トラロキヌマブ（遺伝子組換え）

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.6.6　毒性試験の概要文

レオ　ファーマ株式会社

目次

1　まとめ 6
2　単回投与毒性試験 9
3　反復投与毒性試験 10
3.1　サルを用いた静脈内投与毒性試験 10
3.1.1　28 日間静脈内投与毒性試験 10
3.1.2　13 週間静脈内投与毒性試験 11
3.1.3　26 週間静脈内投与毒性試験 11
3.2　サルを用いた皮下投与毒性試験 13
3.2.1　4 週間皮下投与試験 13
3.2.2　13 週間皮下投与毒性試験 14
4　遺伝毒性試験 16
5　がん原性試験 17
6　生殖発生毒性試験 18
6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 18
6.1.1　雄授胎能に関する試験 18
6.1.2　雌受胎能に関する試験 19
6.2　胚・胎児発生に関する試験の予備試験 20
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 21
6.3.1　出生前及び出生後 1 ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験 21
6.3.2　出生前及び出生後 6 ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験 23
6.4　幼若動物を用いた試験 25
7　局所刺激性試験 26
7.1　ウサギを用いた皮下投与試験 26
8　その他の毒性試験 27
8.1　ヒト組織交差反応試験 27
8.1.1　スクリーニング試験 27

8.1.2　免疫組織化学的検討試験 27
8.2　免疫原性 27
8.3　免疫毒性試験 28
8.4　依存性 28
8.5　代謝物に関する試験 28
8.6　不純物・類縁物質に関する試験 29
9　考察及び結論 30
10　引用文献 32

表目次

表 2.6.6 - 1 トラロキヌマブの非臨床毒性試験一覧 8
表 2.6.6 - 2 1348/053 試験の群分け 10
表 2.6.6 - 3 1348/058 試験の群分け 11
表 2.6.6 - 4 509615 試験の群分け 12
表 2.6.6 - 5 513066 試験の群分け 13
表 2.6.6 - 6 514981 試験の群分け 14
表 2.6.6 - 7 2843-005 試験の群分け 18
表 2.6.6 - 8 2843-006 試験の群分け 19
表 2.6.6 - 9 [redacted].200.07 試験の群分け 20
表 2.6.6 - 10 [redacted].200.15 試験の群分け 21
表 2.6.6 - 11 20054081 試験の群分け 23
表 2.6.6 - 12 トラロキヌマブのカニクイザルを用いた主要毒性試験における曝露量比 31

略号一覧

記号	日本語	英語
ADA	抗薬物抗体	Anti-drug antibody
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve
CL	全身クリアランス	Clearance
C_{max}	最高血清中濃度	Maximum concentration
ePPND 試験	拡充型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	enhanced pre- and postnatal development
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準	Good laboratory practice
ICH	医薬品規制調和国際会議	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use
IL	インターロイキン	Interleukin
KLH	キーホール リンペット ヘモシアニン	Keyhole limpet hemocyanin
NOAEL	無毒性量	No observed adverse effect level
NOEL	無影響量	No observed effect level
$t_{1/2}$	半減期	Half-life
TDAR	T 細胞依存性抗体反応	T-cell dependent antibody response
TK	トキシコキネティクス	Toxicokinetics
T_{max}	最高血清中濃度到達時間	Time to maximum concentration
Vd	分布容積	Volume of distribution

1　まとめ

トラロキヌマブは，遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体で，ヒト IL（インターロイキン）-13 に特異的に結合し，IL-13 と IL-13 受容体との相互作用を阻害する。ファージディスプレイと組換え DNA 技術を用いヒト IL-13 に特異性を持ったヒト抗体フラグメントを単離した。抗体フラグメントのうち CAT-353 が in vitro で IL-13 活性の強力な中和作用を示したため，これを組換え DNA 技術を用いてヒト IgG4 アイソタイプに組換え CAT-354（トラロキヌマブ）を得た。

CAT-354 の国際一般的名称は tralokinumab，日本医薬品一般的名称は「トラロキヌマブ（遺伝子組換え）」である。

主要な毒性試験とトキシコキネティクス（TK）試験を GLP（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）適用下で実施し，経済協力開発機構の定める規定に従った。また，必要に応じて医薬品規制調和国際会議（ICH）の定めるガイドラインに準拠した。

動物種の選択根拠

全身毒性を評価する試験ではカニクイザル（Macaca fascicularis）1 種を選択した。カニクイザルの IL-13 は，ヒトの IL-13 と高い配列相同性（アミノ酸配列レベルで 95%）を持ち（Blast, 2018），トラロキヌマブの in vitro 薬理試験におけるカニクイザル IL-13 による細胞増殖に対する阻害効力（50%阻害濃度：1.7 nM）は，ヒト IL-13 に対するもの（50%阻害濃度：1.1 nM）と同程度であった（試験番号 CAT354Rp006）。また，トラロキヌマブは，カニクイザルで in vivo 薬理活性を示し，アレルギーモデルにおいて抗原による肺での好酸球の増加及び気管支収縮を抑制した（2.6.2.3.2 項）。マウス及びラット IL-13 のヒト IL-13 との相同性は，それぞれ 55%及び 62%と低く（Blast, 2018），トラロキヌマブは in vitro でマウス IL-13 による作用を阻害しなかった（CAT354Rp006）。マウス相同抗体である CAT-352 は，マウス IL-13 に特異的な IgG1 抗体だが in vivo マウス空気嚢モデルで薬効を示さなかった。したがって，げっ歯類を用いてトラロキヌマブ又は相同抗体の毒性プロファイルを評価することはできないため，カニクイザルを選択した。局所刺激性の評価では，ウサギを用いた単回皮下投与試験で製剤としての影響を評価し，加えてカニクイザルを用いた反復投与試験で投与部位の変化を観察した。

投与経路及び投与用量

開発初期では投与経路として静脈内投与が選択されたが，より後期では臨床予定投与経路である皮下投与で反復投与試験や受胎能に関する試験が実施された。反復投与毒性試験は投与期間の長さに応じて順次実施した。投与頻度は週 1 回とした。投与用量は動物が十分曝露され，ヒトの推定曝露量と比較して適切なマージンが推定される量として設定した。反復投与毒性試験では 100 mg/kg（静脈内投与）又は 300 mg（皮下投与）まで，受胎能に関する試験では 600 mg（皮下投与）までとした結果，ICH ガイドライン S6R1 で推奨されるヒトの曝露量の 10 倍を超える曝露が得られた（表 2.6.6 - 12）。トラロキヌマブへの曝露は投与間隔の 1 週間を通して維持された。

実施した非臨床安全性試験を表 2.6.6 - 1 にまとめた。

単回及び反復投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施しなかったが，カニクイザルを用いた反復投与毒性試験でトラロキヌマブ 100 mg/kg までの初回静脈内投与後に急性毒性は認められなかった。カニクイザルにトラロキヌマブ 100 mg/kg までを週 1 回 26 週間反復静脈内投与したときの，又は 300 mg までを週 1 回 13 週間反復皮下投与したときの忍容性は高く，毒性変化は認められなかった。

がん原性試験

げっ歯類はトラロキヌマブに薬理学的に反応しないためがん原性試験を実施しなかった。これまでに得られている知見に基づくと，トラロキヌマブが直接的又は間接的に発がん性を示す可能性は無視しうると考えられた。

生殖発生毒性試験

成熟雌雄カニクイザルを用いた受（授）胎能に関する 2 試験で，雄では 600 mg までの，雌では 350 mg までの皮下投与により，精子（運動性，濃度又は形態）及び雌雄の生殖器官に影響は認められなかった。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（ePPND 試験）で，妊娠カニクイザルの器官形成期（妊娠 20～22 日）より自然分娩までトラロキヌマブを 100 mg/kg まで週 1 回静脈内投与した場合，母動物の状態，妊娠の状態，胚・胎児発生又は出生後 6 ヵ月までの免疫機能を含めた発達に毒性変化は認められなかった。

免疫原性

抗薬物抗体（ADA）の形成を評価した試験では ADA が低い頻度で認められた場合もあったが，これらの ADA は毒性を示さず，トラロキヌマブの曝露量に影響を及ぼさなかった。

免疫毒性

実施したすべての試験で感染症は発生せず，成熟動物及び出生児いずれにおいても標準的血液学的検査，免疫表現型検査，免疫系組織の病理組織学的検査及び免疫機能検査（T 細胞依存性抗体反応，TDAR）で，免疫毒性を示唆する所見は認められなかった。

局所刺激性

ウサギを用いた局所刺激性試験で，トラロキヌマブの臨床製剤を単回皮下投与したところ，全身又は局所の毒性変化は認められなかった。同様に，カニクイザルを用いた反復静脈内又は皮下投与毒性試験で，トラロキヌマブの局所忍容性は高かった。

結論

以上より，トラロキヌマブ投与の忍容性は高く毒性変化は認められなかった。ヒトに 300 mg を 2 週間ごとに皮下投与したときの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）と比較して反復投与毒性試験で得られた無影響量（NOEL）における AUC は 27 から 55 倍で，ePPND 試験で得られた

無毒性量（NOAEL）における母動物の AUC は 25 倍であった。したがって，これまでに得られているトラロキヌマブの非臨床安全性試験成績は，ヒトにおける安全性リスクが低いことを示している。

表 2.6.6 - 1 トラロキヌマブの非臨床毒性試験一覧

Type of Study	Duration (Study Number)	Species/ Strain	ROA	GLP Compliance	CTD location
Repeat-dose toxicity	28 days (1348/053)	Cynomolgus monkey	IV	Yes	M4.2.3.2-1
	13 weeks (1348/058)	Cynomolgus monkey	IV	Yes	M4.2.3.2-2
	26 weeks (509615)	Cynomolgus monkey	IV	Yes	M4.2.3.2-3
	28 days (513066)	Male Cynomolgus monkey	SC	Yes	M4.2.3.2-4
	13 weeks (514981)	Cynomolgus monkey	SC	Yes	M4.2.3.2-5
Fertility	13 weeks (2843-005)	Male cynomolgus monkey (sexually mature)	SC	Yes	M4.2.3.5.1-1 & -2
Fertility	3 menstrual cycles (2843-006)	Female cynomolgus monkey (sexually mature)	SC	Yes	M4.2.3.5.1-3
Pilot Embryo-fetal Development	GD20-GD48 ([redacted].200.07)	Cynomolgus monkey	IV	Yes	M4.2.3.5.2-1 & -2
Pre- and Postnatal Development	GD20-GD160 ([redacted].200.15)	Cynomolgus monkey	IV	Yes	M4.2.3.5.3-1 & -2
Pre- and Postnatal Development	GD20-22 to GD160 (20054081)	Cynomolgus monkey	IV	Yes	M4.2.3.5.3-3 & -4
Local tolerance	Single dose (513286)	Male New Zealand White rabbits	SC	Yes	M4.2.3.6
Tissue Cross-reactivity	NA (001/02)	Human (in vitro)	NA	No	M4.2.3.7.7-3
Tissue Cross-reactivity	NA (530762)	Human (in vitro)	NA	Yes	M4.2.3.7.7-4

GLP = Good Laboratory Practice; NA = not applicable; IV = intravenous; ROA = route of administration; SC = subcutaneous; GD = Gestation Day

2　単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で，トラロキヌマブを 100 mg/kg まで静脈内投与又は 300 mg まで皮下投与したときの初回投与時に急性毒性を示す所見は認められなかった。ICH ガイドライン M3R2 では，急性毒性に関する情報が他の試験から得られる場合には，単回投与毒性試験を別途実施することは推奨されていない。

3　反復投与毒性試験

反復投与毒性試験では，カニクイザルを用い製法 1，3 及び 5 で製造された被験物質を 28 日間（静脈内及び皮下投与），13 週間（静脈内及び皮下投与）又は 26 週間（静脈内投与）週 1 回投与した。28 日間及び 13 週間静脈内投与試験では滅菌リン酸緩衝生理食塩水に，その他の試験では[redacted] mM 酢酸ナトリウム，[redacted] mM 塩化ナトリウム，[redacted]%（w/v%）ポリソルベート 80（pH[redacted]）からなる溶媒（以降トラロキヌマブ溶媒）に被験物質を溶解し，これらの溶媒を対照物質として用いた。

3.1　サルを用いた静脈内投与毒性試験

3.1.1　28 日間静脈内投与毒性試験

試験番号：1348/053，4.2.3.2-1 項，GLP 適用試験

カニクイザルにトラロキヌマブの 0（滅菌リン酸緩衝生理食塩水），10，30 又は 100 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与した。低用量の 10 mg/kg は，先に実施されたサルを用いた予備的な単回投与試験の 10 mg/kg 群で作用が認められなかったため選択した。投与できる最大容量から高用量を 100 mg/kg とした。個々の動物の体重により投与容量を算出し 5 mL/分で投与した。最大容量は 10.3 mL/kg であった。主試験群では試験 29 又は 30 日に剖検し，残りの休薬群ではさらに 4 週間の観察期間の後，試験 57 日に剖検した。32 例（雄 16 例，雌 16 例）のカニクイザルを表 2.6.6 - 2 に示すように群分けした。

表 2.6.6 - 2 1348/053 試験の群分け

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level (mg/kg)	Number of Animals Necropsied (M/F)	
				Day 29-30	Day 57
1	Control Article	IV	0	3/3	2/2
2	Tralokinumab	IV	10	3/3	0/0
3	Tralokinumab	IV	30	3/3	0/0
4	Tralokinumab	IV	100	3/3	2/2

F = female; IV=intravenous; M = male; ROA = route of administration

評価項目は，死亡の有無，一般症状，身体機能，摂餌量，体重，心電図，血圧，眼科的検査，臨床病理学的検査（血液学的検査及び血液生化学的検査），臓器重量，剖検及び病理組織学的検査とした。また，TK 用に試験期間中適時採血した。

TK パラメータに明らかな性差は認められなかったため雌雄を合算した値で評価した。トラロキヌマブの最高血清中濃度（C_{max}）及び AUC は用量の増加に従い増加した。これらの増加は，用量の増加に概して比例していた。30 mg/kg 群の 1 例で第 4 回投与後の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）が投与後 48 時間であったことを除き，すべての動物で第 1 回から第 4 回投与までの T_{max} は投与後 0.5 時間であった。死亡例は認められなかった。すべての評価項目でトラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。したがって，高用量である 100 mg/kg を本試験における NOEL と判断した。100 mg/kg 群の最終投与（試験 22 日）後の 144 時間までの $AUC_{0\text{-}144h}$ は 451422 µg*h/mL，C_{max} は 4412 µg/mL であった。

3.1.2　13 週間静脈内投与毒性試験

試験番号：1348/058，4.2.3.2-2 項，GLP 適用試験

カニクイザルにトラロキヌマブを 0（滅菌リン酸緩衝生理食塩水），10，30 又は 100 mg/kg で週 1 回 13 週間静脈内投与した。用量は 28 日間静脈内投与毒性試験と同一とし，同様に投与容量は個々の体重により算出し 5 mL/分で投与した。最大容量は 10.3 mL/kg であった。主試験群では試験 92 日（最終投与の 7 日後）に剖検し，0，10 及び 100 mg/kg 群の休薬群ではさらに 13 週間の観察期間の後，剖検した。36 例（雄 18 例，雌 18 例）のカニクイザルを表 2.6.6 - 3 に示すように群分けした。

表 2.6.6 - 3 1348/058 試験の群分け

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level (mg/kg)	Number of Animals Necropsied (M/F)	
				Main Phase	Recovery Phase
1	Control	IV	0	3/3	2/2
2	Tralokinumab	IV	10	3/3	2/2
3	Tralokinumab	IV	30	3/3	0/0
4	Tralokinumab	IV	100	3/3	2/2

F = female; IV=intravenous; M = male; ROA = route of administration.

