目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験 6
2.6.6.4 遺伝毒性試験 14
2.6.6.5 がん原性試験 16
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 21
2.6.6.7 局所刺激性試験 28
2.6.6.8 その他の毒性試験 28
2.6.6.9 考察及び結論 30
2.6.6.10 図表 33
2.6.6.11 参考文献 34
2.6.7 毒性試験概要表 1

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	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}24h}$	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours）
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$	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_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration versus time curve from time 0 to time corresponding to the last quantifiable concentration）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
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）
IC_{50}	50%阻害濃度（half-maximum inhibitory concentration）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation）
IFN-γ	インターフェロンガンマ（interferon gamma）
Ig	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IL	インターロイキン（interleukin）
IL-23	インターロイキン-23（interleukin-23）
IL-23R	インターロイキン-23 受容体（IL-23 receptor）
KLH	スカシ貝ヘモシアニン（keyhole limpet hemocyanin）
LD	授乳日数（lactation day）
[redacted]	[redacted]
MnPCE	小核を有する多染性赤血球（micronucleated polychromatic erythrocytes）
MRHD	最大推奨臨床用量（maximum recommended human dose）
NAb	中和抗体（neutralizing antibody）
NOAEL	無毒性量（no observed adverse effect level）
NOEL	無影響量（no observed effect level）
NZW ウサギ	ニュージーランドホワイトウサギ（New Zealand White rabbit）
PCE	多染性赤血球（polychromatic erythrocytes）
PD	薬力学（pharmacodynamics）
PHA	フィトヘマグルチニン（phytohaemagglutinin）
PIF	光毒性係数（Photo-Irritation-Factor）
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 postnatal development）
PsO	尋常性乾癬（psoriasis）
QD	1 日 1 回（once daily）
SD ラット	Sprague Dawley ラット（Sprague Dawley rat）

略号又は略称	名称及び内容
[redacted]	[redacted]
SPR	表面プラズモン共鳴（surface plasmon resonance）
t_{max}	最高濃度到達時間（time to reach the maximum observed concentration）
TDAR	T 細胞依存性抗体産生（T-cell dependent antibody response）
TK	トキシコキネティクス（toxicokinetics）
UVA	紫外線 A（ultraviolet A）
UVB	紫外線 B（ultraviolet B）
UVR	紫外線（ultraviolet radiation）
WoE	証拠の重み付け（weight of evidence）
1% PB/DPBS	1%の 50 mmol/L リン酸緩衝（pH 7.4 ± 0.1）を含む Dulbecco リン酸緩衝生理食塩液（Ca^{2+}及び Mg^{2+} を含む）（phosphate buffer pH 7.4 ± 0.1 in Dulbecco’s phosphate buffered saline with Ca^{2+} and Mg^{2+} ions）

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

非臨床毒性試験計画概略

イコトロキンラの毒性試験は，ICH ガイドライン［ICH M3(R2)，S1B(R1)，S1C(R2)，S2(R1)，S5(R3)，S10，S11］に従って実施した。全ての毒性試験は，最良の科学的基準に従って実施し，重要な試験は GLP で実施した。

イコトロキンラの毒性プロファイルを評価するために，サルを用いた単回投与毒性試験，ラットを用いた最長 6 カ月間又はサルを用いた最長 9 カ月間の反復投与毒性試験を実施した。ラット又はサルを用いた 2 週間，6 カ月間及び 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。また，標準的組合せによる *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験，rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験，ラットを用いた 2 年間がん原性試験，生殖発生毒性試験としてラットを用いた FEED 試験，ラット及びウサギを用いた EFD 試験，ラットを用いた PPND 試験，*in vitro* 光毒性試験及び不純物の安全性確認試験を実施した。

イコトロキンラの単回及び反復投与試験は，薬理学的に適切な動物種であるラット及びカニクイザルを用いて検討した。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相同性は比較的低い（76.8%）が，*ex vivo* 及び *in 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，カニクイザル又はラット 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】。

