ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 2 部

2.6.6 毒性試験の概要文

大正製薬株式会社

目次

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 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験 6
2.6.6.4 遺伝毒性試験 14
2.6.6.5 がん原性試験 14
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 15
2.6.6.7 局所刺激性試験 20
2.6.6.8 その他の毒性試験 20
2.6.6.9 考察及び結論 21
2.6.6.10 図表 23
2.6.6.11 参考文献 23

表

表 2.6.6-1 主要毒性試験の一覧 4
表 2.6.6-2 マウス 5 週間皮下及び静脈内反復投与毒性及び 4 週間回復性試験における 血清中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数（投与期間） 7
表 2.6.6-3 マウス 5 週間皮下及び静脈内反復投与毒性及び 4 週間回復性試験における 血清中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数（回復期間） 8
表 2.6.6-4 カニクイザル 5 週間反復投与毒性及び 8 週間回復性試験における 血漿中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数（投与期間） 10
表 2.6.6-5 カニクイザル 5 週間反復投与毒性及び 8 週間回復性試験における 血漿中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数（回復期間） 11
表 2.6.6-6 カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験における 血漿中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 14
表 2.6.6-7 カニクイザル静脈内投与による胚・胎児発生に関する毒性試験における 母動物血漿中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 16
表 2.6.6-8 カニクイザル静脈内投与による胚・胎児発生に関する毒性試験における 母動物血漿中曝露量及び胎児血漿中濃度 17
表 2.6.6-9 カニクイザル静脈内投与による出生前及び出生後の発生に関する試験における 母動物の血漿中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 19
表 2.6.6-10 カニクイザル静脈内投与による出生前及び出生後の発生に関する試験における 乳汁中及び出生児の血漿中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 19
表 2.6.6-11 毒性試験（無毒性量）と臨床試験におけるオゾラリズマブ曝露量の比較 23

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
AUC	area under the plasma (serum) concentration-time curve	血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}168h}$	AUC from time zero to 168 hours	投与後 0 から 168 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	AUC calculated up to the last quantifiable time	最終測定時点（測定値が定量下限以上であった最後の測定時点）までの AUC
AUC_{τ}	AUC during dosing interval	1 投与間隔内の AUC
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
C_{5min}	plasma (serum) concentration at 5 minutes after administration	投与 5 分後の血漿（血清）中濃度
C_{max}	maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度
C_{peak}	peak concentration	ピーク濃度
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
KLH	keyhole limpet hemocyanin	スカシガイ由来ヘモシアニン
NA	not applicable	該当せず
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

実施した主要な毒性試験を表 2.6.6-1 に示す。

表 2.6.6-1　主要毒性試験の一覧

試験の種類及び試験期間	投与方法	投与量（mg/kg/週）	無毒性量（mg/kg/週）	主たる試験結果
反復投与毒性試験				
マウス ：5 週間 （週 1 回投与） （回復 4 週間）	皮下	0、10、250	250	死亡及び毒性所見なし
	静脈内	0、10、 50、250	250	死亡及び毒性所見なし
カニクイザル ：5 週間 （週 1 回投与） （回復 8 週間）	皮下	0、15、150	150	死亡及び毒性所見なし
	静脈内	0、15、 50、150	150	死亡及び毒性所見なし
カニクイザル ：39 週間 （週 1 回投与）	皮下	0、150	150	毒性所見なし オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用及びそれに続発する細菌感染に関連した以下の所見が認められた。 150 mg/kg： 死亡（雄 1 例：試験 34 日、グラム陰性球桿菌による敗血症を伴う腸管の壊死性炎による死亡）、皮膚の乾燥、発赤及び蜂巣炎、表皮／真皮の炎症、便性状の変化（液状便）、腸粘膜上皮の変化（杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加）の発現頻度の増加、脾臓の細胞減少（主に胚中心）
	静脈内	0、15、 50、150	150	毒性所見なし オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用及びそれに続発する細菌感染に関連した以下の所見が認められた。 150 mg/kg：皮膚潰瘍 ≧50 mg/kg： 皮膚の乾燥、発赤及び表皮／真皮の炎症 ≧15 mg/kg： 便性状の変化（液状便）、腸粘膜上皮の変化（杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加）の発現頻度増加、脾臓の細胞減少（主に胚中心）

表 2.6.6-1　主要毒性試験の一覧（続き）

試験の種類及び試験期間	投与方法	投与量（mg/kg/週）	無毒性量（mg/kg/週）	主たる試験結果
生殖発生毒性試験				
カニクイザル：胚・胎児発生に関する試験	静脈内	0、15、150	母動物：150 胚・胎児：150	（母動物） 異常なし （胚・胎児） 異常なし
カニクイザル：出生前及び出生後の発生に関する試験	静脈内	0、15、150	母動物：15 胎児・出生児：15	（母動物・胎児・出生児） 150 mg/kg：流産又は子宮内胎児死亡の頻度の増加 その他、オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用及びそれに続発する細菌感染に関連した以下の所見が認められた。 （母動物）≧15 mg/kg：細菌感染（敗血症）による死亡（皮膚の鱗屑、発赤、フィブリノゲン高値、脾臓の細胞減少伴う） （胎児・出生児）15 mg/kg：腎臓における細菌感染による死亡
その他の毒性試験				
組織交差反応性試験	*in vitro*	10、50 µg /mL		カニクイザル組織：ヒトにおける染色パターンと類似していた。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-2

独立した単回投与毒性試験は実施しなかったが、カニクイザルの 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性試験で、急性毒性を評価した。雌雄カニクイザルにオゾラリズマブを 15（雌雄各 3 例）及び 150 mg/kg/週（雌雄各 6 例）の用量で皮下投与、又は 15（雌雄各 6 例）、50（雌雄各 3 例）及び 150 mg/kg/週（雌雄各 6 例）の用量で静脈内投与した。対照群（雌雄各 6 例）には、溶媒である [redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び [redacted] %ショ糖を含む [redacted] %ポリソルベート 80 水溶液（pH 約 [redacted]）を皮下及び静脈内の両経路で投与した。その結果、オゾラリズマブ投与に関連した死亡及び変化は認められなかった。概略の致死量は、皮下投与、静脈内投与ともに 150 mg/kg を超える量であると考えられた。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　マウス 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性及び 4 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2-1

雌雄 CD-1 マウスに週 1 回 5 週間、オゾラリズマブを 10（雌雄各 20 例）及び 250 mg/kg/週（雌雄各 30 例）の用量で皮下投与、又は 10（雌雄各 30 例）、50（雌雄各 20 例）及び 250 mg/kg/週（雌雄各 30 例）の用量で静脈内投与した。対照群（雌雄各 30 例）には、溶媒である[redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び[redacted]%ショ糖を含む[redacted]%ポリソルベート 80 水溶液（pH 約 [redacted]）を皮下及び静脈内の両経路で投与した。また、対照群、250 mg/kg/週皮下投与群、10 及び 250 mg/kg/週の静脈内投与群の雌雄各 10 例について、投与期間終了後に 4 週間の回復期間を設けた。投与量は、予定されていた第 I 相臨床試験の最高用量［3.33 mg/kg（200 mg/man）、皮下及び静脈内投与］の約 75 倍の用量となる 250 mg/kg/週を高用量、約 3 倍の用量となる 10 mg/kg/週を低用量として設定した。中用量は、低用量と高用量から公比 5 を用いて 50 mg/kg/週に設定した。一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、投与部位の評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査を実施した。投与前及び投与後に経時的に採血し、血清中オゾラリズマブ濃度及び血清中抗オゾラリズマブ抗体を測定した。なお、TK 群の動物数は採血ポイント毎に雌雄各 3 例とした。

投与期間中、オゾラリズマブ投与に起因した死亡は認められなかった。50 mg/kg/週静脈内投与群の雌の主群 1/20 例が計画外剖検された。当該動物は、剖検所見及び病理組織学的所見において両側眼球における出血性外傷が認められ、これらの変化は投与時の保定が原因であると考えられた。同主群 1/20 例及び同 TK 群の 1/18 例が死亡発見された。死亡発見例については、投与後 8-19 分で死亡したこと、その後の投与又は高用量において死亡が認められていないことから、オゾラリズマブ投与に関連した死亡ではないと考えられた。

一般状態、体重及び摂餌量、眼科学的検査、血液学的及び血液生化学的検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査において、皮下投与、静脈内投与いずれの場合も、最高用量である 250 mg/kg/週までオゾラリズマブ投与に関連した変化は認められなかった。また、投与部位（皮下、静脈内）の病理組織学的検査では、オゾラリズマブ投与群において皮下投与部位における炎症並びに変性、静脈内投与部位における変性及び血管変性が認められたが、いずれの所見も対照群と同程度又は軽微な変化であり、オゾラリズマブ投与との関連はないと考えられた。

4 週間の休薬後において、最高用量である 250 mg/kg/週までオゾラリズマブ投与に関連した変化は認められなかった。

TK パラメータを表 2.6.6-2 及び表 2.6.6-3 に示す。試験 5 週の雌雄マウスにおけるオゾラリズマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）は、皮下投与、静脈内投与いずれの場合も 10～250 mg/kg/週の用量範囲で用量の増加に伴い増加した。雌雄マウスにおける 5 週間の皮下又は静脈内投与後の蓄積係数は、皮下投与で 1.13～1.68、静脈内投与で 1.47～1.91 であった。最終皮下投与後のオゾラリズマブの曝露量は、静脈内投与後の曝露量の約 52～74%の範囲であった。雄マウスにおける曝露量は雌マウスと同等又はやや高い値を示したが、顕著な性差は認められなかった。

全オゾラリズマブ投与動物における抗オゾラリズマブ抗体の陽性率は、5.1%（4/78 例）であった。抗オゾラリズマブ抗体は、試験 8 日までは認められなかったが、試験 36 日（5 回目投与 7 日後）の 250 mg/kg/週皮下投与群の雄 1/3 例に検出された。この個体（1 例）の試験 36 日の血清中オゾラリズマブ濃度は、同一時点における同群の他の 2 例の血清中オゾラリズマブ濃度の約 4～6%であったが、この個体値を含めて算出した TK パラメータの平均値は、除いて算出した場合と同等であった。また、回復 28 日には、250 mg/kg/週の皮下投与群の雌雄各 1/3 例及び 250 mg/kg/週の静脈内投与群の雌 1/3 例で抗オゾラリズマブ抗体が認められた。回復 28 日の血清中オゾラリズマブ濃度は、抗オゾラリズマブ抗体の発現の有無に関わらず、定量下限未満又は付近であり、抗オゾラリズマブ抗体がオゾラリズマブの曝露量に与える影響は小さいものと考えられた。

以上のようにいずれの群においても、オゾラリズマブ投与に関連した変化は認められなかったことから、皮下及び静脈内投与における無毒性量は、いずれも 250 mg/kg/週と考えられた。

表 2.6.6-2　マウス 5 週間皮下及び静脈内反復投与毒性及び 4 週間回復性試験における血清中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数（投与期間）

試験日	投与経路	投与量（mg/kg/週）	性別	C_{max} 又は C_{5min} [a]（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}168h}$（h*μg/mL）	抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 [b, c]	蓄積係数 [d]
1 週（初回投与）[e]	皮下	10	雄	45.2 ± 2.8	3835 ± 157	0/3	NA
			雌	51.2 ± 4.3	3689 ± 197	0/3	NA
		250	雄	1939 ± 145	113944 ± 9130	0/3	NA
			雌	1700 ± 318	103166 ± 8088	0/3	NA
	静脈内	10	雄	255 ± 18	6342 ± 520	0/3	NA
			雌	117 ± 57	4867 ± 299	0/3	NA
		250	雄	1792 ± 1524	176166 ± 11725	0/3	NA
			雌	4911 ± 1972	151301 ± 8017	0/3	NA
5 週（最終投与）[f]	皮下	10	雄	82.6 ± 4.3	5890 ± 516	0/3	1.54
			雌	88.2 ± 5.1	5976 ± 229	0/3	1.62
		250	雄	2422 ± 40	191116 ± 11250 （192129 ± 11217）[g]	1/3	1.68 （1.69）[g]
			雌	2328 ± 254	116195 ± 18287	0/3	1.13
	静脈内	10	雄	247 ± 28	9425 ± 726	0/3	1.49
			雌	228 ± 118	9320 ± 744	0/3	1.91
		50	雄	2892 ± 1562	44874 ± 4883	0/3	NA
			雌	1378 ± 57	34422 ± 2298	0/3	NA
		250	雄	6701 ± 634	259136 ± 8349	0/3	1.47
			雌	7948 ± 348	221995 ± 8296	0/3	1.47

平均値±標準誤差（n=3）、NA: 該当なし

a. 皮下投与は C_{max}、静脈内投与は C_{5min}
b. 初回及び最終投与の 168 時間後（試験 8 日及び試験 36 日）に検査
c. 数値：陽性動物数/評価動物数
d. 試験 5 週 $AUC_{0\text{-}168h}$/試験 1 週 $AUC_{0\text{-}168h}$
e. 試験 1 日
f. 試験 29 日
g. 抗オゾラリズマブ抗体陽性を示した 1 例を除外して算出した値

表 2.6.6-3　マウス 5 週間皮下及び静脈内反復投与毒性及び 4 週間回復性試験における血清中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数（回復期間）

回復日	投与経路	投与量（mg/kg）	性別	血清中オゾラリズマブ濃度（ng/mL）	抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 [a]
28 日	皮下	10	雄	BLQ（3/3 例）	0/3
			雌	BLQ（3/3 例）	0/3
		250	雄	BLQ（3/3 例）	1/3
			雌	BLQ（3/3 例）	1/3
	静脈内	10	雄	BLQ（3/3 例）	0/3
			雌	BLQ（3/3 例）	0/3
		250	雄	12.7 [b]（1/3 例）、BLQ（2/3 例）	0/3
			雌	BLQ（3/3 例）	1/3

BLQ：定量下限未満（< 9.78 ng/mL）
a.　数値：陽性動物数/評価動物数
b.　個別値

2.6.6.3.2　カニクイザル 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性及び 8 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2-2

雌雄カニクイザルに週 1 回 5 週間、オゾラリズマブを 15（雌雄各 3 例）及び 150 mg/kg/週（雌雄各 6 例）の用量で皮下投与、又は 15（雌雄各 6 例）、50（雌雄各 3 例）及び 150 mg/kg/週（雌雄各 6 例）の用量で静脈内投与した。対照群（雌雄各 6 例）には、溶媒である [redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び [redacted]%ショ糖を含む [redacted]%ポリソルベート 80 水溶液（pH 約 [redacted]）を皮下及び静脈内の両経路で投与した。対照群、150 mg/kg/週皮下投与群、15 及び 150 mg/kg/週静脈内投与群の各群雌雄各 3 例に、投与期間終了後に 8 週間の回復期間を設けた。投与量について、高用量は、予定されていた第 I 相臨床試験の最高用量［3.33 mg/kg（200 mg/man）、皮下及び静脈内投与］の約 45 倍の用量となること、カニクイザルにおける静脈内投与の最高推奨投与容量が投与 1 回あたり 2 mL/kg であること、投与液中のオゾラリズマブの概算の蛋白濃度が [redacted] mg/mL であることを考慮し設定した。低用量は予定されていた第 I 相臨床試験の最高用量［3.33 mg/kg（200 mg/man）、皮下及び静脈内投与］の約 5 倍の用量となる 15 mg/kg/週を設定した。中用量は低用量と高用量から公比約 3 を用いて設定した。一般状態観察（摂餌の確認を含む）、体重、眼科学的検査、中枢神経系及び呼吸系検査、血液学的検査（血液凝固検査、末梢血リンパ球のフェノタイピングを含む）、血液生化学的検査、尿検査、投与部位の評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査を実施した。投与前及び投与後に経時的に採血し、血漿中オゾラリズマブ濃度及び血漿中抗オゾラリズマブ抗体を測定した。

