目次

1. まとめ 4
2. 単回投与毒性試験 7
3. 反復投与毒性試験 7
3.1 雌雄カニクイザルに 3 日毎に 4 週間静脈内又は皮下投与した毒性試験及び最低 8 週間の回復性試験（試験番号 NCD2447） 7
3.2 カニクイザルにおける 13 週間静脈内又は皮下投与毒性試験及び最低 8 週間の回復性試験（試験番号 NCD2448） 10
3.3 カニクイザルにおける 26 週間皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（試験番号 NCD2553） 15
3.4 アカゲザルにおける静脈内投与毒性試験（試験番号 NCD2617） 19
4. 遺伝毒性試験 20
5. がん原性試験 20
6. 生殖発生毒性試験 21
6.1 受胎能及び初期胚の発生に関する試験 21
6.2 拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（試験番号 NCD3001） 21
7. 局所刺激性試験 23
8. その他の毒性試験 24
8.1 組織交差反応性試験 24
8.1.1 ロザノリキシズマブ DS-FITC とヒト及びカニクイザル組織の選択的交差反応性の評価（試験番号 NCD2458） 24
8.1.2 ヒトとカニクイザルの脳、消化器組織及び異なる妊娠ステージのヒト胎盤組織を用いた交差反応性検討（試験番号 NCD2613） 24
8.2 ロザノリキシズマブによる *in vitro* サイトカイン放出試験（試験番号 40001817） 25
8.3 InTESTine™ モデルを用いたロザノリキシズマブのヒト腸管に対する影響の *ex vivo* 評価（試験番号 NCD2667） 25
8.4 新規添加剤の安全性評価 26
8.4.1 L-ヒスチジン塩酸塩水和物 26
9. 考察及び結論 27
10. 図表 28
11. 参考文献 28

表

表 1-1 ロザノリキシズマブの毒性試験 6
表 3-1 ロザノリキシズマブのカニクイザルにおける 4 週間反復投与毒性試験デザイン 7
表 3-2 ロザノリキシズマブのカニクイザルにおける 13 週間反復投与毒性試験デザイン 11
表 3-3 主試験動物の投与終了時で脳実質に認められた髄膜浸潤及び血管周囲浸潤の出現頻度 14
表 3-4 回復性試験動物の休薬期間終了時で脳実質に認められた髄膜浸潤及び血管周囲浸潤の出現頻度 14
表 3-5 カニクイザルにおける 26 週間投与毒性試験デザイン 15
表 3-6 遊離ロザノリキシズマブのカニクイザルにおける TK パラメータ平均値（標準偏差） 16
表 6-1 カニクイザルにおける拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験デザイン 22

図

図 3-1 ロザノリキシズマブ 150mg/kg を 3 日毎に皮下投与したカニクイザルの総 IgG のベースラインからの個体別変化率 9
図 3-2 ロザノリキシズマブ 150mg/kg を 3 日毎に静脈内投与したカニクイザルの総 IgG のベースラインからの個体別変化率 9
図 3-3 ロザノリキシズマブ 150mg/kg を 3 日毎に 13 週間静脈内投与したカニクイザルの総 IgG のベースラインからの個体別変化率 12
図 3-4 ロザノリキシズマブ 150mg/kg を 3 日毎に 13 週間皮下投与したカニクイザルの総 IgG のベースラインからの個体別変化率 13
図 3-5 150mg/kg を 3 日に 1 回、26 週間皮下投与したときの血漿中遊離ロザノリキシズマブ濃度の群平均値（標準偏差） 17
図 3-6 ロザノリキシズマブ 150mg/kg を 3 日に 1 回、26 週間皮下投与したときの投与期間及び 8 週間休薬期間にわたる内因性 IgG 濃度のベースラインからの変化率の群平均値（標準偏差） 17

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADA	antidrug antibodies	抗薬物抗体
AUC	area under the drug concentration versus time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
CAD	Carcinogenicity Assessment Document	がん原性評価文書
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ePPND	enhanced prenatal and postnatal development	拡充型出生前及び出生後の発生
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FIH	First-in-human	ヒト初回投与
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HUVEC	human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
ICD	immune complex disease	免疫複合体病
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LD	lactation day	授乳日
MS/MS	tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PD	pharmacodynamic	薬力学
PG	prostaglandin	プロスタグランジン
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PND	post-natal day	生後日数
TDAR	T cell dependent antibody response	T 細胞依存性抗体応答
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

1. まとめ

ロザノリキシズマブ（UCB7665）は、胎児性 Fc 受容体（FcRn）へのアルブミンの結合を阻害することなく、FcRn への免疫グロブリン G（IgG）の結合を特異的に阻害することによって、FcRn を介する IgG の分解抑制を阻害することを目的として設計されたヒト化抗 FcRn モノクローナル抗体である。多くの自己免疫疾患には病因となる IgG 自己抗体が関与しており、FcRn の作用を阻害することによる IgG 抗体の除去は、IgG 自己抗体を介した自己免疫疾患に有効な治療の選択肢を提供する可能性がある。

ロザノリキシズマブの毒性試験プログラムは、*in vitro* 結合試験及び薬理試験、既知の薬理活性、並びに臨床開発計画等を考慮の上、策定されている。

ロザノリキシズマブは、ヒト及びカニクイザルの FcRn タンパク質とのタンパク質間相互作用試験（SPR 試験）でも、ヒト及びカニクイザルの FcRn 遺伝子を導入した細胞を用いた結合試験でも同等の親和性で結合することが示された（M2.6.2.2.2 項）。ロザノリキシズマブはマウス、ラット及びウサギの FcRn と結合しなかった。ヒト及びカニクイザルの FcRn による IgG の結合及びリサイクルは、ロザノリキシズマブにより同程度に阻害された（M2.6.2.2.3.2 項、M2.6.2.2.3.3 項）。アカゲザルにおける FcRn の α 鎖のロザノリキシズマブ標的エピトープ領域の配列は、カニクイザル及びヒトと完全に同一であることから、ロザノリキシズマブは同等の親和性で結合すると予想される。また、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠した組織交差反応性試験で、ヒト及びカニクイザルで FcRn を発現していることが知られている組織及び細胞の染色に高い類似性がみられ、標的以外の結合はみられなかったことから、カニクイザルにおける毒性所見がヒトに外挿できることが確認された（8.1.1 項）。これらのデータより、ロザノリキシズマブの安全性評価において、薬理学的に適切な動物種は霊長類のみであることが確認された。

FcRn の α 鎖に対するロザノリキシズマブの高い特異性は、4500 超のヒト細胞膜たん白質に対するオフターゲットスクリーニングの結果、FcRn 以外に特異的な結合は認められず、ロザノリキシズマブの高い標的特異性が確認された（M2.6.2.3.1 項）。

臨床試験におけるロザノリキシズマブの静脈内及び皮下投与をサポートするため、カニクイザルを用いた包括的な非臨床安全性評価を実施した。8 週間の回復期間を設けた最長 26 週間の反復投与毒性試験、ヒトとカニクイザルの組織を用いた組織交差反応性試験、拡充型出生前及び出生後の発生（ePPND）に関する試験などで非臨床安全性を評価した。安全性薬理の評価は、4 週間及び 13 週間の反復投与毒性試験の中で実施し、受胎能については、性成熟カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験で評価した。最高 150mg/kg までの用量で 3 日毎に静脈内投与及び皮下投与した場合の影響を検討した。すべての主要な毒性試験は GLP 適用下で実施した。

ヒト初回投与（FIH）試験で認められた急性の有害事象（胃腸症状、頭痛、発熱）はカニクイザルでは認められなかったため追加試験を実施した。アカゲザルはヒトと同一の有害事象を発現しやすいか否か、及びヒトの急性安全性を評価する上でカニクイザルより適切な動物モデルであるか否かを検討するため、アカゲザルを用いた 1 週間静脈内投与毒性試験を 150mg/kg の用量で実施した。

ヒトのサイトカイン放出は、様々なアッセイ方法を用いた *in vitro* で評価した。

ヒトとカニクイザルの毒性作用の違いを組織染色性の違いにより説明できるか否かをより詳細に検討するために、消化管と脳組織に焦点を当てた追加の組織交差反応性試験を実施した。ヒト腸管組織切片を用いた *ex vivo* の改良型 2 コンパートメントモデルを適用して、組織の生存率及び透過性、並びに組織学的変化に対するロザノリキシズマブ（FIH 試験で使用したバッチ）の影響を検

討し、消化器の障害あるいは恒常性の潜在的バイオマーカーとして文献から特定したエイコサノイド脂質メディエーター類の放出におけるロザノリキシズマブを介した変化を評価した。

カニクイザル及びアカゲザルを用いた反復投与毒性試験で、ロザノリキシズマブは良好な忍容性を示した。すべての反復投与毒性試験において、無毒性量（NOAEL）は、ロザノリキシズマブを最大投与頻度で投与した場合の最高用量であった。4 週間及び 13 週間反復毒性試験で検討した中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への影響はみられず（M2.6.2.4 項）、26 週間投与毒性試験の一部として検討した受胎能への影響も認められなかった。

26 週間反復投与毒性試験において、ロザノリキシズマブの免疫原性に起因する免疫複合体病（ICD）が 2 例に発現し、1 例では毒性と考えられた（3.3 項）。

カニクイザルを用いたすべての毒性試験において、血漿中総 IgG 濃度の顕著な低下（ロザノリキシズマブの薬力学的活性、ベースライン値より約 70～90%低下）が認められ、それに伴い血清総たん白及び血清グロブリン濃度もわずかに低下した。一方、総 IgM 及び総 IgA（いずれも FcRn に結合しない）濃度については、ロザノリキシズマブによる影響は認められなかった。いずれの反復投与毒性試験においても、総 IgG 濃度の低下によるロザノリキシズマブに関連する感染症は認められなかった。13 週間及び 26 週間投与毒性試験（3.2 項、3.3 項）では、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する T 細胞依存性抗体（IgG）応答（TDAR）を検討した。予想どおり、ロザノリキシズマブ投与により、抗 KLH IgG 抗体価が低下し、内因性の抗 KLH IgG 抗体のクリアランスは増加した（IgM 抗体価には影響なし）。このような薬理作用は有害ではないと考えられ、生成された抗 KLH IgG 抗体のクリアランスが増加した結果である可能性が高く、免疫細胞集団数や細胞性免疫機能への影響に関連しなかった。26 週間投与毒性試験の回復性試験期間中に、この影響から完全に回復していることが示された。

ロザノリキシズマブは、FcRn へのアルブミン結合を阻害することなく FcRn への IgG の結合を特異的に阻害するように設計されている。しかし、カニクイザルを用いた 4、13 及び 26 週間反復投与毒性試験では、概してアルブミンの低下が観察された。この変化は小さく、血清カルシウムへの影響を伴わず、完全に可逆的であったため有害ではないと考えられた。

カニクイザルを用いた 4、13 及び 26 週間反復投与毒性試験では、ロザノリキシズマブの皮下投与により、投与部位における炎症性細胞浸潤の出現頻度及び重篤度が上昇した。これは、被験物質製剤による軽度の局所刺激作用又は被験物質／たん白質の皮下沈着に対する非特異的な免疫反応である可能性が考えられた。この影響は可逆的であった。

13 週間投与毒性試験において、主試験動物にのみ脳実質の軽微な髄膜浸潤及び血管周囲浸潤が観察され、ロザノリキシズマブ投与群ではより高頻度に認められた。これらの所見は、神経細胞の変性やグリア細胞の反応を伴わず、被験物質との関連はないと考えられた。回復性試験期間中、対照群の動物では主試験でのロザノリキシズマブ投与群に比べ、これらの所見の出現頻度は同等かそれ以上であった。26 週間投与試験では、同様の所見は認められなかった。脳実質の髄膜浸潤及び血管周囲浸潤の所見は、ロザノリキシズマブ投与との関連がない、カニクイザルにおける自然発生の背景データの一部として考えられた（詳細な理由は 3.2 項に提示）。

FIH 試験で認められた有害事象（頭痛、胃腸症状、発熱）を解明するための更なる *in vitro* 試験を実施した。

ヒト血液細胞を用いるサイトカイン放出の可能性は、全血又は末梢血単核細胞（PBMC）の *in vitro* アッセイを用いて、FcRn 発現内皮細胞存在下又は非存在下で異なる薬物フォーマット（可溶性及び固定化）のロザノリキシズマブを加えたいくつかの試験条件で検討した。いずれの条件下

でもサイトカインの放出は認められず、このことは、FcRn の細胞内部分には、他の Fc 受容体にみられるような、膜貫通シグナルに関連する免疫受容体チロシンベースの活性化／阻害モチーフが存在しないことと矛盾しない（8.2 項）。ロザノリキシズマブは、Fcγ 受容体との相互作用能が低く、補体カスケードの活性化能を有さず、Fcγ 受容体を介する抗体 Fc 部分との相互作用により細胞からのサイトカイン放出を惹起する能力が著しく低い IgG4P アイソタイプである。

ヒトとカニクイザルの消化管と脳の組織を用いた組織交差反応性試験（8.1.2 項）において、FcRn 特異的染色はわずかに差異があるもののその差異は、ヒト特異的に観察された頭痛や胃腸症状に関する、ヒトとカニクイザルの感受性の差には寄与しないと考えられた。

ウッシングチャンバー法に基づく *ex vivo* の改良型 2 コンパートメントモデルを開発し、ヒトで観察される消化器系の有害事象の検討に用いた。ヒト腸管組織（回腸、結腸）の切片を用いて、FIH 試験で使用したロザノリキシズマブのバッチが組織の生存率、透過性及び組織所見に及ぼす影響を評価し、消化器の障害あるいは恒常性の潜在的バイオマーカーとして文献から特定したエイコサノイド脂質メディエーター類［プロスタグランジン（PG）、PG 代謝物、及び他のメディエーター（ロイコトリエンなど）］の放出におけるロザノリキシズマブの影響を検討した。収集したデータより、ロザノリキシズマブによるヒト消化管組織に意義のある変化は認められなかった。

がん原性試験については包括的ながん原性評価文書（CAD）を作成の上、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に FDA に対し試験実施の免除申請を行った結果、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に了承された（5 項）。

妊娠カニクイザルにロザノリキシズマブを 50 又は 150mg/kg の用量で、妊娠 20 日から分娩まで 3 日に 1 回皮下投与した結果、母動物において IgG 濃度の低下及びアルブミン濃度の僅かな低下が予想どおり観察された。胎児発生に与える影響はみられず、免疫細胞フェノタイピング及び TDAR を含め、妊娠転帰及び出生児の生後 180（PND180）±1 日までの生後発育に影響は認められなかった。出生前後の胚損失率は本試験で予想される割合であり、死産、途中死亡（切迫屠殺）及び死亡の確認された幼若児に被験物質に関する肉眼的及び病理組織学的変化は観察されなかった。150mg/kg の用量で投与した母動物から生まれた児の出生時の IgG レベルは極めて低かった。これは、FcRn の阻害により予想される結果である。

ロザノリキシズマブの毒性試験の概要を表 1-1 に示す。

表 1-1　ロザノリキシズマブの毒性試験

毒性試験の種類	試験番号	投与経路	動物種
単回投与毒性			
該当せず			
反復投与毒性			
4 週間投与試験、GLP 適用	NCD2447	静脈内／皮下	カニクイザル
13 週間投与試験、GLP 適用	NCD2448	静脈内／皮下	カニクイザル
26 週間投与試験、GLP 適用	NCD2553	皮下	カニクイザル
1 週間投与試験、GLP 非適用	NCD2617	静脈内	アカゲザル
遺伝毒性			
該当せず			
生殖発生毒性			
受胎能評価（26 週間投与毒性試験の一部として実施）	NCD2553	皮下	カニクイザル
拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験、 GLP 適用	NCD3001	皮下	カニクイザル

毒性試験の種類	試験番号	投与経路	動物種
局所刺激性			
4、13 及び 26 週間投与毒性試験の一部として実施	該当せず	皮下	カニクイザル
その他の試験			
組織交差反応性試験、GLP 適用	NCD2458	該当せず	ヒト及びカニクイザルの組織
探索的組織交差反応性試験	NCD2613	該当せず	ヒト及びカニクイザルの組織
In vitro サイトカイン放出アッセイ	40001817	該当せず	ヒト血液／末梢血単核細胞
InTESTine™ モデル（TNO 社）を用いたヒト腸管に対する *ex vivo* 評価	NCD2667	該当せず	ヒト腸管組織切片（回腸、結腸）

GLP=医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

注) その他、ロザノリキシズマブの市販予定製剤の添加剤として含まれる L-ヒスチジン塩酸塩水和物に関して、本邦では新規添加剤としての取り扱いとなることから、その安全性評価も実施した。

2. 単回投与毒性試験

ロザノリキシズマブの単回投与毒性試験は単独では実施していない。カニクイザルにおけるロザノリキシズマブの反復皮下投与毒性試験（4、13 及び 26 週間）及び反復静脈内投与毒性試験（4 及び 13 週間）は、最高用量 150mg/kg で実施した。いずれの試験においても、死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、凝固系、血液学的及び尿パラメータにロザノリキシズマブによる影響は認められなかった。4 及び 13 週間反復投与毒性試験（皮下及び静脈内）では、心血管系検査、呼吸器系パラメータ及び神経行動学的観察にもロザノリキシズマブによる影響は認められなかった（26 週間反復皮下投与毒性試験では未実施）。以上のことから、ロザノリキシズマブの皮下及び静脈内投与における概略の致死量は、150mg/kg より高いと考えられた。

