目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 背景 4
2.4.1.2 非臨床試験計画 5
2.4.2 薬理試験 9
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 9
2.4.2.2 薬理学的に適切な動物種の選択 9
2.4.2.3 副次的薬理試験 10
2.4.2.4 安全性薬理試験 10
2.4.3 薬物動態試験 12
2.4.3.1 分析法 12
2.4.3.2 吸収 12
2.4.3.3 分布 16
2.4.3.4 代謝 16
2.4.3.5 排泄 20
2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用 20
2.4.4 毒性試験 22
2.4.4.1 毒性プロファイル及び安全域 22
2.4.4.2 免疫原性 24
2.4.4.3 がん原性リスク評価 25
2.4.4.4 幼若動物の毒性評価 27
2.4.5 総括及び結論 29
2.4.6 参考文献 32

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibodies）
AUC	濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$	定常状態における0時間から24時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours at steady state）
AUC_{inf}	0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity）
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ（bile-salt export pump）
$C_{avg,ss}$	定常状態における投与間隔内の平均濃度（average concentration during a dosing interval at steady state）
CD	分化抗原群（cluster of differentiation）
CNS	中枢神経系（central nervous system）
C_{max}	最高濃度（maximum observed concentration）
$C_{max,ss}$	定常状態における最高血漿中濃度（maximum plasma concentration at steady state）
CRP	C 反応性タンパク質（C-reactive protein）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
ECLIA	電気化学発光免疫測定（electrochemiluminescence immunoassay）
EFD	胚・胎児発生（embryo-fetal development）
EP	乾癬性紅皮症（erythrodermic psoriasis）
F_1	第 1 世代（generation 1 pups）
F_2	第 2 世代（generation 2 pups）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
FEED	受胎能及び着床までの初期胚発生（fertility and early embryonic development）
GD	妊娠日数（gestation day）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
GPP	膿疱性乾癬（generalized pustular psoriasis）
hERG	ヒト *ether-a-go-go*-関連遺伝子（human *ether-a-go-go*-related gene）
IC_{50}	50%阻害濃度（half-maximal inhibitory concentration）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation）
Ig	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IL	インターロイキン（interleukin）
IL-23R	インターロイキン-23 受容体（interleukin-23 receptor）
IFN-γ	インターフェロンガンマ（interferon gamma）
K_D	平衡解離定数（equilibrium dissociation constant）
KLH	スカシ貝ヘモシアニン（keyhole limpet hemocyanin）
K_p	組織／全血（又は血漿）分配係数［tissue-to-whole blood (or plasma) partition coefficient］
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析（liquid chromatography tandem mass spectrometry）
LC-RAD/MS	放射能検出器付き液体クロマトグラフィー及び質量分析（liquid chromatography coupled with a radioactivity detector and a mass spectrometry）
LD	授乳日数（lactation day）
LLC-PK1	Lilly Laboratories Cell porcine kidney-1
[redacted]	[redacted]
LSC	液体シンチレーションカウンタ（liquid scintillation counting）
MAIT	粘膜関連不変 T（mucosal-associated invariant T）
MATE	多剤・毒性化合物排出タンパク質（multidrug and toxin extrusion protein）

略号又は略称	名称及び内容
MDR1	多剤耐性タンパク質 1（multidrug resistance protein 1）
MnPCE	小核を有する多染性赤血球（micronucleated polychromatic erythrocytes）
NAb	中和抗体（neutralizing antibody）
NK	ナチュラルキラー（natural killer）
NOAEL	無毒性量（no observed adverse effect level）
NOEL	無影響量（no observed effect level）
OAT	有機アニオントランスポーター（organic anion transporter）
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide）
OCT	有機カチオントランスポーター（organic cation transporter）
PBMC	末梢血単核球（peripheral blood mononuclear cell）
PD	薬力学（pharmacodynamics）
P-gp	P-糖タンパク質（p-glycoprotein）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PND	出生後日数（postnatal day）
PPND	出生前及び出生後の発生（pre- and post-natal development）
PsO	尋常性乾癬（psoriasis）
QD	1 日 1 回（once daily）
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー（quantitative whole-body autoradiography）
[redacted]	[redacted]
SPR	表面プラズモン共鳴（surface plasmon resonance）
STAT	シグナル伝達兼転写活性化因子（signal transducer and activator of transcription）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
TDAR	T 細胞依存性抗体産生（T cell-dependent antibody response）
t_{max}	最高濃度到達時間（time to reach the maximum observed concentration）
TNBS	2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid）
TNF-α	腫瘍壊死因子-α（tumor necrosis factor-alpha）
TYK2	チロシンキナーゼ 2（tyrosine kinase 2）
US	米国（United States）
WoE	証拠の重み付け（weight of evidence）

2.4.1 非臨床試験計画概略

イコトロキンラ（JNJ-77242113 又は PN-235）は，IL-23R に高い親和性で選択的に結合する経口投与可能なペプチドであり，IL-23 の IL-23R への結合を競合的に拮抗することで IL-23R シグナルの伝達及びサイトカイン分泌等の下流のエフェクター機能を阻害する。イコトロキンラは，PsO，GPP 及び EP の治療薬として Protagonist Therapeutics 社と共同開発中である。本申請で予定している効能又は効果は PsO，GPP 及び EP であり，用法及び用量は，18 歳以上，及び 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の患者に対し，200 mg QD で経口投与する。

本モジュールでは，薬理，安全性薬理，薬物動態及び毒性の一連の非臨床試験結果に基づきイコトロキンラの有効性及び安全性を評価した。曝露量比は，PsO 患者を対象とした第 3 相試験で 200 mg QD 投与したときの母集団 PK モデルに基づく PK パラメータの post hoc 推定値（$C_{max,ss}$ = 2.93 ng/mL 及び $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ = 36.7 ng·h/mL）（5.3.3.5.2）に基づき算出した。なお，非日本人と日本人の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められていない【2.7.2.3.2.6】。

2.4.1.1 背景

IL-23 は，IL-23p19 及び IL-12/23p40 サブユニットがジスルフィド結合により架橋されたヘテロ二量体であり，IL-23 受容体複合体のリガンドとして機能する。IL-23 受容体複合体は IL-23R 及び IL-12Rβ1 サブユニットから構成され，IL-23p19 は IL-23R サブユニットに特異的に結合する。IL-23p19 が IL-23R に結合した後に IL-12/23p40 が IL-12Rβ1 に結合し（Bloch 2018），このリガンド結合により IL-23 受容体複合体の活性化を介したシグナルが伝達され，IL-17A，IL-17F 及び IL-22 などの下流炎症性サイトカインが産生される。

健康成人では IL-23R タンパク質は MAIT 細胞，$CD3^+CD56^+$細胞，γδ T 細胞，$CD4^+$及び $CD8^+$T 細胞，並びに NK 細胞などの特定の免疫細胞に発現しているが（Camard 2025），PsO 病態時では IL-23 経路の活性化が亢進し（Krueger 2024），病変部皮膚で *IL-23R* 転写物の発現が増加する。この *IL-23R* 転写物の発現増加は主に T 細胞などの少数の細胞種に限定されるが，*IL-23A*（IL-23p19 サブユニットをコードする遺伝子）転写物の発現増加は骨髄系細胞，形質細胞及び T 細胞などの広範な細胞集団で観察される（5.3.4.2.7/Biomarker Technical Report-IL23R analysis）。

IL-23 経路の活性化は慢性の免疫介在炎症性疾患の発症に重要な役割を果たしており（Capon 2007; Cargill 2007），中等症から重症の乾癬治療において IL-23 経路を標的とする治療の有用性は臨床的に広く検証されている。実際に，IL-23p19 サブユニットに選択的に結合する抗体医薬品（グセルクマブ，リサンキズマブ及びチルドラキズマブ）は，中等症から重症の乾癬患者に対して持続的かつ高い有効性を示すことが報告されており（Teng 2015; Blauvert 2017; Reich 2017; Gordon 2018），国内では，グセルクマブ及びリサンキズマブは PsO，GPP 及び EP などの適応で，チルドラキズマブは PsO の適応で承認されている。これらの抗体医薬品はイコトロキンラと同じ IL-23 経路を阻害するが，抗体医薬品がリガンドである IL-23p19 を標的とするのに対し，イコトロキンラは受容体である IL-23R を標的とする。さらに，既承認の IL-23 阻害薬は皮下投与が必要な抗体であるのに対し，イコトロキンラは経口投与可能なペプチドである。

また，経口の低分子 TYK2 阻害薬であるデュークラバシチニブも PsO，GPP 及び EP の適応で承認されているが，デュークラバシチニブが TYK2 の偽キナーゼドメインに結合して IL-12，IL-

23 及び I 型 IFN 経路などを広範に阻害する（Burke 2019）のに対して，イコトロキンラは IL-23 経路を特異的に阻害する。

イコトロキンラは IL-23R に高い親和性で選択的に結合するペプチドであり，IL-23 の IL-23R への結合を競合的に拮抗することで IL-23R シグナル伝達を阻害し（図 2.4.1-1），PsO，GPP 及び EP の病態に関与する炎症性サイトカインの放出を抑制する。

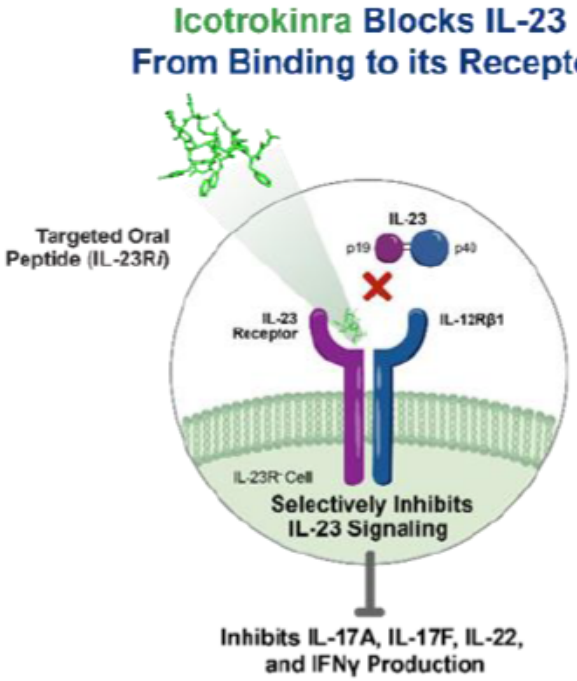


図 2.4.1-1 イコトロキンラの作用機序

Icotrokinra is a cyclic peptide that binds to the IL-23R thereby blocking IL-23 binding. This results in the inhibition of downstream signaling and the subsequent release of pro-inflammatory cytokines.

ペプチド医薬品の課題の一つとして経口投与時のバイオアベイラビリティが低いことが挙げられるが（Di 2015），一連の非臨床試験及び臨床試験結果が示すとおり，経口投与したイコトロキンラはその高い効力によって全身の IL-23／IL-23R 経路を阻害することが可能である。

2.4.1.2　非臨床試験計画

非臨床試験は，ICH ガイドライン及び関連する安全性ガイドラインに従って実施した。重要な安全性試験は GLP を遵守して実施した。

非臨床試験は，薬理試験，薬理学的に適切な動物種の検討，薬物動態／トキシコキネティクス及び免疫原性の評価，並びに毒性試験から構成される。非臨床薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の概要表は【2.6.3】，【2.6.5】及び【2.6.7】に示す。

非臨床試験では，イコトロキンラ[redacted]及びイコトロキンラ塩酸塩の 2 種類の原薬を使用し，用量は全て遊離塩基として示した。ラットを用いた試験において，イコトロキンラ[redacted]及びイコトロキンラ塩酸塩を経口投与したときの曝露量は同程度であった【2.6.4.3.2.2(6)】。

2.4.1.2.1 薬理試験

非臨床薬理試験として，効力を裏付ける試験，副次的薬理試験及び安全性薬理試験を実施した。イコトロキンラの非臨床薬理試験の一覧を薬理試験概要表【2.6.3.1】に示す。

2.4.1.2.1.1 効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験

効力を裏付ける試験として，イコトロキンラの結合親和性，活性，選択性，種交差反応性，薬力学的活性及び作用機序を生物物理学的試験，*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で評価した。また，オフターゲット結合はラット又はヒト標的パネルを用いて評価した。

2.4.1.2.1.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験として，心血管系，CNS 及び呼吸系に及ぼすイコトラキンラの影響を ICH S7A 及び S7B に従って評価した。ラット及びカニクイザルにおけるイコトロキンラの結合親和性，並びに *in vitro* 又は *in vivo* の薬理活性を踏まえて【2.6.2.2.1.1，2.6.2.2.2，2.6.2.2.4，2.6.6.1】，薬理学的に適切な動物種としてラット及びカニクイザルを選択した。

