イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg シリンジ

2.6.6　毒性試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.6　毒性試験の概要文 1
2.6.6.1　まとめ 1
2.6.6.1.1　毒性試験の所見の概要 2
2.6.6.2　単回投与毒性試験 4
2.6.6.3　反復投与毒性試験 4
2.6.6.3.1　6 週間反復投与毒性試験 4
2.6.6.3.2　13 週間反復投与毒性試験 5
2.6.6.3.3　9 ヵ月間反復投与毒性試験 5
2.6.6.4　遺伝毒性試験 6
2.6.6.5　がん原性試験 6
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 7
2.6.6.6.1　雌受胎能試験（9 ヵ月間投与） 7
2.6.6.6.2　雄受胎能試験（13 週間投与） 8
2.6.6.6.3　胚・胎児発生に関する試験 10
2.6.6.6.4　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 10
2.6.6.7　局所刺激性試験 11
2.6.6.8　その他の毒性試験 12
2.6.6.8.1　免疫原性の評価 12
2.6.6.8.2　免疫毒性の評価 12
2.6.6.8.3　不純物の評価 12
2.6.6.8.4　組織交差反応性 14
2.6.6.9　考察及び結論 14
2.6.6.10　参考文献 15

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

インターロイキン（interleukin：IL）-13に対する免疫グロブリンG4（immunoglobulin G4：IgG4）モノクローナル抗体であるレブリキズマブについて、カニクイザルを用いた一連の毒性試験、すなわち、単回投与薬物動態（pharmacokinetics：PK）試験における忍容性評価（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］非適用）、6週間、13週間、及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験、雄受胎能試験、雌受胎能試験、胚・胎児発生に関する試験（embryo-fetal development：EFD 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（pre- and postnatal development：PPND 試験）、並びにヒト及びサルの正常組織を用いた組織交差反応性試験で評価した（表 2.6.6-1）。単回投与 PK 試験以外の試験には、GLP を適用した。一部の手順（被験物質の特性決定、標準的でないパラメータの測定など）はGLP非適用下で実施したが、試験結果及び試験の信頼性に影響を及ぼすものではなかった。反復投与毒性試験において回復性を評価する標準的な回復群は設けなかったが、13週間反復投与毒性試験でトキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）サテライト群として4回投与後に10週間の休薬期間をおいた後に剖検する群を、雌受胎能試験では 8 ヵ月間の回復性評価群を、それぞれ設定した。動物の選択、用量設定、及び投与間隔の根拠など非臨床毒性試験戦略全体に関する詳細は CTD 第 2.4.1 項に記載した。以下に概要を示す。

動物の選択

- レブリキズマブはヒト及びカニクイザルの IL-13 に特異的かつ高い親和性で結合し、ラット及びマウスの IL-13 には結合しないため（CTD 第 2.6.2.2.1.1 項）、試験動物種としてカニクイザルを選択した。
- 反復投与毒性試験は、様々な年齢及び発達段階（幼若期、春機発動前後、及び性成熟後）のサルを用いて実施した。受胎能試験は性成熟したサルを用いて実施した。

投与方法及び用量

- 臨床投与経路をサポートするため、レブリキズマブをサルに静脈内（intravenous：IV）又は皮下（subcutaneous：SC）投与した。
- 反復投与時の投与頻度は、サルに単回 IV 投与したときの消失半減期に基づき、週 1 回とした（CTD 第 2.6.4.3.1.2 項参照）。
- 単回投与で忍容性が認められたこと、循環血中 IL-13 を飽和させると予想されること、また臨床最高用量より十分高い用量であることから、反復投与毒性試験及び受胎能試験では高用量に 25 mg/kg を選択した。その後、反復投与試験で 25 mg/kg の用量を SC 投与又は IV 投与したときのレブリキズマブの曝露量は、臨床最高投与レジメン（試験 1 日目及び 14 日目に 500 mg 投与、その後 2 週間ごとに 250 mg 投与）の 10 倍以上であることが確認された。低用量（5、1、又は 0.05 mg/kg）は、レブリキズマブの全身曝露量が、臨床での曝露量の範囲内又はそれをわずかに上回ると予想される用量を設定した。
- EFD 試験及び PPND 試験では、臨床投与レジメンを反映するため、サルに負荷用量のレブリキズマブを投与した後、維持用量を週 1 回投与した。高用量群には 150 mg/kg を単回負荷投与した後 50 mg/kg の用量で週 1 回を投与した。この用量は、臨床曝露量に対する適切な曝露量比が得られるように選択した。

被験物質

- 毒性試験はチャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）細胞由来の毒性試験用ロット（雄受胎能試験及び PPND 試験で使用）又はマウス骨髄腫（NS0）細胞由来の毒性試験用ロット（上記 2 試験以外で使用）のいずれかを用いて実施し、それぞれのロットは異なる分析法で特性解析した。
- 純度及び不純物濃度は両毒性試験用ロット間で同程度であった。
- サルの一連の毒性試験におけるレブリキズマブの曝露量は、各試験で用いた投与方法の違い（SC 投与と IV 投与）を考慮すると、おおむね同程度であった。
- ラットに CHO 細胞由来及び NS0 細胞由来のロットを単回 SC 投与したときの薬物動態は類似していた（CTD 第 2.6.4.3.1.1 項参照）。

表 2.6.6-1.　レブリキズマブの毒性プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	用量（mg/kg）	動物種	報告書番号
単回投与毒性試験				
単回＋6 週間観察	IV	1, 10, 100	カニクイザル	13-1078
反復投与毒性試験				
6 週間	IV	0, 0.95, 4.9, 22.57 QW	カニクイザル	07-1510
13 週間	SC	0, 5, 25 QW	カニクイザル	07-1330
9 ヵ月（＋投与 3 ヵ月時点中間剖検も設定）	IV	0, 1, 5, 25 QW	カニクイザル	07-1186
生殖発生毒性試験				
雌受胎能 9 ヵ月間＋8 ヵ月間回復	IV	0, 0.05, 1, 25 QW	カニクイザル	07-1706
雄受胎能 13 週間＋20 週間回復	SC	0, 5, 25 QW	カニクイザル	10-2290
胚・胎児発生 GD 20～48	SC	0, 15, 45, 150（GD 20 の負荷用量）その後 0, 5, 15, 50 QW	カニクイザル	07-1269
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能 GD 35～168/分娩＋出生児観察 PND 1～180	SC	0, 45, 150（GD 35 の負荷用量）その後 0, 15, 50 QW	カニクイザル	12-3655
その他の試験				
組織交差反応性	Ex vivo	N/A	ヒト	07-1500
組織交差反応性	Ex vivo	N/A	カニクイザル	07-1501

略号：GD = 妊娠日数、IV = 静脈内、N/A = 該当なし、PND = 生後日数、QW = 週 1 回、SC = 皮下。

2.6.6.1.1　毒性試験の所見の概要

レブリキズマブに関連する毒性所見は認められなかった。カニクイザルにレブリキズマブを 25 mg/kg までの用量で最長 9 ヵ月間週 1 回 IV 又は SC 投与したときの忍容性は良好であった。いずれの反復投与毒性試験でも 25 mg/kg が無毒性量（no-observed-adverse-effect level：NOAEL）であった。妊娠サルに 150 mg/kg までの用量を単回負荷 SC 投与後、妊娠期間を通して 50 mg/kg の用量で週 1 回 SC 投与したときの忍容性も良好であった。

様々な試験を通して、大半のサルでレブリキズマブへの曝露が投与期間を通して認められた。レブリキズマブに反応する抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）の発現頻度は、すべての試験を通して低～中等度であったが、多くの場合、ADA によるレブリキズマブの曝露量への影響は

なかった。反復投与毒性試験の高用量（25 mg/kg）でのレブリキズマブの曝露量を、臨床曝露量と比較した場合、適切な安全域が得られた（表 2.4-1）。

非臨床毒性試験の主な所見を以下に示す。

- ヒト及びサルの正常組織に対してレブリキズマブの交差反応性結合は認められなかった（第 2.6.6.8.4 項参照）。
- いずれの試験でも、投与との関連が明らかな全身毒性及び免疫毒性は認められなかった。
- 免疫毒性の評価項目として、血液学的検査（すべての試験）、末梢血免疫表現型検査（反復投与毒性試験及び PPND 試験の出生児）、リンパ系組織の病理組織学的検査（反復投与毒性試験、受胎能試験、及び PPND 試験の出生児）、並びに抗原に対する T 細胞依存性の抗体産生の評価（PPND 試験の出生児）を実施した。
- レブリキズマブ投与と関連する可能性がある以下の所見が見られたが、いずれも孤発例又は単一の試験での発現であり、試験間で一貫性がなく、投与との関連性は明らかではなかった。
    - 一般状態観察で 1 例に SC 投与部位の腫脹が認められ、局所的な投与部位反応の可能性が考えられた（第 2.6.6.6.2 項）。
    - 一般状態観察で 1 例に鼠径部及び下腹部の斑点及び膨疹が認められた。注入部位（背側の胸部）から離れていたため、全身性の注入反応の可能性が考えられた（第 2.6.6.6.2 項）。
    - 病理組織学的検査で 1 例の複数器官に動脈炎が認められ、腎臓では複数の血管に変化が認められた（第 2.6.6.6.2 項）。全体的な所見はカニクイザルに散見される特発性動脈炎の特徴を示しており、偶発的で自然発生性の所見である可能性が高いと考えられた。
    - 1 例で血清中の多クローン性高免疫グロブリン血症が認められたが、これは腸炎に関連する可能性が高く、偶発的な孤発性疾患と考えられた（第 2.6.6.6.1 項）。
    - 病理組織学的検査で、性成熟した雌サルの一部に、子宮、子宮頚部、上皮小体、甲状腺、胸腺、又はこのうち 2 つ以上の器官に嚢胞が認められた（第 2.6.6.6.1 項）が、カニクイザルで見られる偶発的所見と考えられた。
- 心血管系、呼吸系、及び中枢神経系に対する安全性薬理評価を実施したところ、レブリキズマブ投与に関連する変化は認められなかった（CTD 第 2.6.2.4 項参照）。
- 性成熟サルの精子形成、性周期、及び受胎能に関するその他の評価項目、並びに生殖器官の検査では、投与に関連する影響は認められなかった（第 2.6.6.6.1 項及び第 2.6.6.6.1 項）。
- 妊娠サルに投与したとき、胚・胎児発生及び出生児の生後発達に、投与に関連する影響は認められなかった（第 2.6.6.6.3 項及び第 2.6.6.6.4 項参照）。
    - 出生児の免疫毒性評価項目に影響が認められなかったことから、レブリキズマブは免疫系の発達に影響を及ぼさないことが示された。
- レブリキズマブの非臨床データ及び IL-13 の機能に関する公表文献を詳細に評価した結果、レブリキズマブの IL-13 中和作用によるがん原性の懸念は低いと考えられた（第 2.6.6.5 項参照）。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

報告書 13-1078（4.2.3.1.1）、概要表 2.6.7.5-1

単回投与試験を実施し、レブリキズマブの忍容性及びPKを評価した（GLP非適用）。1群2例の雌カニクイザルに、レブリキズマブを1、10、又は100 mg/kgの用量で単回IV投与した後、42日間の観察期間を設けた。

評価項目は生死、一般状態観察、体重、体重変化、臨床検査（投与 24 時間後の血液生化学的検査及び血液学的検査）、レブリキズマブの血清中PK、及び免疫原性（ADA）とした。

PK及びADA測定の結果はCTD 2.6.4.3.1.2項に示す。

- 死亡は認められず、投与に関連する一般状態所見も認められなかった。体重は全例で正常範囲内にあり、臨床検査パラメータはおおむね背景データの範囲内にあった。
- 血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加が中用量群の 1 例で認められたが、筋肉由来であり、注入／試料採取の手技に関連する変化と考えられた。

以上、レブリキズマブを100 mg/kgまでの用量で単回IV投与したときの忍容性は良好であり、概算の致死量は100 mg/kg超と考えられた。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

カニクイザルを用いて6週間、13週間、及び9ヵ月間の反復投与毒性試験を実施し、レブリキズマブの毒性及びTKを評価した。

これらの試験では、精製白糖及びポリソルベートを添加したリン酸ナトリウム緩衝液を溶媒とした。レブリキズマブの投与濃度は、IV 投与では 0.95 から 25 mg/mL まで、SC 投与では129 mg/mLまでとした。高用量は25 mg/kgの週1回IVボーラス投与又はSC投与とした。いずれの試験でも忍容性は良好であり、毒性所見は認められなかった。