3. 反復投与毒性試験

3.1 雌雄カニクイザルに 3 日毎に 4 週間静脈内又は皮下投与した毒性試験及び最低 8 週間の回復性試験（試験番号 NCD2447）

この GLP 適用試験は、ロザノリキシズマブを雌雄カニクイザルに 3 日に 1 回、4 週間皮下又は静脈内投与した際の毒性、トキシコキネティクス（TK）及び PD を評価し、8 週間の休薬期間に毒性変化からの回復性を評価するために実施した。投与量は、内因性 IgG が最大に低下し、PK/PD 試験で認められた抗薬物抗体（ADA）による PK 及び PD への影響を最小限にするよう選択した（M2.6.4.8.2.1 項）。投与経路は、ヒトでの治療時に想定される投与経路を選択した。試験デザインは表 3-1 に示すとおりである。

表 3-1　ロザノリキシズマブのカニクイザルにおける 4 週間反復投与毒性試験デザイン

試験群	ロザノリキシズマブ投与量（mg/kg）	投与経路	投与頻度	雌雄動物数（例）	Day 31 剖検時 雌雄（例）	Day 85 剖検時 雌雄（例）
1	溶媒	皮下	3 日毎	雄 5／雌 5	雄 3／雌 3	雄 2／雌 2
2	50	皮下	3 日毎	雄 3／雌 3	雄 3／雌 3	0
3	150	皮下	3 日毎	雄 5／雌 5	雄 3／雌 3	雄 2／雌 2

試験群	ロザノリキシズマブ投与量（mg/kg）	投与経路	投与頻度	雌雄動物数（例）	Day 31 剖検時雌雄（例）	Day 85 剖検時雌雄（例）
4	150	静脈内	3 日毎	雄 5／雌 5	雄 3／雌 3	雄 2／雌 2

検査項目として、生死確認、一般状態観察、体重、推定摂餌量、眼科学的検査、血圧測定、心電図、呼吸数及び呼吸の深さ、神経行動学的観察、週 1 回のアルブミン測定及び尿検査を含む臨床病理検査、並びに血液及び組織のイムノフェノタイピング（骨髄、左腋窩リンパ節及び脾臓）を実施した。全動物の剖検を完全に実施し、剖検での異常所見、器官重量及び病理組織学的検査の結果を記録した。動物から血液を採取し、ロザノリキシズマブ、総 IgG 及び ADA の測定を行った。

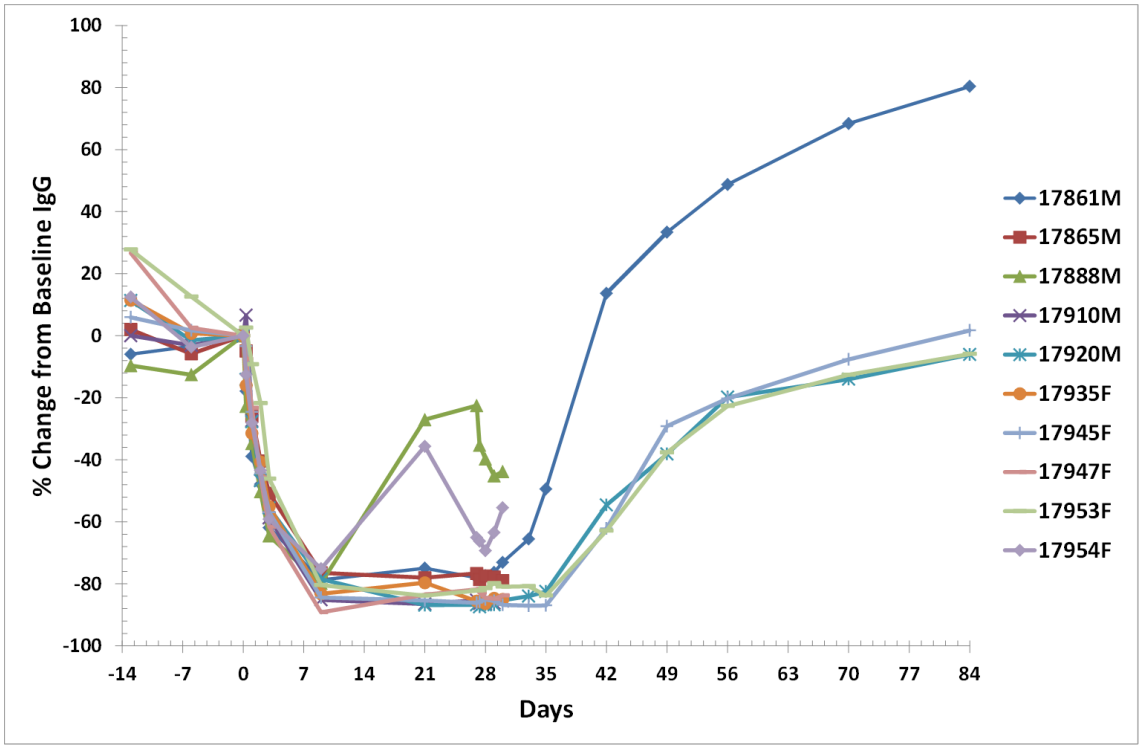
投与液分析により、ロザノリキシズマブの濃度は許容範囲内であることが確認された。

ロザノリキシズマブを投与したすべての動物は被験物質に曝露された。反復投与によるロザノリキシズマブの蓄積性はみられず、性差も認められなかった（M2.6.4.8.2.3 項）。投与開始後 21 日までに、150mg/kg を 3 日毎に投与した 20 例（皮下及び静脈内投与群の合算）中 6 例で曝露の部分的な消失、20 例中 3 例で曝露のより顕著な消失が認められた。これはカニクイザルを用いた PK/PD 試験（M2.6.4.8.2.1 項）で認められた ADA の出現によるものと考えられた。

ロザノリキシズマブ投与に起因する死亡、一般状態、体重及び推定摂餌量に変化は観察されなかった。眼科学的検査、心血管系パラメータ、呼吸器系パラメータ、神経行動学的観察、凝固系、血液学的及び尿パラメータにロザノリキシズマブによる影響は認められなかった。

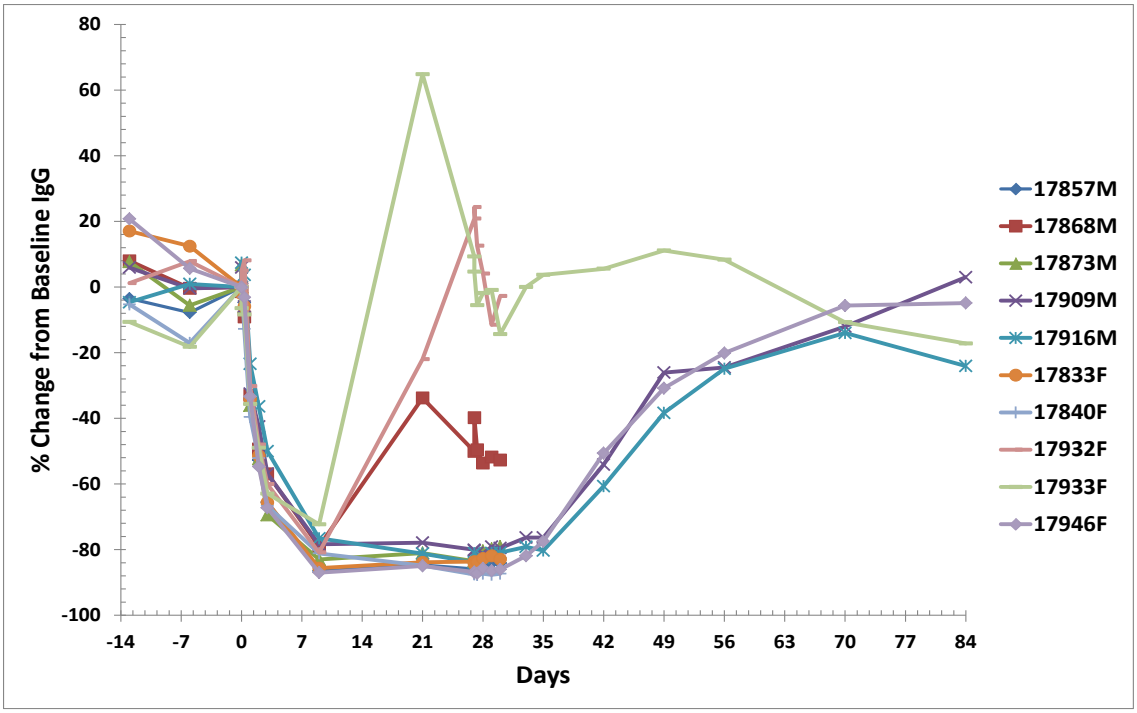
IgG 濃度は逆相液体クロマトグラフィー及びエレクトロスプレー・タンデム質量分析計（MS/MS）を併用して測定した。50 及び 150mg/kg の両投与量群のすべての動物で、血漿中の総 IgG 濃度の顕著な低下（ベースラインから約 75～90%低下）が認められ、その影響は Day 10 頃に最大となり、ロザノリキシズマブは両投与量群において *in vivo* でカニクイザルの FcRn に結合してその活性を阻害することが示された（図 3-1、図 3-2）。投与期間中、大部分の動物で最大の薬理作用が維持され、150mg/kg を 3 日毎に投与した 20 例中 15 例で作用の消失は認められなかった。薬理作用の消失は、ロザノリキシズマブ濃度の減少に関連しており、血漿中 IgG 濃度のベースラインへのリバウンドにより証明された。これらの動物は ADA 陽性であったが、全体として ADA の存在は必ずしも薬理作用の消失をもたらさず、また TK に強い影響を与えるものではなかった。さらに、ADA は安全性に影響を及ぼすものでもなかった。

図 3-1　ロザノリキシズマブ 150mg/kg を 3 日毎に皮下投与したカニクイザルの総 IgG のベースラインからの個体別変化率



F=雌、M=雄

図 3-2　ロザノリキシズマブ 150mg/kg を 3 日毎に静脈内投与したカニクイザルの総 IgG のベースラインからの個体別変化率



F=雌、M=雄

血液生化学的検査でも、第 1 週及び第 4 週において全被験物質投与群（第 2～4 群）で被験物質に関連した IgG 濃度の顕著な低下が認められた。すなわち、IgG 濃度は第 4 週には全被験物質投与群で同様に顕著な低下を示し、8 週間の回復性試験終了までに回復した。総 IgG 濃度の低下によるロザノリキシズマブに起因する感染症のエビデンス（フィブリノーゲン、ハプトグロビンなどの急性期たん白質への影響を含む）はみられなかった。総 IgM 濃度及び総 IgA 濃度について、ロザノリキシズマブに起因する影響は認められなかった。加えて、投与第 1 週及び 4 週には、全被験物質投与群の総たん白、グロブリン及びアルブミンのロザノリキシズマブに起因した低下が認められた。この低下は、50mg/kg 皮下投与群と比較し、150mg/kg 皮下投与群及び静脈投与群でやや顕著であった。8 週間の回復性試験終了時までにすべてのパラメータが回復した。総たん白及びグロブリンの低下は、総 IgG 濃度の顕著な低下による可能性が考えられた。ロザノリキシズマブは、FcRn の IgG 結合部位のみを阻害し、アルブミン結合部位を阻害しないよう特別に設計されている。しかし、一般的に観察されるアルブミンの軽度な低下は、結合したモノクローナル抗体の立体障害により、アルブミンの FcRn へのアクセスが阻害されたためと考えられる。

イムノフェノタイピングでは、分化抗原群（CD）3^+T 細胞、$CD3^+CD8^+$ 細胞傷害性 T 細胞、$CD3^+CD4^+$ ヘルパーT 細胞、$CD20^+$ B 細胞、未熟 B 細胞（$CD27^+$ B 細胞）、メモリーB 細胞（$CD21^+$ $CD27^+$ B 細胞）、形質細胞（$CD38^+$ $CD138^+$）、形質芽球（$CD3^-$ $CD19^+$ $CD27^+$ $CD38^+$）、$CD16^+$ ナチュラルキラー（NK）細胞の相対数及び絶対数に被験物質投与による影響は認められなかった。剖検時の骨髄、脾臓及び腋窩リンパ節組織のイムノフェノタイピング（高用量の皮下及び静脈内投与群、並びに対照群のみ）では、ロザノリキシズマブ投与に起因するいずれの所見も認められなかった。

ロザノリキシズマブ投与群の少数例では、流入領域／腋窩リンパ節、腰部リンパ節、気管気管支リンパ節及び腸間膜リンパ節を含むリンパ節の腫大が肉眼的に観察された。病理組織学的検査では、150mg/kg の皮下及び静脈内投与群（第 3 群及び第 4 群）の雌雄各 1 又は 2 例において、被験物質の非特異的な免疫刺激作用によるとみられるリンパ節過形成が認められた。50 及び 150mg/kg の皮下投与群（第 2 群及び第 3 群）では、皮下投与部位における炎症性細胞浸潤の出現頻度及び重篤度が上昇し、ロザノリキシズマブ投与による程度の弱い局所刺激作用を反映している可能性が示唆された。

回復性試験動物には被験物質に関連した病理組織学的所見は認められなかった。器官重量はこの動物種の正常範囲内であった。

以上の結果より、ロザノリキシズマブを 150mg/kg の用量まで雌雄カニクイザルに 3 日毎に 4 週間、皮下又は静脈内投与した結果、非常に良好な忍容性を示した。被験物質に関する唯一の所見は、IgG、アルブミン、グロブリン及び総たん白の低下であったが、いずれも被験物質の薬理作用の結果であり、可逆的かつ許容範囲内であり、毒性ではないと考えられた。本試験条件下における NOAEL は皮下及び静脈内投与で 150mg/kg であった。

3.2　カニクイザルにおける 13 週間静脈内又は皮下投与毒性試験及び最低 8 週間の回復性試験（試験番号 NCD2448）

本 GLP 適用試験は、ロザノリキシズマブを雌雄カニクイザルに 3 日に 1 回、13 週間皮下又は静脈内投与した場合の毒性、TK 及び PD を評価するため、並びに 8 週間の休薬期間中に毒性変化からの回復性を評価するために実施した。投与経路は、ヒトでの治療時に想定される投与経路から選択した。本試験での投与量は、臨床試験におけるヒトでの曝露量を大きく上回ると推定され、内因

性 IgG レベルを最大に低下させることと ADA による PK 及び PD への影響を最小限にすることが期待されることから、4 週間投与試験と同一投与量レベルを用いた（M2.6.4.8.2.1 項）。試験デザインを表 3-2 にまとめた。

表 3-2　ロザノリキシズマブのカニクイザルにおける 13 週間反復投与毒性試験デザイン

試験群	投与量（mg/kg）	投与経路	投与頻度	雌雄動物数（例）	Day 91 剖検 雌雄（例）	Day 144 剖検 雌雄（例）
1	溶媒	皮下	3 日毎	雄 5／雌 5	雄 3／雌 3	雄 2／雌 2
2	50	皮下	3 日毎	雄 4／雌 4	雄 4／雌 4	0
3	150	皮下	3 日毎	雄 6／雌 6	雄 4／雌 4	雄 2／雌 2
4	150	皮下	3 日毎 第 1 週投与日（D1、D4） 第 6 週投与日（D37、D40） 第 10 週投与日（D64、D67）	雄 6／雌 6	雄 4／雌 4	雄 2／雌 2
5	150	静脈内	3 日毎	雄 6／雌 6	雄 4／雌 4	雄 2／雌 2

D=Day

本試験で実施した検査項目は、4 週間投与毒性試験（3.1 項）で実施したものと同一であるが、さらに免疫機能検査（KLH の初回及び 2 回目の免疫時の TDAR に対するロザノリキシズマブ投与の影響）、免疫組織化学検査、血清サイトカイン測定、補体活性化マーカーの測定（ADA による免疫賦活作用の更なる探索検討のため）及び透過型電子顕微鏡検査を追加した。

投与液分析により、ロザノリキシズマブの濃度は規定の範囲内であることが確認された。

TK 解析の結果、ロザノリキシズマブの初回皮下投与時に 50 又は 150mg/kg 投与群で、投与後 4 時間以内に測定可能な濃度が観察され、48 時間以内に最大濃度に到達した。平均最高濃度及び最大曝露量（$AUC_{0\text{-}tau}$）は、初回投与では用量比例的に増加したが、反復投与したとき比例性を超えており、これは 50mg/kg 投与群の反復投与したときの曝露量が初回投与時と比較して減少することによるものと考えられる。Day 1 におけるロザノリキシズマブのバイオアベイラビリティは 47～77%であった。反復投与によるロザノリキシズマブの蓄積性は認められなかった。また、ロザノリキシズマブの血漿中濃度及び TK パラメータに性差はみられなかった。濃度／時間プロファイルより、多くの動物で反復投与により抗ロザノリキシズマブ抗体の産生が示唆されたが（M2.6.4.8.2.4 項）、試験の妥当性及びロザノリキシズマブの毒性を適切に評価することに影響しないと考えられた。

死亡、一般状態観察、体重変動及び推定摂餌量にロザノリキシズマブの影響は認められなかった。眼科学的検査、心血管系検査、呼吸器系パラメータ及び神経行動学的観察、凝固系検査、血液学的検査、尿検査、血清サイトカイン［インターフェロン（IFN）-γ、腫瘍壊死因子（TNF）-α、TNF-β、インターロイキン（IL）-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10］及び血清補体（C3、C3a、C4、C5a）に被験物質に関連する影響はみられなかった。

