後は同年齢の健常人と同様であると考えられており、発がんリスクの増加は認められていない[4]。また、これまでの臨床経験では、lanadelumab の投与に関連がない悪性腫瘍（腎部線維肉腫）の再発が DX-2930-04 試験の被験者 1 例に認められたのみであり、本被験者は線維肉腫切除のため外科手術を受け、治験を継続した（2.7.4）。上述のように、lanadelumab の薬理作用又は作用機序に関連した発がんリスクを示すデータはこれまでに確認されていない。以上を総合的に考察し、lanadelumab をヒトに長期投与した場合の発がんリスクは低いものと結論づける。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1 成熟カニクイザルを用いた lanadelumab の 13 週間投与受胎能及び 4 週間回復性試験

：添付資料番号 4.2.3.5.1-1（評価）

本試験は、性成熟した雌雄のカニクイザルに lanadelumab を週 1 回 13 週間 SC 投与し、受胎能に及ぼす影響を評価し、さらに 4 週間の回復期間後の回復性及び遅延毒性の評価を目的として GLP 下で実施した（2.6.7.12）。

本試験では、性成熟したカニクイザル（5 例／性／群）の背部に溶媒（30 mM リン酸ナトリウム、8.6 mM クエン酸、50 mM ヒスチジン、90 mM 塩化ナトリウム、pH 6.0 及び 0.01% ポリソルベート 80）又は lanadelumab の 10 若しくは 50 mg/kg（投与液量は、それぞれ 0.48、0.1 及び 0.48 mL/kg）を週 1 回 13 週間反復 SC 投与した。13 週間投与後、各群雌雄 3 例を剖検し、残りの各群雌雄 2 例についても 4 週間の回復期間後に上記と同様の評価を行った。投与開始時点で約 5～6 歳の雄及び約 3～8 歳の雌を使用した。

動物の生死、一般状態（投与部位の刺激性スコアを含む）、体重、臨床病理、解剖病理、TK 及び ADA の各項目について評価した。TK 及び ADA については薬物動態試験の項でも考察した〔2.6.4.3.2.2（4）〕。雄の受胎能に及ぼす影響は、精巣のサイズ、精子検査及び精子

形成ステージを含む生殖器官の病理組織学的評価により、また雌性受胎能に及ぼす影響は、月経周期及び生殖器官の病理組織学的評価により確認した。

すべての動物が計画剖検時まで生存し、lanadelumab の 10 又は 50 mg/kg を週 1 回 13 週間 SC 投与した場合の忍容性は良好であった。一般状態、体重、皮膚刺激スコア、臨床病理所見、精液試料重量、総精子数、精液中精子濃度、精子運動性（%）、形態、精巣サイズ及び月経周期の長さに lanadelumab の投与に関連した影響は認められず、器官重量、肉眼及び病理組織学的検査並びに精子形成ステージの所見にも lanadelumab 起因の影響は認められなかった。

いずれの用量を投与した場合も、T_{max} は、Week 1 では投与後 57.6～76.8 時間、Week 13 では投与後 20.0～67.2 時間であった。Week 13 の lanadelumab の曝露量は Week 1 と比較して高く、いずれの用量でも蓄積率は 2.16～3.12 であった。測定ポイントが不十分だったため、すべての投与群で消失相の半減期を算出できなかった〔2.6.4.3.2.2（4）〕。

10 mg/kg 投与群の雄 1 例では、各分析時点で持続的な ADA 陽性反応を示した。他の ADA 陽性個体のほとんどは、それぞれの群の他の動物と比べて、同様の TK プロファイルを示したが、この 10 mg/kg 投与群の 1 例（投与前に ADA 陽性であり、lanadelumab 投与後に ADA の誘導が認められた）では全身曝露量が顕著に減少したことから、ADA が lanadelumab の全身曝露量に影響を及ぼした可能性が示された。

結論として、性成熟したカニクイザルに 10 又は 50 mg/kg の用量で lanadelumab を週 1 回 13 週間 SC 投与した場合の忍容性は良好であった。いずれの用量でも、受胎能に lanadelumab の投与と関連のある毒性学的な影響は認められず、無影響量は最高投与量である 50 mg/kg と判断された。この用量を投与した場合の Week 13 の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の平均値は、雄でそれぞれ 105000 µg·hr/mL 及び 729 µg/mL、雌でそれぞれ 101000 µg·hr/mL 及び 693 µg/mL であった。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

胚・胎児発生に関する試験は単独で実施していないが、胚・胎児発生の評価を含むカニクイザルを用いた ePPND 毒性試験を実施した（2.6.6.6.3.1）。

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 カニクイザルを用いた lanadelumab の拡張型出生前及び出生後の発生に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.3-1（評価）

本試験は、妊娠カニクイザルに妊娠 20 日から分娩（妊娠約 162 日）まで lanadelumab を週 1 回 SC 投与した場合の妊娠及び分娩並びに胚・胎児発生、出生仔の生存、成長及び出生後発生に及ぼす影響の評価を目的として GLP 下で実施した（2.6.7.14）。

本試験では、母動物（各群 18～20 例）の背部に溶媒（30 mM リン酸ナトリウム、19 mM クエン酸、50 mM ヒスチジン、90 mM 塩化ナトリウム、pH 6.0 及び 0.01%ポリソルベート 80）若しくは lanadelumab の 10 又は 50 mg/kg（溶媒対照群及び 50 mg/kg 投与群の投与液量は 0.333 mL/kg、10 mg/kg 投与群の投与液量は 0.067 mL/kg）を妊娠 20 日から分娩時（妊娠約 162 日）まで週 1 回 SC 投与した。これらの用量は、カニクイザルを用いた過去の試験実績に基づき、本試験での lanadelumab の忍容性及び TK プロファイルを確認するために選択した

（2.6.6.3.2）。投与開始時に 3.5 歳以上の母動物を使用し、出生仔を分娩後 3 ヵ月間哺育した後、母動物及び出生仔をそれぞれ分娩後及び生後 92（±1）日に剖検した。

母動物に対しては、生死、詳細観察を含む一般状態、妊娠検査（超音波検査）、体重、分娩、臨床病理、血漿及び乳汁中の TK 及び ADA、また剖検の各項目について評価した。TK 及び ADA については薬物動態試験の項でも考察した〔2.6.4.3.2.2（5）〕。

出生仔に対しては、生死、詳細観察を含む一般状態、発育・形態、行動・機能、体重、臨床病理、器官重量、剖検、病理組織学的検査、TK 及び ADA の各項目について評価した。TK 及び ADA については薬物動態試験の項でも考察した〔2.6.4.3.2.2（5）〕。

死亡例は認められず、母動物及び出生仔の一般状態、体重、体重増加、妊娠期間及び周産期死亡（流産及び死産）、また臨床病理検査に lanadelumab の投与に関連した影響は認められなかった。出生仔の発育・形態、行動・機能、器官重量、剖検及び病理組織学的検査に lanadelumab の投与に関連した影響は認められなかった。

Lanadelumab の曝露量〔C_{max} 及び 0 時点から投与後 168 時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168}$）〕は、10 から 50 mg/kg の間で用量に比例して増加した〔2.6.4.3.2.2（5）〕。反復投与により lanadelumab の蓄積が認められたが、曝露量は妊娠 90～146 日の間では増加しなかった。血漿中 lanadelumab 濃度に基づいた母動物と出生仔の平均曝露比（1～2.4）から、カニクイザルの出生仔は lanadelumab に曝露されるが、母動物に比べて曝露量は少ないことが確認された。母動物における曝露の血漿対乳汁比の平均値（10 及び 50 mg/kg 投与群でそれぞれ 576 及び 514）に基づくと、妊娠期の母動物に SC 投与した場合、分娩後の母動物血漿から 0.20%の lanadelumab が乳汁中に移行することが示された。ADA は試験期間を通して各群数例で検出されたが、概して曝露量に影響を及ぼさなかった。しかし、10 mg/kg 投与群の 1 母動物及びその出生仔では、妊娠 90 及び 146 日並びに分娩後又は生後 7、21 及び 90 日に測定可能な濃度の lanadelumab は認められなかった。

結論として、lanadelumab をカニクイザルの母動物に 10 又は 50 mg/kg の用量で妊娠 20 日から分娩（妊娠約 162 日）まで週 1 回 SC 投与した場合、母動物及び出生仔における忍容性は良好であった。上述の結果より、NOAEL は投与した最高用量である 50 mg/kg と考えられた。この用量を投与した母動物における妊娠 146 日の $AUC_{0\text{-}168}$ 及び C_{max} の平均値は、それぞれ 159000 µg·hr/mL 及び 1110 µg/mL であった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