イコトロキンラのがん原性は，ラットに加え，マウスを用いて検討した。マウスとヒト IL-23R の細胞外ドメインタンパク質の配列相同性は 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 試験には，げっ歯類としてラット，非げっ歯類としてウサギを用いた。ウサギとヒト IL-23R の細胞外ドメインタンパク質の配列相同性は 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の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。

非臨床毒性試験では，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。なお，*in vivo* 試験の溶媒は，イコトロキンラ[redacted]は 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4～7.5），イコトロキンラ塩酸塩は脱イオン水（リン酸で pH 3 に調整）を使用した。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)】。

主要な毒性試験で使用したイコトロキンラ原薬の製造法は[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，同質性・同等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。

毒性試験の概要表を【2.6.7】に示す。

非臨床安全性プロファイル

イコトロキンラのサル単回経口投与試験，ラット又はサルにそれぞれ最長 6 カ月間又は 9 カ月間経口投与した反復投与試験を実施したが，忍容性は良好であり，特記すべき所見は認められなかった。NOAEL は各試験とも検討した最高用量であった。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 におけるイコトロキンラの曝露量（AUC）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（$AUC_{0\text{-}24h\ ss}$ = 36.7 ng·h/mL）（5.3.3.5.2）と比較して，ラットで 15～61 倍，サルで 351～392 倍であった。マウス，ラット及びサルでは ADA が認められ，イコトロキンラの反復投与後に血漿中濃度の増加が認められた。ラットの ADA は中和活性を示したが，サルの ADA は示さなかった。いずれの動物種でも ADA に関連する有害な作用は認められず，イコトロキンラの薬理活性が認められた。なお，動物における ADA は，動物試験のデータを解釈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［ICH S6(R1)］。

遺伝毒性として，細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験），*in vitro* 染色体異常試験，並びにラットを用いた小核試験及びコメット試験を含む標準的組合せによる一連の試験を実施したが，遺伝毒性は認められなかった。また，イコトロキンラは *in vitro* で光毒性を示さなかった。

rasH2-Tg マウス 6 カ月間がん原性試験及びラット 2 年間がん原性試験を実施したが，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，発がんリスクは低いと判断された【2.4.4.3】。

生殖発生毒性試験として，ラットを用いた FEED 試験，EFD 試験及び PPND 試験を実施したが，ヒト 200 mg QD 投与時 AUC 推定値の 100 倍を超える曝露量までイコトロキンラの影響は認められなかった。ウサギ EFD 試験では，ヒト 200 mg QD 投与時 AUC 推定値の 157 倍で雌の 2 例が流産し，胎児の肋骨癒合の発現頻度が軽度に増加した。胎児に対する NOAEL におけるウサギ母動物の曝露量（AUC）は，ヒト 200 mg QD 投与時 AUC 推定値の 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，これらの所見の臨床使用における懸念は低いと考えられる。

[redacted]法で製造された原薬中の不純物の安全性をラット 1 カ月間投与試験で評価した結果，特記すべき所見は認められなかった。

結論として，一連の毒性試験からイコトロキンラの良好な安全性プロファイルが示され，ヒトでイコトロキンラのオンターゲット又はオフターゲット毒性が発現する可能性は低いと考えられる。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

カニクイザルにイコトロキンラを経口投与した単回投与毒性試験では，投与した最高用量である 1,000 mg/kg まで忍容性は良好であった（2.6.6.2.1）。マウス反復投与用量設定試験，並びにラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験では，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（2.6.6.3.1.1，2.6.6.3.2.2，2.6.6.5.1.1）。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（2.6.6.4.3）。

2.6.6.2.1 カニクイザルを用いた単回経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.1.1，非 GLP

【試験方法】

雄カニクイザル（1 群各 3 例）にイコトロキンラ[redacted]を 0［滅菌水（0.2 mol/L リン酸で pH 2.9～3.1 に調整）］，50，300 及び 1,000 mg/kg，雌カニクイザル（1 群各 3 例）に 300 mg/kg の用量で単回経口投与した。0 及び 50 mg/kg 群の雄カニクイザルは，初回投与後にそれぞれ 3 及び 6 日間休薬させた後，600 及び 1,000 mg/kg を投与した。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査）及び TK（血漿中濃度）とした【2.6.7.5】。