投与期間中、死亡例は認められなかった。一般状態（摂餌の確認を含む）、体重、眼科学的検査、中枢神経系及び呼吸系検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において、皮下投与、静脈内投与いずれの場合も、最高用量である 150 mg/kg/週までオゾラリズマブ投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査では、個別の投与前値と比較して試験 8 日に 150 mg/kg/週皮下投与群において、雌 2/6 例に好中球数の増加（127%、563%）を伴う白血球数の増加（53%、128%）、試験 36 日

に 15 mg/kg/週皮下投与群において、雌 1/3 例に好中球数の増加（302%）を伴う白血球数の増加（41%）が認められた。血液生化学的検査では、150 mg/kg/週皮下投与群で総グロブリンの増加が試験 8 日に雌 2/6 例（20%、23%）、試験 36 日に雌 5/6 例（17-38%）に認められた。15 及び 150 mg/kg/週の皮下投与群でアルブミンの減少が試験 36 日に各々雌 1/3 例（13%）、雌 2/6 例（7%、12%）に認められ、関連する変化としてカルシウムの減少（9-14%）も認められた。投与期間中に認められた白血球数、好中球数及び総グロブリンの増加並びにアルブミンの減少は炎症性変化を示唆するものであるが、病理組織学的検査では関連する変化は認められず、各パラメータの変化の程度も小さいことから、毒性学的意義に乏しい変化であると考えられた。なお、総グロブリンの増加は、被験物質であるオゾラリズマブの存在も影響したものと推察された。カルシウムの減少は、アルブミンの減少に伴う変化であること、変化の程度が小さいことから、毒性学的意義に乏しい変化であると考えられた。また、投与部位（皮下、静脈内）では、剖検にて皮下投与部位及び静脈内投与部位における変色、病理組織学的検査にて皮下投与部位及び静脈内投与部位における炎症、出血並びに変性が認められたが、いずれの所見も対照群と同程度又は軽微な変化であり、オゾラリズマブ投与の関連はないと考えられた。

8 週間の休薬後、投与期間中に認められた変化はいずれも認められなかった又は軽減していたことから、回復又は回復傾向が示唆された。

TK パラメータを表 2.6.6-4 及び表 2.6.6-5 に示す。雌雄カニクイザルに皮下又は静脈内投与したときの試験 5 週のオゾラリズマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）は、用量の増加に伴い増加した。皮下又は静脈内投与後の曝露量に顕著な性差は認められなかった。雌雄カニクイザルにおける 5 週間の皮下投与及び静脈内投与後の蓄積係数は皮下投与で 1.87～3.13、静脈内投与で 1.90～2.46 であった。試験 5 週の皮下投与後のオゾラリズマブの曝露量は静脈内投与後の曝露量の約 72～103%であった。

投与期間中に、15 及び 150 mg/kg/週の皮下投与群並びに 15、50 及び 150 mg/kg/週の静脈内投与群では抗オゾラリズマブ抗体は検出されなかった。対照群の雌 1/6 例で、試験 36 日（5 回目投与 7 日後）に抗体価は低いものの抗オゾラリズマブ抗体が検出されたが、投与前を含めたその他の測定時点にて抗オゾラリズマブ抗体は検出されなかったことから、偽陽性と判断した。同様に、150 mg/kg/週皮下投与群の雌 1/6 例で、抗オゾラリズマブ抗体が投与前に検出されたが、この個体も、オゾラリズマブ投与後に抗オゾラリズマブ抗体は検出されなかったことから、偽陽性と判断した。回復期間中、対照群並びに 150 mg/kg/週の皮下投与群及び静脈内投与群に抗オゾラリズマブ抗体は検出されなかったが、15 mg/kg/週静脈内投与群の雌 1/6 例（16.7%、回復 28 及び 56 日）で抗オゾラリズマブ抗体が検出された。この個体の血漿中オゾラリズマブ濃度は同群の他の個体と同レベルであったことから、抗オゾラリズマブ抗体産生によるオゾラリズマブの血漿中濃度への明らかな影響はないと考えられた。

以上のようにいずれの群においても、オゾラリズマブ投与に関連した毒性変化は認められなかったことから、皮下及び静脈内投与における無毒性量は、いずれも 150 mg/kg/週と考えられた。

表 2.6.6-4　カニクイザル 5 週間反復投与毒性及び 8 週間回復性試験における
血漿中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数（投与期間）

試験日	投与経路	投与量（mg/kg/週）	性別	C_{max} 又は C_{5min} [a]（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}168h}$（h*μg/mL）	抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 [b, c]	蓄積係数 [d]
1 週（初回投与）[e]	皮下	15	雄	105 ± 21	14355 ± 1941	0/3	NA
			雌	116 ± 25	15700 ± 2632	0/3	NA
		150	雄	1114 ± 208	151681 ± 27712	0/6	NA
			雌	1624 ± 146	208771 ± 25075	1/6	NA
	静脈内	15	雄	275 ± 49	20347 ± 2593	0/6	NA
			雌	312 ± 35	24654 ± 3182	0/6	NA
		50	雄	877 ± 72	61902 ± 5116	0/3	NA
			雌	959 ± 164	70969 ± 9259	0/3	NA
		150	雄	3067 ± 385	220526 ± 31136	0/6	NA
			雌	3082 ± 450	236386 ± 28626	0/6	NA
5 週（最終投与）[f]	皮下	15	雄	372 ± 180	45783 （n=2 [g]）	0/3	3.13 （n=2 [g]）
			雌	259 ± 27	37059 ± 4806	0/3	2.37 ± 0.18
		150	雄	2831 ± 395	398834 ± 50661	0/6	2.70 ± 0.53
			雌	3195 ± 767	413194 ± 88159	0/6	1.87 ± 0.26
	静脈内	15	雄	517 ± 86	44587 ± 7824	0/6	2.22 ±0.44
			雌	528 ± 104	51247 ± 7203	0/6	2.12 ±0.46
		50	雄	1622 ± 156	152563 ± 22353	0/3	2.46 ±0.24
			雌	1290 ± 71	133158 ± 12830	0/3	1.90 ± 0.28
		150	雄	4712 ± 489	434133 ± 41763	0/6	1.99 ± 0.27
			雌	5359 ± 556	521630 ± 58034	0/6	2.22 ± 0.29

平均値±標準偏差（n=3 又は 6）、NA: 該当なし

a. 皮下投与は C_{max}、静脈内投与は C_{5min}
b. 初回投与時は投与前、最終投与時は投与の 168 時間後（試験 36 日）に検査
c. 数値：陽性動物数/評価動物数
d. 試験 5 週 $AUC_{0\text{-}168h}$/試験 1 週 $AUC_{0\text{-}168h}$
e. 試験 1 日
f. 試験 29 日
g. 投与後 168 時間の血漿が凍結融解安定性の許容回数内に測定できなかった個体を除外して平均値を算出

表 2.6.6-5　カニクイザル 5 週間反復投与毒性及び 8 週間回復性試験における
血漿中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数（回復期間）

回復日	投与経路	投与量（mg/kg/週）	性別	血漿中オゾラリズマブ濃度（ng/mL）	抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 [a]
7 日	皮下	150	雄	1652532 ± 231228	0/3
			雌	1387325 ± 300382	0/3
	静脈内	15	雄	99642 ± 2466	0/3
			雌	169979 ± 62041	0/3
		150	雄	1583414 ± 310592	0/3
			雌	2003376 ± 156828	0/3
28 日	皮下	150	雄	358663 ± 75933	0/3
			雌	254917 ± 94617	0/3
	静脈内	15	雄	15223 ± 2516	0/3
			雌	32780 ± 8448	1/3
		150	雄	284079 ± 100827	0/3
			雌	353497 ± 20368	0/3
56 日	皮下	150	雄	55930 ± 20955	0/3
			雌	34022 ± 30816	0/3
	静脈内	15	雄	1325 ± 381	0/3
			雌	4700 ± 2213	1/3
		150	雄	46499 ± 35296	0/3
			雌	72453 ± 26807	0/3

平均値±標準偏差（n=3）
a.　数値：陽性動物数/評価動物数

2.6.6.3.3　カニクイザル 39 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-3

雌雄カニクイザルに週 1 回 39 週間、オゾラリズマブを 150 mg/kg/週（雌雄各 4 例）の用量で皮下投与、又は 15、50 及び 150 mg/kg/週（各群雌雄各 4 例）の用量で静脈内投与した。対照群（雌雄各 4 例）には、溶媒である[redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び[redacted]%ショ糖を含む[redacted]%ポリソルベート 80 水溶液（pH[redacted]）を皮下及び静脈内の両経路で投与した。投与量は、いずれもカニクイザルを用いた 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性試験（2.6.6.3.2 項）において投与した用量とした。一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査（血液凝固検査を含む）、血液生化学的検査、尿検査、投与部位の評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査により評価を実施した。投与前及び投与後経時的に採血し、血漿中オゾラリズマブ濃度及び血漿中抗オゾラリズマブ抗体を測定した。

150 mg/kg/週皮下投与群の雄 1/4 例が試験 34 日（試験 29 日に 5 回目のオゾラリズマブを皮下投与した 5 日後）に死亡発見された。この個体では、低摂餌が散見され（試験 10～32 日）、死亡前に嘔吐（試験 32 日）及び便排泄減少（試験 22 日）、液状便（試験 29 及び 33 日）が認められたが、体重及び剖検所見に影響は認められなかった。病理組織学的所見として、空腸、回腸、盲腸、結腸の軽度～重度の壊死性炎（腸粘膜に多数のグラム陰性球桿菌を伴う）、脾臓の軽度の白脾髄の細胞密度の減少、軽度の赤脾髄の壊死、胸腺の中等度の細胞密度の減少、肝臓の軽微な巣状壊死が認められ、脾臓及び肝臓にグラム陰性球桿菌が認められた。死亡はグラム陰性球桿菌による

敗血症を伴う腸管の壊死性炎によるものと考えられ、オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用に続発した変化であると考えられた。試験期間中に他の死亡例は認められなかった。

生存例では、オゾラリズマブ投与に関連した毒性変化は認められなかった。

一般状態観察において、試験 8～39 週に、150 mg/kg/週皮下投与群の雌雄各 1/4 例、50 及び 150 mg/kg/週静脈内投与群の雌各 1/4 例で投与期間に腫脹（口）、皮膚の乾燥（口、鼻、鼻口部又は顔周辺）、又は皮膚の発赤（口）が認められた。これらの所見が認められた 4 例のうち 150 mg/kg/週の皮下投与群の雌 1 例は、試験 27 週に蜂巣炎と診断され、黄色ブドウ球菌が陽性であった。この動物には、腫脹及び炎症に対して非ステロイド系抗炎症薬を、蜂巣炎に対して広域抗生物質（エンフロキサシン）を投与して回復し、投与終了時には関連する所見は認められなかった。残りの 3 例は、病理組織学的検査で表皮／真皮の炎症又は皮膚の潰瘍が認められ、さらにそのうち 2 例については、血液学的検査及び血液生化学的検査で炎症に関連した変化が認められた。その他の動物で、皮膚の乾燥が散見されたが、これらは発赤及び腫脹を伴わない変化であった。これらの皮膚所見は、細菌感染を伴う個体も認められたことから、オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用による影響であると考えられた。

150 mg/kg/週皮下投与群の雌雄各 4/4 例、15、50 及び 150 mg/kg/週静脈内投与群の雄各 4/4 例、雌各 1/4、3/4 及び 3/4 例で便性状の変化（主に液状便）、150 mg/kg/週皮下投与群及び 15 mg/kg/週以上の静脈内投与群で低摂餌の個体が認められた。便性状の変化（主に液状便）は、発現頻度に用量に応じた増加は認められず、発現日数も 1 から 14 日間と頻度が低値であったことから、毒性学的意義の乏しい変化であると考えられた。低摂餌は、雄における発現頻度は対照群と同程度であったこと、体重減少を伴わない変化であったことから、毒性学的意義の乏しい変化であると考えられた。また、便性状の変化が認められた多くの動物は、病理組織学的検査において腸粘膜上皮の変化（軽微から軽度の杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加）の発現頻度の増加を伴っていた。便性状の変化が認められた個体である 15、50 及び 150 mg/kg/週静脈内投与群の 1/4、2/4 及び 2/4 例のうち、低摂餌を伴う個体について広域抗生物質の投与及び糞便検査を実施した結果、15、50 及び 150 mg/kg/週静脈内投与群の各々1/1、2/3 及び 2/4 例でカンピロバクターが検出され、細菌感染の発生が確認できた。細菌感染を伴うこれらの便性状の変化は、オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用に続発した変化であると考えられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、150 mg/kg/週皮下投与群の雄 1/4 例及び 150 mg/kg/週静脈内投与群の雌 1/4 例で、リンパ球数、フィブリノゲン、及びグロブリンの増加が認められた。また、150 mg/kg/週静脈内投与群の雄全例、雌 3/4 例で、試験 178 日及び試験 273 日にフィブリノゲンの増加が認められた。これらの血液学的検査及び血液生化学的検査の程度はいずれも軽度であった。リンパ球数、フィブリノゲン、グロブリンの増加がみられた個体において、剖検及び病理組織学的検査で痂疲、表皮／真皮の炎症が認められたことから、これらの変化はオゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用に続発した変化であると考えられた。

剖検では、皮膚の痂皮（顔、口唇）が 150 mg/kg/週皮下投与群の雄 1/3 例、50 mg/kg/週静脈内投与群の雌 2/4 例及び 150 mg/kg/週静脈内投与群の雌 1/4 例で認められた。これらの所見は一般状態観察にて認められた皮膚所見に一致し、病理組織学的検査では、150 mg/kg/週静脈内投与群の雌

1/4 例は中等度、そのほかの動物は軽度の表皮／真皮の炎症が認められた。150 mg/kg/週静脈内投与群の雌 1/4 例では、同時に中等度の皮膚の潰瘍も認められた。表皮／真皮の炎症及び皮膚の潰瘍はオゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用による影響と考えられた。また、十二指腸、空腸、回腸、盲腸又は結腸において腸粘膜上皮の変化（軽微から軽度の杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加）が 150 mg/kg/週皮下投与群及び 15 mg/kg/週以上の静脈内投与群の雌雄で認められ、雌では用量に応じた発現頻度の増加が認められた。低摂餌を伴う便性状変化が認められた個体で糞便検査を実施した結果、カンピロバクターが検出された。したがって、オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用に続発した細菌（カンピロバクター）感染が生じ、それに伴う適応性変化として腸粘膜上皮の変化（軽微から軽度の杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加）の発現頻度増加が認められたと考えられた[1]。その他、150 mg/kg/週皮下投与群及び 15 mg/kg/週以上の静脈内投与の群の雌雄で脾臓に軽微から中等度の細胞減少（主に胚中心）が認められ、本変化はオゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用による影響であると考えられた。なお、他のリンパ系組織に病理組織学的所見は認められなかった。投与部位（皮下、静脈内）では、剖検にて静脈内にて変色並びに痂疲が認められた。病理組織学的検査において、皮下投与群で慢性炎症、膠原線維の変性又は付属器の萎縮、静脈内投与群で血管周囲における慢性炎症、出血、血管内膜増生、膠原線維の変性、痂疲又は炎症（混合細胞）が認められたが、いずれの所見も対照群と同程度又は軽微から軽度の変化であり、オゾラリズマブ投与との関連はないものと考えられた。