心血管系に対する安全性は，*in vitro* hERG 試験及びサルを用いた *in vivo* 試験により評価した。hERG 試験は GLP 試験を 2 回実施し，2 回目の hERG 試験は ICH E14/S7B Q&A のベストプラクティスの考慮事項に従い，心室活動電位の適切な因子及び適切なペーシング速度を採用したボルテージクランプ法を用いて生理的温度付近（35～37°C）で実施した。*In vivo* 試験は，テレメトリーを装着した覚醒サルにイコトロキンラを単回経口投与した試験に加えて，サルにイコトロキンラを 2 週間，17 週間及び 9 カ月間反復経口投与した毒性試験に安全性薬理評価項目を組み込んで実施した。CNS 及び呼吸系に対する安全性は，ラットにイコトロキンラを単回経口投与した試験により評価した。

2.4.1.2.2 薬物動態試験

ICH M3(R2)に従って包括的な非臨床薬物動態試験を実施し，イコトロキンラの吸収，分布，代謝及び排泄を評価した。イコトロキンラはペプチドであることから経口投与時のバイオアベイラビリティが低い。ラット及びサルのマスバランス試験では，放射能の分析に加えて LC-MS/MS 法による代謝物の検出を可能にするため，イコトロキンラを高用量で経口投与した。また，ラットを用いた QWBA による組織分布試験では，臨床投与経路である経口投与に加えて静脈内投与試験を実施し，組織中放射能を評価した。

イコトロキンラは肝細胞で代謝されなかったため，ペプチドを分解することが知られている酵素を含む複数のマトリックス中の *in vitro* 代謝安定性を評価し，糞ホモジネート及び腎組織ホモジネートを用いて *in vitro* 代謝物プロファイリングを実施した。これらの *in vitro* 試験結果はイコトロキンラの代謝経路を理解する上で有用であるが，一般的な低分子医薬品に使用される肝組織を用いた *in vitro* 試験とは異なり，これらのデータを *in vivo* に定量的に変換することは難しい。したがって，動物における代謝物プロファイリングを含む *in vivo* 薬物動態プロファイルの評価は，ヒトにおけるイコトロキンラの薬物動態プロファイルを予測する上でより意義があると考えられた。

そこで，ラット及びサルに ^{14}C-イコトロキンラを経口投与してマスバランス試験を実施し，イコトロキンラの薬物動態プロファイルを評価した。しかしながら，ペプチドの代謝は，エキソペ

プチダーゼ及びエンドペプチダーゼによる連続的な代謝により，個々の分子量及び存在量が低い多様な代謝物が生成されるという特徴を有することから，放射性標識体を用いたマスバランス試験でペプチドの薬物動態プロファイルを評価することには限界がある（He 2023）。また，LC-MS/MS 分析においてイオン化効率が低い個々の代謝物を追跡することは困難である。なお，マスバランス試験で使用した ^{14}C-イコトロキンラは，最も大きな構成部分を追跡するため，環状ペプチド構造のペニシラミンに隣接するカルボニル基を ^{14}C で標識した。

ヒトにイコトロキンラを経口投与したとき，投与量の大部分（37～81%）が糞中に未変化体として排泄されたことから，消化管からの吸収量はわずかであることが示唆された【2.7.2.2.1.1】。ヒト血漿中代謝物プロファイリングでは，血漿中には主に未変化体が存在し，微量の 3 種類の代謝物［M16（ASN-11 の脱アミド体： 関連物質C*），M16a（ASN-2 の脱アミド体： 関連物質A*）及び M16b（SAR-13-アミドの脱アミド体： 関連物質B*），いずれも[redacted]］のみが検出され，重要な代謝物は認められなかった。ヒト尿中代謝物プロファイリングでは，尿中に微量の未変化体及び M12（2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2 が脱離したもの）のみが認められた。以上より，ヒトにおけるマスバランス試験を実施してもイコトロキンラの代謝経路又は体内動態に関する更なる知見は得られないと考える。

ペプチドを経口投与したとき，食後に投与した場合に曝露量が低下することが報告されていることから（Modi 2021），ラット及びイヌにおいて，イコトロキンラの曝露量に対する食餌の影響を検討した。

ICH M12 に従って，一連の *in vitro* 試験を実施し，ヒト薬物トランスポーター及び代謝酵素を介した薬物相互作用リスクを評価した。なお，血漿タンパク結合試験や膜透過性試験などいくつかの *in vitro* 試験では，分析法の定量下限の問題から，ヒト 200 mg QD 投与時の $C_{max,ss}$ 推定値［2.93 ng/mL（0.002 µmol/L）］よりも高濃度で評価した。イコトロキンラの薬物動態は用量比例性を示したことから【2.7.2.3.1.1】，高濃度のイコトロキンラを用いた評価結果も重要と考えられる。

イコトロキンラの薬物動態試験の一覧を【2.6.5.1】に示す。

2.4.1.2.3　毒性試験

イコトロキンラの毒性試験に用いる動物種としてマウス，ラット，ウサギ及びカニクイザルを選択した。カニクイザルは，ヒト IL-23R 細胞外ドメインタンパク質との配列相同性が高いこと（95.5%）及びイコトロキンラがカニクイザル IL-23R に対してヒトと同程度の結合親和性を示したことから，薬理学的に適切な非げっ歯類として選択した。ラットは，ヒト IL-23R 細胞外ドメインタンパク質との配列相同性は比較的低い（76.8%）が，*in vivo* 及び *ex vivo* で強い薬理活性を示したことから，薬理学的に適切なげっ歯類として選択した。イコトロキンラは，SPR 法でヒト，カニクイザル及びラットの IL-23R に対して同程度の結合親和性を示し（ヒトと比較してサル 0.4～1.5 倍，ラット 1.7～12 倍），サル及びラット IL-23R に対するイコトロキンラの交差反応性が確認された【2.6.2.2.1，2.6.2.2.2，2.6.2.2.4】。

がん原性試験で用いたマウスは，ヒト IL-23R 細胞外ドメインタンパク質との配列相同性が 70.5%であり，マウス IL-23R に対するイコトロキンラの結合親和性はヒトの約 1/12,000～1/43,000 であった【2.6.2.2.1】。EFD 試験の非げっ歯類として用いたウサギは，ヒト IL-23R 細胞

外ドメインタンパク質との配列相同性が 72.4%であるが，結合親和性はヒトの約 1/59～1/200 であった【2.6.2.2.1】。したがって，マウス及びウサギは，イコトロキンラのオンターゲット毒性評価には最適ではないと考えられるが，いずれも毒性試験で汎用されている動物種であり，オフターゲット毒性の評価は可能であると考える。

イコトロキンラの毒性プロファイルは，サルを用いた単回経口投与毒性試験，ラット又はサルを用いた最長 6 カ月間又は 9 カ月間反復経口投与毒性試験で評価した。ラット又はサルを用いた 2 週間，6 カ月間又は 9 カ月間投与試験では休薬期間を設定し，所見の回復性を評価した。

ラット 2 週間及び 6 週間投与試験で，反復投与後に血漿中イコトロキンラ濃度の増加が認められたことから【2.6.6.3.1】，それ以降の毒性試験では適格な又はバリデートした ADA 分析法を用いて ADA を評価した。ラット 6 カ月間及びサル 9 カ月間投与試験では，休薬期間終了時の中和抗体を適格な分析法で評価した。また，同試験では，*ex vivo* 全血アッセイ及び IL-23R 発現細胞を用いたレポーターアッセイにより，イコトロキンラの薬理活性をモニタリングした。

遺伝毒性は，ICH S2(R1)に従い，標準的組合せによる *in vitro* 試験（細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験）及び *in vivo* 試験（ラット小核試験及びコメット試験）評価した。

がん原性は，ICH S1B(R1)に従い，rasH2-Tg マウス 26 週間がん原性試験及びラット 2 年間がん原性試験で評価した。マウス IL-23R に対するイコトロキンラの結合親和性が低いことを考慮して，がん原性リスクの WoE 評価を実施した（2.4.4.3）。

生殖発生毒性は，ICH S5(R3)に従い，ラット FEED 試験（雄受胎能はラット 6 カ月間投与試験に組み込んで評価），ラット及びウサギ EFD 試験，並びにラット PPND 試験で評価した。

幼若動物試験は，ICH S11 に基づく WoE 評価（2.4.4.4）により不要と判断したため，実施しなかった。

局所刺激性試験は，投与経路が経口投与であることから実施しなかった。

依存性試験は，安全性薬理試験及び反復投与毒性試験で CNS に関連する変化が認められなかったこと【2.6.2.4.3，2.6.6.3】，並びに脳への移行はわずかであったこと【2.6.4.4.2.1】から，試験は不要と判断した。

光毒性は，ICH S10 に従って，*in vitro* 試験で評価した。

安全性薬理試験及び主要な毒性試験で使用したイコトロキンラの原薬製造法は [redacted] 法であったが，その後市販予定原薬の製造法である [redacted] 法を開発した。[redacted] 法から [redacted] 法への変更に伴う原薬の同等性／同質性は，同等性・同質性評価により確認された（3.2.S.2.6）。原薬製造法の変更に際し，ICH Q3A に沿って [redacted] 法の原薬に含まれる不純物の安全性確認のためにラットを用いた 1 カ月間反復経口投与毒性試験を実施した。

イコトロキンラの毒性試験の一覧を【2.6.7.1】に示す。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

イコトロキンラは，IL-23R に選択的に結合する環状ペプチドであり，ヒト IL-23R に対する結合親和性は SPR 法で 1 桁ピコモル濃度［K_D = 7.1 ± 2.5 pmol/L（37°C）］であった。また，IL-23R に対するイコトロキンラの $t_{1/2}$（複合体量が 50%低減する時間）は 2.5 ± 1.3 時間と算出された。ヒト PBMC を用いた試験において，イコトロキンラは IL-23 誘導 STAT3 リン酸化を 1 桁ピコモル濃度で阻害したが，IL-12 誘導 STAT4 リン酸化は 2 μmol/L まで阻害しなかった。この結果は，イコトロキンラは IL-23R に特異的に結合して IL-23R の下流シグナルを阻害することを示している。また，健康被験者又は乾癬患者から採取した全血をイコトロキンラ存在下で IL-23 刺激（2 ng/mL）すると，イコトロキンラは IL-23 誘導 IFN-γ 産生を濃度依存的に阻害し，健康被験者及び乾癬患者由来の全血における IC_{50} の中央値はそれぞれ 11 pmol/L 及び 9 pmol/L であった。

イコトロキンラ経口投与後のラット全血を用いて *ex vivo* 薬理活性を評価した結果，*in vitro* 薬理活性と同程度の強い薬力学的活性が確認された。イコトロキンラは IL-23R に対して競合的阻害薬として作用しており，イコトロキンラの血漿中濃度が低いほど *ex vivo* 薬理活性は減弱した。また，イコトロキンラ投与後の全血を 3 濃度の IL-23（4，20 又は 100 ng/mL）で刺激した結果，IL-23 刺激濃度の上昇に伴いイコトロキンラの *ex vivo* 薬理活性は減弱した。イコトロキンラの血漿中濃度が定量下限未満となるような後半の測定時点では，3 濃度全てで *ex vivo* 薬理活性はほとんど認められなかった。以上の結果から，イコトロキンラの薬力学的作用は可逆的であることが示された。

2 種類のラット病態モデル（IL-23 誘導皮膚炎及び TNBS 誘導大腸炎）では，イコトロキンラの経口投与により病態悪化に対して有意な改善作用が認められた（IL-23 誘導皮膚炎：耳介皮膚厚，TNBS 誘導大腸炎：結腸の重量／長さ比）。また，IL-23 誘導皮膚炎モデルにおいてイコトロキンラは，陽性対照として用いた抗 IL-23 モノクローナル抗体（腹腔内投与）と同程度の有効性（IL-17A，IL-17F 及び IL-22 の発現誘導に対する抑制作用）を示した。

イコトロキンラの原薬中に存在する不純物のうち（2.3.S.3.2），5 種類（ 不純物A* ，不純物B* 不純物B*，　不純物C*　　不純物D*　及び　不純物E* ）は，ヒト IL-23R に対して濃度依存的な結合親和性を示し（K_D：[redacted] pmol/L），ヒト PBMC を用いた試験で IL-23 誘導 STAT3 リン酸化を濃度依存的に阻害した（IC_{50}：[redacted] pmol/L）。[redacted]

2.4.2.2　薬理学的に適切な動物種の選択

ヒト IL-23R 細胞外ドメインタンパク質配列は，カニクイザル，ラット，ウサギ及びマウス IL-23R に対してそれぞれ 95.5%，76.8%，72.4%及び 70.5%の相同性を有する。

イコトロキンラはヒト（K_D = 2～7.1 pmol/L），カニクイザル（K_D = 3 pmol/L）及びラット IL-23R（K_D = 12～23 pmol/L）に対して同程度の親和性で結合するが，ウサギ（K_D = 420 pmol/L）及びマウス IL-23R（K_D = 86 nmol/L）に対する結合親和性は低いことが SPR 法により示された。