評価項目は，死亡の有無，一般症状，身体機能，摂餌量，体重，心電図，血圧，眼科的検査，臨床病理学的検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），臓器重量，剖検及び病理組織学的検査とした。また，TK 及び抗薬物抗体（ADA）測定用に試験期間中適時採血した。

10 から 100 mg/kg 群で，雌では用量の増加に比例して曝露量が増加したのに対し，雄ではわずかに用量比を上回って曝露量が増加し，また，雌の T_{max} は雄と比較して概して遅延していたが，総じて TK パラメータに明確な性差は認められなかった。対照群の 4 検体及びトラロキヌマブ投与群の 5 検体の計 9 検体が ADA 陽性であった。対照群の 4 検体は 2 個体から採取され，トラロキヌマブ投与群の 5 検体は 4 個体（10 mg/kg 群の 3 個体，100 mg/kg 群の 1 個体）から採取されたものであった。これらの ADA はトラロキヌマブの曝露量に明らかな影響を与えなかった。

対照群の雌 1 例が，右足首に誤って機械的傷害を受けたため，動物愛護の観点から休薬期間中（試験 121 日）に安楽死させた。他に死亡例は認められなかった。すべての評価項目でトラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。したがって，高用量である 100 mg/kg を本試験における NOEL と判断した。100 mg/kg 群の試験 13 週における投与 0.5 から 114 時間までの $AUC_{0\,5\text{-}114h}$ は雄で 542000 µg*h/mL，雌で 528000 µg*h/mL であり， C_{max} は雄で 6760 µg/mL，雌で 5340 µg/mL であった。

3.1.3　26 週間静脈内投与毒性試験

試験番号：509615，4.2.3.2-3 項，GLP 適用試験

カニクイザルにトラロキヌマブを 0（トラロキヌマブ溶媒），10，30 又は 100 mg/kg で週 1 回 26 週間静脈内投与した。用量は 28 日間静脈内投与毒性試験及び 13 週間静脈内投与毒性試験と

同一とした。投与容量は 10 mL/kg とし 5 mL/分で投与した。主試験群では 26 週間の投与後に剖検し，0，30 及び 100 mg/kg 群の休薬群ではさらに 13 週間の観察期間の後，剖検した。50 例（雄 25 例，雌 25 例）のカニクイザルを表 2.6.6 - 4 に示すように群分けした。

表 2.6.6 - 4 509615 試験の群分け

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level (mg/kg)	Number of Animals Necropsied (M/F)	
				Main Phase	Recovery Phase
1	Control	IV	0	4/4	3/3
2	Tralokinumab	IV	10	4/4	0/0
3	Tralokinumab	IV	30	4/4	3/3
4	Tralokinumab	IV	100	4/4	3/3

F = female; IV=intravenous; M = male; ROA = route of administration.

評価項目は，死亡の有無，一般症状，体重，心電図，眼科的検査，臨床病理学的検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査及び尿検査），免疫表現型検査，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査とした。また，TK 及び ADA 測定用に試験期間中適時採血した。

試験 1 日（初回投与後）のトラロキヌマブの全身曝露量（$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max}）は，雌では用量の増加に比例して増加し，全身クリアランス（CL）は投与用量の範囲で概して同様であった。一方，雄では 30 及び 100 mg/kg の間で全身曝露量が用量比をわずかに下回って増加し，このとき CL が増加した。初回投与後の半減期（$t_{1/2}$）及び分布容積（Vd）の変化は，雌雄いずれにおいても用量の増加に伴う一定の傾向を示さなかった。トラロキヌマブ投与群全体の CL から，トラロキヌマブの未変化体は非常に緩徐に代謝され分解されることが示唆された。初回投与後の $t_{1/2}$ から推測すると，週 1 回投与では 10 週間後に定常状態に達すると考えられた。トラロキヌマブの週 1 回投与を繰り返すことにより，雌雄すべての投与群の全身曝露量は増加し，同時に CL が減少し $t_{1/2}$ が延長したことから，長期間の曝露により代謝・分解過程が抑制された可能性が示唆された。実際のトラフ値は，試験 13 週から 26 週の間に定常状態に達していることを示している。Vd が概して雌より雄で大きかったが，他のパラメータには雌雄差を示す一貫した傾向は認められなかった。ADA 測定対象となった検体では，ADA の存在を確定できなかった。

死亡例は認められなかった。すべての評価項目でトラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。したがって，高用量の 100 mg/kg を本試験における NOEL と判断した。100 mg/kg 群の試験 26 週における投与 168 時間までの AUC_{0-168h} は雄で 694805 µg*h/mL，雌で 677731 µg*h/mL であり， C_{max} は雄で 3362 µg/mL，雌で 3253 µg/mL であった。

3.2　サルを用いた皮下投与毒性試験

3.2.1　　4 週間皮下投与試験

試験番号：513066，4.2.3.2-4 項，GLP 適用試験

カニクイザルにトラロキヌマブの 75，150 又は 225 mg を週 1 回 4 週間皮下投与した。表 2.6.6 - 5 に示すように低用量と高用量は，体重当たりの用量に換算した場合，静脈内投与毒性試験の中用量と高用量と同程度となるように設定した。投与容量は，低，中及び高用量でそれぞれ 0.5，1.0 及び 1.5 mL とした。本試験では対照群を設けなかった。すべての動物を投与 28 日に剖検した。9 例の雄性カニクイザルを表 2.6.6 - 5 に示すように群分けした。

表 2.6.6 - 5 513066 試験の群分け

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level		Number of Animals Necropsied (M)
			(mg/injection)	(mg/kg)[a]	Day 28
1	Tralokinumab	SC	75	26.8 – 30.0	3
2	Tralokinumab	SC	150	53.6 – 62.5	3
3	Tralokinumab	SC	225	90.0 - 107.1	3

SC=subcutaneous; M = male; ROA = route of administration.

[a] Calculated using actual range of individual body weights values from Day 0 through 21.

評価項目は，死亡の有無，一般症状，摂餌量，体重，臨床病理学的検査（血液学的検査，血液凝固検査及び血液生化学的検査），臓器重量，剖検及び病理組織学的検査とした。また，TK 用に試験期間中適時採血した。

トラロキヌマブの 75，150 又は 225 mg を週 1 回 4 回皮下投与した場合の TK は，線形性を示したが用量比例性はなかった。75，150 又は 225 mg 初回投与後の $AUC_{1\text{-}8day}$ は，それぞれ 1380±152 µg*day/mL（平均値±標準偏差，以下同様），3660±237 µg*day/mL 又は 4700±599 µg*day/mL で，用量が 2 倍から 3 倍と増加しているのに対し，$AUC_{1\text{-}8day}$ は 2.7 倍から 3.4 倍増加した。同様に C_{max} は，それぞれ 234±14.7 µg/mL，667±7.21 µg/mL 又は 854±114 µg/mL で，2.7 倍から 3.5 倍増加した。トラロキヌマブは皮下投与部位から投与間隔を通して緩徐に吸収されることから，終末相 $t_{1/2}$ は過大評価されるものと考えられる。トラロキヌマブ 75，150 又は 225 mg の初回皮下投与後の終末相 $t_{1/2}$ は，それぞれ 49.6±28.6 日，14.6±2.78 日又は 40±30.8 日であった。

死亡例は認められなかった。すべての評価項目でトラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。病理組織学的検査で，150 及び 225 mg 群の 1 例ずつで門脈周囲肝細胞の軽微な空砲化を伴う肝臓及び腎臓の脂肪染色の頻度と程度の増加が認められた。本試験では対照群を設けていなかったため明確な比較はできないが，脂肪染色は若年のカニクイザルでみられる所見であるものの，認められた脂肪染色の程度は試験施設で通常観察される程度を超えていた。しかしながら，26 週間静脈内投与毒性試験や 13 週間皮下投与毒性試験で同様の病理組織学的変化が認められなかったこと，並びに本試験で肝毒性又は腎毒性を示す血液生化学的検査値の変化が認められなかったことから，上記の病理組織学的変化はトラロキヌマブによるものではないと考えた。し

たがって，高用量の 225 mg を本試験における NOEL と判断した。225 mg 群の最終投与後の投与 144 時間までの $AUC_{0\text{-}144h}$ は 15000 µg*day/mL であり C_{max} は 2870 µg/mL であった。

3.2.2　13 週間皮下投与毒性試験

試験番号：514981，4.2.3.2-5 項，GLP 適用試験

カニクイザルにトラロキヌマブの 0（トラロキヌマブ溶媒），75，150 又は 300 mg を週 1 回 13 週間皮下投与した。表 2.6.6 - 6 に示すように低用量及び高用量は，体重当たりの用量に換算した場合，静脈内投与毒性試験の中用量及び高用量と同程度となるように設定した。高用量群の曝露量（AUC）はヒトにおける推定曝露量の 55 倍であった（表 2.6.6 - 12）。投与容量は，対照群，低，中及び高用量群でそれぞれ 2.0，0.5，1.0 及び 2.0 mL とした。主試験群では試験 92 日（最終投与の 1 週間後）に剖検し，休薬群ではさらに 8 週間の観察期間の後，試験 148 日に剖検した。48 例（雄 24 例，雌 24 例）のカニクイザルを表 2.6.6 - 6 に示すように群分けした。

表 2.6.6 - 6 514981 試験の群分け

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level		Number of Animals Necropsied (M/F)	
			(mg/injection)	(mg/kg)[a]	Day 92	Day 148
1	Control	SC	0	0	3/3	3/3
2	Tralokinumab	SC	75	24.2 - 34.1	3/3	3/3
3	Tralokinumab	SC	150	48.4 – 68.2	3/3	3/3
4	Tralokinumab	SC	300	96.8 – 136.4	3/3	3/3

F = female; SC=subcutaneous; M = male; ROA = route of administration.
[a] Calculated using actual individual body weights values from Day 0 through 84.

評価項目は，死亡の有無，一般症状，体重，心電図，眼科的検査，臨床病理学的検査（血液学的検査，血液凝固検査及び血液生化学的検査），臓器重量，剖検及び病理組織学的検査とした。また，TK 及び ADA 測定用に試験期間中適時採血した。

トラロキヌマブを週 1 回皮下投与した場合の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}144h}$ 及び C_{max}）は，用量の増加に比例して増加した。初回投与後と最終投与後（13 回目）の T_{max} の中央値は，それぞれ 3~4 日と 2~2.5 日の範囲であり，トラロキヌマブは皮下投与部位から緩徐に吸収されたことを示している。最終投与後の $t_{1/2}$ は，75，150 及び 300 mg 群でそれぞれ 10.9，11.3 及び 11.8 日であり，静脈内投与毒性試験で得られた結果と同様であった。曝露量に性差は認められなかった。蓄積率は投与群間で 5.17 から 5.78 の範囲であった。

ADA のスクリーニング検査を実施した 144 検体のうち 37 検体が陽性であった。これら 37 検体につき更に確認のために分析したところ 14 検体は陰性であり 2 検体は陽性であることが確認され，21 検体は検体量が不足していたため陽性とされた。計 23 の ADA 陽性検体の内訳は，対照群の 6 例から 12 検体，トラロキヌマブ投与群の 9 例から 11 検体であった。ADA の存在はトラロキヌマブの曝露量に影響を与えなかった。

死亡例は認められなかった。すべての評価項目でトラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。したがって，高用量の 300 mg を本試験における NOEL と判断した。300 mg 群の試験

85 日における定常状態の $AUC_{0\text{-}144h}$ は，38800 µg*day/mL であり， Cmax は 8850 µg/mL であった。

4　遺伝毒性試験

トラロキヌマブは，天然型アミノ酸からなるモノクローナル抗体であり，無機又は有機化合物の[redacted]や[redacted]を持たないことから，ICH ガイドライン S6R1 にしたがい，遺伝毒性試験を実施しなかった。

5　がん原性試験

トラロキヌマブは，げっ歯類では薬理活性を示さず，薬理活性を示すカニクイザルではその寿命の長さから動物倫理の観点及び試験実施の現実性を考慮し，がん原性試験を実施しなかった。

しかしながら，ICH ガイドライン S6R1 にしたがい，科学的根拠の重みづけに基づくアプローチとして 2020 年 1 月末までの公表論文に基づき，トラロキヌマブが発がん性を有する可能性を評価した（4.2.3.7.7-2 項）。この発がん性の評価は，トラロキヌマブの標的である IL-13 とそれに密接に関わっている IL-4 を介した経路による発がんメカニズム，標的と作用様態がトラロキヌマブのそれらと類似している類薬による IL-13 を介した発がん性リスクに関する知見，及び，トラロキヌマブの反復投与毒性試験により得られた全般的な免疫抑制に関する評価により実施した。欧州連合，フィンランド，米国，カナダ及びスペインの当局よりこのアプローチに対する同意が得られている（EMA 2014，FIMEA 2012，FDA 2011，Health Canada 2014，AEMPS 2012）。

以下のように，これまでに蓄積された知見は，トラロキヌマブによる直接的又は間接的な発がん性リスクが極めて低いことを示唆している。

IL-13 単独又は IL-13 と IL-4 を共に阻害することにより起こりうる安全性上の懸念に関し，非臨床データが体系的にレビューされている（Braddock et al, 2018）。この体系的レビューは 2006 年 1 月から 2016 年 10 月に公表された非臨床試験を対象として実施された。結果として，悪性腫瘍に関わる安全性上のリスクを示唆する非臨床データは特定されず，臨床試験でも悪性腫瘍のリスクが上昇するとの知見は存在しなかった。このレビューの後，2018 年 6 月までに公表された論文の体系的な検索が追加実施されたが，全体的な結論には影響がなかった。

カニクイザルを用いトラロキヌマブを最長 26 週間まで投与した毒性試験における全身曝露量は，ヒトの推定曝露量より 25 から 55 倍高かった（表 2.6.6 - 12）が，組織の肥大又は異形成，組織重量の増加，細胞の増殖あるいはリンパ増殖性の変化という発がん性リスクの上昇を疑わせる所見は認められなかった。加えて，臨床病理学的パラメータに異常はなく，免疫表現型及び TDAR の検討から免疫抑制作用を示す結果も得られなかった。同様に，2 つの ePPND 試験で，トラロキヌマブを投与した母動物からの出生児に免疫系の変化又は発がん性リスクの上昇を疑わせる所見は認められなかった。

抗 IL-4Rα抗体であるデュピルマブが、本邦並びに EU 及び米国でアトピー性皮膚炎に対する治療薬として承認されている。デュピルマブには約 5 年の臨床使用経験があるが、悪性腫瘍のリスクが上昇するとの報告はない（Deleuran et al. 2020）。

結論として，現在までの科学的知見の重要性に基づく評価の結果，トラロキヌマブ投与により対象患者集団で発がん性リスクが上昇する懸念はないことが示唆された。

6　生殖発生毒性試験

トラロキヌマブの生殖発生毒性プロファイルを検討するにあたり，成熟カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で雌雄の受胎能パラメータを評価した。さらに，カニクイザルを用いて予備的な胚・胎児発生毒性試験を実施した。また，同じくカニクイザルを用いて 2 つの ePPND 試験を実施し，これらのうち最初の試験では分娩後 1 ヵ月間出生児を観察し，次の試験では分娩後約 6 ヵ月間出生児の発達を観察し，免疫毒性学的及び病理組織学的検査を実施した。

6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

カニクイザルの交配試験は現実的ではないため（Chellman et al, 2009，Martin et al, 2009）着床までの初期胚発生に対するトラロキヌマブの影響を検討する標準的な試験は実施しなかった。代わって成熟カニクイザルを用い，トラロキヌマブを雌では 3 連続月経周期の間，雄では 13 週間皮下投与し受（授）胎能を間接的に検討した。

6.1.1　雄授胎能に関する試験

試験番号：2843-005，4.2.3.5.1-1 及び-2 項，GLP 適用試験

成熟雄カニクイザルにトラロキヌマブの 0（トラロキヌマブ溶媒），200 又は 600 mg を週 1 回 13 週間皮下投与した。性成熟度は，投与開始前に射精液の精子検査により確認した。表 2.6.6 - 7 に示すように選択した 2 用量は，体重当たりの用量に換算した場合，静脈内投与毒性試験の中用量と高用量と同程度となり，高用量群の曝露量（AUC）がヒトにおける推定曝露量の 10 倍を超えるように設定した。投与容量は 4 mL とした。主試験群では試験 95 日（最終投与の 3 日後）に剖検し，休薬群ではさらに 13 週間の観察期間の後，試験 184 日に剖検した。18 例の成熟雄カニクイザルを表 2.6.6 - 7 に示すように群分けした。

表 2.6.6 - 7 2843-005 試験の群分け

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level		Number of Animals Necropsied (M)	
			(mg/injection)	(mg/kg)[a]	Week 13	Week 27
1	Control	SC	0	0	3	3
2	Tralokinumab	SC	200	22.0 - 39.2	3	3
3	Tralokinumab	SC	600	67.4 – 101.7	3	3

SC=subcutaneous; M = male; ROA = route of administration.