その他、体重、眼科学的検査、尿検査及び器官重量において、皮下投与、静脈内投与いずれの場合も、最高用量である 150 mg/kg/週までオゾラリズマブ投与に関連した変化は認められなかった。

TK パラメータを表 2.6.6-6 に示す。雌雄カニクイザルに 39 週間静脈内投与したときのオゾラリズマブの曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）は用量の増加に伴い増加した。皮下及び静脈内投与とも曝露に性差は認められなかった。試験 39 週の蓄積係数は 150 mg/kg/週皮下投与群の雌雄で 4.5～5.0、15 mg/kg/週以上の静脈内投与群の雌雄で 2.6～4.0 であった。試験 39 週の $AUC_{0\text{-}168h}$ は、150 mg/kg/週皮下投与群では 150 mg/kg/週静脈内投与群の 76～90%であった。

本試験（試験 274 日まで）における抗オゾラリズマブ抗体の陽性率は、対照群の全検査動物で 0%（0/8 例）、オゾラリズマブ投与群の全検査動物で 0%（0/32 例）であった。なお、オゾラリズマブ皮下投与群の 1/32 例で投与前に陽性を示した個体が認められたが、投与後はいずれの測定時点も陰性であった。

以上から、雌雄カニクイザルに、週に 1 回 39 週間、オゾラリズマブを 150 mg/kg/週の用量で皮下、15、50 及び 150 mg/kg/週の用量で静脈内投与した結果、オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用による変化、並びに免疫調節作用に続発した細菌感染が認められた。オゾラリズマブ投与に関連した毒性変化は認められなかったことから、皮下及び静脈内投与における無毒性量は、いずれも 150 mg/kg/週と考えられた。

表 2.6.6-6　カニクイザル 39 週間反復投与毒性試験における
血漿中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数

試験日	投与経路	投与量（mg/kg/週）	性別	C_{max} 又は C_{5min} [a]（μg/mL）	AUC_{0-168h}（h*μg/mL）	抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 [b, c]	蓄積係数 [d]
1 週（初回投与）[e]	皮下	150	雄	1229 ± 86	149673 ± 23498	1/4	NA
			雌	945 ± 108	121600 ± 11033	0/4	NA
	静脈内	15	雄	288 ± 38	20140 ± 3818	0/4	NA
			雌	267 ± 29	20617 ± 1640	0/4	NA
		50	雄	1101 ± 186	91868 ± 14392	0/4	NA
			雌	1024 ± 53	78068 ± 4591	0/4	NA
		150	雄	2822 ± 364	202766 ± 21776	0/4	NA
			雌	2811 ± 561	214756 ± 28552	0/4	NA
39 週（最終投与）[f]	皮下	150	雄	4907 ± 333	618537 ± 29335	0/3	4.5 ± 0.4
			雌	5108 ± 1484	610588 ± 193594	0/4	5.0 ± 1.3
	静脈内	15	雄	527 ± 108	56899 ± 8683	0/4	2.9 ± 0.7
			雌	505 ± 16	55870 ± 3658	0/4	2.7 ± 0.2
		50	雄	2400 ± 666	222936 ± 96232	0/4	2.6 ± 1.7
			雌	2330 ± 841	237748 ± 124745	0/4	3.1 ± 1.7
		150	雄	7887 ± 2919	813459 ± 254694	0/4	4.0 ± 1.0
			雌	6016 ± 1402	674990 ± 271584	0/4	3.1 ± 1.0

平均値±標準偏差（n=3 又は 4）、NA: 該当なし
a.　皮下投与は C_{max}、静脈内投与は C_{5min}
b.　初回投与時は投与前、最終投与時は投与の 168 時間後（試験 274 日）に検査
c.　数値：陽性動物数/評価動物数
d.　試験 39 週 AUC_{0-168h}/試験 1 週 AUC_{0-168h}
e.　試験 1 日
f.　試験 267 日

2.6.6.4　遺伝毒性試験

オゾラリズマブは三つのラマ抗体由来抗原結合領域が融合した三量体構造のヒト化融合蛋白質である。ICH S6 ガイドライン（「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」平成 24 年 3 月 23 日、薬食審査発 0323 第 1 号）では、蛋白質成分が DNA やその他の染色体物質に直接相互作用するとは考えにくい旨の記載があるほか、医薬品について実施される標準的な遺伝毒性試験の実施はバイオテクノロジー応用医薬品には適切でないとの記載があることから、遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.5　がん原性試験

がん原性試験は、オゾラリズマブはマウス及びラットの TNFα に対して交差反応性が非常に低いこと（2.6.2.2.1 項）、マウス及びラットに対するオゾラリズマブの相同蛋白質を用いたがん原性試験は、2 年間の皮下並びに静脈内投与試験の実施が技術的に困難であることに加え、相同蛋白質を用いたがん原性試験は ICH S6 ガイドラインにおいて推奨されていないことから実施しなかった。オゾラリズマブのカニクイザルを用いた 39 週間皮下及び静脈内反復投与毒性試験におい

ては、雌雄で軽微から軽度の腸粘膜上皮の変化（杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加）の発現頻度の増加が認められたが、雄においては明確な用量反応性は認められず、細菌感染を伴う便性状の変化に関連した適応性変化と考えられた。その他の病理組織学的検査においても、オゾラリズマブ投与により、前がん病変を示唆する所見は認められなかった。

また、TNFα の発がんに関する作用については、以下の報告が知られている。TNFα は発がんに関して相反する二性質、つまり、プロモーターとしての作用と抗腫瘍効果を持つと考えられている[2,3,4,5,6,7,8]。TNFα は、内在性の腫瘍プロモーターとして腫瘍細胞の増殖、侵襲、転移及び血管新生などに関与していると考えられている[6,7]。したがって、TNFα が中和されることによって発がん機構は抑制的に調節されると考えられる。一方、TNFα は炎症性サイトカインとして多様な機能を有し、細胞の分化、増殖、細胞死などを調節し、腫瘍に対しても細胞死などにより抗腫瘍作用を発揮すると考えられていることから[6]、TNFα の中和は腫瘍発生を導く可能性を示唆している。しかし、TNFα はいくつかの腫瘍細胞株に対して殺細胞作用を持つとの報告がある一方で、その他の多くの腫瘍細胞株には作用しないことが報告されている[9,10]。また、TNFα 欠損マウスや TNF 受容体欠損マウスを用いた腫瘍発現検討試験においては、野生型マウスと比較して腫瘍発生の増加は認められなかったことが報告されている[3,11,12,13,14]。以上の報告より、TNFα の中和が発がんに影響する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 受胎能に関する試験

ICH S6 ガイドラインにおいて、ヒト以外の霊長類の交配試験は実際的でないと記載されていることから、カニクイザルを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。

2.6.6.6.2 カニクイザル静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験

資料番号 4.2.3.5.2-1

妊娠カニクイザル（1 群各 12 例）の器官形成期（妊娠 20～48 日、交配期間の中間日を妊娠 0 日と起算）にオゾラリズマブを 0（対照群）、15 及び 150 mg/kg/週の用量で静脈内投与し、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を検討した。対照群には、溶媒である[redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び[redacted]%ショ糖を含む[redacted]%ポリソルベート 80 水溶液（pH[redacted]）を投与した。母動物については、一般状態観察、体重、摂餌量、投与部位の評価及び超音波による妊娠モニターを実施し、胎児については、妊娠 100～102 日に帝王切開して胚・胎児死亡率、胎児及び胎盤重量測定、体長測定、羊水の性状及び羊水量測定、並びに胎盤及び胎児の形態評価（外表、内臓、骨格）を実施した。さらに、母動物は妊娠 20、48 及び 100 日に、胎児からは帝王切開予定日［妊娠 100 日（+2 日）］に採血し、血漿中オゾラリズマブ濃度及び血漿中抗オゾラリズマブ抗体を測定した（表

2.6.6-7）。投与量は、カニクイザルを用いた 5 週間（週 1 回投与、計 5 回）皮下及び静脈内反復投与毒性試験（2.6.6.3.2 項）において投与した用量とした。

母動物において、死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量及び投与部位にオゾラリズマブ投与による影響は認められなかった。一般状態において、オゾラリズマブ投与群で泌尿生殖器周囲の赤色分泌物が認められたが、本変化は対照群で認められた変化と同等であったことから、オゾラリズマブ投与に関連するものではないと考えられた。

妊娠 50 日以前の胚死亡が 0、15 及び 150 mg/kg/週投与群の各々1/12、2/12 及び 1/12 例に認められ、妊娠 50 日以降に 15 及び 150 mg/kg/週投与群の 2/12 及び 1/12 例に胎児流産が認められた。本試験で認められた胚・胎児死亡は、用量に応じた増加が認められないこと、試験実施施設における胚・胎児死亡の背景データ（[redacted]）と同程度であること、他の評価項目において関連する変化が認められなかったことから、オゾラリズマブの投与に関連するものではないと考えられた。

胎児では、いずれの検査においても、オゾラリズマブ投与に関連する影響は認められなかった。

TK パラメータを表 2.6.6-7 及び表 2.6.6-8 に示す。妊娠 48 日（投与 5 回目の後）のオゾラリズマブ曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）は用量の増加に応じて増加した。妊娠 100 日（最終投与の 52 日後）では、オゾラリズマブ投与群全ての妊娠動物（15 mg/kg/週投与群：8/12 例、150 mg/kg/週投与群：10/12 例）及びその胎児の血漿中にオゾラリズマブが検出された。母動物に対する胎児の血漿中オゾラリズマブ濃度の割合は、15 及び 150 mg/kg/週投与群でそれぞれ約 3.2 及び 3.3%であった。蓄積係数は 15 及び 150 mg/kg/週投与群でいずれも 2.2 であった。

抗オゾラリズマブ抗体は、母動物及び胎児いずれからも検出されなかった。

以上のように、母動物及び胚・胎児において、オゾラリズマブ投与に関連した毒性変化は認められなかったことから、母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 150 mg/kg/週であると考えられた。

表 2.6.6-7　カニクイザル静脈内投与による胚・胎児発生に関する毒性試験における母動物血漿中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数

試験日	投与量（mg/kg/週）	$AUC_{0\text{-}168h}$（h*μg/mL）	C_{peak}（μg/mL）	抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 [a, b]	蓄積係数 [c]
妊娠 20 日（初回投与）	15	36268 ± 3973	483 ± 69	0/12	NA
	150	325982 ± 75711	4018 ± 800	0/12	NA
妊娠 48 日（最終投与）	15	81529 ± 15208	919 ± 166	0/11	2.2 ± 0.3
	150	708996 ± 141448	8577 ± 2725	0/12	2.2 ± 0.5

平均値±標準偏差（n=10-12）、NA: 該当なし

a. 数値：陽性動物数/評価動物数
b. 初回投与時は投与前、最終投与時は投与の 168 時間後（試験 55 日）に検査
c. 妊娠 48 日 $AUC_{0\text{-}168h}$/妊娠 20 日 $AUC_{0\text{-}168h}$

表 2.6.6-8　カニクイザル静脈内投与による胚・胎児発生に関する毒性試験における母動物血漿中曝露量及び胎児血漿中濃度

試験日	投与量（mg/kg/週）	母体血漿中濃度 (ng/mL)	胎児血漿中濃度 (ng/mL)	胎児／母体濃度比	母動物の抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 [b]	抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 [b]
妊娠100日 [a]	15	5723±2604	172±92.1	0.0315±0.0105	0/10	0/8
	150	55015±35199	1025±540	0.0327±0.0347	0/12	0/10

平均値±標準偏差（n=8-10）
a.　帝王切開時（妊娠 100 日＋2 日以内）
b.　数値：陽性動物数／評価動物数

2.6.6.6.3　カニクイザル静脈内投与による出生前及び出生後の発生に関する試験

資料番号 4.2.3.5.3-1

妊娠カニクイザル（1 群各 16 例）にオゾラリズマブを 0（対照群）、15 及び 150 mg/kg/週の用量で静脈内投与し、妊娠及び授乳期の母動物、受胎産物及び出生児の発生に及ぼす影響を検討した。投与期間は妊娠 20 日（交配期間の中間日を妊娠 0 日と起算）から自然分娩まで週 1 回投与した後、授乳 7 日から 28 日（自然分娩日を授乳/生後 0 日と起算）まで週 1 回投与を実施した。対照群には、溶媒である 20 mmol/L L-ヒスチジン及び 7.5%ショ糖を含む 0.01%ポリソルベート 80 水溶液（pH 6.0）を投与した。投与量は、カニクイザル静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2 項）において投与した用量とした。母動物では、一般状態、体重及び摂餌量を評価し、胚・胎児の生存と成長は、超音波による妊娠モニターで評価した。母動物からは投与期間中（妊娠及び授乳期間中）に血液、授乳期間中に乳汁を採取し、血液学的検査（血液凝固検査を含む）、血液生化学的検査、血漿中オゾラリズマブ濃度及び抗オゾラリズマブ抗体の測定を行った。流産又は分娩後にまもなく瀕死又は死亡した母動物は、剖検及び病理組織学的検査を実施した。出生児では、出生時の観察、一般状態観察、体重、外表形態測定、身体発達検査、X 線による骨格検査、血液学的検査（血液凝固検査、末梢血リンパ球のフェノタイピングを含む）、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量（生存例のみ）及び病理組織学的検査により評価を実施した。出生児から採血し、血漿中オゾラリズマブ濃度及び抗オゾラリズマブ抗体の測定並びに KLH 投与後の抗 KLH 抗体の測定を実施した。

150 mg/kg/週投与群の母動物において、妊娠 50 日以降に認められた流産又は子宮内胎児死亡を有した母動物数（4/16 例；25%：各々妊娠 71、92、96 又は 122 日）が、同試験での対照群の同母動物数（1/16 例；6.3%：妊娠 84 日）、及び試験施設での背景対照値の同母動物数（[redacted]%；妊娠 51 から 142 日）と比較して高く認められ、本変化はオゾラリズマブ投与に関連した変化と考えられた。15 mg/kg/週投与群の母動物において、流産又は子宮内胎児死亡を有した母動物が認められた（2/16 例；12.5%：各々妊娠 25 又は 73 日）が、対照群と同程度（1/16 例；6.3%：妊娠 84 日）又は試験施設での背景対照値（[redacted]%；妊娠 26 日以前）と同程度の変化であると考えられた。その他、15 及び 150 mg/kg/週投与群の母動物において皮膚所見（鱗屑、発赤）の頻度の増加が認められ、オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用に関連した変化と考えられた。