局所刺激性は反復投与毒性試験で評価した。ラットに週 1 回 4 週間 SC 投与後の病理組織学的検査で、溶媒又は lanadelumab 群で投与部位に出血や炎症性細胞浸潤が認められた。カニクイザルに週 1 回 4 週間又は 6 ヵ月間 SC 投与した場合も、投与終了時に同様の所見が認められた。これらの所見は全体的に軽微～軽度であり、投与操作によるもので lanadelumab に起因しないと考えられる変化、又は回復性が確認された変化であった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 その他

2.6.6.8.1.1 Lanadelumab の in vitro ヒト組織交差反応性

：添付資料番号 4.2.3.7.7-1（評価）

本試験は､正常ヒト組織における lanadelumab の交差反応性を確認することを目的として GLP 下で実施した（2.6.7.17）。

複数のヒト組織の凍結切片を用い、ビオチン標識抗ヒト IgG 二次抗体プレコンプレックス法により lanadelumab の結合を免疫組織化学的に検出した。Lanadelumab と二次抗体の複合体の濃度は 0.5 及び 10 g/mL とし、ストレプトアビジン-ホースラディッシュペルオキシダーゼ複合体及びジアミノベンジジン発色基質により可視化した。

その結果、lanadelumab に特異的な軽微（1+）～軽度（2+）の細胞質陽性像が内皮細胞及び種々の器官の特定の神経組織に認められた。すなわち、諸器官の血管内皮細胞の細胞質で極めてまれ～高頻度に、また小脳（分子細胞層、顆粒細胞層及びプルキンエ細胞）、大脳皮質（小型神経細胞及びグリア細胞）、眼（網膜の外網状層及び視神経乳頭の神経線維）並びに結腸及び小腸（アウエルバッハ神経叢の副交感神経節細胞）に陽性像が認められた。さらに、副甲状腺及び下垂体、膀胱漿膜及び精細管にまれ又は散発的な陽性像が認められた。

すべての実験で陽性対照とした活性型 pKal は、lanadelumab に対して強陽性（4+）、対照物質（ヒト型 IgG1 κ）に対して陰性を示した。陰性対照としたウシ血清アルブミンは、いずれの濃度でも lanadelumab 又はヒト型 IgG1 κ による染色性を示さなかった。Lanadelumab の代わりにヒト型 IgG1 κ で染色したヒト組織の連続切片では、特異的結合は認められず、lanadelumab の染色の特異性が確認された。組織切片を抗 CD31（PECAM-1）抗体で染色し、免疫組織化学的に適格性を確認した。

内皮細胞及び神経組織における lanadelumab の特異的染色は、文献で報告されている pKal の染色パターンと一致する[16][17][18]。プレカリクレイン mRNA 及び pKal 蛋白質は、ヒトの脳（神経細胞体、上衣細胞及び下垂体の分泌細胞など）で観察されている[17]。

pKal は、主に不活性型の酵素前駆体であるプレカリクレインとして存在するが、lanadelumab はプレカリクレインに結合しない[19]。これまでの研究から、免疫組織化学用の組織処理過程により ex vivo で接触相が活性化され、pKal が生成されることが示唆されている[18]。したがって、この in vitro 解析結果は lanadelumab の in vivo における組織交差反応性を正確に反映するものではないと考えられる。

2.6.6.8.1.2 硝子体内投与

2.6.6.1 項で述べたように、眼科適応の可能性を考慮して、ウサギ及びカニクイザルを用いて lanadelumab の硝子体内（IVT）投与を評価した。

（1）ニュージーランドホワイトウサギを用いた lanadelumab の硝子体内単回投与用量漸増試験

：添付資料番号 4.2.3.7.7-2（参考）

本試験は、ニュージーランドホワイトウサギの眼に lanadelumab を単回 IVT 投与し、その後約 13 日間休薬して、lanadelumab の最大耐量（MTD）を決定し、血漿中の曝露量の評価を目的として非 GLP 下で実施した（2.6.7.17）。

ウサギ（各用量 3 例）の右眼に lanadelumab を 1、2 又は 3 mg/eye の用量（投与液量は 100 µL）で単回 IVT 投与した。1 mg/eye から投与を開始し、各用量の投与の間に 2 日以上の観察期間を設けて用量漸増の可否を判断した。各動物の左眼を対照眼とした。Draize と McDonald-Shadduck の評価基準及び後眼部評価を組み合わせてスコア化し、眼に及ぼす影響を評価した。

いずれの用量でも、lanadelumab の投与に関連した一般状態や臨床病理パラメータの変化は認められなかった。眼科学的検査では、初期に上述の評価スコアがわずかに増加（スコア 1 の結膜発赤及び結膜浮腫）したが、この増加は投与操作によるものであった。2 及び 3 mg/eye の投与眼の一部にも結膜発赤が認められたが、同じ所見が同群の対照眼にも認められたため、lanadelumab の投与に関連しないと判断された。いずれの用量を投与した場合も眼圧に変化は認められなかった。単回 IVT 投与 14 日後の lanadelumab に関連した病理組織学的所見として、3 mg/eye 投与群の 1 例において、毛様体及び脈絡膜でそれぞれ中等度及び軽度の単核細胞浸潤が観察された。

Lanadelumab の曝露量は用量増加に伴って増加し、C_{max} は各用量投与の 7 日後に認められた。3 mg/eye 投与群の 1 例で認められた病理組織学的所見に基づいて、MTD は 2 mg/eye と判定された。

（2）カニクイザルを用いた lanadelumab の硝子体内単回投与用量漸増試験

：添付資料番号 4.2.3.7.7-3（参考）

本試験は、カニクイザルの眼に lanadelumab を単回 IVT 投与後、約 14 日間の休薬期間を設けた場合の MTD の確認を目的として非 GLP 下で実施した（2.6.7.17）。

カニクイザル（各用量 3 例）の右眼に lanadelumab を 1、2 又は 3 mg/eye の用量（投与液量は 100 µL）で単回 IVT 投与し（Day 1）、各用量の間に 2 日以上の観察期間を設けて用量漸増の可否を判断する計画とした。各動物の左眼を対照眼として使用した。Draize と McDonald-Shadduck の評価基準及び後眼部評価を組み合わせてスコア化し、眼に及ぼす影響を測定した。

眼刺激性のスコア化評価に関する経済協力開発機構（OECD）ガイドラインに基づいて、1 mg/eye が MTD に達したと判断し、Day 7 に試験を早期終了した。1 mg/eye の 3 例では、右眼（lanadelumab 投与眼）の異常を除き、lanadelumab の投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。投与後 7 日の測定では、3 例ともに体重が減少し（それぞれ 3.08%、3.39% 及び 5.66%）、lanadelumab の投与に関連した変化と判断された。摂餌量に関して lanadelumab 起因の変化は認められなかった。

試験期間中、3 例の左眼（対照眼）の眼科学的検査で重要な所見は認められなかった。右眼（lanadelumab 投与眼）では、Day 4 及び 5 に 3 例で前眼部に刺激性変化及び炎症の徴候（結膜発赤、結膜浮腫、角膜混濁及び前房フレア）が発現し始め、そのスコアは 1 又は 2 であった。うち 2 例では前眼部の刺激性変化及び炎症のために後眼部の眼底が視認できなかった。Day 7 には、3 例で右前眼部の刺激性変化及び炎症のスコアが 2 又は 3 と判定され、後眼部の眼底が視認できなかった。また 3 例ともに右前眼房は滲出性の液体、線維及び出血を伴い、このために眼の変色が認められた。前眼部の刺激性変化及び炎症は、lanadelumab 投与に関連した毒性変化と考えられた。

両眼における眼圧差の評価では、Day 7 の眼圧差は Day -1（投与前）の測定値と比較して拡大していた（p<0.05）。右眼における平均眼圧の評価では、Day 4、6 及び 7 の眼圧が Day -1 の測定値に比較して低下していた（p<0.05）。これらは lanadelumab 投与に関連した毒性変化と考えられた。

Lanadelumab の投与に関連した炎症を示唆する臨床病理変化として、好中球数及び単球数の増加、軽度～中等度の総蛋白増加及びグロブリン増加（急性期蛋白の可能性）によるアルブミン／グロブリン比の低下が認められた。

Lanadelumab の投与に関連した右眼における病理組織学的所見として、様々な程度の炎症性細胞浸潤を伴う急性炎症、並びに前眼房、後眼房及び硝子体に液体及び血漿蛋白を伴う滲出液が認められた。右眼には急性炎症を示すその他の所見（視神経乳頭浮腫、網膜変性及び血管拡張／うっ血）も認められた。マクロファージの細胞質内に未知物質の断片（残留被験物質である可能性）が認められた。右眼の投与部位では、軽微な炎症性細胞浸潤が認められた。過ヨウ素酸シッフ染色及びグラム染色では、明白な微生物の存在は認められなかった。左眼（対照眼）に異常な病理組織学的所見は認められなかった。