【結果】

いずれの用量でも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ことから，本試験の最大耐用量は雄で 1,000 mg/kg 超，雌で 300 mg/kg 超と判断された。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，1,000 mg/kg 群の雄でそれぞれ 1,850 ng/mL 及び 9,560 ng·h/mL，300 mg/kg 群の雌でそれぞれ 1,540 ng/mL 及び 7,120 ng·h/mL であった（表 2.6.6-1）。TK の詳細を【2.6.4.3.2.4(3)】に示す。

表 2.6.6-1 カニクイザルを用いた単回経口投与毒性試験における TK パラメータ

Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
	Male	Female	Male	Female
50	231	-	1,140	-
300	1,190	1,540	5,450	7,120
600[a]	1,390	-	7,620	-
1,000[b]	1,850	-	9,560	-

[a] Animals in the 0 (vehicle)/600 mg/kg dose group were given a 3-day washout period and then were dosed at 600 mg/kg on Day 5 of the dosing phase.
[b] Animals in the 50/1,000 mg/kg dose group were given a 6-day washout period and then were dosed at 1,000 mg/kg on Day 8 of the dosing phase.
-: not applicable
Source: 4.2.3.1.1/[redacted]-001

2.6.6.3 反復投与毒性試験

イコトロキンラの反復投与毒性は，ICH M3(R2)に従い，ラットを用いた 7 日間，2 週間，6 週間及び 6 カ月間，並びにサルを用いた 2 週間，17 週間及び 9 カ月間反復投与毒性試験により評価した。

溶媒は，ラットを用いた 2 週間及び 6 週間並びにサルを用いた 2 週間及び 17 週間投与試験では 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4～7.5），ラットを用いた 7 日間及び 6 カ月間，並びにサルを用いた 9 カ月間投与試験では滅菌水又は脱イオン水（リン酸で pH 3 に調整）を用いた。

2.6.6.3.1　ラットを用いた反復経口投与毒性試験

2.6.6.3.1.1　ラットを用いた 7 日間探索的反復経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2.1，非 GLP

【試験方法】

雄 SD ラット（1 群各 6 例）にイコトロキンラ[redacted]を 0，50，300 及び 1,000 mg/kg/日，雌 SD ラット（1 群各 6 例）に 0 及び 300 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与した。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），剖検，肝臓重量，病理組織学的検査，トキシコゲノミクス（肝臓，雄のみ），TK（血漿中濃度）及び結腸組織中薬物濃度とした【2.6.7.6】。

【結果】

いずれの用量でも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，雄ラットの肝臓に顕著な遺伝子発現の変化は認められなかった。

最高用量の Day 6 における平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，1,000 mg/kg 群の雄でそれぞれ 219 ng/mL 及び 2070 ng·h/mL，300 mg/kg 群の雌でそれぞれ 88.5 ng/mL 及び 778 ng·h/mL であった（表 2.6.6-2）。TK の詳細を【2.6.4.3.3.2(1)】，結腸組織中薬物濃度を【2.6.4.4.2.1(4)】に示す。

表 2.6.6-2 ラットを用いた 7 日間探索的反復経口投与毒性試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
0	50	11.0	-	119	-
	300	66.3	64.5	524	666
	1,000	4,400	-	6,140	-
6	50	18.0	-	127	-
	300	110	88.5	727	778
	1.000	219	-	2,070	-

Composite TK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.
Source: 4.2.3.2.1/TOX13986
The first day of dosing was designated as Day 0.