[a] Calculated using a range of individual body weights values from Day 1 through 92

評価項目は，死亡の有無，一般症状，体重， TDAR［キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する抗体産生］，雄性生殖パラメータ（精巣上体での精子運動能，精巣組織のフローサイトメトリーによる分析，精巣の大きさ，精液検査，精液重量，精子数，精子の運動能及び形態学的検査），臓器重量，剖検及び病理組織学的検査とした。また，TK 及び ADA 測定用に試験期間中適時採血した。

初回投与と最終 14 回目投与の投与開始直後から投与 7 日までの $AUC_{0\text{-}7day}$ 及び C_{max} は，200 と 600 mg 群で用量比を下回って増加した。200 又は 600 mg を 14 回目投与した後の C_{max} は，それ

ぞれ 1370±532 又は 3010±881 µg/mL（平均値±標準偏差，以下同様）で，$AUC_{0\text{-}7day}$ は，それぞれ 10800±3290 又は 19000±8650 µg*day/mL であった。同様に見かけの CL は 20.1±7.46 又は 36.6±17.3 mL/day であった。14 回目投与後の $t_{1/2}$ は，200 又は 600 mg 群でそれぞれ 17.4±3.14 又は 15.6±5.16 日と同程度であった。平均血中濃度の推移から 9 回目の投与までに定常状態に達したと考えられた。ADA は確認されなかった。

雄性生殖パラメータをはじめすべての評価項目でトラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。また，トラロキヌマブは，KLH 免疫に対する TDAR に影響を与えなかった。したがって，高用量の 600 mg を本試験における NOEL と判断した。600 mg 群の最終 14 回目投与後の $AUC_{0\text{-}7day}$ は 19000 µg*day/mL であり，　C_{max} は 3010 µg/mL であった。

6.1.2　雌受胎能に関する試験

試験番号：2843-006，4.2.3.5.1-3 項，GLP 適用試験

成熟雌カニクイザルにトラロキヌマブの 0（トラロキヌマブ溶媒），100 又は 350 mg を週 1 回 3 連続月経周期を超える期間（最長で 15 回）皮下投与した。性成熟度は，投与開始前に少なくとも 2 回の正常な月経周期を経たことにより確認した。表 2.6.6 - 8 に示すように選択した 2 用量は，体重当たりの用量に換算した場合，静脈内投与毒性試験の中用量と高用量と同程度となり，高用量群の曝露量（AUC）がヒトにおける推定曝露量の 10 倍を超えるように設定した。投与容量は 4 mL とした。主試験群では 3 連続月経周期後に剖検し，休薬群ではさらに 3 連続月経周期の観察期間の後，剖検した。18 例の成熟雌カニクイザルを表 2.6.6 - 8 に示すように群分けした。

表 2.6.6 - 8 2843-006 試験の群分け

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level		Number of Animals Necropsied (F)	
			(mg/injection)	(mg/kg)[a]	Treatment cycle 3	Recovery cycle 3
1	Control	SC	0	0	3	3
2	Tralokinumab	SC	100	17.5 – 29.4	3	3
3	Tralokinumab	SC	350	55.6 – 134.6	3	3

F = female; SC=subcutaneous; ROA = route of administration.

[a] Calculated using a range of individual body weights values between Day 2 through 93

評価項目は，死亡の有無，一般症状，体重，TDAR（抗 KLH 抗体），雌性生殖パラメータ（月経周期，卵巣・子宮頚部・膣の臓器重量，卵巣・子宮頚部・尿管・膀胱の剖検及び病理組織学的検査）とした。また，TK 及び ADA 測定用に試験期間中適時採血した。

初回投与と 12 回目投与の投与開始直後から投与 7 日までの $AUC_{0\text{-}7day}$ 及び C_{max} は，100 と 350 mg 群で概して用量の増加に比例して増加した。同様に見かけの CL は 20.4±1.63 又は 17.6±5.17 mL/day（平均値±標準偏差，以下同様）であった。休薬期間の $t_{1/2}$ は，100 又は 350 mg 群でそれぞれ 12.4 又は 12.1±2.15 日と同程度であった。平均血中濃度の推移から 9 回目の投与までに定常状態に達したと考えられた。蓄積率を 12 回投与後の $AUC_{0\text{-}7day}$ で算出したところ，100 及び 350 mg 投与群でそれぞれ 4.76 及び 4.13 であった。350 mg 群の動物番号 15143 から採取した試験 2

日の投与前検体のみが ADA 陽性であったが，他の全検体が陰性であったことから，当該検体は疑陽性と考えられる。

雌性生殖パラメータをはじめすべての評価項目でトラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。また，トラロキヌマブは，KLH 免疫に対する TDAR に影響を与えなかった。したがって，高用量の 350 mg を本試験における NOEL と判断した。350 mg 群の 12 回目投与後の $AUC_{0\text{-}7day}$ は 21100 µg*day/mL であり， C_{max} は 3360 µg/mL であった。

6.2　胚・胎児発生に関する試験の予備試験

試験番号：[redacted].200.07，4.2.3.5.2-1 及び-2 項，GLP 適用試験

妊娠カニクイザルにトラロキヌマブの 0（トラロキヌマブ溶媒），10，30 又は 100 mg/kg を妊娠 20 日から 48 日まで週 1 回計 5 回静脈内投与した。用量は反復静脈内投与毒性試験と同一とし，投与容量 5 mL/kg を 40 分以内で全量の投与が終了するように 1 mL/分で投与した。妊娠 100（±2）日に帝王切開し胎児を検査した。16 例の妊娠カニクイザルを表 2.6.6 - 9 に示すように群分けした。

表 2.6.6 - 9 [redacted].200.07 試験の群分け

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level (mg/kg)	Number of Pregnant Females
1	Control	IV	0	4[a]
2	Tralokinumab	IV	10	4
3	Tralokinumab	IV	30	4[b]
4	Tralokinumab	IV	100	4

[a] One female had a spontaneous abortion confirmed on GD 30.

[b] One female had a spontaneous abortion confirmed on GD 24.

GD = Gestation Day; IV = intravenous; ROA = route of administration

評価項目は，死亡の有無，一般症状，超音波検査による妊娠状態モニター，摂餌量，体重及び催奇形性検査（胎児生存，胎児体重，胎盤重量，体表及び骨格検査，組織重量並びに体表，骨格及び内臓の病理組織学的検査）とした。また，TK 及び ADA 測定用に試験期間中適時母動物から採血し，帝王切開時に胎児臍帯血を採取した。

母動物及び胚・胎児のすべての評価項目でトラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。いずれの群でも ADA は検出されなかった。対照群及び 30 mg/kg 群の 1 例ずつで流産が認められた（それぞれ妊娠 30 日及び 24 日）ため，0，10，30 及び 100 mg/kg 群の流産率は，それぞれ 25%（1/4 例），0%（0/4 例），25%（1/4 例）及び 0%（0/4 例）であった。対照群及び 30 mg/kg 群の流産率は，本試験を実施した施設における流産率の背景値（平均 9.8%，最小 0.0%，最大 25.0%）以内であることから，30 mg/kg 群の流産は偶発的でありトラロキヌマブ投与によるものではないと考えられた。100 mg/kg 群の胎児 1 例でみられた左精巣と精巣上体の欠損は，片側性の変化であったため偶発的な変化と考えられた（右精巣の形状と大きさは正常であった）。30 mg/kg 群の胎児 1 例で肺の褪色化がみられ，10 mg/kg 群の胎児 1 例は副脾を有していた。肺の褪色化は安楽死処置によるものと考えられ，副脾は低用量群の 1 例のみでみられた変化だったこと

から，いずれも偶発的な変化と考えられた。したがって，高用量の 100 mg/kg を本試験における NOEL と判断した。100 mg/kg 群の妊娠 48 日から 55 日の $AUC_{GD48-55}$ は 11100 µg*day/mL であり，C_{max} は 3690 µg/mL であった。

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

カニクイザルを用い ePPND 試験を 2 試験実施した。最初の試験は出生後 1 ヵ月まで観察し，次の試験では出生後 6 ヵ月まで神経行動学的及び免疫学的に評価した。

6.3.1　出生前及び出生後 1 ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験

試験番号：[redacted].200.15，4.2.3.5.3-1 及び-2 項，GLP 適用試験

妊娠カニクイザルにトラロキヌマブの 0（トラロキヌマブ溶媒），30 又は 100 mg/kg を妊娠 20 日から自然分娩（概して妊娠 160 日）まで週 1 回静脈内投与した。母動物は分娩後 28～31 日まで観察したのち試験から除外し，飼育コロニーに戻した。用量は反復静脈内投与毒性試験の中及び高用量と同一とし，投与容量 5 mL/kg を 40 分以内で全量の投与が終了するように 1 mL/分で投与した。1 群あたりの動物数は意味のあるデータ解釈ができる数とし（ICH ガイドライン S6R1），48 例の妊娠カニクイザルを表 2.6.6 - 10 に示すように群分けした。

表 2.6.6 - 10 [redacted].200.15 試験の群分け

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level (mg/kg)	Number of Pregnant Females
1	Control	IV	0	16
2	Tralokinumab	IV	30	16
3	Tralokinumab	IV	100	16

IV = intravenous; ROA = route of administration

評価項目は，母動物では死亡の有無，一般症状，超音波検査による妊娠状態モニター，摂餌量，体重とし，出生児では出生児検査（生死，性別及び外表検査），一般症状，体重，機能的及び形態学的発達，眼科的検査，臓器重量，X 線による骨格検査及び剖検とした。また，TK 及び ADA 測定用に母動物及び出生児から採血した。

母動物に週 1 回妊娠 20 日から分娩までトラロキヌマブを静脈内投与したときの曝露量は，投与期間を通じて用量の増加に依存して増加し，定常状態における C_{min} は，30 mg/kg 群の妊娠 104，132 及び 153 日でそれぞれ 405，451 及び 452 µg/mL であり，C_{max} は，それぞれ 1027，1090 及び 910 であった。100 mg/kg 群では同様に，C_{min} は，それぞれ 2005 µg/mL，1945 µg/mL 及び 2062 µg/mL であり，C_{max} は，それぞれ 3796 µg/mL，4212 µg/mL 及び 4001 µg/mL であった。最終投与に続く授乳期間中の $t_{1/2}$ は，30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 6.83 ± 2.59 及び 9.28 ± 4.68 日であった。これらの $t_{1/2}$ は，上述した未経産のカニクイザルを用いた静脈内投与毒性試験で得られた結果と同様であった。出生児の血清中トラロキヌマブ濃度は，母動物で得られたレベルと同程度以上であったことから，出生児はトラロキヌマブに十分曝露されていたことが確認され，このことはトラロキヌマブが母体循環から胎盤を通過して胎児循環に移行することを示している。出

生児におけるトラロキヌマブの曝露は，30 及び 100 mg/kg の両群で出生後 28 日まで検出された。

100 mg/kg 群の母動物 1 例で妊娠 104 日に，また，対照群の出生児 2 例で出生後 7 日にトラロキヌマブに対する ADA が検出された。これらの動物のより後期に採取された検体は陰性であり，検出された ADA も母動物のトラロキヌマブ濃度に無影響であった。

母動物に死亡例はなく，一般症状，摂餌量，体重にトラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。妊娠 140 日以前の流産を含む胚・胎児損失及び胚・胎児死亡は，0，30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 4/16 例（25%），2/16 例（12.5%）及び 3/16 例（18.8%）であった。これらの値と投与用量との関係に一定の傾向はなく，本試験の実施施設における背景値［9.8 ± 9.2%（平均±標準偏差，以下同様）,範囲 0～25%］と同程度であったため，トラロキヌマブにより流産が惹起されたとは考えにくい。死産（妊娠 140 日以降における死亡胎児の出産）は，0，30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 1/12 例（8.3%），1/14 例（7.1%）及び 2/13 例（15.4%）であった。100 mg/kg 群の死産率は対照群と比較してわずかに高かったが，本試験の実施施設における背景値（5.2 ± 7.3 %，範囲 0.0～21.4%）の範囲内であった。胚・胎児損失と死産の総発生率は 0，30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 31.3%，18.8%及び 31.3%と群間で同程度であった。加えて，これらの損失数は，1 群 16 例で試験を開始した場合に推測される値と同程度であった（Jarvis et al, 2010; Figures 5 及び 6）。

100 mg/kg 群の妊娠期間は 155 日間（範囲：146～162 日間）と，対照群の 160 日間（範囲：132*～169 日間，*1 例の早産による）及び 30 mg/kg 群の 161 日間（範囲：149～173 日間）と比較してわずかに短かった。妊娠期間の中央値は，0，30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 163, 161 及び 157 日間であった。100 mg/kg 群の平均妊娠期間は対照群と比較してわずかに短かったが，2 例が 146 日及び 149 日間であった以外は，本試験を実施した施設の背景値（162.1 ± 5.6 日間）内であった。

100 mg/kg 群の出生児体重は対照群と比較して約 14～15%少なく，多くの例で妊娠期間のわずかな短縮を伴っていた。しかしながら，平均体重での差はそのままであるものの，100 mg/kg 群の出生児の出生から出生後 4 又は 5 週までの体重増加量は対照群と同程度であった。したがって，100 mg/kg 群の妊娠期間の短縮と出生児体重の減少はトラロキヌマブによると仮定した場合でも毒性学的に意義があるとは考えられない。30 mg/kg 群では同様の変化は認められなかった。また，本試験と同一用量のトラロキヌマブを用いたもう一つの ePPND 試験でも，同様の変化は認められていない。出生児では，一般症状，機能的及び形態学的発達，眼科的検査，臓器重量，X 線による骨格検査及び剖検でトラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。したがって，母動物及び出生児共に 100 mg/kg を本試験における NOAEL と判断した。100 mg/kg 群の妊娠 153 日での母動物におけるトラロキヌマブの C_{max} は 4001 μg/mL であり，出生後 7 日での出生児における C_{max} は 1263 μg/mL であった。

6.3.2　出生前及び出生後 6 ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験

試験番号：20054081，4.2.3.5.3-3 及び-4 項，GLP 適用試験

妊娠カニクイザルにトラロキヌマブの 0（トラロキヌマブ溶媒），30 又は 100 mg/kg を妊娠 20 日～22 日の間から自然分娩（妊娠 132 日から 173 日に分布）まで週 1 回静脈内投与した。母動物及び出生児は分娩後 180 ± 2 日まで観察した。用量は先に実施した ePPND 試験と同一とし，投与容量 5 mL/kg を 30 分以内で全量の投与が終了する速度で投与した。母動物には自然分娩で出産させ，出生児を最後まで保育させた。出生児の観察が終了した後，その母動物は試験から除外し飼育コロニーに戻した。1 群あたりの動物数は，意味のあるデータ解釈ができる数とし（ICH ガイドライン S6R1），62 例の妊娠カニクイザルを表 2.6.6 - 11 に示すように群分けした。

表 2.6.6 - 11 20054081 試験の群分け

Group Number	Test Material	ROA	Dose Level (mg/kg)	Number of Pregnant Females
1	Control	IV	0	22[a]
2	Tralokinumab	IV	30	20
3	Tralokinumab	IV	100	20

[a] Three control females had early abortions ultrasonically detected at GD32-33, therefore 2 additional pregnant females were added to the control group.

