オンボー点滴静注 300mg
オンボー皮下注 100mg オートインジェクター
オンボー皮下注 100mg シリンジ

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 1
2.4.1　非臨床試験計画概略 1
2.4.1.1　毒性試験の方針 2
2.4.1.1.1　動物種の選択 2
2.4.1.1.2　投与経路及び投与間隔 2
2.4.1.1.3　用量設定 2
2.4.1.2　非臨床試験における留意点 3
2.4.1.2.1　In vivo 薬理試験 3
2.4.1.2.2　サルの毒性試験における抗薬物抗体の曝露量への影響 3
2.4.1.2.3　高用量群のサル 1 例における血液毒性 4
2.4.1.2.4　サルの胎児及び出生児の死亡 5
2.4.2　薬理試験の要約 5
2.4.3　薬物動態試験の要約 5
2.4.4　毒性試験の要約 6
2.4.5　総括及び結論 6
2.4.6　参考文献 8

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

ミリキズマブ（LY3074828）は、インターロイキン-23（interleukin-23：IL-23）の p19 サブユニットに結合するヒト化免疫グロブリン G4（immunoglobulin G4：IgG4）モノクローナル抗体である。ミリキズマブの薬理、薬物動態及び毒性試験プログラムにおいて、本薬の非臨床における有効性、体内動態及び安全性を評価した。これらの非臨床試験プログラムは、潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）の患者の治療を目的としたミリキズマブの承認申請をサポートするものである。

ミリキズマブの薬理作用を明らかにするために、ヒト及びサルの IL-23 に対する結合親和性、結合特異性及び中和活性を in vitro で評価した。ミリキズマブはヒト及びサルの IL-23 に特異的に結合し、げっ歯類の IL-23 には結合しないことから、マウス抗マウス IL-23 サロゲート抗体 LSN2479016 を用いて IL-23 に対する中和作用が正常な免疫応答及び自己免疫疾患モデルにおける影響を評価した。

ミリキズマブをサルに単回静脈内（intravenous：IV）及び皮下（subcutaneous：SC）投与した際の薬物動態評価、特に血清中消失半減期に基づき、反復投与毒性試験における適切な投与頻度を設定した。ミリキズマブをサルに反復投与した際の薬物動態はトキシコキネティクスで評価した。妊娠中にミリキズマブを投与したサルの出生児における曝露量（推定子宮内曝露量）は、拡充型出生前及び出生後の発生に関する（enhanced pre- and postnatal development：ePPND）試験で評価した。ミリキズマブは一般的なタンパク質の異化経路によりアミノ酸に分解されると考えられることから（医薬品規制調和国際会議［International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH］S6［R1］）、一般的な分布、代謝及び排泄試験は実施しなかった。

ミリキズマブの毒性を評価するため、ICHS6 ガイダンスに従い、正常なヒト及びサルの組織を用いた組織交差反応性試験、サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験、2 つの 6 ヵ月間反復投与毒性試験（2 回目の 6 ヵ月試験はより高用量で実施）並びに ePPND 試験を実施した。ミリキズマブはヒト及びサルの IL-23 に結合しその機能を中和するが、げっ歯類の IL-23 には結合せずウサギの IL-23 への結合は弱いため、薬理作用を発現する動物種としてサルを選択した。投与経路は臨床と同じ投与経路である IV 及び SC とした。すなわち、4 週間試験では IV 及び SC 投与の群を設定し、最初の 6 ヵ月試験では SC 投与、2 回目の 6 ヵ月試験及び ePPND 試験では IV 投与とした。4 週間反復投与毒性試験には、高用量群に回復性試験群を設定したが、被験物質関連の所見が認められなかったため、その後の試験には回復性試験群を設定しなかった。反復投与毒性試験において、安全性薬理評価項目（心血管系、呼吸系及び中枢神経系）及び局所刺激性を評価した。最初の 6 ヵ月試験では、性成熟したサルを用いて受胎能への影響の有無を評価した。免疫毒性評価として、サルを用いたすべての試験で末梢血リンパ球イムノフェノタイピングを実施し、さらに 6 ヵ月試験の 2 試験及び ePPND 試験で T 細胞依存性抗体反応（T-cell dependent antibody response：TDAR）及びナチュラルキラー（natural killer：NK）細胞活性の検査も実施した。トキシコキネティクスはすべての試験で、抗ミリキズマブ抗体（anti-drug antibodies：ADA）の有無の解析は 6 ヵ月試験（2 回目）及び ePPND 試験で評価した。ミリキズマブのがん原性評価は、公表文献、ミリキズマブの作用機序及びミリキズマブの毒性試験結果に基づき実施した。