2.6.6.3.1.2　ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復試験

資料番号 4.2.3.2.2，GLP

【試験方法】

雌雄 SD ラット（1 群各 10 例）にイコトロキンラ[redacted]を 0，70，200 及び 600 mg/kg/日の用量で 2 週間反復経口投与した。対照群及び高用量群については，回復群（1 群雌雄各 5 例）を設定し，投与期間終了後に 2 週間休薬して回復性を評価した。TK 評価のため，サテライト群（対照群は 1 群雌雄各 3 例，イコトロキンラ群は 1 群雌雄各 9 例）を設定した。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，眼科学的検査，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査），剖検，器官重量，病理組織学的検査，TK（血漿中濃度）及び結腸内容物中薬物濃度とした【2.6.7.6】。

【結果】

イコトロキンラに関連した死亡は認められなかった。600 mg/kg/日群の雌 1 例は，尾の偶発的損傷により，Day 14 に早期安楽死させた。他の全ての動物は計画剖検時まで生存した。

200 mg/kg/日以上の群の雌では，投与期間終了時に子宮重量の減少が認められた。この変化は統計学的に有意ではなく，関連する病理組織学的所見もなく，休薬期間終了時には認められなかったことから，有害な変化ではないと考えられた。その他の評価項目にはイコトロキンラに関連した影響は認められなかった。

反復投与により曝露量の増加が認められ，AUC に基づく累積比は 4.51～46.7 であった。

要約すると，SD ラットにイコトロキンラを最高 600 mg/kg/日の用量で 2 週間反復経口投与したときの忍容性は良好であり，イコトロキンラに関連した毒性所見は認められなかった。したがって，NOAEL は最高用量の 600 mg/kg/日と判断された。NOAEL における Day 14 の平均 C_{max} 及び AUC_{last} は，雄でそれぞれ 451 ng/mL 及び 5,490 ng·h/mL，雌でそれぞれ 1,170 ng/mL 及び 13,900 ng·h/mL であった（表 2.6.6-3）。TK の詳細を【2.6.4.3.3.2(2)】，結腸内容物中薬物濃度を【2.6.4.4.2.1(5)】に示す。

表 2.6.6-3 ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{last} (ng·h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
1	70	42.3	24.0	159	164
	200	68.6	53.6	576	383
	600	142	147	1,220	736
14	70	426	328	7,420	4,540
	200	685	541	9,200	9,910
	600	451	1,170	5,490	13,900

Source: 4.2.3.2.2/[redacted]-013

2.6.6.3.1.3 ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2.3，GLP

【試験方法】

雌雄 SD ラット（1 群各 10 例）にイコトロキンラ塩酸塩を 0，5，20 及び 70 mg/kg/日の用量で 6 週間反復経口投与した。TK 評価のため，サテライト群（対照群は 1 群雌雄各 3 例，イコトロキンラ群は 1 群雌雄各 6 例）を設定した。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，眼科学的検査，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査），剖検，器官重量，病理組織学的検査，TK（血漿中総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）及び ADA とした【2.6.7.7 A】。

【結果】

イコトロキンラに関連した死亡は認められなかった。70 mg/kg/日の TK 群の雄 1 例が Day 18 に死亡した。死因は若齢 SD ラットでまれに自然発生性腫瘍として認められる脾臓及び肝臓の悪性リンパ腫であると考えられた（Ikezaki 2011; Son 2004）。

いずれの評価項目にも，イコトロキンラに関連した影響は認められなかった。

反復投与により曝露量の増加が認められ，AUC に基づく累積比は 85～289 であった。Week 6 に全ての動物で ADA が検出され，これにより Day 1 と比較して血漿中イコトロキンラ濃度が累積したと考えられた【2.6.4.3.3.2(5)】。

要約すると，SD ラットにイコトロキンラを最高 70 mg/kg/日の用量で 6 週間反復経口投与したときの忍容性は良好であり，イコトロキンラに関連した毒性所見は認められなかった。したがって，NOEL は最高用量の 70 mg/kg/日と判断された。NOEL における Day 42 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雄でそれぞれ 614 ng/mL 及び 11,300 ng·h/mL，雌でそれぞれ 720 ng/mL 及び 12,100 ng·h/mL であった（表 2.6.6-4）。TK 及び ADA の詳細を【2.6.4.3.3.2(5)】に示す。

表 2.6.6-4 ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
1	5	4.84	2.01	17.3	7.01
	20	8.38	5.33	28.2 [a]	27.6
	70	15.4	26.4	110	115
42	5	74.6	109	1,470	1,680
	20	434	181	8,160	3,520
	70	614	720	11,300	12,100

TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles
[a] $AUC_{0\text{-}8h}$
Source: 4.2.3.2.3/TOX14488

2.6.6.3.1.4 ラットを用いた 6 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復試験

資料番号 4.2.3.2.4，GLP

【試験方法】

雌雄 SD ラット（1 群各 30 例）にイコトロキンラ塩酸塩を 0，1，5 及び 20 mg/kg/日の用量で最長 6 カ月間反復経口投与した。Day 123 に 1 群雌雄各 10 例を安楽死させ（4 カ月コホート），Day 182～185 に 1 群雌雄各 20 例を安楽死させた（6 カ月コホート）。対照群及び高用量群は回復群（1 群雌雄各 8 例）を設定し，6 カ月間の投与期間終了後に 1 カ月間休薬させて回復性を評価した。さらに，Day 64 からイコトロキンラを投与した雄ラット（1 群各 20 例）と無処置雌ラット（1 群各 20 例）を交配させ，雄受胎能への影響を評価した（2.6.6.6.1.1）。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，眼科学的検査，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査），剖検，器官重量，病理組織学的検査，TK（血漿中総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），腎臓及び結腸組織中薬物濃度（対照群及び高用量群のみ），ADA，NAb（休薬期間終了時，対照群及び高用量群のみ）及び薬理活性とした。薬理活性は，Day 177 及び 182/183 の投与後 2 時間（t_{max} 付近）に投与動物から採取した全血試料を用いて，*ex vivo* ラット全血アッセイ及び IL-23R 発現細胞を用いたレポーターアッセイにより評価した【2.6.7.7 B】。

【結果】

投与期間中に 3 例の死亡が認められたが，いずれもイコトロキンラに関連したものではなかった。20 mg/kg/日群の雄 1 例は Day 64 に死亡した。この動物では前立腺，凝固腺及び精嚢の軽微～重度の混合炎症，並びに膀胱の軽微な炎症及び重度の拡張が認められたことから，死因は泌尿生殖器の炎症と考えられた。これらの変化に関連して，腎臓に二次的な尿細管及び腎盂の拡張，複数の組織（膀胱，腎臓，胃，膵臓，心臓）に鉱質沈着が認められた。心臓にも軽度の混合型細胞炎症がみられ，泌尿生殖器の炎症に続発したものと考えられた。泌尿生殖器の炎症は雄 SD ラ

ットでよく見られる所見である（Creasy 2012）。また，同群の他の雄では当該動物で認められたような重度の炎症性変化は認められなかったことから，この死亡は偶発的であると考えられた。1 mg/kg/日群の雌 1 例は脊髄の悪性稀突起膠細胞腫に起因する重度の右後肢運動制限により，Day 76 に安楽死させた。この所見は 1 例のみであり，用量依存性はなく，自然発生性病変として若齢ラットでの発現が報告されている（Takeda 2014）ことから，偶発的な変化であると考えられた。5 mg/kg/日群の雌 1 例は，易刺激性の亢進及び乳腺腺癌に関連する鼠径部腫瘤が認められたため，Day 134 に安楽死させた。乳腺腫瘍は老齢の雌 SD ラットでよく認められるが，若齢 SD ラットでの発現も報告されている（Kuzutani 2012）。乳腺腫瘍は，4 カ月コホートの対照群の雌 1 例及び休薬期間終了時の高用量群の雌 1 例でも認められたが，明らかな用量依存性がなかったことから，偶発的なものと考えられた。

4 カ月及び 6 カ月コホートのいずれにおいても，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，眼科学的検査，臨床検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査には，イコトロキンラに関連した影響は認められなかった。

反復投与により曝露量の増加が認められ，AUC に基づく累積比は最大 292 であった。ほとんどの投与動物で ADA が認められ，これが反復投与後の血漿中薬物濃度の増加に寄与した可能性がある。

休薬期間終了時にほとんどの動物（15/16 例）において，NAb 陽性が確認された。ADA 非結合型イコトロキンラの曝露量は，総イコトロキンラ曝露量の 21.3%以下であった。