結論として、1 mg/eye の 3 例の眼科学的検査スコアは、眼刺激性評価に関する OECD ガイドラインに従って陽性と判定された。一般状態、臨床病理及び病理組織学的検査の結果に基づくと、カニクイザルに lanadelumab を単回 IVT 投与した場合、1 mg/eye は MTD を超える用量であった。

2.6.6.9 考察及び結論

ラットでは最大 50 mg/kg の 4 週間 SC 投与（週 1 回）、カニクイザルでは最大 50 mg/kg の 4 週間 SC 投与、4 週間 IV 持続投与又は 6 ヵ月間 SC 投与（いずれも週 1 回）で lanadelumab の忍容性は良好であり、毒性は認められなかった。すべての試験において、NOAEL は投与した最高用量である 50 mg/kg であった。

ラットに lanadelumab を 4 週間反復投与した場合、高い免疫原性が認められた。4 週間の反復投与により、Day 29 までに ADA が発現したことと相関し、ほとんどのラットで lanadelumab の曝露量が大幅に減少した。5 mg/kg 投与群では 65%の動物が、25 及び 50 mg/kg 投与群では 90%を超える動物が ADA 陽性と判定された。ADA の発現率が高く、また lanadelumab の曝露量に及ぼす影響を考慮して、以降の毒性試験にはラットを使用しなかった。ICH-S6（R1）に基づき、HAE 発作の抑制を目的とした lanadelumab の臨床開発における安全性を担保するための長期（6 ヵ月）毒性試験に使用する動物種としてカニクイザル 1 種を選択した。

カニクイザルに 4 週間又は 6 ヵ月間 SC 投与した場合の全身曝露量は、雌雄動物で概ね用量に比例して増加し、明らかな性差は認められなかった。Lanadelumab は DNA と相互作用しないと考えられるため、ICH-S6（R1）に従い遺伝毒性試験は実施しなかった。Weight of evidence（証拠の重み付け）に基づく評価により、臨床における lanadelumab のがん原性に関する懸念は低いと考えられたことから、がん原性試験は実施しなかった。受胎能及び ePPND 毒性試験の結果より、lanadelumab はカニクイザルにおいて生殖発生毒性を示さないと考えられた。Lanadelumab の局所刺激性を反復投与毒性試験で評価した結果、ラット及びカニクイザルに反復 SC 投与した場合の投与部位所見として、対照群を含むすべての群で炎症性細胞浸潤や出血等の病理組織学的所見が認められたが、これらは投与操作によるもので

lanadelumab に起因しないと考えられる変化、又は回復性が確認された変化であった。組織交差反応性試験において、複数のヒト組織が lanadelumab に特異的な染色を示した。すなわち、主として内皮細胞及び種々の器官の特定の神経組織の細胞の細胞質に軽微～軽度の陽性像が認められた。内皮細胞及び神経組織における lanadelumab 特異的な染色は、文献で報告されている pKal の染色パターンと一致した[16][17][18]。ウサギに単回 IVT 投与した場合、lanadelumab の曝露量は用量の増加に伴って増加した。3 mg/eye 投与群の 1 例に認められた病理組織学的所見より、MTD は中用量の 2 mg/eye と判定した。カニクイザルに単回 IVT 投与した場合、眼刺激により試験が早期中止となり、評価した最低用量である 1 mg/eye は MTD を超えることが示された。

結論として、ラット及びカニクイザルに lanadelumab を週 1 回 SC 投与した場合、いずれの動物種においても投与した最高用量である 50 mg/kg までの忍容性は良好であったことから、50 mg/kg を NOAEL とした。カニクイザルの受胎能並びに出生前及び出生後の発生に lanadelumab の投与に関連した影響は認められなかった。これら非臨床毒性試験の結果は、臨床試験における安全性評価の内容（2.7.4）と併せ、lanadelumab の臨床における使用の安全性を適切にサポートしている。

2.6.6.10 参考文献一覧

[1] Morford LL, Bowman CJ, Blanset DL, Bøgh IB, Chellman GJ, Halpern WG, et al. Preclinical safety evaluations supporting pediatric drug development with biopharmaceuticals: strategy, challenges, current practices. Birth Defects Res (Part B), 2011;92: 359-80.

[2] Kaufman N, Page JD, Pixley RA, Schein R, Schmaier AH, Colman RW. α_2-Macroglobulin-kallikrein complexes detect contact system activation in hereditary angioedema and human sepsis. Blood. 1991;77(12):2660-7.

[3] Duffey H, Firszt R. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. J Blood Med. 2015;6:115-23.

[4] Girolami A, Scarparo P, Candeo N, Lombardi AM. Congenital prekallikrein deficiency. Expert Rev Hematol. 2010;3(6):685-95.

[5] Renne T, Gruber A. Plasma kallikrein: novel functions for an old protease. Thromb Haemost. 2012;107:1012-3.

[6] Renne T. The procoagulant and proinflammatory plasma contact system. Semin Immunopathol. 2012;34:31-41.

[7] Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. J Thromb Haemost. 2016;14:28-39.

[8] European Medicines Agency (EMA) CPMP/ICH/302/95 16 July 1997 (date for coming into operation March 1998). Note for Guidance on Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals.

[9] Ghebrehiwet B, Kaplan, AP, Joseph K, Peerschke EIB. The complement and contact activation systems: partnership in pathogenesis beyond angioedema. Immunol Rev, 2016;274:281-9.

[10] Barki-Harrington L, Daaka Y. Bradykinin induced mitogenesis of androgen independent prostate cancer cells. J Urol. 2001;165:2121-5.

[11] Yu HS, Wang SW, Chang AC, Tai HC, Yeh HI, Lin YM, et al. Bradykinin promotes vascular endothelial growth factor expression and increases angiogenesis in human prostate cancer cells. Biochem Pharmacol. 2014;87:243-53.

[12] Teraoka R, Hara M, Kikuta K, Hirooka Y, Furutani Y, Shimosegawa T, et al. Plasma kallikrein-dependent transforming growth factor-β activation in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Pancreas. 2017;46(3):e20-2.

[13] Abdallah RT, Keum JS, Lee MH, Wang B, Gooz M, Luttrell DK, et al. Plasma kallikrein promotes epidermal growth factor receptor transactivation and signaling in vascular smooth muscle through direct activation of protease-activated receptors. J Biol Chem. 2010;285(45):35206-15.

[14] Nickel KF, Labberton L, Long AT, Langer F, Fuchs TA, Stavrou EX, et al. The polyphosphate/factor XII pathway in cancer-associated thrombosis: novel perspectives for safe anticoagulation in patients with malignancies. Thromb Res. 2016;141(S2):S4-7.

[15] da Costa PLN, Sirois P, Tannock IF, Chammas R. The role of kinin receptors in cancer and therapeutic opportunities. Cancer Lett. 2014;345:27-38.

[16] Cerf M, Raidoo D, Fink E, Fritz H, Bhoola K. Plasma kallikrein localisation in human blood vessels. Immunopharmacology. 1999;44:75-80.

[17] Cerf ME, Raidoo DM. Immunolocalization of plasma kallikrein in human brain. Metab Brain Dis. 2000;15(4):315-23.

[18] Fink E, Bhoola KD, Snyman C, Neth P, Figueroa CD. Cellular expression of plasma prekallikrein in human tissues. Biol Chem. 2007;388:957-63.

[19] Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, Comeau SR, Lindberg AP, Kopacz KJ, et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific, active site blocking antibody. J Biol Chem. 2014;289(34):23596-608.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表 4
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 5
2.6.7.4 毒性試験：使用ロット 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験 10
2.6.7.7 反復投与毒性試験 11
2.6.7.8 in vitro 遺伝毒性試験 23
2.6.7.9 in vivo 遺伝毒性試験 24
2.6.7.10 がん原性試験 25
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：予備試験 26
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 27
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 30
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 31
2.6.7.15 新生児を用いた試験 37
2.6.7.16 局所刺激性試験 38
2.6.7.17 その他の毒性試験 39

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：Lanadelumab

動物種/系統	投与経路／方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP 適用 [b]	実施施設	添付資料番号	区分
Single-Dose Toxicity							
Rat/ Sprague-Dawley	SC	Single dose	0, 25, 50	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.1-1	参考
NHP/ Cynomolgus monkey	SC	Single dose	25, 50	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.1-2	参考
NHP/ Cynomolgus monkey	SC	Single dose	20 DX2[c], 20 DX4[d]	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.1-3	参考
NHP/ Cynomolgus monkey	SC	Single dose	20[e]	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.1-4	参考
NHP/ Cynomolgus monkey	IV infusion (approx. 10 min)	Single dose	5, 25, 50	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.1-5	参考
Repeat-Dose Toxicity							
Rat/ Sprague-Dawley	SC	4 weeks QW (5 total doses)	0, 5, 25, 50	GLP	[redacted]	4.2.3.2-1	評価
NHP/ Cynomolgus monkey	SC	4 weeks QW (5 total doses)	0, 5, 25, 50	GLP	[redacted]	4.2.3.2-2	評価
NHP/ Cynomolgus monkey	SC	6 months QW (27 total doses)	0, 5, 25, 50	GLP	[redacted]	4.2.3.2-3	評価
NHP/ Cynomolgus monkey	IV infusion (approx. 10 min)	4 weeks QW (5 total doses)	0, 5, 25, 50	GLP	[redacted]	4.2.3.2-4	評価