2.6.6.3.1　6週間反復投与毒性試験

報告書 07-1510（4.2.3.2.1）、概要表 2.6.7.7-1

雌雄カニクイザル（1群雌雄各3例、1～2歳）に0、0.95、4.9、及び22.57 mg/kg[1]のレブリキズマブを投与容量1 mL/kgで週1回6週間（6回）IV投与した。最終投与1週間後に剖検を実施した。さらに0.95又は22.57 mg/kgの用量を単回IV投与するサテライト群（1群雌雄各2例）を設定してTKプロファイルを調べた。本試験の高用量は、先に確認した単回IV投与（第2.6.6.2項）の忍容性及び曝露量に基づき設定した。

TK及びADA測定の結果はCTD 2.6.4.3.2項に示す。

- 死亡は認められず、一般状態観察及び眼科学的検査で投与に関連する毒性所見は認められなかった。
- 心電図パラメータ、体重、血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査、器官重量、及び病理組織学的検査においてレブリキズマブに起因する毒性変化は認められなかった。
- 甲状腺／上皮小体の重量が、中及び高用量群の雄のみで対照群の雄に比べ統計学的に有意な低値を示したものの、関連する病理組織学的所見は認められなかったことからレブリキズマブに起因する毒性ではないと判断した。

[1] 投与液の濃度分析結果に従い補正した用量。目標用量は1、5、及び25 mg/kg。

- 末梢血免疫表現型検査（総リンパ球、成熟 T 細胞、ヘルパーT 細胞、細胞傷害性 T 細胞、総 B 細胞、ナチュラルキラー［natural killer：NK］細胞、単球）に顕著な変化は認められなかった。NOAEL は高用量である 22.57 mg/kg/週 IV と判断した。

2.6.6.3.2　13 週間反復投与毒性試験

報告書 07-1330（4.2.3.2.2）、概要表 2.6.7.7-2

雌雄カニクイザル（1 群雌雄各 3 例、2.4～3.4 歳）に 0、5、及び 25 mg/kg のレブリキズマブを週 1 回 13 週間（13 回）SC 投与した。投与液中のレブリキズマブ濃度は 129 mg/mL であり、投与容量は 0.04 又は 0.2 mL/kg とした。サテライト群（1 群雌雄各 2 例）には 5 mg/kg を週 1 回 4 週間（4 回）SC 投与し、続いて TK 及び ADA を継続評価するため 10 週間の休薬期間を設けた。用量は、先に実施した 6 週間反復投与毒性試験（第 2.6.6.3.1 項）の結果に基づき設定した。試験 13 週目（13 回投与の 1 週間後、又はサテライト群は 4 回投与後 10 週間の休薬期間終了時）に剖検を行い、いずれの群も毒性を評価した。

TK 及び ADA 測定の結果は CTD 2.6.4.3.2 項に示す。

- 死亡例はなく、投与に関連する一般状態の毒性変化は認められず、眼科学的検査で所見は認められなかった。心電図パラメータ、体重、体重増加量、摂餌量、血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査、尿検査、器官重量、及び病理組織学的検査でも、レブリキズマブに起因する毒性変化は認められなかった。
- SC 投与部位について詳細な評価を実施した[2]結果、投与部位の皮膚刺激性スコアリングに基づく評価では、いずれの群にも皮膚刺激性は認められなかった。投与部位の病理組織学的評価（生検を含む）では、対照群（溶媒投与群）及びレブリキズマブ投与群ともに軽微な炎症及び出血が認められた。これは投与部位外傷として予想される所見に一致していた。
- 末梢血免疫表現型検査（総リンパ球、成熟 T 細胞、ヘルパーT 細胞、細胞傷害性 T 細胞、総 B 細胞、NK 細胞、単球）に顕著な変化は認められなかった。

NOAEL は高用量である 25 mg/kg/週 SC と判断した。

2.6.6.3.3　9 ヵ月間反復投与毒性試験

報告書 07-1186（4.2.3.2.3）、概要表 2.6.7.7-3

雌雄カニクイザル（各期間につき 1 群雌雄各 4 例、2.5～4.5 歳）に 0、1、5、及び 25 mg/kg のレブリキズマブを週 1 回、3 ヵ月間（13 回）又は 9 ヵ月間（39 回）IV 投与した。被験物質の投与容量は 1 mL/kg とした。用量は、先に実施した 6 及び 13 週間反復投与毒性試験（第 2.6.6.3.1 項及び第 2.6.6.3.2 項）の結果に基づき設定した。サルは最終投与 1 週間後に剖検した。

TK 及び ADA 測定の結果は CTD 2.6.4.3.2 項に示す。

- 死亡は認められず、一般状態観察、理学検査、及び眼科学的検査で投与に関連する毒性所見は認められなかった。心電図パラメータ、体重、摂餌量、血液生化学的検査、血液学的検査、

[2] SC 投与部位について紅斑、浮腫、及びその他の特記すべき変化の有無を投与前及び投与 3 時間後に観察し、改変 Draize 法(Draize 1959)を用いて皮膚刺激性をスコアリングした。また、全例から投与部位のパンチ生検試料を採取し病理組織学的に評価した。初回投与及び最終投与 24 時間後に投与部位から生検試料を採取し、初回の投与部位からは剖検時にも採取した。

血液凝固系検査、尿検査、末梢血免疫表現型検査、器官重量、及び病理組織学的検査でも、レブリキズマブに起因する毒性変化は認められなかった。

- 9 ヵ月投与後剖検時に、子宮の絶対及び相対重量がレブリキズマブ投与群で対照群に比べ減少した。3 及び 9 ヵ月投与後剖検時の病理組織学的検査ではいずれも子宮の異常は認められなかった。本試験に用いた雌動物の多くは性的に未熟であったことから、本試験で認められた子宮重量の差は、性成熟度のばらつきが関与した可能性がある。成熟雌サルを用いて実施した 9 ヵ月間 IV 投与雌受胎能試験（第 2.6.6.6.1 項）では、子宮重量に変化は認められなかった。

NOAEL は高用量である 25 mg/kg/週 IV と判断した。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

レブリキズマブはモノクローナル抗体であることから、ICH S6（R1）に従い遺伝毒性試験は実施しなかった。モノクローナル抗体は正常な細胞膜を通過し細胞質／核に到達することができず、宿主細胞 DNA への組込み又は DNA 損傷により宿主細胞の遺伝物質を変化させないと考えられるため、一般に変異原性は示さないと考えられる。

2.6.6.5　がん原性試験

報告書 Lebrikizumab Carcinogenicity Risk Assessment（4.2.3.4.3.1）

レブリキズマブはラット及びマウスの IL-13 に結合しないため、げっ歯類を用いたレブリキズマブのがん原性試験は、その実施の意義が低いことから、実施しなかった。

ICH S6（R1）に従い、レブリキズマブの非臨床データ及び IL-13 の機能に関する公表文献を精査した。その結果、レブリキズマブのがん原性の懸念は低く、がん原性リスクを評価するための更なる試験は不要と考える。

根拠を以下に示す。

- レブリキズマブの構造及び代謝物に関連するがん原性の懸念はない。
  - レブリキズマブは大型のタンパク質であるため、核に到達し DNA と直接相互作用することはないと予想される。
  - レブリキズマブは、ペプチド及びアミノ酸に異化される。
- レブリキズマブは IL-13 に選択的に結合し、IL-13 のシグナル伝達を阻害する。
  - 組織交差反応試験において細胞表面への結合は見られなかった。
  - カニクイザルの反復投与毒性試験においてオフターゲット作用を示唆する毒性は見られなかった
- 公表文献において、IL-13 は腫瘍促進作用を示すとの報告が優勢であることから、予定している患者集団において IL-13 の中和により発がんリスクが増加する可能性は低いと考えられる。
  - 様々な種類の腫瘍において IL-13、及びその受容体が高発現している。
  - IL-13、IL-4 及びその受容体が特定の腫瘍の病因へ関与することが非臨床報告から示唆されている。

- IL-13 の活性により、腫瘍免疫監視機構が阻害され、腫瘍細胞の増殖及び生存、血管新生及び腫瘍転移が促進されることが、非臨床試験で報告されている。

- レブリキズマブのサルを用いた毒性試験で、発がん性を示唆する所見は認められていない。
  - 剖検時肉眼所見及び病理組織学的所見のいずれにおいても、細胞増殖性、過形成性変化、及びその他の前がん病変は認められなかった。
  - 免疫毒性及び免疫調節について評価した結果、循環血中の免疫細胞、抗原による抗体産生応答、腫瘍免疫監視機構を司るリンパ系器官への影響を示唆する所見は認められなかった。
- レブリキズマブの臨床試験において、レブリキズマブ投与に関連するすべての悪性腫瘍又は特定の悪性腫瘍の発現頻度の増加も示唆されていない。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いて、レブリキズマブの雄受胎能試験、雌受胎能試験、EFD 試験、及び PPND 試験を実施した。受胎能試験では、反復投与毒性試験と同様、高用量は 25 mg/kg の週 1 回投与とした。雌受胎能試験では IV 投与し、雄受胎能試験では SC 投与した。レブリキズマブの投与濃度は最大で 23.8 mg/mL とした。EFD 試験及び PPND 試験では負荷投与（高用量：150 mg/kg）の後に週 1 回維持投与（高用量：50 mg/kg）を、いずれも SC 投与にて実施した。高用量群のレブリキズマブの投与濃度は 125 mg/mL とした。これらの試験では、精製白糖及びポリソルベートを添加した、リン酸ナトリウム緩衝液又はヒスチジン酢酸塩緩衝液を溶媒とした。

いずれも忍容性は良好であり、毒性所見は認められなかった。

2.6.6.6.1　雌受胎能試験（9 ヵ月間投与）

報告書 07-1706（4.2.3.5.1.1）、概要表 2.6.7.12-1

本試験の目的は、性成熟した雌サルにレブリキズマブを 9 ヵ月間投与し、性周期及び関連する受胎能評価項目に及ぼす影響を検討することであった。投与期間及びその後の休薬期間は、先に実施した 9 ヵ月間反復投与毒性試験（第 2.6.6.3.3 項参照）で子宮重量の低値が見られたことをふまえて設定した。サルは試験開始時に 4.8～9.3 歳であり、投与前 4 ヵ月間の膣スワブ及び生殖ホルモン周期の評価で月経及び排卵が認められたことに基づき性成熟を確認した。

1 群 10 例のサルに 0、0.05、1、及び 25 mg/kg のレブリキズマブを 1 又は 1.05 mL/kg の投与容量で週 1 回（38～41 回）IV 投与した。剖検は、5 例／群については最終投与の 2 日後以降、残りの 5 例／群については所見が認められた場合の回復性評価を目的として 8 ヵ月間の休薬期間後とし、いずれも性周期の違いに起因する子宮重量のばらつきを最小限とするため、黄体中期に実施した。

TK 及び ADA 測定の結果は CTD 2.6.4.3.3 項に示す。なお、レブリキズマブを投与され ADA 陽性であった動物のうち、低用量群の 4 例及び高用量群の 1 例で血清中レブリキズマブ濃度の減少が見られた。

受胎能評価として、連日の膣スワブによる性周期長の評価、超音波による子宮面積の測定、投与前期間と比較した投与期間（試験 92～131 日目及び 211～251 日目）及び休薬期間（試験 448～487 日目）の生殖ホルモン（エストラジオール及びプロゲステロン）パターンを検討した。また、

一般毒性評価項目として、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、及び剖検も実施した。剖検時には、生殖系、内分泌系、及び免疫系器官の重量及び病理組織学的検査を実施した。