ヒト及びラット IL-23R 細胞外ドメインのタンパク質配列の相同性は高くないが，イコトロキンラはラット IL-23R に対してヒト IL-23R と同程度の親和性で結合する。イコトロキンラのラットに対する作用は，*ex vivo* 試験及び *in vivo* 試験でも裏付けられている。実際に，種々の用量のイコトロキンラをラットに経口投与した後の全血を用いて *ex vivo* 薬理活性を評価した結果，イコトロキンラは IL-23 刺激に対して強い阻害活性を示した。また，酵素結合免疫吸着測定法によりカニクイザル IL-23R に対するイコトロキンラの種交差反応性を検討した結果，イコトロキンラはヒト IL-23（0.3 nmol/L）のカニクイザル IL-23R への結合を阻害し，その IC_{50} は 1.06 nmol/L であった。

2.4.2.3 副次的薬理試験

ラット又はヒトの受容体，イオンチャネル，酵素及びトランスポーターを含む 44 種類の標的パネルに対するイコトロキンラの *in vitro* 選択性を評価した結果，10 µmol/L（遊離塩基として 19.0 µg/mL）の評価濃度において 50%を超える阻害又は活性化は認められなかった。

2.4.2.4 安全性薬理試験

心血管系に対する安全性は，hERG 試験及びテレメトリーを装着した無拘束の覚醒サルを用いて評価した。hERG 試験は 2 回実施し，2 回目はベストプラクティスの考慮事項に準拠して実施した。サルを用いた反復投与毒性試験では，投与開始時及び投与終了時に心電図を測定した。サルを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験での曝露量は，ヒト 200 mg QD 投与時における $C_{max,ss}$ 推定値の 300 倍超であったが（表 2.4.2-1），評価した項目においてイコトロキンラ投与による心血管系への有害な所見は認められなかった。

ラットにイコトロキンラを単回経口投与した安全性薬理試験では，CNS 及び呼吸系に対しての有害作用は認められなかった（ヒト 200 mg QD 投与時の $C_{max,ss}$ 推定値に対する安全域は 48 倍）。また，ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では，CNS 及び呼吸系への有害な影響を示唆する一般状態の所見は認められなかった。これら *in vivo* 安全性薬理試験の NOEL／NOAEL は検討した最高用量であった。

表 2.4.2-1 安全性薬理評価項目における NOEL／NOAEL での非臨床曝露量（C_{max}）及び対応する動物／ヒト比

Study	NOEL/NOAEL (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (ng/mL)	Animal/Human Ratio
HUMAN: 200 mg QD: $C_{max,ss}$ = 2.93 ng/mL (1.41 ng/mL unbound) [a,d]				
In vitro hERG	0.78 µmol/L [b] (1.5 µg/mL)	-	-	1,064 (based on unbound human $C_{max,ss}$) [d]
In vitro hERG	300 µmol/L [b] (569 µg/mL)	-	-	400,000 (based on unbound human $C_{max,ss}$) [d]
Cardiovascular safety monkey (telemetry)	300 [b]	M	166 [e]	57
Cardio assessment 2-week monkey	300 [c]	M	191 [f]	65
		F	429 [f]	146
Cardio assessment 17-week monkey	600 [c]	M	989 [f]	338
		F	438 [f]	149
Cardio assessment 9-month monkey	200 [c]	M	1,030 [f]	352
		F	1,140 [f]	389
Respiratory safety rat	600 [b]	M	142 [g]	48
CNS safety rat	600 [b]	M	142 [g]	48

[a] Modelled human steady-state exposure from the population A model in subjects with PsO at 200 mg QD (5.3.3.5.2)
[b] NOEL
[c] NOAEL
[d] Human fraction unbound to plasma proteins = 0.48, which is the average Percentage of Free (%) over the tested concentration range of 0.01 to 1 µmol/L in【2.6.4.4.1.1】. First hERG study: 4.2.1.3.1; second hERG study: 4.2.1.3.2
[e] Representative C_{max} values in male monkeys at 300 mg/kg after a single dose in the 2-week GLP monkey study (4.2.3.2.5)
[f] Electrocardiographic examinations were conducted at start and end of dosing period, and at end of treatment-free period (9-month study). C_{max} values and fold changes represent exposures at end of dosing period at the NOAEL of the study.
[g] Representative C_{max} values in male rats at 600 mg/kg after a single dose in the 2-week GLP rat study (4.2.3.2.2)

Source: 4.2.1.3.1, 4.2.1.3.2, 4.2.1.3.3, 4.2.3.2.5, 4.2.3.2.6, 4.2.3.2.7, 4.2.1.3.4, 4.2.1.3.5

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　分析法

薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験で得られた生体試料中のイコトロキンラは，LC-MS/MS 法により分析した。毒性試験（GLP）では，血漿中イコトロキンラはバリデートした分析法により定量した。非 GLP 試験の試料，並びに GLP 試験における血漿以外の試料中イコトロキンラ濃度及び ADA 非結合型イコトロキンラ濃度は，適格な分析法により定量した。

[redacted]。ヒト血漿試料中の M16（関連物質C*），M16a（関連物質A*）及び M16b（関連物質B*）の存在量は，LC-MS/MS 法を用いて一点検量線により半定量的に推定した。

ラット及びサルに ^{14}C-イコトロキンラを投与した試験では，生体試料中の放射能は LSC，組織分布は QWBA，代謝物プロファイルは LC-RAD/MS により分析した。一部の分析には LC-MS/MS も使用した。^{14}C-イコトロキンラの化学構造を図 2.4.3-1 に示す。ペニシラミンに隣接するアセチル基のカルボニル炭素を ^{14}C で標識した。

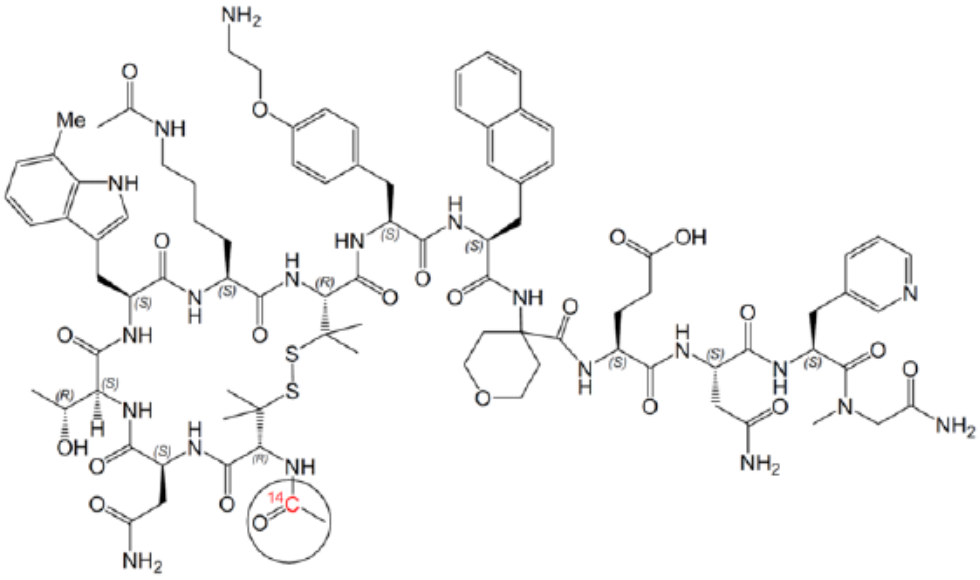


図 2.4.3-1 ^{14}C-イコトロキンラの化学構造

毒性試験におけるマウス，ラット，ウサギ及びサルの血漿中 ADA の評価には，適格な又はバリデートしたブリッジング ECLIA 法を用いた。ラット血清，ラット血漿及びサル血漿中の中和抗体の評価には，適格な競合的リガンド結合法を使用した ECLIA 法を用いた。

2.4.3.2　吸収

イコトロキンラはその分子量と親水性により受動的膜透過性が非常に低い。*In vitro* では，Caco-2 細胞及び LLC-PK1 細胞単層膜におけるイコトロキンラの透過性は，低透過性マーカーであるマンニトールよりも低かった。LLC-PK1-MDR1 単層膜における efflux 比が 2 未満であること，及び P-gp ノックアウトマウスにおける薬物動態プロファイルが野生型マウスと同程度であることから，イコトロキンラは P-gp の基質ではない。

マウス，ラット，イヌ及びサルにイコトロキンラを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表 2.4.3-1に示す。いずれの動物種においても，イコトロキンラのクリアランス（マウスで 9.24 mL/min/kg，ラットで 8.77～9.19 mL/min/kg，イヌで 1.37 mL/min/kg，サルで 1.44～1.84 mL/min/kg）及び分布容積（マウスで 0.576 L/kg，ラットで 0.459～0.567 L/kg，イヌで 0.402 L/kg，サルで 0.299～0.348 L/kg）は小さく，$t_{1/2}$（マウスで 0.925 時間，ラットで 0.762～0.908 時間，イヌで 3.4 時間，サルで 2.83～3.47 時間）は短かった。

検討したいずれの動物種においても，単回経口投与したときの t_{max} は 2 時間以内であり，経口投与後のバイオアベイラビリティは 0.67%以下と低かった。イコトロキンラは膜透過性及び溶解性が低い（2.3.P.2.1.1）が，非臨床試験で使用した投与液中でイコトロキンラは溶解しており，非臨床動物種及びヒトにおいてイコトロキンラの曝露量は広い用量範囲で用量の増加に伴って増加したことから，イコトロキンラの吸収は主に膜透過性が低いことにより制限されると考えられる。

非臨床動物種において，イコトロキンラを摂食下に投与するとイコトロキンラの曝露量の低下が認められ，これは臨床試験でも認められた。摂食下のイヌにイコトロキンラを経口投与すると絶食下投与時と比較してイコトロキンラの曝露量が 80%以上低下した。摂食下のラットにイコトロキンラを経口投与したとき，血漿中イコトロキンラはほとんど検出されなかった。健康被験者にイコトロキンラ 200 mg 錠を食後投与したとき，C_{max} が 59%低下し，AUC_{inf} が 43%低下した【2.7.2.3.1.2(1)】。食事の影響の機序は不明であるが，オクトレオチドで報告されているように（Fricker 1992），イコトロキンラが胆汁成分に結合し，上部消化管での吸収率が低下することに起因すると考えられる。

非臨床動物種（マウス，ラット，ウサギ及びサル）のトキシコキネティクスの結果については 2.4.4 項に記載する。

表 2.4.3-1 非臨床動物種におけるイコトロキンラ単回投与時の PK パラメータ

Type of Study (Mod/Study No)	Formulation Salt Form	Feeding Status	Route	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	*F* (%)
IV/oral PK in mouse (4.2.2.2.2/FK13751)	Solution /[redacted]	Fasted	IV	2	6,847 ± 2,562 [a]	-	3,637 ± 470	3,650 ± 462	9.24 ± 1.23	0.576 ± 0.00590	0.925 ± 0.096	-
			Oral	20	68.0 ± 23.7	2 [1-2] [b]	197 ± 69.4	202 ± 69.5	-	-	1.06 [c]	0.553 ± 0.190
IV PK in rat (4.2.2.3.5/FK13841)	Solution /[redacted]	Fed	IV	2	3,030 [a]	-	3,610	3,630	9.19	0.567	0.908	-
IV/oral PK in rat (4.2.2.2.4/FK13750)	Solution /[redacted]	Fasted	IV	2	6,952 ± 919 [a]	-	3,805 ± 166	3,807 ± 166	8.77 ± 0.387	0.459 ± 0.00486	0.762 ± 0.0559	-
			Oral	20	8.68 ± 3.10	2 [2-2] [b]	32.8 ± 11.0	44.2 [c]	-	-	2.36 [c]	0.116 [c]
				30	134	0.5	175	181	-	-	1.76	0.317
				100	76.3	1	277	317	-	-	- [d]	0.167
				300	134	1	613	1,117	-	-	- [d]	0.107
Food effect in rat (4.2.2.2.5/FK14275)	Solution /AAC	Fasted	Oral	10	10.9 ± 2.87	2 [0.5-2] [b]	27.2 ± 3.64	30.9 [c]	-	-	1.14 [c]	0.143 [c]
		Fed	Oral	10	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	-	-	- [d]	- [d]
Salt effect in rat (4.2.2.2.6/FK13969)	Solution /[redacted]	Fed	Oral	70	19.6 ± 2.66	2 [2-2] [b]	95.6 ± 20.0	133 [c]	-	-	2.18 [c]	0.0718 ± 0.0150 [e]
	Solution /AAC	Fed	Oral	70	20.1 ± 3.76	2 [2-2] [b]	90.1 ± 16.9	103 [c]	-	-	1.87 [c]	0.0672 [c, e]
	Solution /[redacted]	Fed	Oral	200	58.9 ± 3.90	1 [1-2] [b]	302 ± 72.6	366 [c]	-	-	4.00 [c]	0.0892 [c, e]
	Solution /AAC	Fed	Oral	200	53.4 ± 15.7	2 [1-2] [b]	283 ± 83.4	446 [c]	-	-	12.4 [c]	0.0743 ± 0.0219 [e]
IV/oral PK in dog (4.2.2.2.7/FK13847)	Solution /[redacted]	Fasted	IV	0.5	8,160 ± 441 [a]	-	5,900 ± 272	6,070 ± 133	1.37 ± 0.0300	0.402 ± 0.0755 [f]	3.4 ± 0.67	-
	Solution /[redacted]	Fasted	Oral	10	169 ± 76.0	0.5 [0.5-1] [b]	581 ± 249	807 [c]	-	-	6.0 [c]	0.67 [c]
Food effect in dog (4.2.2.2.8/FK14272)	IR tablet /AAC	Fasted	Oral	100	96.7 ± 37.1	2 [1-3] [b]	482 ± 160	518 ± 186	-	-	5.27 ± 3.77	-
		Fed	Oral	100	16.9 ± 8.95	1 [1-8] [b]	89.0 ± 59.0	99.5 ± 63.4	-	-	4.15 ± 3.56	-
IV PK in monkey (4.2.2.3.7/FK14151)	Solution /AAC	Fed	IV	1	7,340 ± 761 [a]	-	8,140 ± 626	9,060 ± 582	1.84 ± 0.115	0.348 ± 0.0556	2.83 ± 0.173	-