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：lanadelumab

動物種/系統	投与経路／方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP 適用 [b]	実施施設	添付資料番号	区分
Reproductive and Developmental Toxicity							
Fertility and Early Embryonic Development							
NHP/ Cynomolgus monkey	SC	13 weeks QW	0, 10, 50	GLP	[redacted]	4.2.3.5.1-1	評価
Prenatal and Postnatal Development, Including Maternal Function							
NHP/ Cynomolgus monkey	SC	approximately 20 weeks QW[f]	0, 10, 50	GLP	[redacted]	4.2.3.5.3-1	評価
Other Toxicity							
Human tissues	In vitro	Incubation for 30 min	0.5, 10 µg/mL	GLP	[redacted]	4.2.3.7.7-1	評価
Rabbit/ New Zealand White	IVT	Single dose	1, 2, 3 mg/eye	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.7.7-2	参考
NHP/ Cynomolgus monkey	IVT	Single dose	1, 2, 3 mg/eye	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.7.7-3	参考

GLP: Good Laboratory Practice; IV: intravenous; IVT: intravitreal; NHP: nonhuman primate; QW: once weekly; SC: subcutaneous

[a] Unless otherwise specified. The highest no-observed-effect-level or no-observed-adverse-effect-level is underlined.

[b] Indicates study includes a GLP compliance statement.

[c] DX2=103 mg/mL concentration.

[d] DX4=207 mg/mL concentration.

[e] Group 1: Lot [redacted] produced at [redacted] (100 mg/mL concentration), Group 2: Lot [redacted] produced at [redacted] (150 mg/mL concentration).

[f] From Gestation Day (GD) 20 to delivery (approximately GD 163).

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表

被験物質：Lanadelumab

試験の種類	動物種/系統	投与経路／方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用 [a]	添付資料番号
Single-Dose SC Dose Range-Finding Study with a 14-Day Recovery Period	Rat/ Sprague-Dawley	SC	0, 25, 50	Non-GLP	4.2.3.1-1
Single-Dose SC Dose Range-Finding Study with a 28-Day Recovery Period	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	25, 50	Non-GLP	4.2.3.1-2
Single-Dose SC Tolerability and TK Study in Male Monkeys with a 42-Day Recovery Period	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	20 DX2[b], 20 DX4[c]	Non-GLP	4.2.3.1-3
Single-Dose SC Tolerability and TK Study in Female Monkeys with a 42-Day Recovery Period	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	20[d]	Non-GLP	4.2.3.1-4
Single-Dose IV Infusion Dose Range-Finding Study with a 28-Day Observation Period	NHP/ Cynomolgus monkey	IV infusion (approx. 10 min)	5, 25, 50	Non-GLP	4.2.3.1-5
4-Week SC Toxicity Study with a 28-Day Recovery Period	Rat/ Sprague-Dawley	SC	0, 5, 25, 50	GLP	4.2.3.2-1
4-Week SC Toxicity Study with a 28-Day Recovery Period	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	0, 5, 25, 50	GLP	4.2.3.2-2
6-Month SC Toxicity Study with a 28-Day Recovery Period	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	0, 5, 25, 50	GLP	4.2.3.2-3
4-Week IV Infusion Toxicity Study with a 28-day Recovery Period	NHP/ Cynomolgus monkey	IV infusion (approx. 10 min)	0, 5, 25, 50	GLP	4.2.3.2-4
13-Week Repeat-Dose Fertility Study in Sexually Mature Monkeys with a 4-Week Recovery	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	0, 10, 50	GLP	4.2.3.5.1-1
Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study	NHP/ Cynomolgus monkey	SC	0, 10, 50	GLP	4.2.3.5.3-1

GLP: Good Laboratory Practice; IV: intravenous; NHP: nonhuman primate; SC: subcutaneous; TK: toxicokinetic(s)

[a] Indicates study includes a GLP compliance statement.

[b] DX2=103 mg/mL concentration.

[c] DX4=207 mg/mL concentration.

[d] Group 1: Lot [redacted] produced at [redacted] (100 mg/mL concentration), Group 2: Lot [redacted] produced at [redacted] (150 mg/mL concentration).

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表

被験物質：Lanadelumab

動物種/系統	添付資料番号	投与経路／方法	採取時期 [a]	投与量 (mg/kg)	C_{max} 平均値（μg/mL）		AUC 平均値（μg·hr/mL）		T_{max} 平均値（hr）	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
Rat/ Sprague- Dawley	4.2.3.1-1	SC	Study Day 0	25	67.5	64.3	12000	11800	96	24
				50	93.3	129	16800	22600	96	48
NHP/ Cynomolgus monkey	4.2.3.1-2	SC	Study Day 0	25	186	183	58100	70800	72	60
				50	353	403	126000	135000	48	48
NHP/ Cynomolgus monkey	4.2.3.1-3	SC	Study Day 0	20 DX2[b]	102	NA	37867	NA	NA	NA
				20 DX4[c]	166	NA	64930	NA	NA	NA
NHP/ Cynomolgus monkey	4.2.3.1-4	SC	Study Day 0	20[d]	NA	150.5	NA	64176	NA	NA
				20[e]	NA	175.6	NA	58440	NA	NA
NHP/ Cynomolgus monkey	4.2.3.1-5	IV infusion (approx. 10 min)	Study Day 0	5	122	152	11100	15400	0.25	0.25
				25	661	712	71900	71000	0.25	0.25
				50	1300	1010	132000	143000	0.71	0.25
Rat/ Sprague-Dawley	4.2.3.2-1	SC	Study Day 0	5	16.3	16.6	2230	2213	64	77
				25	64.4	93.5	8070	10100	72	52
				50	113	186	13700	20800	64	52
			Study Day 21	5	8.14	17.0	925	3350	34	84
				25	15.9	15.3	1150	569	32	34
				50	60.7	7.42	5890	201	48	21
NHP/ Cynomolgus monkey	4.2.3.2-2	SC	Study Day 0	5	38.5	37.6	4190	4160	120	120
				25	160	204	19100	22200	96	80
				50	695	557	85400	64200	130	115
			Study Day 21	5	83.7	82.8	11700	11400	67	60
				25	467	484	60700	62200	32	80
				50	1500	1120	178000	128000	38	72
NHP/ Cynomolgus monkey	4.2.3.2-3	SC	Study Week 0	5	25.0	30.9	3180	4340	96.0	66.0
				25	118	166	15000	21800	114	66.0
				50	266	344	34100	45900	80.0	36.0
			Study Week 25	5	69.6	74.6	10500	11200	64.0	54.0
				25	327	394	49100	55500	74.0	60.0
				50	741	747	167000	168000	76.0	60.0

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（続き）

被験物質：Lanadelumab

動物種/系統	添付資料番号	投与経路／方法	採取時期 [a]	投与量 (mg/kg)	C_{max} 平均値（μg/mL）		AUC 平均値（μg·hr/mL）		T_{max} 平均値（hr）	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
NHP/ Cynomolgus monkey	4.2.3.2-4	IV infusion (approx. 10 min)	Study Day 0	5	102	86.5	5800	5680	0.25	0.556
				25	590	454	35200	29900	0.25	0.25
				50	1160	1300	72600	70300	1.22	0.433
			Study Day 21	5	144	157	8740	14400	0.556	0.556
				25	747	699	51200	55600	0.556	0.25
				50	1650	1630	127000	119000	0.617	0.433
NHP/ Cynomolgus monkey	4.2.3.5.1-1	SC	Study Week 1	10	67.5	69.5	9030	9490	57.6	76.8
				50	289	417	40600	49800	67.2	62.4
			Study Week 13	10	183	202	26500	28900	20.0	35.2
				50	729	693	105000	101000	43.2	67.2
NHP/ Cynomolgus monkey	4.2.3.5.3-1	SC	GD 20[f]	10	NA	81.3	NA	11300	NA	94.7
				50	NA	451	NA	61000	NA	82.7
			GD 90	10	NA	210	NA	30600	NA	48.5
				50	NA	1090	NA	159000	NA	54
			GD 146	10	NA	192	NA	28100	NA	39.4
				50	NA	1110	NA	159000	NA	55.4

AUC: area under the concentration-time curve (from time 0 to 168 hours or 0 to the last observed concentration); C_{max}: maximum concentration; GD: Gestation Day; hr: hour; IV: intravenous; NA: not applicable; NHP: nonhuman primate;

SC: subcutaneous; T_{max}: time to maximum concentration

[a] Due to variability in contract research organizations, the first day of dosing is designated as either Study Day 0 and Study Week 0 or Study Day 1 and Study Week 1.