- 雌受胎能に関する評価項目には、投与に関連する明らかな影響は認められなかった。
    - 子宮重量減少は投与期間及び休薬期間の終了時のいずれでも認められなかった。
- 高用量群の 1 例で血清中の多クローン性高免疫グロブリン血症が認められたが、レブリキズマブとの関連性は明確ではなく、偶発的で自然発生性の可能性が高いと考えられた。
    - 本病態は試験 13 週目の血液生化学的検査で初めて認められた。血清中グロブリン濃度及び総タンパク濃度は、この時点から試験 38 週目の剖検時点まで投与前値よりも高かった。試験 38 週目の検査において、免疫グロブリン濃度が正常範囲を上回り、血清総タンパクの 50%超を占めていた。病理組織学的検査において十二指腸及び空腸で中等度のリンパ球形質細胞性腸炎が認められたことから、これに関連してグロブリン濃度が高値となった可能性が高い。本試験において消化管系の病理組織学的検査は一部の動物で実施したのみであり、明確に結論付けることはできないものの、腸炎は偶発的な散発性疾患である可能性が考えられた。この 1 例に排卵及び性周期長への影響は認められなかった。
- 病理組織学的検査で、一部のサルで子宮、子宮頚部、上皮小体、甲状腺、胸腺、又はこのうち 2 つ以上の器官に嚢胞が認められた。このような嚢胞はカニクイザルに偶発的に発現する所見であり、本所見も自然発生性の偶発所見の可能性もあるものの、レブリキズマブに関連する可能性も完全には否定できなかった。関連する一般状態所見及びその他の異常は認められなかったことから、いずれの所見も毒性変化ではないと考えられた。
    - 投与期間終了時、中又は高用量群の 1～2 例で子宮頚部、子宮、又はその両方に腺嚢胞が認められた。休薬期間終了時には、子宮頚部の嚢胞は認められなかったが、子宮の腺嚢胞は高用量群の 1 例及び対照群の 2 例で認められた。嚢胞はサルで偶発的に発現することがある所見であり、対照群にも認められたことから、偶発所見であることが示唆された。
    - 腺嚢胞は、上皮小体及び胸腺ではレブリキズマブ投与群のみで、甲状腺では対照群よりもレブリキズマブ投与群で高頻度に発現した。これらの器官における嚢胞は、サルでしばしば偶発的に認められ、その部位、数、大きさ、及び形態は本試験の所見に類似すること、休薬期間終了時、胸腺に嚢胞が見られた動物数はレブリキズマブ投与群で多かったものの、上皮小体及び甲状腺の嚢胞は対照群とレブリキズマブ投与群のいずれにも発現していたことから、偶発所見であることが示唆された。

以上、雌受胎能評価項目において、毒性及び明らかにレブリキズマブに起因する影響は認められなかった。NOAEL は高用量である 25 mg/kg/週 IV と判断した。

2.6.6.6.2　雄受胎能試験（13 週間投与）

報告書 10-2290（4.2.3.5.1.2）、概要表 2.6.7.12-2

本試験の主な目的は、性成熟した雄サルにレブリキズマブを 13 週間投与して、精子形成及び受胎能に及ぼす影響を検討することであった。この投与期間は精子の精巣上体通過を含む精子形

成周期を十分カバーする(Chellman et al. 2009)。サルは試験開始時に 4～7 歳であり、精子評価により性成熟していることを確認した。

1 群 6 例のサルに 0、5、及び 25 mg/kg のレブリキズマブを 1.2 mL/kg の投与容量で週 1 回（13 回）SC 投与した。1 群 4 例を投与期間終了時に剖検し、1 群 2 例は、所見が認められた場合の回復性を評価するため 20 週間の休薬期間後に剖検した。

TK 及び ADA 測定の結果は CTD 2.6.4.3.3 項に示す。

雄受胎能評価として、投与前期間に 2 回、投与期間の 13 週目、及び休薬期間の 20 週目に精巣容積の評価及び精液の評価（射精液重量、精子数、精子運動性、及び形態）を実施した。剖検時評価として、生殖器官の重量、精巣組織のフローサイトメトリー及び DNA 染色による細胞集団の定量などの精巣及び精巣上体の検査、精巣上体の精子運動性評価、並びに精子形成ステージ分類による病理組織学的検査を実施した。また、本試験では、一般毒性評価項目として、一般状態観察、理学検査、神経学的検査、神経行動学的観察（CTD 第 2.6.2.4 項に記載）、血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査、剖検、及び病理組織学的評価も実施した。

- 雄受胎能に関する評価項目への影響は認められなかった。
- 3 例で孤発性の所見が認められ、レブリキズマブとの関連性は完全には否定できないものの、明らかにレブリキズマブに起因する影響は認められなかった。
    - 高用量群の 1 例で、試験 15～77 日目（投与期間）に投与部位の腫脹が認められた。高用量群の別の 1 例で、試験 43～88 日目（投与期間）に鼠径部及び下腹部の斑点及び膨疹が認められた。これら 2 例の所見が、レブリキズマブの注入反応による変化であった可能性は否定できないが、これらの個体を含めいずれの投与群でも、関連する病理組織学的所見は認められなかったことから、毒性を示唆するものではないと考えられた。
    - 鼠径部及び下腹部に斑点及び膨疹が生じた上述の 1 例では、投与開始前から好酸球数の増加が見られ、投与期間中に徐々に増加した。また、この個体ではグロブリンの増加及びアルブミン：グロブリン比の減少も生じたが、グロブリンの増加はわずかであり正常値の範囲内の値であった。
    - 休薬期間後に剖検した低用量群の 1 例で複数の器官に動脈炎が認められ、特に腎臓では複数の血管に変化が認められた。一般状態観察及び剖検では関連する所見は認められなかった。この血管の変化は、腎臓、心臓、肝臓、胃、及びリンパ系器官で見られており、その特徴がカニクイザルに散見される特発性動脈炎の特徴(Albassam et al. 1993; Porter et al. 2003; Chamanza et al. 2006)を示していることから、自然発生性の背景所見である可能性が高いと考えられた。レブリキズマブの非臨床試験の他の動物に動脈炎は認められなかった。

以上、雄受胎能評価項目に投与関連の変化は認められず、明らかにレブリキズマブに起因する一般毒性評価項目への影響も認められなかった。NOAEL は高用量である 25 mg/kg/週 SC と判断した。

2.6.6.6.3　胚・胎児発生に関する試験

報告書 07-1269（4.2.3.5.2.1）、概要表 2.6.7.13-1

本試験の目的は、妊娠カニクイザルの主要器官形成期にレブリキズマブを投与して、胚・胎児発生に及ぼす影響を評価することであった。

妊娠サル（1 群 12 例）の妊娠後日数（gestation day：GD）20～50 にレブリキズマブを週 1 回 SC 投与した。負荷投与として GD 20 に 0、15、45、又は 150 mg/kg（投与容量 1.2 mL/kg）を投与し、その後維持投与として GD 27～48 に 0、5、15、又は 50 mg/kg（投与容量 0.4 mL/kg）を週 1 回投与した。

母動物の評価パラメータは、妊娠確認のための血清中絨毛性ゴナドトロピン測定、超音波による妊娠状態のモニタリング、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、TK、及び ADA 測定とした。帝王切開は GD 100 に実施し、胎盤及び胎児の重量測定、胎児の計測、外表検査、器官／内臓検査、骨格検査（器官重量及び長骨測定を含む）を実施した。胎児臍帯血中レブリキズマブ濃度も測定した。

TK 及び ADA 測定の結果は CTD 2.6.4.3.3 項に示す。

- 母動物毒性、胚・胎児毒性、及び催奇形性は認められなかった。
- 妊娠中の胚・胎児死亡の時期及び割合は投与群間で同程度であり（GD 25～40、対照群並びに低、中、及び高用量群でそれぞれ 16.7%［2/12 例］、16.7%［2/12 例］、8.3%［1/12 例］、及び 25.0%［3/12 例］）、試験施設の背景データの範囲内であった。
- 胎盤の重量、胎児の生存、胎児の体重及び身体計測値、胎児の器官重量、椎体数、骨化長骨の長さ、外表検査、内臓検査、並びに骨格検査では、投与に関連する所見は認められなかった。

以上、胎児が器官形成期にある妊娠サルにレブリキズマブを投与したときの忍容性は良好であった。NOAEL は、母動物毒性並びに胚・胎児発生ともに 150 mg/kg 負荷投与及びその後の 50 mg/kg の週 1 回 SC 維持投与と判断した。

2.6.6.6.4　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

報告書 12-3655（4.2.3.5.3.1）、概要表 2.6.7.14-1

本試験の目的は、カニクイザルの出生前及び出生後の発達に及ぼすレブリキズマブの影響を評価することであった。妊娠動物に妊娠期間を通してレブリキズマブを投与し、その出生児を約 6 ヵ月齢まで評価した。

妊娠サル（1 群 16 例）に GD 35 から分娩時又は GD 168 までレブリキズマブを週 1 回 SC 投与した。負荷投与として 0、45、又は 150 mg/kg（投与容量 1.2 mL/kg）を GD 35 に投与し、その後維持投与として 0、15、又は 50 mg/kg（投与容量 0.4 mL/kg）を GD 42 以降に週 1 回投与した。

生存児を分娩した動物は、17～20 回の週 1 回投与を受け、GD 152 から GD 174 までの期間に分娩した。GD 132 に早産した高用量群の 1 例は 13 回投与された。妊娠期間中、超音波を用いて胎児の生存性及び成長などの妊娠状態をモニタリングした。母動物に対して、妊娠期間中及び分娩後日数（lactation day：LD）180 まで、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、TK、及び ADA 測定も実施した。

出生児を誕生時から出生後日数（Postnatal Day：PND）180 まで評価した。出生児の全身の健康状態、成長、形態、機能、及び神経行動学的発達を評価した。X 線による骨格検査を PND 7 に実施した。出生児の免疫学的評価として、末梢血免疫表現型検査（総 T 細胞、ヘルパーT 細胞、細胞傷害性 T 細胞、総 B 細胞、及び NK 細胞）を PND 70 及び 180 に実施し、PND 147 にスカシガイ由来ヘモシアニン（Keyhole Limpet Hemocyanin：KLH）を免疫投与したときの T 細胞依存性の抗体反応（IgG 及び IgM）を測定した。出生児の血液生化学的検査、血液学的検査、血清中レブリキズマブ濃度測定、ADA 測定、及び心電図検査も実施した。生存出生児を PND 180 に安楽殺し、外表検査、内臓検査、及び病理組織学的検査を実施した。

TK 及び ADA 測定の結果は CTD 2.6.4.3.3 項に示す。母動物の血清中レブリキズマブ濃度は、妊娠期間（投与期間）を通じて用量比例性に維持され、授乳期間中は漸減したが LD 180 にも大半の個体で曝露が検出された。

- 投与に関連する母動物毒性、並びに胎児の超音波計測での評価、妊娠維持、及び妊娠期間への影響は認められなかった。
- 流産、胚・胎児死亡、及び死産を含む胚・胎児損失率は、対照群、低用量群、及び高用量群でそれぞれ 18.75%（16 例中 3 例）、12.5%（16 例中 2 例）、及び 6.25%（16 例中 1 例）であり、試験施設の背景データ内にあった。
- 自然分娩による出生児数は対照群、低用量群、及び高用量群でそれぞれ 13 例、14 例、及び 15 例であった。高用量群の出生児 1 例が PND 1 に死亡した。死因は不明であったが早産（GD 132）に関連すると考えられた。
- 生存出生児の身体及び機能の発達パラメータには投与に関連する変化は認められなかった。
  - 心電図を PND 168～174（生後 24 週）に測定した結果、心電図、心拍数、及び心電図間隔に、レブリキズマブに起因する変化は認められなかった。
  - 機能の発達（瞳孔反射、プライエル反射、握力、及び疼痛反応）を PND 35 に、行動の発達（母動物と出生児の交流の観察）を PND 28 及び 175 に評価した結果、レブリキズマブに起因する所見は認められなかった。
- 免疫表現型検査及び T 細胞依存性の抗体産生において、免疫系の変化は認められなかった。
- PND 7 の骨格検査で、高用量群の出生児 1 例に腰椎欠損が認められた。この所見は 14 例中 1 例で見られたのみであり、その発現頻度（7.1%）は背景データの範囲（0%～8.3%）内にあることから投与に関連しないと考えられた。
- 出生児の最終剖検時に肉眼所見は認められず、器官重量、形態計測、外表検査、内臓検査、及び病理組織学的検査でレブリキズマブに関連する所見は認められなかった。

NOAEL は、母動物毒性、出生前の発生、及び出生児の生後発達ともに 150 mg/kg 負荷投与及びその後の 50 mg/kg の週 1 回 SC 維持投与であった。

2.6.6.7　局所刺激性試験

レブリキズマブの局所刺激性は、IV 及び SC 投与による一連の毒性試験の中で評価した。特に、13 週間反復投与毒性試験（第 2.6.6.3.2 項）では詳細な SC 投与部位の評価を実施した。概して、投与部位反応は認められなかった。 雄受胎能試験（第 2.6.6.6.2 項）の高用量群（25 mg/kg）の 1 例で投与 15～77 日目に SC 投与部位の腫脹が認められ、投与部位反応の可能性が否定できなかっ