IV = intravenous; ROA = route of administration

評価項目は，母動物では死亡の有無，一般症状，超音波検査による妊娠状態モニター，摂餌量，体重，血液学的検査及び血液生化学的検査とし，出生児では一般症状，身体計測，体重，外表検査, X 線による骨格検査，形態学的発達，神経行動学的検査，眼科的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，KLH 免疫に対する TDAR，剖検及び病理組織学的検査とした。また，母動物では TK 及び ADA 測定並びにフローサイトメトリーによるリンパ球サブセット解析及びサル絨毛性性腺刺激ホルモン分析のため，出生児では TK 及び ADA 測定並びにフローサイトメトリーによるリンパ球サブセット解析のため採血した。

母動物ではトラロキヌマブの曝露量は概して用量に比例して増加し，複数回の投与により蓄積した。出生児では出生後 91 日までトラロキヌマブが概ね検出され，出生後 180 日には高用量群の 2 例を除き概ね検出下限未満となった。出生後 91 日における曝露比（母動物：出生児）は，30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 0.539 及び 0.143 であり，出生児における曝露量の方が高かった。

母動物及び出生児で対照群を含めた 3 群間で同様に ADA が低頻度で検出された。トラロキヌマブ投与群の間では ADA の検出率は同程度であった。また，出生児での検出率が母動物より高かった。対照群で ADA が検出された原因は不明だが，分析方法が一因と考えられる。本試験で用いた ADA 分析方法のバリデーションレポート（試験番号 V-IM-0022）によると疑陽性の発生率は 5%であり，本試験では確認のための再分析が実施されていない。なお，ADA は検出されたが，本試験におけるトラロキヌマブの曝露量に ADA による影響はみられなかった。

妊娠期間や妊娠又は出産後の所見に，トラロキヌマブを母動物に投与したことによる影響は認められなかった。以下に述べるようにトラロキヌマブ投与群の胎児・出生児損失の程度は本試験の実施施設における背景値以内であった。

全胎児損失は，対照群で 5/22 例（22.7%），30 及び 100 mg/kg 群でいずれも 4/20 例（20.0%）であった。トラロキヌマブ投与群では全妊娠期間の胎児損失数は対照群と同程度であり，本試験を実施した施設で行われた同様の 17 試験で得られた胎児損失 60/267 例（22.5%）とも同程度であり，試験ごとの胎児損失の範囲（6.7～38.9%）内であった。

出生児損失は，0，30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 2/17 例（11.8%），2/16 例（12.5%）及び 1/16 例（6.3%）であった。出生児損失にトラロキヌマブ投与の影響は認められず，試験実施施設の背景値［24/230 例（10.4%）］と同程度であり，その範囲（0～20%）内であった。

流産或いは死産となった胎児又は死亡した或いは早期安楽死させた出生児の病理組織学的検査では，採取できた胎盤にトラロキヌマブによると考えられる影響は認められなかった。また，胎児又は出生児体重，形態学的発達，外表・内臓・心臓・骨格にトラロキヌマブによると考えられる影響は認められなかった。死亡した或いは早期安楽死させた出生児の剖検又は病理組織学的検査によりトラロキヌマブによると考えられる影響は認められなかった。

出生後 180 ± 2 日の出生児では，出生児体重，形態学的発達，外表・内臓・心臓・骨格，剖検及び臓器重量にトラロキヌマブによると考えられる影響は認められなかった。30 mg/kg 以上の投与群の出生児で，トラロキヌマブによる可能性が考えられる Oil-Red-O 陽性の組織球浸潤が脾臓で認められた。対照群の出生児には空胞化組織球の軽微で散発的な浸潤が認められた。100 mg/kg 群の出生児 3 例の脾臓で軽微でびまん性の浸潤が認められ，30 mg/kg 群の出生児 1 例の脾臓に軽度の組織球浸潤があった。この変化の頻度と重篤度は対照群と比較して増加していたものの，全体的に見て頻度と重篤度は低いことから，毒性学的に意義のある変化とは考えなかった。母動物と出生児でリンパ球及び単球細胞集団にトラロキヌマブによると考えられる影響は認められなかった。加えて，抗 KLH IgM 抗体及び抗 KLH IgG 抗体の力価中央値から TDAR にトラロキヌマブによると考えられる影響は認められなかった。

出生児の神経行動学的検査では，トラロキヌマブ投与群で観察された影響はカニクイザルの新生児の正常範囲内の変化と考えられ，対照群と同程度であった。

眼科学的検査ではトラロキヌマブによると考えられる影響は認められなかった。

以上のように，妊娠カニクイザルにトラロキヌマブ 30 及び 100 mg/kg を週 1 回妊娠 20～22 日より分娩まで静脈内投与したところ高い忍容性を示した。母動物への毒性は認められず，出生後 6 ヵ月までの観察で胎児・出生児生存率，出生児の成長・発達への影響は認められなかった。30 mg/kg 以上の投与群の出生児でトラロキヌマブによる可能性が考えられる組織球浸潤が脾臓で認められ，この変化の頻度と重篤度は対照群と比較して増加していたものの毒性学的に意義のある変化とは考えなかった。したがって，母動物及び出生児共に高用量の 100 mg/kg が本試験における NOAEL と判断した。100 mg/kg 群の妊娠 132～134 日での母動物におけるトラロキヌマブの C_{max} は 3940 μg/mL であり，$AUC_{0\text{-}7days}$ は 20300 μg*day/mL であった。

6.4　幼若動物を用いた試験

幼若動物を用いてトラロキヌマブの影響を検討する試験は実施していない。

7　局所刺激性試験

7.1　ウサギを用いた皮下投与試験

試験番号：513286，4.2.3.6 項，GLP 適用試験

雄性ニュージーランド白色ウサギに 150 mg/mL のトラロキヌマブを投与部位あたり 45，75 又は 150 mg となるようにそれぞれ 0.3，0.5 又は 1.0 mL で単回皮下投与し，それぞれの対照としてトラロキヌマブ溶媒を投与容量分 3 ヵ所に皮下投与した。6 例の動物それぞれに上記 6 ヵ所の皮下投与を行い，3 例は試験 3 日（投与 2 日後）に，残りの 3 例は更に 4 日間観察し試験 7 日に剖検した。

評価項目は，死亡の有無，一般症状，体重，投与部位の観察，投与部位の剖検及び病理組織学的検査とした。

死亡例は認められなかった。150 mg/mL のトラロキヌマブを 1 mL まで単回皮下投与したとき，投与による全身毒性は認められず，投与部位にも局所的な毒性変化は認められなかった。

8　その他の毒性試験

8.1　ヒト組織交差反応試験

トラロキヌマブの組織交差反応の有無を正常ヒト組織の凍結切片を用い 2 つの試験で検討した。

8.1.1　スクリーニング試験

試験番号：001/02，4.2.3.7.7-3 項，GLP 非適用試験

16 種のヒト組織の凍結切片に，蛍光イソチオシアネートにより標識したトラロキヌマブ（CAT-354FITC）0, 100，250 又は 500 ng/mL を適用したが，組織交差性は認められなかった。

8.1.2　免疫組織化学的検討試験

試験番号：530762，4.2.3.7.7-4 項，GLP 適用試験

37 種の正常ヒト組織に対する蛍光イソチオシアネートにより標識したトラロキヌマブ（CAT-354FITC）の結合性を酵素抗体間接法により検討した。IL-13 への結合性がないヒト IgG4 抗体を対照物質とし，非特異的結合を除くためにも使用した。CAT-354FITC 0，100，250 又は 500 ng/mL を凍結切片に適用した（n=3）。Optimum cutting temperature（OCT）で IL-13 又はウシ血清アルブミンをコートしたセファロースビーズを包埋した凍結心筋切片を用い，分析法をバリデートした。結果として，検討したヒト正常組織には CAT-354FITC との交差反応性は認められなかった。このことは，ヒト主要組織でタンパク質レベルで IL-13 の発現は報告されていないことと一致する。

8.2　免疫原性

免疫原性を検討する独立した試験は実施していないが，反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の中で免疫原性を評価した。カニクイザルを用いた 8 試験でトラロキヌマブに対する ADA を測定した。

これらのうち試験番号 1348/058 及び 514981 の反復投与毒性試験では，トラロキヌマブが投与された動物のうちそれぞれ 15%（4/26 例）及び 25%（9/36 例）で ADA が検出された。ただし，これらの検体ではトラロキヌマブの曝露量が高かったため，分析に影響した可能性がある。

試験番号 2843-005 及び 2843-006 の受胎能に対する影響を検討した試験では，トラロキヌマブが投与された動物のうちそれぞれ 0%（雄 0/12 例）及び 8.3%（雌 1/12 例）で ADA が検出された。試験番号 [redacted]200.15 及び 20054081 の ePPND 試験では，トラロキヌマブが投与された母動物のうちそれぞれ 3.1%（1/32 例）及び 22.5%（9/40 例）で ADA が検出された。これらの ADA は，トラロキヌマブの曝露量には影響を与えなかったことから，上記試験で適切に毒性評価が行われたと考える。

8.3　免疫毒性試験

免疫系に対するトラロキヌマブの影響は，反復投与毒性試験及び ePPND 試験の一部として検討した。その結果，これらの試験でトラロキヌマブによる免疫系の統合性又は機能への影響は認められなかった。

雌雄成熟カニクイザルで，抗 KLH IgM 抗体及び抗 KLH IgG 抗体の反応で TDAR を評価したところ，トラロキヌマブによる影響は認められなかった（試験番号 2843-005 及び 2843-006）。また，妊娠カニクイザルを含む雌雄成熟カニクイザルを用いた試験で，試験期間を通してトラロキヌマブによるリンパ球及び単球細胞集団の変化は認められなかった（試験番号 509615 及び 20054081）。同様に，実施した反復投与毒性試験における標準的血液学的検査並びに免疫系組織の重量及び病理組織学的検査では，トラロキヌマブによる変化は認められなかった。26 週間静脈内投与毒性試験（試験番号 509615）ではサイトカイン検討用の標本を採取したが，関連する一般症状又は免疫反応の変化が認められなかったことから，測定は実施しなかった。

出生児でも成熟動物同様トラロキヌマブによる TDAR への影響は認められなかった。すべての出生児で KLH の初回免疫 7 日後に液性免疫反応が認められた。対照群の 1/15 例及び 100 mg/kg 群の 2/15 例を除くすべての出生児で抗 KLH IgM 抗体のメモリー反応が初回免疫後と比較して増加した。さらに，30 mg/kg 群の 1/15 例を除きすべての出生児で抗 KLH IgG 抗体のメモリー反応が増加した。対照群とトラロキヌマブ投与群との間で KLH 免疫に対する液性反応に違いはなく，トラロキヌマブによる影響がないことが示唆された（試験番号 20054081）。出生後 14，28，63，91 及び 180 日で，リンパ球又は単球細胞集団にトラロキヌマブによる影響は認められなかった。標準的血液学的検査でもトラロキヌマブによる影響は認められなかった。出生児の免疫系組織の病理組織学的検査でトラロキヌマブによる可能性が考えられる軽微から軽度の組織球浸潤が 30 及び 100 mg/kg 投与群の脾臓で認められた。この変化の頻度と重篤度は対照群と比較して増加していたものの，全体的に頻度と重篤度は低いことから，毒性学的に意義のある変化とは考えなかった。

8.4　依存性

トラロキヌマブには薬物乱用又は誤投与の可能性は考えられず，実際に認められていないため，ICH ガイドライン M3R2 に従い薬物乱用に関する試験は実施しなかった。神経行動学的検査は，反復投与毒性試験の評価項目には含まれていなかったが，試験デザインに応じた投与後の症状観察などにより評価されており，影響は認められなかった。

8.5　代謝物に関する試験

トラロキヌマブはモノクローナル抗体であり通常の異化作用によりペプチド又はアミノ酸に代謝されると考えられるため，代謝物に関する試験は実施しなかった。

8.6　不純物・類縁物質に関する試験

トラロキヌマブはバイオテクノロジー応用医薬品であり，2.6.7.4 項に示した非臨床安全性試験で用いた被験物質のバッチは，臨床試験で用いたものと同様のものであったため，不純物・類縁物質に関する独立した試験は実施していない（2.4.4.8 項参照）。

9　考察及び結論

カニクイザルを用いてトラロキヌマブの毒性プロファイルを評価した。IL-13 のアミノ酸配列は，ヒトとカニクイザルで高い相同性を有しており，トラロキヌマブはヒト IL-13 に対するのと同程度の効力でカニクイザル IL-13 を中和するため，この動物種を選択した。さらにトラロキヌマブは，カニクイザルで薬理活性を示し，そのアレルギーモデルでアレルゲンによる肺における好酸球の増加及び気管支収縮を抑制した。トラロキヌマブは，マウス IL-13 の作用を中和しなかったことから，局所刺激性試験でウサギを用いた他はカニクイザル 1 種のみを用いた。

カニクイザルにトラロキヌマブを週 1 回 4，13 又は 26 週間反復静脈内投与したところ，局所又は全身性の毒性変化は認められなかったことから，検討した最高用量の 100 mg/kg をこれらの試験の NOEL と判断した。225 mg までの週 1 回 4 週間反復皮下投与及び 300 mg までの 13 週間反復皮下投与でも局所又は全身性の毒性変化は認められなかった。ウサギを用いた局所刺激性試験では，トラロキヌマブ 1 mL（150 mg）までの単回皮下投与により，全身毒性又は局所の変化或いは病理組織学的変化は認められなかった。

雌雄カニクイザルの受（授）胎能に及ぼす影響を検討した試験では，トラロキヌマブを週 1 回反復皮下投与したところ，毒性変化は認められなかったことから，検討した最高用量である 600 mg（雄）及び 350 mg（雌）を NOEL と判断した。胚・胎児発生試験では毒性変化は認められず，検討した最高用量である 100 mg/kg を NOEL と判断した。2 つの ePPND 試験では，トラロキヌマブを妊娠 20～22 日より自然分娩まで週 1 回静脈内投与し，分娩後 28 又は 180 日まで観察したところ，発達及び免疫毒性学的評価をはじめ，母動物又は出生児の評価項目に毒性変化は認められなかったことから，検討した最高用量の 100 mg/kg を NOAEL と判断した。