(Continued)

表 2.4.3-1 非臨床動物種におけるイコトロキンラ単回投与時の PK パラメータ（続き）

Type of Study (Mod/Study No)	Formulation Salt Form	Feeding Status	Route	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	*F* (%)
IV/oral PK in monkey (4.2.2.2.11/ [redacted]-010)	Solution /[redacted]	Fasted	IV	1	10,119 ± 1,225 [a]	-	-	12,021 ± 2,927	1.44 ± 0.35	0.299 ± 0.030	3.47 ± 0.42	-
			Oral	2.5	10.95 ± 0.60	2 [1-4][b]	62.88 ± 17.13	82.23 [c]	-	-	5.58 [c]	0.27
				7.5[g]	27.83 ± 5.86	1 [0.5-1][b]	197.60 ± 24.11	226.22 ± 29.59	-	-	6.41 ± 2.09	0.25
				22.5 [g]	84.28 ± 21.81	1.5 [1-2][b]	677.22 ± 326.13	811.66 ± 301.51	-	-	5.60 ± 2.02	0.30

Unless PK parameters were calculated based on mean concentration-time profiles, mean ± SD values are presented.

[a] C_0 is presented

[b] Median [minimum – maximum]

[c] N≤ 2

[d] Insufficient number of measurable concentrations

[e] Based on AUC_{last} using the mean AUC_{last} value (3,805 ng.h/mL) from the 2 mg/kg IV dose (4.2.2.2.4/FK13750)

[f] V_z is presented

[g] Watery and/or soft feces at approximately 0.5 hours postdose in one animal dosed orally at 7.5 mg/kg and at approximately 0.25 hours and again 14 days postdose in two animals dosed orally at 22.5 mg/kg were observed. It was unclear if these observed clinical findings were test-article related. Icotrokinra treatment was well tolerated in all animals.

- = not calculated/not applicable; AAC = hydrochloride; [redacted]; AUC_{inf} = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration; C_0 = back-extrapolated initial concentration at the dose time; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; *F* = absolute oral bioavailability; IR = immediate release; IV = intravenous; N = number; No = number; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state; V_Z = volume of distribution based on the terminal phase

2.4.3.3 分布

イコトロキンラの血漿タンパク結合率は中程度であり，結合率に濃度依存性は認められなかった。血漿タンパク結合率は，ウサギでわずかに高かったことを除き，動物種間で同程度であった。検討した濃度全体での非結合率は，45%（マウス血漿），50%（ラット血漿），29%（ウサギ血漿），53%（サル血漿）及び 48%（ヒト血漿）であった。イコトロキンラは，ヒト α1-酸性糖タンパク質よりもヒト血清アルブミンに選択的に結合すると考えられた。イコトロキンラの血液／血漿中濃度比は 1 未満（ヒトでは臨床的に意味のある濃度で 0.53）であり，イコトロキンラの血球への移行性は低いことが示された。

2.4.4.2 項に記載するように，イコトロキンラの ADA への結合が考えられるため，複数の毒性試験において，ADA 非結合型イコトロキンラを分析した。最も高い ADA 抗体価を示した動物種はラットであり，ラット 6 カ月間投与試験で評価した ADA 非結合型イコトロキンラは総イコトロキンラの 21.3%以下の割合で存在し，薬理活性も認められた。

イコトロキンラの組織分布試験では，イコトロキンラは経口投与時の吸収率が低く，消化管で安定であるため，消化管管腔内のイコトロキンラ濃度も高かった。膜透過性は低いものの，経口投与後の消化管組織中のイコトロキンラ濃度は高かった。イコトロキンラの血漿中濃度と比較して腎臓中濃度も高く，これはイコトロキンラが腎臓で消失するためと考えられる。ラット QWBA 試験では，^{14}C-イコトロキンラを経口投与したときの放射能濃度は消化管，腎皮質，腎臓及び骨表面で高かった。放射能濃度はほとんどの組織で経口投与後 168 時間までに検出限界未満となった。ラットに ^{14}C-イコトロキンラを静脈内投与したとき，放射能は広範に分布し，腎臓及び耳軟骨で高く，次いで皮膚及び胃壁であり，中枢神経系への分布はごくわずかであった。^{14}C-イコトロキンラ関連放射能のメラニンへの結合は示唆されなかった。ラット PPND 試験において，PND 4 及び 12 の出生児において血漿中にイコトロキンラが検出された。イコトロキンラの乳汁中濃度は評価していない。イコトロキンラが胎盤通過及び／又は乳汁移行することで，出生児の血漿中でイコトロキンラが認められた可能性がある。

サルにイコトロキンラを静脈内投与したとき，組織中イコトロキンラ濃度は血漿中イコトロキンラ濃度とおおむね同程度であった。推定された定常状態の K_p はほとんどの組織で 0.36～1.6 の範囲であり，皮膚では 0.68 であった。イコトロキンラの分布プロファイルは抗体医薬品ではなく低分子医薬品と類似していることが示された。

2.4.3.4 代謝

イコトロキンラの *in vitro* 代謝安定性は，血漿，肝細胞，腎組織ホモジネート，糞ホモジネート，消化管粘膜擦過物，ペプシン存在下及び非存在下の人工胃液，並びに緩衝液に溶解したトリプシン，キモトリプシン又はパンクレアチンを用いて評価した。全てのマトリックス中でイコトロキンラは高い代謝安定性を示した。腎組織ホモジネート中でイコトロキンラは安定であったが，その後実施したラット，サル及びヒトの腎組織ホモジネートを用いた ^{14}C-イコトロキンラの *in vitro* 腎組織ホモジネート中代謝物プロファイリングにおいて，2 種類の代謝物 M6（THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2 を脱離した 2Nal-THP 間のアミド加水分解体）及び M12（2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH_2 を脱離した AEF-2Nal 間のアミド加水分解体）が認められた。これら 2 試験の結果の不一致は，評価したイコトロキンラ濃度及び分析方法の違いに起因すると考えられる。M12 は，腎機能

障害を有する被験者を対象とした臨床試験でもヒト尿中にわずかに認められ，正常腎機能被験者の尿中 M12／未変化体濃度比は重度腎機能障害を有する被験者よりもわずかに高かった。

In vitro 糞中代謝物プロファイリングでは，ヒト糞ホモジネート中で認められた 4 種類の代謝物（M6，M14，M25 及び M26）のうち，M14 はラット及びサルの糞ホモジネート中で認められた。M6 及び M25 はサルの *in vivo* 糞試料中で検出され，M26 は *in vivo* においてサルで生成するものの，他の代謝物に速やかに分解されると考えられた。

ラット及びサルに ^{14}C-イコトロキンラを投与したマスバランス試験で得られた血漿，尿及び糞試料を用いて，代謝物プロファイリングを実施した。結果を表 2.4.3-2 及び図 2.4.3-2 に示す。ラット血漿中の放射能を分析した結果，主な薬物関連物質は未変化体であり，薬物関連放射能の 95.8%を占めた。血漿中に M27（薬物関連放射能の 4.2%）が認められたが，M27 はイコトロキンラを添加したブランク試料でも認められたことから，アーティファクトである可能性がある。LC-MS/MS 分析により血漿中代謝物を評価した結果，2 種類の微量な代謝物［M6 及び M16（[redacted]］も検出された。サル血漿中の放射能を分析した結果，未変化体のみが認められた。LC-MS/MS 分析により血漿中代謝物を評価した結果，4 種類の微量代謝物（M5，M6，M14 及び M16）も検出された。ラット及びサルのいずれにおいても，血漿中の LC-MS/MS シグナルの経時的な減少は放射能の減少よりも顕著であった。循環血中の薬物関連物質の一部はラジオクロマトグラムでは検出されず，複数のイオン化効率の低い分子量の小さな代謝物が存在する可能性が考えられた。

ラット糞中では，主に未変化体が認められ（投与量の 72.8%），M14 及び M16 もわずかに認められた（それぞれ投与量の 1.7%及び 1.1%）。サルの糞中では，主な薬物関連物質は未変化体（投与量の 64.2%）であり，7 種類の微量代謝物が認められたが，いずれも投与量の 1%未満であった。

ラット尿中では 8 種類の微量代謝物及び未変化体が検出されたが，いずれも投与量の 0.1%未満であった。サルの尿中では，投与量の 0.86%が未変化体として認められ，4 種類の微量代謝物が認められたが，いずれも投与量の 0.1%未満であった。

表 2.4.3-2 ラット及びサルの血漿中及び排泄物中代謝物

Code	Accurate MW (Cal) [a]	Structure	Rat Metabolism [b]			Monkey Metabolism [c]		
			% of the Dose		% of TDRM	% of the Dose		% of TDRM
			Feces	Urine	Plasma	Feces	Urine	Plasma
M5	1678.7160	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-COOH	ND	ND	ND	0.89	0.01	√
M6	1308.5671	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-COOH	ND	0.007 [d]	√	0.67	ND	√
M7	Unknown	Unknown [e]	ND	0.028	ND	ND	0.06	ND
M8	452.1399	MeCO--Pen(3)-N-COOH Pen(3)-COOH	ND	0.0055	ND	0.02	ND	ND
M9	338.0970	MeCO--Pen(3)-COOH Pen(3)-COOH	ND	0.034	ND	ND	0.02	ND
M10	658.2455	MeCO--Pen(3)-N-COOH Pen(3)-AEF-COOH	ND	ND	ND	0.35	ND	ND
M11	659.2295	MeCO--Pen(3)-D-COOH Pen(3)-AEF-COOH	ND	ND	ND	0.002	0.02	ND
M12	1111.4831	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-COOH	ND	0.005 [d]	ND	0.02	ND	ND
M13	1914.8433	MeCO--Pen(3)-[N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH$_2$ +H_2O	ND	ND	ND	0.02	ND	ND
M14	1564.6731	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-COOH	1.7	ND	ND	0.90	ND	√
M16 [f, g]	1897.8168	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-D-3Pal-Sar-NH$_2$	1.1	ND	√	ND	ND	√
M27 [g]	1912.8274	MeCO--Pen(3)-N-T-[7MeW-]K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH$_2$ +O	ND	0.006 [d]	4.2	ND	ND	ND
M28	494.1505	MeCO--Pen(3)-N-COOH Ac-Pen(3)-COOH	ND	0.011	ND	ND	ND	ND
M29	380.1076	MeCO--Pen(3)-COOH Ac-Pen(3)-COOH	ND	0.012	ND	ND	ND	ND
UD	1896.8327	MeCO--Pen(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen(3)-AEF-2Nal-THP-E-N-3Pal-Sar-NH$_2$	72.8	0.057	95.8	64.2	0.86	100

[a] LC-MS/MS measured MW for each metabolite is <4 ppm of calculated value
[b] 4.2.2.4.6/FK14047 (Tables 3 and 4 from the FK14047 amendment); average of 3 rats for plasma (1 rat for 7-hour timepoint and 2 rats for 24-hour timepoint) and average of 2 rats for feces and urine (0- to 24-hour collection) following a single oral dose of 300 mg/kg ^{14}C-icotrokinra.
[c] 4.2.2.4.8/FK14053; average of 2 monkeys for plasma (1-, 2-, 4- 7-, 24- and 48-hour individual timepoint samples as well as Hamilton pooled 0- to-24-hour samples), feces and urine (Days 1 to 4) following a single oral dose of 300 mg/kg ^{14}C-icotrokinra.
[d] N=1
[e] Unknown structure due to its lack of mass spectrometry response; eluted before M8 and M9
[f] [redacted] (deamidation of ASN-11 to ASP; 関連物質C*)
[g] Could be partially contributed to sample processing since it was also detected in the spiked blank samples.
√ = detected by LC-MS/MS only (not detected on radio-chromatograms); Cal = calculated; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; M = metabolite; MW = molecular weight; ND = not detected; TDRM = total drug-related radioactive material; UD = unchanged drug