たが、一般状態観察で認められたこの所見は反復投与しても悪化せず、関連する病理組織学的所見も認められなかった。

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　免疫原性の評価

免疫原性の直接評価として、反復投与毒性試験、受胎能試験、EFD 試験、及び PPND 試験で、ELISA を用いてレブリキズマブに反応する ADA を測定した。また、レブリキズマブ曝露量（抗原捕捉 ELISA で測定）のデータからも、免疫原性に関する間接的な情報を得た。

確認された ADA の発現頻度はすべての試験で低～中等度であり、ほとんどの場合、ADA によるレブリキズマブの曝露量への影響はなかった（CTD 第 2.6.4.3 項）。ADA に関連すると考えられる毒性所見は認められなかった。

2.6.6.8.2　免疫毒性の評価

免疫毒性の評価項目として、血液学的検査（反復投与毒性試験、雄雌受胎能試験、胚・胎児発生に関する試験）、末梢血免疫表現型検査（反復投与毒性試験及び PPND 試験）、及びリンパ系組織の病理組織学的検査（反復投与毒性試験、雌雄受胎能試験及び PPND 試験の出生児）を実施し、さらに PPND 試験の出生児では抗原に対する T 細胞依存性の抗体産生を評価した。いずれの試験でも、投与に関連する明らかな免疫毒性は認められなかった。

2.6.6.8.3　不純物の評価

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験に基づき、レブリキズマブの不純物の安全性を評価した。非臨床毒性試験で使用した毒性試験用ロットの純度及び不純物濃度を表 2.6.7.4 に要約した。原薬及び製剤の純度及び不純物について、出荷時及び有効期間終了時の規格を表 2.6.6-2 に示す。反復投与毒性試験で得られた NOAEL での曝露量と、原薬又は製剤のうち最も広い規格値で不純物を含むレブリキズマブをヒトに投与したときの曝露量を比較した。ヒトの曝露量として、負荷投与（500 mg SC）後の C_{max}、及び、2 週ごとの維持投与（250 mg SC における値）における定常状態での投与間隔を通した平均血清中濃度（$C_{av,ss}$）を比較に用いた。その結果、安全域は 1 倍超であった（表 2.6.6-3）ことから、設定した規格値は妥当なものと考える。

表 2.6.6-2　原薬及び製剤の不純物規格

試験法	原薬 出荷時	原薬 有効期間終了時	製剤 出荷時	製剤 有効期限終了時
SEC				
主ピーク	NLT [redacted]%	NLT [redacted]%	NLT [redacted]%	NLT [redacted]%
総 HMWS	NMT [redacted]%	NMT [redacted]%	NMT [redacted]%	NMT [redacted]%
CE-[redacted] ([redacted])				
[redacted]純度 [a]	NLT [redacted]%	NLT [redacted]%	NLT [redacted]%	NLT [redacted]%
CE-[redacted] ([redacted])				
[redacted]純度 [b]	NLT [redacted]%	NLT [redacted]%	NLT [redacted]%	NLT [redacted]%
総 LMWS	NMT [redacted]%	NMT [redacted]%	NMT [redacted]%	NMT [redacted]%

略語：CE-[redacted] = キャピラリー[redacted]電気泳動、HMWS = 高分子量種、LMWS = 低分子量種、NLT = 以上、NMT = 以下、SEC = サイズ排除クロマトグラフィー。

[a] [redacted]純度は[redacted]。

[b] [redacted]純度は[redacted]。

表 2.6.6-3.　レブリキズマブの不純物の規格の安全域

	レブリキズマブ		C_{max}（左の値）又は $C_{av,ss}$（右の値）に基づく純度又は不純物の曝露量比 [a]				
種、用量、投与経路、及び投与頻度	**C_{max} (µg/mL)**	**$C_{av,ss}$ (µg/mL)**	**純度に基づく不純物 (SEC)**	**総 HMWS (SEC)**	**[redacted]純度に基づく不純物 ([redacted] CE-[redacted])**	**[redacted]純度に基づく不純物 ([redacted] CE-[redacted])**	**総 LMWS ([redacted] CE-[redacted])**
サル NOAEL [b] 25 mg/kg IV QW	2163[c]	1640[c]	-	-	-	-	-
成人 [d] 500 mg SC W0 及び W2、その後 250 mg SC Q2W	108[d] (68.8-173)	92.0[d] (52.6-164)	[redacted]x, [redacted]x	[redacted]x, [redacted]x	[redacted]x, [redacted]x	[redacted]x, [redacted]x	[redacted]x, [redacted]x
青少年 [d] 500 mg SC W0 及び W2、その後 250 mg SC Q2W	129[d] (77.9-201)	111[d] (63.9-183)	[redacted]x, [redacted]x	[redacted]x, [redacted]x	[redacted]x, [redacted]x	[redacted]x, [redacted]x	[redacted]x, [redacted]x

略号：CE-[redacted]＝キャピラリー[redacted]電気泳動、$C_{av,ss}$＝定常状態での投与間隔を通した平均血清中濃度、C_{max}＝最高血清中濃度、EM＝電気泳動、HC＝重鎖、HMWS＝高分子量種、IV＝静脈内、LC＝軽鎖、LMWS＝低分子量種、NOAEL＝無毒性量、SC＝皮下、SEC＝サイズ排除クロマトグラフィー、W0＝0 週目、W2＝2 週目、QW＝週 1 回、Q2W＝2 週に 1 回。

[a] 曝露量比＝（NOAEL でのサルの C_{max} × %不純物濃度）／（ヒトでの C_{max} × %不純物規格）又は（NOAEL でのサルの $C_{av,ss}$ × %不純物濃度）／（ヒトでの $C_{av,ss}$ × %不純物規格）。曝露量比は、毒性試験ロット中の最も保守的な%不純物濃度並びに原薬及び製剤を通して最も広い規格に基づく。

- ヒト曝露量の算出に用いた規格値：純度が[redacted]%以上及び総 HMWS が[redacted]%以下（SEC）、[redacted]条件下の純度が[redacted]%以上（[redacted] CE-[redacted]）、[redacted]条件下の純度が[redacted]%以上及び総 LMWS が[redacted]%以下（[redacted] CE-[redacted]）。
- サル曝露量の算出に用いた不純物濃度：SEC で測定した純度が[redacted]%（不純物が[redacted]%、07-1186 試験及び 07-1706 試験で用いたロット）及び HMWS が[redacted]%（凝集体、07-1186 試験で用いたロット）、[redacted] EM で測定した[redacted]条件下の純度が[redacted]%（LC と HC を併合、不純物は[redacted]%、07-1706 試験で用いたロット）、[redacted] CE-[redacted] で測定した[redacted]条件下の純度が[redacted]%（不純物が[redacted]%、10-2290 試験で用いたロット）及び LMWS が[redacted]%（12-3655 試験で用いたロット）。概要表 2.6.7.4-1 参照。

[b] カニクイザルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験（07-1186 試験）及び 9 ヵ月間雌受胎能試験（07-1706 試験）での NOAEL。

[c] 反復投与毒性試験の TK データが限定的であったため、曝露量比の算出には雌受胎能試験のデータを使用している。$C_{av,ss}$ は 57 日目から 267 日目までの平均濃度である。

[d] 中央値（5%、95%信頼区間）で示したヒトの C_{max} 及び $C_{av,ss}$ 曝露量は、第 3 相の青少年及び成人被験者の体重分布に基づいて、各維持投与期間のレジメン及び集団での 500 例の仮想被験者のシミュレーションから得た（CTD 第 2.7.2.5 項）。

2.6.6.8.4　組織交差反応性

ヒト：報告書 07-1500（4.2.3.7.7.1）、概要表 2.6.7.17-1

カニクイザル：報告書 07-1501（4.2.3.7.7.2）、概要表 2.6.7.17-1

レブリキズマブの組織結合の特異性について、ヒト及びカニクイザルの組織パネルを用いて評価した。

ビオチン標識レブリキズマブを 5 又は 40 µg/mL の濃度で組織凍結切片（組織当たり、ヒトドナー3 例及びサル 2 例）に添加し、アビジン - ビオチン複合体免疫ペルオキシダーゼ染色法を用いて免疫組織化学的に評価した。試験には適切な対照をおき、組織切片の信頼性及びレブリキズマブの結合特異性を確認した。

ヒト及びカニクイザルのいずれの組織でもレブリキズマブ特異的染色は認められなかった。これは、可溶性抗原と交差反応する抗体で予想される結果であった。

2.6.6.9　考察及び結論

レブリキズマブの毒性、免疫毒性、安全性薬理、及び TK を、薬理学的に適切な動物種であるカニクイザルを用いて、最長 9 ヵ月間の反復投与毒性試験、雌雄別々に実施した受胎能試験、EFD 試験、及び PPND 試験で評価した。サル及びヒトの組織を用いた組織交差反応性試験も実施した。

カニクイザルにレブリキズマブを、反復投与毒性試験及び受胎能試験では 25 mg/kg までの用量で週 1 回 SC 又は IV 投与、並びに EFD 試験及び PPND 試験で負荷用量 150 mg/kg（単回）／維持用量 50 mg/kg（週 1 回）を投与したときの忍容性は良好であった。TK 評価において、レブリキズマブの曝露量はおおむね用量に比例し、大半の投与動物並びにその胎児及び出生児でレブリキズマブへの持続的な全身曝露が認められた。レブリキズマブ曝露量の低下を伴う ADA の発現は少数であり、個々の試験の妥当性に影響を及ぼさなかった。

毒性試験の中で心血管系、呼吸系、及び中枢神経系に対する安全性薬理評価を実施したところ安全性上の懸念は認められず、全身及び免疫系にもレブリキズマブ投与に明らかに起因する毒性変化は認められなかった。性成熟した動物の生殖器系、並びに妊娠中にレブリキズマブを投与したときの胚・胎児発生、及び出生児の生後発達（出生児の免疫系発達を含む）に対し、レブリキズマブは影響を及ぼさなかった。

いずれの毒性試験においても増殖性及び前がん性の変化が認められず、公表論文を精査した結果からも、レブ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。

レブリキズマブの毒性は、反復投与毒性試験、EFD 試験、及び PPND 試験を用いて評価した。これらの非臨床試験では、様々な年齢及び性成熟段階（幼若期、春期発動前後、及び性成熟後）のサルを用いたが、臨床曝露量を上回る用量まで毒性所見は認められず、適切な安全域が得られていることから、12 歳以上の小児～青年期の二次性徴期の患者への適用をサポートする非臨床安全性情報は得られているものと考える。以下に詳細を示す。

- レブリキズマブの反復投与毒性試験は若齢～青年期のカニクイザルを用いて実施している。6 週間試験では、初回投与時に 1～2 歳のサル、13 週間試験では 2.4～3.4 歳のサルを用いており、これらの試験に用いたサルの年齢はヒトの小児から青少年（おおよそ 6～17 歳程度）に相当する（Beck et al. 2006; Barrow et al. 2011; Morford et al. 2011）。また、9 ヵ月試験では性成熟前から性成熟した（開始時に 2.5～4.5 歳）サルを用いて実施した。サルの 3～5 歳は、ヒトの 12 歳から 16～18 歳程度に相当する（Morford et al. 2011）。このように、レブリキズマブの反復投与毒性試験は様々な年齢層（性成熟段階）のサルを用いて実施しており、これらの試験においてレブリキズマブに関連する有害な影響は見られなかった。
- PPND 試験において評価した出生児の成長、形態、機能及び行動、臨床検査値、剖検及び病理組織学的検査所見から、発育上の懸念は示唆されていない。
- IL-13 は免疫機能及び炎症に重要な役割を有することから、レブリキズマブの薬理作用を考慮すると、その免疫系への影響の可能性は特に重要と考えられるが、上記の反復投与毒性試験において、レブリキズマブはサルの免疫機能に影響を示さなかった。また、ヒトとカニクイザルはいずれも胎生時期に免疫系発生・発達の主要な段階を完了し、出生時には免疫反応が機能していることが知られている（Buse 2005; Li et al. 2023）。したがって、サル及びヒトでは、胎生期が免疫系の形態及び機能発達において最も脆弱性の高い時期と考えられる。レブリキズマブの PPND 試験では、サル及びヒトの免疫系発達における最も重要な時期である胎生期及び新生児期にレブリキズマブに曝露されたサルにおいて免疫機能への影響は見られなかった。この成績により、小児患者に対する免疫系への影響の可能性は適切に評価されていると考える。

一連の毒性試験で得られた安全性プロファイル及び安全域（表 2.4-1）は、アトピー性皮膚炎の治療におけるレブリキズマブの使用を支持するものと考える。

2.6.6.10　参考文献

Albassam MA, Lillie LE, Smith GS. Asymptomatic polyarteritis in a cynomolgus monkey. *Lab Anim Sci*. 1993;43:628-629.