妊娠初期のマウス及びヒトで IL-13 の発現が認められ，脱落膜内への栄養膜細胞の侵入に関与していると考えられているが，IL-13 欠損マウス（McKenzie et al, 1998），IL-4/IL-13 欠損マウス（McKenzie et al, 1999），STAT6 欠損マウス（Kaplan et al, 1996）及び IL-4/IL-5/IL-9/IL-13 欠損マウス（Fallon et al, 2002）が生殖能を有することから，妊娠の成立，おそらく着床及び初期の胚発生に IL-13 は必要ないものと考えられる。

すべての試験のすべての用量段階で投与期間を通してトラロキヌマブの十分で持続的な曝露が得られ，ADA による曝露量への影響や毒性変化は認められなかった。

トラロキヌマブによる発がんリスクを，反復投与毒性試験で得られた全般的な免疫抑制に関わる所見の解析及び公表論文に基づいて評価した。その結果，これまでに得られている知見に基づくと，トラロキヌマブが直接的又は間接的に発がん性を示す可能性は無視しうると考えられた。

トラロキヌマブは，ヒト正常組織と交差反応性を持たなかった。

トラロキヌマブは，標準的血液学的検査，免疫表現型検査，免疫系組織の病理組織学的検査及び免疫機能検査（TDAR）で，免疫毒性又は全般的な免疫抑制に関わる所見を示さなかった。

以上より，トラロキヌマブの非臨床安全性試験結果は，臨床使用時の安全性に特段の懸念はないことを示している。さらに，NOEL 又は NOAEL における曝露量とヒトに 300 mg を 2 週間ごとに皮下投与したときの曝露量の比較から，C_{max} で少なくとも 31 倍，定常状態の AUC で少なくとも 25 倍のマージンが得られている（表 2.6.6 - 12）。

表 2.6.6 - 12 トラロキヌマブのカニクイザルを用いた主要毒性試験における曝露量比

Human dose (mg)	Human mean values at steady state[e]		28-day study IV (1348/053)[a]		13-week study SC (514981)[b]		26-week study IV (509615)[c]		ePPND study IV (20054081)[d]	
	Cmax (µg/mL)	AUC (µg*day/mL)	Ratios[f]		Ratios[f]		Ratios[f]		Ratios[f]	
			C_{max}	AUC	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
300	105.5	1646.8	42	27	84	55	31	35	37	25

AUC = Area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; ePPND = enhanced pre- and postnatal development; GD = gestation day; IV = intravenous; SC = subcutaneous

[a] M4.2.3.2-1 Study 1348/053 (Week 4) at the NOEL of 100 mg/kg; mean (male and female) C_{max} = 4412 µg/mL, mean male and female $AUC_{0\text{-}144}$ = 451422 µg*h/mL = 18809 µg*day/mL (change of unit from hour to day by dividing with 24). Change of $AUC_{0\text{-}144}$ to $AUC_{0\text{-}336}$: 18809 µg*day/mL * 14/6 = 43888 µg*day/mL

[b] M4.2.3.2-5 Study 514981 (Week 13) at the NOEL of 300 mg/animal; mean (male and female) C_{max} = 8850 µg/mL, mean male and female $AUC_{0\text{-}144}$ = 38800 µg*day/mL. Change of $AUC_{0\text{-}144}$ to $AUC_{0\text{-}336}$: 38800 µg*day/mL * 14/6 = 90533 µg*day/mL

[c] M4.2.3.2-3 Study 509615 (Week 26) at the NOEL of 100 mg/kg; mean (male and female) C_{max} = 3307 µg/mL, mean male and female $AUC_{0\text{-}168}$ = 686268 µg*h/mL = 28595 µg*day/mL (change of unit from hour to day by dividing with 24). Change of $AUC_{0\text{-}168}$ to $AUC_{0\text{-}336}$: 28595 µg*day/mL * 14/7 = 57190 µg*day/mL

[d] M4.2.3.5.3-3 & -4 Study 20054081 (GD132-134) at the NOAEL of 100 mg/kg; mean (male and female) C_{max} = 3940 µg/mL, mean male and female $AUC_{0\text{-}7\ days}$ = 20300 µg*day/mL. Change of $AUC_{0\text{-}168}$ to $AUC_{0\text{-}336}$: 20300 µg*day/mL * 14/7 = 40600 µg*day/mL

[e] Japanese serum concentrations at steady state (week 14-16) in ECZTRA 1 trial (M2.7.2 Appendix 3)

[f] Ratio calculations: Cmax = (cynomolgus monkey steady state Cmax)/(human steady state Cmax). AUC = (cynomolgus monkey steady state AUC)/(human steady state AUC).

10　引用文献

Blast: Basic Local Alignment Search Tool [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. [cited 2018 Oct 12]. Available from: https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi

Braddock M et al. Potential Risks Related to Modulating Interleukin-13 and Interleukin-4 Signalling: A Systematic Review. Drug Saf. 2018;41(5): 489-509

Chellman GJ et al. Developmental and reproductive toxicology studies in nonhuman primates. Birth Defects Res (Part B). 2009;86(6):446-62

Deleuran M et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. J Am Acad Dermatol. 2020; 82: 377–388

European Medicines Agency (EMA). Scientific Advice, minutes dated 20 February 2014

Fallon PG et al. IL-4 induces characteristic Th2 responses even in the combined absence of IL-5, IL-9, and IL-13. Immunity. 2002 Jul;17(1):7-17.

Finnish Medicines Agency (FIMEA). Scientific Advice, minutes from meeting 15 October 2012

Health Canada. End of Phase 2 meeting minutes, dated 27 June 2014

Jarvis P et al. The Cynomolgus Monkey as a Model for Developmental Toxicity Studies: Variability of Pregnancy losses, Statistical power estimates, and Group Size considerations. Birth Defects Research (part B). 2010; 89: 175-187

Kaplan MH et al. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells. Immunity. 1996 Mar;4(3):313-9.

Martin PL et al. Considerations in Assessing the Development and Reproductive Toxicity Potential of Biopharmaceuticals. Birth Defects Res (Part B). 2009;86: 176-203

McKenzie GJ et al. Impaired development of Th2 cells in IL-13-deficient mice. Immunity. 1998;9(3):423-32.

McKenzie GJ et al. Simultaneous disruption of interleukin (IL)-4 and IL-13 defines individual roles in T helper cell type 2-mediatedresponses. J Exp Med. 1999 May 17;189(10):1565-72.

Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). Scientific Advice, minutes dated 31 October 2012

US Food and Drug Administration (FDA), CDER. Comments to Pharmacology/Toxicology review, facsimile dated 12 August 2011

トラロキヌマブ（遺伝子組換え）

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.7　毒性試験概要表

レオ ファーマ株式会社

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 6
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 7
2.6.7.4　毒性試験：使用したロット 9
2.6.7.5　単回投与毒性試験 10
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 10
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験 11
2.6.7.7.1　28 日間静脈内投与毒性試験 11
2.6.7.7.2　13 週間静脈内投与毒性試験 12
2.6.7.7.3　26 週間静脈内投与毒性試験 13
2.6.7.7.4　4 週間皮下投与試験 14
2.6.7.7.5　13 週間皮下投与毒性試験 15
2.6.7.8　In Vitro 遺伝毒性試験 16
2.6.7.9　In Vivo 遺伝毒性試験 16
2.6.7.10　がん原性試験 16
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 17
2.6.7.11.1　胚・胎児発生に関する試験の予備試験 17
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 19
2.6.7.12.1　雄授胎能に関する試験 19
2.6.7.12.2　雌受胎能に関する試験 20
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 22
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 23
2.6.7.14.1　出生前及び出生後 1 ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験 23
2.6.7.14.2　出生前及び出生後 6 ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験 27

2.6.7.15　幼若動物を用いた試験 31

2.6.7.16　局所刺激性試験 32

2.6.7.16.1　ウサギを用いた皮下投与試験 32

2.6.7.17　その他の毒性試験 33

2.6.7.17.1　ヒト組織交差反応試験 33

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

Test Article: Tralokinumab

Type of Study	Species/Strain (No./sex/group)	ROA	Duration of Dosing	Dose mg/kg	Testing Facility	GLP Com-pliance	Study Number (CTD location)
Repeat-dose toxicity	Cynomolgus monkey (3M+3F main; 2M+2F recovery)	IV	Once weekly, 28 days (+28 days treatment-free)	0, 10, 30, 100	[redacted], England	Yes	1348/053 (M4.2.3.2)
	Cynomolgus monkey (3M+3F main; 2M+2F recovery)	IV	Once weekly, 13 weeks (+13 weeks treatment-free)	0, 10, 30, 100	[redacted], England	Yes	1348/058 (M4.2.3.2)
	Cynomolgus monkey (4M+4F main; 3M+3F recovery)	IV	Once weekly, 26 weeks (+13weeks treatment-free)	0, 10, 30, 100	[redacted], UK	Yes	509615 (M4.2.3.2)
	Cynomolgus monkey (3M/group)	SC	Once weekly, 4 weeks	75, 150, 225 mg/injection	[redacted], UK	Yes	513066 (M4.2.3.2)
	Cynomolgus monkey (3M+3F/main; 3M+3F recovery)	SC	Once weekly, 13 weeks (+8 weeks treatment-free)	0, 75, 150, 300 mg/injection	[redacted], UK	Yes	514981 (M4.2.3.2)
Male Fertility	Cynomolgus monkey (3M/group main 3M/group recovery)	SC	Once weekly, 13 weeks	0, 200, 600 mg/injection	[redacted], Germany	Yes	2843-005 (M4.2.3.5.1)
Female Fertility	Cynomolgus monkey (3F/group main 3F/group recovery)	SC	Once weekly, for at least 3 menstrual cycles	0, 100, 350 mg/injection	[redacted], Germany	Yes	2843-006 (M4.2.3.5.1)

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Tralokinumab

Type of Study	Species/Strain (No./sex/group)	ROA	Duration of Dosing	Dose mg/kg	Testing Facility	GLP Com-pliance	Study Number (CTD location)
Pilot Embryo-Fetal Development	Cynomolgus monkey (4F/group)	IV	Once weekly, GD20-GD48	0, 10, 30, 100	[redacted], USA	Yes	[redacted].200.07 (M4.2.3.5.2)
Enhanced Pre- and Postnatal Development (28 day postnatal)	Cynomolgus monkey (16F/group)	IV	Once weekly, GD20 through natural delivery (appr. GD160)	0, 30, 100	[redacted], USA	Yes	[redacted].200.15 (M4.2.3.5.3)
Enhanced Pre- and Postnatal Development (6 months postnatal)	Cynomolgus monkey (20-22F /group)	IV	Once weekly, GD20-22 through natural delivery (appr. GD160)	0, 30, 100	[redacted], USA	Yes	20054081 (M4.2.3.5.3)
Local tolerance	New Zealand White rabbit (3M main, 3M recovery)	SC	Single dose	0.3, 0.5 and 1.0 mL tralokinumab at 150 mg/mL	[redacted], UK	Yes	513286 (M4.2.3.6)
Tissue Cross Reactivity	Human (n=2)	In vitro	NA	0, 100, 250 and 500 ng/mL	Cambridge Antibody Technology, Melbourn, UK	No	001/02 (M4.2.3.7.7)
Tissue Cross Reactivity	Human (n=3)	In vitro	NA	0, 100, 250 and 500 ng/mL	[redacted], UK	Yes	530762 (M4.2.3.7.7)

ROA = Route of Administration; IV = intravenous; SC = subcutaneous; M = male; F = female; underlined number = NOEL or NOAEL

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

Test Article: Tralokinumab

Type of Study	Test System	ROA	Dose(s)	GLP Compliance	Study Number (CTD location)
Single-dose *Ascaris suum* pharmacology model	Cynomolgus monkey	IV	10 mg/kg (Single)	No	CAT354Rp034 (M4.2.1.1)
Repeat-dose toxicity		IV	10, 30, and 100 mg/kg (once weekly for 4 weeks)	Yes	1348/053 (M4.2.3.2)
		IV	10, 30, and 100 mg/kg (once weekly for 13 weeks)		1348/058 (M4.2.3.2)
		IV	10, 30, and 100 mg/kg (once weekly for 26 weeks)		509615 (M4.2.3.2)
		SC	75, 150, and 225 mg/injection (once weekly for 4 weeks)		513066 (M4.2.3.2)
		SC	75, 150 and 300 mg/injection (once weekly for 13 weeks)		514981 (M4.2.3.2)
		SC	200 and 600 mg/animal (once weekly for 13 weeks)		2843-005 (M4.2.3.5.1)
		SC	100 and 350 mg/animal (once weekly for up to15 weeks)		2843-006 (M4.2.3.5.1)
		IV	10, 30 and 100 mg/kg (once weekly during organogenesis, GD20-48)		[redacted].200.07 (M4.2.3.5.2)
		IV	30 and 100 mg/kg (once weekly from GD20 to parturition (appr. GD160))		[redacted].200.15 (M4.2.3.5.3)
		IV	30 and 100 mg/kg (once weekly from GD20-22 until natural parturition (appr. GD160))		[redacted] 20054081 (M4.2.3.5.3)

ROA = Route of Administration; SC = Subcutaneous; IV = Intravenous; GD = Gestation Day; appr. = approximately

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

Test Article: Tralokinumab

Toxicokinetic/Pharmacokinetic Parameters – Mean				
	AUC_{0-t} (µg*day/mL)		**C_{max} (µg/mL)**	
Dose[a] (mg/kg, IV)	**Cynomolgus monkey**	**Human[b]**	**Cynomolgus monkey**	**Human[b]**
10	1954[c] 1266[d] 1475 (M)[e] 2000 (F)[e] 2310 (M)[f] 2714 (F)[f] 1090[g]	N/A	353[c] 297[d] 550 (M)[e] 509 (F)[e] 261 (M)[f] 304 (F)[f] 341[g]	N/A
30	4576[d] 4058 (M)[e] 7250 (F)[e] 8782 (M)[f] 8638 (F)[f] 3590[g] ND[h] 6550[i]		1017[d] 1830 (M)[e] 2120 (F)[e] 945(M)[f] 960 (F)[f] 1140[g] 910[h] 1280[i]	
100	18809[d] 22583(M)[e] 22000 (F)[e] 28950 (M)[f] 28239 (F)[f] 11100[g] ND[h] 20300[i]		4412[d] 6760 (M)[e] 5340 (F)[e] 3362 (M)[f] 3253 (F)[f] 3690[g] 4001[h] 3940[i]	

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（続き）

Test Article: Tralokinumab

Toxicokinetic/Pharmacokinetic Parameters – Mean				
	AUC_{0-t} (µg*day/mL)		C_{max} (µg/mL)	
Dose (mg/injection, SC)	**Cynomolgus monkey**	**Human[b]**	**Cynomolgus monkey**	**Human[b]**
75	3660[j] 9130[k]	N/A	666[j] 2160[k]	N/A
100	4920[m]		782[m]	
150	8700[j] 19300[k]		1620[j] 4610[k]	
200	10800[l]		1370[l]	
225	15000[j]		2870[j]	
300	38800[k]	1646.8	8850[k]	105.5
350	21100[m]	N/A	3360[m]	N/A
600	19000[l]		3010[l]	