[b] DX2=103 mg/mL concentration.

[c] DX4=207 mg/mL concentration.

[d] Lot [redacted] produced at [redacted] (100 mg/mL concentration).

[e] Lot [redacted] produced at [redacted] (150 mg/mL concentration).

[f] GD 20 was the first day of dosing.

2.6.7.4 毒性試験：使用ロット

被験物質：Lanadelumab

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物		エンドトキシン	添付資料番号	試験の種類
		Protein A	CHO HCP			
[redacted]	98.8	<0.4 ppm	<10 ppm	<0.1 EU/mg	4.2.3.1-1	Single-Dose SC
					4.2.3.1-2	Single-Dose SC
[redacted]	98.9	NA	NA	<1.5 EU/mL	4.2.3.2-1	4-Week Repeat-Dose SC
					4.2.3.2-2	4-Week Repeat-Dose SC
[redacted]	99	NA	NA	<4 EU/mL	4.2.3.2-3	6-Month Repeat-Dose SC
[redacted]	99	Not detected	1 ppm	<3 EU/mL	4.2.3.7.7-2	Other IVT
					4.2.3.7.7-3	Other IVT
[redacted]	98.9	NA	NA	<4 EU/mL	4.2.3.1-3	Single-Dose SC
[redacted]	99	NA	NA	<4 EU/mL	4.2.3.1-3	Single-Dose SC
					4.2.3.5.1-1	13-Week Fertility SC
[redacted]	99	NA	NA	<4 EU/mL	4.2.3.1-5	Single-Dose IV
					4.2.3.2-4	4-Week Repeat-Dose IV
[redacted]	99.1	<1 ppm	<1 ppm	<1 EU/mL	4.2.3.1-4	Single-Dose SC
					4.2.3.5.3-1	ePPND SC
[redacted]	99	<1 ppm	<1 ppm	<1 EU/mL	4.2.3.5.3-1	ePPND SC
[redacted]	98.5	NA	NA	<4 EU/mL	4.2.3.1-4	Single-Dose SC
[redacted]	99.1	<0.4 ng/mg	0.6 ng/mg	0.16 EU/mg	4.2.3.7.7-1	Other Tissue Cross reactivity-in vitro

CHO: Chinese hamster ovary; ePPND: enhanced pre- and postnatal development; HCP: host cell protein; IV: intravenous; IVT: intravitreal; NA: not applicable; SC: subcutaneous

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：Lanadelumab

動物種/系統	投与経路／方法 （溶媒/投与形態）	投与量 （mg/kg）	性別及び動物数／群	最大非致死量 （mg/kg）	致死量 （mg/kg）	特記すべき所見	添付資料 番号
Rat/ Sprague-Dawley	SC (30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80)	0, 25, 50	6M/6F	50	NA	A decrease in female BW at 25 and 50 mg/kg was observed on Study Day 7. Increases in APTT in the 25 and 50 mg/kg groups (7.5 and 10.9% higher in males and females in the 50 mg/kg group, respectively) were noted on Study Day 4. Increased WBC in the 25 (18.4 and 6.4% higher in males and females, respectively) and 50 mg/kg (31.4 and 23% higher in males and females, respectively) groups on Study Day 14.	4.2.3.1-1
NHP/ Cynomolgus monkey	SC (30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80)	25, 50	2M/2F	50	NA	Increased APTT (27.6% higher) in males in the 50 mg/kg group was noted on Study Day 2 when compared to predose values.	4.2.3.1-2
NHP/ Cynomolgus monkey	SC (30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80)	20 DX2[a], 20 DX4[b]	3M	20	NA	Lanadelumab was well tolerated at both concentrations/ formulations with no noteworthy findings.	4.2.3.1-3

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

被験物質：Lanadelumab

動物種/系統	投与経路／方法 （溶媒/投与形態）	投与量 （mg/kg）	性別及び 動物数／群	最大非致死量 （mg/kg）	致死量 （mg/kg）	特記すべき所見	添付資料 番号
NHP/ Cynomolgus monkey	SC (30 mM sodium phosphate, 19 mM citric acid, 50 mM L-histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80)	20[c]	3F	20	NA	Lanadelumab was well tolerated with no noteworthy findings. The 2 lots manufactured at different facilities were considered comparable.	4.2.3.1-4
NHP/ Cynomolgus monkey	approx. 10 min IV infusion (30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80)	5, 25, 50	2M/2F	50	NA	Lanadelumab was well tolerated with no noteworthy findings.	4.2.3.1-5

APTT: activated partial thromboplastin time; BW: body weight; F: female; M: male; NA: not applicable; NHP: nonhuman primate; SC: subcutaneous; WBC: white blood cell

[a] DX2=103 mg/mL concentration.

[b] DX4=207 mg/mL concentration.

[c] Group 1: Lot [redacted] produced at [redacted] (100 mg/mL concentration); Group 2: Lot [redacted] produced at [redacted] (150 mg/mL concentration).

2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験

該当なし。

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7.A 反復投与毒性試験（ラット、4 週間皮下投与）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period					添付資料番号：4.2.3.2-1			
Test System: Rat/Sprague-Dawley		Doses: 0, 5, 25, 50 mg/kg/week			GLP Compliance: GLP			
Initial Age: 9 to 10 weeks		Duration of Dosing: 4 weeks (5 doses)			Testing Facility: [redacted]			
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]		Duration of Recovery: 28 days						
Method of Administration: SC		Dose Volume: 0.5, 0.05, 0.25, 0.5 mL/kg[a]			No-Observed-Adverse-Effect-Level: 50 mg/kg			
Vehicle/Formulation: 30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80								
Special Features: FOB assessments and ADA analysis were performed.								
Dose (mg/kg)	0		5		25		50	
Number of Animals/Sex	15M	15F	10M	10F	10M	10F	15M	15F
Satellite Animals	6M	6F	6M	6F	6M	6F	6M	6F
Died or Sacrificed	1	1	0	1	0	0	0	0
Toxicokinetics								
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)								
Study Day 0	NA	NA	2230	2213[b]	8070	10100	13700	20800
Study Day 21	NA	NA	925[b]	3350[c]	1150	569	5890	201
C_{max} (μg/mL)								
Study Day 0	NA	NA	16.3	16.6[b]	64.4	93.5	113	186
Study Day 21	NA	NA	8.14[b]	17.0[c]	15.9	15.3	60.7	7.42
Toxicity Animals								
Body Weights (% difference)[d]								
Study Day 0	330g	231g	0.9	-1.7	-1.2	-1.3	-0.3	0.9
Study Day 28	438g	270g	0.9	-5.6	-2.3	-4.8	-1.4	-2.6
Recovery Study Day 56	561g	298g	NA	NA	NA	NA	-7.7	-11.4

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7.A 反復投与毒性試験（ラット、4 週間皮下投与）（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period					添付資料番号：4.2.3.2-1			
Dose (mg/kg)	0		5		25		50	
Number of Animals/Sex	15M	15F	10M	10F	10M	10F	15M	15F
Body Weight Gains (% difference)[d]								
Study Day 0 to Study Day 28	109 g	39 g	0.0	-25.6	-6.4	-25.6	-6.4	-23.1
Study Day 28 to Recovery Study Day 56	99 g	29 g	NA	NA	NA	NA	-14.1	-31.0
Food Consumption (% difference)[d]								
Study Day 28 to Recovery Study Day 35	29 g	19g	NA	NA	NA	NA	0.0	-10.5*
Recovery Study Day 35 to Recovery Study Day 42	30 g	22 g	NA	NA	NA	NA	-6.7	-18.2*
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
FOB Assessment	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
Study Day 4								
APTT (s)	12.6	11.6	13.9*	12.3	14.0*	13.4**	14.2**	13.0*
Study Day 29								
APTT (s)	12.6	11.4	12.9	11.5	12.6	11.5	14.9*	13.3
Serum Chemistry								
Study Day 29								
ALP (U/L)	140	96	150	88	202	89	208*	95
AST (U/L)	108	99	104	103	109	102	124	98
ALT (U/L)	39	42	40	45	46	59	56**	46
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7.A 反復投与毒性試験（ラット、4 週間皮下投与）（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period					添付資料番号：4.2.3.2-1			
Dose (mg/kg)	0		5		25		50	
Number of Animals/Sex	15M	15F	10M	10F	10M	10F	15M	15F
Organ Weights (% difference)[d]								
Liver								
Absolute Weight	11.63 g	7.71 g	13.1	-0.9	9.1	-2.3	8.9	11.7
Liver to Body Weight	2.918%	3.081%	8.4	2.6	8.2	1.7	8.6	10.4**
Liver to Brain Weight	583.2%	397.2%	7.8	0.3	7.0	0.2	5.6	11.9
Gross Examination	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Examination								
Liver								
Kupffer cell hypertrophy	0	0	4	2	7	5	10	5
Minimal	0	0	4	2	7	4	9	4
Mild	0	0	0	0	0	1	1	1
Injection Site								
Hemorrhage	4	7	3	3	7	4	7	7
Minimal	3	5	3	2	4	2	4	5
Mild	1	2	0	1	3	1	3	2
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	0
Mixed inflammatory cell infiltrate	1	0	6	3	10	9	9	5
Minimal	1	0	5	3	4	7	7	4
Mild	0	0	0	0	5	1	2	1
Moderate	0	0	1	0	1	1	0	0