Barrow PC, Barbellion S, Stadler J. Preclinical evaluation of juvenile toxicity. In: Gautier JC, editor. *Drug safety evaluation. Methods in molecular biology (methods and protocols)*. Humana Press. 2011;691:17-35.

Beck MJ, Padgett EL, Bowman CJ, Wilson DT, Kaufman LE, Varsho BJ, et al. Nonclinical juvenile toxicity testing. In: Hood RD, editor. *Developmental and reproductive toxicology*. Boca Raton: CRC Press; 2006: p 263-327.

Buse E. Development of the immune system in the cynomolgus monkey: the appropriate model in human targeted toxicology? *J Immunotoxicol*. 2005;2(4):211-216.

Chamanza R, Parry NM, Rogerson P, Nicol JR, Bradley AE. Spontaneous lesions of the cardiovascular system in purpose-bred laboratory nonhuman primates. *Toxicol Pathol*. 2006;34:357-363.

Chellman GJ, Bussiere JL, Makori N, Martin PL, Ooshima Y, Weinbauer GF. Developmental and reproductive toxicology studies in nonhuman primates. *Birth Defects Res B*. 2009;86:446-462.

Draize JH. The appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs, and cosmetics. Association of Food and Drug Officials of the United States. Austin:1959;46-59.

Li X, Santos R, Bernal JE, et al. Biology and postnatal development of organ systems of cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). *J Med Primatol.* 2023;52(1):64-78.

Morford LL, Bowman CJ, Blanset DL, Bøgh IB, Chellman GJ, Halpern WG, et al. Preclinical safety evaluations supporting pediatric drug development with biopharmaceuticals: strategy, challenges, current practices. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2011;92(4):359-380.

Porter BF, Frost P, Hubbard GB. Polyarteritis nodosa in a cynomolgus macaque (Macaca fascicularis). *Vet Pathol.* 2003;40:570-573.

イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg シリンジ

2.6.7　毒性試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.7. Toxicology Tabulated Summary 1
2.6.7.1. Toxicology: Overview 1
2.6.7.2. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies 3
2.6.7.3. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data 4
2.6.7.4. Toxicology: Drug Substance 6
2.6.7.5. Single-Dose Toxicity 8
2.6.7.6. Repeat-Dose Toxicity: Nonpivotal Studies 9
2.6.7.7. Repeat-Dose Toxicity 10
2.6.7.8. Genotoxicity: In Vitro 17
2.6.7.9. Genotoxicity: In Vivo 17
2.6.7.10. Carcinogenicity 17
2.6.7.11. Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies 17
2.6.7.12. Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility 18
2.6.7.13. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development 25
2.6.7.14. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development 29
2.6.7.15. Studies in Juvenile Animals 34
2.6.7.16. Local Tolerance 34
2.6.7.17. Other Toxicity Studies 35

2.6.7. Toxicology Tabulated Summary

Note: Lebrikizumab is also referred to as TNX-650, MILR1444A, MILR1444A(IV), or MILR1444A(SC) in the tables and study reports.

2.6.7.1. Toxicology: Overview

Table 2.6.7.1–1. Overview of Toxicology Studies

Type of Study	Species, Strain	Route	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Document ID	CTD Module
Single-Dose Toxicity								
Single dose	Monkey, cynomolgus	IV	1 day	1, 10, 100	No	[redacted] USA	13-1078	4.2.3.1.1
Repeat-Dose Toxicity								
6 week	Monkey, cynomolgus	IV	Main study animals: 6 weeks Satellite TK animals: single dose	Main study animals: 0, 0.95, 4.90, 22.57 QW Satellite TK animals: 0.95, 22.57	Yes	[redacted] USA	07-1510	4.2.3.2.1
13 week	Monkey, cynomolgus	SC	Main study animals: 13 weeks Satellite TK animals: 4 weeks + 10-week recovery	Main study animals: 0, 5, 25 QW Satellite TK animals: 5 QW	Yes	[redacted] USA	07-1330	4.2.3.2.2
9 month	Monkey, cynomolgus	IV	3 or 9 months	0, 1, 5, 25 QW	Yes	[redacted] USA	07-1186	4.2.3.2.3
Genotoxicity								
Not applicable								
Carcinogenicity								
Not applicable								

(continued)

Table 2.6.7.1–1. Overview of Toxicology Studies (Concluded)

Type of Study	Species, Strain	Route	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Document ID	CTD Module
Reproductive and Developmental Toxicity								
Female fertility	Monkey, cynomolgus	IV	9 months + 8-month recovery	0, 0.05, 1, 25 QW	Yes	[redacted] USA	07-1706	4.2.3.5.1.1
Male fertility	Monkey, cynomolgus	SC	13 weeks + 20-week recovery	0, 5, 25 QW	Yes	[redacted] Germany	10-2290	4.2.3.5.1.2
Embryo-fetal development	Monkey, cynomolgus	SC	GD 20–48	Loading dose (GD 20): 0, 15, 45, 150 Weekly maintenance dose (GD 27-48): 0, 5, 15, 50 QW	Yes	[redacted] Japan	07-1269	4.2.3.5.2.1
Pre- and postnatal development	Monkey, cynomolgus	SC	GD 35 through GD 168 or parturition	Loading dose (GD 35): 0, 45, 150 Weekly maintenance dose (GD 42-168 or parturition): 0, 15, 50 QW	Yes	[redacted] Japan	12-3655	4.2.3.5.3.1
Local Tolerance								
Not applicable								
Dependence								
Not applicable								
Other Toxicity Studies								
Tissue cross-reactivity	Human tissue	Ex vivo	NA	5 or 40 µg/mL	Yes	[redacted] USA	07-1500	4.2.3.7.7.1
Tissue cross-reactivity	Cynomolgus monkey tissue	Ex vivo	NA	5 or 40 µg/mL	Yes	[redacted] USA	07-1501	4.2.3.7.7.2

Abbreviations: GD = gestation day; IV = intravenous; NA = not applicable; QW = once weekly; SC = subcutaneous; TK = toxicokinetic.

2.6.7.2. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies

Table 2.6.7.2–1. Overview of Toxicokinetics Studies

Type of Study	Species	Route	Doses (mg/kg)	GLP	Document ID
Single dose	Monkey	IV	1, 10, 100	No	13-1078
Repeat dose, 6 weeks[a]	Monkey	IV	0.95, 4.90, 22.57	Yes	07-1510
Repeat dose, 13 weeks[b]	Monkey	SC	5, 25	Yes	07-1330
Repeat dose, 9 months	Monkey	IV	1, 5, 25	Yes	07-1186
Female fertility	Monkey	IV	0.05, 1, 25	Yes	07-1706
Male fertility	Monkey	SC	5, 25	Yes	10-2290
Embryo-fetal development	Monkey	SC	Loading dose: 15, 45, 150 Weekly maintenance dose: 5, 15, 50	Yes	07-1269
Pre- and postnatal development	Monkey	SC	Loading dose: 45, 150 Weekly maintenance dose: 15, 50	Yes	12-3655

Abbreviations: IV = intravenous; SC = subcutaneous.

[a] Concentration data from all groups, toxicokinetics from single dose satellite groups 0.95 and 22.57 mg/kg.

[b] Concentration data from all groups, toxicokinetics from single dose satellite group given 5 mg/kg.

2.6.7.3. Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data

Table 2.6.7.3–1. Overview of Toxicokinetics Data

Dose (mg/kg)	Route	Steady State C_{max} (μg/mL) and AUC (μg•day/mL)			
		Monkey			
		C_{max}		AUC	
		Male	Female	Male	Female
0.05[a]	IV	-	6.00	-	695
0.95[b]	IV	23.4	22.8	342	266
1[c]	IV	-	26.2	-	400
1[d]	IV	72.3	81.6	-	-
1[a]	IV	-	92.8	-	19500
5[e]	SC	419	367	-	-
5[d]	IV	476	463	-	-
5[f]	SC	418	-	2660	-
10[c]	IV	-	216	-	3880
15/5[g]	SC	-	250	-	10500
22.57[b]	IV	536	525	10200	7940
25[e]	SC	1420	1350	-	-
25[d]	IV	2100	2200	-	-
25[a]	IV	-	2160	-	438000
25[f]	SC	1480	-	9680	-
45/15[g]	SC	-	769	-	30500
45/15[h]	SC	-	446	-	-
100[c]	IV	-	2040	-	21300
150/50[g]	SC	-	2620	-	100000
150/50[h]	SC	-	1830	-	-

(continued)

Table 2.6.7.3–1. Overview of Toxicokinetics Data (Concluded)

Abbreviations: – = not applicable; AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximal observed plasma concentration; IV = intravenous; SC = subcutaneous.

[a] C_{max} and AUC_{last} on Day 259 (07-1706).

[b] C_{max} and $AUC_{0\text{-}inf}$ on Day 1 (07-1510).

[c] C_{max} and $AUC_{0\text{-}inf}$ on Day 1 (13-1078).

[d] C_{max} on Month 9 (07-1186) in serum.

[e] C_{max} on Day 92 (07-1330) in serum.

[f] C_{max} on Day 84 (10-2290).

[g] C_{max} and AUC_{last} on Gestation Day 100 (07-1269).

[h] C_{max} on Gestation Day 168 (12-3655) in serum.

2.6.7.4. Toxicology: Drug Substance

Table 2.6.7.4–1. Drug Substance (Pivotal Studies)

Lot Number	Specified Purity or Impurity					Document ID	Type of Study
	Main Peak (SEC)	Total HMWS (SEC)	Purity (CE-)	Total LMWS (CE-)	Purity (CE-)		
Specification[a]:	NLT %	NMT %	NLT %	NMT %	NLT %		
[redacted]	–	%[b]	%[b]	–	%[b]	07-1510	Repeat-dose toxicity, monkey (6-week)
[redacted]	–	%[b]	%[b]	–	%[b]		
[redacted]	–	%[b]	%[b]	–	%[b]		
[redacted]	%[c]	%[c]	%[b]	–	%[b]	07-1186	Repeat-dose toxicity, monkey (9-month)
[redacted]	%[c]	%[c]	%[b]	–	%[b]		
[redacted]	%[c]	%[c]	%[b,d]	–	%[b,d]	07-1330	Repeat-dose toxicity, monkey (13-week)
						07-1269	Embryo-fetal development, monkey
[redacted]	%[c]	%[c]	%[b]	–	%[b]	07-1706	Female fertility, monkey
[redacted]	%	%	%	–	–	10-2290	Male fertility, monkey
[redacted]	%	%	%	%	%	12-3655	Pre- and postnatal development, monkey

Abbreviations: – = not applicable; CE-[redacted] = capillary electrophoresis [redacted]; HMWS = high molecular weight species; LMWS = low molecular weight species; NLT = not less than; NMT = not more than; SEC = size exclusion chromatography.

[a] Specifications are provided for drug substance at end of shelf-life.

[b] Values from alternative, non-contemporary analytical methods.

[c] Values from similar, non-contemporary analytical methods.

[d] Value provided in Study 07-1330 yet not Study 07-1706.

[e] Lot [redacted](identification of vials for Study 12-3655) was from parent drug product Lot [redacted](made from drug substance Lot [redacted]) which was the source for identification.