F= female; M = male; ND = Not determined; N/A = Not applicable
a Doses administered once weekly to cynomolgus monkeys; and once every 2 weeks to humans; values after last dose with TK.
b Japanese serum concentrations at steady state (week 14-16) in ECZTRA 1 trial (M2.7.2 Appendix 3).
c Study CAT354Rp034; single dose IV PK in *Ascaris suum* sensitive model. AUC data originally reported as mg*h/mL; values re-calculated to µg*day/mL
d Study 1348/053; 4-week IV toxicity study. AUC data originally reported as µg*h/mL; values re-calculated to µg*day/mL by dividing with 24
e Study 1348/058; 13-week IV toxicity study. AUC data originally reported as µg*h/mL; values re-calculated to µg*day/mL by dividing with 24
f Study 509615; 26-week IV toxicity study. AUC data originally reported as µg*h/mL; values re-calculated to µg*day/mL by dividing with 24
g Study [redacted].200.07; pilot embryo-fetal development study in pregnant females, dosing GD20-G48; $AUC_{GD48-55}$
h Study [redacted].200.15 enhanced pre- and postnatal study, data from pregnant females GD153
i Study 20054081 enhanced pre- and postnatal study, data from pregnant females GD132-134
[j] Study 513066; 4-week SC bridging toxicity study. Constant doses/injection of 75, 150 and 225 mg/animal
[k] Study 514981; 13-week SC toxicity study. Constant doses/injection of 75, 150 and 300 mg/animal
[l] Study 2843-005; 13-week male fertility study. Constant doses/injection of 200 and 600 mg/animal
[m] Study 2843-006; 3-cycle (up to 15 weeks) female fertility study. Constant doses/injection of 100 and 350 mg/animal

2.6.7.4　毒性試験：使用したロット

Test Article: Tralokinumab

Type of Study	Study Number	Bulk Drug Substance Lot Number(s) (Concentration)	Purity (% Monomer)[a]	Specified Impurities
Repeat-dose toxicity	• 1348/053	[redacted] (9.68 mg/mL)	96.8%	NA
	• 1348/058	[redacted] (9.68 mg/mL) (9.59 mg/mL) (10.1 mg/mL)	96.8% 99.6% 99.6%	NA
	• 509615	[redacted] (47.4 mg/mL) (49.2 mg/mL)	99.6% 99.3%	NA
	• 513066	Batch No. [redacted] (151.0 mg/mL)	99.4%	NA
	• 514981	Batch No. [redacted] (151.0 mg/mL)	99.4%	NA
Reproductive and developmental toxicity	• [redacted].200.07	Batch No [redacted] (49.9 mg/mL)	99.6%	NA
	• [redacted].200.15	Batch No. [redacted] (51.6 mg/mL) Batch No. [redacted] (49.9 mg/mL)	99.6% 99.6%	NA
	• 2843-005	Batch No. [redacted] (150.0 mg/mL) Batch No. [redacted] (163.0 mg/mL)	99.4% 99.3%	NA
	• 2843-006	Batch No. [redacted] (150.0 mg/mL) Batch No. [redacted] (163.0 mg/mL)	99.4% 99.3%	NA
	• 20054081	Batch No. [redacted] (148.0 mg/mL)	99.3%	NA
Local tolerance	• 513286	Batch [redacted] (151.0 mg/mL)	99.4%	NA
Human TCR	• 001/02	[redacted] [b]	NA	NA
Human TCR	• 530762	[redacted] (11.48 mg/mL) [b]	NA	NA

NA = not applicable; TCR = tissue cross-reactivity

[a] As measured by High Pressure Size Exclusion Chromatography (HPSEC).

[b] Tralokinumab conjugated to fluorescein isothiocyanate (FITC) at molar ratio.

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：重要な試験以外の試験

該当なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 28 日間静脈内投与毒性試験

Test Article: Tralokinumab

Study Title: CAT-354: 28 Day (Once Weekly Dosing) Intravenous Administration Toxicity Study in the Monkey Followed by a 28 Day Recovery Period		**Study Number**: 1348/053
Species: Cynomolgus monkey	**Duration of Dosing**: Once weekly for 4 weeks for total of 4 doses on Days 1, 8, 15, and 22. Dose levels were 0,10, 30 and 100 mg/kg/dose.	**Location:** M4.2.3.2
Initial Age: 82 to 151 weeks (1.5 to 2.7 years) old	**Duration of Postdose**: Main study necropsy (3/gender/group) was on Day 29 and 30. Recovery phase animals (2 males and 2 females at 0 and 100 mg/kg) were observed for an additional 4 weeks after completion of dosing until recovery necropsy on Day 57.	**GLP Compliance**: Yes
Date of First Dose: 08 December 2003 (recovery animals) and 09 December 2003 (main study animals).	**Method of Administration**: IV infusion at a rate of 5 mL/min and maximum dose volume of 10.3 mL/kg (dose volumes were individualised to body weights).	
No-Observed-Effect-Level: 100 mg/kg (the highest dose tested)	**Vehicle/Formulation**: Sterile phosphate buffered saline at pH 7.2.	
Parameters Evaluated: Mortality, clinical and post-dose observations, physical examinations, food consumption, body weights, electrocardiogram (ECG) examinations, blood pressure and ophthalmic findings, clinical pathology (hematology and clinical chemistry), organ weights, macroscopic and microscopic pathology. Blood samples were collected for TK evaluation at various timepoints throughout the study.		
Noteworthy Findings: All study animals survived until scheduled necropsy. There were no tralokinumab-related adverse changes in any evaluated parameter.		

Toxicokinetics (Mean)

Dose (mg/kg)	Dose Number	10	30	100
C_{max} (µg/mL)	1	233.870	761.650	2662.469
	4	296.582	1017.495	4411.916
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg·h/mL)	1	16539	57000	230547
$AUC_{0\text{-}144h}$ (µg·h/mL)	4	30392	109815	451422

AUCτ = area under the concentration-time curve within dosing intervalτ; C_{max} = maximal observed concentration; GLP = good laboratory practice; IV = intravenous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetics.
Tralokinumab is referred to as CAT-354.

2.6.7.7.2　13 週間静脈内投与毒性試験

Test Article: Tralokinumab

Study title: CAT-354: 13 Week (Once Weekly Dosing) Intravenous Administration Toxicity Study in the Monkey with a 13 Week Treatment-Free Period		**Study Number:** 1348/058
Species: Cynomolgus monkey	**Duration of Dosing:** Once weekly for 13 weeks. Dose levels were 0, 10, 30 and 100 mg/kg/dose.	**Location:** M4.2.3.2
Initial Age: 72 to 118 weeks (1.3 to 2.1 years) old	**Duration of Postdose:** Main study necropsy was on Day 92 (3/gender/group). Recovery phase animals (2/gender at 0, 10 and 100 mg/kg/dose except for control females 1/group) were necropsied after an additional 13 weeks of observation.	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: 09 September 2004 (males) and 10 September 2004 (females)	**Method of Administration:** IV infusion at a rate of 5 mL/min and maximum dose volume of 10.3 mL/kg (dose volumes were individualised to body weights).	
No-Observed-Effect-Level: 100 mg/kg (the highest dose tested)	**Vehicle/Formulation:** Sterile phosphate buffered saline at pH 7.2	
Parameters Evaluated: Mortality, clinical observations, physical examinations, body weight, food consumption, ECG examinations, blood pressure and ophthalmologic findings, clinical pathology (hematology, clinical chemistry and urinalysis), organ weights, macroscopic and microscopic pathology. Blood samples were collected for TK evaluation and ADA analyses throughout the study**.**		
Noteworthy Findings: One control female was euthanized during the recovery phase (Study Day 121) for animal welfare reasons (accidental mechanical injury to the right ankle). Remaining animals survived until scheduled necropsy. Anti-drug antibodies were detected in two control animals, and four tralokinumab-treated animals, with no apparent effect on TK. There were no tralokinumab-related adverse changes in any evaluated parameters.		

Toxicokinetics [Mean (±SD)]

Dose (mg/kg)	Dose Number/Gender	10	30	100
C_{max} (µg/mL)	13/M	550 (244)	1830 (774)	6760 (1710)
	13/F	509 (129)	2120 (439)	5340 (1000)
$AUC_{(0.5\text{-}144h)}$ (µg·h/mL)	13M	35400 (7690)	97400 (6010)	542000 (212000)
	13F	48000 (9860)	174000 (64500)	528000 (151000)

ADA = anti-drug antibody; $AUC_{(0\ 5\text{-}144h)}$ = area under the concentration-time curve from 0.5 to144 hours post-dose; C_{max} = maximal observed concentration; GLP = good laboratory practice; IV = intravenous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetics.
Tralokinumab is referred to as CAT-354.

2.6.7.7.3 26 週間静脈内投与毒性試験

Test Article: Tralokinumab

Study Title: CAT-354: 26 Week Intravenous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 13 Week Treatment-Free Period		**Study Number:** 509615
Species: Cynomolgus monkey	**Duration of Dosing: Once weekly for 26 weeks.** Dose levels were 0,10, 30, and 100 mg/kg/dose.	**Location:** M4.2.3.2
Initial Age: Approximately 13 to 19 months (1.1 to 1.6 years) old at arrival, first dose after 7 weeks acclimatisation.	**Duration of Postdose:** Main study necropsy (4/gender/group) was in Study Week 27. Recovery phase animals (3/gender/group of the 0, 30, and 100 mg/kg dose groups) were observed for an additional 13 weeks after completion of dosing until recovery necropsy in Study Week 40.	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: 20 September 2005	**Method of Administration:** IV infusion at a rate of 5 mL/min and dose volume of 10 mL/kg.	
No-Observed-Effect-Level: 100 mg/kg (the highest dose tested)	**Vehicle/Formulation:** [redacted] mM sodium acetate, [redacted] mM sodium chloride, [redacted] % (w/v) polysorbate 80, pH [redacted].	
Parameters Evaluated: mortality, clinical observations, body weights, ECG examinations, and ophthalmic findings, clinical pathology (hematology, coagulation, clinical chemistry, and urinalysis), immunophenotyping, organ weights, macroscopic and microscopic pathology. Blood samples were collected for TK evaluation and ADA analyses throughout the study.		
Noteworthy Findings: All study animals survived until scheduled necropsy**.** There were no tralokinumab-related adverse changes in any evaluated parameters, including no evidence of ADA presence in serum samples analysed.		

Toxicokinetics [Mean (±SD)]

Dose (mg/kg)	Dose Number/gender	10	30	100
C_{max} (µg/mL)	26/M	260.58 (69.74)	944.56 (129.42)	3361.61 (507.04)
	26/F	304.20 (42.50)	960.33 (316.93)	3252.74 (754.67)
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (µg·h/mL)	26/M	55463 (10655)	210766 (33643)	694805 (37134)
	26/F	65133 (8395)	207307 (51286)	677731 (77979)

ADA = anti-drug antibody; $AUC_{(0\text{-}168h)}$ =area under the concentration-time curve from 0 to168 hours post-dose; C_{max} = maximal observed concentration; GLP = good laboratory practice; IV = intravenous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetics.
Tralokinumab is referred to as CAT-354.

2.6.7.7.4 4 週間皮下投与試験

Test Article: Tralokinumab

<table>
<tr><td colspan="2">Study Title: Toxicological Bridging Study for CAT-354 in Male Cynomolgus Monkeys Using Subcutaneous Administration</td><td>Study Number: 513066</td></tr>
<tr><td>Species: Male cynomolgus monkey</td><td>Duration of Dosing: Once weekly for 4 weeks (on Days 1, 8, 15, and 22). Dose levels were 75, 150, and 225 mg/animal (26.8-30.0, 53.6-62.5, or 90.0– 107.1 mg/kg, respectively). There was no control group comparator in this study.</td><td>Location: M4.2.3.2</td></tr>
<tr><td>Initial Age: Approximately 15 to 20 months (1.2 to 1.7 years) old</td><td>Duration of Postdose: Main study necropsy (3/group) was on Day 28.</td><td>GLP Compliance: Yes</td></tr>
<tr><td>Date of First Dose: 03 July 2007.</td><td colspan="2">Method of Administration: SC injection at the dose volume of 0.5, 1.0, or 1.5 mL/animal for the 75, 150, and 225 mg/injection groups, respectively.</td></tr>
<tr><td>No-Observed-Effect-Level: 225 mg/week (the highest dose tested)</td><td colspan="2">Vehicle/Formulation: [redacted] mM sodium acetate, [redacted] mM sodium chloride, [redacted] % (w/v) polysorbate 80 at pH [redacted].</td></tr>
<tr><td colspan="3">Parameters Evaluated: Mortality, clinical observations, food consumption, body weights, clinical pathology (hematology, coagulation, and clinical chemistry), organ weights, macroscopic and microscopic pathology. Blood samples were collected for TK evaluation.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Noteworthy Findings: All study animals survived until scheduled necropsy. There were no tralokinumab-related adverse changes in any evaluated parameters. Microscopic pathology showed increases in the incidence and severity of liver and kidney fat staining with minimal periportal hepatocyte vacuolation in the liver of 1/3 animals each from the 150 and 225 mg/injection groups. Though complicated by the lack of a control group comparator, fat staining can be observed as a background
finding in young cynomolgus monkeys, although the severity in this study was above that normally seen at the testing facility. However, the lack of similar microscopic pathology changes in the previous 26 week repeat IV dose study or the subsequent 13 week repeat SC dose study and the lack of evidence of liver or kidney toxicity by other endpoints (clinical pathology) in this study argue against any possible relation of these microscopic findings to tralokinumab.</td></tr>
</table>

Toxicokinetics [Mean (SD)]

Dose (mg/injection)	Dose Number	75	150	225
C_{max} (µg/mL)	1	243 (14.7)	667 (7.21)	854 (114)
	4	666 (31.7)	1620 (189)	2870 (146)
AUCτ (µg·day/mL)[a]	1	1380 (152)	3660 (237)	4700 (599)
	4	3660 (263)	8700 (1020)	15000 (868)

AUCτ =area under the concentration-time curve within dosing interval τ; C_{max} = maximal observed concentration; GLP = good laboratory practice; SD = standard deviation; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetics.

[a] $AUC_{1\text{-}8day}$ for Dose 1 and $AUC_{22\text{-}28day}$ for Dose 4.

Tralokinumab is referred to as CAT-354.

2.6.7.7.5 13 週間皮下投与毒性試験

Test Article: Tralokinumab

Study Title: CAT-354: 13 Week Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with 8 Week Recovery Following Subcutaneous Administration		**Study Number**: 514981
Species: Cynomolgus monkey	**Duration of Dosing**: Once weekly for 13 weeks. Dose levels were 0, 75, 150, and 300 mg/animal (0.0, 24.2-34.1, 48.4 – 68.2, or 96.8 – 136.4 mg/kg, respectively).	**Location:** M4.2.3.2
Initial Age: Approximately 18 to 29 months (1.5 to 2.4 years) old at allocation	**Duration of Postdose**: Following the last dosing on Day 85, main study necropsy was on Day 92 (3/gender/group). Recovery phase animals (3 gender/group) were observed for an additional 8 weeks after completion of dosing until recovery necropsy on Day 148.	**GLP Compliance**: Yes
Date of First Dose: 11 August 2008	**Method of Administration**: SC injection at the dose volume of 0.5, 1.0, or 2 mL/animal for the 75, 150, and 300 mg/injection groups, respectively.	
No-Observed-Effect-Level: 300 mg/injection site/animal (the highest dose tested)	**Vehicle/Formulation**: [redacted] mM sodium acetate, [redacted] mM sodium chloride, [redacted] % (w/v) polysorbate 80 at pH [redacted].	
Parameters Evaluated: Mortality, clinical observations, body weights, ophthalmic findings, ECG examinations, clinical pathology (hematology, coagulation, and clinical chemistry), organ weights, macroscopic and microscopic pathology. Blood samples were collected for TK evaluation and ADA analyses at various intervals throughout the study.		
Noteworthy Findings: All study animals survived until scheduled necropsy. There were no tralokinumab-related changes in any evaluated parameters. Anti-drug antibodies were detected in 6 control animals and 9 tralokinumab-treated animals, with no apparent effect on observed exposure.		