＊新薬承認情報提供時に置換

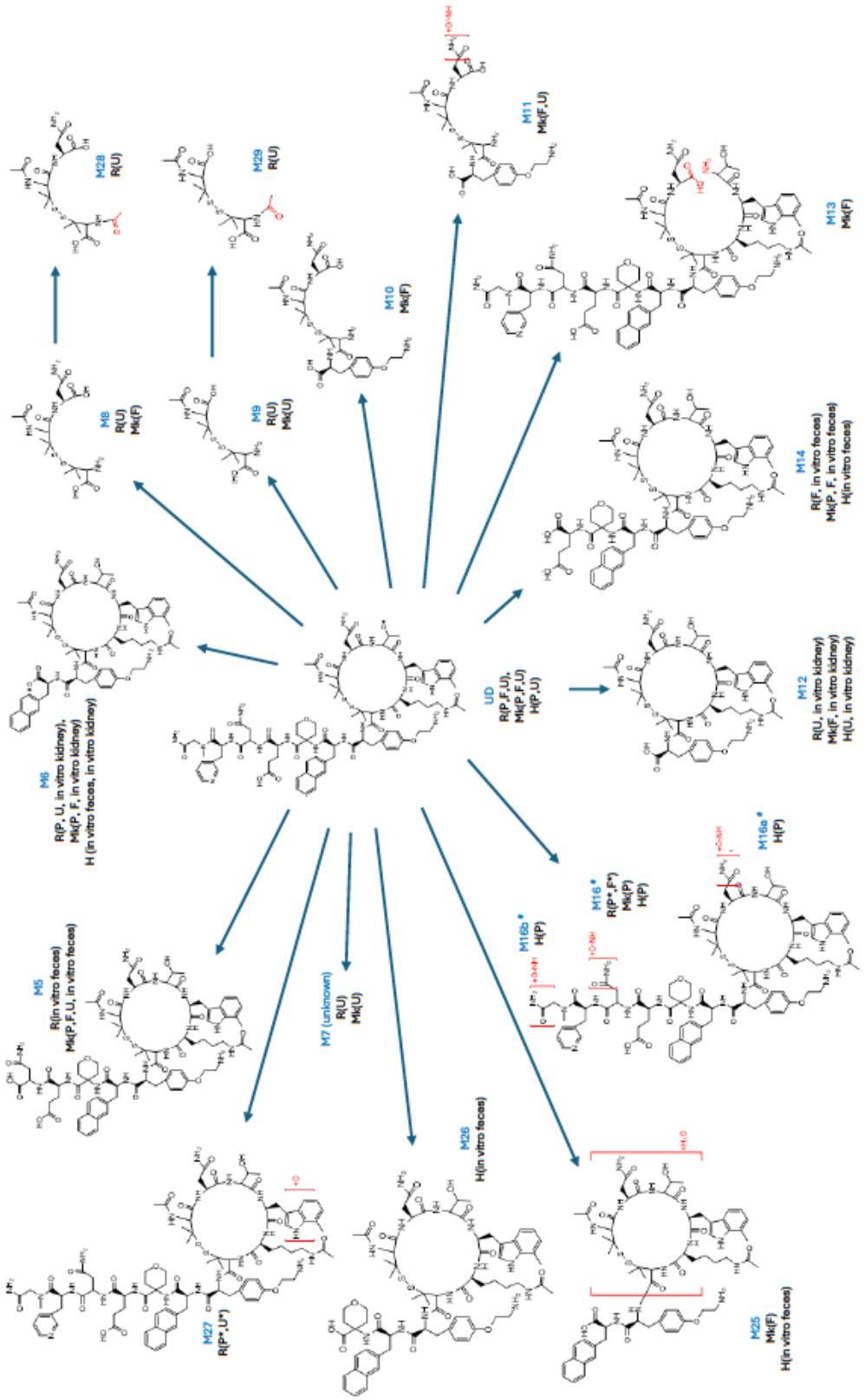


図 2.4.3-2 イコトロキンラ代謝物の推定構造

F = feces; H = human; M = metabolite; Mk = monkey; P = plasma; R = rat; U = urine; UD = unchanged drug
* Could be partially contributed to sample processing since it was also detected in the spiked blank samples.
# M16（関連物質C*）, M16a（関連物質A*）, and M16b（関連物質B*）[redacted]
Source: 4.2.2.4.4/PTG-B2-004, 4.2.2.4.5/FK14612, 4.2.2.4.6/FK14047, 4.2.2.4.7/PTG-B2-005, 4.2.2.4.8/FK14053, 4.2.2.4.9/FK14329, and 4.2.2.4.10/FK14499

＊新薬承認情報提供時に置換

健康被験者を対象としてイコトロキンラを投与した PN-235-01 試験（5.3.3.1.2）において，イコトロキンラを 300 及び 1000 mg の用量で反復経口投与したときの血漿及び尿を用いて代謝物プロファイリングを実施した結果，血漿中には未変化体のみが検出された。尿中でも未変化体のみが検出され，投与量の 0.001%未満であった。健康被験者にイコトロキンラを 200 mg の用量で単回経口投与した 77242113PSO1006 試験（5.3.1.2.2）で得られた血漿を用いて代謝物プロファイリングを実施した結果，未変化体の保持時間に近い小さなピークが検出され，これらのピークは脱アミド体である M16（関連物質C*），M16a（ 関連物質A* ）及び M16b（ 関連物質B* ）であることが確認された。[redacted]，循環血中で確認されたこれらの物質は[redacted]及び *in vivo* でイコトロキンラが代謝されて生成した可能性がある。これらのピークは未変化体と比較して小さく，各試料で認められた血漿中薬物関連物質に占める割合は最大で 3.7～6.0%であり，総薬物関連物質の 10%未満であった。したがって，これらの代謝物について更なる検討は不要と考える。[redacted]腎機能障害被験者を対象とした 77242113PSO1007 試験（5.3.3.3.1）で得られたヒト尿中には未変化体及び M12 が認められた。

全体として，ラット，サル及びヒトの血漿中の主な薬物関連物質は未変化体であり，微量の代謝物も認められた。大部分の代謝物は，イコトロキンラのアミド加水分解及び脱アミド化，並びに代謝物のアセチル化により生成すると考えられた。

2.4.3.5　排泄

ラット及びサルに ^{14}C-イコトロキンラを経口投与してマスバランスを評価した結果，イコトロキンラは主に吸収されずに糞中に排泄され，糞中への排泄率はラットで 96.8%，サルで 67.0%であった。イコトロキンラを経口投与したときの尿中排泄率はいずれの動物種においても 1%以下であり，経口投与時のバイオアベイラビリティが 1%以下であることから，吸収されたイコトロキンラの大部分は尿中へ排泄されると考える。胆管カニューレ挿入ラットに ^{14}C-イコトロキンラを静脈内投与したとき，イコトロキンラの胆汁中排泄はごくわずかであった。

腎機能障害を有する被験者では，健康被験者と比較してイコトロキンラの曝露量が高く，血漿中 $t_{1/2}$ が長く，尿中に排泄されたイコトロキンラ量が多かったことから，イコトロキンラの全身クリアランスにおいて腎クリアランスが重要であることが示された【2.7.2.2.1.6】。腎機能障害を有する被験者と健康被験者で認められた差は，消化管からの薬物吸収の差（Terpstra 2016），腎代謝の差，及び未変化体及び／又は代謝物の尿細管からの再吸収の変化（Nielsen 2016）など，複数の機序に起因する可能性が考えられる。

2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用

2.4.3.6.1　CYP 及びトランスポーターを介した薬物相互作用

CYP に対する阻害作用，CYP に対する誘導作用，トランスポーター基質性の検討及びトランスポーター阻害作用の評価を含む一連の *in vitro* 薬物相互作用試験を実施した。イコトロキンラは CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害せず，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった。イコトロキンラは評価したいずれの

トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K，BCRP 及び P-gp）の基質でもなかった。イコトロキンラは 600 µmol/L までの濃度で P-gp を阻害せず，検討した他のトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K，BCRP 及び BSEP）については，検討した最高濃度（30 µmol/L）で OATP1B1 に対して 43.9%及び OATP1B3 に対して 48.0%の阻害が認められたが，阻害作用が認められた濃度はヒト 200 mg QD 投与時の $C_{max,ss}$ 推定値である 0.002 µmol/L（血漿タンパク非結合型濃度として 0.001 µmol/L）を大きく上回るため，臨床使用においてイコトロキンラがこれらのトランスポーターの阻害を介して薬物相互作用を引き起こすリスクは極めて低い。全体として，イコトロキンラが CYP 及びトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

2.4.3.6.2 サイトカインを介した薬物相互作用

関節リウマチなどサイトカインレベルが高い疾患において，サイトカイン濃度を低下させる抗体医薬品を投与したときに炎症性サイトカインが関与する薬物相互作用が報告されている（Evers 2013）。サイトカインは CYP の生成を阻害することが知られており，治療によりサイトカインが減少すると，CYP の発現が正常化する。炎症性サイトカインが関与する薬物相互作用は，一般的に，循環血中のサイトカイン濃度を顕著かつ継続して低下させる抗体医薬品について検討されている。そこで，イコトロキンラが乾癬患者において炎症性サイトカインが関与する薬物相互作用を引き起こす可能性について考察した。

IL-23 経路に関連するサイトカインである IL-12 及び IL-23 について，*in vitro* で複数の CYP に対する抑制作用が検討されている。ヒト肝細胞を 10 ng/mL の IL-12 及び IL-23 に 48 時間曝露した後，IL-23R 及び CRP の発現量，並びに CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4 の遺伝子発現量と活性に変化は認められなかった。対照的に，同じ試験系において炎症性サイトカインである IL-6 及び TNF-α は，複数の CYP を抑制することが示された（Dallas 2012, 2013）。IL-6 及び TNF-α は CRP の合成を誘導し，CYP の合成量を減少させることが知られている（Eklund 2009; Liu 2020）。

臨床試験において，乾癬患者で認められた全身性 CRP，TNF-α 及び IL-6 の中等度の増加は，CYP の発現量及び活性に臨床的に意味のある変化を引き起こすには不十分であることが示唆されている（Bruin 2019）。したがって，乾癬患者を対象とした CYP 基質の薬物相互作用試験の実施や CYP 基質の用量調節は推奨されていない（Coutant 2018; Pang 2018）。

また，中等症から重症の乾癬患者を対象とした臨床試験において，IL-23 阻害薬のリサンキズマブ（Khatri 2019），チルドラキズマブ（Khalilieh 2018）及びグセルクマブ（Zhu 2020）を投与された患者において CYP の発現量及び活性に顕著な影響は認められなかった。

以上より，乾癬患者において，イコトロキンラは直接的又は間接的に CYP の発現量及び活性に影響を及ぼさず，薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 毒性プロファイル及び安全域

単回投与毒性試験では，サルにイコトロキンラを最高 1,000 mg/kg の用量で経口投与したが，忍容性は良好であり，イコトロキンラに関連した所見は認められなかった。また，マウス，ラット及びサル反復投与試験の初回投与時に急性毒性を評価したが，マウスに最高 1,500 mg/kg，ラットに最高 1,000 mg/kg，サルに最高 600 mg/kg の用量まで経口投与したときの忍容性は良好であった。雄ラットを用いた小核試験及びコメット試験では，最高 2,000 mg/kg/日の用量まで経口投与したが，初回投与時に急性毒性の徴候は認められなかった。

ラットにイコトロキンラを最高 600 mg/kg/日の用量で 2 週間，最高 70 mg/kg/日の用量で 6 週間及び最高 20 mg/kg/日の用量で 6 カ月間の反復投与毒性試験を実施したが，いずれも忍容性は良好であった。いずれの評価項目にもイコトロキンラに関連した変化は認められず，各試験の NOAEL は検討した最高用量であった。ラット 6 カ月間投与試験の NOAEL（20 mg/kg/日）における曝露量（AUC）は，ヒト 200 mg QD 投与時の AUC 推定値の 15～61 倍であった（表 2.4.4-1）。