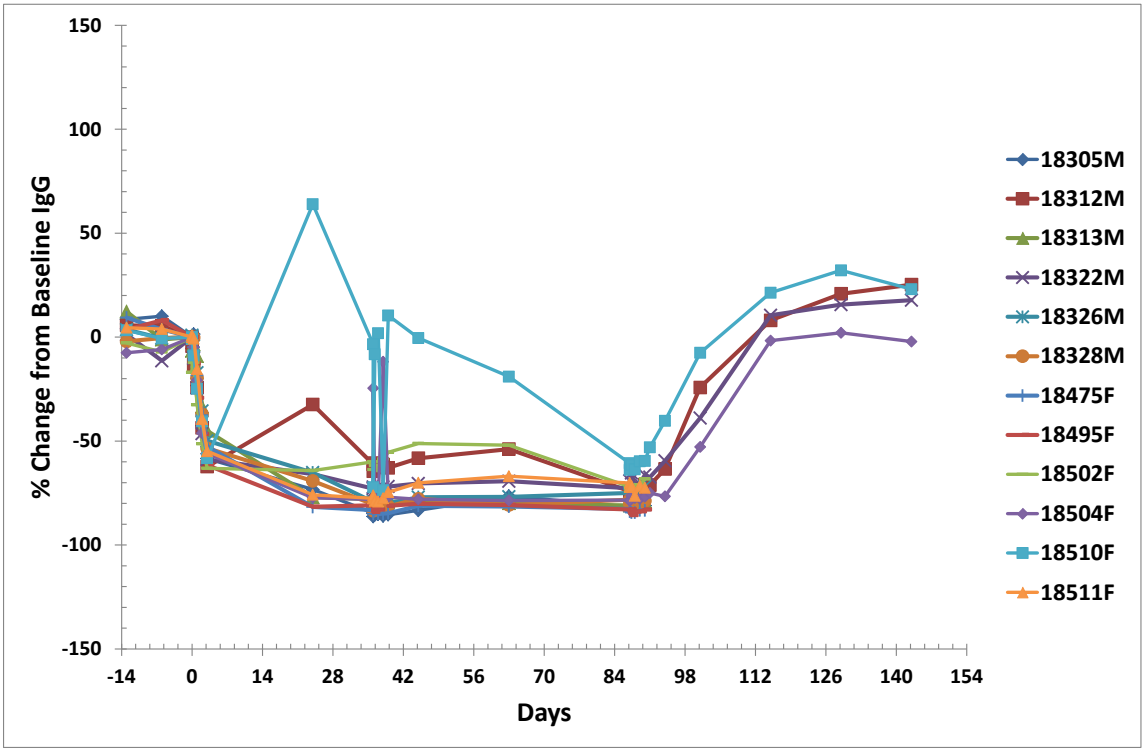
IgG 濃度は、逆相液体クロマトグラフィーとエレクトロスプレー・タンデム質量分析計（MS/MS）を併用して分析した。予想される薬理作用である総 IgG 濃度の低下はロザノリキシズマブ投与群の全動物で認められ、最大の低下はベースラインに対してほぼ 80%の範囲であり、4 週間投与毒性試

験（M2.6.4.8.2.3 項）での観察結果と同様であった。試験期間中、一部の動物では曝露量と PD 作用の漸減がみられた。

150mg/kg を 3 日毎に静脈内又は皮下投与した動物数例（各群の 4/12）では、ロザノリキシズマブの曝露量の減少が認められ、Day 88 まで持続した（M2.6.4.8.2.4 項）。曝露量の減少は、動物数例（静脈内投与群の 3 例、皮下投与群の 2 例）のみで PD 作用の減少に関連していた（それぞれ図 3-3 及び図 3-4）。投与中に大部分の動物が ADA 陽性となったが、ロザノリキシズマブの曝露量及び PD 作用に一貫した影響は与えなかった。一方、PD 作用の減少又はロザノリキシズマブ血漿中濃度の減少を示した全動物が ADA 陽性であった。

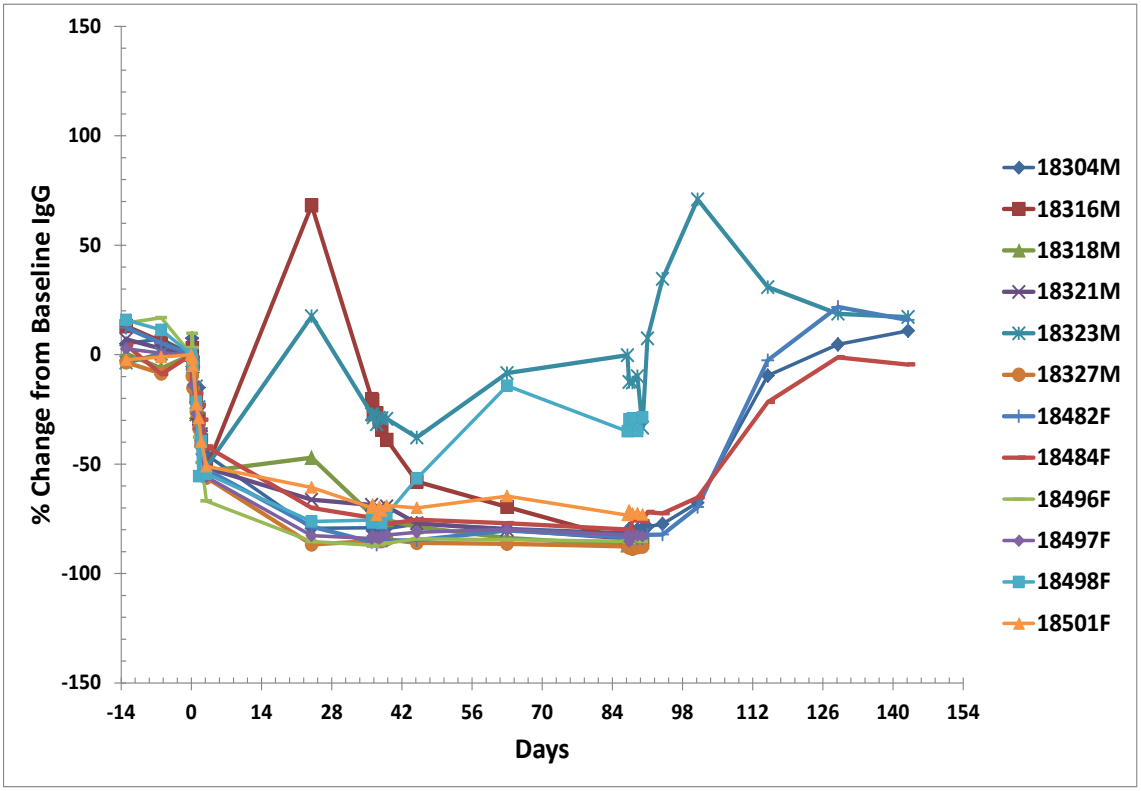
150mg/kg の用量で第 1 週、第 6 週及び第 10 週に 3 日毎に皮下投与したすべての動物で、第 1 週、Day 37、Day 64 の投与間隔後に総 IgG が 60%を超える低下が認められた（データは示していない）。Day 37 及び Day 64 から始まる投与間隔の後、総 IgG はかなり急速に回復した。ロザノリキシズマブの曝露の消失は、Day 64 の投与間隔の後に一部動物で観察されたのみであった。この群の全動物が、試験期間中に ADA の検査で陽性となった。ADA が存在しても、ロザノリキシズマブの曝露量及び PD 作用に一貫した影響はみられなかった。

図 3-3　ロザノリキシズマブ 150mg/kg を 3 日毎に 13 週間静脈内投与したカニクイザルの総 IgG のベースラインからの個体別変化率



F=雌、M=雄

図 3-4　ロザノリキシズマブ 150mg/kg を 3 日毎に 13 週間皮下投与したカニクイザルの総 IgG のベースラインからの個体別変化率



F=雌、M=雄

血液生化学的検査では、ロザノリキシズマブ投与群の全例で 6 週目及び 13 週目に、血清 IgG 濃度の大幅な低下（それに伴う血清総たん白及び血清グロブリン値の軽度な低下）が観察された。IgG 濃度は 13 週に最大 85.4%低下し、8 週間の回復性試験終了までに回復した。第 1 週、第 6 週及び第 10 週にのみロザノリキシズマブが投与された第 4 群の動物（以下、第 4 群）では、血清 IgG 濃度の低下はあまり顕著ではなかった。総 IgM 濃度及び総 IgA 濃度に対するロザノリキシズマブの影響は認められなかった。総 IgG 濃度の低下により、ロザノリキシズマブに起因する感染症のエビデンスは認められなかった（急性期たん白質、フィブリノーゲン、ハプトグロビンへの影響なし）。4 週間投与毒性試験（3.1 項）の所見と同様に、アルブミンのわずかな低下が観察されたが、電解質の変化に関連せず、完全に回復可能であったため、毒性とはみなされなかった。

3 日毎に 50 及び 150mg/kg で皮下投与した動物及び 3 日毎に 150mg/kg で静脈内投与した動物で、ロザノリキシズマブ投与により TDAR 検討における抗 KLH IgG 抗体価の低下が認められた（IgM 抗体反応には影響なし）。第 4 群の動物では、影響が顕著ではなかった。

ロザノリキシズマブ投与による毒性標的器官を示す肉眼的なエビデンスはなく、器官重量及び体重当たりの器官相対重量への影響は認められなかった。ロザノリキシズマブに起因する病理組織学的変化は認められなかった。

脳実質での軽微な髄膜浸潤及び血管周囲浸潤が、表 3-3（主試験動物）及び表 3-4（回復性試験動物）に示す頻度で観察されたが、いずれもグリア細胞の活性化や神経細胞傷害は認められなかった。投与期間中、脳実質での髄膜浸潤及び血管周囲浸潤はロザノリキシズマブ投与群の動物に比較

的高い頻度で観察されたが、休薬期間中に回復し、休薬期間中ではこれらの所見が、主試験でロザノリキシズマブを投与した動物と同等か、それ以上の高い頻度で対照群の動物に認められた。

表 3-3　主試験動物の投与終了時で脳実質に認められた髄膜浸潤及び血管周囲浸潤の出現頻度

試験群	1	2	3	4	5
投与	0mg/kg/day 皮下投与 （3 日毎）	50mg/kg/day 皮下投与 （3 日毎）	150mg/kg/day 皮下投与 （3 日毎）	150mg/kg/day 皮下投与 （第 1、6、10 週に 3 日毎）	150mg/kg/day 静脈内投与 （3 日毎）
動物数（例）	6	8	8	8	8
髄膜浸潤	1	7	4	6	6
血管周囲浸潤	1	2	4	2	1

表 3-4　回復性試験動物の休薬期間終了時で脳実質に認められた髄膜浸潤及び血管周囲浸潤の出現頻度

試験群	1	2	3	4	5
投与	0mg/kg/day 皮下投与 （3 日毎）	50mg/kg/day 皮下投与 （3 日毎）	150mg/kg/day 皮下投与 （3 日毎）	150mg/kg/day 皮下投与 （第 1、6、10 週に 3 日毎）	150mg/kg/day 静脈内投与 （3 日毎）
動物数（例）	4	-	4	4	4
髄膜浸潤	3	-	2	0	2
血管周囲浸潤	0	-	0	0	1

以下に示す追加検討の結果、これらの所見と被験物質投与との間に相関性がないことが示された。

- カニクイザルの脳切片の包括的な解析では、自然発生的な背景所見として、脳実質、髄膜又は脈絡叢に影響を及ぼす、単核細胞の限局性及び多巣性の血管周囲への浸潤が示されている（Butt et al, 2015）。血管周囲の炎症性細胞浸潤と血管周囲浸潤は、他の研究者により異なる起源を持つカニクイザルの脳における最も一般的な自然発生的所見の一部として報告されている（Chamanza et al, 2010）。
- 第 4 群では、150mg/kg で 3 日毎に 13 週間皮下投与及び静脈内投与した群と比較して、ロザノリキシズマブの PD 作用は持続せず、総 IgG 濃度のわずかな一過性低下が観察されているが、第 4 群の動物でも 150mg/kg で 3 日毎に 13 週間皮下投与及び静脈内投与した群と同等の血管周囲浸潤が認められたため薬理作用との関係はないと考えられた。
- 用量相関性は認められなかった。
- ADA 産生が著しい PD の消失と関連していた少数の動物においても、これらの所見が観察された。被験物質投与群間の差はなく、用量反応関係がないことが再度示された。
- ロザノリキシズマブの 4 週間、13 週間及び 26 週間投与毒性試験では、神経行動学的影響、感染症や全身性炎症過程を示す症状などの臨床徴候は認められなかった。

総合的に判断して、脳所見はカニクイザルで観察される自然発生的な背景所見の範囲に含まれると考えられ、ロザノリキシズマブ投与とは関係がないと推測される。

ロザノリキシズマブは、4 週間投与毒性試験で観察された所見と同様、皮下投与部位に軽微から顕著な炎症を引き起こした。この炎症の出現頻度及び重篤度は用量依存的ではなく、投与頻度の増加と共に明らかに増加した。この炎症は、8 週間の休薬期間中に完全に回復した。

腎臓皮質の透過型電子顕微鏡検査及び免疫組織化学検査では、ADA 陽性動物に免疫複合体は検出されなかった。安全性パラメータに対する ADA の影響は認められなかった。

NOAEL は、ロザノリキシズマブの皮下投与及び静脈内投与で 150mg/kg と考えられた。

3.3　カニクイザルにおける 26 週間皮下投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（試験番号 NCD2553）

性成熟したカニクイザルにおける GLP に準拠した 26 週間投与毒性試験は、ロザノリキシズマブの長期投与をサポートするために実施し、受胎能も評価した。本試験では、溶媒対照群及びロザノリキシズマブ投与群（150mg/kg を 3 日に 1 回皮下投与）を設け、8 週間休薬期間を設定した。試験デザインは表 3-5 にまとめた。

4 週間及び 13 週間投与毒性試験で 3 日に 1 回投与した場合の NOAEL は 150mg/kg であり、この用量では FcRn が完全な飽和状態となり、PD 作用に ADA が影響を及ぼす可能性は低かった。本試験で使用した投与液は、探索的臨床試験で使用したものと同等の凍結／解凍した液体製剤であり、4 週間及び 13 週間投与毒性試験で使用したものと同一溶媒であった。本試験では、13 週間投与毒性試験で用いた多くの検査項目を含み、更に月経周期（雌）、精液及び精巣検査（雄）、生殖器の病理組織学的検査などの雌雄受胎能の評価も実施した。

表 3-5　カニクイザルにおける 26 週間投与毒性試験デザイン

試験群	群名称	投与量（mg/kg）	1 群当たり動物数（例）		投与後剖検数（例）		
			雄	雌	投与 9 週	投与 26 週	8 週間休薬
1	対照	0	5	5	-	雄 3／雌 3	雄 2／雌 2
2	被験物質	150	6	8	雌 1[a]	雄 4／雌 5	雄 2／雌 2

[a] 動物 18660F は 9 週目（Day 60）に安楽死させた。この雌動物は Day 64 以降に同一投与群の他の雌 2 例に置き換えた。そのため、これら雌 2 例は試験開始日が他の動物より遅れた

本試験における検査項目として、生死確認、一般状態観察、体重、摂餌量、体温、眼科学的検査、臨床病理パラメータ（血液学的検査、血液生化学的検査など）、尿検査、血液像、免疫学的エンドポイント（TDAR、イムノフェノタイピング、補体及びサイトカインの解析）、及び剖検時検査として器官重量、免疫系器官における組織のイムノフェノタイピング、免疫組織化学検査、肉眼的剖検所見及び病理組織学的検査を実施した。雄受胎能のエンドポイントとして、精巣及び精液の解析を実施した。雌受胎能のエンドポイントとして、月経周期のモニタリング及び卵巣・子宮の成熟状態を確認した。ホルモンの分析は実施しなかった。ロザノリキシズマブ、総 IgG（逆相液体クロマトグラフィーと MS/MS を組み合わせた測定法）及び ADA の測定のために、血液を採取した。

Day 1 及び第 26 週での投与液分析により、投与液濃度が既定の範囲内であることが確認された。

ロザノリキシズマブを 150mg/kg の用量で皮下投与したすべての動物において Day 1、第 13 週目及び第 26 週目でロザノリキシズマブへの曝露が確認された（表 3-6、図 3-5）。対照群の動物から採血した全検体において、遊離ロザノリキシズマブ濃度は定量下限未満であった。Day 1、第 13 週目及び第 26 週目に 150mg/kg を投与後、72 時間（投与間隔）以内には全身循環系から完全には消

失しなかった。投与量 150mg/kg で皮下投与した時、第 13 週目及び第 26 週目に第 1 週と比較して血漿中に若干の蓄積が認められた（図 3-5）。血漿中濃度及び TK パラメータに顕著な性差は認められなかった。

表 3-6　遊離ロザノリキシズマブのカニクイザルにおける TK パラメータ平均値（標準偏差）

投与方法	群名称	C_{max} (μg/mL)			$AUC_{0\text{-}tau}$ (μg·day/mL)		
		Day 1	Week 13	Week 26	Day 1	Week 13	Week 26
150mg/kg 3 日毎に皮下投与	被験物質	1280 (320)	2230 (950)	2370 (830)	2840 (670)	5040 (2130)	5460 (2060)