流産又は分娩後にまもなく瀕死又は死亡発見した 15 mg/kg/週投与群の母動物 2/16 例と 150 mg/kg/週投与群の母動物 1/16 例についての観察所見は以下のとおりである。オゾラリズマブ投与に関連した一般状態として、妊娠期間中に母動物 2/3 例（15 及び 150 mg/kg/週投与群で各々 1/16 例）に皮膚所見（鱗屑、発赤）が認められた。15 mg/kg/週投与群の 1/16 例は妊娠 137 日に死産、死産翌日に死亡し、死亡日（妊娠 138 日）のフィブリノゲン値は投与前（妊娠 20 日）の値に比べて 234%高かった。15 mg/kg/週投与群の 1/16 例は妊娠 73 日に流産、流産翌日に死亡発見され、死亡日（妊娠 74 日）のフィブリノゲン値は投与前（妊娠 20 日）の値に比べて 137%高かった。150 mg/kg/週投与群の 1/16 例は妊娠 92 日に流産し、同日に瀕死となり切迫剖検を実施し、死亡日（妊娠 92 日）のフィブリノゲン値は投与前（妊娠 20 日）の値に比べて 147%高かった。死亡又は切迫剖検した動物では、多臓器の好中球浸潤が認められた。これらの動物において、剖検で子宮の大型化、病理組織学的検査で子宮及び脳における桿菌又は球菌のいずれかの所見が認められ、分娩に関連した細菌感染（敗血症）が発生していたと考えられた。なお、この感染は子宮を初発部位として多臓器へ波及したと考えられ、オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用により続発した変化と考えられた。また、これらの動物において脾臓の細胞数減少が認められた。本変化はカニクイザル 39 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）でも認められており、オゾラリズマブの薬理作用による免疫調節作用への影響によると考えられた。その他、母動物については、体重、摂餌量、超音波による妊娠モニター、血液学的検査、血液生化学的検査でオゾラリズマブ投与に関連した変化は認められなかった。

出生児では、妊娠 166 日に自然分娩された 15 mg/kg/週投与群の 1/11 例が、生後 42 日に死亡発見された。この死亡児について、出生時の観察、一般状態、体重、外表形態測定、身体発達検査、骨格検査、血液学的検査及び血液生化学的検査にオゾラリズマブ投与に関連した変化は認められなかった。腎臓において、剖検では多巣性結節及び黄色液、病理組織学的検査では、尿細管の中等度の好中球浸潤を伴うびまん性の高度な単核細胞浸潤が認められた。また、膀胱においても、粘膜下組織の単核細胞、好酸球、好中球の集簇が認められたことから、この死亡児の腎臓に細菌や真菌は認められなかったものの、病理組織所見の特徴から、下部尿路から腎臓への感染拡大が死因と考えられた。これらの変化はオゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用に続発して生じた細菌感染に関連した変化であると考えられた。その他の計画解剖された出生児における全ての検査項目、死産児並びに早産児の剖検及び病理組織学的検査において、オゾラリズマブ投与に関連した変化は認められなかった。

TK パラメータを表 2.6.6-9 及び表 2.6.6-10 に示す。妊娠 20 及び 153 日の母動物の全身曝露（C_{max} と AUC_{0-t}）は用量の増加に応じて増加した。妊娠 153 日の全身曝露は妊娠 20 日の曝露より高かった。授乳 14、28 及び 90 日の乳汁中にオゾラリブマブが検出され、その濃度は血漿に対して約 0.1～0.4%であった。出生児においても全身曝露が認められた。15 mg/kg/週投与群では生後 14 及び 28 日に、150 mg/kg/週投与群では生後 14、28 及び 90 日に血漿中でオゾラリズマブが検出されたが、生後 210 日の出生児の血漿中からオゾラリズマブは検出されなかった。

抗オゾラリズマブ抗体の母動物での陽性率は、0（対照群）、15 及び 150 mg/kg/週投与群で各々 0%、29%（5/17 例）及び 0%であった。抗オゾラリズマブ抗体の出生児での陽性率は 0（対照群）、

15 mg/kg/週及び 150 mg/kg/週投与群で各々0%（0/12 例）、36%（4/11 例）及び 25%（2/8 例）であった。

以上のように、母動物に 150 mg/kg/週を静脈内投与した結果、流産又は子宮内胎児死亡の頻度の増加が認められたことから、母動物、胎児・出生児の無毒性量はいずれも 15 mg/kg/週と考えられた。

表 2.6.6-9　カニクイザル静脈内投与による出生前及び出生後の発生に関する試験における母動物の血漿中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数

試験日	投与量（mg/kg/週）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-t}（h*μg/mL）	抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 [a]
妊娠 20 日（初回投与）	15	407 ± 63.3	38600 ± 5420	5/17 [b]
	150	3800 ± 472	360000 ± 46700	0/16
妊娠 153 日（最終投与）	15	766 ± 109	74900 ± 25500	
	150	7880 ± 879	843000 ± 159000	

平均値±標準偏差（n=7-17）

a. 数値：陽性動物数/評価動物数、試験期間を通して評価

b. 妊娠 26 日に実施した超音波モニターによる胎児の生存性検査で、胚の存在が確認されなかった個体も含む。

表 2.6.6-10　カニクイザル静脈内投与による出生前及び出生後の発生に関する試験における乳汁中及び出生児の血漿中曝露量及び抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数

試験日	投与量（mg/kg/週）	乳汁中濃度（μg/mL）	出生児血漿中濃度（μg/mL）	抗オゾラリズマブ抗体陽性動物数 [a]
授乳/生後 14 日	15	0.664 ± 0.268	3.71 ± 2.16	4/11
	150	4.97 ± 1.44	24.6 ± 7.62	2/8
授乳/生後 28 日	15	0.699 ± 0.399	1.11 ± 0.756	
	150	5.61 ± 1.45	7.42 ± 3.36	
授乳/生後 90 日	15	0.00660 ± 0.00723	BLQ	
	150	0.0860 ± 0.0643	0.0350 ± 0.0508	
授乳/生後 210 日	15		BLQ	
	150		BLQ	

平均値±標準偏差（n=7-11）、BLQ：定量下限未満（<0.008 μg/mL）

a. 数値：陽性動物数/評価動物数、試験期間を通して評価

2.6.6.7　局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施しなかったが、CD-1 マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で投与部位における刺激性を評価した。

CD-1 マウスに 50 mg/mL のオゾラリズマブ溶液を週 1 回、5 週間反復静脈内投与（投与部位：尾静脈）又は皮下投与（投与部位：胸郭背部）した結果、肉眼観察及び組織学的検査のいずれにおいても投与部位にオゾラリズマブ投与の影響は認められなかった（2.6.6.3.1 項）。

カニクイザルに 75 mg/mL のオゾラリズマブ溶液を週 1 回、5 週間又は 39 週間反復静脈内投与（投与部位：橈側皮静脈又は伏在静脈）又は皮下投与（投与部位：胸郭背部又は肩甲部）した結果、肉眼観察及び組織学的検査のいずれにおいても投与部位にオゾラリズマブ投与の影響は認められなかった（2.6.6.3.2 項及び 2.6.6.3.3 項）。

以上の結果から、オゾラリズマブに血管及び皮下刺激性が発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　組織交差反応性試験

資料番号 4.2.3.7.7-1

CD-1 マウス、カニクイザル及びヒトの正常組織を用いてオゾラリズマブの組織交差反応性を検討した。各組織の凍結切片についてビオチン標識オゾラリズマブ 2 濃度（10 及び 50 µg/mL）を適用し、直接免疫ペルオキシダーゼ法による免疫組織化学染色を実施した。陽性対照試料はヒト TNF 発現 CHO 細胞及びヒト TNFα の樹脂硬着標本、陰性対照試料はヒト TNF 非発現 CHO 細胞及びヒト副甲状腺ホルモン関連蛋白（PTHrP 1-34）の樹脂硬着標本を用いた。

HSA 非存在下において、CD-1 マウス、カニクイザル及びヒトの組織交差反応性を検討した（1 組織あたり 1～2 例のドナー）。その結果、CD-1 マウス、カニクイザル及びヒトの全ての組織の間質及び基質の細胞外蛋白質が、ビオチン標識オゾラリズマブに染色された。オゾラリズマブは血清アルブミンと結合することから、本染色結果は、内因性アルブミンへの結合に関連していると考えられた。その他、CD-1 マウスでは胃、前立腺、膀胱、子宮（体部及び頸部）の平滑筋細胞の細胞質が、カニクイザルでは結腸の平滑筋細胞の細胞質がビオチン標識オゾラリズマブに染色された。

ビオチン標識オゾラリズマブの TNFα 結合領域への結合を評価するため、HSA 存在下において、カニクイザル及びヒトの組織交差反応性を検討した（1 組織あたり 2～5 例のドナー）。その結果、評価した組織においてカニクイザルとヒトのビオチン標識オゾラリズマブによる染色パターンは類似していた。HSA 存在下において、カニクイザル及びヒトの食道、結腸、胃、前立腺、膀胱及び子宮（体部及び頸部）の平滑筋細胞の細胞質、並びに肺の血管平滑筋細胞の細胞質がビオチン標識オゾラリズマブに染色された。カニクイザルにおいてのみ、食道、卵管及び胎盤の単核細胞の細胞質及び細胞膜、小腸、卵管、皮膚の立毛筋及び尿管の平滑筋細胞の細胞質、心臓の血管平滑筋細胞の細胞質、皮膚の汗腺上皮の細胞質、食道及び皮膚の脂肪組織（又は褐色脂肪細胞）の

細胞質がビオチン標識オゾラリズマブに染色された。また、ヒトにおいてのみ、結腸及び膵臓の単核細胞、血液中の好酸球及び小腸の白血球の細胞質及び細胞膜、膀胱の上皮細胞の細胞質がビオチン標識オゾラリズマブに染色された。ヒト又はカニクイザルで認められた単核細胞、好酸球又は白血球の細胞質及び細胞膜における染色は、ヒト TNFα の発現部位であると考えられた。カニクイザルで認められた脂肪組織（又は褐色脂肪細胞）の細胞質における染色は、本試験のヒトにおいては認められない変化であったが、ヒトの脂肪組織で TNFα の発現について報告[15]があることから、サルの脂肪組織（又は褐色脂肪）の染色も TNF α の発現に関連した変化であると考えられた。その他、ヒトの膀胱及びカニクイザルの皮膚（汗腺）の上皮細胞の細胞質、ヒト又はカニクイザルで認められた様々な組織中の平滑筋細胞及び血管平滑筋細胞における細胞質と細胞膜の両方あるいはどちらか一方の染色については、TNFα に近い別のエピトープや報告のない TNFα 発現部位との結合を示している可能性が考えられた。

その他、HSA 存在下及び非存在下において認められた、CD-1 マウス、カニクイザル及びヒトにおける細かな染色パターンの違いは、種差よりもむしろ、標本間の違い、ドナーの年齢、病歴や死亡状況の違いや個体差によって生じた可能性が示唆された。

組織交差反応性試験の結果、ヒトと同様に TNFα 及び内因性アルブミン結合能を有するカニクイザルはオゾラリズマブの *in vivo* 毒性試験、内因性アルブミン結合能を有する CD-1 マウスは内因性アルブミン結合に関連した毒性の評価に適した動物種であると考えられた。

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 オゾラリズマブの毒性

オゾラリズマブの 5 週間反復投与毒性試験において、CD-1 マウス及びカニクイザルに対し、それぞれ 250 及び 150 mg/kg/週までの用量を皮下及び静脈内投与した結果、死亡及び毒性変化は認められなかった。したがって、CD-1 マウス及びカニクイザルにおける皮下及び静脈内投与での週 1 回 5 週間反復投与試験における無毒性量は、各々250 及び 150 mg/kg/週であると考えられた。

オゾラリズマブの 39 週間反復投与毒性試験では、カニクイザルに 150 mg/kg/週までの用量を皮下及び静脈内投与した。その結果、150 mg/kg/週皮下投与群の雄 1 例において、細菌性敗血症を伴う腸管の壊死性炎による死亡が試験 34 日（試験 29 日に 5 回目のオゾラリズマブを皮下投与した 5 日後）に認められた。150 mg/kg/週皮下投与群及び 50 mg/kg/週以上の静脈内投与群において、細菌感染を伴う皮膚所見（口の腫脹及び皮膚の乾燥、発赤又は蜂巣炎）が認められた。150 mg/kg/週皮下投与群及び 15 mg/kg/週以上の静脈内投与群において、細菌感染を伴う便性状の変化（主に液状便）及び腸粘膜上皮の変化（軽微から軽度の杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加）の発現頻度増加、並びに脾臓胚中心細胞の減少が認められた。これらの変化は、オゾラリズマブの薬理作用である免疫調節作用によるものであり、細菌感染については免疫調節作用に続発したものであると考えられた。なお、他の TNF 阻害薬であるヒュミラ（アダリムマブ）[16]、レミケード（インフリキシマブ）[17]、エンブレル（エタネルセプト）[18]、シンポニー（ゴリムマブ）[19]及びシムジア（セルトリズマブ・ペゴル）[20]においても、ヒトへの投与時に感染症の危険性が警告されているこ

とから、オゾラリズマブ投与で認められたこれらの変化は TNF 阻害薬のクラスエフェクトと考えられた。

胚・胎児発生に関する毒性試験では、妊娠カニクイザルにオゾラリズマブを 15 及び 150 mg/kg/週の用量で妊娠 20 日から妊娠 48 日まで 5 週間反復静脈内投与した結果、母動物には全身毒性を示す所見は認められず、胎児の生存性、成長、形態に影響は認められなかった。出生前及び出生後の発生毒性試験では、妊娠カニクイザルにオゾラリズマブの 15 及び 150 mg/kg/週を妊娠 20 日から自然分娩までの週 1 回及び授乳 7、14、21、28 日に静脈内投与した結果、150 mg/kg/週投与群の妊娠 50 日以降の流産又は子宮内胎児死亡の増加が認められた。本変化は、対照群又は試験施設での背景対照値と比較して高い頻度であったが、流産又は子宮内胎児死亡の増加は母動物の毒性用量〔RA 患者に 30 mg（4 週に 1 回）投与時の曝露量との比 795 倍〕においてのみ認められたこと、胎児並びに出生児において形態異常及び成長に影響は認められなかったこと、さらに本試験で認められた流産又は子宮内胎児死亡の発生頻度はカニクイザルで自然発生的に認められる程度の範囲内であったことから[21,22]、ヒトにおけるオゾラリズマブ投与による胎性致死についての懸念は低いと考えられた。なお、胎児血漿及び乳汁への移行率は、母動物の血漿中オゾラリズマブ濃度に対して各々約 3.2～3.3%及び約 0.1～0.4%であった。

局所刺激性評価については独立した試験は実施せず、CD-1 マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で評価した。その結果、投与部位においてオゾラリブマブ投与に関連した変化は認められず、血管及び皮下刺激性が発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.9.2　毒性試験における曝露について

オゾラリズマブを投与した各毒性試験における曝露量と、臨床試験における曝露量との比を表 2.6.6-11 に示す。

各毒性試験の無毒性量におけるオゾラリズマブの曝露量を、RA 患者に 30 mg（4 週に 1 回）投与時の曝露量と比較すると、マウス 5 週間反復皮下投与毒性試験の雄で 180 倍、雌で 110 倍、カニクイザル 5 週間反復皮下投与毒性試験の雄で 376 倍、雌で 390 倍、カニクイザル 39 週間反復皮下投与毒性試験の雄で 584 倍、雌で 576 倍、カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験の母動物で 669 倍、出生前及び出生後の発生に関する試験の母動物で 71 倍であった（いずれも AUC 比）。

以上の結果から、各毒性試験の無毒性量における曝露量は、RA 患者を対象とした臨床試験において予定臨床用量を投与した時の曝露量と比較して十分高く、ヒトの予定臨床用量では十分な安全域が確保されていると考えられた。

表 2.6.6-11　毒性試験（無毒性量）と臨床試験におけるオゾラリズマブ曝露量の比較

動物種	試験種	投与量（mg/kg/週）	血漿中濃度 [a, b]（$AUC_{0\text{-}168h}$: h*μg/mL）	予定曝露量との比較 [c]
マウス	5 週間反復（皮下投与）	250	雄：191116	180 倍
			雌：116195	110 倍
カニクイザル	5 週間反復（皮下投与）	150	雄：398834	376 倍
			雌：413194	390 倍
	39 週間反復（皮下投与）	150	雄：618537	584 倍
			雌：610588	576 倍
	胚・胎児発生（静脈内投与）	150	708996	669 倍
	出生前及び出生後の発生（静脈内投与）	15	74900	71 倍
ヒト	2001-JA 試験（皮下投与）	0.5 [d]	4240 [e]	NA

NA: 該当なし
a. マウスは血清中濃度
b. 最終投与時（週 1 回）の $AUC_{0\text{-}168h}$
c. 無毒性量と臨床推奨用量（30 mg/man）の AUC 比
　AUC 比：（$AUC_{0\text{-}168h}$）/（ヒト AUC_{τ}）×4*
　*：投与頻度の違い（ヒトは 4 週に 1 回、毒性試験では週 1 回）を補正する係数
d. ヒトに 30 mg を投与したときの体重換算値（30 mg/60 kg = 0.5 mg/kg）
e. 日本人 RA 患者におけるオゾラリズマブ 30 mg（4 週に 1 回）の投与 84 日後（最終投与時）の AUC_{τ}

2.6.6.9.3　結論

オゾラリズマブの毒性試験で認められた主な変化は、薬理作用である免疫調節作用によるもので、細菌感染は免疫調節作用に続発したものであると考えられた。したがって、ヒトへの投与時には感染症等の発現に留意する必要があると考えられた。

2.6.6.10　図表

図表は本文中に挿入した。

2.6.6.11　参考文献

[1] Dharmani P, Srivastava V, Kissoon-Singh V, Chadee K. Role of intestinal mucins in innate host defense mechanisms against pathogens. J Innate Immun. 2009;1:123-35.