すべての毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice：GLP）に従い、経済協力開発機構（Organization for Economic Cooperation and Development：OECD）加盟国の試験施設で実施した。なお、一部の手順（詳細は試験報告書に記載）はGLP非適用条件下で実施したが、いずれも試験の完全性及び結果の解釈に影響を及ぼすものではなかった。

2.4.1.1　毒性試験の方針

2.4.1.1.1　動物種の選択

ミリキズマブはヒト及びサルの IL-23 に同程度の親和性で結合し、ヒト及びサルの IL-23 を同程度の効力で中和するが、マウス及びラットの IL-23 には結合せず、ウサギの IL-23 に対する結合は弱い（CTD 第 2.6.2.2.1 項）。このことから、ミリキズマブの毒性評価には、薬理作用を発現する動物種としてサルを選択した。

2.4.1.1.2　投与経路及び投与間隔

4 週間試験では、臨床投与経路と同じ IV 及び SC を選択した。サルに 5 mg/kg の用量で単回投与して算出された消失半減期は 72 時間（SC）及び 120 時間（IV）であったこと、臨床で週 1 回以下の投与頻度が予定されたことに基づき、1 週間の投与間隔とした。

最初の 6 ヵ月間試験ではミリキズマブを週 1 回投与し、以後の臨床試験で SC 投与経路が検討されるとの予想により SC 投与経路で実施した。

2 回目の 6 ヵ月間試験では、当初の予定より高い用量での臨床試験をサポートするため、曝露量を増加させる目的でIV投与経路及び週2回の投与間隔を選択した（CTD第2.4.1.1.3項参照）。

ePPND 試験では、出生児の曝露量を最大にし、6 ヵ月試験との比較を可能にするため、IV 経路及び2回目の6ヵ月試験に合わせた週2回の投与頻度を使用した。

2.4.1.1.3　用量設定

4 週間試験及び最初の 6 ヵ月試験の高用量（それぞれ 100 mg/kg IV 週 1 回及び 100 mg/kg SC 週 1 回）は、開発当初の予定最高臨床用量である 600 mg IV 月 1 回に対して 10 倍以上の用量比（mg/kg 単位）を得るために選択した。6 ヵ月試験（2 回目）は、より高用量での臨床試験が実施される可能性を考慮し、十分高曝露量が得られるよう、最初の 6 ヵ月試験よりも高い用量（100 及び 300 mg/kg）及び高頻度（週 2 回）で、IV 投与により実施した。ePPND 試験では、6 ヵ月試験（2 回目）の高用量と同用量（300 mg/kg IV 週 2 回）を選択した。

毒性試験に用いた用量について、薬理作用との関連性を考察した。循環血中 IL-23 レベルとその IL-23 を完全に中和すると推定されるミリキズマブ濃度を表 2.4-1 に、ミリキズマブの反復投与毒性試験における曝露量を表 2.4-2 に示す。ミリキズマブの毒性試験のすべての用量群において、ミリキズマブの曝露量（平均血清中濃度、$C_{av,ss}$ 値）は循環血中 IL-23 濃度（健康成人における血中 IL-23 濃度は 0.3 pM、ヒトとサルの血中 IL-23 濃度は同等と仮定した）を超えていた。さらに、すべての試験で曝露量はミリキズマブの IC_{99} 値（5 nM）も超えていた（4 週間試験の雌 1 mg/kg 群を除く）。一般に、モノクローナル抗体医薬品の毒性は標的分子に関連した過剰な薬理作用として発現する。血中のミリキズマブは IL-23 より過剰に存在し、IL-23 に対し十分に飽和して中和

したと考えられることから、ミリキズマブの毒性は、実施した毒性試験において十分に評価されたと考える。

表 2.4-1. ミリキズマブの薬理作用及び循環血中 IL-23 濃度

循環血中 IL-23 濃度	ミリキズマブのサル IL-23 に対する結合親和性（K_D）	ミリキズマブのサル IL-23 に対する中和作用		
		IC_{50}	IC_{90}	IC_{99}
0.3 pM[a]	55 pM[b]	120 pM[b]	715 pM[b,c]	5 nM[b,c]

a　健康成人における IL-23 の血中濃度 6.2 pg/mL (Stanilov et al. 2009) 及びヒト IL-23 p19 サブユニットの分子量 19 kDa (Oppmann et al. 2000)より算出した。
b　CTD 第 2.6.2.2.1 項参照
c　試験 bTDR187 より推定した。