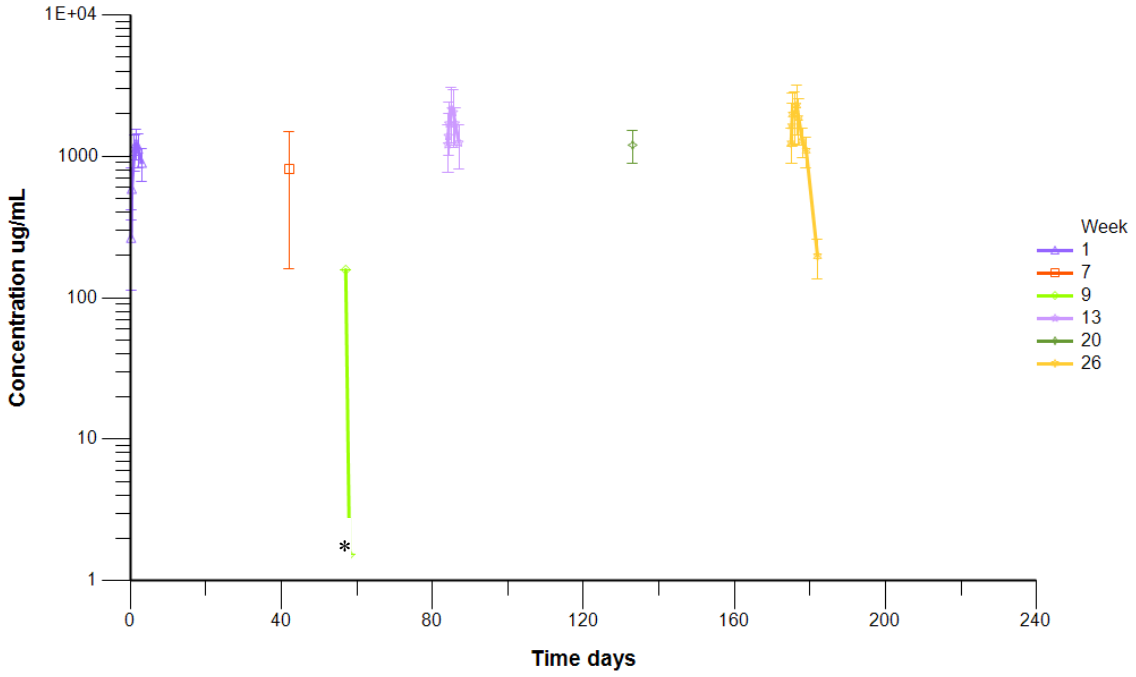
AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高血漿中濃度

総 IgG の血漿中濃度は、ほとんどの動物で大幅な低下（ベースラインと比較して約 75～90%低下）を示した（図 3-6）。

動物 18660F 及び 19056F の 2 例は、第 1 週に予想されたロザノリキシズマブへの曝露及び総 IgG の血漿中濃度の顕著な低下を示し、投与後半にロザノリキシズマブ曝露の減少が確認された。動物 18660F は、曝露量の減少及び PD 作用の消失により、薬理作用に関連する毒性変化を適切に評価することができないために第 9 週に安楽死させた。動物 19056F は、第 13 週及び第 26 週に一貫して曝露量の減少を示したが、目的とする PD 作用は維持された。この動物は、第 7 週以降、明らかな ADA 陽性を示した。第 9 週に安楽死させた動物 18660F は ADA 陽性を示さなかったが、免疫組織化学検査により、この動物の組織中に ADA とロザノリキシズマブとの免疫複合体が確認された。

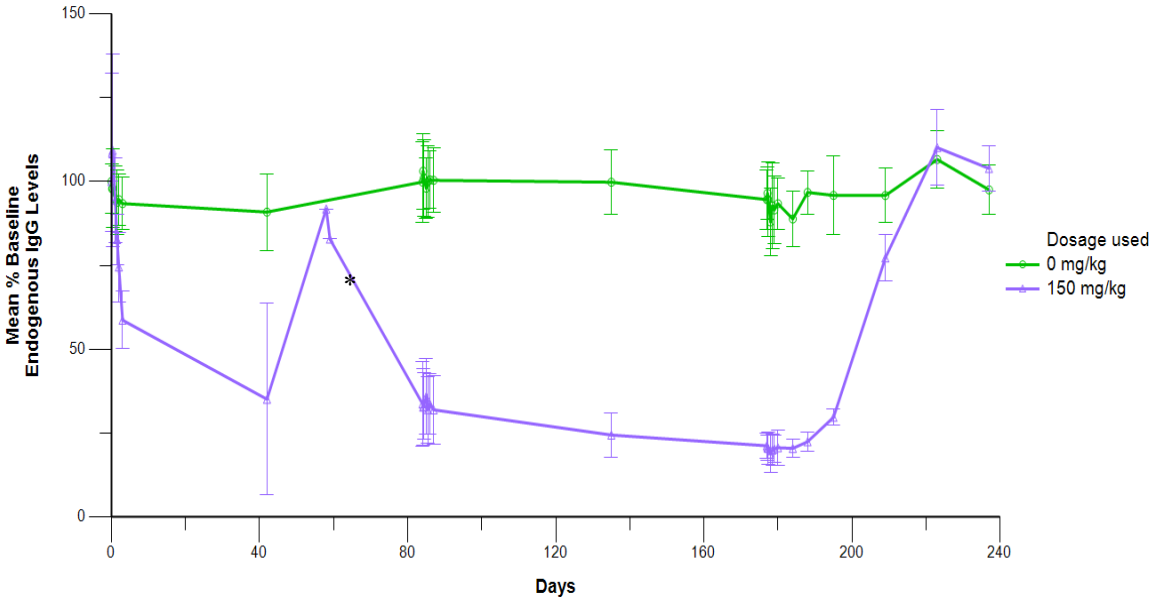
ADA が陽性であったその他の動物はすべて陽性程度が低く、ADA 陰性動物と同程度のロザノリキシズマブ曝露量が確認された。

図 3-5　150mg/kg を 3 日に 1 回、26 週間皮下投与したときの血漿中遊離ロザノリキシズマブ濃度の群平均値（標準偏差）



* 動物 18660F から第 9 週に採取したサンプルのみ

図 3-6　ロザノリキシズマブ 150mg/kg を 3 日に 1 回、26 週間皮下投与したときの投与期間及び 8 週間休薬期間にわたる内因性 IgG 濃度のベースラインからの変化率の群平均値（標準偏差）



* 動物 18660F から第 9 週に採取したサンプルのみ、IgG=免疫グロブリン G

すべての動物は、予定された剖検まで生存した（主動物は Day183 に剖検、動物 18660F は Day 60 に剖検）。本試験では病的状態及び死亡は認められなかった。一般状態観察、体重、摂餌量、体温、眼科学的検査、血液学的検査、凝固系パラメータ、尿検査、血液のイムノフェノタイピング、サイトカインレベル、組織イムノフェノタイピング及び器官重量において、一貫した影響又はロザノリキシズマブに関連した影響は認められなかった。ロザノリキシズマブに関連した感染は認められなかった。

IgG 濃度の臨床化学的分析及び逆相液体クロマトグラフィーと MS/MS の併用による分析では、いずれも被験物質に関連した顕著な IgG 濃度の低下が認められ、これは予想されたロザノリキシズマブの薬理作用であった（動物 18660F を除く、図 3-6）。なお、ロザノリキシズマブの作用機序に一致する結果として、総 IgM 濃度及び総 IgA 濃度に対して、ロザノリキシズマブに関連する影響は認められなかった。また、ロザノリキシズマブ投与群では、総たん白、グロブリン及びアルブミンのわずかな低下が認められた。総たん白及びグロブリンのわずかな低下は、総 IgG の大幅な低下に起因すると考えられる。ロザノリキシズマブは、FcRn の IgG 結合部位のみを阻害し、アルブミン結合部位を阻害しないよう特別に設計されている。しかし、一般的に観察されるアルブミンのわずかな低下は、FcRn に結合したモノクローナル抗体により立体障害が生じ、FcRn へのアルブミンの接近が阻止されたことによると考えられる。これらの結果はすべて、これまでの毒性試験で得られた結果と一致しており、IgG、総たん白、グロブリン及びアルブミンの濃度は 8 週間の回復性試験期間終了時までにベースラインまで戻った。

ロザノリキシズマブを投与した雌 2 例（動物 18660F 及び 19056F）で、Day 31 の投与前と投与 4 時間後に補体分割産物 C3a（アナフィラトキシン）の血中濃度上昇が検出された。動物 19056F では、試験期間中に高レベルの ADA が産生され、第 13 週及び第 26 週にはロザノリキシズマブの薬物濃度の減少が認められた。ロザノリキシズマブはそれ自体に補体活性化能のない IgG4 抗体であるが、抗体医薬品と ADA の複合体はきわめて効果的に補体系を活性化させる。

イムノフェノタイピングでは、血液、骨髄、腋窩リンパ節、脾臓の免疫細胞の絶対数及び相対数に対する被験物質の関連する影響は認められなかった。

ロザノリキシズマブの薬理学的作用機序から IgG 抗体の選択的なクリアランス加速が予想されるとおり、KLH による 1 次免疫 28 日後の IgG 抗体価のピークは、ロザノリキシズマブ投与群の全動物で強力に抑制された。これは、ロザノリキシズマブ投与群の動物における血清総 IgG 濃度の全体的な低下（PD 作用）とよく相関していた。両群のほぼ全動物において、KLH に対する頑健な 2 次（リコール）応答（抗 KLH IgG 抗体）が観察された。しかし、ロザノリキシズマブの薬理学的作用機序から予想されるとおり、ロザノリキシズマブ投与群では 2 回目の免疫後の IgG 抗体価のピークが対照群と比較して速やかに低下したことから、抗体の除去が促進されることが示唆された。回復性試験期間中の KLH の免疫後では、すべての IgG 抗体価ピークが対照群又はこの動物種の正常な生理的変動の範囲内にあり、完全な回復性が確認された。

IgM は FcRn によりリサイクルされないため、KLH に対する IgM 抗体応答は対照群とロザノリキシズマブ投与群で同程度であった。

ロザノリキシズマブ投与は、雌雄の生殖エンドポイントに変化を及ぼさなかったため、生殖ホルモン分析は実施しなかった。

ロザノリキシズマブ投与動物では、器官重量への影響はみられず、顕著な肉眼的所見も認められなかった。

雌 2 例（動物 18660F 及び 19056F）における病理組織学的検査の結果、全身及び主に様々な臓器の血管周囲に炎症性細胞浸潤が観察されたが、8 週間の休薬期間後の動物では認められなかった。

ロザノリキシズマブの 150mg/kg を投与した動物 18660F では肺と腎臓に、動物 19056F では肺、肝臓、盲腸及び心臓に血管周囲の炎症性細胞浸潤が認められ、いずれも鼠径リンパ節と腋窩リンパ節の全体的なリンパ球数の増加を伴っていた。動物 18660F の肺の病理組織学的所見について、関連する臨床病理パラメータへの影響は認められなかったが、全体的な変化の程度の大きさから有害と判断された。炎症性細胞浸潤は単核細胞が主体であり、中型の細動脈又は細静脈の外膜内部／周辺に局在する傾向にあったが、時折、浸潤が全層に及び、中膜及び内膜にもみられることがあった。これらの病変は、該当する器官及び他の器官では自然発生所見や一般的な偶発的所見と考えられる「炎症性細胞浸潤」とは異なっていた（Chamanza et al, 2010）。このような自然発生的所見は、対照群及び投与群の全動物に観察され、特に血管系に関連するものではなかった。

血管周囲性細胞浸潤が炎症性 ICD に起因するものであり（Heyen et al, 2014）、抗体医薬品の作用機序又は薬理活性に起因しないことが様々なデータにより明示されている。動物 18660F では、PD 作用が完全に消失しロザノリキシズマブ曝露量が大幅に低下したことから、血管周囲性細胞浸潤はロザノリキシズマブ又はその薬理作用に関連するものでないと考えられた。同様に、動物 19056F は、第 13 週及び第 26 週に曝露量の減少を示し、投与期間中に ADA 産生の増加が認められた。両動物において、投与 5 週に全身 C3a 濃度の上昇が観察された。これらの所見から、両動物のいくつかの臓器における血管周囲性細胞浸潤の原因として、ADA に関連した免疫複合体の形成が示唆された。

動物 18660F 及び 19056F では、免疫複合体の組織への沈着と補体成分の存在が免疫組織化学検査で確認された。両動物の組織において組織学的に確認された血管周囲への炎症性細胞の浸潤は、免疫複合体の形成と沈着、及び補体の活性化に関連した炎症（促進）性刺激に起因すると考えられる。

4 週間及び 13 週間投与毒性試験と同様に、ロザノリキシズマブを 150mg/kg で皮下投与した動物では、投与部位に免疫細胞の浸潤が認められた。これらの変化は、被験物質／たん白質の皮下沈着に対する非特異的な免疫反応と考えられた。

以上より、カニクイザルにロザノリキシズマブを 150mg/kg で 3 日に 1 回、26 週間皮下投与した結果、良好な忍容性がみられ、1 例の病理組織学的所見を除き、ロザノリキシズマブに関連する有害所見は認められなかった。ロザノリキシズマブを投与した雌 1 例の肺におけるこの病理組織学的所見（炎症性細胞の血管周囲浸潤）は有害と考えられたため、本試験における NOAEL は推定できない。しかし、この所見は、免疫複合体（ロザノリキシズマブ-ADA 複合体）の形成及び沈着、並びに補体活性化に関連する炎症性刺激により引き起こされたものである。本試験では、ロザノリキシズマブの薬理作用及び標的外作用に関連する有害な所見が認められなかったことから、薬理作用に起因する NOAEL は、3 日に 1 回で 26 週間皮下投与した場合の 150mg/kg であった。

3.4　アカゲザルにおける静脈内投与毒性試験（試験番号 NCD2617）

ロザノリキシズマブを 150mg/kg の用量で雄アカゲザル 3 例に Day 1 及び Day 4 に静脈内投与した 1 週間の毒性試験を実施した。FIH 試験では、単回投与後に下痢、嘔吐、頭痛、及び発熱が報告されている。一方、カニクイザルでは悪影響は報告されておらず安全域が広い。したがって、アカゲザルを用いて追加試験を実施し、この系統の動物がこれらの急性症状を発現しやすいか否か、及びロザノリキシズマブの急性毒性を評価するためのより適切な動物モデルであるかを検討した。カニクイザル、アカゲザル及びヒトの FcRn は、ロザノリキシズマブのエピトープ領域で 100%の配

列同一性を有するため、ロザノリキシズマブはアカゲザルの FcRn に結合し、FcRn 機能を中和すると推察された。急性の有害事象が観察された臨床投与の状態をシミュレートするために、静脈内投与経路が選択された。

すべての動物がロザノリキシズマブに適切に曝露された（M2.6.4.8.2.2 項）。毒性変化は観察されず、ヒトで報告された有害事象に類似した臨床徴候（下痢、嘔吐、頭痛及び発熱）は認められなかった。ロザノリキシズマブに起因する一般状態の変化、並びに神経行動学的パラメータ、体重、体温、血液学的検査、尿検査、器官重量、肉眼的剖検所見及び病理組織学的検査に影響は認められなかった。投与前値と比較した血清 IgG 濃度の漸進的な低下がすべての動物で Day 3 及び Day 7 に認められ、低下の程度はカニクイザルで示された程度と同様であった（3.1 項、3.2 項、3.3 項）。IgG の低下により総たん白は低下し、アルブミン／グロブリン比は上昇した。

4. 遺伝毒性試験

ロザノリキシズマブは、天然の非修飾アミノ酸からなる IgG4 アイソタイプのモノクローナル抗体であり、化学的リンカーやキレーターのいずれも含まない。ロザノリキシズマブの作製方法はモノクローナル抗体に典型的なものであり、反応性物質は使用されない。ロザノリキシズマブは、細胞表面の FcRn に結合することにより作用し、結合後細胞に直接的な変異原性を示すエビデンスはない。モノクローナル抗体は、細胞の細胞質及び核に到達しないため、デオキシリボ核酸（DNA）と直接相互作用せず、DNA の完全性を変化させたり、細胞周期に影響を及ぼすことはないため、遺伝毒性を示さないと考えられる。これらの理由から、また医薬品規制調和国際会議（ICH）のバイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価のガイドライン S6（R1）に従い、遺伝毒性試験を実施する予定はない。

5. がん原性試験

がん原性試験については包括的な CAD を作成の上、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に FDA に対し、試験実施の免除申請を行った結果、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に了承された。

ロザノリキシズマブは遺伝子変異を引き起こすような遺伝毒性を示さない（4 項）。

ロザノリキシズマブは、細胞内シグナル伝達に関連する下流の細胞増殖を促進させる可能性が低く、ヒトにおける FcRn の機能がホルモン調節、アポトーシス、又は腫瘍細胞の遊走及び転移に関連する文献的なエビデンスはない。血清 IgG の低下は、ヒトにおけるがんのリスク増加に関連しない。

抗腫瘍免疫防御における腫瘍特異的な CD 8^+ T 細胞及び NK 細胞への抗原提示で FcRn の潜在的な役割を提起する実験的マウスモデルの文献から得られるエビデンスは限定的で一貫性がない。しかし、文献から得られたエビデンスの重要性に基づくと、ロザノリキシズマブは、抗腫瘍性ウイルスの促進及び抗腫瘍 $CD8^+$ T 細胞及び NK 細胞応答に対する強くかつ直接的な影響はないことが予想される。

毒性試験結果から、ロザノリキシズマブは抗腫瘍免疫応答に重要な細胞性免疫に影響を及ぼさないことが明らかになった。薬理作用を示す唯一の動物種であるカニクイザルを用いた 4、13 及び 26 週間反復投与毒性試験では、細胞性免疫機能への影響、組織の過形成や異形成、器官重量増加、細胞増殖の徴候は認められず、細胞性免疫抑制が認められないことと一致して、リンパ増殖性変化、前がん病変及びがん性病変を示す徴候も観察されなかった。

ロザノリキシズマブについては、以下の理由から従来のがん原性試験を実施することは適切とは考えられない。

- IgG4 の化学構造そのものは発がん性リスクを示さない。
- ロザノリキシズマブはヒト型モノクローナル抗体であり、げっ歯類では薬理活性がなく、カニクイザルを用いるがん原性試験は実施が困難である。
- 非臨床試験モデルにおける現在までに得られている文献のエビデンスに基づく評価より、FcRn の阻害は腫瘍促進のリスク増加を示唆するものではない。
- 非臨床試験モデルは、免疫調節生物製剤の発がんリスクに関する情報提供に不向きであることが証明されており、既に知られていることに加えて、更に有用な情報を提供するものではないと考えられる。