[2] Suganuma M, Okabe S, Marino MW, Sakai A, Sueoka E, Fujiki H. Essential role of tumor necrosis factor α (TNF-α) in tumor promotion as revealed by TNF-α-deficient mice. Cancer Res. 1999;59:4516-8.

[3] Moore RJ, Owens DM, Stamp G, Arnott C, Burke F, East N, et al. Mice deficient in tumor necrosis factor-α are resistant to skin carcinogenesis. Nat Med. 1999;5:828-31.

[4] Fujiki H, Suganuma M. Tumor necrosis factor-α, a new tumor promoter, engendered by biochemical studies of okadaic acid. J Biochem. 1994;115:1-5.

[5] Fujiki H, Suganuma M, Okabe S, Sueoka E, Suga K, Imai K, et al. A new concept of tumor promotion by tumor necrosis factor-α, and cancer preventive agents (-)-epigallocatechin gallate and green tea--a review. Cancer Detect Prev. 2000;24:91-9.

[6] Wang X, Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? Acta Pharmacol Sin. 2008;29:1275-88.

[7] Waterston AM, Salway F, Andreakos E, Butler DM, Feldmann M, Coombes RC. TNF autovaccination induces self anti-TNF antibodies and inhibits metastasis in a murine melanoma model. Br J Cancer. 2004;90:1279-84.

[8] Mahdavi Sharif P, Jabbari P, Razi S, Keshavarz-Fathi M, Rezaei N. Importance of TNF-alpha and its alterations in the development of cancers. Cytokine. 2020;130:155066.

[9] Sugarman BJ, Aggarwal BB, Hass PE, Figari IS, Palladino MA Jr, Shepard HM. Recombinant human tumor necrosis factor-α: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. Science. 1985:230(4728):943-5.

[10] Shepard HM, Lewis GD. Resistance of tumor cells to tumor necrosis factor. J Clin Immunol. 1988;8:333-41.

[11] Warren MA, Shoemaker SF, Shealy DJ, Bshar W, Ip MM. Tumor necrosis factor deficiency inhibits mammary tumorigenesis and a tumor necrosis factor neutralizing antibody decreases mammary tumor growth in neu/erbB2 transgenic mice. Mol Cancer Ther. 2009;8:2655-63.

[12] Oshima M, Oshima H, Matsunaga A, Taketo MM. Hyperplastic gastric tumors with spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia caused by tumor necrosis factor-α-dependent inflammation in cyclooxygenase-2/microsomal prostaglandin E synthase-1 transgenic mice. Cancer Res. 2005;65:9147-51.

[13] Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, Kondo T, Kagaya T, Kaneko S, et al. Blocking TNF-α in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. J Clin Invest. 2008;118:560-70.

[14] レミケード点滴静注用 100，インフリキシマブ (遺伝子組換え) に関する審査報告書，衛研発 第2216号 (2003年2月13日).

[15] Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. Proc Nutr Soc. 2005;64:163-9

[16] ヒュミラ皮下注20 mgシリンジ0.2 mL／ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.4 mL／ヒュミラ皮下注80 mgシリンジ0.8 mL／ヒュミラ皮下注40 mgペン0.4mL／ヒュミラ皮下注80 mgペン0.8 mL 医薬品インタビューフォーム、アッヴィ合同会社、2020年11月改訂（第28版）

[17] レミケード点滴静注用100医薬品インタビューフォーム、田辺三菱製薬株式会社、2018年8月改訂（第28版）

[18] エンブレル皮下注50 mgペン1.0 mL／エンブレル皮下注25 mgペン0.5 mL／エンブレル皮下注50 mgシリンジ1.0 mL／エンブレル皮下注25 mgシリンジ0.5 mL／エンブレル皮下注用

25 mg／エンブレル皮下注用10 mg 医薬品インタビューフォーム、ファイザー株式会社、2020年3月改訂（第29版）

[19] シンポニー皮下注50 mgシリンジ／シンポニー皮下注50 mgオートインジェクター　医薬品インタビューフォーム、ヤンセンファーマ株式会社、2020年4月改訂（第16版）

[20] シムジア皮下注200 mgシリンジ／シムジア皮下注200 mgオートクリックス　医薬品インタビューフォーム、ユーシービージャパン株式会社、2020年7月改訂（第14版）

[21] Weinbauer GF, Fuchs A, Niehaus M, Luetjens CM. The enhanced pre- and postnatal study for nonhuman primates: update and perspectives. Birth Defects Res C Embryo Today. 2011;93:324-33.

[22] Jarvis P, Srivastav S, Vogelwedde E, Stewart J, Mitchard T, Weinbauer GF. The cynomolgus monkey as a model for developmental toxicity studies: variability of pregnancy losses, statistical power estimates, and group size considerations. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2010;89:175-87.

ナノゾラ皮下注
（オゾラリズマブ）

CTD 第 2 部

2.6.7 毒性試験概要表

大正製薬株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 6
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧 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：重要な試験 9
2.6.7.7 遺伝毒性試験 26
2.6.7.8 がん原性試験 26
2.6.7.9 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 26
2.6.7.10 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 27
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生に関する試験 30
2.6.7.12 新生児を用いた試験 36
2.6.7.13 局所刺激性試験 36
2.6.7.14 その他の毒性試験 37

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
AUC	area under the plasma (serum) concentration-time curve	血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}168h}$	AUC from time zero to 168 hours	投与後 0 から 168 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	AUC calculated up to the last quantifiable time	最終測定時点（測定値が定量下限以上であった最後の測定時点）までの AUC
AUC_{τ}	AUC during dosing interval	1 投与間隔内の AUC
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
C_{5min}	plasma (serum) concentration at 5 minutes after administration	投与 5 分後の血漿（血清）中濃度
C_{max}	maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度
C_{peak}	peak concentration	ピーク濃度
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
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に関する省令
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
KLH	keyhole limpet hemocyanin	スカシガイ由来ヘモシアニン
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出せず
NR	not rated	分析せず
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SE-HPLC	size-exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

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：オゾラリズマブ

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/週）	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
反復投与毒性試験 [a]	マウス/CD-1	皮下	5 週間	0、10、250	適用	[redacted] [b]	[redacted]-74206	4.2.3.2-1
		静脈内		0、10、50、250				
	カニクイザル	皮下	5 週間	0、15、150	適用	[redacted] [b]	[redacted]-74205	4.2.3.2-2
		静脈内		0、15、50、150				
	カニクイザル	皮下	39 週間	0、150	適用	[redacted]	6617-354	4.2.3.2-3
		静脈内		0、15、50、150				
生殖発生毒性試験 [a]	カニクイザル	静脈内	妊娠 20 日～48 日（交配期間の中間日を妊娠 0 日と起算）	0、15、150	適用	[redacted] [c]	[redacted]159.02	4.2.3.5.2-1
	カニクイザル	静脈内	妊娠 20 日（交配期間の中間日を妊娠 0 日と起算）から自然分娩まで、授乳 7、14、21、28 日	0、15、150	適用	[redacted] [c]	[redacted]159.04	4.2.3.5.3-1
その他毒性試験（組織交差反応性試験）	マウス/CD-1	*in vitro*	NA	10、50 µg/mL	適用	[redacted]	[redacted]1669	4.2.3.7.7-1
	カニクイザル							
	ヒト							

NA：該当せず
a. 反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の投与量の下線は無毒性量を示す
b. 現[redacted]
c. 現[redacted]

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：オゾラリズマブ

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg/週）	GLP 適用	試験番号	資料番号
反復投与毒性試験						
5 週間（週 1 回投与）反復投与毒性試験	CD-1 マウス	皮下 静脈内	0、10、250 0、10、50、250	適用	[redacted]-74206	4.2.3.2-1
5 週間（週 1 回投与）反復投与毒性試験	カニクイザル	皮下 静脈内	0、15、150 0、15、50、150	適用	[redacted]-74205	4.2.3.2-2
39 週間（週 1 回投与）反復投与毒性試験	カニクイザル	皮下 静脈内	0、150 0、15、50、150	適用	6617-354	4.2.3.2-3
生殖発生毒性試験						
胚・胎児発生に関する試験	カニクイザル	静脈内	0、15、150	適用	[redacted]159.02	4.2.3.5.2-1
出生前及び出生後の発生に関する試験	カニクイザル	静脈内	0、15、150	適用	[redacted]159.04	4.2.3.5.3-1

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：オゾラリズマブ

AUC（h*μg/mL）					
1 回投与量（mg/kg）	マウス		サル		ヒト [a]
	雄	雌	雄	雌	
0.5 [#]	NA	NA	NA	NA	4240 ± 1119
10	5890 ± 516 [b] 9425 ± 726 [c]	5976 ± 229 [b] 9320 ± 744 [c]	NA	NA	NA
15	NA	NA	45783 [d] 44587 ± 7824 [e] 56899 ± 8683 [f]	37059 ± 4806 [d] 51247 ± 7203 [e] 55870 ± 3658 [f] 81529 ± 15208 [g] 74900 ± 25500 [h]	NA
50	44874 ± 4883 [c]	34422 ± 2298 [c]	152563 ± 22353 [e] 222936 ± 96232 [f]	133158 ± 12830 [e] 237748 ± 124745 [f]	NA
150	NA	NA	398834 ± 50661 [d] 434133 ± 41763 [e] 618537 ± 29335 [i] 813459 ± 254694 [f]	413194 ± 88159 [d] 521630 ± 58034 [e] 610588 ± 193594 [i] 674990 ± 271584 [f] 708996 ± 141448 [g] 843000 ± 159000 [h]	NA
250	191116 ± 11250 [b, j] 259136 ± 8349 [c]	116195 ± 18287 [b] 221995 ± 8296 [c]	NA	NA	NA

数値は血漿中濃度の平均値±標準偏差（マウスのみ血清中濃度の平均値±標準誤差）NA：該当せず

[#]：ヒトの体重を 60 kg として換算した。

a. 2001-JA 試験（2.7.2.2.4）（4 週に 1 回投与）における日本人 RA 患者の投与 84 日後の AUC_{τ}

b. CD-1 マウス 5 週間（週 1 回投与）反復投与毒性試験（2.6.6.3.1）、皮下投与、最終投与時の $AUC_{0\text{-}168h}$

c. 同上、静脈内投与、最終投与時の $AUC_{0\text{-}168h}$

d. カニクイザル 5 週間（週 1 回投与）反復投与毒性試験（2.6.6.3.2）、皮下投与、最終投与時の $AUC_{0\text{-}168h}$（15 mg/kg 群の雄は n=2 のため平均値のみ記載）

e. 同上、静脈内投与、最終投与時の $AUC_{0\text{-}168h}$

f. カニクイザル 39 週間（週 1 回投与）反復投与毒性試験（2.6.6.3.3）、静脈内投与、最終投与時の $AUC_{0\text{-}168h}$

g. カニクイザル静脈内投与による胚・胎児発生試験（2.6.6.6.2）、最終投与時の $AUC_{0\text{-}168h}$

h. カニクイザル静脈内投与による出生前及び出生後の発生に関する試験（2.6.6.6.3）、妊娠 153 日の $AUC_{0\text{-}t}$

i. カニクイザル 39 週間（週 1 回投与）反復投与毒性試験（2.6.6.3.3）、皮下投与、最終投与時の $AUC_{0\text{-}168h}$

j. 抗オゾラリズマブ抗体が陽性で血清中オゾラリズマブ濃度が減少した 1 例を除外して算出した値は 192129 ± 11217 h*μg/mL であった。

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧

被験物質：オゾラリズマブ及びビオチン標識オゾラリズマブ

ロット No.	タンパク質濃度（mg/mL）	純度（%）	試験番号	試験の種類
[redacted]	[redacted]	NR	[redacted]-74206 [redacted]-74205 [redacted]159.02	マウス 5 週間（週 1 回投与）反復投与毒性試験 サル 5 週間（週 1 回投与）反復投与毒性試験 サル胚・胎児発生に関する試験
[redacted]	[redacted]	99.6 (SE-HPLC)	6617-354	サル 39 週間（週 1 回投与）反復投与毒性試験
[redacted]	[redacted]	99.6 (SE-HPLC)	6617-354	サル 39 週間（週 1 回投与）反復投与毒性試験
[redacted]	[redacted]	NR	[redacted]159.04	サル出生前及び出生後の発生に関する試験
[redacted] [a]	[redacted]	NR	[redacted]669	組織交差反応性試験

NR：分析せず

a.　ビオチン標識オゾラリズマブ

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当なし

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.6.1　マウス 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性及び 4 週間回復性試験

報告書の題名：ATN-103: Five-cycle (1 dose/week) intravenous toxicity study with a subcutaneous arm and a four-week recovery period in mice

被験物質：オゾラリズマブ

動物種/系統：マウス/CD-1　　投与期間：5 週間（週 1 回）　　試験番号：[redacted]-74206

投与開始週齢：約 8 週齢　　休薬期間：4 週間　　資料番号：4.2.3.2-1

初回投与年月日：雄 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、雌 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：皮下、静脈内　　GLP 適用：適用

溶媒/投与形態：[redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び[redacted]%ショ糖を含む[redacted]%ポリソルベート 80 水溶液（pH 約[redacted]）