表 2.4-2. ミリキズマブの反復投与毒性試験における平均血清中濃度

試験	用量 (mg/kg)	投与経路	投与頻度	雄		雌	
				定常状態での AUC (μg·hr/mL)	$C_{av,ss}$ (nM)[a]	定常状態での AUC (μg·hr/mL)	$C_{av,ss}$ (nM)[a]
4 週間	1	SC	週 1 回	318	13	106	4.4
6 ヵ月間	10	SC	週 1 回	1580	65	2990	120
4 週間	30	SC	週 1 回	8620	360	7490	310
4 週間	100	IV	週 1 回	58100	2400	44000	1800
6 ヵ月間	100	SC	週 1 回	25000	1000	17900	740
6 ヵ月間	100	IV	週 2 回	60600	4400	49400	3600
6 ヵ月間	300	IV	週 2 回	198000	14000	175000	13000

a　AUC を投与間隔である 168 時間（週 1 回投与）又は 96 時間（週 2 回投与）で除し、ミリキズマブの分子量 144 kDa より算出した。

2.4.1.2　非臨床試験における留意点

ミリキズマブの非臨床試験計画及び結果における特記事項を以下に要約する。

2.4.1.2.1　In vivo 薬理試験

ミリキズマブはマウスの IL-23 に結合しないため、非臨床試験でミリキズマブの有効性を検討するためにマウスサロゲート抗 IL-23 抗体（LSN2479016）を用いて、IL-23 に対する中和作用が正常な免疫応答及び自己免疫疾患モデルにおける影響を評価した。これらのモデルは、UC の治療に関連すると予想される抗炎症効果を評価するためのサロゲートと考えられた。

2.4.1.2.2　サルの毒性試験における抗薬物抗体の曝露量への影響

ミリキズマブの毒性試験に用いたサルの一部で反復投与により曝露量減少が認められた。

4 週間試験（ADA の測定は実施せず）では、29 日目に 1 mg/kg SC 群の雌 1 例でミリキズマブの曝露量減少が認められ、ADA に起因した可能性が考えられたが、この 1 例を除くすべての動物で 29 日目まで曝露の持続が認められた。

最初の 6 ヵ月試験（SC、週 1 回：ADA 測定は実施せず）において、反復投与を受けた 16 例中 6 例で反復投与後に血清中ミリキズマブ濃度が低下した。このうち 3 例は 176 日目にミリキズマ

ブ濃度が定量下限未満であった。残りの 3 例の血清中濃度は同じ用量群の他の個体の値と比較して低かったが、うち 1 例（100 mg/kg 群の雄）は各測定時点でのミリキズマブ濃度が定量下限（200 ng/mL、1.4 nM）を超えていたことから、IL-23 に対し十分に飽和して中和したと考えられるミリキズマブへの持続的曝露が得られていたと考える（表 2.4-1）。したがって、この試験では、雄 5 例及び雌 6 例で 176 日目まで曝露が持続したことが示された（表 2.4-3）。

表 2.4-3. 最初の 6 ヵ月試験（20043324）の試験期間中にミリキズマブへの持続的な曝露が認められた動物の数

用量（mg/kg）	動物数/性	血清中ミリキズマブ濃度が定量下限未満の動物数		血清中ミリキズマブ濃度が低下した動物数		176 日目まで曝露が持続した動物数	
		雌	雄	雌	雄	雌	雄
10	4	0	2	0	1	4	1
100	4	1	0	1	1[a]	2	4[b]

a　低濃度での曝露が確認された。
b　脚注 a の 1 例を含む。

2 回目の 6 ヵ月試験（IV、週 2 回）では、100 mg/kg 群の 8 例中 3 例及び 300 mg/kg 群の 8 例中 2 例で試験終了時に ADA が検出された。このうち 100 mg/kg 群の雌 1 例で同群の他のサルと比較して血清中濃度が低く、ADA 抗体価も他の ADA 陽性動物より高かったが、この 1 例を除き ADA に起因すると考えられる曝露量への影響は見られなかった。

ePPND 試験では、ミリキズマブの投与を受けた 15 例の母動物のうち 12 例及びミリキズマブに子宮内曝露され試験終了時まで生存した 10 例の出生児のうち 5 例で ADA が検出された。ADA が認められたすべての出生児は、その母動物も ADA 陽性であった。ADA が検出されたすべての母動物及び出生児における曝露量は、ADA 陰性動物の値と同程度であった。