結論として、開発候補化合物（霊長類に特有）及びげっ歯類のサロゲート抗体を使用しても、競合しているデータ情報が変わるということでもなく、患者へのリスクコミュニケーションが変わる可能性もないため、更なる検討は行わない予定である。医薬品安全性監視活動を通じて、悪性腫瘍に関する有害事象をモニタリングする予定である。

ロザノリキシズマブの標準的なげっ歯類のがん原性試験は有益ではないため、実施の必要はないと考えている。

6.　生殖発生毒性試験

6.1　受胎能及び初期胚の発生に関する試験

ロザノリキシズマブの受胎能及び初期胚発生に関する試験として個別の試験は実施していない。

カニクイザルを用いた 4 週間及び 13 週間静脈内投与及び皮下投与毒性試験における雌雄生殖器の病理組織学的検査では、性的に未成熟な動物を使用したが、ロザノリキシズマブの有害な影響は認められなかった（3.1 項、3.2 項）。

性成熟したカニクイザルを用いた 26 週間の皮下投与毒性試験の一部として、月経周期（雌）及び精液・精巣検査（雄）などの受胎能に関する追加評価項目について検討した。本試験では、溶媒対照群及びロザノリキシズマブ投与群（150mg/kg を 3 日に 1 回皮下投与）を設定した。雄の生殖に関する評価項目（精液重量、精子数、精子運動性、形態学的検査）及び雌の生殖に関する評価項目（月経周期、卵巣又は子宮成熟状態）への影響は認められなかった（3.3 項）。

6.2　拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（試験番号 NCD3001）

ICH S6（R1）及び M3（R2）ガイドラインで推奨されているカニクイザルの ePPND 試験では、雌 57 例（19 例／群）に溶媒、あるいはロザノリキシズマブ 50 又は 150mg/kg を投与した。溶媒又はロザノリキシズマブの投与液量は 2mL/kg とし、妊娠 20 日から分娩まで 3 日に 1 回皮下投与した。

母体観察として、一般状態観察、摂餌量、膣からの出血、糞便、体重、臨床病理検査（血液学的、凝固系、血液生化学的検査）などを行った。妊娠状態及び胚・胎児検査は、超音波検査を異なる妊娠日に 10 回実施した。

TK 解析及び評価のために、妊娠期間中に 6 回、授乳期間中に 3 回、母動物から血液サンプルを採取した。血液サンプルは、それぞれの採取日に最大 6 回のタイムポイントで採取した。ADA 測定のために、妊娠期間中に 7 回、授乳期間中には 4 回、母動物から血液サンプルを採取した。

出生児の観察として、一般状態、体重、外表異常、形態学的測定、神経行動学的観察などを行った。成熟期には、3 回の TK 解析、9 回の IgG 分析、6 回の ADA 測定のために血液サンプルを採取した。本試験デザインは表 6-1 のとおりである。

表 6-1　カニクイザルにおける拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験デザイン

被験物質	動物種（系統）	投与経路	投与	用量（mg/kg）	1 群当たりの雌動物数
溶媒	カニクイザル	皮下	妊娠 20 日から分娩まで 3 日毎に投与	0	19
ロザノリキシズマブ	カニクイザル	皮下	妊娠 20 日から分娩まで 3 日毎に投与	50	19
ロザノリキシズマブ	カニクイザル	皮下	妊娠 20 日から分娩まで 3 日毎に投与	150	19

初回投与後、ほとんどの妊娠動物で予想される被験物質の曝露が認められた。母動物における妊娠期間中、ロザノリキシズマブの曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}tau}$）は、すべてのサンプリングにおいて用量比よりも大きく増加することが特徴的であった。いずれの用量においても蓄積性が認められた。C_{max} は妊娠 44 日と妊娠 86 日の間で一定であったが、妊娠 143 日では 1.36 倍（50mg/kg）及び 1.96 倍（150mg/kg）に増加した。$AUC_{0\text{-}tau}$ は両用量で妊娠 143 日に約 3.5 倍に増加したが、50mg/kg 群では妊娠 86 日に増加し、妊娠 143 日に減少した。トラフ濃度は試験期間中一貫して上昇し、妊娠 143 日では定常状態に到達していないことが示された。ばらつきは大きく、50mg/kg 投与時の方が 150mg/kg 投与時よりも大きかった。

分娩後、母動物における濃度は分娩後 1 日までは比較的変化しなかったが、50mg/kg 群では Day 7 までにすべての母動物で定量可能な濃度未満になり、150mg/kg 群の動物でのみ定量可能であった。

50mg/kg 群の動物は有意な ADA 反応を示し、ほぼすべての動物が投与期間中、強固な反応を維持した。150mg/kg 群では、50mg/kg 群と比較して減少したものの、有意な ADA 反応が認められ、これらの反応は投与期間中に数例の動物でベースライン付近まで減少した。

出生後の児のロザノリキシズマブ濃度は、溶媒対照群及び 50mg/kg 群のいずれにおいても検出不能であった。150mg/kg 群では、PND1 に 6 例の児の濃度は検出可能であり、次のタイムポイントの PND7 ではいずれの動物でも検出不能であった。母動物と出生児の比較は 150mg/kg 群のみで行われ、Day 1 の平均濃度は母動物が出生児に比べて約 63 倍高かった。

ロザノリキシズマブを 0、50 又は 150mg/kg で 3 日に 1 回皮下投与した結果、忍容性は良好であり、母動物に被験物質に関連する死亡はみられなかった。

母動物では、妊娠期間中及び授乳 180 日（LD180）±1 までの一般状態観察、摂餌量、体重、血液学的及び凝固系パラメータにロザノリキシズマブに関連する影響は認められなかった。被験物質を投与したすべての母動物で、薬理学的に予想される IgG の低下が確認された。投与終了後は上昇し、LD28 でコントロールレベルに到達した。一部の雌動物では、IgG の低下は一過性であり、妊娠初期から中期にかけて正常レベルに戻った。この効果の消失は ADA 産生に起因する可能性が高い。

ロザノリキシズマブ投与群では、総たん白、グロブリン及びアルブミンの軽度な低下が観察された。総たん白及びグロブリンの低下は、総 IgG の大幅な低下に起因する可能性が高い。ロザノリキシズマブは FcRn の IgG 結合部位のみを阻害し、アルブミン結合部位は阻害しないよう特別に設計されている。これらの低下は、妊娠、胎児及び乳児の発育に悪影響がないと考えられた。妊娠中の母動物に ADA が産生されると、ロザノリキシズマブの曝露量が消失し、母動物の IgG は胎盤を通して胎児に正常に移行すると考えられる。したがって、ロザノリキシズマブの薬理活性濃度を有する母動物では、胎盤を介した IgG の母体移行が有意に阻害される。出産に成功し、生児を有する母動物では、ロザノリキシズマブの薬理活性濃度を示し、ADA 反応が弱かった。また、母動物では予想される PD 作用がみられ、母体の IgG が乳児に移行することはなかった。しかし、一般にアルブミンの低下が軽度にみられたのは、結合したモノクローナル抗体による立体障害が生じ、FcRn へのアルブミンの接近が阻止されたためと考えられる。これら 3 つのパラメータの減少は LD28 で正常に回復した。

出生前及び出生後の児の生存率に影響はなく、試験全体では PND180±1 での生存児数は正常であった。これは、胎児計測及び超音波検査では、ロザノリキシズマブ投与に関連する胎児所見がなかったことにより裏付けられる。出生前胚損失率はロザノリキシズマブ投与群でわずかに高いが正常範囲内であり、一方、出生後胚損失率は対照群で比較的高かった。

母動物の状態が、出生後における児の体重や発育、一般状態観察、外表異常、形態学的検査、神経行動学的観察に影響を及ぼすことはなかった。死産、途中死亡（切迫屠殺）、確認された出生児死亡において、ロザノリキシズマブに関連した肉眼的及び顕微鏡的変化は観察されなかった。

出生児の血液中のイムノフェノタイピングでは、T 細胞、B 細胞、NK 細胞の絶対数及び相対数に対してロザノリキシズマブに起因する影響は認められなかった。剖検時の骨髄、脾臓及び腋窩リンパ節組織のイムノフェノタイピングでは、ロザノリキシズマブに起因する所見は認められなかった。出生児の TDAR では、PND126 での一次免疫後及び PND147 での二次免疫後の IgG 抗体価及び IgM 抗体価は対照群の変動範囲内であった。150mg/kg 群の出生児の IgG のレベルは低値を示したが、対照群及び 50mg/kg 群における出生児の平均値と比較して有意ではなかった。50mg/kg 群の出生児の IgG に性差がみられたが、対照群と比較して有意ではなかった。しかし、ロザノリキシズマブを投与した母動物の出生児では、IgG クリアランスの増加傾向は認められなかった。

以上、妊娠中のカニクイザルにロザノリキシズマブを妊娠 20 日から分娩まで 3 日に 1 回、50 又は 150mg/kg の用量で皮下投与したところ、IgG 及びグロブリンは低下し、アルブミン及び総たん白が低下するという予想される結果が得られた。妊娠転帰及び生存児の PND180±1 までの出生後の発育に影響は認められなかった。また、死産、途中死亡（切迫屠殺）、確認された出生児死亡に、ロザノリキシズマブに関連する肉眼的及び顕微鏡的変化は認められなかった。

本試験成績より、ロザノリキシズマブを妊娠 20 日から分娩まで 3 日に 1 回投与した場合の NOAEL は、150mg/kg と考えられた。

7. 局所刺激性試験

ロザノリキシズマブについて、特定の局所刺激性試験は実施していないが、カニクイザルを用いた 4、13 及び 26 週間の反復投与毒性試験（3.1 項、3.2 項及び 3.3 項）の一部として局所刺激性を評価した。ロザノリキシズマブは、皮下投与部位に軽微から顕著な炎症を引き起こした。この炎症の出現頻度及び重篤度は、用量依存的ではなく、投与回数増加に伴い上昇した。この炎症は 8 週間

の回復性試験期間内に完全に回復した。被験物質投与動物の投与部位反応は、一般状態及び臨床病理パラメータに相関がみられず、有害ではないと考えられた。

8. その他の毒性試験

8.1 組織交差反応性試験

8.1.1 ロザノリキシズマブ DS-FITC とヒト及びカニクイザル組織の選択的交差反応性の評価（試験番号 NCD2458）

モノクローナル抗体の製造及び試験に関するガイドライン（EMEA/CHMP/BWP/157653/2007）に従い、標準的なヒト及び霊長類組織パネルを用いて、GLP に準拠したロザノリキシズマブの組織交差反応性試験を実施した。本試験は、ロザノリキシズマブが *in vivo* で結合を示す可能性のあるヒト及びサルの組織への結合性を *in vitro* で明らかにするために実施した。

血縁関係のないヒト 3 名及びカニクイザル 3 頭の新鮮な凍結組織に対するロザノリキシズマブの結合性について、フルオレセインイソチオシアネート（FITC、蛍光色素）を結合したロザノリキシズマブ（及び IgG4 アイソタイプコントロールモノクローナル抗体）を用いた免疫組織化学的手法により評価した。胎盤組織は FcRn 特異的染色の陽性対照として使用された。ヒトとカニクイザル組織へのロザノリキシズマブの結合性は概ね類似性が高く、ロザノリキシズマブの結合を示す染色が主に観察されたのは FcRn 発現が確認されている細胞であった。特異的な陽性染色が認められた組織は、ヒト及びカニクイザルの血管内皮、上皮細胞、尿路上皮、結合組織、糸球体メサンギウム細胞及び平滑筋に加えて、カニクイザルの神経内膜及び莢膜／顆粒膜細胞内であった。特異的な染色（主に細胞質）は、ヒト及びカニクイザルのほとんどの組織内に散在する細胞（リンパ組織内の細胞、血管周囲及び腺周囲細胞、神経網及び末梢神経組織、結合組織内細胞、並びに筋線維間に存在する細胞など）でも認められた。

ロザノリキシズマブによるヒトとカニクイザルの組織の染色性が極めて類似していたことから、カニクイザルでの薬理及び毒性所見は、ヒトとの関連性が高いことが裏付けられた。

8.1.2 ヒトとカニクイザルの脳、消化器組織及び異なる妊娠ステージのヒト胎盤組織を用いた交差反応性検討（試験番号 NCD2613）

FIH 試験における急性有害事象として胃腸症状、頭痛及び発熱が認められたが、カニクイザルではこれらの症状は認められず十分な安全域が確保されていた。そこで、ヒトとカニクイザルの組織染色の相違がこの毒性変化の違いを説明し得るかをより詳細に検討するため、消化管及び脳の組織を対象とした組織交差反応性追加試験を実施した。

血縁関係のないヒト 3 名及びカニクイザル 3 頭の消化管及び脳の組織に対するロザノリキシズマブの結合性を免疫組織化学的手法により評価した。陽性対照の組織としてヒト胎盤を用い、陰性対照抗体としてアイソタイプマッチング抗体 ET-904 を用いた。胎盤の染色は変動しやすいため、妊娠第 1 期、第 2 期、第 3 期に採取したヒト胎盤のサンプルもこの試験に加えた。これらのサンプルは、個体間／妊娠期間間の変動に起因すると思われる間質内の様々な染色強度を示した。

ロザノリキシズマブとインキュベートした全サンプルにおいて、消化管粘膜及び粘膜下層、胎盤絨毛間質、中枢神経系の血管周囲及び髄膜に、免疫系に存在する単核細胞に特異的な顆粒状の細胞質染色が観察された。消化管切片の線維芽細胞及び粘膜上皮もロザノリキシズマブとインキュベートしたときに特異的に染色された。内皮細胞は、すべての組織切片で一貫して軽微な陽性を示し

た。粘膜上皮細胞（ヒトで比較的顕著）、消化管腸管筋神経節（カニクイザルで比較的顕著）、中枢神経系の微小血管内皮細胞（カニクイザルで比較的明確）において、特異的な免疫組織化学的シグナルの量にわずかな（動物）種差が認められた。しかし、このような量的な差は、カニクイザルとヒトの間で観察された毒性学的な種差の原因になるとは考えにくい。

8.2 ロザノリキシズマブによる *in vitro* サイトカイン放出試験（試験番号 40001817）

本試験は、以下の細胞のアッセイフォーマットを用いて、ロザノリキシズマブのサイトカイン産生に及ぼす影響を検討するために実施した。

1）全血、2）PBMC、3）FcRn 発現が確認されたヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）、4）全血と HUVEC の組み合わせ、5）PBMC と HUVEC の組み合わせ。

これらの細胞タイプは、次の 4 種類のロザノリキシズマブのデリバリーフォーマットと組み合わせて使用した。

1）可溶性ロザノリキシズマブ、2）プレート固定化ロザノリキシズマブ、3）抗ヒト Fc F(ab')2 で架橋したロザノリキシズマブ（ADA による標的の追加架橋のシミュレーション）、4）ビーズ固定化ロザノリキシズマブ。

抗ヒト CD52 抗体アレムツズマブと抗ヒト CD3 抗体ムロノマブを陽性対照とし、アイソタイプ抗体を陰性対照とした。上清へのサイトカイン放出は、マルチプレックスアッセイで、7 種類のサイトカイン（IFNγ、IL-12p70、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、TNFα）を測定することにより確認した。

適切な陽性対照は予想どおりサイトカイン放出を誘導したが、ロザノリキシズマブはいかなるフォーマットでもサイトカイン放出を誘発しなかった。したがって、*in vivo* でのサイトカイン放出の可能性は極めて低いと考えられた。

8.3 InTESTine™ モデルを用いたロザノリキシズマブのヒト腸管に対する影響の *ex vivo* 評価（試験番号 NCD2667）

臨床で観察される消化器障害を検討するため、[redacted]（[redacted]）が開発した、ウッシングチャンバー法に基づく *ex vivo* の改良型 2 コンパートメントモデルを使用した。ヒト腸管組織（回腸、結腸）を用いて、FIH 試験で使用したロザノリキシズマブのバッチが組織の生存率、透過性及び組織学的変化に及ぼす影響を評価すると共に、消化器障害あるいは恒常性の潜在的バイオマーカーとして文献から特定したエイコサノイド脂質メディエーター類［PG、PG 代謝物、及びその他のメディエーター（ロイコトリエンなど）］の放出におけるロザノリキシズマブを介した変化を評価した。

集積したデータから臨床的に意味のあるロザノリキシズマブ濃度で検討した場合、アイソタイプ（IgG4）対照抗体と比較して、ヒト消化器組織に重要な変化を引き起こさないことが示された。

8.4 新規添加剤の安全性評価

ロザノリキシズマブの市販予定製剤には、L-ヒスチジン塩酸塩水和物を新規添加剤として配合することから、その安全性について評価した。

8.4.1 L-ヒスチジン塩酸塩水和物

ロザノリキシズマブ 140.00mg を含有する皮下注用製剤（市販予定製剤）には、医薬品添加剤として、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 4.87mg 及び L-ヒスチジン 1.05mg が含まれるが、ロザノリキシズマブの 1 日臨床最大投与量 840mg（体重 100kg 以上の場合）を皮下投与した場合、添加剤である L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-ヒスチジンの 1 日使用量は、29.22mg 及び 6.30mg となる（M3.2.A.3 項、Table 1-1、Case 4）。L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-ヒスチジンは、本邦において皮下注射剤での医薬品添加剤として使用前例があり、その 1 日最大使用量は、それぞれ 8.3mg 及び 11.203mg とされている [1]。ロザノリキシズマブの 1 日臨床最大投与量 840mg での L-ヒスチジン塩酸塩水和物の 1 日最大使用量は国内での使用前例を上回り、新規添加剤としての取り扱いとなる。

本剤は、皮下注射溶液であるため、L-ヒスチジン塩酸塩水和物は水に溶解した状態で投与される。L-ヒスチジン塩酸塩水和物の溶解後は、L-ヒスチジンと同じ性質を有し、同一の挙動をするものと考えられる。したがって、L-ヒスチジン塩酸塩水和物の安全性は、製剤中に含まれる L-ヒスチジン塩酸塩水和物と L-ヒスチジンの和で評価することが適切であると考えられる。ロザノリキシズマブの 1 日臨床最大投与量 840mg における L-ヒスチジン塩酸塩水和物 29.22mg（L-ヒスチジンとして 21.63mg）＋L-ヒスチジン 6.30mg であり、両者の和は L-ヒスチジンとして 27.93mg となる。上述のとおり、皮下投与で医薬品添加剤として認められている L-ヒスチジンの 1 日最大使用量は 11.203mg であり [2]、認められている 1 日最大使用量を上回っている。しかしながら、静脈内投与で医薬品添加剤として認められている L-ヒスチジンの 1 日最大使用量は 624mg であり [2]、この量を超えていない。皮下投与と比較して、より曝露量が多いと考えられる静脈内投与の 1 日最大使用量を超えていないことから、全身毒性に関する安全性には問題がないものと考えられる。

L-ヒスチジンの局所刺激性については、カニクイザルにおける 4、13 及び 26 週間反復投与毒性試験（試験番号 NCD2447、NCD2448、NCD2553）の結果に基づき、考察できる。これらの毒性試験では、30mM L-ヒスチジンを含む溶液（30mM L-ヒスチジン、250mM L-プロリン、0.03% w/v ポリソルベート 80、pH5.6）に溶解されたロザノリキシズマブを容量 2mL/kg で投与が行われた。4、13 及び 26 週間反復投与毒性試験の開始時のサルの体重は、2～9kg であったことから、投与容量は 4.0～18.0mL/個体である。したがって、L-ヒスチジンの投与量は 18.6～83.8mg/個体となり、臨床使用量の L-ヒスチジンと同程度或いはそれ以上の量となる。さらに、カニクイザルにおける L-ヒスチジンの kg 体重あたりの量は、予定されている臨床の 1 日最大使用量の kg 体重あたりの量を大幅に超えている（カニクイザルの 9mg/kg に対してヒトでは 0.279mg/kg）。投与部位において、軽微から顕著な炎症が認められ、投与回数の増加と共に炎症の出現頻度及び重篤度が増加したが、8 週間の回復性試験期間内に完全に回復した。

以上、ロザノリキシズマブ皮下投与製剤に含まれる L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-ヒスチジンの全身毒性及び局所刺激性の安全性は確認されており、新規添加剤としての L-ヒスチジン塩酸塩水和物の使用量に対する新たな毒性試験の実施は必要ないと考える。

---

[1] 医薬品添加物事典 2021、薬事日報社、p484-486.