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7.A 反復投与毒性試験（ラット、4 週間皮下投与）（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period			添付資料番号：4.2.3.2-1	
Dose (mg/kg)	0	5	25	50
ADA Analysis				
Study Day 29				
Number of ADA positive animals	26 of 40 (65%)	20 of 31 (65%)	29 of 32 (91%)	39 of 42 (93%)
Titer range	50 to 6250	10 to 6250	<250 to 6250	50 to 31250
Recovery Study Day 57				
Number of ADA positive animals	4 of 8 (50%)	NA	NA	8 of 10 (80%)
Titer range	50 to 250	NA	NA	50 to 6250

-: no test article-related effects observed; *: significance at 0.05; **: significance at 0.01; ADA: anti-drug antibody; ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; APTT: activated partial thromboplastin time; AST: aspartate aminotransferase; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration; C_{max}: maximum concentration; F: female; FOB: functional observational battery; GLP: Good Laboratory Practice; M: male; NA: not applicable; SC: subcutaneous

[a] The actual concentration of the dose formulation was 108 mg/mL. Beginning with the fourth dose on Study Day 21, the dose volume was corrected for the actual concentration of the dose formulation resulting in dose volumes of 0.46, 0.05, 0.23, and 0.46 mL/kg, respectively.

[b] N=5 (N=6 for all other values).

[c] N=4 (N=6 for all other values).

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7.B 反復投与毒性試験（サル、4 週間皮下投与試験）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period					添付資料番号：4.2.3.2-2			
Test System: NHP/Cynomolgus monkey		Dose: 0, 5, 25, 50 mg/kg/week			GLP Compliance: GLP			
Initial Age: 3 to 5 years		Duration of Dosing: 4 weeks (5 total doses)			Testing Facility: [redacted]			
Date of First Dose: M: [redacted] 20[redacted]; F: [redacted] 20[redacted]		Duration of Recovery: 28 days						
Method of Administration: SC		Dose Volume: 0.5, 0.05, 0.25, 0.5 mL/kg[a]			No-Observed-Adverse-Effect-Level: 50 mg/kg			
Vehicle/Formulation: 30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80								
Special Features: Safety pharmacology endpoint (cardiovascular and respiratory systems) assessments and ADA analysis were performed.								
Dose (mg/kg)	0		5		25		50	
Number of Animals/Sex	5M	5F	3M	3F	3M	3F	5M	5F
Died or Sacrificed	0	0	0	0	0	0	0	0
Toxicokinetics								
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)								
Study Day 0	NA	NA	4190	4160	19100	22200	85400	64200
Study Day 21	NA	NA	11700	11400[b]	60700	62200	178000[c]	128000
C_{max} (µg/mL)								
Study Day 0	NA	NA	38.5	37.6	160	204	695	557
Study Day 21	NA	NA	83.7	82.8[b]	467	484	1500[c]	1120
Toxicity Animals								
Body Weights (% difference)[d]								
Study Day 0	4476 g	3108 g	-1.5	-0.5	4.6	-5.6	-2.1	3.9
Study Day 28	4670 g	3185 g	-2.8	-0.9	2.1	-8.9	-2.9	2.9
Recovery Study Day 56	5466 g	3351 g	NA	NA	NA	NA	-19.9	1.5
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7.B 反復投与毒性試験（サル、4 週間皮下投与試験）（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period					添付資料番号：4.2.3.2-2			
Dose (mg/kg)	0		5		25		50	
Number of Animals/Sex	5M	5F	3M	3F	3M	3F	5M	5F
Electrocardiography								
Study Day 28								
Heart rate(bpm)								
19 to 20 hr postdose	113.2	130.0	107.7	110.0	110.7	121.0	90.8*	124.2
21 to 22 hr postdose	115.2	140.5	116.7	119.0	105.0	129.3	93.4*	127.4
RR interval(msec)								
19 to 20 hr postdose	548.6	482.8	575.0	555.7	595.3	508.7	692.2*	500.6
21 to 22 hr postdose	533.0	450.8	535.3	511.0	627.0	472.3	674.8*	485.4
Blood Pressure	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiration Rate	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Examination	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Examination	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7.B 反復投与毒性試験（サル、4 週間皮下投与試験）（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period					添付資料番号：4.2.3.2-2			
Dose (mg/kg)	0		5		25		50	
Number of Animals/Sex	5M	5F	3M	3F	3M	3F	5M	5F
ADA Analysis								
Study Day 0								
Number of ADA positive animals	0	0	0	0	0	0	0	1[e]
Titer range	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5
Study Day 29								
Number of ADA positive animals	0	0	0	1	0	0	1	0
Titer range	NA	NA	NA	>78125	NA	NA	25	NA

-: no test article-related effects observed; *: significance at 0.05; ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration; C_{max}: maximum concentration; F: female; GLP: Good Laboratory Practice; M: male; NA: not applicable; NHP: nonhuman primate; SC: subcutaneous

[a] The actual concentration of the dose formulation was 108 mg/mL. Beginning with the fourth dose on Study Day 21, the dose volume was corrected for the actual concentration of the dose formulation resulting in dose volumes of 0.46, 0.05, 0.23, and 0.46 mL/kg, respectively.

[b] N=2 (N=3 for 5 and 25 mg/kg dose groups and N=5 for 50 mg/kg dose group for all other values).

[c] N=4 (N=3 for 5 and 25 mg/kg dose groups and N=5 for 50 mg/kg dose group for all other values).

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[e] This animal was negative for ADA on Study Days 29 and 57 and was therefore not considered antibody positive.

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7.C 反復投与毒性試験（サル６ヵ月、皮下投与試験）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 6-Month (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys					添付資料番号：4.2.3.2-3			
Test System: NHP/Cynomolgus monkey		Dose: 0, 5, 25, 50 mg/kg/week			GLP Compliance: GLP			
Initial Age: 2.7 to 3.3 years		Duration of Dosing: 6 months (27 total doses)			Testing Facility: [redacted]			
Date of First Dose: M: [redacted] 20[redacted]、F: [redacted] 20[redacted]		Duration of Recovery: 28 days						
Method of Administration: SC		Dose Volume: 0.5, 0.05, 0.24, 0.48 mL/kg			No-observed-Adverse-Effect-Level: 50 mg/kg			
Vehicle/Formulation: 30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80								
Special Features: ADA analysis was performed.								
Dose (mg/kg)	0		5		25		50	
Number of Animals/Sex	6M	6F	4M	4F	4M	4F	6M	6F
Died or Sacrificed	0	0	0	0	0	0	0	0
Toxicokinetics								
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)								
Study Week 0	NA	NA	3180	4340	15000	21800	34100	45900
Study Week 25	NA	NA	10500	11200	49100	55500	167000	168000
C_{max} (µg/mL)								
Study Week 0	NA	NA	25.0	30.9	118	166	266	344
Study Week 25	NA	NA	69.6	74.6	327	394	741	747
Toxicity Animals								
Body Weights (% difference)[a]								
Study Week 0	3670g	2882g	-8.9	-2.5	-10.0	-5.2	-13.0	-8.6
Study Week 26	4259g	3162g	-12.6	-4.8	-10.4	-3.4	-11.8	-8.3
Recovery Study Week 30	3925g	3015g	NA	NA	NA	NA	-4.9	8.1
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7.C 反復投与毒性試験（サル６ヵ月、皮下投与試験）（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 6-Month (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys	添付資料番号：4.2.3.2-3							
Dose (mg/kg)	0		5		25		50	
Number of Animals/Sex	6M	6F	4M	4F	4M	4F	6M	6F
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Examination	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Examination	-	-	-	-	-	-	-	-
ADA Analysis								
Study Day 28								
Number of ADA positive animals	0	0	1	1	0	0	1	0
Titer	NA	NA	3342	96	NA	NA	45	NA
Study Day 56								
Number of ADA positive animals	0	0	1	1	0	0	0	0
Titer	NA	NA	17092	135	NA	NA	NA	NA
Study Day 84								
Number of ADA positive animals	0	0	1	1	0	0	0	0
Titer	NA	NA	29059	157	NA	NA	NA	NA
Study Day 112								
Number of ADA positive animals	0	0	1	1	0	0	0	0
Titer	NA	NA	23867	248	NA	NA	NA	NA