2.6.7.5. Single-Dose Toxicity

Table 2.6.7.5–1. Single-Dose Toxicity Studies

Species, Strain	Route	Test article Doses[a] (mg/kg)	#Sex /Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Document ID
Monkey, cynomolgus	IV	1, 10, 100	2F/group (6F total)	Well tolerated up to 100 mg/kg	NA	No mortality or clinical observations were attributed to lebrikizumab administration. Body weights of all animals remained within normal limits and all clinical pathology values were within historical limits. Therefore, single IV dose administration was well tolerated up to 100 mg/kg.	13-1078

Individual Toxicokinetics(Mean)

Sample: Serum	Analyte: Lebrikizumab	Number of animals: 2/group/time point	
Feeding condition: Fasted	Dose frequency: Single	Assay/Method: Lebrikizumab: ELISA / In-study qualification Anti Drug Antibody: ELISA / In-study validation	
Dose (mg/kg):	1	10	100
C_{max} (μg/mL)	25.1, 27.2 (26.2)	212, 220 (216)	2075, 2000 (2040)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg•day/mL)	405, 394 (400)	3040, 4720 (3880)	20300, 22300 (21300)
$T_{1/2}$ (day)	18.4, 16.1 (17.2)	17.9, 25.4 (21.7)	11.4, 9.4 (10.4)
V_d (mL/kg)	65.5, 59.0 (62.2)	85.0, 77.6 (81.3)	81.1, 60.7 (70.9)
CL (mL/kg/day)	2.47, 2.54 (2.50)	3.29, 2.12 (2.70)	4.93, 4.48 (4.71)
Anti-drug antibody formation [b]	1/2	0/2	0/2

Abbreviations: # = number; AUC = area under the plasma concentration-time curve; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; ELISA = enzyme linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; NA = not applicable; $T_{1/2}$ = elimination half life; V_d = volume of distribution.

[a] Single dose.

[b] Number of animals with positive titers/total number of animals dosed.

2.6.7.6. Repeat-Dose Toxicity: Nonpivotal Studies

No studies of this type were performed.

2.6.7.7. Repeat-Dose Toxicity

Table 2.6.7.7–1. 6-Week Study in Monkeys

Report title: 6-Week Repeated Intravenous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys
Species/strain: Monkey/cynomolgus | Duration of dosing: 6 weeks | Document ID: 07-1510
Initial age: 1–2 years | Duration of recovery: NA | ([redacted])
Date of first dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted] | Route: IV injection | GLP compliance: Yes
NOAEL: 22.57 mg/kg | Vehicle: Test article was used as supplied in phosphate buffered saline with sucrose and polysorbate 80 at pH 7 | Test Article: Lebrikizumab
Special features: Main animals dosed once weekly; TK satellite animals dosed only on Study Day 1

Sample: Serum | Analyte: Lebrikizumab | Number of animals: Main: 3/sex/group/time point; Satellite/TK: 2/sex/group/time point
Feeding condition: Fasted | Dose frequency: Weekly | Assay/Method: Lebrikizimab: ELISA/S-1042; Anti-drug antibody: ELISA/S-1040

Dose (mg/kg):	0.95		4.90		22.57	
Sex	M	F	M	F	M	F
Main Group Mean Concentrations ± SD (µg/mL)						
Day 1						
Pre Infusion	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Post Infusion	25.1 ± 1.82	24.2 ± 3.30	127 ± 13.5	119 ± 10.2	572 ± 40.6	611 ± 30.6
Day 8						
Pre Infusion	10.3 ± 1.02	10.2 ± 1.26	58.7 ± 4.62	51.7 ± 4.32	254 ± 25.1	254 ± 7.94
Post Infusion	29.5 ± 2.77	34.3 ± 1.74	178 ± 21.9	168 ± 3.60	728 ± 187	878 ± 11.1
Day 29						
Pre Infusion	31.9 ± 5.70	31.9 ± 3.81	173 ± 8.44	155 ± 8.59	792 ± 96.7	714 ± 151
Post Infusion	54.4 ± 3.18	55.4 ± 4.60	335 ± 34.3	286 ± 23.3	1310 ± 180	1350 ± 140
Day 43						
Pre Infusion	40.1 ± 7.94	41.2 ± 11.8	232 ± 24.6	195 ± 17.6	960 ± 130	945 ± 239
AI	3.89	4.04	3.95	3.77	3.78	3.72
Anti-drug antibody formation	1/3	1/3	0/3	1/3	1/3	0/3

(continued)

Table 2.6.7.7–1. 6-Week Study in Monkeys (Continued)

Dose (mg/kg):	0.95		4.90		22.57	
Sex	M	F	M	F	M	F
Satellite Group Toxicokinetics[a]						
Day 1						
C_{max} (µg/mL)	23.4	22.8	NA	NA	536	525
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg•day/mL)	342	266	NA	NA	10200	7940
$T_{1/2}$ (day)	19.7	13.7	NA	NA	26.7	20.5
V_z (mL/kg)	79.5	70.7	NA	NA	86.0	84.3
CL (mL/kg/day)	2.80	3.56	NA	NA	2.29	2.86
Anti-drug antibody formulation [b]	1/2	1/2	NA	NA	0/2	1/2

(continued)

Table 2.6.7.7–1. 6-Week Study in Monkeys (Concluded)

Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.95		4.90		22.57	
Sex:Number of Animals (Main/TK)	M:3/0	F:3/0	M:3/2	F:3/2	M:3/0	F:3/0	M:3/2	F:3/2
Noteworthy Findings								
Died or euthanized moribund	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical observations	–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology	–	–	–	–	–	–	–	–
Body weight	–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiography	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical chemistry	–	–	–	–	–	–	–	–
Immunophenotyping	–	–	–	–	–	–	–	–
Gross pathology	–	–	–	–	–	–	–	–
Organ weight, g (% change[c])								
Thyroids/parathyroid glands[d]	0.3677	–	–	–	↓40*	–	↓33*	–
Histopathology	–	–	–	–	–	–	–	–

Abbreviations: ↓ = decrease; – = no important findings; AI = pre-infusion accumulation index taken from Days 8 and 43; ANOVA = analysis of variance; AUC = area under the plasma concentration-time curve; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; ELISA = enzyme linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; NA = not applicable; NOAEL = no-observed-adverse effect level; SD = standard deviation; TK = toxicokinetic; $T_{1/2}$ = elimination half life; V_z = volume of distribution.

[a] 2/sex/group/time point (TK animal dosed only on Day 1).

[b] Number of animals with positive titers/total number of animals dosed.

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

[d] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

*p≤.05 (one-way ANOVA).

Table 2.6.7.7–2. 13-Week Study in Monkeys

Report title: 13-Week Subcutaneous GLP Toxicity Study of TNX-650 in Monkeys

Species/strain: Monkey/cynomolgus
Initial age: 2.4–3.4 years
Date of first dose: [redacted]-20[redacted]
NOAEL: 25 mg/kg

Duration of dosing: 13 weeks
Duration of recovery: NA
Route: SC injection
Vehicle: Test article was used as supplied in 20 mM sodium phosphate buffer containing 0.03% polysorbate 20, 6% sucrose, and 20 mM sodium chloride.

Document ID: 07-1330
([redacted])
GLP compliance: Yes
Test Article: Lebrikizumab

Special features: Satellite TK group dosed once weekly for 4 weeks; recovery for 10 weeks; dermal scoring and skin punch biopsies of injections sites

Toxicokinetics

Sample: Serum | Analyte: Lebrikizumab | Number of animals: 3/sex/group/time point
Feeding condition: Fasted | Dose frequency: Weekly | Assay/Method: Lebrikizimab: ELISA/S-1042; Anti-drug antibody: ELISA/S-1040

Dose (mg/kg):	5		25		5 (TK satellite group)	
Sex	M	F	M	F	M	F
Mean Concentrations ± SD (μg/mL)						
Pre Dose						
Day 8	19.1 ± 12.2[a]	22.4 ± 8.50[a]	140 ± 49.0	229± 68.3	NC	NC
Day 15	NA	NA	NA	NA	88.0 ± 10.2	77.2 ± 1.48
Day 22	97.7 ± 44.4	97.8 ± 23.1	549 ± 23.1	616 ± 342	NA	NA
Day 92	419 ± 110	367 ± 43.7	1420 ± 234	1350 ± 113	NA	NA
Toxicokinetics						
Week 4						
$T_{1/2}$ (day)	NA	NA	NA	NA	22.4[b]	23.4[b]

(continued)

Table 2.6.7.7–2. 13-Week Study in Monkeys (Concluded)

Dose (mg/kg)	0 (Control)		5		25		5 (TK satellite group)	
Sex:Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:2	F:2
Noteworthy Findings								
Died or euthanized moribund	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical observations	–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology	–	–	–	–	–	–	–	–
Body weight	–	–	–	–	–	–	–	–
Food consumption, biscuits eaten daily	–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiography	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology	–	–	–	–	–	–	–	–
Coagulation	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical chemistry	–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis	–	–	–	–	–	–	–	–
Gross pathology	–	–	–	–	–	–	–	–
Organ weight	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology[c]	–	–	–	–	–	–	–	–
Injection site dermal observations	–	–	–	–	–	–	–	–
Anti-drug antibody formation	–	–	–	–	–	–	–	–
Peripheral blood immunophenotyping	–	–	–	–	–	–	–	–

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; ELISA = enzyme linked immunosorbent assay; F = female; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated (included with the other 5 mg/kg group); NOAEL = no-observed-adverse effect level; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = elimination half life; TK = toxicokinetics.

[a] 5/sex/group/time point

[b] 2/sex/group/time point

[c] Included punch biopsies of injection sites.

Table 2.6.7.7–3. 9-Month Study in Monkeys

Report title: 9-Month Intravenous GLP Toxicity Study of TNX-650 in Monkeys with a 3-Month Interim Sacrifice

Species/strain: Monkey/cynomolgus
Initial age: 2.5–4.5 years
Date of first dose: [redacted]-20[redacted]
NOAEL: 25 mg/kg

Duration of dosing: 9 months
Duration of recovery: NA
Route: IV injection
Vehicle: Test article was supplied in 20 mM sodium phosphate buffer containing 0.02% polysorbate 80, 6% sucrose, and sodium chloride for osmolality adjustment and was diluted with 0.9% saline to achieve lower concentrations

Document ID: 07-1186
([redacted])
GLP compliance: Yes
Test Article: Lebrikizumab

Special features: 3-month interim sacrifice; only 9-month results presented. No noteworthy findings found in 3-mo interim sacrifice.

Mean Concentrations ± SD (µg/mL)

Sample: Serum | Analyte: Lebrikizumab | Number of animals: 4/sex/group/time point
Feeding condition: Fasted | Dose frequency: Weekly | Assay/Method: Lebrikizimab: ELISA/S-1042; Anti-drug antibodies: ELISA/S-1040

Dose (mg/kg):	1		5		25	
Sex	M	F	M	F	M	F
Day 1						
Post Infusion	25.3 ± 2.77[a]	27.3 ± 2.05[a]	145 ± 25.2[a]	139 ± 14.5[a]	718 ± 86.8[a]	692 ± 88.3[a]
Month 1						
Pre Infusion	30.1 ± 5.21[a]	33.3 ± 4.41[a]	181 ± 15.7[a]	163 ± 31.3[b]	896 ± 74.5[a]	897 ± 55.2[a]
Post Infusion	56.5 ± 9.91[a]	62.3 ± 4.49[a]	332 ± 25.1[a]	299 ± 34.8[b]	1590 ± 117[a]	1560 ± 121[a]
Month 3						
Pre Infusion	50.3 ± 12.4[a]	54.2 ± 6.00[b]	297 ± 29.9[a]	236 ± 65.8[b]	1520 ± 192[a]	1310 ± 288[a]
Post Infusion	79.2 ± 14.1[a]	84.0 ± 7.58[b]	441 ± 36.9[a]	386 ± 76.8[b]	2240 ± 246[a]	1990 ± 220[a]
Month 6						
Pre Infusion	44.6 ± 23.9[c]	47.1 ± 4.23[d]	294 ± 50.6[c]	281 ± 26.7[c]	1240 ± 323[c]	1260 ± 313[c]
Post Infusion	68.4 ± 24.1[c]	71.8 ± 4.00[d]	431 ± 27.7[c]	431 ± 42.9[c]	1910 ± 415[c]	2110 ± 266[c]
Month 9						
Pre Infusion	45.1 ± 29.2[c]	54.9 ± 5.30[d]	309 ± 81.9[c]	314 ± 34.7[c]	1420 ± 292[c]	1490 ± 296[c]
Post Infusion	72.3 ± 34.8[c]	81.6 ± 7.14[d]	476 ± 61.7[c]	463 ± 16.4[c]	2100 ± 294[c]	2200 ± 240[c]

(continued)

Table 2.6.7.7–3. 9-Month Study in Monkeys (Concluded)

Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
Sex:Number of Animals[e]	M:8 or 4	F:8 or 4	M:8 or 4	F:8 or 4	M:8 or 4	F:8 or 4	M:8 or 4	F:8 or 4
Noteworthy Findings								
Died or euthanized moribund	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical signs	–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology	–	–	–	–	–	–	–	–
Body weight	–	–	–	–	–	–	–	–
Food consumption, biscuits eaten daily	–	–	–	–	–	–	–	–
Electrocardiography	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematology	–	–	–	–	–	–	–	–
Coagulation	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical chemistry	–	–	–	–	–	–	–	–
Urinalysis	–	–	–	–	–	–	–	–
Gross pathology	–	–	–	–	–	–	–	–
Organ weight, g (% change[f])								
Uterus[g]	NA	1.819	NA	↓48.3*	NA	↓51.8*	NA	↓53.9**
Histopathology	–	–	–	–	–	–	–	–
Anti-drug antibody formation (number of animals with positive titers/total number of animals dosed)	1/4	–	–	1/4	–	1/4	–	–
Peripheral blood immunophenotyping	–	–	–	–	–	–	–	–

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; ELISA = enzyme linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; M = male; NA = not applicable; NOAEL = no-observed-adverse effect level; SD = standard deviation.