[2] 医薬品添加物事典 2021、薬事日報社、p484.

9. 考察及び結論

臨床試験におけるロザノリキシズマブの静脈内投与及び皮下投与をサポートするために、カニクイザルを用いた包括的な毒性試験プログラムを実施した。このプログラムには、カニクイザルを用いた 8 週間回復期間を含む 4、13 及び 26 週間投与の GLP 適用毒性試験、並びに ePPND 試験、ヒトとカニクイザルの組織を用いた組織交差反応性試験（GLP）などが含まれる。反復投与毒性試験では、ロザノリキシズマブを 150mg/kg までの用量で 3 日に 1 回、静脈内又は皮下投与した。

ロザノリキシズマブは、カニクイザル及びアカゲザルを用いた反復投与毒性試験で良好な忍容性を示した。すべての反復投与毒性試験における NOAEL は各試験で設定された最高用量であった。カニクイザルの 4 及び 13 週間投与毒性試験における NOAEL は、3 日に 1 回皮下又は静脈内投与した場合の 150mg/kg であった。アカゲザルの 1 週間投与毒性試験における NOAEL は Day 1 及び Day 4 に静脈内投与した場合の 150mg/kg であった。150mg/kg を 3 日に 1 回、26 週間皮下投与したときのカニクイザルの忍容性は良好であり、1 例の病理組織学的所見を除き、ロザノリキシズマブに関連する有害所見は認められなかった。ロザノリキシズマブを投与したカニクイザルの雌 1 例の肺における病理組織学的所見（血管周囲の炎症性細胞浸潤）は有害と考えられ、全体的な NOAEL を推定することはできなかった。しかし、この所見は、免疫複合体（ロザノリキシズマブ-ADA 複合体）の形成と沈着及び補体活性化に関連した炎症性刺激によるものである。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、ADA 産生が高頻度に認められた。しかし、4、13 及び 26 週間投与毒性試験において、ほとんどの動物が全投与期間にわたり意図した PD 効果を示したため、試験の妥当性は損なわれなかった。また、4 及び 13 週間投与毒性試験において、ADA 産生は毒性変化とは関連しなかった。ICD は 26 週間投与試験で 2 例に認められ、1 例では血管周囲の炎症が有害と考えられたが、ヒトへの外挿性が限定的であったため、薬理作用及び標的外作用に基づく NOAEL は、3 日毎に 26 週間反復投与した場合の 150mg/kg と推定された。

これらの毒性試験で観察された変化は、ロザノリキシズマブで想定される作用機序（IgG 値の大幅な低下）と完全に一致していた。総たん白及びグロブリン濃度、並びに TDAR における抗 KLH IgG 抗体価に対する全体的な可逆的効果（回復期間）は、薬理作用に直接関連している。カニクイザルのすべての反復投与毒性試験で一般的に観察されたアルブミンの軽度な低下は、結合したモノクローナル抗体による立体障害が生じ、FcRn へのアルブミンの接近が阻止されたためと考えられる。血清カルシウムへの影響は観察されず、変化の大きさが小さく可逆的であることと合わせて、この影響は有害でないと考えられる。

反復投与毒性試験のために設定された高用量は、ロザノリキシズマブがカニクイザルにおいてヒトと同様の親和性及び力価を有することを考慮すると、実施中の臨床試験（皮下投与）における最高用量レベルの数倍に相当する。

ヒト及びカニクイザルの間で FcRn 受容体を発現することが知られている組織及び細胞の染色の類似性が高いこと、並びに予想外のオフターゲット結合がないことは、カニクイザルにおける毒性所見がヒトに外挿可能であることを更に支持していた。ヒト細胞クローン（レトロジェニック技術）によって発現されるヒト細胞膜たん白質の包括的なパネルへの結合試験において、FcRn の α 鎖への結合以外に結合が認められないことから、ロザノリキシズマブの高い結合特異性が確認された。

ヒト初回投与（FIH）試験で認められた急性の有害事象（胃腸症状、頭痛、発熱）はカニクイザルでは認められなかったため、アカゲザルはヒトと同一の有害事象を発現しやすいか否か、及びヒトの急性安全性を評価する上でカニクイザルより適切な動物モデルであるか否かを検討するため、アカゲザルを用いた 1 週間静脈内投与毒性試験を 150mg/kg の用量で実施した。

さらに、臨床で観察された有害事象を検討するために、発現機序に関する *in vitro* 試験を実施した。ヒト血液細胞におけるロザノリキシズマブのサイトカイン放出促進作用については、ヒト FcRn 陽性内皮細胞の存在下及び非存在下で全血及び PBMC を用い、ロザノリキシズマブを異なるフォーマット（可溶性及び固定化）で組み合わせた様々な設定を用いて *in vitro* で評価した。FcRn がシグナル伝達を行う受容体ではないことと一致して、いずれのフォーマットでもサイトカイン放出は観察されなかった。ヒトとカニクイザルの消化管及び脳の組織を用いた組織交差反応性検討試験の結果は、FcRn に特異的な染色が良好に一致し、いくつかの小さな差異が認められたものの、ヒト特有の頭痛や胃腸症状に関するヒトとカニクイザルの感受性の違いには寄与しないと考えられた。さらに、ヒト腸管組織切片による 2 コンパートメントの *ex vivo* モデルを用いて、消化器系の有害事象について検討した。FIH 試験で使用したロザノリキシズマブのバッチは、組織の生存率及び透過性、並びに組織学的所見に影響を与えず、消化管障害あるいは恒常性の潜在的バイオマーカーとして文献から特定したエイコサノイド脂質メディエーター類の放出にロザノリキシズマブを介した変化をもたらさなかった。

妊娠中のカニクイザルにロザノリキシズマブを妊娠 20 日から分娩まで 3 日に 1 回 50 又は 150mg/kg の用量で皮下投与した結果、IgG 及びグロブリン濃度が予想どおり低下し、アルブミン及び総たん白濃度が低下した。妊娠転帰及び出生児については、PND180±1 までの出生後の発生に影響は認められなかった。死産、途中死亡（切迫屠殺）、死亡が確認された児には被験物質投与に関する肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった。150mg/kg の用量で投与した母動物から生まれた児の出生時の IgG 濃度は極めて低かった。これは、FcRn の阻害により予想される結果と考えられた。

10. 図表

図表は本文中に記載した。

11. 参考文献

Butt MT, Whitney KM, Davis W, Akella S, Parker S, Foley GL. Microscopic background changes in brains of cynomolgus monkeys. Toxicol Pathol. 2015;43:513-18.

Chamanza R, Marxfeld HA, Blanco AI, Naylor SW, Bradley AE. Incidence and range of spontaneous findings in control Cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) used in toxicity studies. Toxicol Pathol. 2010;38:642-57.

EMEA/CHMP/BWP/157653/2007 Guideline on production and quality control of monoclonal antibodies and related substances 2007.

ICH M3 (R2) Guidance on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. December 2009.

ICH S6 (R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals. June 2011.

Heyen JR, Rojko J, Evans M, Brown TP, Bobrowski WF, Vitsky A, et al. Characterization, Biomarkers, and Reversibility of a Monoclonal Antibody-Induced Immune Complex Disease in Cynomolgus Monkeys (Macaca fascicularis). Toxicol Pathol. 2014;42(4):765-73.

目次

1. 毒性試験：一覧表 2
2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 4
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 5
4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 10
5. 単回投与毒性試験 11
6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 12
7. 反復投与毒性試験 14
8. *In Vitro* 遺伝毒性試験 22
9. *In vivo* 遺伝毒性試験 22
10. がん原性試験 22
11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 22
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 22
13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 22
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
15. 幼若動物を用いた試験 25
16. 局所刺激性試験 25
17. その他の毒性試験 26

1. 毒性試験：一覧表

毒性試験一覧表

被験物質：ロザノリキシズマブ

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験								
実施せず								
反復投与毒性試験								
4 週間投与	カニクイザル	静脈内／皮下	4 週間	静脈内投与：150mg/kg 皮下投与：50, 150mg/kg 3 日に 1 回投与 [b]	適	[redacted]（ドイツ）	NCD2447	4.2.3.2
13 週間投与	カニクイザル	静脈内／皮下	13 週間	静脈内投与：150mg/kg 皮下投与：50, 150mg/kg 3 日に 1 回投与； 1 投与群では第 1、6、10 週に週 2 回投与 [b]	適	[redacted]（ドイツ）	NCD2448	4.2.3.2
26 週間投与	カニクイザル	皮下	26 週間	150mg/kg 3 日に 1 回投与 [b,c]	適	[redacted]（ドイツ）	NCD2553	4.2.3.2
1 週間投与	アカゲザル	静脈内	1 週間	150mg/kg Day 1 及び Day 4 に投与 [b]	不適	[redacted]（イギリス）	NCD2617	4.2.3.2
遺伝毒性試験								
実施せず								
がん原性試験								
実施せず								
生殖発生毒性試験								
拡充型出生前及び出生後の発生	カニクイザル	皮下	妊娠 20 日から分娩まで	50, 150mg/kg 3 日に 1 回投与 [b]	適	[redacted]（ドイツ）	NCD3001	4.2.3.5.3
局所刺激性試験								
個別の試験は実施せず；カニクイザルの 4, 13 及び 26 週間投与毒性試験の中で評価	-	-	-	-	-	-	NCD2447 NCD2448 NCD2553	4.2.3.2

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	試験番号	記載箇所
その他の毒性試験								
組織交差反応性試験（ヒト及びカニクイザルの組織）	*In vitro*	-	-	標識したロザノリキシズマブ濃度：0.05, 0.1, 0.2μg/mL	適	[redacted]（イギリス）	NCD2458	4.2.3.7.7
選択した組織の交差反応性検討試験（ヒト及びカニクイザルの組織）	*In vitro*	-	-	標識したロザノリキシズマブ濃度：0.1μg/mL	不適	[redacted]（イギリス）	NCD2613	4.2.3.7.7
サイトカイン放出	*In vitro*	-	-	-	不適	UCB Celltech（イギリス）	40001817	4.2.3.7.7
ヒト消化管に対する影響	*Ex vivo*	-	-	10, 100μg/mL	不適	[redacted]（オランダ）	NCD2667	4.2.3.7.3
新規添加剤の安全性評価	ロザノリキシズマブ皮下投与製剤に含まれる L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-ヒスチジンの全身毒性及び局所刺激性の安全性は確認されており、新規添加剤としての L-ヒスチジン塩酸塩水和物の使用量に対する新たな毒性試験の実施は必要ないと考える。							

[a] 試験は経済協力開発機構（OECD）GLP に準拠して実施した

[b] 下線部は無毒性量（NOAEL）

[c] NOAEL は薬理作用及び標的外作用に基づき推定され、単一動物における唯一の毒性所見（肺の血管周囲炎症）は免疫複合体沈着によるためヒトに外挿できず

-=該当せず、GLP=医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ロザノリキシズマブ

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用 [a]	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	カニクイザル	静脈内／皮下	静脈内投与：150mg/kg 皮下投与：50, 150mg/kg 3 日に 1 回で 4 週間投与	適	NCD2447	4.2.3.2
	カニクイザル	静脈内／皮下	静脈内投与：150mg/kg 皮下投与：50, 150mg/kg 3 日に 1 回で 13 週間投与 1 投与群では第 1, 6, 10 週に週 2 回皮下投与	適	NCD2448	4.2.3.2
	カニクイザル	皮下	150mg/kg 3 日に 1 回で 26 週間皮下投与	適	NCD2553	4.2.3.2
反復投与毒性検討試験	アカゲザル	静脈内	150mg/kg Day 1 及び Day 4 に静脈内投与	不適	NCD2617	4.2.3.2
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	カニクイザル	皮下	50, 150mg/kg 妊娠 20 日から分娩まで 3 日に 1 回皮下投与	適	NCD3001	4.2.3.5.3

[a] GLP 適合陳述書が添付された試験を示す

GLP=医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

表 3-1　トキシコキネティクス：4 週間反復投与毒性試験

被験物質：ロザノリキシズマブ

試験番号	NCD2447	
動物種	カニクイザル	
投与経路	皮下投与、静脈内投与	
1 群当たりの雌雄動物数	50mg/kg の皮下投与群で雌雄各 3 例、150mg/kg の皮下及び静脈内投与群で雌雄各 5 例	
	Day 28 における定常状態での $AUC_{0\text{-}72}$ (μg·h/mL)[a]	
3 日に 1 回投与したロザノリキシズマブの用量	**雄**	**雌**
50mg/kg、皮下投与	7350[b]	5730±9780
150mg/kg、皮下投与	92,000±68,400	78,900±75,700
150mg/kg、静脈内投与	156,000±63,900	130,000±65,800
	Day 28 における C_{max} (μg/mL)[a]	
3 日に 1 回投与したロザノリキシズマブの用量	**雄**	**雌**
50mg/kg、皮下投与	112±190	150±253
150mg/kg、皮下投与	1950±1240	1750±1400
150mg/kg、静脈内投与	6450±835	5460±990

[a] 平均値±標準偏差、[b] 標準偏差は算出されず（n=1）、AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高血漿中濃度

表 3-2　13 週間反復投与毒性試験

被験物質：ロザノリキシズマブ

試験番号	NCD2448	
動物種	カニクイザル	
投与経路	皮下投与、静脈内投与	
1 群当たりの雌雄動物数	50mg/kg の皮下投与群で雌雄各 4 例、150mg/kg の皮下及び静脈内投与群で雌雄各 6 例 第 1、6 及び 10 週でのみ間歇皮下投与した群で雌雄各 6 例	
	Day 64[a] 又は Day 88 における定常状態での $AUC_{0\text{-}tau}$ (μg·day/mL)[b]	
3 日に 1 回投与したロザノリキシズマブの用量	**雄**	**雌**
50mg/kg、皮下投与	395±438	58.1[c]
150mg/kg、皮下投与	3750±2420	3810±2390
150mg/kg、静脈内投与	6370±2070	4370±2070
150mg/kg、間歇皮下投与	2500±1070	2310±1460
	Day 64[a] 又は Day 88 における C_{max} (μg/mL)[b]	
3 日に 1 回投与したロザノリキシズマブの用量	**雄**	**雌**
50mg/kg、皮下投与	217±215	18.2±35.8
150mg/kg、皮下投与	1730±1060	1740±1030
150mg/kg、静脈内投与	5250±1200	4490±743
150mg/kg、間歇皮下投与	1230±463	1080±573

[a] 150mg/kg の間歇皮下投与群、[b] 平均値±標準偏差、[c] n=1、AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高血漿中濃度

表 3-3　26 週間反復投与毒性試験

被験物質：ロザノリキシズマブ

試験番号	NCD2553	
動物種	カニクイザル	
投与経路	皮下投与	
性別、用量	150mg/kg を 3 日に 1 回投与した雄 6 例／雌 8 例	
	第 26 週における定常状態での $AUC_{0\text{-}72}$ (μg·h/mL)[a]	
3 日に 1 回投与したロザノリキシズマブの用量	**雄**	**雌**
150mg/kg、皮下投与	164,000 (17.5)	103,000 (45.5)
	第 26 週における C_{max} (μg/mL)[a]	
3 日に 1 回投与したロザノリキシズマブの用量	**雄**	**雌**
150mg/kg、皮下投与	2890 (19.3)	1920 (40.4)