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7.C 反復投与毒性試験（サル６ヵ月、皮下投与試験）（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 6-Month (Once-Weekly) Subcutaneous Injection Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys					添付資料番号：4.2.3.2-3			
Dose (mg/kg)	0		5		25		50	
Number of Animals/Sex	6M	6F	4M	4F	4M	4F	6M	6F
ADA Analysis								
Study Day 140								
Number of ADA positive animals	0	0	1	1	0	0	0	1
Titer	NA	NA	33931	285	NA	NA	NA	24
Study Day 175								
Number of ADA positive animals	0	0	1	1	0	0	0	1
Titer	NA	NA	32404	551	NA	NA	NA	37
Study Day 182								
Number of ADA positive animals	0	0	1	1	0	0	0	1
Titer	NA	NA	45119	453	NA	NA	NA	28

-: no test article-related effects observed; ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration;
C_{max}: maximum concentration; F: female; GLP: Good Laboratory Practice; M: male; NA: not applicable; NHP: nonhuman primate; SC: subcutaneous

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7.D 反復投与毒性試験（サル 4 週間、持続静脈内投与試験）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Intravenous Infusion Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period		添付資料番号：4.2.3.2-4
Test System: NHP/Cynomolgus monkey	Doses: 0, 5, 25, 50 mg/kg/week	GLP Compliance: GLP
Initial Age: 2 to 4 years	Duration of Dose: 4 weeks (5 total doses)	Testing Facility: [redacted]
Date of First Dose: M: [redacted] 20[redacted]; F: [redacted] 20[redacted]	Duration of Recovery: 28 days	
Methof of Administration: IV infusion (approx. 10 min)	Dose Volume: 5 mL/kg	No-Observed-Adverse-Effect-Level: 50 mg/kg
Vehicle/Formulation: 30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80		
Special Features: Safety pharmacology endpoint (cardiovascular and respiratory systems) assessments and ADA analysis were performed.		

Dose (mg/kg)	0		5		25		50	
Number of Animals/Sex	5M	5F	3M	3F	3M	3F	5M	5F
Died or Sacrificed	0	0	0	0	0	0	0	0
Toxicokinetics								
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)								
Study Day 0	NA	NA	5800	5680	35200	29900	72600	70300
Study Day 21	NA	NA	8740	14400	51200	55600	127000	119000
C_{max} (µg/mL)								
Study Day 0	NA	NA	102	86.5	590	454	1160	1300
Study Day 21	NA	NA	144	157	747	699	1650	1630
Toxicity Animals								
Body Weights (% difference)[a]								
Study Day 0	3294g	2982g	-7.5	2.8	-3.7	-2.0	-3.1	1.5
Study Day 28	3377g	2998g	-9.9	6.1	-6.7	-3.6	-7.1	2.9
Recovery Study Day 56	3515g	2905g	NA	NA	NA	NA	0.4	3.3
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7.D 反復投与毒性試験（サル 4 週間、持続静脈内投与試験）（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: A 4-Week (Once-Weekly) Intravenous Infusion Toxicity Study of Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period					添付資料番号：4.2.3.2-4			
Dose (mg/kg)	0		5		25		50	
Number of Animals/Sex	5M	5F	3M	3F	3M	3F	5M	5F
Ophthalmic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Pressure	-	-	-	-	-	-	-	-
Respiration Rate	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Examination	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Examination	-	-	-	-	-	-	-	-
ADA Analysis								
Study Day 0								
Number of ADA positive animals	0	0	0	0	0	0	0	1
Titer	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	32
Study Day 57								
Number of ADA positive animals	0	0	0	0	0	0	1	0
Titer	NA	NA	NA	NA	NA	NA	35	NA

-: no test article-related effects observed; ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-last}}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration, C_{max}: maximum concentration; F: female; GLP: Good Laboratory Practice; IV: intravenous; M: male; NA: not applicable; NHP: nonhuman primate

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

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（2.6.6.4 参照）。

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（2.6.6.4 参照）。

2.6.7.10 がん原性試験

がん原性試験は実施しなかった（2.6.6.5 参照）。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：予備試験

該当なし。

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

被験物質：Lanadelumab

Study Title: 13-Week Repeat-Dose Fertility Study of Lanadelumab in Sexually Mature Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery				添付資料番号：4.2.3.5.1-1	
Test Ststem: NHP/Cynomolgus monkey	Dose: 0, 10, 50 mg/kg/week			GLPC ompliance: GLP	
Initial Age: M: 5 to 6 years; F: 3 to 8 years	Duration of Dosing: 13 weeks (once weekly)			Testing Facility: [redacted]	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Duration of Recovery: 4 weeks				
Method of Administration: SC	Dose Volume: 0.48, 0.1, 0.48 mL/kg			No-Observed-Effect-Level: 50 mg/kg	
Vehicle/Formulation: 30 mM sodium phosphate, 8.6 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80					
Special Features: ADA analysis was performed. Fertility assessments in males included testicular measurements, semen analysis, spermatogenesis staging, and reproductive organ evaluation. Fertility assessments in females included menstrual cycle length determination and reproductive organ evaluation.					

Dose (mg/kg)	0		10		50	
Number of Animals/Sex	5M	5F	5M	5F	5M	5F
Died or Sacrificed	0	0	0	0	0	0
Toxicokinetics						
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)						
Study Week 1	NA	NA	9030	9490	40600	49800
Study Week 13	NA	NA	26500[a]	28900	105000	101000
C_{max} (μg/mL)						
Study Week 1	NA	NA	67.5	69.5	289	417
Study Week 13	NA	NA	183[a]	202	729	693

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（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: 13-Week Repeat-Dose Fertility Study of Lanadelumab in Sexually Mature Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery					添付資料番号：4.2.3.5.1-1	
Dose (mg/kg)	0		10		50	
Number of Animals/Sex	5M	5F	5M	5F	5M	5F
In-Life Observations						
Body Weights (% difference)[b]						
Study Day 1	5.1 kg	4.5 kg	11.8	-13.3	0.0	-24.4
Study Day 92	5.3 kg	4.9 kg	-3.8	-22.4	5.7	-34.7
Recovery Study Day 29	5.2 kg	4.5 kg	36.5	0.0	1.9	-8.9
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-
Dermal Irritation Scoring	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-
Gross Examination	-	-	-	-	-	-
Microscopic Examination	-	-	-	-	-	-
Summary of Male Fertility						
Testicular Measurement	-	NA	-	NA	-	NA
Sperm Analysis						
Semen Sample Weight	-	NA	-	NA	-	NA
Total Sperm Count	-	NA	-	NA	-	NA
Density	-	NA	-	NA	-	NA
Percent Motility	-	NA	-	NA	-	NA
Morphology	-	NA	-	NA	-	NA
Staging of Spermatogenesis	-	NA	-	NA	-	NA

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（続き）

被験物質：Lanadelumab

Study Title: 13-Week Repeat-Dose Fertility Study of Lanadelumab in Sexually Mature Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery					添付資料番号：4.2.3.5.1-1	
Dose (mg/kg)	0		10		50	
Number of Animals/Sex	5M	5F	5M	5F	5M	5F
Summary of Female Fertility						
Menstrual Cycle Length	NA	-	NA	-	NA	-
ADA Analysis						
Study Day 1						
Number of ADA positive animals	0	1	1	0	2	0
Titer range	NA	48	38	NA	123 to 127	NA
Study Day 29						
Number of ADA positive animals	0	1	2	1	3	2
Titer range	NA	51	149 to 8197	21	48 to 146	448 to 624
Study Day 57						
Number of ADA positive animals	0	1	1	0	2	1
Titer range	NA	13	15521	NA	10 to 27	768
Study Day 85						
Number of ADA positive animals	0	0	1	0	0	0
Titer range	NA	NA	48310	NA	NA	NA

-: no test article-related effects observed; ADA: anti-drug antibody $AUC_{0\text{-}last}$: area under the concentration-time curve from time zero to the last observed concentration,

C_{max}: maximum concentration; F: female; GLP: Good Laboratory Practice M: male NA: not applicable; NHP: nonhuman primate; SC: subcutaneous

[a] N=4 (N=5 for all other values).