[a] 8/group/time point.

[b] 7/group/time point; female CLX2F48 in 1 mg/kg group and female CLX3F51 in 5 mg/kg excluded due to immunogenic response to TNX-650.

[c] 4/group/time point.

[d] 3/group/time point; female CLX2F48 in 1 mg/kg group excluded due to immunogenic response to TNX-650.

[e] 4/sex/group were sacrificed after 3 months of dosing, and 4/sex/group were sacrificed after 9 months of dosing.

[f] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

[g] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

*p≤.05 (Dunnett's test); **p≤.01 (Dunnett's test).

2.6.7.8. Genotoxicity: In Vitro

No studies of this type were performed.

2.6.7.9. Genotoxicity: In Vivo

No studies of this type were performed.

2.6.7.10. Carcinogenicity

No studies of this type were performed.

2.6.7.11. Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies

No studies of this type were performed.

2.6.7.12. Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility

Table 2.6.7.12–1. Fertility (Toxicity and Cycling) Study in Female Monkeys

Report title: A 9-Month Toxicity and Cycling Evaluation Study of MILR1444A(IV) Administered by Intravenous Injection to Sexually Mature Female Cynomolgus Monkeys, with an 8-Month Recovery Period

Species/strain: Monkey/cynomolgus	Duration of dosing: 9 months (38–41 total doses)	Document ID: 07-1706
Initial age: 4.8–9.3 years	Duration of recovery: 8 months	([redacted])
Date of first dose: [redacted]- or [redacted]-20[redacted]	Route: IV injection	GLP compliance: Yes
NOAEL: Not stated in report; considered to be 25 mg/kg	Vehicle: Test article was supplied in 20 mM sodium phosphate buffer containing 0.02% polysorbate 80, 6% sucrose, and sodium chloride for osmolality adjustment	Test Article: Lebrikizumab

Special features: Anti-therapeutic antibody analysis, reproductive hormone evaluations, menstrual cycle length, and uterine area measurements

Mean Toxicokinetics ± SD

Sample: Serum	Analyte: Lebrikizumab	Number of animals: 10/group/time point	
Feeding condition: Fasted	Dose frequency: Weekly	Assay/Method: Lebrikizimab: ELISA / 4.AIL13.1.AVR_0 Anti-drug antibodies: ECLA/ 4.AIL13.2.AVR_0	
Dose (mg/kg):	0.05	1	25
Sex	F	F	F
Toxicokinetics			
$C_{max,\ TK\ Day\ 1}$ (µg/mL)	1.56 ± 0.270	30.9 ± 2.67	718 ± 124
$C_{max,TK\ Day\ 259}$ (µg/mL)	6.00 ± 1.24[a]	92.8 ± 21.7	2160 ± 532
AUC_{last} (µg•day/mL)	695 ± 465	19500 ± 3370	438000 ± 103000
$T_{1/2}$ (day)	19.1 ± 5.46[b]	18.9 ± 5.79[c]	18.9 ± 3.47[c]

(continued)

Table 2.6.7.12–1. Fertility (Toxicity and Cycling) Study in Female Monkeys (Continued)

Dose (mg/kg):	0 (Control)	0.05	1	25
Sex:Number of Animals	F:10	F:10	F:10	F:10
Noteworthy Findings, Weeks 38–41				
Died or euthanized moribund	–	–	–	–
Anti-drug antibody formation (number of animals with positive titers/total number of animals dosed)	2/10	6/10	1/10	6/10
Clinical signs	–	–	–	–
Body weight	–	–	–	–
Food consumption	–	–	–	–
Female Reproductive Toxicology Endpoints				
Menstrual cycle length	–	–	–	–
Uterine area measurements	–	–	–	–
Reproductive hormone analysis (Weeks 31–36)	–	–	–	–
Hematology	–	–	–	–
Clinical chemistry	–	–	–	–
Urinalysis	–	–	–	–

(continued)

Table 2.6.7.12–1. Fertility (Toxicity and Cycling) Study in Female Monkeys (Continued)

Dose (mg/kg):	0 (Control)	0.05	1	25
Sex:Number of Animals	F:10	F:10	F:10	F:10
Noteworthy Findings, Weeks 38–41 (continued)				
No. Evaluated:	5	5	5	5
Gross Pathology	–	–	–	–
Organ Weights	–	–	–	–
Histopathology [d,e]				
Thymus				
Cyst; focal to multifocal	0/5	3/5	2/5	3/5
Parathyroid				
Cyst; multifocal	0/5	1/4	2/4	1/5
Thyroid				
Cyst; focal to multifocal	1/5	3/5	4/5	4/5
Cervix				
Dilated/cystic gland; focal to multifocal				
Mild	0/5	0/5	1/5	0/5
Moderate	0/5	0/5	0/5	1/5
Uterus				
Cystic change, endometrial glands; focal to multifocal				
Minimal	0/5	0/5	0/5	1/5
Moderate	0/5	0/5	0/5	1/5
Additional Findings				
Noteworthy female [f]				

(continued)

Table 2.6.7.12–1. Fertility (Toxicity and Cycling) Study in Female Monkeys (Concluded)

Dose (mg/kg):	0 (Control)	0.05	1	25
Sex:Number of Animals	F:10	F:10	F:10	F:10
Recovery Evaluation, Weeks 72–75				
No. Evaluated:	5	5	5	5
Histopathology [d,e]				
Thymus				
Cyst; focal to multifocal	1/5	4/5	1/4	3/5
Parathyroid				
Cyst; multifocal	1/5	0/4	0/5	0/4
Thyroid				
Cyst; focal to multifocal	2/5	2/5	2/5	0/5
Uterus				
Cystic change, endometrial glands; focal to multifocal				
Minimal	1/5	0/5	0/5	0/5
Mild	1/5	0/5	0/5	1/5

Abbreviations: ↑ = increase; ↓ = decrease; – = no important findings; AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; ECLA = electrochemiluminescence assay; ELISA = enzyme linked immunosorbent assay; F = female; IV = intravenous; NOAEL = no-observed-adverse effect level; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = elimination half life.

[a] 6/group/time point.

[b] 4/group/time point.

[c] 5/group/time point.

[d] No. of animals with this finding/No. of animals evaluated.

[e] Histologic findings were of uncertain relationship to the administration of lebrikizumab, but are considered non-adverse.

[f] One female (25 mg/kg/week) developed polyclonal gammopathy beginning at Week 13, accompanied by increases in globulin, protein, and reactive lymphocytes; this finding was of uncertain relationship to the administration of lebrikizumab. Histopathology evaluation at the end of the dosing period indicated moderate lymphoplasmacytic enteritis affecting the duodenum and jejunum. The menstrual cycle length and ability to ovulate were not impacted in this animal by the polyclonal gammopathy.

Table 2.6.7.12–2. Fertility Study in Male Monkeys

Report title: A Study of the Effect of MILR1444A, Administered Weekly for 13 Weeks by Subcutaneous Injection, on Male Fertility in Cynomolgus Monkeys, followed by a 20-Week Recovery Phase

Species/strain: Monkey/cynomolgus
Initial age: 4–7 years
Date of first dose: [redacted]-20[redacted]
NOAEL: 25 mg/kg

Duration of dosing: 13 weeks
Duration of recovery: 20 weeks
Route: SC injection
Vehicle: Test article was supplied in 20 mM histidine aceetate buffer containing 175 mM sucrose, and 0.03% polysorbate 20, pH 5.7

Document ID: 10-2290
([redacted])
GLP compliance: Yes
Test Article: Lebrikizumab

Special features: Spermatogenetic staging

Mean Toxicokinetics ± SD

Sample: Serum | Analyte: Lebrikizumab | Number of animals: 6/group/time point
Feeding condition: Fed | Dose frequency: Weekly | Assay/Method: Lebrikizumab:ELISA/4.AIL13.1.AVR_0; Anti-drug antibodies: ECLA/ 4.AIL13.2.AVR_0

Dose (mg/kg):	5	25
Sex	M	M
Toxicokinetics, Day 0		
C_{max} (µg/mL)	66.8 ± 8.15	249 ± 31.0
AUC_{τ} (µg•day/mL)[a]	379 ± 55.1	1500 ± 262
T_{max} (day)	7.00 ± 0.00	6.33 ± 1.63
Toxicokinetics, Day 77		
C_{max} (µg/mL)	400 ± 76.9	1330 ± 270
AUCτ (µg•day/mL)[b]	2570 ± 430	8880 ± 1870
T_{max} (day)	78.2 ± 0.983	80.3 ± 1.97
Toxicokinetics, Day 84		
C_{max} (µg/mL)	418 ± NA	1480 ± NA
AUC_{τ} (µg•day/mL)[c]	2660 ± NA	9680 ± NA
T_{max} (day)	87.0 ± NA	87.0 ± NA
$T_{1/2}$ (day)	15.0 ± NA	27.0 ± NA

(continued)

Table 2.6.7.12–2. Fertility Study in Male Monkeys (Continued)

Dose (mg/kg)	0 (Control)	5	25
Sex:Number of Animals (Main/Recovery)	M:4/2	M:4/2	M:4/2
Noteworthy Findings			
Died or euthanized moribund	–	–	–
Anti-drug antibody formation (number of animals with positive titers/total number of animals dosed)	–	–	1/6
Clinical observations	–	–	–
Noteworthy males[d,e]			
Body weight	–	–	–
Physical and neurological examinations	–	–	–
Neurobehavioral observations	–	–	–
Semen evaluation	–	–	–
Testicular size	–	–	–
Hematology[e]	–	–	–
Coagulation	–	–	–
Clinical chemistry[e]	–	–	–
Organ weights	–	–	–
Gross Pathology	–	–	–
Flow cytometry analysis from testicular tissues	–	–	–
Epididymidal sperm motility	–	–	–
Spermatogenetic staging	–	–	–
Histopathology	–	–	–
Noteworthy male[f]			

(continued)

Table 2.6.7.12–2. Fertility Study in Male Monkeys (Concluded)

Abbreviations: – = no important findings; AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; ECLA = electrochemiluminescence assay; ELISA = enzyme linked immunosorbent assay; M = male; NA = not applicable; NOAEL = no-observed-adverse effect level; SC = subcutaneous; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = elimination half life; T_{max} = time to maximum concentration.

[a] AUC_{τ} represents interval of TK days 0-7.

[b] AUC_{τ} represents interval of TK days 77-84.

[c] AUC_{τ} represents interval of TK days 84-91.

[d] One male (25 mg/kg/week) had swelling in the area of dose administration on Days 15-77 of the dosing phase. There were no histologic correlates.

[e] One male (25 mg/kg/week) had spots and wheals in the inguinal region and lower abdomen on Days 43-88 of the dosing phase. Eosinophil count was elevated prior to the initiation of dosing and progressively increased during the dosing phase. A concomitant decrease in the albumin:globulin ratio was also noted, primarily driven by a modest rise in globulin that did not exceed the normal range. There were no histologic correlates.

[f] One male (5 mg/kg/week) necropsied following the treatment-free period had arteritis in several organs and affecting multiple vessels in the kidneys. The distribution of affected arteries in kidney, heart, liver, stomach and lymphatic organs, and lack of correlating clinical or macroscopic findings, were typical of idiopathic arteritis.