[a] 平均値 (CV%)、AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高血漿中濃度

表 3-4　反復投与検討試験

被験物質：ロザノリキシズマブ

試験番号	NCD2617
動物種	アカゲザル
投与経路	静脈内投与
性別、用量	Day 1 及び Day 4 に雄 3 例に 150mg/kg を投与
Day 1 及び Day 4 に投与したロザノリキシズマブの投与量	**Day 4 における C_{max} (μg/mL)[a]**
150mg/kg、静脈内投与	3489±294

[a] 投与後 15 分における平均血清中濃度±標準偏差、C_{max}=最高血清中濃度

表 3-5　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

被験物質：ロザノリキシズマブ

試験番号	NCD3001
動物種	**カニクイザル**
投与経路	皮下投与
性別、用量	雌動物に 50 又は 150mg/kg を 3 日に 1 回投与
3 日に 1 回投与したロザノリキシズマブの用量	**妊娠 143 日における $AUC_{0\text{-}t}$ (µg·day/mL)[a]**
50mg/kg	247±339
150mg/kg	3180±858
3 日に 1 回投与したロザノリキシズマブの用量	**妊娠 143 日における C_{max} (µg/mL)[a]**
50mg/kg	139±174
150mg/kg	1500±315

[a] 平均値±標準偏差、AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高血漿中濃度

4.　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：ロザノリキシズマブ

バッチ番号	緩衝液	試験番号	試験の種類
反復投与毒性試験			
120346	30mM L-ヒスチジン、250mM L-プロリン、0.03% Tween 80（ポリソルベート 80；w/v）、pH5.6	NCD2447	カニクイザル 4 週間反復投与毒性試験
122121	30mM L-ヒスチジン、250mM L-プロリン、0.03% Tween 80（ポリソルベート 80；w/v）、pH5.6	NCD2448	カニクイザル 13 週間反復投与毒性試験
155709	30mM L-ヒスチジン、250mM L-プロリン、0.03% Tween 80（ポリソルベート 80；w/v）、pH5.6	NCD2553	カニクイザル 26 週間反復投与毒性試験
120346	30mM L-ヒスチジン、250mM L-プロリン、0.03% Tween 80（ポリソルベート 80；w/v）、pH5.6	NCD2617	アカゲザル 1 週間反復投与毒性試験
拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験			
229448	30mM L-ヒスチジン、250mM L-プロリン、0.03%ポリソルベート 80、pH5.6	NCD3001	カニクイザル拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（生後 6 カ月間の発育観察を含む）
その他の試験			
120346 FITC labeled	リン酸緩衝生理食塩液	NCD2458	組織交差反応性試験（GLP 適用）
120346 FITC labeled	リン酸緩衝生理食塩液	NCD2613	組織交差反応性検討試験
10023517/39, CA170_0151 9.g63.P3 G.0.050CT.2 011	30mM ヒスチジン、200mM ソルビトール、0.03% Tween 80（ポリソルベート 80）、pH5.6 又はリン酸緩衝生理食塩液	40001817	サイトカイン遊離の評価
CELb001	クレブスリンガー緩衝液	NCD2667	InTESTine™ モデルを用いたロザノリキシズマブのヒト腸管に対する影響の評価

5. 単回投与毒性試験

試験は実施していない。

6.　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

表 6-1　4 週間反復投与毒性試験

被験物質：ロザノリキシズマブ

動物種/系統	投与方法 （溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	各群の雌雄動物数	最大非致死量 （mg/kg）	試験番号
カニクイザル	皮下投与 静脈内投与 （30mM L-ヒスチジン、250mM L-プロリン、0.03%ポリソルベート 80、pH5.6）	4 週間 （8 週間休薬期間）	皮下投与：50, 150 静脈内投与：150 3 日に 1 回投与	50mg/kg 群：雌雄各 3 匹 150mg/kg 群：雌雄各 5 匹	150 （3 日に 1 回皮下又は静脈内投与）	NCD2447
特記すべき所見						
被験物質の薬理作用から予想されたとおり、全被験物質投与群で IgG 濃度が顕著に低下した。第 1 週及び第 4 週において全被験物質投与群で同様に IgG 濃度の約 80%低下が認められたが、8 週間の回復性試験終了までに完全に回復した。 150mg/kg 皮下投与群及び 150mg/kg 静脈内投与群における大部分の動物（15/20）は、全投与期間で被験物質の完全な PD 作用を維持したが、PD 作用の低下又は喪失は ADA 産生と関連しており、これらの動物の遊離ロザノリキシズマブは中和及び排除された。 投与第 1 週及び 4 週における全被験物質投与群の IgG 濃度の低下は、総たん白、グロブリン及びアルブミンの低下を伴い、50mg/kg 皮下投与群と比較して、これらの低下は 150mg/kg 皮下投与群及び静脈内投与群でやや顕著であった。すべてのパラメータの変化は、8 週間の回復性試験終了時までに回復した。 皮下投与群の皮下投与部位に観察された炎症性細胞浸潤の出現頻度及び重篤度の上昇は、ロザノリキシズマブによる程度の弱い局所刺激作用を反映していた。						

ADA=抗薬物抗体、PD=薬力学

表 6-2　1 週間探索毒性試験

被験物質：ロザノリキシズマブ

動物種/系統	投与方法 （溶媒/投与形態）	投与日	投与量（mg/kg）	1 群当たりの動物数	最大非致死量 （mg/kg）	概略の致死量	試験 番号
アカゲザル	静脈内投与 （30mM L-ヒスチジン、250mM L-プロリン、0.03%ポリソルベート 80、pH5.6）	Day 1 及び Day 4	150	雄 3 匹	150	該当せず	NCD2617
特記すべき所見							
投与前値と比較して、予想された血清 IgG 濃度の顕著な低下が、血液生化学的パラメータの一部として Day 3 及び Day 7 に全動物で認められ、個別動物においてベースラインから Day 3 では 26.9%から 35.5%まで、Day 7 では 68.1%から 72.7%まで IgG 濃度の相応な低下を示した。 IgG 濃度の低下により、総たん白は低下し、アルブミン／グロブリン比は上昇した。							

7.　反復投与毒性試験

表 7-1　13 週間反復投与毒性試験

被験物質：ロザノリキシズマブ

報告書の題名：UCB7665 (Anti-FcRn IgG4 mAb) - 13-week intravenous and subcutaneous toxicity study in the cynomolgus monkey with a minimum 8-week recovery phase

動物種／系統：	カニクイザル（アジア起源）	投与期間：	13 週間	**試験番号：**	**NCD2448**
試験開始齢：	2～4 年齢	休薬期間：	8 週間	CTD における記載箇所：	4.2.3.2
初回投与年月日：	2014 年 4 月 11 日	投与方法：	皮下投与及び静脈内投与	GLP 適用：	適
溶媒／投与形態：	30mM L-ヒスチジン、250mM L-プロリン、0.03%ポリソルベート 80、pH5.6				
特記事項：	なし				
無毒性量：	150mg/kg（3 日毎に皮下投与又は静脈内投与した場合）				

投与量（mg/kg）	**0（対照） 3 日毎に 13 週間 皮下投与**		**50 3 日毎に 13 週間 皮下投与**		**150 3 日毎に 13 週間 皮下投与**		**150 Day 1、Day 4、Day 37、 Day 40、Day 64 及び Day 67 に皮下投与**		**150 3 日毎に 13 週間 静脈内投与**	
動物数	**雄: 5**	**雌: 5**	**雄: 4**	**雌: 4**	**雄: 6**	**雌: 6**	**雄: 6**	**雌: 6**	**雄: 6**	**雌: 6**
トキシコキネティクス Day 1　（平均値±標準偏差）										
$AUC_{0\text{-}tau}$ (μg·day/mL)	-	-	883 ±169	774 ±321	3930 ±1460	3550 ±760	3780 ±424	3350 ±647	5120 ±919	5780 ±670
C_{max} (μg/mL)	-	-	427 ±71.4	382 ±120	1950 ±809	1610 ±420	1750 ±265	1650 ±362	3850 ±423	4610 ±556
トキシコキネティクス Day 37　（平均値±標準偏差）										
$AUC_{0\text{-}tau}$ (μg·day/mL)	-	-	253 ±37.7	20.1 ±18.6	3450 ±2750	3370 ±2260	3270 ±494	2810 ±1110	4650 ±2080	3830 ±2090
C_{max} (μg/mL)	-	-	155 ±107	20.5 ±26.1	1740 ±1230	1630 ±997	1740 ±420	1450 ±563	3730 ±1250	4300 ±890
トキシコキネティクス Day 64[a]/88　（平均値±標準偏差）										
$AUC_{0\text{-}tau}$ (μg·day/mL)	-	-	395 ±438	58.1 (n=1)	3750 ±2420	3810 ±2390	2500 ±1070	2310 ±1460	6370 ±2070	4370 ±2070
C_{max} (μg/mL)	-	-	217 ±215	18.2 ±35.8	1730 ±1060	1740 ±1030	1230 ±463	1080 ±573	5250 ±1200	4490 ±743

投与量（mg/kg）	**0（対照） 3 日毎に 13 週間 皮下投与**		**50 3 日毎に 13 週間 皮下投与**		**150 3 日毎に 13 週間 皮下投与**		**150 Day 1、Day 4、Day 37、 Day 40、Day 64 及び Day 67 に皮下投与**		**150 3 日毎に 13 週間 静脈内投与**	
動物数	**雄: 5**	**雌: 5**	**雄: 4**	**雌: 4**	**雄: 6**	**雌: 6**	**雄: 6**	**雌: 6**	**雄: 6**	**雌: 6**
抗薬物抗体 （陽性動物数／検査動物数）	-	-	4/4	4/4	4/6	3/6	6/6	6/6	6/6	2/6
投与期間中：特記すべき所見										
血液生化学的検査										
IgG（g/L）[b]										
Day 36	-0 ～ -0.8%	-0 ～ -4.8%	-75.3 ～ -93.3%	-26.4 ～ -86.2%	-5.4 ～ -70.3%	-60.3 ～ -80.7%	-0 ～ -35.6%	-0 ～ -27.0%	-64.2 ～ -79.0%	-14.8 ～ -88.7%
Day 85	-0%	-0 ～ -3.4%	-45.8 ～ -78.5%	-0 ～ -73.2%	-0 ～ -77.1%	-38.8 ～ -81.8%	-0 ～ -48.8%	-0 ～ -46.5%	-66.2 ～ -73.3%	-64.8 ～ -85.4%
総たん白（g/L）[b]										
Day 36	-0 ～ -0.3%	-0 ～ -3.7%	-8.1 ～ -12.7%	-0 ～ -15.7%	-0 ～ -12.5%	-7.3 ～ -20.1%	-0 ～ -4.6%	-0 ～ -2.3%	-7.9 ～ -14.4%	-9.4 ～ -21.5%
Day 85	-0 ～ -2.7%	-0%	-7.9 ～ -18.1%	-0 ～ -8.4%	-2.1 ～ -16.7%	-3.3 ～ -19.1%	-0 ～ -7.6%	-0 ～ -0.9%	-10.8 ～ -22.4%	-7.4 ～ -21.9%
アルブミン（g/L）[b]										
Day 15	-0 ～ -11.2%	-0 ～ -4.3%	-6.5 ～ -15.8%	-4.4 ～ -9.9%	-0 ～ -24.0%	-0 ～ -11.0%	-0 ～ -12.2%	-0 ～ -18.3%	-2.7 ～ -20.3%	-1.2 ～ -10.2%
Day 22	-0 ～ -3.2%	-0 ～ -2.3%	-1.8 ～ -9.4%	-2.0 ～ -8.5%	-0.6 ～ -31.3%	-0.7 ～ -17.4%	-0 ～ -13%	-0 ～ -11.3%	-5.2 ～ -13.1%	-0 ～ -21.5%
Day 36	-0 ～ -7.9%	-0 ～ -6.3%	-0 ～ -7.8%	-0 ～ -7.1%	-0 ～ -22.5%	-3.6 ～ -10.6%	-0 ～ -8.8%	-0 ～ -4.4%	-5.5 ～ -14.7%	-3.5 ～ -14.3%

投与量（mg/kg）	**0（対照） 3 日毎に 13 週間 皮下投与**		**50 3 日毎に 13 週間 皮下投与**		**150 3 日毎に 13 週間 皮下投与**		**150 Day 1、Day 4、Day 37、 Day 40、Day 64 及び Day 67 に皮下投与**		**150 3 日毎に 13 週間 静脈内投与**	
動物数	**雄: 5**	**雌: 5**	**雄: 4**	**雌: 4**	**雄: 6**	**雌: 6**	**雄: 6**	**雌: 6**	**雄: 6**	**雌: 6**
グロブリン（g/L）[b]										
Day 36	-0%	-0%	-8.6 ～ -30.9%	-0 ～ -32.1%	-0 ～ -15.1%	-7.2 ～ -33.0%	-0%	-0%	-0 ～ -20.2%	-2.1 ～ -35.7%
Day 85	-0 ～ -4.8%	-0%	-18.6 ～ -43.3%	-0 ～ -16.7%	-0 ～ -32.8%	-0 ～ -32.1%	-0 ～ -35.5%	-0 ～ -2.7%	-7.6 ～ -36.9%	-13.7 ～ -32.6%
アルブミン／グロブリン比[c]										
Day 36	+0%	+0%	+0.7 ～ +50.9%	+0 ～ +44.5%	+0 ～ +5.5%	+0 ～ +37.3%	+0%	+0%	+0 ～ +12.5%	+0 ～ +36.4%
Day 85	+0 ～ 4.4%	+0%	+22.3 ～ +100%	+0 ～ +20.1%	+0 ～ +41.2%	+0 ～ +36.4%	+0 ～ +83.4%	+0 ～ +2.9%	+0 ～ +45.9%	+8.7 ～ +32.0%
T 細胞依存性抗体反応										
抗 KLH IgG 抗体応答[d]										
一次免疫										
一次免疫前（Day 41）	<100	<100	0%	0%	0%	+2%	0%	+35%	0%	+14%
一次免疫後 14 日 （Day 55）	5335	7334	-47.9%	+75.7%	-65.6%	-62.7%	-49.5%	-25.9%	-69.6%	-36.6%
一次免疫後 21 日 （Day 62）	4372	7142	-77.9%*	-39.6%	-78.6%*	-76.4% **	-23.9%	-25.9%	-84.4% **	-69.5%*
一次免疫後 28 日 （Day 69）	3810	7639	-81.1% **	-53.5%*	-75.3%	-85.6% ***	-73.1%*	-76.8%	-85.9% **	-81.1% **
二次免疫										
二次免疫後 7 日 （Day 76）	25,092	30,857	-63.3%	-30.0%	-56.2%	-66.7%	-38.3%	-60.2%	-76.7%	-9.3%
二次免疫後 14 日 （Day 83）	20,691	29,604	-83.1%*	-74.8%	-74.7%*	-86.8% **	-16.8%	-59.2%	-88.1% **	-65.9%

投与量（mg/kg）	**0（対照） 3 日毎に 13 週間 皮下投与**		**50 3 日毎に 13 週間 皮下投与**		**150 3 日毎に 13 週間 皮下投与**		**150 Day 1、Day 4、Day 37、 Day 40、Day 64 及び Day 67 に皮下投与**		**150 3 日毎に 13 週間 静脈内投与**	
動物数	**雄: 5**	**雌: 5**	**雄: 4**	**雌: 4**	**雄: 6**	**雌: 6**	**雄: 6**	**雌: 6**	**雄: 6**	**雌: 6**
二次免疫後 21 日 （Day 90）	10,333	18,257	-83.8% **	-75.6%*	-70.4% **	-86.6% ***	+31.8%	-37.2%	-87.2% ***	-78.5%*
病理組織学的検査										
主試験終了時										
脳										
評価動物数	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4
髄膜内の単核細胞浸潤 軽微	1	0	4	3	2	2	3	3	4	2
血管周囲浸潤	1	0	1	1	4	0	0	2	1	0
皮下投与部位										
評価動物数	3	3	4	4	4	4	4	4	0	0
単核細胞浸潤										
軽微	0	0	1	1	3	1	0	2	N/A	N/A
軽度	0	0	1	0	1	2	0	0	N/A	N/A
中等度	0	0	2	2	0	1	0	0	N/A	N/A
顕著	0	0	0	1	0	0	0	0	N/A	N/A
線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	N/A	N/A
壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	N/A	N/A
回復性評価: 投与期間との比較目的で示したが注目すべき所見なし										
動物数	雄: 2	雌: 2	雄: 0	雌: 0	雄: 2	雌: 2	雄:2	雌: 2	雄: 2	雌: 2
脳										
髄膜内の単核細胞浸潤 軽微	1	2	N/A	N/A	1	1	0	0	2	0
血管周囲浸潤	0	0	N/A	N/A	0	0	0	0	1	1
皮下投与部位										
単核細胞浸潤 軽微	1	0	N/A	N/A	1	1	0	0	N/A	0

*=p<0.05; **=p<0.01; ***=p<0.001（分散分析の後、被験物質投与群と対照群との対比較、両側検定）、N/A=-該当せず、-=特記すべき所見なし、AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高血漿中濃度、KLH=キーホールリンペットヘモシアニン

[a] 150mg/kg の間歇皮下投与群

[b] 各動物の最低の投与前値に対する個々動物の減少（-）率範囲

[c] 各動物の最高の投与前値に対する個々動物の増加（+）率範囲

[d] 対照群については平均抗体価を示し、被験物質投与群については対照群に対するパーセンテージを表示する

表 7-2　26 週間反復投与毒性試験

被験物質：ロザノリキシズマブ

報告書の題名：UCB7665 - 26-week subcutaneous administration toxicity study in the cynomolgus monkey, with an 8-week recovery phase