ほとんどの動物で NAb が認められたが，6 カ月間投与後においてもイコトロキンラの薬理活性が確認された。*Ex vivo* ラット全血アッセイでは，1 mg/kg/日群ではラット IL-23 誘導 IL-17 産生の阻害が認められなかったが，5 及び 20 mg/kg/日群では統計学的に有意な阻害が認められ，イコトロキンラによる IL-23R シグナル伝達の阻害が示唆された。IL-23R 発現細胞を用いたレポーターアッセイでは，20 mg/kg/日群で IL-23R 結合依存的な生物発光レポーター活性の統計学的に有意な阻害が認められたが，1 及び 5 mg/kg/日群（低及び中用量群）では有意な阻害は認められなかったことから，イコトロキンラは高用量（20 mg/kg/日）では IL-23R シグナル伝達を阻害するが，低及び中用量（1 及び 5 mg/kg/日）では阻害しないことが示された。

要約すると，SD ラットにイコトロキンラを最高 20 mg/kg/日の用量で 6 カ月間反復経口投与したときの忍容性は良好であり，イコトロキンラに関連した毒性所見は認められなかった。試験終了時までにほとんどの動物で ADA が認められたが，5 mg/kg/日以上では投与終了時まで薬理活性が認められたことから，評価は適切に実施できたと判断している。したがって，NOAEL は 20 mg/kg/日と判断された。NOAEL における Day 177 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雄でそれぞれ 168 ng/mL 及び 2,250 ng·h/mL，雌でそれぞれ 82.4 ng/mL 及び 547 ng·h/mL であった（表 2.6.6-5）。20 mg/kg/日群の投与期間終了時（Day 177）の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，Day 23，58 及び 114 の最大曝露量に比べて低く，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考えられた。TK 及び ADA の詳細を【2.6.4.3.3.2(6)】に示す。

表 2.6.6-5 ラットを用いた 6 カ月間反復経口投与毒性試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	
		Males	Females	Males	Females
1	1	0.450	0.680	1.65	1.43
	5	1.74	31.6[a]	7.08	23.6[a]
	20	5.15	7.07	31.5	34.2
23	1	1.89	0.565	7.10	7.39
	5	15.1	6.78	73.9	93.1
	20	327	79.2	4,530	1,150
58	1	13.1	20.0	146	150
	5	62.4	88.4	1,060	1,210
	20	533	194	7,160	2,530
114	1	21.5	18.2	271	164
	5	65.7	50.1	901	803
	20	324	116	4,170	760
177	1	19.9	23.3	255	202
	5	67.5	32.4	659	495
	20	168	82.4	2,250	547

TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.
[a] All timepoints, including the unexpectedly high concentration in one female in the 5 mg/kg/day group (Animal 3512) at 0.5 hours postdose on Day 1. TK parameters without this time point were C_{max} = 1.55 ng/mL and AUC_{0-24h} = 8.59 ng·h/mL.
Source: 4.2.3.2.4/TOX14805

2.6.6.3.2 カニクイザルを用いた反復経口投与毒性試験

2.6.6.3.2.1 カニクイザルを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復試験

資料番号 4.2.3.2.5，GLP

【試験方法】

雌雄カニクイザル（1 群各 3 例）にイコトロキンラ[redacted]を 0，10，100 及び 300 mg/kg/日の用量で 2 週間反復経口投与した。対照群及び高用量群は回復群（1 群雌雄各 2 例）を設定し，投与期間終了後に 2 週間休薬して回復性を評価した。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，眼科学的検査，心電図（試験前並びに Day 1 及び 14 の投与後約 2 時間），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査），剖検，器官重量，病理組織学的検査，TK（血漿中濃度）及び結腸内容物中薬物濃度とした【2.6.7.6】。