ラットでは，反復投与によりイコトロキンラの曝露量が顕著に増加したため，投与期間の延長に伴って投与量を減量した（2.4.4.2）。ラット 2 週間投与試験（70，200，600 mg/kg/日）の Day 14 の曝露量（AUC）は，Day 1 と比較して最大 47 倍に増加した。低用量（70 mg/kg）の Day 14 の曝露量（AUC）は，ヒト 200 mg QD 投与時の AUC 推定値の 100 倍超であった。そのためラット 6 週間投与試験（5，20，70 mg/kg/日）では最高用量を 70 mg/kg/日とした。Day 42 までに血漿中薬物濃度はさらに増加し，70 mg/kg/日の曝露量（AUC）はヒト 200 mg QD 投与時 AUC 推定値の 300 倍超であった。この結果に基づき，ラット 6 カ月間投与試験（1，5，20 mg/kg/日）の最高用量を 20 mg/kg/日とした。20 mg/kg/日の Day 58 の曝露量（AUC）は Day 1 と比較して最大 292 倍であり，6 カ月間投与後の曝露量（AUC）比はヒト 200 mg QD 投与時 AUC 推定値の 15～61 倍であった。

サルに最高 300 mg/kg/日の用量で 2 週間，最高 600 mg/kg/日の用量で 17 週間，及び最高 200 mg/kg/日の用量で 9 カ月間の反復投与毒性試験を実施したが，いずれも忍容性は良好であった。ラットと異なり，サルでは 4 カ月間投与以降にのみ血漿中イコトロキンラ濃度の増加が認められた。サルを用いた反復投与試験では，いずれの評価項目にもイコトロキンラに関連した毒性変化は認められず，各試験の NOAEL は検討した最高用量であった。サル 9 カ月間投与試験の曝露量（AUC）は，ヒト 200 mg QD 投与時 AUC 推定値の 351～392 倍であった（表 2.4.4-1）。

ラット及びサルを用いた反復投与試験では，免疫毒性の評価項目（イムノフェノタイピング，臨床検査，並びにリンパ系器官の器官重量及び病理組織学的検査）に毒性変化は認められなかった。サルを用いた 9 カ月間投与試験の TDAR 評価では，対照群を含む全ての群で大きなばらつきが認められた。イコトロキンラ投与群で認められた抗 KLH IgM 及び IgG の減少（対照群と比較して群平均値が 15～74%減少，雌雄，KLH 測定日は KLH 惹起後 7，10，14，21 及び 28 日）は，イコトロキンラに関連する変化と考えられたが，統計学的に有意な減少は KLH 惹起 10 日後の雌の抗 KLH IgM のみであり，抗 KLH IgG には統計学的に有意な減少は認められなかった。全てのサルで KLH 感作後の TDAR が認められ，また ADA が誘発されたことから，TDAR に必要

な免疫機構並びに抗原提示細胞，T 細胞及び B 細胞の相互作用に関する機能は維持されていると考えられた。

標準的組合せによる一連の遺伝毒性試験において，イコトロキンラに遺伝毒性は認められなかった。

rasH2-Tg マウス 6 カ月間がん原性試験及びラット 2 年間がん原性試験では，がん原性は認められなかった。なお，マウス IL-23R に対するイコトロキンラの結合親和性は低く，マウスがん原性試験は主にオフターゲット毒性を評価していることから，WoE に基づくがん原性リスク評価を実施した（2.4.4.3）。

ラット FEED 試験では，雄又は雌ラットにそれぞれ最高 20 又は 70 mg/kg/日を投与しても，受胎能に影響は認められなかった。この用量における動物の曝露量（AUC）は，ヒト 200 mg QD AUC 推定値のそれぞれ 114 倍及び 335 倍であった。

ラット EFD 試験では，母動物に最高 1,000 mg/kg/日を投与しても母動物及び胚・胎児に毒性は認められなかった。この用量における動物の曝露量（AUC）は，ヒト 200 mg QD AUC 推定値の 297 倍であった。

ウサギ EFD 試験では，最高用量の 500 mg/kg/日（ヒト 200 mg QD 投与時 AUC 推定値の 157 倍に相当）で母動物では体重減少，摂餌量減少及び流産（2 例）がみられ，胎児では対照群と比較して肋骨癒合の発現頻度が軽度に増加し，試験実施施設の背景値を上回った。ウサギの母動物及び胚・胎児発生に対する NOAEL は，いずれも 200 mg/kg/日と判断された。NOAEL における AUC に基づく安全域は 27 倍であったことから，ICH S5(R3)のリスク評価の原則に基づき，500 mg/kg/日の所見について，臨床使用上の懸念は小さいと考えられる。

ラット PPND 試験では，母動物に最高 200 mg/kg/日を投与しても，母動物，F_1 出生児（性成熟，神経行動学的評価及び生殖能を含む）及び F_2 胚発生に影響は認められなかった。イコトロキンラ投与群の F_1 出生児では血漿中にイコトロキンラが検出された。NOAEL（200 mg/kg/日）における LD21 の曝露量は，ヒト 200 mg QD AUC 推定値の 127 倍であった。

イコトロキンラは *in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験において，光毒性を示さなかった。

原薬製造工程の [redacted] 法から [redacted] 法への変更は，不純物の安全性を評価したラット 1 カ月間投与試験で特記すべき所見は認められなかったことから支持された。

結論として，一連の毒性試験結果から，ヒトにおいてイコトロキンラの毒性がみられる可能性は低いことが示された。これは，臨床試験においてイコトロキンラの忍容性が良好であり，明確な安全性シグナルが認められなかったことと一致している【2.5.5】。

表 2.4.4-1 非臨床試験の NOAEL における投与終了時の曝露量（AUC）及び曝露量比（動物／ヒト）

Study	NOAEL (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (ng.h/mL)	Animal/Human Ratio
HUMAN: 200 mg QD: $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ = 36.7 ng.h/mL[a]				
6-week rat (Day 42)	70[b]	M F	11,300 12,100	308 330
6-month rat (Day 177)	20	M F	2,250 547	61 15
17-week monkey (Day 116)	600	M F	9,440 4,610	257 126
9-month monkey (Day 273)	200	M F	14,400 12,900	392 351
26-week mouse carcinogenicity (Day 182)	500[c]	M F	2,780 6,700	76 183
2-year rat carcinogenicity (Day 546)	20[c]	M F	580 2,700	16 74
Male Fertility (Day 114)	20	M	4,170	114
Female fertility (GD7)	70	F	12,300	335
EFD Rat (GD17)	1000	F	10,900	297
EFD Rabbit (GD19)	200	F	975	27
PPND (LD12)	200	F	4,660	127

[a] Modelled human steady-state exposure from the population PK/PD model in subjects with PsO at 200 mg QD (5.3.3.5.2)
[b] NOEL
[c] Although carcinogenicity studies are not designed to generate a NOAEL, the highest doses in the studies did not show any carcinogenicity potential or other adverse findings and are therefore presented in this table.
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours at steady state; EFD: embryo-fetal development; F: female; GD: gestation day; LD = lactation day; M: male; NOAEL: no observed adverse effect level; NOEL: no observed effect level; PPND: pre- and post-natal development
Source: 4.2.3.2.3/TOX14488; 4.2.3.2.4/TOX14805; 4.2.3.2.6/TOX14487; 4.2.3.2.7/TOX14489; 4.2.3.4.2.2/TOX15455; 4.2.3.4.1.1/TOX15377; 4.2.3.5.1.1/TOX14806; 4.2.3.5.2.1/TOX14673; 4.2.3.5.2.3/TOX14674; 4.2.3.5.3.1/TOX16182

2.4.4.2 免疫原性

タンパク質及びペプチド医薬品の多くは，動物及びヒトで免疫原性を示す。ADA の影響は様々であり，安全性や PK／PD に影響することもある。ADA は薬物の標的への結合を阻害したり，薬物のクリアランスを増加させて薬理作用を中和させる可能性がある。このような現象は，抗体医薬品でよく認められる。イコトロキンラのような半減期の短いペプチド医薬品では，ADA が ADA-薬物複合体を形成し，薬物のクリアランスを低下させる（ADA-薬物複合体の半減期は事実上抗体の半減期となる）ことによって，反復投与後に薬物（総薬物濃度）の顕著な増加がみられることがある。このようなペプチド医薬品の例として，オクトレオチド，lepirudin，アガルシダーゼ及び exenatide が挙げられる（Sailstad 2014）。

ラットを用いた 2 週間及び 6 週間投与試験で初回投与時と比較して反復投与後にイコトロキンラ曝露量の顕著な増加が認められたことから，マウス，ラット，ウサギ及びサルで ADA を評価した。また，ラット及びサルでは中和抗体を評価した。

ラットでは，いずれの用量においても 2 週間以上の投与でほとんどの動物に ADA が検出された。6 週間投与試験では，全ての動物が ADA 陽性であり，抗体価には個体間でばらつきが認められた（1:10～1:40,960）。Day 1 と比較して Day 42 の曝露量（AUC）が顕著に増加し，AUC に基づく累積比は 85～289 であった。この反復投与後の曝露量の増加は ADA によると考えられ

た。また，NAb 陽性例が認められた。ラットでは，その他の試験でも同様に ADA が検出され，反復投与後に曝露量が顕著に増加した（AUC に基づく累積比は最大 292 倍であった。

サル 17 週間投与試験では，Day 28 に ADA は検出されなかったが，Day 116 までに 50%近くの動物が ADA 陽性となり，ラットと比較して ADA 産生までの期間が長いことが示された。ADA のイコトロキンラ曝露量に対する影響は限定的であった。一貫した薬物の累積は認められなかったが，ADA 陽性動物の曝露量は ADA 陰性動物と比べて 2～4 倍高かった。9 カ月間投与試験では，ほとんどのサルが投与期間終了時までに ADA 陽性となり，AUC に基づく累積比は最大 24.1 であった。抗体価は概して低く，NAb は認められなかった。

マウス 1 カ月間用量設定試験では，ADA は測定した動物の約 1/3 で検出され，曝露量への影響は小さく，AUC に基づく累積比は最大 4.91 であった。より長期の 6 カ月間がん原性試験では，ほぼ全てのマウスが ADA 陽性であり，AUC に基づく累積比は 2.1～23 であった。

ウサギ EFD 試験では，500 mg/kg/日までの用量を GD7～GD19（計 13 日間）に連日投与しても ADA は検出されなかったことから，ラットと比較して免疫原性が低いか，ADA 産生までの期間が長いことが示唆された。

ADA 非結合型イコトロキンラの曝露量は，ラット 6 カ月間投与試験では総イコトロキンラ曝露量の 21.3%以下，サル 9 カ月間投与試験では 14.9～114%であった。ADA の量，結合親和性又はアビディティが経時的に変動する可能性を考慮すると，試験期間中の薬理活性に対する ADA の影響を判断することは困難である。ラット 6 カ月間投与試験及びサル 9 カ月間投与試験では，高い ADA 発現率にもかかわらず投与終了時に薬理活性が認められたが，NAb 陽性のラットでは，NAb が薬理活性に影響し，血漿中イコトロキンラ濃度から想定される薬理活性が得られなかった可能性が考えられる。

結論として，イコトロキンラによる ADA 発現率，血漿中イコトロキンラ濃度及び薬理活性への影響には種差が認められた。いずれの動物種においても，ADA に関連する有害な所見は認められなかった。これらの情報は特定の動物種におけるイコトロキンラの安全性を評価する上で有用であるが，ヒトにおける免疫原性の可能性を予測するものではない［Bugelski 2004; ICH S6(R1)］。

2.4.4.3 がん原性リスク評価

イコトロキンラのがん原性は，遺伝毒性試験，ラット及び rasH2-Tg マウスがん原性試験，ラット及びサル長期反復投与試験，文献評価，並びに市販されている IL-23 阻害薬の臨床使用に基づいて WoE 評価した。

遺伝毒性試験

イコトロキンラは遺伝毒性を示さなかった。細菌を用いる復帰突然変異試験及び *in vitro* ヒトリンパ球染色体異常試験では，復帰突然変異及び染色体の構造異常は認められなかった。骨髄小核試験では，MnPCE の発現頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。腎臓及び結腸コメット試験では，イコトロキンラ投与群で% tail DNA に統計学的に有意な増加は認められなかった【2.6.6.4】。

長期反復投与毒性試験及びがん原性試験

ラット 6 カ月間反復投与毒性試験及びサル 9 カ月間反復投与毒性試験では，病理組織学的検査で過形成，前がん病変等の増殖性変化及び腫瘍性病変は認められなかった。また，内分泌組織に変化は認められなかった【2.6.6.3】。

rasH2-Tg マウス 26 週間がん原性試験では，イコトロキンラに関連した死亡は認められず，溶媒対照群と投与群間の死亡率に統計学的な有意差は認められなかった。病理組織学的検査でイコトロキンラに関連した増殖性変化及び腫瘍性病変の増加は認められず，いずれの用量でもイコトロキンラ投与に関連したがん原性は認められなかった。マウス IL-23R に対するイコトロキンラの結合親和性がヒトの約 1/12,000～1/43,000 であることを考慮すると，標的である IL-23R の阻害を介したがん原性評価は限定的であるが，オフターゲット毒性は評価できると考える。