動物種/系統：	カニクイザル（アジア起源）	投与期間：	26 週間	**試験番号：**	**NCD2553**
試験開始齢：	5～10 年齢	休薬期間：	8 週間	CTD における記載箇所：	4.2.3.2
初回投与年月日：	2016 年 9 月 6 日	投与方法：	皮下投与	GLP 適用：	適

溶媒/投与形態：　30mM L-ヒスチジン、250mM L-プロリン、0.03%ポリソルベート 80、pH5.6

特記事項：　雌雄受胎能の評価

無毒性量：　薬理作用及び標的外作用に関連する有害所見が認められなかったことから、3 日に 1 回で 26 週間皮下投与したときの NOAEL は 150mg/kg と推定された。ロザノリキシズマブ投与群の 1 例での免疫複合体の沈着による血管周囲浸潤は、ヒトにほとんど外挿されないが、有害であったため、本試験における全体の NOAEL は推定されなかった。

投与量（mg/kg）	**0（対照）**		**150 3 日毎に 26 週間皮下投与**	
動物数	**雄: 5**	**雌: 5**	**雄: 6**	**雌: 8**
トキシコキネティクス Day 1				
$AUC_{0\text{-}72}$ (µg·h/mL)	-	-	68,200 (23.5)	68,000 (25.5)
C_{max} (µg/mL)	-	-	1260 (26.9)	1300 (25.3)
トキシコキネティクス 第 13 週				
$AUC_{0\text{-}72}$ (µg·h/mL)	-	-	163,000 (12.5)	85,200 (47.0)
C_{max} (µg/mL)	-	-	2990 (15.3)	1580 (46.3)
トキシコキネティクス 第 26 週				
$AUC_{0\text{-}72}$ (µg·h/mL)	-	-	164,000 (17.5)	103,000 (45.5)
C_{max} (µg/mL)	-	-	2890 (19.3)	1920 (40.4)
抗薬物抗体 （陽性動物数／検査動物数）	1/5	2/5	4/6	5/8
投与期間中：特記すべき所見				
死亡及び安楽死動物数	0	0	0	1（この動物は期待される薬理作用を示さなかったため、時期を早めて Day 60 に剖検した）

投与量（mg/kg）	0（対照）		150 3 日毎に 26 週間皮下投与	
動物数	**雄: 5**	**雌: 5**	**雄: 6**	**雌: 8**
血液生化学的検査				
IgG（g/L）[a]				
Day 31	9.1 ～ -4.0%	14.8 ～ -0.1%	-55.7 ～ -74.9%***	77.8 ～ -77.7%*
Day 86	10.2 ～ 4.8%	23.9 ～5.6%	-32.9 ～ -51.0%**	-40.7 ～ -59.9%***
Day 136	18.1 ～-0.6%	10.4 ～ -2.9%	-58.7 ～ -67.3%***	-60.8 ～ -71.9%***
Day 176	20.1 ～-0.2%	15.0 ～ -0.8%	-41.6 ～-58.1%***	-49.4 ～ -68.0%***
総たん白（g/L）[a]				
Day 31	7.9 ～-2.5%	7.4 ～ 3.1%	-10.0 ～ -22.0%***	9.6 ～ -18.5%*
Day 86	1.0 ～ -2.1%	0.1 ～ -4.4%	-6.6 ～ -20.5%***	-12.3 ～ -18.5%*
Day 136	12.7 ～ -3.7%	7.8 ～ -2.8%	-12.4 ～ -19.8%***	-8.2 ～ -17.1%**
Day 176	12.8 ～ 2.4%	10.2 ～ 0.8%	-10.6 ～ -17.2%***	-9.2 ～ -20.4%***
アルブミン（g/L）[a]				
Day 31	21.6 ～ -2.8%	8.6 ～ 1.3%	-4.4 ～ -20.2%**	-2.2 ～ -19.5%***
Day 86	-6.4 ～ -15.9%	-5.2 ～ -10.2%	-8.3 ～ -30.3%**	-6.5 ～ -20.7%
Day 136	4.8 ～ -16.1%	6.2 ～ -5.8%	-8.0 ～ -23.4%***	5.0 ～ -12.2%
Day 176	26.9 ～ -1.9%	6.5 ～ -3.2%	-8.9 ～ -25.1%***	2.0 ～ -15.7%*
グロブリン（g/L）[a]				
Day 31	14.5 ～ -9.8%	8.6 ～ 4.0%	-7.0 ～ -34.3%**	52.0 ～ -30.9%
Day 86	33.3 ～ 3.1%	15.6 ～ -1.5%	0.6 ～ -24.0%**	-9.7 ～ -25.7%*
Day 136	23.2 ～ 6.8%	12.0 ～ 1.6%	-2.0 ～ -26.7%***	-10.6 ～ -32.3%**
Day 176	19.4 ～ -4.1%	17.5 ～ 3.2%	1.6 ～ -22.8%*	-17.7 ～ -29.7%***
補体				
C3a（Day 31） 初回投与前値に対する上昇率	-	-	-	2 例 (+561% & +399% and +201% & +258%) [b]
T 細胞依存性抗体反応				
抗 KLH IgG 抗体応答 [c]				
一次免疫				
一次免疫前（Day 77）	100	100	41.0	0.0
一次免疫後 7 日（Day 84）	4462	13,494	116.0*	-18.7
一次免疫後 14 日（Day 91）	23,625	35,276	-43.0	-54.4*

投与量（mg/kg）	0（対照）		150 3日毎に26週間皮下投与	
動物数	**雄: 5**	**雌: 5**	**雄: 6**	**雌: 8**
一次免疫後21日（Day 98）	27,576	30,713	-72.4**	-66.9***
一次免疫後28日（Day 105）	29,232	35,157	-79.0***	-77.4***
二次免疫				
二次免疫前（Day 140）	22,137	19,561	-90.2***	-74.2**
二次免疫後7日（Day 147）	47,238	38,160	-21.5	10.9
二次免疫後14日（Day 154）	44,847	31,654	-30.7	58.0*
二次免疫後21日（Day 161）	50,617	21,887	-74.1***	16.3
病理組織学的検査				
主試験終了時				
評価動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 4	雌: 6
肺：炎症性細胞の血管周囲浸潤	0	0	0	2（軽度：1、中等度：1）
肝臓：炎症性細胞の血管周囲浸潤	0	0	0	1（軽度）
腎臓：炎症性細胞の血管周囲浸潤	0	0	0	1（軽度）
盲腸：炎症性細胞の血管周囲浸潤	0	0	0	1（軽度）
心臓：炎症性細胞の血管周囲浸潤	0	0	0	1（軽微）
皮下投与部位：炎症性細胞浸潤	0	0	4（軽微）	6（軽微：2、軽度：3、中等度：1）
回復性評価				
評価動物数	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
特記すべき所見	0	0	0	0

*=p<0.05; **=p<0.01; ***=p<0.001（分散分析の後、被験物質投与群と対照群との対比較、両側検定）、- =特記すべき所見なし、AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高血漿中濃度、KLH=キーホールリンペットヘモシアニン

[a] 各動物の最低の投与前値に対する個々動物の上昇（+）又は低下（-）の変動範囲を示す

[b] 初回投与前値に対するDay 31の投与前値と投与後4時間の値の上昇（+）率を示す

[c] 対照群については平均抗体価を示し、ロザノリキシズマブ投与群については対照群の平均値からの変動をパーセンテージとして表示する

トキシコキネティクスのデータは、平均値（CV%）として示す

8. *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験は実施していない。

9. *In vivo* 遺伝毒性試験

試験は実施していない。

10. がん原性試験

試験は実施していない。

11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

試験は実施していない。

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

試験は実施していない。

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験は実施していない。

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

表 14-1　拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験

被験物質：ロザノリキシズマブ

報告書の題名：Enhanced study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys with a six months postnatal development phase

動物種／系統：カニクイザル（アジア起源）　投与期間：妊娠 20 日から分娩まで　試験番号：NCD3001
試験開始週齢：少なくとも 4 年齢　交尾期間：2018 年 12 月 15 日～2019 年 4 月 21 日
初回投与年月日：2018 年 12 月 15 日　帝王切開日：該当せず　CTD における記載箇所：4.2.3.5.3
特記事項：なし　投与方法：3 日に 1 回皮下投与　GLP 適用：適
無毒性量：母動物：150mg/kg（3 日に 1 回投与）　溶媒／投与形態：30mM L-ヒスチジン、250mM L-プロリン、
出生児：150mg/kg（3 日に 1 回投与）　0.03%ポリソルベート 80、pH5.6

投与量（mg/kg、3 日に 1 回投与）		0（対照）	50	150
母動物	雌動物数	19	19	19
	トキシコキネティクス：妊娠 44 日			
	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·day/mL)	-	132	1660
	C_{max} (μg/mL)	-	112	972
	トキシコキネティクス：妊娠 143 日			
	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·day/mL)	-	247	3180
	C_{max} (μg/mL)	-	139	1500
	抗薬物抗体	1 例：低反応 0 例：軽度／高反応	2 例：低反応 14 例：軽度／高反応	9 例：低反応 7 例：軽度／高反応
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	1（授乳期以降）
	流産	1	3	4
	自然分娩	17	16	13
	死産	1	0	2
	出生児死亡	7	4	3
	生後 8 日目生存児数	11	12	10
	生後 180 日目生存児数	10	12	10
	一般状態	-	-	-
	体重	-	-	-
	摂餌量	-	-	-

投与量（mg/kg、3 日に 1 回投与）		0（対照）	50	150
	妊娠及び授乳期間 血液学的検査及び凝固系検査	-	-	-
	妊娠期間 血液生化学的検査	-	IgG、総たん白、グロブリン、アルブミンの低下	IgG、総たん白、グロブリン、アルブミンの低下
	授乳期間 血液生化学的検査	-	IgG、総たん白、グロブリン、アルブミンの低下	IgG、総たん白、グロブリン、アルブミンの低下
	平均妊娠期間（日数）	157	156	152
	異常分娩	0	0	0
	器官重量	-	-	-
	剖検所見	-	-	-
出生児	評価出生児数	17	16	13
	トキシコキネティクス、生後 7 日	-	-	-
	抗薬物抗体	-	4 例：低反応 11 例：軽度／高反応	9 例：低反応 2 例：軽度／高反応
	生存児数	17	16	13
	成熟期での死亡及び瀕死屠殺動物数	7	4	3
	一般状態	-	-	-
	体重	-	-	-
	外表検査	-	-	-
	形態学的検査	-	-	-
	神経行動学的評価	-	-	-
	握力	-	-	-
	骨格発達度	-	-	-
	血液学的検査	-	-	-
	凝固系検査	-	-	-
	血液生化学的検査	-	-	-
	血液及び組織のイムノフェノタイピング	-	-	-
	T 細胞依存性抗体応答	-	正常な IgM 及び IgG 抗体価	正常な IgM 抗体価 IgG 抗体価の軽度低下
	器官重量	-	-	-
	剖検所見	-	-	-

- =特記すべき所見なし、AUC=薬物濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最高血漿中濃度

15. 幼若動物を用いた試験

試験は実施していない。

16. 局所刺激性試験

個別の試験は実施せず、反復投与毒性試験の中で局所刺激性を評価した。

17.　その他の毒性試験

表 17-1　その他の毒性試験、試験番号 NCD2458

被験物質：ロザノリキシズマブ

報告書の題名：UCB7665 - Assessment of the potential cross reactivity of UCB7665DS-FITC with a selected panel of human and cynomolgus monkey tissues						
動物種／系統	投与方法	投与期間	濃度	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
ヒト及びカニクイザル	*In vitro* アッセイ FITC-UCB7665 又は FITC-ET904（アイソタイプコントロール）を 7 の組織パネルに適用 陽性対照組織：ヒト及びカニクイザルの胎盤	該当せず	標識被験物質の濃度： 0.05, 0.1, 0.2µg/mL	各組織：ヒトドナー3 名 各組織：カニクイザル 3 例	FcRn を発現する既知の組織で特異的な陽性染色が認められた。それらの組織は、ヒト及びカニクイザルの血管内皮、上皮細胞、尿路上皮、結合組織、糸球体メサンギウム細胞及び平滑筋に加えて、カニクイザルの神経内膜及び莢膜／顆粒膜細胞内であった。 主に細胞質にみられた特異的な染色は、ヒト及びカニクイザルのほとんどの組織内に散在する細胞（リンパ組織内の細胞、血管周囲及び腺周囲細胞、神経網及び末梢神経組織、結合組織内細胞、筋線維間に存在する細胞など）でも認められた。染色された細胞は通常紡錘形、恒星又は葉巻の形をしており、分布に基づくと（主に結合組織の枠組みで）、散在する特定の陽性細胞は内皮又は内皮前駆細胞である可能性が高く、白血球よりも組織に存在する細胞の可能性が高い。 ヒトとカニクイザルで観察された特定の陽性染色の間で良好な一致が認められた。	NCB2458

UCB7665=ロザノリキシズマブ、FITC=フルオレセインイソチオシアネート

表 17-2　その他の毒性試験、試験番号 NCD2613

被験物質：ロザノリキシズマブ

報告書の題名：**UCB7665: Investigative assessment of the potential cross reactivity with a selected panel of human and cynomolgus monkey brain and gastrointestinal tissues and human placental tissues, from various stages of gestation.**						
動物種／系統	**投与方法**	**投与期間**	**濃度**	**性別及び一群の動物数**	**特記すべき所見**	**試験番号**
ヒト及びカニクイザル	*In vitro* アッセイ FITC-UCB7665 又は FITC-ET904（アイソタイプコントロール）を 7 つの組織パネルに適用 陽性対照組織：ヒト胎盤	該当せず	標識被験物質の濃度：0.1µg/mL	各組織：ヒトドナー3 名 各組織：カニクイザル 3 例	カニクイザル及びヒトとも、消化管粘膜及び粘膜下層、胎盤絨毛間質、中枢神経系の血管周囲及び髄膜において、免疫系の起原の可能性がある単核細胞に特異的な顆粒状の細胞質染色を認めた。 両種とも、消化管切片では線維芽細胞及び粘膜上皮に特異的な染色がみられた。内皮細胞は一貫して軽微な陽性染色を示した。 消化管の粘膜上皮細胞及び腸管筋神経節、中枢神経系の微小血管内皮細胞内の特異的な信号強度に種差は小さい。 ヒト胎盤は、個体間又は妊娠期間間の変動によると考えられる間質内に染色強度の幅を示した。 ヒトとカニクイザルに観察された特異的な陽性染色の間には、良好な一致がみられた。	NCD2613

UCB7665=ロザノリキシズマブ、FITC=フルオレセインイソチオシアネート

表 17-3　その他の毒性試験、試験番号 40001817

被験物質：ロザノリキシズマブ

報告書の題名：*In vitro* cytokine release assays with UCB7665						
動物種／系統	**投与方法**	**投与期間**	**濃度**	**性別及び一群の動物数**	**特記すべき所見**	**試験番号**
ヒト細胞の *in vitro* アッセイ	該当せず	該当せず	ロザノリキシズマブ濃度：0.01−100μg/mL 陽性対照： 抗ヒト CD52 抗体アレムツズマブ、抗ヒト CD3 抗体ムロノマブ、FcyR-架橋試薬（ヒトデ IgG1） 陰性対照： IgG4 アイソタイプ	該当せず	いずれのアッセイ形式でも IFNγ、IL-12p70、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10 及び TNFα の上昇は認められなかった。	40001817

UCB7665=ロザノリキシズマブ

表 17-4　その他の毒性試験、試験番号 NCD2667

被験物質：ロザノリキシズマブ

報告書の題名：Application of InTESTine™ model to evaluate UCB7665 effects in the human GI tract						
動物種／系統	**投与方法**	**投与期間**	**濃度**	**性別及び一群の動物数**	**特記すべき所見**	**試験番号**
ヒト	該当せず（*ex vivo*）	該当せず	10 及び 100µg/mL	ヒト回腸及び結腸の検体数：n=3／組織	組織の透過性、生存率及び組織学的所見に基づき、UCB7665 は両濃度（10 及び 100µg/mL）で、管腔及び血清中曝露の後、IgG4 適合アイソタイプと比較して、ヒト腸管組織（回腸及び近位結腸）の透過性、生存率、毒性に有意な影響を及ぼさないと結論される。 腸の恒常性あるいは下痢に関与するエイコサノイド脂質メディエーターの LC-MS 分析データに基づき、UCB7665 の 100µg/mL 及び 10µg/mL に曝露された組織と IgG4 適合アイソタイプコントロール又は製剤緩衝液との間で、エイコサノイド脂質メディエーター放出に有意又は一貫した傾向は示されなかった。	NCD2667

UCB7665=ロザノリキシズマブ、LC-MS=液体クロマトグラフィー質量分析

表 17-5　その他の毒性試験、新規添加剤の安全性評価

被験物質：L-ヒスチジン塩酸塩水和物

新規添加剤の安全性評価
L-ヒスチジン塩酸塩水和物の溶解後は、L-ヒスチジンと同じ性質を有し、同一の挙動をすることから、L-ヒスチジン塩酸塩水和物の安全性は、製剤中に含まれる L-ヒスチジン塩酸塩水和物と L-ヒスチジンの和で評価することが適切であると考えられる。今回の使用量は、静脈内投与で医薬品添加剤として認められている L-ヒスチジンの 1 日最大使用量 624mg を超えていないことから、全身毒性に関する安全性には問題がないものと考えられる。皮下投与により問題となる局所刺激性は認められなかった。以上のことから、ロザノリキシズマブ皮下投与製剤に含まれる L-ヒスチジン塩酸塩水和物及び L-ヒスチジンの全身毒性及び局所刺激性の安全性は確認されており、新規添加剤としての L-ヒスチジン塩酸塩水和物の使用量に対する新たな毒性試験の実施は必要ないと考える。