以上、ミリキズマブの反復投与により一部の動物で曝露量の減少が認められ、ADA に起因する可能性が考えられたものの、その影響は限定的であり、毒性は適切に評価されたものと考える。

2.4.1.2.3　高用量群のサル 1 例における血液毒性

1 例のサルで、ミリキズマブに起因する血液毒性が認められた。すなわち、6 ヵ月試験（2 回目）において、高用量群（300 mg/kg IV 週 2 回）の雌 1 例で、血液学的変化が、試験終了時（180 日目）に認められた。その変化は、軽度から中等度の赤血球量指標（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）減少とそれに伴う網状赤血球数の増加、並びに血液塗抹標本検査の変化（軽度の赤血球凝集及び赤血球産生亢進に伴う軽微から軽度の形態学的変化）であった。さらに、軽度のビリルビン増加も認められた。いずれも免疫性溶血に一致する変化であり、関連する病理組織学所見として、骨髄の軽微な赤血球系細胞数増加、鼠径リンパ節の髄外造血、脾臓の赤血球貪食／ヘモジデリン沈着及び肝臓のクッパー細胞におけるヘモジデリン色素が認められ、脾臓重量も増加した。これらの血液学的検査における変化は 85 日目までの検査では認められず屠殺時に採取した検体で認められたため、更なる原因の検討はできなかった。発現頻度が低かったこと、投与期間の後期（180 日目）にのみ発現したこと及び全体的な変化のパターンが免疫性溶血に一致していたことから、この変化は、免疫を介した変化である可能性があり、ミリキズマブの薬理作

用（IL-23 中和作用）とは関連しないと考えられた。同様の変化は、複数のバイオ医薬品においても認められ、低頻度で非用量反応性の免疫を介した変化とされている（Everds and Tarrant 2013）。この個体では ADA 陰性であったが、ミリキズマブの血清中濃度が ADA 測定を干渉する濃度を超えていた可能性がある。300 mg/kg IV 週 2 回投与群の雌 1 例で認められた一連の変化はミリキズマブ投与により生じた変化であり、当該動物に対して有害と考えられた。一般に、免疫を介した低頻度の変化や特異体質性の変化はヒトで同様の変化が生じることを予測するものではないとされており（Everds and Tarrant 2013）、このサルで見られた所見はヒトへの関連性がないと判断した。

ミリキズマブの投与を受けた患者のうち 1 例で、治療下で発生した免疫性血小板減少症が初回投与の 10 日後に認められた。申請者はこの事象についてミリキズマブ投与との関連性なしと考察している。これ以外に、ミリキズマブを投与された患者において治療下で発生した免疫介在性の血液毒性は認められなかった。したがって、サルの反復投与毒性試験で 1 例に生じた貧血の事象は、同様の変化が臨床で生じることを予測するものではないと考えられた。

2.4.1.2.4　サルの胎児及び出生児の死亡

ePPND 試験において、300 mg/kg IV の用量群で 4 例の胎児死亡及び 1 例の出生児死亡が認められた。

対照群及びミリキズマブ投与群における胚・胎児死亡の発現頻度は、対照群で 6.7%（1/15 例）、300 mg/kg IV 週 2 回投与群で 26.7%（4/15 例：うち 1 例は第 2 三半期、3 例［1 例の死産を含む］は第 3 三半期の死亡）であった。 両群とも試験施設の背景データの範囲内であったことから（349 例の妊娠動物で 76 例の胚・胎児死亡［21.8%］、6.7%～38.9%の範囲）、胚・胎児死亡にミリキズマブの影響はないと判断した。

出生児 25 例のうち 2 例（対照群と 300 mg/kg IV 週 2 回投与群で各 1 例）が、生後 7 日以内に死亡又は安楽殺に至った。いずれも母動物の育児放棄によるものであり、発現頻度は試験施設で認められた背景データの範囲内であることから、300 mg/kg IV 週 2 回投与群の出生児死亡は投与関連ではないと考えられた。