2.6.7.13. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development

Table 2.6.7.13–1. Embryo-Fetal Development Study in Monkeys

Report title: Embryo-Fetal Development Study of MILR1444A(SC)Administered by Subcutaneous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys

Duration of dosing: Loading: GD20
Maintenance: GD27–48 (once weekly)

Document ID: 07-1269 ([redacted])

Species/strain: Monkey/cynomolgus

Initial age: 3.75–8.08 years

Day of mating: Between the 11th and 15th day of menstrual cycle, with midpoint of mating designated as GD 0

GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted]-20[redacted]

Day of C-section: GD 100

Test Article: Lebrikizumab

Vehicle: Test article was supplied in 20 mM sodium phosphate buffer containing 0.03% polysorbate 20, 6% sucrose, and 20 mM sodium chloride

Route: SC injection

Special features: None

NOAEL:

F_0 females and F_1 fetuses: 150/50 mg/kg (loading/maintenance dose)

Mean Toxicokinetics ± SD

Sample: Serum — Analyte: Lebrikizumab

Feeding condition: Fed — Dose frequency: Weekly — Assay/Method: Lebrikizumab:ELISA/4.AIL13.1.AVR_0; Anti-drug antibodies: ECLA/ 4.AIL13.2.AVR_0

Loading/Maintenance Dose (mg/kg)	15/5	45/15	150/50
F_0 females			
GD 100			
Number of dams	8	9	6
C_{max} (µg/mL)	250 ± 52.5	769 ± 87.3	2620 ± 530
AUC_{last} (µg•day/mL)	10500 ± 2790	30500 ± 4740	100000 ± 23300
T_{max} (day)	23.9 ± 7.88	23.0 ± 6.06	18.3 ± 7.23
C_{last} (µg/mL)	18.8 ± 13.4	53.6 ± 15.8	187 ± 141
F_1			
GD 100			
Number of fetuses	8	8	6
C_{fetal} (µg/mL)	5.57 ± 4.36	17.7 ± 6.63	51.3 ± 26.5
Fetal-to-maternal serum ratio	0.295 ± 0.0705	0.337 ± 0.0870	0.322 ± 0.0797

(continued)

Table 2.6.7.13–1. Embryo-Fetal Development Study in Monkeys (Continued)

	Loading/Maintenance Dose (mg/kg)	0 (Control)	15/5	45/15	150/50
Dams	Number of dams	12	12	12	12
	Number died or euthanized moribund	0	0	0	0
	Number aborted or with embryonic death	2	2	1	3
	Anti-drug antibody formation (number of animals with positive titers/total number of animals dosed)	–	2/12	2/12	3/12
	Clinical observations	–	–	–	–
	Body weight gain	–	–	–	–
	Food consumption	–	–	–	–
	Hematology	–	–	–	–
	Clinical chemistry	–	–	–	–
	Urinalysis	–	–	–	–
Fetuses	No. of Live Fetuses	10	10	11	9
	No. of Dead or Aborted Fetuses	2	2	1	3
	No. of Males/Females	5/5	5/5	9/2	5/4
	Fetal Weight (g)	114.79	117.75	117.15	121.11
	Placental Weight (g)	45.75	43.71	46.08	45.48
	External Measurements	–	–	–	–
	Amniotic fluid volume	–	–	–	–
	External Findings				
	Abnormalities	0	0	0	0
	Placental Findings				
	Abnormalities				
	No. Fetuses (%)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	Single Placenta				
	No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	Fused Placenta				
	No. Fetuses (%)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(continued)

Table 2.6.7.13–1. Embryo-Fetal Development Study in Monkeys (Continued)

	Loading/Maintenance Dose (mg/kg)	0 (Control)	15/5	45/15	150/50
Fetuses (continued)	Visceral Findings				
	Abnormalities				
	No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
	Small submaxillary salivary gland				
	No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Enlarged adrenal				
	No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Small adrenal				
	No. Fetuses (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
	Absent ovary				
	No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Variations	0	0	0	0
	No. of Live Fetuses	10	10	11	9
	Skeletal Findings				
	Abnormalities	0	0	0	0
	Variations				
	No. Fetuses (%)	6 (60.0)	2 (20.0)	0 (0.0)**	3 (33.3)
	Cervical rib				
	No. Fetuses (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
	Full supernumerary rib				
	No. Fetuses (%)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Short supernumerary rib				
	No. Fetuses (%)	4 (40.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	Supernumerary lumber vertebra				
	No. Fetuses (%)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(continued)

Table 2.6.7.13–1. Embryo-Fetal Development Study in Monkeys (Concluded)

	Loading/Maintenance Dose (mg/kg)	0 (Control)	15/5	45/15	150/50
Fetuses (continued)	Skeletal Development				
	No. Vertebral Centrum	53.6	53.2	53.9	54.0
	Length in Fore and Hind Limbs	–	–	–	–

Abbreviations: – = no important findings; AUC = area under the serum concentration-time curve from the loading dose on GD20 (TK Day 0) to the time of the last measurable concentration (C_{last}); C_{fetal} = serum concentration in the fetus; C_{last} = last measurable concentration on GD100 (TK day 80); C_{max} = maximum observed serum concentration after the loading dose on GD20 (TK Day 0); ECLA = electrochemiluminescence assay; ELISA = enzyme linked immunosorbent assay; GD = gestation day; NOAEL = no-observed-adverse effect level; SC = subcutaneous; T_{max} = time of maximum observed concentration after the loading dose on GD20 (TK Day 0); TK = toxicokinetic.

**p≤.01 (Fisher's exact test).

2.6.7.14. Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development

Table 2.6.7.14–1. Pre- and Postnatal Development Study in Monkeys

Report title: A Study for Effects of MILR1444A on Embryo-Fetal and Pre-and Postnatal Development When Administered Once Weekly for up to 21 Weeks Subcutaneously to Pregnant Cynomolgus Monkeys

	Duration of dosing: Loading: GD 35	Document ID: 12-3655
Species/strain: Monkey/cynomolgus	Maintenance: GD 42 to delivery (once weekly)	([redacted])
Initial age: 4–7 years	Day of mating: Day 0	GLP compliance: Yes
Date of first dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted]	Day of C-Section: NA	Test Article: Lebrikizumab
Vehicle: Test article was supplied in 20 mM histidine acetate buffer containing 175 mM sucrose, and 0.03% polysorbate 20, pH 5.7		Route: SC injection
Special features: None	End of observation and examination: Dam/Offspring: LD 180/PND 180	

NOAEL: F_0 females: 150/50 mg/kg (loading/maintenance dose)
F_1 offspring: 150/50 mg/kg (loading/maintenance dose)

(continued)

Table 2.6.7.14–1. Embryo-Fetal and Pre- and Postnatal Development Study in Monkeys (Continued)

Mean Concentrations (μg/mL) ± SD		
Sample: Serum	Analyte: Lebrikizumab	Number of animals: 16/group/time point
Feeding condition: Fed	Dose frequency: Weekly	Assay/Method: Lebrikizumab:ELISA/4.AIL13.1.AVR_0 Anti-drug antibodies: ECLA/ 4.AIL13.2.AVR_0

Loading/Maintenance Dose (mg/kg):	45/15	150/50
	Mean Concentrations (μg/mL) ± SD	
F_0 females		
GD 42	534 ± 89.2	1570 ± 263
GD 49	537 ± 76.1	1520 ± 337
GD 98	505 ± 64.8[a]	1600 ± 411
GD 133	564 ± 90.8[a]	1800 ± 432[a]
GD 168	446 ± 339[b]	1830 ± NA[c]
LD 28	214 ± 111	585 ± 271
LD 56	83.0 ± 50.1	254 ± 180
LD 84	41.8 ± 24.2	112 ± 77.6
LD 180	2.19 ± 2.59	7.44 ± 8.08
	Offspring to Dam Concentration Ratio	
F_1 offspring		
LD/PND 28	1.72 ± 1.62[d]	1.29 ± 0.582[d]
LD/PND 56	22.4 ± 75.2[d]	32.1 ± 113[d]
LD/PND 84	2.81 ± 3.60[e]	3.03 ± 2.17[e]
LD/PND 180	14.1 ± 29.9[f]	25.8 ± 66.3[f]

(continued)

Table 2.6.7.14–1. Embryo-Fetal and Pre- and Postnatal Development Study in Monkeys (Continued)

	Loading/Maintenance Dose (mg/kg):	0 (Control)	45/15	150/50
Dams	No. of dams	16	16	16
	No. of died or sacrificed moribund	0	0	0
	No. of losses before delivery	3/16	2/16	1/16
	No. of abortion or embryo/fetal death	1/16	1/16	0/16
	No. of stillbirth	2/15	1/15	1/16
	Anti-drug antibody formation (number of animals with positive titers/total number of animals dosed)	1/16	7/16	12/16
	Gestation length (days)	163.4	163.3	161.1
	Clinical signs			
	Gestation period	–	–	–
	Lactation period	–	–	–
	Body weights			
	Gestation period	–	–	–
	Lactation period	–	–	–
	Food consumption			
	Gestation period	–	–	–
	Lactation period	–	–	–
	Urinalysis			
	Gestation period	–	–	–
	Hematology			
	Gestation period	–	–	–
	Lactation period	–	–	–
	Clinical chemistry			
	Gestation period	–	–	–
	Lactation period	–	–	–

(continued)

Table 2.6.7.14–1. Embryo-Fetal and Pre- and Postnatal Development Study in Monkeys (Continued)

	Loading/Maintenance Dose (mg/kg):	0 (Control)	45/15	150/50
Offspring	No. of offspring at birth	13 (M/6, F/7)	14 (M/4, F/10)	15 (M/7, F/8)
	No. of offspring on PND 7	13 (M/6, F/7)	14 (M/4, F/10)	14 (M/6, F/8)
	No. of died or sacrificed moribund up to PND 7	0	0	1 [g]
	No. of died or sacrificed moribund after PND 8	0	0	0
	Anti-drug antibody formation (number of animals with positive titers/total number of animals dosed)	2/13	3/14	4/14
	External findings at birth	–	–	–
	Clinical signs	–	–	–
	Body weights (kg)			
	PND 1	0.324	0.326	0.347
	PND 180	1.022	1.002	1.097
	Skeletal findings on PND 7			
	Abnormalities			
	No. of absent lumbar vertebra	0	0	1
	Variations			
	No. of short supernumerary rib	1	0	1
	Morphological development	–	–	–
	Functional development	–	–	–
	Behavioral Development			
	Observation of dam-offspring interaction	–	–	–
	Hematology	–	–	–
	Serum chemistry	–	–	–
	Immunological testing			
	Immunophenotyping in peripheral blood	–	–	–
	Immunocompetence (T cell–dependent antibody reaction)	–	–	–

(continued)

Table 2.6.7.14–1. Embryo-Fetal and Pre- and Postnatal Development Study in Monkeys (Concluded)

	Loading/Maintenance Dose (mg/kg):	0 (Control)	45/15	150/50
Offspring (continued)	Ophthalmology	–	–	–
	Electrocardiography	–	–	–
	Bone Marrow Examinations	–	–	–
	Necropsy	–	–	–
	Organ Weights	–	–	–
	Histopathology	–	–	–

Abbreviations: – = no important findings; ECLA = electrochemiluminescence assay; ELISA = enzyme linked immunosorbent assay; F = female; GD = Gestation Day; LD = Lactation Day; M = male; NA = not applicable; NOAEL = no-observed-adverse effect level; PND = Postnatal Day; SC = subcutaneous; SD = standard deviation.

[a] 15/group/time point.

[b] 3/group/time point.

[c] 2/group/time point.

[d] 14/group/time point.

[e] 13/group/time point.

[f] 11/group/time point.

[g] One male offspring died on PND 1 following premature delivery on GD132.

2.6.7.15. Studies in Juvenile Animals

No studies of this type were performed.

2.6.7.16. Local Tolerance

No studies of this type were performed.

2.6.7.17. Other Toxicity Studies

Table 2.6.7.17–1. Other Toxicity Studies

Species, Strain	Route	Duration of Dosing	Doses (µg/mL)	Sex #/Group	Noteworthy Findings	Document ID
Tissue Cross Reactivity						
Human tissue	Ex vivo	NA	5 or 40	NA	No specific tissue staining with biotinylated lebrikizumab was detected on any of the human tissues examined (n=3 donors/tissue, where possible). These results are consistent with the expected outcome for an antibody that cross-reacts with a soluble antigen and confirm the absence of unexpected tissue cross-reactivity.	07-1500
Cynomolgus monkey tissue	Ex vivo	NA	5 or 40	NA	No specific tissue staining with biotinylated lebrikizumab was detected on any of the cynomolgus monkey tissues examined (n=2 donors/tissue, where possible). These results are consistent with the expected outcome for an antibody that cross-reacts with a soluble antigen and confirm the absence of unexpected tissue cross-reactivity.	07-1501

Abbreviations: NA = not applicable.