ラット 2 年間がん原性試験は，5，10 及び 20 mg/kg/日で評価した。試験期間中に累積死亡率が増加したため，雌ラットは Week 87 に，雄ラットは Week 94～100 に全例を安楽死させた［FDA ドラフトガイダンス（FDA 2001）に基づく対応］。反復投与毒性試験と同様，評価した全ての動物で ADA が認められ，血漿中イコトロキンラ曝露量が増加した。曝露量は大きなばらつきを示したが，概して用量比を下回って増加し，Day 63 にピークを示したのち徐々に減少した。試験後半でイコトロキンラの曝露量が減少した理由は不明であるが，ADA の量，結合親和性又はアビディティの経時的変化に関連している可能性が高い。しかし，試験期間を通してイコトロキンラの曝露は維持された。また，イコトロキンラに関連した死亡の増加は認められず，雌雄ともに溶媒対照群と投与群間の死亡率に統計学的な有意差は認められなかった。病理組織学的検査でイコトロキンラに関連した増殖性変化及び腫瘍性病変の増加は認められなかった。したがって，ラットではいずれの用量でもイコトロキンラ投与に関連したがん原性は認められなかった。

結論として，ICH S1B(R1)で推奨されているラット 2 年間がん原性試験及び rasH2-Tg マウス 26 週間がん原性試験でイコトロキンラはがん原性を示さなかった。また，ラット及びサルの長期反復投与毒性試験でも，前がん病変は認められなかった。

がん原性リスク評価

悪性腫瘍リスクは免疫調節剤の安全性上の懸念であるが，全ての免疫調節剤がヒト発がんリスクの増加に関連しているわけではない（Bugelski 2010; Lebrec 2016）。一般的に発がんリスクは重度の免疫抑制を引き起こす薬剤，T 細胞を枯渇させる薬剤，又は変異原性を有する薬剤で高くなる（Lebrec 2016; Vial 2003）。慢性炎症が腫瘍の発生，増殖及び転移において重要な役割を果たしているという確立された知見を考慮すると，IL-23 の選択的阻害による抗炎症作用は実際には抗腫瘍作用となりうる可能性がある。

IL-23 を阻害する抗体医薬品（グセルクマブ，リサンキズマブ，チルドラキズマブ，ウステキヌマブ又はミリキズマブ）では，悪性腫瘍リスクを示す証拠は報告されていない。最初に承認されたグセルクマブには 8 年超の安全性データがあり，累積曝露量は 50 万人年を超える。中等症から重症の乾癬の治療でグセルクマブを 5 年間投与した 1,721 人の患者（7,166 人年）における悪性腫瘍発生率は，US における一般集団及び乾癬患者における発生率と同程度であり，長期的なグセルクマブ治療が悪性腫瘍リスクを増加させないことが示唆された（Blauvelt 2023; Papp 2021）。さらに，集団規模は小さいが，がんの既往歴を有する患者においてもグセルクマブ治療による悪性腫瘍の発生率の増加は認められなかった（Cazaña 2024; Mortato 2025）。長期使

用経験は多くないが，他の選択的 IL-23 阻害薬でも悪性腫瘍リスクは認められていない（Egeberg 2023; Ferrante 2024; Gordon 2022; Reich 2019; Sands 2024）。皮膚に関連した悪性腫瘍リスクの増加を示す報告（Jantschitsch 2012）もあるが，多くの公表文献（Langowski 2006; Tang 2016; Teng 2011, 2015; Yan 2018）が IL-23 阻害（遺伝的又は抗体を用いた IL-23 の除去）で悪性腫瘍リスク及び転移リスクが低下する可能性を示唆している。なお，がん原性リスク評価の詳細については JRD 2025 に示した。

結論

イコトロキンラに遺伝毒性がないこと，ホルモンに関連した変化や前がん病変等の増殖性変化及び腫瘍性病変が認められないこと（ラットで最長 6 カ月間，サルで最長 9 カ月間反），rasH2-Tg マウス 26 週間がん原性試験及びラット 2 年間がん原性試験の結果，並びに文献評価及び IL-23 阻害薬の広範な臨床経験から，IL-23 経路の阻害に関連する悪性腫瘍のリスクは低いと考えられる。

2.4.4.4 幼若動物の毒性評価

イコトロキンラは，投与開始時に 9 週齢のラット及び 2 歳齢以上のサルを用いた反復投与毒性試験で評価されている。一般的な発達指標では，9 週齢のラットは青少年期のヒトに，2.5 歳齢のサルは約 10 歳の小児に相当する（表 2.4.4-2; Barrow 2017）。反復投与毒性試験及び安全性薬理試験では，毒性所見は認められなかった。ラット PPND 試験では，安全性の懸念は特定されなかった。また，イコトロキンラは遺伝毒性及びがん原性を示さなかった。ラット及びサルで毒性標的器官が認められなかったことから，ヒトでイコトロキンラのオンターゲット毒性又はオフターゲット毒性が生じる可能性は低いと考える。

表 2.4.4-2 反復投与毒性試験のラット及びサルの投与開始時齢に相当するヒトの年齢

Species	Study Description	Age at Dose Initiation	Corresponding Human Age[a]
Rat	2-week toxicity study (GLP)	7.3 to 8.3 weeks	>12 years
	6-week toxicity study (GLP)	9 weeks	>12 years
	6-month toxicity study (GLP)	9-9.5 weeks	>12 years
Monkey	2-week toxicity study (non-GLP)	2.5 to 3.8 years	>10 years
	17-week toxicity study (GLP)	2.1 to 2.5 years	>10 years
	9-month toxicity study (GLP)	Males: 2.5 to 3.2 years Females: 2.5 to 4.1 years	>10 years

[a] Corresponding human age estimated from Barrow 2017

Source:
Rat: 4.2.3.2.2/[redacted]-013; 4.2.3.2.3/TOX14488; 4.2.3.2.4/TOX14805
Monkey: 4.2.3.2.5/[redacted]-012; 4.2.3.2.6/TOX14487; 4.2.3.2.7/TOX14489

小児集団での臨床試験をサポートする非臨床試験の必要性について，ICH S11 の WoE アプローチに従い，IL-23 経路を標的とするイコトロキンラ及び他の既承認薬の非臨床及び臨床データを考慮して評価した。

投与開始時に 2～4 歳齢のサルに最長 9 カ月間イコトロキンラを投与したとき，イムノフェノタイピング，臨床検査，リンパ系組織の器官重量及び病理組織学的検査で免疫毒性を示す所見は認められなかった。TDAR 低下は見られたが，抗 KLH 抗体及び ADA の産生は持続しており，免疫毒性を示唆する意義のある変化ではないと考えられた。また，ラット PPND 試験では，PND 4 及び 12 には出生児でイコトロキンラの曝露が確認されたが，出生児にイコトロキンラの影響は

認められなかった。IL-23p19$^{-/-}$マウスが明らかな表現型の異常を示さない（Ghilardi 2004）ことから，IL-23 は器官の発生に関与しないと考えられる。

IL-23 経路を標的とする既承認薬の抗体医薬品（ウステキヌマブ及びグセルクマブ）の非臨床試験データからも，発生中の免疫系に対する有害作用のリスクは低いことが裏付けられている。ウステキヌマブ及びグセルクマブのカニクイザルを用いた ePPND 試験では，生後 6 カ月間（ウステキヌマブ）又は生後 91 日まで（グセルクマブ）出生児の曝露が確認された。つまり，免疫系が発達する重要な時期に IL-23 の生物活性を阻害する抗体医薬品に曝露されたが，いずれも生後 6 カ月までの幼若サルに免疫系の機能及び発達への影響は認められなかった（Martin 2010; トレムフィア皮下注 2018; ステラーラ皮下注 2010）。また，ウステキヌマブ（Landells 2015; Philipp 2020）又はグセルクマブ（Prajapati 2025）を投与した中等症から重症の小児（6 歳以上 18 歳未満）PsO 患者における安全性は成人と同様であった。

結論として，ラット及びサルにそれぞれ最長 6 カ月間及び 9 カ月間イコトロキンラを投与したが，毒性標的器官や臨床的に重要なその他の有害作用は認められなかったこと，及びイコトロキンラ及び IL-23 シグナル伝達を阻害する他の薬剤のデータを考慮した WoE 評価に基づき，イコトロキンラの 12 歳以上 18 歳未満の小児への投与は支持され，イコトロキンラの幼若動物試験は不要と判断した。

2.4.5 総括及び結論

イコトロキンラは，IL-23R に高い親和性で選択的に結合する経口投与可能なペプチドであり，IL-23 の IL-23R への結合を競合的に拮抗することで IL-23R シグナルの伝達及び PsO の病因に関与する炎症性サイトカインの放出を阻害する。

IL-23R タンパク質は，健康成人では特定の免疫細胞（MAIT 細胞，$CD3^+CD56^+$細胞，γδ T 細胞，$CD4^+$及び $CD8^+$T 細胞，並びに NK 細胞）に低発現しているが（Camard 2025），PsO 病態時では IL-23 経路の活性化が亢進し（Krueger 2024），乾癬の病変部皮膚で *IL-23R* 転写物の発現が増加する（5.3.4.2.7/Biomarker Technical Report-IL23R analysis）。イコトロキンラ経口投与時のバイオアベイラビリティは全ての非臨床動物種で 1%未満であるが，その高い効力により目的とする治療濃度を経口投与で達成することができる（Chavda 2025）。

一連の非臨床試験から，イコトロキンラの薬理作用，薬物動態，薬力学的特性及び適切な動物種を用いた毒性プロファイルが評価されている。

イコトロキンラはヒト，カニクイザル及びラット IL-23R に対して競合的かつ高い結合親和性を示した。ヒト PBMC を用いた細胞実験では，イコトロキンラは IL-23／IL-23R シグナル伝達を阻害したが，IL-12 受容体を介した IL-12 シグナル伝達は阻害しなかった。ヒト NK 細胞及び全血を用いた実験では，イコトロキンラは IL-23 刺激による IFN-γ 産生を強力に阻害した。イコトロキンラ経口投与後のラット全血を用いた *ex vivo* 試験では，イコトロキンラは IL-23 刺激による IL-17A 産生を用量依存的に阻害し，その薬力学的作用は可逆的であった。ラットの皮膚炎及び大腸炎モデルを用いた試験では，イコトロキンラの予防的な経口投与は，IL-23 経路遺伝子の発現抑制及び病態改善作用を示した。また，IL-23 誘導皮膚炎モデルにおけるイコトロキンラの耳介の紅斑及び肥厚に対する阻害作用は陽性対照として用いた抗 IL-23 抗体と同程度であり，イコトロキンラの PsO，GPP 及び EP に対する治療薬としての有用性を裏付ける結果であった。

44 種類の標的パネルを用いてイコトロキンラの選択性を検討した結果，イコトロキンラのオフターゲット結合は認められなかった。

配列相同性，*in vitro* 及び *in vivo* 薬理活性から，ラット及びカニクイザルはいずれも薬理学的に適切な動物種であることが示された。マウス及びウサギの IL-23R はイコトロキンラに対する結合親和性が低く，オンターゲット毒性評価には最適ではないと考えられるが，オフターゲット毒性評価は可能である。

心血管系に対する安全性は，hERG 試験，テレメトリー装着サルを用いた試験に加えて，最長 9 カ月までのサル反復投与毒性試験に拘束覚醒サルの心電図測定を組み込んで評価したが，イコトロキンラに関連した影響は認められなかった。また，ラットを用いた CNS 及び呼吸系に対する安全性薬理試験では，イコトロキンラの影響は認められなかった。

マウス，ラット，イヌ及びサルにイコトロキンラを単回静脈内又は経口投与したときの薬物動態を検討した。いずれの動物種においても，イコトロキンラの分布容積及びクリアランスは小さく，$t_{1/2}$ は短かった。また，受動的膜透過性が低いことと一致して経口投与時のバイオアベイラビリティが低かったが，いずれの動物種においても単回投与時の曝露量はおおむね用量に比例して増加し，高用量でも低溶解性に起因する吸収の飽和は認められなかった。循環血中の主な薬物関連物質は未変化体であり，血漿中及び排泄物中に認められた代謝物はわずかであった。循環血中の放射能の一部は完全には同定できなかったが，複数の分子量の小さな物質がごくわずかに存