胎児死亡と出生児死亡の合算の頻度は、対照群では 13%であったのに対し、300 mg/kg IV 週 2 回投与群では 33%であったが、これは試験施設での背景データの範囲内（20.0%～42.9%内）、かつ、公表文献(Jarvis et al 2010)に基づいて予想される範囲内であった。したがって、本試験で認められた胎児及び出生児の死亡は、ミリキズマブに起因しておらず、妊娠中にミリキズマブの投与を受けた患者への生殖リスクを示すものではないと考えられる。

2.4.2　薬理試験の要約

薬理試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.2.1 項）参照。

2.4.3　薬物動態試験の要約

薬物動態試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.4.1 項）参照。

2.4.4　毒性試験の要約

毒性試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.6.1 項）参照。

2.4.5　総括及び結論

UC 患者の治療を目的としたミリキズマブの承認申請をサポートするため、ミリキズマブの薬理、薬物動態及び毒性試験プログラムにおいて、本薬の非臨床における有効性、体内動態及び安全性を評価した。

ミリキズマブの薬理試験では、ヒト及びサルの IL-23 に対する本薬の親和性、特異性及び中和活性が示された。抗 IL-23 サロゲート抗体を用いたマウスの試験では、UC で認められる炎症状態に関連すると考えられる自己免疫疾患モデルで IL-23 に対する中和作用による効果が認められた。ミリキズマブの薬物動態及び毒性の評価は、IL-23 への結合親和性に基づき薬理学的に適した唯一の非臨床試験動物種であるサルを用いて実施した。

ミリキズマブを投与した動物における曝露量は用量依存的であり、明らかな性差や反復投与による蓄積はいずれも認められず、試験期間を通して曝露の持続が認められた。ADA 陽性又は ADA の発現を示唆する曝露量の減少が一部の動物で認められたが、2 回目の 6 ヵ月試験及び ePPND 試験では、より高い用量の週 2 回 IV 投与により曝露量が増加して ADA の曝露量への影響は低下し、ePPND 試験ではミリキズマブに子宮内曝露された出生児で持続的な曝露量が認められた。

サルを用いた反復投与毒性試験の中で実施した安全性薬理評価（体温、心血管系、中枢神経系及び呼吸系）において、ミリキズマブによる影響は認められなかった。

全体として、ミリキズマブを最長 6 ヵ月間反復投与したとき、IL-23 中和に関連するミリキズマブの毒性標的器官は特定されなかった。正常なヒト及びサルの包括的な組織パネルを用いて実施したミリキズマブの ex vivo 組織交差反応性試験では、特異的な組織染色は認められなかった。SC 注射部位に非毒性的な単核細胞及び好酸球の浸潤が認められたが、これは高濃度のタンパク質の大量投与に伴って予想される所見である。

IL-23 は免疫応答において役割を果たすが、反復投与毒性試験で実施した免疫毒性評価（末梢血リンパ球イムノフェノタイピング［ヘルパーT 細胞、細胞傷害性 T 細胞、B 細胞、NK 細胞］、TDAR［IgG 及び IgM］、NK 細胞活性）においてミリキズマブ関連の免疫毒性を示唆する変化は認められず、リンパ器官の病理組織学的変化も認められなかった。したがって、ミリキズマブには強力な免疫抑制作用はなく、T 細胞及び B 細胞の機能に影響を及ぼさないと考えられる。6 ヵ月試験（2 回目）の高用量群 1 例に、溶血性変化を反映すると考えられる一連の血液学的、血清生化学的及び病理組織学的所見が認められ、毒性と判断した。これはミリキズマブ投与による免疫を介した変化であり IL-23 を中和する作用には関連しないと考えられることから、同様の変化が臨床で生じることを予測するものではないと考えられた。なお、ミリキズマブの投与を受けた患者において、このサルの変化に一致するミリキズマブ投与に関連する溶血性貧血などの事象は認められていない。

ミリキズマブに関連する生殖発生への影響は見られなかった。性成熟したサルを用いた最初の 6 ヵ月試験における雌雄生殖器官及び組織の病理組織学的検査において、ミリキズマブ関連の影響は認められなかった。また、より若齢のサルを用いた 4 週間試験及び 6 ヵ月試験（2 回目）に