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

胚・胎児発生試験は単独で実施しなかった。カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能（ePPND 試験）に関する試験において胚・胎児発生毒性を評価した（2.6.7.14 参照）。

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

被験物質：Lanadelumab

Study Title: Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys			添付資料番号：4.2.3.5.3-1
Test System: NHP/Cynomolgus monkey	Dose: 0, 10, 50 mg/kg/week		GLP 適用：GLP
Initial Age: at least 3.5 years	Duration of Dosing: approx.. 20 weeks (dose/week, GD 20 to 162)		Testing Facility: [redacted]
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]			
Day of Mating: GD 0	Day of Delivery: approx. GD 162		
Method of Administration: SC	Dose Volume: 0.333, 0.067, 0.333 mL/kg		No-Observed-Adverse-Effect-Level: 50 mg/kg（Maternal animals and infants）
Vehicle/Formulation: 30 mM sodium phosphate, 19 mM citric acid, 50 mM histidine, 90 mM sodium chloride, pH 6.0, and 0.01% polysorbate 80			
Special Features: ADA analysis was performed.			
Maternal Animals			
Dose (mg/kg)	0	10	50
Number of Animals	20	19	18
Died or Sacrificed	2	1	2
Toxicokinetics			
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg·hr/mL)			
GD 20[a]	NA	11300	61000
GD 90	NA	30600	159000
GD 146	NA	28100	159000
C_{max} (µg/mL)			
GD 20[a]	NA	81.3	451
GD 90	NA	210	1090
GD 146	NA	192	1110
Plasma to milk ratio			
PP Day 7	NA	576	514

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

被験物質：Lanadelumab

Study Title: Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys			添付資料番号：4.2.3.5.3-1
Dose (mg/kg)	0	10	50
Number of Animals	20	19	18
ADA Analysis			
GD 20			
Number of ADA positive animals	0	1	0
Titer range	NA	10.0	NA
GD 90			
Number of ADA positive animals	0	3	4
Titer range	NA	1510 to 325000	73.0 to 10200
GD 146			
Number of ADA positive animals	1	2	1
Titer range	77.0	591 to 575000	18700
PP Day 7			
Number of ADA positive animals	2	2	1
Titer range	105 to 141	631 to 515000	9570
PP Day 21			
Number of ADA positive animals	1	2	1
Titer range	190	378 to 421000	2900

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

被験物質：Lanadelumab

Study Title: Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys			添付資料番号：4.2.3.5.3-1
Dose (mg/kg)	0	10	50
Number of Animals	20	19	18
ADA Analysis			
PP Day 90			
Number of ADA positive animals	0	2	5
Titer range	NA	453 to 34400	23.0 to 555
Number of Pregnant Females	18	18	18
Number Delivered	13	15	14[b]
Number with Abortion	3	2	3
1st Trimester	2	2	2
2nd Trimester	1	0	0
3rd Trimester	0	0	1
Number of Stillbirths	2	1	1
Total Number of Abortions and Stillbirths	5	3	4
Mean Length of Gestation (days)	160	163	162
Body Weights (% difference)[c]			
Gestation Period			
GD 20	4.3 kg	-11.6	-4.7
GD 160	5.6 kg	0.0	1.8
Lactation Period			
LD 1	5.0 kg	-4.0	-2.0
LD 92	4.7 kg	-8.5	-10.6

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

被験物質：Lanadelumab

Study Title: Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys					添付資料番号：4.2.3.5.3-1	
Dose (mg/kg)	0		10		50	
Number of Pregnant Females	18		18		18	
Body Weight Gain (kg)	-		-		-	
Clinical Observations						
Gestation Period	-		-		-	
Lactation Period	-		-		-	
Hematology						
GD 118						
APTT (s)[d]	21.8		25.3		22.9	
Clinical Chemistry	-		-		-	
Gross Examination	-		-		-	
Infants						
Sex of Infants	M	F	M	F	M	F
Number Delivered	11	4	6	10	7	8
Number of Early Deaths	2	1	2	1	1	0
Number Euthanized	0	1	0	0	0	2
Total Number Surviving	9	2	4	9	6	6
Body Weight (% difference)[c]						
PND 1	376 g	315 g	-5.6	3.5	-11.4	-1.0
PND 92	760 g	780 g	-5.5	-8.1	-9.1	-13.3
Body Weight Gain	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-
Grip Strength Observations	-	-	-	-	-	-
External Observations	-	-	-	-	-	-

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

被験物質：Lanadelumab

Study Title: Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys					添付資料番号：4.2.3.5.3-1	
Maternal Dose (mg/kg)	0		10		50	
Number of Animals/Sex	9M	2F	4M	9F	6M	6F
Morphological Observations	-	-	-	-	-	-
Neurobehavioral Observations	-	-	-	-	-	-
Skeletal Development	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-
Gross Examination	-	-	-	-	-	-
Microscopic Examination	-	-	-	-	-	-
ADA Analysis						
PND 7						
Number of ADA positive animals	2		2		1	
Titer range	22.0 to 40.0		123 to 178000		1350	
PND 21						
Number of ADA positive animals	1		2		1	
Titer range	19.0		QNS to 36.0		11800	

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

被験物質：Lanadelumab

Study Title: Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with Lanadelumab in Cynomolgus Monkeys					添付資料番号：4.2.3.5.3-1	
Maternal Dose (mg/kg)	0		10		50	
Number of Animals/Sex	9M	2F	4M	9F	6M	6F
ADA Analysis						
PND 90						
Number of ADA positive animals	0		1		1	
Titer range	NA		11900		32.0	

-: no test article-related effects observed; ADA: anti-drug antibody; APTT: activated partial thromboplastin time; $AUC_{0\text{-}168}$: area under the concentration-time curve from time zero to 168 hr; C_{max}: maximum concentration; F: female; GD: Gestation Day; GLP: Good Laboratory Practice; LD: Lactation Day; M: male; NA: not applicable; NHP: nonhuman primate; PND: Postnatal Day; PP: Postpartum; QNS: quantity not sufficient; SC: subcutaneous

[a] GD 20 was the first day of dosing.

[b] One infant was delivered by Caesarian section.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[d] Mildly prolonged APTT on GD 118 in maternal animals administered 10 mg/kg, compared with controls, was of uncertain relationship to lanadelumab as this finding was not dose-dependent, transient, and of small magnitude, and no correlative change in clinical pathology test results or evidence of clinical coagulopathy was noted.

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当なし。

2.6.7.16 局所刺激性試験

局所刺激性は反復投与毒性試験において評価した（2.6.7.7 参照）。

2.6.7.17 その他の毒性試験

被験物質：Lanadelumab

Study Title: Tissue cross-reactivity of DX-2930 with human tissue in vitro.						添付資料番号
Test System	Method of Dosing	Duration of Dosing	Doses	Sex/ Number per Group	GLP compliance	4.2.3.7.7-1
Human tissues	In vitro	Incubation for 30 min	0.5, 10 µg/mL	NA	GLP	
Noteworthy Findings: Minimal to mild cytoplasmic staining was observed in endothelial cells and select nervous tissues: cerebellum (molecular cell layer, granular cell layer, and Purkinje cells); cerebral cortex (small neurons and/or glial cells); eye (outer plexiform layer of retina and/or nerve fibers in the optic disc); and colon and small intestine (parasympathetic ganglion cells in Auerbach's plexus). Sporadic staining was also observed in the parathyroid and pituitary glands, urinary bladder serosa, and seminiferous tubules. Lanadelumab demonstrated strongly positive binding to the positive control, active pKal on sepharose beads.						
Study Title: Single ascending dose study of DX-2930 in New Zealand white rabbits						4.2.3.7.7-2
Rabbit/ New Zealand White	IVT	Single dose	1, 2, 3 mg/eye	3M	Non-GLP	
Noteworthy Findings: Lanadelumab-related microscopic findings consisted of moderate mononuclear infiltration in the ciliary body and mild mononuclear infiltration in the choroid in 1 animal dosed with 3 mg/eye. There were no changes in IOP. The MTD was determined to be 2 mg/eye.						
Study Title: Single ascending dose study of DX-2930 in non-human primates						4.2.3.7.7-3
NHP/ Cynomolgus monkey	IVT	Single dose	1, 2, 3 mg/eye	3M	Non-GLP	
Noteworthy Findings: All animals administered 1 mg/eye were positive for ocular irritation based on OECD guidelines for scoring ocular irritation and the study was discontinued after 7 days of observation following a single IVT injection. Clinical pathology changes were suggestive of inflammation and included increased neutrophil and monocyte concentration, a mild to moderate increase in total protein, and a decrease in albumin and globulin ratio due to the increase in globulin. Microscopic findings in the right eyes included acute inflammation with varying amounts of inflammatory cell infiltration, and exudate with fluid and plasma protein in the anterior chamber, posterior chamber, and vitreous bodies. IOP was decreased in the right eye compared to predose values. A dose of 1 mg/eye exceeded the MTD.						

IOP: intraocular pressure; IVT: intravitreal; M: male; MTD: maximum tolerated dose; NA: not applicable; NHP: nonhuman primate; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development, pKal: plasma kallikrein