特記事項：血清中薬物濃度測定のため採血ポイント毎に一群雌雄各 3 例からなるサテライト群を設けた

無毒性量：いずれの投与方法においても 250 mg/kg/週

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**10**		**250**		**10**		**50**		**250**	
投与経路	**皮下・静脈内** [a]		**皮下**				**静脈内**					
動物数（休薬例数）	**雄 30（10）**	**雌 30（10）**	**雄 20（0）**	**雌 20（0）**	**雄 30（10）**	**雌 30（10）**	**雄 30（10）**	**雌 30（10）**	**雄 20（0）**	**雌 20（0）**	**雄 30（10）**	**雌 30（10）**
TK：例数 [b]	3	3	39	39	39	39	39	39	18	18	39	39
C_{max} 又は C_{5min}（μg/mL） [c]												
初回投与時	NA	NA	45.2 ± 2.8	51.2 ± 4.3	1939 ± 145	1700 ± 318	255 ± 18	117 ± 57	NA	NA	1792 ± 1524	4911 ± 1972
最終投与時	NC	NC	82.6 ± 4.3	88.2 ± 5.1	2422 ± 40	2328 ± 254	247 ± 28	228 ± 118	2892 ± 1562	1378 ± 57	6701 ± 634	7948 ± 348
AUC_{0-168h}（h*μg/mL）												
初回投与時	NA	NA	3835 ± 157	3689 ± 197	113944 ± 9130	103166 ± 8088	6342 ± 520	4867 ± 299	NA	NA	176166 ± 11725	151301 ± 8017
最終投与時	NC	NC	5890 ± 516	5976 ± 229	191116 ± 11250 [d]	116195 ± 18287	9425 ± 726	9320 ± 744	44874 ± 4883	34422 ± 2298	259136 ± 8349	221995 ± 8296

2.6.7.6.1　マウス 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**10**		**250**		**10**		**50**		**250**	
投与経路	**皮下・静脈内** [a]		**皮下**				**静脈内**					
動物数（休薬例数）	**雄 30（10）**	**雌 30（10）**	**雄 20（0）**	**雌 20（0）**	**雄 30（10）**	**雌 30（10）**	**雄 30（10）**	**雌 30（10）**	**雄 20（0）**	**雌 20（0）**	**雄 30（10）**	**雌 30（10）**
TK：例数 [b]（続き）	3	3	39	39	39	39	39	39	18	18	39	39
血清中濃度（ng/mL）												
回復 28 日	NA	NA	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA	12.7 [e]	BLQ
抗オゾラリズマブ抗体 [f]												
試験 8 日 [g]	NA	NA	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	NA	NA	0/3	0/3
試験 36 日 [g]	NA	NA	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
回復 28 日	NA	NA	0/3	0/3	1/3	1/3	0/3	0/3	NA	NA	0/3	1/3
特記すべき所見												
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 [h]	0	0
一般状態	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
投与部位	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
体重	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
摂餌量	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
眼科学的検査	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
（検査動物数）	15	15	10	10	15	15	15	15	10	10	15	15
血液学的検査	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
血液生化学的検査	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
（検査動物数）	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
器官重量	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
剖検所見	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―

2.6.7.6.1　マウス 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg/週）	0（対照）		10		250		10		50		250	
投与経路	皮下・静脈内 [a]		皮下				静脈内					
動物数	雄 30	雌 30	雄 20	雌 20	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30	雄 20	雌 20	雄 30	雌 30
病理組織学的検査												
投与部位・皮下												
変性	1	2	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽微	1	2	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
炎症	4	5	NA	NA	4	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽微	4	4	NA	NA	4	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
中等度	0	1	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
投与部位・静脈内												
血管変性	4	4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	4
軽微	3	4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4	3
軽度	1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1
変性	2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	0
軽微	2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3	0

2.6.7.6.1　マウス 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**10**		**250**		**10**		**50**		**250**	
投与経路	**皮下・静脈内 [a]**		**皮下**				**静脈内**					
動物数（休薬例数）	**雄 10**	**雌 10**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 10**	**雌 10**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 10**	**雌 10**
4 週間回復性試験												
特記すべき所見												
死亡動物数	0	0	NA	NA	0	0	0	0	NA	NA	0	0
一般状態	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
投与部位	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
体重	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
摂餌量	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
眼科学的検査	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
（検査動物数）	5	5	NA	NA	5	5	5	5	NA	NA	5	5
血液学的検査	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
血液生化学的検査	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
（検査動物数）	10	10	NA	NA	10	10	10	10	NA	NA	10	10
器官重量	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
剖検所見	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
病理組織学的検査												
投与部位・皮下												
炎症	1	1	NA	NA	0	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽微	1	1	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽度	0	0	NA	NA	0	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
投与部位・静脈内												
出血	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1
軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1

表中の数字は測定値（平均±標準誤差）又は発現例数

－：特記すべき所見なし　　NA：該当せず　　NC：算出せず　　BLQ：定量下限未満（< 9.78 ng/mL）

a. 主群の対照群は 1 群のみとし、この群の動物には溶媒を皮下及び静脈内の両経路で投与した。

b. 採血ポイントは、投与前、投与後 5 分（静脈内投与群のみ）、1 時間（皮下投与群のみ）、6 時間、24 時間、72 時間、120 時間、168 時間とした。

c. 皮下投与は C_{max}、静脈内投与は C_{5min}

d. 抗オゾラリズマブ抗体が陽性で血清中オゾラリズマブ濃度が減少した 1 例を除外して算出した値は 192129 ± 11217 h*μg/mL であった。

e. 1 例の個別値、他の 2 例は BLQ であった。

f. 投与前のオゾラリズマブ抗体反応陽性率は 0%（6 例中 0 例）であった。

g. 試験 1 日または試験 29 日の投与 168 時間後に相当

h. 主群 1 例、TK 群の 1 例で死亡発見（オゾラリズマブ投与に関連した変化ではないと考えられた。）

2.6.7.6.2　カニクイザル 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性及び 8 週間回復性試験

報告書の題名：ATN-103: Five-cycle (1 dose/week) intravenous toxicity study with a subcutaneous arm and an eight-week recovery period in monkeys

被験物質：オゾラリズマブ

動物種/系統：カニクイザル　　投与期間：5 週間（週 1 回）　　試験番号：[redacted]-74205

投与開始年齢：約 3～5 歳　　休薬期間：8 週間　　資料番号：4.2.3.2-2

初回投与年月日：雄 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、雌 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：皮下、静脈内　　GLP 適用：適用

溶媒/投与形態：[redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び[redacted]%ショ糖を含む[redacted]%ポリソルベート 80 水溶液（pH 約[redacted]）

特記事項：なし

無毒性量：いずれの投与方法においても 150 mg/kg/週

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**15**		**150**		**15**		**50**		**150**	
投与経路	**皮下・静脈内** [a]		**皮下**				**静脈内**					
動物数（休薬例数）	**雄 6（3）**	**雌 6（3）**	**雄 3（0）**	**雌 3（0）**	**雄 6（3）**	**雌 6（3）**	**雄 6（3）**	**雌 6（3）**	**雄 3（0）**	**雌 3（0）**	**雄 6（3）**	**雌 6（3）**
TK：例数	6	6	3	3	6	6	6	6	3	3	6	6
C_{max} 又は C_{5min}（μg/mL） [b]												
初回投与時	NC	NC	105 ± 21	116 ± 25	1114 ± 208	1624 ± 146	275 ± 49	312 ± 35	877 ± 72	959 ± 164	3067 ± 385	3082 ± 450
最終投与時	NC	NC	372 ± 180	259 ± 27	2831 ± 395	3195 ± 767	517 ± 86	528 ± 104	1622 ± 156	1290 ± 71	4712 ± 489	5359 ± 556
$AUC_{0\text{-}168h}$（h*μg/mL）												
初回投与時	NC	NC	14355 ± 1941	15700 ± 2632	151681 ± 27712	208771 ± 25075	20347 ± 2593	24654 ± 3182	61902 ± 5116	70969 ± 9259	220526 ± 31136	236386 ± 28626
最終投与時	NC	NC	45783 [c]	37059 ± 4806	398834 ± 50661	413194 ± 88159	44587 ± 7824	51247 ± 7203	152563 ± 22353	133158 ± 12830	434133 ± 41763	521630 ± 58034

2.6.7.6.2　カニクイザル 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性及び 8 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**15**		**150**		**15**		**50**		**150**	
投与経路	**皮下・静脈内** [a]		**皮下**				**静脈内**					
動物数（休薬例数）	**雄 6（3）**	**雌 6（3）**	**雄 3（0）**	**雌 3（0）**	**雄 6（3）**	**雌 6（3）**	**雄 6（3）**	**雌 6（3）**	**雄 3（0）**	**雌 3（0）**	**雄 6（3）**	**雌 6（3）**
TK：例数	3	3	0	0	3	3	3	3	0	0	3	3
血漿中濃度　（ng/mL）												
回復 7 日	BLQ	BLQ	NA	NA	1652532 ± 231228	1387325 ± 300382	99642 ± 2466	169979 ± 62041	NA	NA	1583414 ± 310592	2003376 ± 156828
回復 28 日	BLQ	BLQ	NA	NA	358663 ± 75933	254917 ± 94617	15223 ± 2516	32780 ± 8448	NA	NA	284079 ± 100827	353497 ± 20368
回復 56 日	BLQ	BLQ	NA	NA	55930 ± 20955	34022 ± 30816	1325 ± 381	4700 ± 2213	NA	NA	46499 ± 35296	72453 ± 26807
抗オゾラリズマブ抗体												
投与前 [d]	0/6	0/6	0/3	0/3	0/6	1/6	0/6	0/6	0/3	0/3	0/6	0/6
試験 36 日 [e]	0/6	1/6	0/3	0/3	0/6	0/6	0/6	0/6	0/3	0/3	0/6	0/6
回復 7 日	0/3	0/3	NA	NA	0/3	0/3	0/3	0/3	NA	NA	0/3	0/3
回復 28 日	0/3	0/3	NA	NA	0/3	0/3	0/3	1/3	NA	NA	0/3	0/3
回復 56 日	0/3	0/3	NA	NA	0/3	0/3	0/3	1/3	NA	NA	0/3	0/3
特記すべき所見												
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態（摂餌の確認を含む）	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
投与部位	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
体重	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
中枢神経系評価	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
呼吸系評価	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

2.6.7.6.2　カニクイザル 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性及び 8 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**15**		**150**		**15**		**50**		**150**	
投与経路	**皮下・静脈内** [a]		**皮下**				**静脈内**					
動物数（休薬例数）	**雄 6 (3)**	**雌 6 (3)**	**雄 3 (0)**	**雌 3 (0)**	**雄 6 (3)**	**雌 6 (3)**	**雄 6 (3)**	**雌 6 (3)**	**雄 3 (0)**	**雌 3 (0)**	**雄 6 (3)**	**雌 6 (3)**
血液学的検査（血液凝固検査、末梢血リンパ球のフェノタイピングを含む） [f]												
白血球数（10^3cells/μL）												
投与前 [g]	12.5	12.3	10.0	13.3	9.7	14.6	—	—	—	—	—	—
試験 8 日	12.5	11.7	11.6	11.6	11.8	18.7 *	—	—	—	—	—	—
試験 36 日 [e]	13.2	13.0	12.5	15.8	13.0	15.1	—	—	—	—	—	—
好中球数（10^3cells/μL）												
投与前 [g]	4.58	4.28	3.78	3.68	4.26	5.32	—	—	—	—	—	—
試験 8 日	6.02	5.85	5.22	6.20	6.48	12.68 **	—	—	—	—	—	—
試験 36 日 [e]	5.51	5.47	5.30	7.26	5.42	6.91	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査 [f]												
アルブミン（g/dL）												
投与前 [g]	4.5	4.5	4.3	4.2	4.5	4.2	—	—	—	—	—	—
試験 36 日 [e]	4.3	4.4	4.3	4.0	4.4	4.1	—	—	—	—	—	—
総グロブリン（g/dL）												
投与前 [g]	2.9	2.9	3.0	2.7	2.9	2.9	—	—	—	—	—	—
試験 8 日	2.8	3.0	3.1	2.7	2.9	3.2	—	—	—	—	—	—
試験 36 日 [e]	2.4	2.9	2.5	2.6	2.8	3.4 *	—	—	—	—	—	—
カルシウム（mg/dL）												
投与前 [g]	9.8	10.0	10.0	9.8	9.8	9.8	—	—	—	—	—	—
試験 36 日 [e]	9.4	9.6	10.0	9.1	9.7	9.1	—	—	—	—	—	—
（検査動物数）	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検所見												
投与部位・皮下												
変色	0	1	0	0	1	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
投与部位・静脈内												
変色	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0	0	0	0	0

2.6.7.6.2　カニクイザル 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性及び 8 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**15**		**150**		**15**		**50**		**150**	
投与経路	**皮下・静脈内** [a]		**皮下**				**静脈内**					
動物数（休薬例数）	**雄 6 (3)**	**雌 6 (3)**	**雄 3 (0)**	**雌 3 (0)**	**雄 6 (3)**	**雌 6 (3)**	**雄 6 (3)**	**雌 6 (3)**	**雄 3 (0)**	**雌 3 (0)**	**雄 6 (3)**	**雌 6 (3)**
病理組織学的検査												
投与部位・皮下												
変性	1	1	1	1	2	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽微	1	1	1	0	1	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽度	0	0	0	1	1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
出血	1	1	0	0	1	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽微	1	0	0	0	1	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽度	0	1	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
炎症	0	0	0	0	1	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽微	0	0	0	0	1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽度	0	0	0	0	0	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
投与部位・静脈内												
変性	2	0	NA	NA	NA	NA	0	1	0	2	0	0
軽微	2	0	NA	NA	NA	NA	0	1	0	2	0	0
出血	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0	0	0	0	0
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0	0	0	0	0
炎症	1	2	NA	NA	NA	NA	0	0	0	2	0	0
軽微	1	2	NA	NA	NA	NA	0	0	0	2	0	0

2.6.7.6.2　カニクイザル 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性及び 8 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**15**		**150**		**15**		**50**		**150**	
投与経路	**皮下・静脈内 [a]**		**皮下**				**静脈内**					
動物数（休薬例数）	**雄 6（3）**	**雌 6（3）**	**雄 3（0）**	**雌 3（0）**	**雄 6（3）**	**雌 6（3）**	**雄 6（3）**	**雌 6（3）**	**雄 3（0）**	**雌 3（0）**	**雄 6（3）**	**雌 6（3）**
8 週間回復性試験												
（検査動物数）	3	3	0	0	3	3	3	3	0	0	3	3
特記すべき所見												
死亡動物数	0	0	NA	NA	0	0	0	0	NA	NA	0	0
一般状態（摂餌の確認を含む）	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
投与部位	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
体重	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
中枢神経系評価	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
呼吸系評価	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
眼科学的検査	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
尿検査	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
血液学的検査（血液凝固検査、末梢血リンパ球のフェノタイピングを含む）	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
血液生化学的検査	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
器官重量	－	－	NA	NA	－	－	－	－	NA	NA	－	－
剖検所見 投与部位・皮下 変色	0	1	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA

2.6.7.6.2　カニクイザル 5 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性及び 8 週間回復性試験（続き）

病理組織学的検査												
投与部位・皮下												
出血	1	1	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽微	1	0	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽度	0	1	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
炎症	3	3	NA	NA	3	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽微	2	3	NA	NA	3	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽度	1	0	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血管変性	0	1	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
中等度	0	1	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
投与部位・静脈内												
炎症	3	3	NA	NA	NA	NA	3	3	NA	NA	3	2
軽微	3	3	NA	NA	NA	NA	3	3	NA	NA	2	2
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	NA	NA	1	0