Toxicokinetics [Mean (SD)]

Dose (mg/injection)	Dose Number	75	150	300
C_{max} (µg/mL)	1	441 (52.6)	1040 (305)	1850 (394)
	13	2160 (1110)	4610 (1910)	8850 (1560)
$AUC_{(0\text{-}144\ h)}$ (µg·day/mL)	1	1780 (259)	3770 (817)	6830 (708)
	13	9130 (4460)	19300 (6280)	38800 (4440)
AR[b]	1	NC	NC	NC
	13	5.19 (2.59)	5.17 (1.35)	5.78 (1.19)

ADA = anti-drug antibody; $AUC_{(0\text{-}144\ h)}$ =area under the concentration-time curve from 0 to144 hours post-dose; C_{max} = maximal observed concentration; GLP = good laboratory practice; NC = not calculated; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; TK = toxicokinetics.
[a] $t_{1/2}$ values determined using recovery animals only (n = 6 per dose group)
[b] AR = accumulation ratio ($AUC_{0\text{-}144\ h}$ (Day 85)/$AUC_{0\text{-}144\ h}$ (Day 1))
Tralokinumab is referred to as CAT-354.

2.6.7.8　In Vitro 遺伝毒性試験

該当なし

2.6.7.9　In Vivo 遺伝毒性試験

該当なし

2.6.7.10　がん原性試験

該当なし.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.11.1 胚・胎児発生に関する試験の予備試験

Test Article: Tralokinumab

Study Title: A Pilot Embryo-Fetal Development Toxicity Study of CAT-354 Administered by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys		**Study Number:** [redacted].200.07
Species: Female cynomolgus monkey	**Duration of Dosing:** Weekly between Gestational Day (GD) 20 to 48 for 5 total administrations. Dose levels were 0, 10, 30 and 100 mg/kg.	**Location:** M4.2.3.5.2
Initial Age: 4 to 9 years old	**Duration of Postdose:** Females and pregnancy status were monitored until cesarean sections on GD 100 (± 2 days).	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: 31 October 2006	**Method of Administration:** The dose volume of 5 mL/kg was administered at a rate of 1 mL/minute to allow full dose administration within 40 minutes.	
No-Observed-Effect-Level: 100 mg/kg (the highest dose tested)	**Vehicle/Formulation:** [redacted] mM sodium acetate, [redacted] mM sodium chloride, [redacted] % (w/v) polysorbate 80 at pH [redacted].	
Parameters Evaluated: Evaluations included mortality, clinical observations, pregnancy monitoring (by ultrasound examination), food consumption, body weights, and teratological (fetal viability, fetal body weights, placental weights, external and skeletal measurements, organ weights, and external, visceral, and skeletal macroscopic pathology) evaluations. Maternal blood samples were collected at various intervals throughout the study and fetal cord blood samples were collected at cesarean sections for TK evaluation and ADA analyses.		
Noteworthy Findings: All study females survived until scheduled cesarean section. One control and one 30 mg/kg female had spontaneous abortion confirmed on GD 30 and 24, respectively, but these were considered incidental and unrelated to tralokinumab. No anti-drug antibodies were detected in any group. Absence of a left testis and epididymis in one 100 mg/kg fetus, discolored lung in a 30 mg/kg fetus, and accessory spleen in a 10 mg/kg fetus were considered incidental and not tralokinumab related. In summary, there were no tralokinumab-related adverse effects in any maternal or fetal development evaluated parameters.		

Toxicokinetics: Maternal [Mean (±SD)]			
Dose Level (mg/kg)	**10**	**30**	**100**
C_{max} (µg/mL)	341 (67.3)	1140 (215)	3690 (753)
$AUC_{GD\ 48\text{-}55}$ (µg·day/mL)	1090 (598)	3590 (2300)	11100 (2640)
Toxicokinetics: Maternal and Fetal (±SD)			
Dose Level (mg/kg)	**10**	**30**	**100**
Maternal serum concentration (µg/mL) on GD 100 (± 2 days)	0.515 (0.075)	5.190 (4.196)	0.426 (0.153)
Fetal serum concentration (µg/mL) on GD 100 (± 2 days)	0.261 (0.128)	3.568 (3.056)	1.996 (2.988)
Percent (%) of placental transfer	53.8 (29.7)	53.1 (293)	363 (446)

2.6.7.11.1　胚・胎児発生に関する試験の予備試験（続き）

Test Article: Tralokinumab

Pregnancy Outcome					
Dose Level (mg/kg)	**No. of Pregnant Females**	**No. of Fetuses (M/F)**	**No. of Pregnancy Losses (M/F/U)**	**Pregnancy Losses**	
				Prior to GD 50	**GD 50 to GD 100 (±2 days) (Fetus M/F/U)**
0	4	2/1[a]	0/0/1[a]	1	0/0/0
10	4	2/2	0/0/0	0	0/0/0
30	4	2/1[b]	0/0/1[b]	1	0/0/0
100	4	2/2	0/0/0	0	0/0/0

[a] One female had a spontaneous abortion confirmed on GD 30.

[b] One female had a spontaneous abortion confirmed on GD 24.

ADA = anti-drug antibody; $AUC_{GD48-55}$ = area under the concentration-time curve from GD 48 to 55; CL = clearance at steady-state; C_{max} = maximum concentration; F = female; GD = Gestation Day; GLP = good laboratory practice; IV = intravenous; M = male; N = number of animals; NA = not applicable; No. = number; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; TK = toxicokinetic; U = unknown.
Tralokinumab is referred to as CAT-354

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

2.6.7.12.1 雄授胎能に関する試験

Test Article: Tralokinumab

Study Title: CAT-354: 13 Week Subcutaneous Administration Male Fertility Study in the Cynomolgus Monkey with a 13 Week Recovery Phase		**Study Number:** 2843-005
Species: Male cynomolgus monkey	**Duration of Dosing:** Once weekly for 13 weeks. Dose levels were 0, 200 or 600 mg/injection (0.0, 22.0 - 39.2 or 67.4 – 101.7 mg/kg, respectively).	**Location:** M4.2.3.5.1
Initial Age: 6 to 8 years old - sexual maturity was confirmed during the predose phase via evaluation of sperm in ejaculate.	**Duration of Postdose:** Following the last dosing on Day 92, main study necropsy was on Day 95 (3/group). Recovery phase animals (3/group) were observed for an additional 13 weeks after completion of dosing until recovery necropsy on Day 184.	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: 05 July 2011	**Method of Administration:** SC injection at the dose volume of 4 mL/animal.	
No-Observed-Adverse-Effect-Level: 600 mg/injection (the highest dose tested)	**Vehicle/Formulation**: [redacted] mM sodium acetate, [redacted] mM sodium chloride, [redacted] % polysorbate 80, pH [redacted].	
Parameters Evaluated: Mortality, clinical signs, and body weights, T-cell dependent antibody response (anti-Keyhole Limpet Hemocyanin antibodies), organ weights, and macroscopic and microscopic pathology, TK and ADA analyses. **Male reproductive parameters:** Epididymal sperm motility, flow cytometric analyzed testicular tissues, testicular size, or semen evaluation, ejaculate weight, sperm count, sperm motility, and morphology.		
Noteworthy Findings: All study animals survived until scheduled necropsy. There were no tralokinumab-related adverse changes in any evaluated parameters. No anti-drug antibodies were detected.		

Toxicokinetics Mean (SD)

Dose (mg/injection)	Dose Number (n)	200	600
C_{max} (µg/mL)	1 (6)	287 (134)	699 (197)
	14 (6)	1370 (532)	3010 (881)
$AUC_{0\text{-}7d}$ (µg·d/mL)	1 (6)	1520 (734)	3610 (1090)
	14 (3)	10800 (3290)	19000 (8650)
AR	1	NC	NC
	14 (3)	5.32 (0.267)	4.27 (1.17)

ADA = anti-drug antibody; AR = Accumulation ratio determined us ratio AUCτ, 14th Dose / AUCτ, 1st Dose; $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 7 days post-dose; C_{max} = maximal concentration; GLP = good laboratory practice; n = number of animals; NC = not calculated; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic.
Steady-state was reached by the 9th dose.

2.6.7.12.2　雌受胎能に関する試験

Test Article: Tralokinumab

Study Title: CAT-354: A subcutaneous Administration Female Fertility Study in the Cynomolgus Monkey with a Recovery Phase		**Study Number:** 2843-006
Species: Female cynomolgus monkey	**Duration of Dosing:** Once weekly over three consecutive menstrual cycles (or for expected duration up of 105 days) for a total 11 to 15 doses. Dose levels were 0, 100, or 350 mg/injection (0.0, 17.5 – 29.4, or 55.6 – 134.6 mg/kg, respectively).	**Location:** M4.2.3.5.1
Initial Age: 5.4 to 8.9 years old. Sexual maturity was confirmed during the predose phase by demonstrating at least two regular menstrual cycles; menstrual cycles were tracked by vaginal swabbing.	**Duration of Postdose:** Three animals per group were necropsied after completion of their third treatment cycle (main study necropsy; Day 93 to 130) with the remaining 3/group necropsied after completion of their third recovery cycle (recovery necropsy; Day 193 to 244).	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: 29 October 2011	**Method of Administration:** SC injection at the dose volume of 4 mL/animal.	
No-Observed-Effect-Level: 350 mg/injection (the highest dose tested)	**Vehicle/Formulation:** [redacted] mM sodium acetate, [redacted] mM sodium chloride, [redacted] % polysorbate 80, pH [redacted].	
Parameters Evaluated: Mortality, clinical observations, body weights, duration of menstrual cycles (by vaginal swabbing for menstrual bleeding), organ weights, macroscopic and microscopic (gross lesions, ovaries, ureter, urinary bladder, uterus/cervix, and vagina) pathology. Blood samples were collected at various intervals throughout the study for TK evaluation, ADA, and T-cell dependent antibody response to KLH immunization.		
Noteworthy Findings: All study animals survived until scheduled necropsy. No tralokinumab-related adverse effects were observed for any study endpoints, including female reproductive endpoints (including menstrual cycle and organ weights (ovaries, cervix, and vagina), macroscopic analysis and microscopic analysis (ovaries, cervix, vagina, ureter, and urinary bladder)).		

2.6.7.12.2 雌受胎能に関する試験（続き）

Test Article: Tralokinumab

Toxicokinetics Mean (SD)			
Dose (mg/injection)	**Dose Number**	**100**	**350**
C_{max} (µg/mL)	1 [a]	198 (47.6)	1070 (402)
	12[b]	782 (58)	3360 (788)
AUC_{0-7d} (µg·d/mL)	1 [a]	1050 (234)	5470 (2050)
	12 [b]	4920 (412)	21100 (5200)
AR	1	NC	NC
	12 [b]	4.76 (1.23)[c]	4.13 (0.932)
Anti-drug Antibodies (no. positive/total no. of samples)			
Dose (mg/injection)	**0**	**100**	**350**
	0/24	0/24	1/24

[a] n=5 for 100 mg/injection group and n=6 for 350 mg/injection group. n differs with time since animals were not treated for the same duration, but for 3 cycles each, 11 to 15 doses.
[b] n=4 (main phase) 2 (recovery phase) for 100 mg/injection group and n=6 (main phase) 3 (recovery phase) for 350 mg/injection group
[c] calculated using n=3.
ADA = anti-drug antibody; AR = Accumulation ratio determined us ratio AUCτ, 12th Dose / AUCτ, 1st Dose; AUC_{0-7d} = area under the concentration-time curve from time 0 to 7 days post-dose; CL = apparent extravascular clearance; C_{max} = maximal concentration; GLP = good laboratory practice; KLH = Keyhole Limpet Hemocyanin; SC = subcutaneous; n = number of animals; NC = not calculated; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic.
Tralokinumab is referred to as CAT-354. Steady-state was reached by the 9th dose.

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当なし

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

2.6.7.14.1　出生前及び出生後１ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験

Test Article: Tralokinumab

Study Title: An Assessment of the Effects of CAT-354 on Pre- and Post-Natal Development when Administered Weekly by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys		**Study Number:** [redacted] 200.15
Species: Female cynomolgus monkey	**Duration of Dosing:** Once weekly from GD 20 through natural delivery (approximately GD 160). Dose levels were 0, 30 and 100 mg/kg.	**Location**: M4.2.3.5.3
Initial Age: 5 to 10 years old	**Duration of Postdose:** Growth of F1 neonates was evaluated for until Postnatal Days (PND) 28 - 31. Maternal animals returned to stock colony on Lactation Day (LD) 28 -31.	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: 10 October 2007	**Method of Administration:** IV infusion at a dose volume of 5 mL/kg administered at a 1 mL/minute rate to allow full delivery of the dose within 40 minutes.	
No-Observed-Adverse-Effect-Level: 100 mg/kg (the highest dose tested)	**Vehicle/Formulation:** [redacted] mM sodium acetate, [redacted] mM sodium chloride, [redacted] % (w/v) polysorbate 80 at pH [redacted].	
Parameters Evaluated: Evaluations for maternal animals included mortality, clinical observations, pregnancy monitoring (by ultrasound examination), food consumption, and body weight measures. Blood samples were collected throughout the study for measuring TK and ADA. Evaluations for F1 neonates included birth examinations (viability, sex determination, and external formation), clinical observations, body weight, functional and morphological development, ophthalmic findings, organ weights, skeletal assessment (by terminal x-ray), macroscopic examination, TK and ADA formation		
Noteworthy Findings: There were no tralokinumab-related adverse effects in any study variable for maternal animals. No abortifacient effect was inferred because embryo-fetal losses [including abortion (on or before GD 140) and embryo-fetal death] were comparable among controls and treated groups and to the testing facility's historical incidence data. A slightly reduced gestation length and decreased birth weight for 100 mg/kg-dosed females was not considered adverse, even if possibly tralokinumab-related (not evident in the 30 mg/kg group, or at 30 mg/kg or 100 mg/kg in a subsequent ePPND study). There were no tralokinumab-related adverse effects in any F1 neonate study variables.		

Toxicokinetics Adult Females [Mean (SD)]

Dose (mg/kg)	Dose Time	30	100
C_{max} (µg/mL)	GD104	1027 (337)	3796 (1015)
	GD132	1090 (359)	4212 (1139)
	GD153	910 (256)	4001 (1017)

Tralokinumab is referred to as CAT-354.