在すると考えられる。存在量がわずかであることから，これらの物質が臨床的に意義のあるオンターゲット又はオフターゲットの薬理活性を示す可能性は低い。

ペプチド医薬品は，腎臓を含む全身で分解され，腎臓では糸球体濾過及びタンパク分解を受ける（Di 2015）。一般的に低分子医薬品で実施される腎クリアランスを算出するために尿中薬物を定量する方法は，未変化体の腎排泄のみを測定し，代謝物又はアミノ酸の腎代謝又は再吸収を考慮しないため，ペプチド医薬品の腎クリアランスの評価は困難である（Czock 2012）。非臨床動物種で認められた経口投与時のバイオアベイラビリティが 1%未満と低かったこと，ヒトにイコトロキンラを経口投与したとき未吸収の投与量の大部分（37～81%）が未変化体として糞中に回収されたことを考慮すると，ヒト尿中への未変化体排泄率は投与量のごく一部であったが，これは吸収された薬物量の大部分を占めている可能性が高い。非臨床及び臨床試験結果から，イコトロキンラの体内循環からの主な消失経路は腎クリアランスであると考える。イコトロキンラの血漿タンパク結合率は中程度であり（52%），血漿タンパク結合の変化が腎クリアランスの変化及び薬物相互作用リスクに関与する可能性は低い。

イコトロキンラ経口投与時の吸収率は低いが，動物では全身曝露により薬理活性が認められ，毒性試験では十分な安全域が認められた。なお，薬物の大部分は吸収されないため，消化管の曝露量が大きいものの消化管関連のリスクは特定されていない。

非臨床動物種（マウス，ラット及びサル）にイコトロキンラを反復投与したとき，ADA が生成し，ADA がイコトロキンラに結合することでイコトロキンラの循環血中 $t_{1/2}$ が延長したと考えられた。特にラットでは他の動物種よりも高い ADA 発現率及び抗体価が認められ，反復投与後に顕著な曝露量の増加が認められた。ADA はラットでは中和活性を示したが，サルでは中和活性を示さなかった。しかし，ラット及びサルの長期反復投与毒性試験で薬理活性が認められたことから，イコトロキンラのオンターゲット毒性は適切に評価できていると考える。

ICH M12 に従って評価した結果，イコトロキンラが薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考える。イコトロキンラは CYP 及びトランスポーターの基質ではない。イコトロキンラは 20 µmol/L を超える濃度で CYP を阻害及び誘導しなかった。イコトロキンラは評価したトランスポーターのうち OATP1B1 及び OATP1B3 に対して，高濃度（30 µmol/L）でわずかに阻害作用を示したが，ヒト 200 mg QD $C_{max,ss}$ 推定値は 0.002 µmol/L（血漿タンパク非結合型濃度として 0.001 µmol/L）であることから，*in vitro* で認められた阻害作用は臨床的に重要ではないと考えられる。IL-23 経路を阻害する抗体医薬品に関する報告（Evers 2013）に基づくと，イコトロキンラを投与したときに炎症性サイトカインを介した薬物相互作用は予想されない。

単回及び反復投与毒性試験では，検討した最高用量まで特記すべき毒性は認められなかった。ラット 6 カ月間投与試験及びサル 9 カ月間投与試験の NOAEL における曝露量（AUC）は，ヒト 200 mg QD 投与時の AUC 推定値と比較して，ラットで 15～61 倍，サルで最大 392 倍であった。ラット及び／又はウサギ生殖発生毒性試験（FEED，EFD 及び PPND 試験）では，ヒト 200 mg QD 投与時の AUC 推定値と比較してラットで 100 倍超，ウサギで最大 27 倍の曝露量において，臨床的に意義のある所見は認められなかった。

ラット及びサルの長期反復投与毒性試験では，投与期間終了時にイコトロキンラの薬理活性が認められたが，ラットでは NAb により，特にイコトロキンラ曝露量が低いとき薬理活性に影響を及ぼした可能性が示唆された。

標準的組合せによる遺伝毒性試験，並びに rasH2-Tg マウス及びラットがん原性試験では，イコトロキンラに遺伝毒性及びがん原性は認められなかった。さらに WoE によるがん原性リスク評価を行い，イコトロキンラにがん原性リスクは低いと結論された。

[redacted]法で製造されたイコトロキンラ原薬中の不純物は，ラット 1 カ月間毒性試験で安全性が確認された。また，イコトロキンラは *in vitro* で光毒性を示さなかった。

結論

イコトロキンラは IL-23R に対する高活性かつ選択的な阻害薬であり，ラット及びカニクイザルを用いた非臨床薬理試験において濃度／用量依存的な阻害作用を示した。薬物動態プロファイルは多くのペプチド医薬品と一致しており，*in vitro* での膜透過性が低く，非臨床動物種で経口投与時のバイオアベイラビリティが低かった。しかしながら，イコトロキンラは種々の消化管マトリックス中で高い安定性を有すること及び極めて低濃度でも IL-23 経路を阻害することから，経口投与下でも有効性を発揮できると考えられた。イコトロキンラは非常に良好な安全性プロファイルを示し，オンターゲット又はオフターゲット毒性を示す可能性は低いと考える。

結論として，一連の非臨床薬理，薬物動態及び毒性試験の結果から，イコトロキンラを PsO, GPP 及び EP の治療薬として使用することの適切性が裏付けられた。

2.4.6 参考文献

Barrow PC, et al. Juvenile nonclinical safety studies in support of pediatric drug development. Methods Mol Biol. 2017;1641:25-67.

Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):405-17.

Blauvelt A, et al. Malignancy rates through 5 years of follow-up in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: Pooled results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. J Am Acad Dermatol. 2023;89(2):274-82.

Bloch Y, et al. Structural activation of pro-inflammatory human cytokine IL-23 by cognate IL-23 receptor enables recruitment of the shared receptor IL-12Rβ1. Immunity. 2018;48(1):45-58.

Bruin G, et al. Secukinumab treatment does not alter the pharmacokinetics of the cytochrome P450 3A4 substrate midazolam in patients with moderate to severe psoriasis. Clin Pharmacol Ther. 2019;106(6):1380-8.

Bugelski PJ, et al. Predictive power of preclinical studies in animals for the immunogenicity of recombinant therapeutic proteins in humans. Curr Opin Mol Ther. 2004;6(1):10-6.

Bugelski PJ, et al. Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence neoplasia. Int J Toxicol. 2010;29(5):435-66.

Burke JR, et al. Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. Sci Transl Med. 2019;11(502):eaaw1736.

Camard L, et al. IL-23 tunes inflammatory functions of human mucosal-associated invariant T cells. iScience, 2025;28(2):111898.

Capon F, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. Hum Genet. 2007;122(2):201-6.

Cargill M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. Am J Hum Genet. 2007;80(2):273-90.

Cazaña TG, et al. Real-world outcomes in patients with malignancy and moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab. JAAD Int. 2024;16:66-71.

Chavda VP, et al. Chapter eleven- oral delivery of protein and peptide therapeutics. Prog Mol Biol Transl Sci. 2025;212:355-87.

Coutant DE, et al. Drug interaction involving direct or indirect cytokine modulation should be investigated in select circumstances. J Clin Pharmacol. 2018;58(10):1373-4.

Czock D, et al. Pharmacokinetic predictions for patients with renal impairment: focus on peptides and protein drugs. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(1):66-74.

Dallas S, et al. De-risking bio-therapeutics for possible drug interactions using cryopreserved human hepatocytes. Curr Drug Metab. 2012;13(7):923-9.

Dallas S, et al. Interleukins-12 and -23 do not alter expression or activity of multiple cytochrome P450 enzymes in cryopreserved human hepatocytes. Drug Metab Dispos. 2013;41(4):689-93.

Di L. Strategic approaches to optimizing peptide ADME properties. AAPS J. 2015;17(1):134-43.

Egeberg A, et al. Five-year safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis from two phase 3 trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): number needed to harm for occurrence of adverse events of special interest. J Dermatolog Treat. 2023;34(1):2220447.

Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. Adv Clin Chem. 2009;48:111-36.

Evers R, et al. Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome P450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: a white paper. Drug Metab Dispos. 2013;41(9):1598-609.

FDA Guidance for Industry. Statistical Aspects of the Design, Analysis, and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals. Draft Guidance. 2001 May. Available from: https://www.fda.gov/media/72296/download. Accessed 29 July 2025.

Ferrante M, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. Lancet. 2024;404(10470):2423-36.

Fricker G, et al. Enteral absorption of octreotide. Br J Pharmacol. 1992;105(4):783-6.

Ghilardi N, et al. Compromised humoral and delayed-type hypersensitivity responses in IL-23-deficient mice. J Immunol. 2004;172(5):2827-33.

Gordon KB, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 2018;392(10148):650-61.

Gordon KB, et al. Long-term safety of risankizumab from 17 clinical trials in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2022;186(3):466-75.

He MM, et al. Metabolism and excretion of therapeutic peptides: current industry practices, perspectives, and recommendations. Drug Metab Dispos. 2023;51(11):1436-50.

Jantschitsch C, et al. IL-12 and IL-23 Affect Photocarcinogenesis Differently. J Invest Dermatol. 2012; 132(5):1479-86.

JRD. A Review of the Carcinogenic Potential of Icotrokinra: Weight of Evidence Supporting Low Malignancy Risk. Icotrokinra. 2025.

Khalilieh S, et al. Effect of tildrakizumab (MK-3222), a high affinity, selective anti-IL23p19 monoclonal antibody, on cytochrome P450 metabolism in subjects with moderate to severe psoriasis. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(10):2292-302.

Khatri A, et al. Lack of effect of 12-week treatment with risankizumab on the pharmacokinetics of cytochrome P450 probe substrates in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Clin. Pharmacokinet. 2019;58(6):805-14.

Krueger JG, et al. IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy. Front. Immunol. 2024;15:1331217.

Landells I, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. J Am Acad Dermatol. 2015;73(4):594-603.

Langowski JL, et al. IL-23 Promotes Tumour Incidence and Growth. Nature. 2006;442(7101):461-5.

Lebrec H, et al. HESI/FDA workshop on immunomodulators and cancer risk assessment: Building blocks for a weight-of-evidence approach. Regul Toxicol Pharmacol. 2016;75:72-80.

Liu L, et al. Chapter 13- Protein drug-drug interactions for therapeutic modalities. In: Ma S, Chowdhury SK, eds. Identification and quantification of drugs, metabolites, drug metabolizing enzymes, and transporters, 2nd Ed. Drug metabolism enzymes, transporters and drug-drug interactions. Elsevier BV, 2020. pp. 387-416.

Martin PL, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2010;89(5):351-63.

Modi NB, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of PN-943, a gastrointestinal-restricted oral peptide antagonist of α4β7, in healthy volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2021;10(11):1263-78.

Mortato E, et al. A long-term real-world safety study of guselkumab in patients with psoriasis who have infectious comorbidities, malignancies or heart disease: the EARLY study. Clin Exp Dermatol. 2025;50(9):1786-94.

Nielsen R, et al. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. Kidney Int. 2016;89(1):58-67.

Pang Y, et al. Are clinical therapeutic protein-drug interaction studies needed when disease modification is driving the potential interaction? J Clin Pharmacol. 2018;58(10):1371-2.

Papp KA, et al. Malignancy rates through 4 years of follow-up in guselkumab-treated moderate to severe psoriasis patients from the VOYAGE 1 and 2 trials and comparisons to the general United States population. J Am Acad Dermatol. 2021;85(3)suppl.

Philipp S, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. Br J Dermatol. 2020;183(4):664-72.

Prajapati VH, et al. Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients: results of the phase III randomized placebo-controlled PROTOSTAR study. Br J Dermatol. 2025;192(4):618-28.

Reich K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):418-31.

Reich K, et al. Malignancy rates in patients with moderate to severe psoriasis treated with risankizumab: analysis of pooled short-term and long-term clinical trial data. 24th World Congress of Dermatology; 2019 Jun 10-15; Milan, Italy.

Sailstad JM, et al. A white paper-consensus and recommendations of a global harmonization team on assessing the impact of immunogenicity on pharmacokinetic measurements. AAPS J. 2014;16(3):488-98.

Sands BE, et al. Two-Year Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Ulcerative Colitis: Results From the LUCENT-3 Open-Label Extension Study. Inflamm Bowel Dis. 2024;30(12):2245-58.

Tang L, et al. Chronic Inflammation in Skin Malignancies. J Mol Signal. 2016;11(2):1-13.

Teng MWL, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. Nat Med. 2015; 21(7):719-29.

Teng MWL, et al. Anti-IL-23 monoclonal antibody synergizes in combination with targeted therapies or IL-2 to suppress tumor growth and metastases. Cancer Res. 2011;71(6):2077-86.

Terpstra ML, et al. Measurement of the intestinal permeability in chronic kidney disease. World J Nephrol. 2016;5(4):378-88.

Vial T, et al. Immunosuppressive Drugs and Cancer. Toxicology. 2003;185(3):229-40.

Yan J, et al. Experimental Lung Metastases in Mice Are More Effectively Inhibited by Blockade of IL23R than IL23. Cancer Immunol Res. 2018;6(8):978-87.

Zhu Y, et al. Evaluating potential disease-mediated protein-drug interactions in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis receiving subcutaneous guselkumab. Clin Transl Sci. 2020;13(6):1217-26.

ステラーラ皮下注 45mg シリンジ 申請資料概要. 2010 年.

トレムフィア皮下注 100mg シリンジ 申請資料概要. 2018 年.