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数
－：特記すべき所見なし　　NA：該当せず　　NC：算出せず　　BLQ：定量下限未満（<9.78 ng/mL）
統計処理：ノンパラメトリック ANOVA+最小有意差法　（*p≤0.05、**p≤0.01 vs control value）
a. 対照群は 1 群のみとし、この群の動物には皮下及び静脈内経路の両方で溶媒を投与した。
b. 皮下投与は C_{max}、静脈内投与は C_{5min}
c. n=2、投与後 168 時間の血漿が凍結融解安定性の許容回数内に測定できなかった個体を除外して平均値を算出
d. 試験 1 日
e. 試験 29 日の投与 168 時間後に相当
f. 平均値
g. 投与前 9 日

2.6.7.6.3　カニクイザル 39 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性試験

報告書の題名：ATN-103: 39-Cycle (1 dose/week) intravenous toxicity study with a subcutaneous arm in monkeys

被験物質：オゾラリズマブ

動物種/系統：カニクイザル　　投与期間：39 週間（週 1 回）　　試験番号：6617-354

投与開始年齢：約 2～4 歳　　休薬期間：なし　　資料番号：4.2.3.2-3

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：皮下、静脈内　　GLP 適用：適用

溶媒/投与形態：[redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び [redacted]%ショ糖を含む [redacted]%ポリソルベート 80 水溶液（pH [redacted]）

特記事項：なし

無毒性量：皮下及び静脈内投与ともに 150 mg/kg/週

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**150**		**15**		**50**		**150**	
投与経路	**皮下・静脈内** [a]		**皮下**		**静脈内**					
動物数	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
TK：例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
C_{max} 又は C_{5min}（μg/mL） [b]										
初回投与時	NC	NC	1229 ± 86	945 ± 108	288 ± 38	267 ± 29	1101 ± 186	1024 ± 53	2822 ± 364	2811 ± 561
最終投与時	NC	NC	4907 ± 333 [c]	5108 ± 1484	527 ± 108	505 ± 16	2400 ± 666	2330 ± 841	7887 ± 2919	6016 ± 1402
$AUC_{0\text{-}168h}$（h*μg/mL）										
初回投与時	NC	NC	149673 ± 23498	121600 ± 11033	20140 ± 3818	20617 ± 1640	91868 ± 14392	78068 ± 4591	202766 ± 21776	214756 ± 28552
最終投与時	NC	NC	618537 ± 29335 [c]	610588 ± 193594	56899 ± 8683	55870 ± 3658	222936 ± 96232	237748 ± 124745	813459 ± 254694	674990 ± 271584
血漿中濃度（ng/mL） [d]										
試験 7 日	BLQ	BLQ	602225 ± 179821	542817 ± 70036	56365 ± 28874	83109 ± 8752	373956 ± 50965	285268 ± 20913	825581 ± 176621	773694 ± 154166
試験 92 日	BLQ	BLQ	2495209 ± 686316 [c]	2220798 ± 592613	250457 ± 15488	221804 ± 14811	927836 ± 137027	837293 ± 117461	2285479 ±603145	2131979 ± 636580
試験 183 日	BLQ	BLQ	2394093 ± 421330 [c]	1966922 ± 467492	209432 ± 40868	196969 ± 22093	698523 ± 98316	733263 ± 21882	2771654 ±454085	2941435 ± 489908

2.6.7.6.3　カニクイザル 39 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**150**		**15**		**50**		**150**	
投与経路	**皮下・静脈内** [a]		**皮下**		**静脈内**					
動物数	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
抗オゾラリズマブ抗体										
投与前 [e]	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
試験 92 日 [f]	0/4	0/4	0/3	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
試験 183 日 [f]	0/4	0/4	0/3	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
試験 274 日 [f]	0/4	0/4	0/3	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
特記すべき所見										
死亡動物数	0	0	1 [g]	0	0	0	0	0	0	0
一般状態										
便性状の変化										
液状便	1	2	4	4	4	1	4	3	4	3
皮膚										
乾燥（口、鼻、鼻口部又は顔周辺）	2	0	1	2 [h]	0	2	0	2	0	1
発赤（口又は鼻口部）	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1
腫脹（口又は鼻口部）	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
途中死亡例 [g]										
（検査動物数）	（0）	（0）	（1）	（0）	（0）	（0）	（0）	（0）	（0）	（0）
嘔吐	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
便排泄減少	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
投与部位	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
体重	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量										
低摂餌	2	2	4	3	3	3	4	4	3	4
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

2.6.7.6.3　カニクイザル 39 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**150**		**15**		**50**		**150**	
投与経路	**皮下・静脈内** [a]		**皮下**		**静脈内**					
動物数	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
血液学的検査（血液凝固検査含む） [i]										
リンパ球数（10^3cells/μL）										
投与前 [j]	7.62	9.21	8.86	5.25	7.53	7.66	6.33	5.57	9.70	5.50
試験 38 日	7.23	9.49	10.42	6.45	8.91	11.77	7.46	9.37	13.00 *	7.77
試験 91 日	6.98	10.35	14.55 *	7.62	9.07	13.58	8.09	7.13	12.91 *	8.73
試験 178 日	6.59	8.25	11.16	6.87	9.30	10.95	7.73	7.12	10.94	8.29
試験 273 日	8.13	6.99	10.82	6.37	7.48	8.38	5.78	5.53	9.29	9.13
フィブリノゲン（mg/dL）										
投与前 [j]	212	195	188	217	210	160	239	179	207	207
試験 38 日	204	177	218	197	199	171	243	212	194	207
試験 91 日	192	164	253	219	185	173	242	150	222	211
試験 178 日	289	206	312	244	240	212	257	213	263	259 *
試験 273 日	249	187	309	251	256	179	267	211	266	254
血液生化学的検査 [i]										
グロブリン（g/dL）										
投与前 [j]	3.4	3.4	3.1	3.6	3.4	3.5	3.3	3.4	3.3	3.4
試験 38 日	2.9	3.1	3.1	3.5	3.1	3.1	2.9	3.5	3.1	3.5
試験 91 日	3.2	3.3	3.4	3.9	3.0	3.3	3.2	3.3	3.4	3.6
試験 178 日	3.5	3.4	4.2	4.5	3.2	3.5	3.3	3.8	3.7	3.9
試験 273 日	3.0	2.9	2.9	3.7 *	2.9	3.1	2.9	3.2	3.2	3.7 *
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検所見										
投与終了時										
（検査動物数）	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
投与部位・静脈内										
変色	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
痂疲	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚										
痂疲（顔、口唇）	0	0	1	0	0	0	0	2	0	1

2.6.7.6.3　カニクイザル 39 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**150**		**15**		**50**		**150**	
投与経路	**皮下・静脈内** [a]		**皮下**		**静脈内**					
動物数	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
病理組織学的検査										
途中死亡例 [g]										
（検査動物数）	（0）	（0）	（1）	（0）	（0）	（0）	（0）	（0）	（0）	（0）
空腸										
壊死性炎（軽度）	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
グラム陰性球桿菌	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
回腸										
壊死性炎（軽度）	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
グラム陰性球桿菌	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
盲腸										
壊死性炎（重度）	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
グラム陰性球桿菌	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
結腸										
壊死性炎（中等度）	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
グラム陰性球桿菌	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
脾臓										
赤脾髄壊死（軽度）	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
白脾髄の細胞密度の減少（軽度）	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
グラム陰性球桿菌	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
肝臓										
巣状壊死（軽微）	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
グラム陰性球桿菌	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
胸腺										
細胞密度の減少（中等度）	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

2.6.7.6.3　カニクイザル 39 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**		**150**		**15**		**50**		**150**	
投与経路	**皮下・静脈内 [a]**		**皮下**		**静脈内**					
動物数	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**	**雄 4**	**雌 4**
病理組織学的検査										
投与終了時										
（検査動物数）	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
投与部位・皮下										
慢性炎症	2	0	1	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽微	2	0	1	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
膠原線維の変性	0	0	1	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽微	0	0	1	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
付属器の萎縮	0	0	1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
軽微	0	0	1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
投与部位・静脈内										
血管周囲慢性炎症	2	2	NA	NA	1	1	0	0	2	2
軽微	2	1	NA	NA	1	1	0	0	2	1
軽度	0	1	NA	NA	0	0	0	0	0	1
出血	1	3	NA	NA	1	3	2	3	0	1
軽微	0	1	NA	NA	0	1	0	2	0	0
軽度	0	2	NA	NA	0	2	2	1	0	1
中等度	1	0	NA	NA	1	0	0	0	0	0
血管内膜増生	1	1	NA	NA	0	0	1	1	1	1
軽微	1	1	NA	NA	0	0	1	1	1	1
膠原線維の変性	0	3	NA	NA	1	0	0	1	1	1
軽微	0	2	NA	NA	0	0	0	1	1	1
軽度	0	1	NA	NA	1	0	0	0	0	0
痂疲	0	0	NA	NA	0	0	0	0	0	1
軽度	0	0	NA	NA	0	0	0	0	0	1
炎症（混合細胞）	0	0	NA	NA	0	0	0	1	0	0
軽度	0	0	NA	NA	0	0	0	1	0	0
皮膚										
表皮/真皮の炎症	0	0	1	0	0	0	0	2	0	1
軽度	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.6.3　カニクイザル 39 週間（週 1 回投与）皮下及び静脈内反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/週）	0（対照）		150		15		50		150	
投与経路	皮下・静脈内 [a]		皮下		静脈内					
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
病理組織学的検査										
投与終了時（続き）										
（検査動物数）	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
脾臓										
細胞減少	0	1	2	2	3	4	4	4	2	3
軽微	0	0	1	0	1	2	0	0	1	0
軽度	0	1	1	2	2	2	3	4	1	3
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
十二指腸										
腸粘膜上皮の変化 [k]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
空腸										
腸粘膜上皮の変化 [k]	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
軽微	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
回腸										
腸粘膜上皮の変化 [k]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
盲腸										
腸粘膜上皮の変化 [k]	0	0	1	4	1	2	2	3	2	4
軽微	0	0	1	4	1	2	2	3	2	3
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
結腸										
腸粘膜上皮の変化 [k]	0	0	0	1	0	2	2	3	2	4
軽微	0	0	0	1	0	2	2	3	2	3
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数
－：特記すべき所見なし　　NA：該当せず　　NC：算出せず
BLQ：定量下限未満（<9.78ng/mL）
統計処理：多群間比較により評価（*p<0.05 vs control value）
a.　対照群は 1 群のみとし、この群の動物には皮下及び静脈内投与の両経路で溶媒を投与した。

b. 皮下投与は C_{max}、静脈内投与は C_{5min}
c. n=3
d. トラフ値
e. 試験 1 日
f. 試験 92 日（試験 14 週）及び試験 183 日（試験 27 週）の投与前、試験 274 日（試験 39 週）の剖検前
g. 150 mg/kg/週皮下投与群の雄 1/4 例が試験 34 日（試験 29 日に 5 回目のオゾラリズマブ皮下投与した 5 日後）に死亡発見された。
h. 1/2 例については試験 27 週に蜂巣炎（黄色ブドウ球菌陽性）と診断された。
i. 平均値
j. 投与前 18 日
k. 杯細胞増加及び上皮細胞分裂像増加

2.6.7.7　遺伝毒性試験

該当なし

2.6.7.8　がん原性試験

該当なし

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

該当なし

2.6.7.10　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.10.1　カニクイザル静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：ATN-103: Intravenous developmental toxicity study in cynomolgus monkeys

被験物質：オゾラリズマブ

試験計画 ICH S5(R2)準拠：適　　投与期間：妊娠 20～48 日（週 1 回投与）　　試験番号：[redacted]159.02

動物種/系統：カニクイザル　　交配期間の中間日：妊娠 0 日起算　　資料番号：4.2.3.5.2-1

投与開始時年齢：4～6 歳　　帝王切開日：妊娠 100～102 日　　GLP 適用：適用

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：静脈内投与

溶媒/投与形態：[redacted] mmol/L L-ヒスチジン及び[redacted]%ショ糖を含む[redacted]%ポリソルベート 80 水溶液（pH[redacted]）

特記事項：なし

無毒性量：F_0 雌（母動物）：150 mg/kg/週、F_1 胚・胎児：150 mg/kg/週

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**	**15**	**150**
TK：例数（妊娠 20、48、100[a] 日）	12、11、11	12、10、8	12、11、10
F_0：母動物			
C_{peak}（μg/mL）			
妊娠 20 日	NC	483 ± 69	4018 ± 800
妊娠 48 日	NC	919 ± 166	8577 ± 2725
$AUC_{0\text{-}168h}$（h*μg/mL）			
妊娠 20 日	NC	36268 ± 3973	325982 ± 75711
妊娠 48 日	NC	81529 ± 15208	708996 ± 141448
血漿中濃度（ng/mL）			
妊娠 100 日	BLQ	5723 ± 2604	55015 ± 35199
抗オゾラリズマブ抗体発現率（%）			
妊娠 20 日	0（0/12）	0（0/12）	0（0/12）
妊娠 48[b] 日	0（0/11）	0（0/11）	0（0/12）
妊娠 100[a] 日	0（0/11）	0（0/10）	0（0/12）

2.6.7.10.1 カニクイザル胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/週）		**0（対照）**	**15**	**150**
TK（続き） F_1：胎児 血漿中濃度（ng/mL） 妊娠 100[a]日（臍帯血） 胎児移行率 抗オゾラリズマブ抗体発現率（%） 妊娠 100[a]日		 BLQ NC 0（0/11）	 172 ± 92.1 0.0315 ± 0.0105 0（0/8）	 1025 ± 540 0.0327 ± 0.0347 0（0/10）
F_0：母動物	妊娠動物数	12	12	12
	死亡動物数	0	0	0
	流産数 妊娠 50 日以前 妊娠 50 日以降	 1 0	 2 2	 1 1
	一般状態 泌尿生殖器周囲の赤色分泌物	 10	 8	 7
	体重	－	－	－
	体重増加量	－	－	－
	摂餌量	－	－	－
	投与部位の評価	－	－	－
F_1：胎児	評価母動物数	11	8	10
	評価胎児数	11	8	10
	胚・胎児死亡率（%） 妊娠 50 日以前 妊娠 50 日以降	 8.3 0	 16.7 16.7	 8.3 8.3
	羊水 性状 羊水量（mL）	 － 63 ± 26	 － 52 ± 11	 － 67 ± 26
	胎児体重（g）	120.28 ± 11.34	118.31 ± 11.31	123.16 ± 12.35
	頭殿長（cm）	12.55 ± 0.54	12.66 ± 0.60	12.6 ± 0.62
	胎盤形態	－	－	－
	胎盤重量（g）	48.34 ± 5.7	47.91 ± 8.86	48.41 ± 5.75
	外表異常	－	－	－
	内臓異常	－	－	－

2.6.7.10.1　カニクイザル胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/週）		0（対照）	15	150
F_1：胎児	内臓変異			
	腎臓変色	2	1	1
	心臓変色	1	0	0
	肺変色	1	0	0
	肝臓変色	0	1	0
	骨格異常	－	－	－
	骨格変異			
	過剰肋骨	1	2	1
	骨化進行度	－	－	－
	骨長	－	－	－