おいても生殖器官及び組織に変化は認められなかった。ePPND 試験において、母動物、胚・胎児及び出生児（出生児における免疫系の評価を含む）にミリキズマブ関連の毒性変化は認められなかった。この試験では、妊娠中の母動物及びすべての出生児で少なくとも生後 28 日間、ミリキズマブへの曝露が確認されたことから、子宮内曝露及び持続的な生後曝露が示された。ミリキズマブのがん原性について、非臨床成績及び IL-23 に関する公表文献に基づき評価した結果、ミリキズマブががん原性を有する可能性は低いことが示唆された。

ミリキズマブの安全性薬理及び毒性の評価は、サルにおいて循環血中 IL-23 を中和するのに必要な値を大きく上回る曝露にて実施した。6 ヵ月試験（2 回目）を除き、いずれの試験においても用いた最高投与量が NOAEL であった。6 ヵ月試験（2 回目）では高用量群（300 mg/kg IV 週 2 回）の 1 例で毒性変化が認められたことから、NOAEL は低用量の 100 mg/kg IV 週 2 回であった。この変化は、サルにタンパク製剤を投与したときに生じる免疫を介した変化として報告されており、一般にヒトにおける同様の変化が生じることを予測するものではないと考えられる(Everds and Tarrant 2013)。毒性試験で得られた NOAEL 及び最低毒性用量（LOAEL）を、UC の治療を目的とした予定臨床用量を投与時の曝露量と比較した結果、適切な安全域が得られている（表 2.4-4）。以上より、ミリキズマブの安全性薬理及び毒性は適切に評価され、ミリキズマブの UC の承認申請を支持するものと考える。

表 2.4-4. 全身曝露量に基づくミリキズマブの安全域

動物種	用量 (mg/kg)[a]	C_{max} 濃度 (µg/mL)	C_{max} 曝露量比 [b]	$C_{av,ss}$ 濃度 (µg/mL)[c]	$C_{av,ss}$ 曝露量比 [b]
ヒト 寛解導入療法での用量 (300 mg IV)[d]	5	99.7	–	19.2	–
サルにおける NOAEL[e]	100	2250	23	573	30
サルにおける LOAEL[e]	300	8050	81	1950	101
サルの生殖・発生に関する NOAEL[f]	300	ND	–	1320	69
ヒト 寛解維持療法での用量 (200 mg SC)[d]	3.3	10.1	–	5.71	–
サルにおける NOAEL[e]	100	2250	223	573	100
サルにおける LOAEL[e]	300	8050	797	1950	341
サルの生殖・発生に関する NOAEL[f]	300	ND	–	1320	232

略号：AUC = 血清中濃度－時間曲線下面積、$C_{av,ss}$ = 定常状態における平均血清中濃度、C_{max} = 最高血清中濃度、LOAEL = 最低毒性用量、ND = 測定せず、NOAEL = 無毒性量

[a] ヒトは体重 60 kg と仮定

[b] 曝露量比は（動物における値／ヒトにおける値）である。

[c] AUC を投与間隔で除して算出した。

[d] 300 mg を 4 週間間隔で IV 投与（寛解導入療法）及び 200 mg を 4 週間隔で SC 投与（寛解維持療法）した時のヒト曝露量は、潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 3 相試験（AMAN 及び AMBG）での母集団薬物動態解析から推定した（Pop PK Report）。

[e] サル 6 ヵ月試験（2 回目：20119229）における 176 日目の雌雄合算値。

[f] ePPND 試験（20102344）における妊娠 70 日の値。

2.4.6 参考文献

Everds NE, Tarrant JM. Unexpected hematologic effects of biotherapeutics in nonclinical species and in humans. *Toxicol Pathol*. 2013 Feb; 41(2):280-302.

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 Jun;89(3):175-187.

Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, Vega F, Yu N, Wang J, Singh K, Zonin F, Vaisberg E, Churakova T, Liu M, Gorman D, Wagner J, Zurawski S, Liu Y, Abrams JS, Moore KW, Rennick D, de Waal-Malefyt R, Hannum C, Bazan JF, Kastelein RA. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 2000 Nov;13(5):715-725.

Stanilov N, Miteva L, Mintchev N, Stanilova S. High expression of Foxp3, IL-23p19 and survivin mRNA in colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Feb;24(2):151-157.