2.6.7.14.1　出生前及び出生後１ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Test Article: Tralokinumab

Toxicokinetics Adult Females and Infants [Mean µg/mL (SD)]			
Dose (mg/kg)		**30**	**100**
LD 7 **PND 7**	Adult	240 (154)	1187 (597)
	Infant	336 (175)	1263 (482)
LD 14 **PND 14**	Adult	119 (103)	741 (483)
	Infant	209 (130)	901 (279)
LD 28 **PND 28**	Adult	30 (52)	330 (315)
	Infant	121 (82)	488 (261)
Anti-drug Antibodies (number of animals positive at any timepoint/total number of animals)			
Dose (mg/kg)	**0**	**30**	**100**
Maternal	0/16	0/16	1/16
Infant	2/10	0/13	0/11

Pregnancy Outcome						
Dose Group (mg/kg)	**No. of Pregnant Females**	**No. of Pregnancy Losses (Fetus M/F/U)[a]**	**No. of Neonates (M/F)**	**Pregnancy Losses**		
				Prior to GD50	**GD51 to GD99 (Fetus M/F/U)**	**≥ GD100 (Fetus M/F/U)**
0 (Control)	16	2/0/2	6/6[b]	1	2/0/0	0/0/1
30	16	0/0/2	8/6[c]	2	0/0/0	0/0/0
100	16	0/0/3	4[d]/9	3	0/0/0	0/0/0

[a] Pregnancy losses include early fetal deaths or abortions from GD 24 to GD 120; historical incidence at the testing facility was (mean ± SD = 9.8 ± 9.2 %, range of 0.0 to 25%).
[b] Includes 1 stillborn female, resulting in the stillbirth ratio of 8.3% (1/12).
[c] Includes 1 stillborn female, resulting in the stillbirth ratio of 7.1% (1/14).
[d] Includes 2 stillborn males, resulting in the stillbirth ratio of 15.4% (2/13).
M = male; F = female; GD = gestation day; LD = lactation day; PND = Postnatal Day; U = unable to determine;
Historical stillbirth ratio at the testing facility was mean ± SD = 5.2 ± 7.3%, (range of 0.0 to 21.4%).

2.6.7.14.1　出生前及び出生後１ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Test Article: Tralokinumab

Embryo-Fetal Losses[e]				
Dose Group (mg/kg)	**No. of Pregnant Females**	**Gestation Day of Fetal Losses**	**Overall Percent Embryo-Fetal Loss**	**Third Trimester Percent Loss[f]**
0 (Control)	16	GD 26, GD 79, GD 93, and GD 120	25.0%	6.2%
30	16	GD 25 and GD 47	12.5%	0.0%
100	16	GD 24, GD 31, and GD 37	18.8%	0.0%
[e] included abortion (on or before GD 140) and embryo-fetal death . [f] Historical third trimester percent loss at the testing facility was 15.4% (range of 8 studies was 0% to 28.6%).				
Infant Losses				
Dose Group (mg/kg)	**No. of Pregnant Females**	**Birth Day of Infant Losses**	**Total No. of Infants Affected**	**Causes of Loss**
0 (Control)	16	PND 0	1 of 11 (9.1%)	One control female euthanized on PND 0 due to immaturity (born on GD133, birth weight 200.4 g). No gross lesions were found.
There were no infant losses at the 30 or 100 mg/kg dose level. Total study incidence of infant loss was 1 of 35 (2.9%).				
Gestation Length				
Dose Group (mg/kg)	**No. of Naturally Delivered/Pregnant Females**	**Range of Gestational Length (Days)[g]**	**Mean Gestational Length [Mean Days (SD)][h]**	**Median Gestation Length (Days)**
0 (Control)	12/16	132 – 169	160 (10)	163
30	14/16	149 – 173	161 (7)	161
100	13/16	146 – 162	155 (5)	157

[g] The testing facility historical-control range of gestational length was 151 - 170 days.
[h] The testing facility historical-control mean gestational length was 162 days.

2.6.7.14.1　出生前及び出生後１ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Test Article: Tralokinumab

Infant Body Weight [Mean g (SD)]				
Dose Group (mg/kg)	**PND0-4**	**PND8**	**PND22**	**PND28-31**
0 (Control)	348.60 (44.37)	359.44 (46.54)	404.30 (56.62)	433.28 (60.90)
30	337.85 (41.95)	351.97 (39.85)	407.49 (43.77)	433.91 (45.22)
100	299.18 (59.12)	309.13 (67.92)	345.36 (85.47)	368.51 (92.36)

PND = Postnatal Day.

2.6.7.14.2 出生前及び出生後６ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験

Test Article: Tralokinumab

<table>
<tr><td colspan="2">Study Title: Enhanced Pre-Postnatal Toxicity of CAT-354 Administered by Intravenous Infusion in Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-Month Postnatal Evaluation</td><td>Study Number: 20054081</td></tr>
<tr><td>Species: Female cynomolgus monkey</td><td>Duration of Dosing: Once weekly from GD 20-22 through natural delivery (approximately GD 160). Dose levels were 0, 30 and 100 mg/kg.</td><td>Location: M4.2.3.5.3</td></tr>
<tr><td>Initial Age: 4.9 to 11.1 years old</td><td>Duration of Postdose: Adult females with F1 neonates were evaluated and returned to the animal colony at the time of F1 neonates necropsy [Postpartum Day (PPD) 180 ± 2].</td><td>GLP Compliance: Yes</td></tr>
<tr><td>Date of First Dose: 02 October 2014</td><td colspan="2">Method of Administration: IV infusion at a dose volume of 5 mL/kg administered at a 1 mL/minute rate to allow full delivery of the dose within 30 minutes.</td></tr>
<tr><td>No-Observed-Adverse-Effect-Level:
100 mg/kg (the highest dose tested)</td><td colspan="2">Vehicle/Formulation: [redacted] mM sodium acetate, [redacted] mM sodium chloride, [redacted]% (w/v) polysorbate 80 at pH [redacted].</td></tr>
<tr><td colspan="3">Parameters Evaluated: Maternal female toxicity assessment was based on clinical observations, changes in food consumption, body weight, and pregnancy status/fetal viability (via ultrasound),. Maternal blood samples were collected for TK evaluation, ADA, hematology and clinical chemistry, lymphocyte subset (flow cytometry), and monkey chorionic gonadotropin (mCG) analyses.
Infant evaluations included: clinical condition, physical examinations, body weight, external appearance, skeletal radiographs, morphometric measurements, neurobehavioral assessments (righting, palmar grasp, clasp-grasp, visual following, prone progression, lipsmack orient, oral reflexes [rooting, sucking, and snout reflex], eye reflexes [pupil constriction, nystagmus, and glabellar tap], Moro reflex, negative geotaxis, and buildup [increasing arousal levels in response to manipulation]), and ophthalmology. Blood samples from the infants were collected at various time points for clinical pathology (hematology and clinical chemistry) parameters, and TK and ADA formation analyses. Postnatal immunological assessments were conducted, including T-cell dependent antibody response (TDAR) to KLH and lymphocyte subset evaluation (flow cytometry). A subset of tissues (bone marrow, heart, lung, lymph nodes, spleen and thymus) were evaluated for histopathology.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Noteworthy Findings: There were no tralokinumab-related adverse effects in any maternal animal endpoints.
There were no tralokinumab-related effects on gestation length or pregnancy/postpartum outcomes that were considered related to maternal administration. Combined fetal/infant losses for the tralokinumab-treated groups were comparable to the historical control range for the Testing Facility and within expected outcomes for live-birth studies of this type in cynomolgus monkeys.
Potential tralokinumab-related Oil-Red-O positive histiocytic infiltration of the spleen was observed in individual infants at ≥ 30 mg/kg/week with increased incidence and severity compared to controls. Based on the nature of this change, incidence in control and treated animals, overall low incidence, and low severity, this change was considered non-adverse.</td></tr>
</table>

Toxicokinetics Adult Females [Mean (SD)]

Dose (mg/kg)	Dose Time	30	100
C_{max} (µg/mL)	GD 20-22	707 (125)	2180 (380)
	GD 132-134	1280 (283)	3940 (527)
AUC_{0-7} (µg.day/mL)	GD 20-22	2460 (535)	7730 (1410)
	GD 132-134	6550 (1430)	20300 (4170)

2.6.7.14.2 出生前及び出生後６ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Test Article: Tralokinumab

Anti-drug Antibodies (no. of animals positive at any timepoint/total no. of animals)			
	0	**30**	**100**
Maternal	4/19	4/20	5/20
Infant	9/17	9/16	10/16

Pregnancy Outcome

Dose Group (mg/kg)	**No. of Pregnant Females**	**No. of Pregnancy Losses (Fetus M/F/U)** [a]	**No. of Born Neonates (M/F)**	**Pregnancy Losses**	
				≤GD 50	**GD 51 to GD 100 (Fetus M/F/U)**
0 (Control)	22 [a]	1/1/3 [a]	8/9	3 [a, b]	0/0/0
30	20	2/0/2	9/7	1 [b]	1/0/0
100	20	1/1/2	4/12	0	0/0/1

[a] Three control females had early abortions ultrasonically detected at GD 32-33, therefore 2 additional pregnant females were added to the control group.
[b] Pregnancy confirmed by mCG analysis. M = male; F = female; GD = gestation day; U = unable to determine;

Fetal Losses

Dose Group (mg/kg)	**No. of Pregnant Females**	**Gestation Day of Fetal Losses**	**Overall Percent Loss by Dose Level** [c]	**Third Trimester (>GD 100) Percent Loss by Dose Level** [d]
0 (Control)	22	GD 32, GD 32, GD 33, GD 119, and GD 134	22.7%	9.0%
30	20	GD 45, GD 64, GD 120 and GD 126	20.0%	10.0%
100	20	GD 74, GD 108, GD 110, and GD 144	20.0%	15.0%

[c] Historical control overall percent loss at the testing facility from 17 studies was 22.5% (range from 6.7 to 38.9%). [d] Historical control third trimester percent loss at the testing facility from 17 studies was 13.6% (range from 0 to 28.6%).

2.6.7.14.2　出生前及び出生後６ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Test Article: Tralokinumab

Infant Losses				
Dose Group (mg/kg)	**No. of Born Infants/ Pregnant Females**	**No. of Infants Affected (%)[e]**	**GD at Delivery / BD of Infant Loss**	**Causes of Loss**
0 (Control)	17/22	2 (11.8%)	164 / 2 157 / 4	Euthanized due to weakness/low heart rate. No abnormal external and visceral/skeletal findings. Found dead subsequently to maternal neglect and unsuccessful cross-foster. No abnormal external and visceral/skeletal findings.
30	16/20	2 (12.5%)	150 [f] / 1 162 / 105	Euthanized due to maternal neglect/abuse. No abnormal external and visceral/skeletal findings. Euthanized due to traumatic injuries (likely caused by the adult female cage mate). No abnormal external and visceral/skeletal findings.
100	16/20	1 (6.3%)	157 / 3	Found dead due to weakness. External and visceral findings within normal limits. No abnormal external and visceral/skeletal findings.

BD = Birth Day, Gestation Day = GD
[e] Total study incidence of infant loss was 5 of 49 (10.2%). Historical control infant loss at the testing facility was 10.0% (range from 0 to 20.0%).
[f] Deliveries prior to GD152 considered preterm (based on the testing facility historical control data for average gestation length of 159 ± 7 days from 17 studies conducted between 2008 to 2014).

2.6.7.14.2　出生前及び出生後６ヵ月までの発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Test Article: Tralokinumab

Gestation Length			
Dose Group (mg/kg)	**No. of Naturally Delivered/Pregnant Females**	**Range of Gestational Length (Days)[g]**	**Mean (SD) Gestational Length (Days)[h]**
0 (Control)	17/22	155-173	161 (5)
30	16/20	139 - 173	157 (9)
100	16/20	154-173	164 (5)

[g] The testing facility historical-control range of gestational length was 151 - 170 days.
[h] The testing facility historical control data for average gestation length of 159 ± 7 days from 17 studies conducted between 2008 to 2014.
ADA = anti-drug antibody; AR = Accumulation ratio determined us ratio AUCτ, 12th Dose / AUCτ, 1st Dose; $AUC_{0\text{-}7d}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 7 days post-dose; CL = apparent extravascular clearance; C_{max} = maximal concentration; GLP = good laboratory practice; KLH = Keyhole Limpet Hemocyanin; SC = subcutaneous; n = number of animals; NC = not calculated; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic.
Tralokinumab is referred to as CAT-354.

2.6.7.15　幼若動物を用いた試験

該当なし

2.6.7.16　局所刺激性試験

2.6.7.16.1　ウサギを用いた皮下投与試験

Test Article: Tralokinumab

Study Title: Local Tolerance (Subcutaneous Injection) of CAT-354 in Rabbits		**Study Number**: 513286
Species: Male New Zealand White Rabbits	**Duration of Dosing**: Single SC injection of test and control articles on Day 1.	**Location:** M4.2.3.6
Initial Age: Approximately 11-12 weeks old	**Duration of Postdose**: Initial necropsy was on Day 3 (2 days after dosing; 3 males) with remaining animals necropsied on Day 7 (6 days after dosing; remaining three males).	**GLP Compliance**: Yes
Date of First Dose: 14 July 2014	**Method of Administration**: SC injection to six separate sites in each animal at the dose volume of 0.3, 0.5 or 1.0 mL of vehicle/formulation and tralokinumab (corresponding to doses of 45, 75, or 150 mg/injection).	
No-Observed-Effect-Level: 150 mg/injection (the highest dose tested)	**Vehicle/Formulation**: [redacted] mM sodium acetate, [redacted] mM sodium chloride, [redacted] % (w/v) polysorbate 80 at pH [redacted].	
Parameters Evaluated: mortality, clinical signs, body weight, injection site observations, and macroscopic and microscopic pathology of the injection sites.		
Noteworthy Findings: All study animals survived until scheduled necropsy. There were no signs of tralokinumab-related systemic or local toxicity in any evaluated parameters.		

SC = subcutaneous
Tralokinumab is referred to as CAT-354.

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17.1　ヒト組織交差反応試験

Test Article: Tralokinumab

Study No.	Study Title	Species and Other Information	Doses	GLP Compliance	Noteworthy Findings
001/02	Cross-Reactivity Screen of Immunoreactivity of Twelve SCFV and One IgG4 (CAT-354) Preparation(s) of Human Anti-IL13 Antibody with Selection of Normal Human Tissues.	FITC-tralokinumab tested for binding to limited panel of normal human tissues. Negative control antibody: FITC-conjugated null IgG4 human monoclonal antibody (with a different antigenic specificity epitope to discriminate specific from nonspecific binding of tralokinumab. Positive control: Unlabelled antibody known to be reactive with study tissues. Negative control: Antibody diluent only.	FITC-tralokinumab: 0, 100, 250 or 500 ng/mL (in vitro)	No	There was no cross-reactivity of FITC-tralokinumab with the tested human tissues.
530762	CAT-354 An Immuno-histochemical Investigation of Cross-Reactivity in Human Tissues	FITC-tralokinumab tested for binding to normal human tissues. n= 3 for each tissue. Negative control antibody: FITC-conjugated null IgG4 human monoclonal antibody (with a different antigenic specificity epitope to discriminate specific from nonspecific binding of tralokinumab. Positive control tissue: frozen tissue blocks of cardiac muscle containing IL-13 coated sepharose beads embedded in OCT compound. Negative control tissue: frozen tissue blocks of cardiac muscle containing BSA coated sepharose beads embedded in OCT compound.	FITC-tralokinumab: 0, 100, 250, or 500 ng/mL (in vitro)	Yes	There was no cross-reactivity of FITC-tralokinumab with the tested human tissues.

BSA = bovine serum albumin; FITC = fluorescein isothiocyanate; FITC-tralokinumab = FICT-conjugated tralokinumab; GLP = Good Laboratory Practice; IgG = immunoglobulin G; OCT = optimum cutting temperature.
Tralokinumab is referred to as CAT-354.