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数
－：特記すべき所見なし　　BLQ：定量下限未満（<9.78 ng/mL）　NC：算出せず
a.　100+2 日
b.　妊娠 48 日の 168 時間後

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生に関する試験

2.6.7.11.1　カニクイザル静脈内投与による出生前及び出生後の発生に関する試験

報告書の題名：ATN-103: Intravenous (1 dose/week) pre-/postnatal developmental toxicity study in cynomolgus monkeys

被験物質：オゾラリズマブ

試験計画 ICH S5(R2)準拠：適　　投与期間：　妊娠期間；妊娠 20 日から自然分娩まで（週 1 回）　　試験番号 [redacted]159.04

授乳期間：授乳 7、14、21、28 日

動物種/系統：カニクイザル　　交配期間の中間日：妊娠 0 日起算　　資料番号：4.2.3.5.3-1

投与開始時年齢：4～10 歳　　自然分娩日：授乳/生後 0 日起算　　GLP 適用：適用

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：静脈内投与

溶媒/投与形態：20 mmol/L L-ヒスチジン及び 7.5%ショ糖を含む 0.01%ポリソルベート 80 水溶液（pH 6.0）

特記事項：なし

無毒性量：F_0 雌（母動物）：15 mg/kg/週、F_1 胎児・出生児：15 mg/kg/週

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**	**15**	**150**
TK：例数（母動物） （妊娠 20 日、153 日）	16、9	17 [a]、13	16、7
F_0：母動物 C_{max}（μg/mL） 妊娠 20 日 妊娠 153 日 $AUC_{0\text{-}t}$（h*μg/mL） 妊娠 20 日 妊娠 153 日	 NC NC NC NC	 407 ± 63.3 766 ± 109 38600 ± 5420 74900 ± 25500	 3800 ± 472 7880 ± 879 360000 ± 46700 843000 ± 159000
抗オゾラリズマブ抗体発現率（%） [b]	0（0/16）	29（5/17）	0（0/16）

2.6.7.11.1　カニクイザル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）

投与量（mg/kg/週）	**0（対照）**	**15**	**150**
TK：例数（母動物） （授乳 14 日、28 日、90 日、210 日+3 日）	11、12、12、12	11、11、10、10	8、8、8、8
F_0：母動物			
血漿中濃度（μg/mL）			
授乳 14 日	BLQ	253 ± 85.6	2740 ± 610
授乳 28 日	BLQ	312 ± 96.1	3070 ± 878
授乳 90 日	BLQ	5.99 ± 5.89	60.0 ± 39.7（n=7）
授乳 210 日+3 日	BLQ	BLQ	0.0245 ± 0.0281
乳汁中濃度（μg/mL）			
授乳 14 日	BLQ	0.664 ± 0.268	4.97 ± 1.44
授乳 28 日	BLQ	0.699 ± 0.399	5.61 ± 1.45
授乳 90 日	BLQ	0.00660 ± 0.00723	0.0860 ± 0.0643
乳汁／血漿中濃度比			
授乳 14 日	NC	0.0037 ± 0.0037（n=10）	0.0018 ± 0.00037
授乳 28 日	NC	0.0024 ± 0.0014（n=10）	0.0019 ± 0.0041
授乳 90 日	NC	0.0011 ± 0.0014	0.0015 ± 0.00041（n=7）
TK：例数（出生児） （生後 14 日、28 日、90 日、210+3 日）	11、12、12、12	11、9、10、10	8、8、7、8
F_1：出生児			
血漿中濃度（μg/mL）			
生後 14 日	BLQ	3.71 ± 2.16	24.6 ± 7.62
生後 28 日	BLQ	1.11 ± 0.756	7.42 ± 3.36
生後 90 日	BLQ	BLQ	0.0350 ± 0.0508
生後 210 日+3 日	BLQ	BLQ	BLQ
抗オゾラリズマブ抗体陽性率（%）[c]	0（0/12）	36（4/11）	25（2/8）

2.6.7.11.1 カニクイザル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）

投与量（mg/kg/週）		**0（対照）**	**15**	**150**
F_0：母動物	妊娠動物数	16	17 [a]	16
	総妊娠損失数（%）	4/16（25.0）	6/16（37.5）	8/16（50.0）
	流産又は子宮内胎児死亡を有した母動物数（%）	1/16（6.3）	2/16（12.5）	4/16（25.0）
	死産数（%）	3/15（20.0）	3/14（21.4）	2/12（16.7）
	早産数（%）	0/12（0）	0/11（0）	2/10（20.0）
	出生児死亡を有した母動物数（%）	0/12（0）	1/11（9.1）	0/8（0）
	死亡動物数	0	2 [d]	1 [e]
	一般状態			
	皮膚の鱗屑	5	8	7
	皮膚の発赤（色の異常）	13	12	15
	体重			
	妊娠期間	―	―	―
	授乳期間	―	―	―
	摂餌量			
	妊娠期間	―	―	―
	授乳期間	―	―	―
	妊娠期間（日） [f]	156 ± 9	163 ± 10	160 ± 11
	分娩観察	―	―	―
	血液学的検査（血液凝固検査を含む）：生存例	―	―	―
	血液学的検査（血液凝固検査を含む）：流産又は死産動物			
	フィブリノゲン（mg/dL）			
	妊娠 73 日流産例：検査値（妊娠 20 日→74 日）	NA	233→552	NA
	妊娠 92 日流産例：検査値（妊娠 20 日→92 日）	NA	NA	259→639
	妊娠 137 日死産例：検査値（妊娠 20 日→138 日）	NA	212→709	NA
	血液生化学的検査	―	―	―

2.6.7.11.1 カニクイザル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）

投与量（mg/kg/週）		0（対照）	15 [b]	150 [b]
F_0：母動物	剖検（検査動物数 [g]）	（0）	（2）	（1）
	子宮			
	大型化	NA	1	1
	病理組織学的検査（検査動物数 [g]）	（0）	（2）	（1）
	子宮			
	粘膜下組織の好中球浸潤（軽度）	NA	2	1
	遺残胎盤の好中球浸潤（中等度）	NA	1	1
	漿膜の好中球浸潤（軽微）	NA	1	0
	細胞内桿菌及び球菌	NA	2	0
	血管の壊死（軽微）	NA	2	1
	腎臓			
	間質の好中球浸潤（軽微）	NA	1	0
	脳			
	髄膜の好中球浸潤（中等度）	NA	1	1
	細胞内桿菌	NA	1	0
	細胞間フィラメント及び胞子様構造物	NA	0	1
	視神経			
	神経周膜の好中球浸潤（軽微）	NA	1	1
	脊髄（頚髄及び腰髄）			
	髄膜の好中球浸潤（軽微）	NA	1	1
	肺/気管支			
	間質の好中球浸潤（軽微）	NA	1	0
	下垂体			
	髄膜の好中球浸潤（軽微）	NA	1	0
	肝臓			
	類洞の好中球の増加（軽度）	NA	1	0
	膣			
	粘膜下の好中球浸潤（軽微）	NA	1	0
	骨格筋（大腿四頭筋）			
	単核細胞/好中球浸潤（軽微）	NA	1	0
	脾臓			
	リンパ濾胞、胚中心の細胞数減少（中等度）	NA	1	1
	胸腺			
	細胞数減少（中等度又は高度）	NA	2	1

2.6.7.11.1 カニクイザル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）

投与量（mg/kg/週）		**0（対照）**	**15**	**150**
F_1：胎児	心拍数	－	－	－
	頭臀長	－	－	－
	大腿骨長	－	－	－
	大横径	－	－	－
F_1：出生児	生存児数	12	10	8
	死亡児数	0	1	0
	出生児の観察	－	－	－
	一般状態	－	－	－
	体重	－	－	－
	外表形態	－	－	－
	身体発達検査	－	－	－
	骨格検査	－	－	－
	血液学的検査（血液凝固検査、末梢血リンパ球のフェノタイピングを含む）	－	－	－
	抗 KLH 抗体発現	－	－	－
	血液生化学的検査	－	－	－
	尿検査	－	－	－
	剖検（生存児、死産児、早産児）	－	－	－
	剖検（検査動物数：死亡児） 腎臓 多巣性結節 黄色液	（0） NA NA	（1） 1 1	（0） NA NA
	器官重量（生存児）	－	－	－
	病理組織学的検査（生存児、死産児、早産児）	－	－	－
	病理組織学的検査（検査動物数：死亡児） 腎臓 間質/血管周囲の単核細胞浸潤（高度） 尿細管の好中球浸潤（中等度） 膀胱 粘膜下組織の単核細胞（中等度）、好酸球浸潤（軽度）、好中球浸潤（軽微）	（0） NA NA NA	（1） 1 1 1	（0） NA NA NA

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数
－：特記すべき所見なし　　BLQ：検出限界未満（血漿：< 0.008 μg/mL、乳汁：< 0.00931 μg/mL）　　NA：該当せず　　NC：算出せず

a. 妊娠 26 日に実施した超音波モニターによる胎児の生存性検査で、1 例の個体について胚の存在が確認されなかった。妊娠動物数を揃えるために新たな動物を置き換えた。この妊娠が確認されなかった動物は胚・胎児損失率の計算に含めなった。
b. 検査日：妊娠 20、55、153 日及び授乳 14、28、90、210+3 日
c. 検査日：生後 14、28、90、210+3 日
d. 妊娠 73 日に流産、流産翌日に死亡発見。妊娠 137 日に死産、死産翌日に死亡。
e. 妊娠 92 日に流産、同日に瀕死となり切迫剖検した。
f. 一部の死産・早産含む。n=15（0 mg/kg/週群）、14（15 mg/kg/週群）、10（150 mg/kg/週群）
g. 母動物の剖検及び病理組織学的検査は、流産又は死産後に瀕死又は死亡した動物を対象に実施した。

2.6.7.12　新生児を用いた試験

該当なし

2.6.7.13　局所刺激性試験

該当なし

2.6.7.14　その他の毒性試験

2.6.7.14.1　組織交差反応性試験

報告書の題名：ATN-103-biotin: Cross-reactivity study with normal human, cynomolgus monkey, and CD-1 mouse tissues

被験物質：ビオチン標識オゾラリズマブ

動物種/系統：マウス/CD-1、カニクイザル、ヒト　　試験番号：[redacted]1669

使用標本：凍結切片（ヒトは新鮮血液塗抹標本を含む）　　資料番号：4.2.3.7.7-1

陽性対照：ヒト TNF 発現 CHO 細胞及びヒト TNFα の樹脂硬着標本

陰性対照：ヒト TNF 非発現 CHO 細胞及びヒト副甲状腺ホルモン関連蛋白（PTHrP1-34）の樹脂硬着標本

染色法：直接免疫ペルオキシダーゼ法による免疫組織化学染色　　GLP 適用：適用

特記事項：CD-1 マウスは 5%HSA 非存在下のみ、カニクイザル及びヒトは 5%HSA 存在下及び非存在下で染色を実施した。

動物種		**マウス**		**カニクイザル**		**ヒト**	
被験物質濃度（μg/mL）		**10**	**50**	**10**	**50**	**10**	**50**
5%HSA 非存在下	n	1 [a]	1 [a]	2	2	2	2
	胃						
	平滑筋細胞の細胞質	1	1	NA	NA	NA	NA
	結腸						
	平滑筋細胞の細胞質	0	0	0	2	0	0
	膀胱						
	平滑筋細胞の細胞質	1	1	NA	NA	NA	NA
	前立腺						
	平滑筋細胞の細胞質	1	1	NA	NA	NA	NA
	子宮（体部）						
	平滑筋細胞の細胞質	1	1	NA	NA	NA	NA
	子宮（頚部）						
	平滑筋細胞の細胞質	1	1	NA	NA	NA	NA
	評価した全ての組織 [b]						
	間質及び基質の細胞外蛋白質 [c]	1 [d]	1 [e]	2	2	2 [f]	2

2.6.7.14.1 組織交差反応性試験（続き）

動物種		マウス		カニクイザル		ヒト	
被験物質濃度（μg/mL）		**10**	**50**	**10**	**50**	**10**	**50**
5%HSA 存在下	n	0	0	3 [g]	3 [g]	3 [h]	3 [h]
	血液						
	好酸球の細胞質及び細胞膜	NA	NA	0	0	0	2
	心臓						
	血管平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	0	1	0	0
	肺						
	血管平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	0	1	0	1
	食道						
	平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	2	4	0	2
	単核細胞の細胞質及び細胞膜	NA	NA	0	1	0	0
	脂肪組織（褐色脂肪）の細胞質	NA	NA	1	1	0	0
	胃						
	平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	0	3	0	1
	小腸						
	平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	1	2	0	0
	白血球の細胞質及び細胞膜	NA	NA	0	0	0	2
	結腸						
	平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	1	2	2	3
	単核細胞の細胞質及び細胞膜	NA	NA	0	0	1	1
	膵臓						
	単核細胞の細胞質及び細胞膜	NA	NA	0	0	1	1
	尿管						
	平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	0	1	0	0
	膀胱						
	平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	2	3	0	2
	上皮細胞の細胞質	NA	NA	0	0	0	1
	前立腺						
	平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	0	3	0	2
	平滑筋細胞の細胞質及び細胞膜	NA	NA	0	0	0	1
	卵管						
	平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	0	2	0	0
	単核細胞の細胞質及び細胞膜	NA	NA	1	1	0	0

2.6.7.14.1 組織交差反応性試験（続き）

動物種		**マウス**		**カニクイザル**		**ヒト**	
被験物質濃度（μg/mL）		**10**	**50**	**10**	**50**	**10**	**50**
5%HSA 存在下	n	0	0	3 [g]	3 [g]	3 [h]	3 [h]
	子宮（体部）						
	平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	0	3	0	1
	子宮（頚部）						
	平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	1	3	0	1
	胎盤						
	単核細胞の細胞質及び細胞膜	NA	NA	1	2	0	0
	皮膚						
	立毛筋の平滑筋細胞の細胞質	NA	NA	0	1	0	0
	汗腺上皮の細胞質	NA	NA	0	1	0	0
	脂肪組織の細胞質	NA	NA	0	1	0	0

表中の数字は陽性例数、NA：該当せず（標本未作製）

a. 卵巣、卵管及び子宮（体部）は n=2 であった。
b. 大脳、結腸、心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓、甲状腺、唾液腺、皮膚、卵巣及び精巣は CD-1 マウス、カニクイザル及びヒトで実施した。尿管、膀胱、膵臓、骨髄、食道、胃、小腸、血管、乳腺、リンパ節、胸腺、前立腺、卵管、胎盤、下垂体、上皮小体、副腎、骨格筋、眼球、小脳、脊髄及び末梢神経は CD-1 マウスのみで実施した。
c. 大脳（CD-1 マウス、カニクイザル及びヒト）及び小脳（CD-1 マウス）は髄膜及び基質の細胞外蛋白質を示す。
d. 卵巣、卵管及び子宮（体部）の陽性例数は 2 例、大脳、小脳、肝臓、脾臓、小腸及び下垂体の陽性例数は 0 例であった。
e. 卵巣、卵管及び子宮（体部）の陽性例数は 2 例であった。
f. 大脳及び脾臓の陽性例数は 1 例であった。
g. 食道、小腸、結腸及び子宮（体部）は n=4、上皮小体及び尿管は n=2 であった。
h. 小腸及び子宮（体部）は n=5、皮膚は n=4、膀胱、尿管及び骨髄は n=2 であった。