【結果】

死亡は認められず，いずれの評価項目にもイコトロキンラに関連した影響は認められなかった。反復投与後に，血漿中イコトロキンラ濃度の顕著な増加は認められなかった。

要約すると，カニクイザルにイコトロキンラを最高 300 mg/kg/日の用量で 2 週間反復経口投与したときの忍容性は良好であり，イコトロキンラに関連した毒性所見は認められなかった。したがって，NOEL は最高用量の 300 mg/kg/日と判断された。NOEL における Day 14 の平均 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は，雄でそれぞれ 191 ng/mL 及び 1,770 ng·h/mL，雌でそれぞれ 429 ng/mL 及び 3,030 ng·h/mL であった（表 2.6.6-6）。TK の詳細を【2.6.4.3.3.4(2)】，結腸内容物中薬物濃度を【2.6.4.4.2.2(4)】に示す。

表 2.6.6-6 カニクイザルを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
		Males	Females	Males	Females
1	10	31.7	15.1	148	74.7
	100	43.3	69.0	550	787
	300	166	263	1,510	1,940
14	10	14.3	16.1	103	99.7
	100	45.9	130	573	991
	300	191	429	1,770	3,030

Source: 4.2.3.2.5/[redacted]-012

2.6.6.3.2.2 カニクイザルを用いた 17 週間反復経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2.6，GLP

【試験方法】

雌雄カニクイザル（1 群各 3 例）にイコトロキンラ[redacted]を 0，30，200 及び 600 mg/kg/日の用量で 17 週間反復経口投与した。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，眼科学的検査，心電図（試験前，Day 2 及び投与期間終了時の投与後約 1.5 時間），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査），剖検，器官重量，病理組織学的検査，TK（血漿中総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）及び ADA とした【2.6.7.7 C】。

【結果】

死亡は認められず，心電図検査を含むいずれの評価項目にも，イコトロキンラに関連した影響は認められなかった。

Day 28 に ADA は検出されなかったが，試験終了時（Day 116）までにほぼ半数の投与動物で ADA が認められた。ADA に用量依存性は認められず，ADA に関連した有害な変化は認められなかった。反復投与後に，血漿中イコトロキンラ濃度の顕著な増加は認められなかった。

要約すると，カニクイザルにイコトロキンラを最高 600 mg/kg/日の用量で 17 週間反復経口投与したときの忍容性は良好であり，イコトロキンラに関連した毒性所見は認められなかった。したがって，NOAEL は最高用量の 600 mg/kg/日と判断された。NOAEL における Day 116 の平均 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は，雄でそれぞれ 989 ng/mL 及び 9,440 ng·h/mL，雌でそれぞれ 438 ng/mL 及び 4,610 ng·h/mL であった（表 2.6.6-7）。TK 及び ADA の詳細を【2.6.4.3.3.4(3)】に示す。

表 2.6.6-7 カニクイザルを用いた 17 週間反復経口投与毒性試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
		Males	Females	Males	Females
1	30	30.1	37.1	246	410
	200	486	181	3,780	2,260
	600	482	384	6,260	5,010
28	30	28.0	28.5	302	336
	200	231	214	3,090	2,990
	600	506	302	6,750	4,280
116	30	1,600[a]	30.7	5,280[a]	409
	200	384	405	6,430	4,120
	600	989	438	9,440	4,610

[a] All timepoints, including the unexpectedly high concentration at the 4-hour timepoint on Day 116 for one animal (Animal 2002). TK parameters without this time point were C_{max} = 41.2 ng/mL and AUC_{0-24h} = 590 ng·h/mL.
Source: 4.2.3.2.6/TOX14487

2.6.6.3.2.3 カニクイザルを用いた 9 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復試験

資料番号 4.2.3.2.7，GLP

【試験方法】

雌雄カニクイザル（1 群各 4 例）にイコトロキンラ塩酸塩を 0，20，75 及び 200 mg/kg/日の用量で 9 カ月間反復経口投与した。対照群及び高用量群は回復群（1 群雌雄各 2 例）を設定し，投与期間終了後に 1 カ月間休薬して回復性を評価した。

評価項目は，生死，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図（試験前，Day 2 及び投与期間終了時の投与後 1～2 時間，休薬期間終了時），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査），剖検，器官重量，病理組織学的検査，TK（血漿中総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），ADA，NAb（休薬期間終了時，対照群と高用量のみ），イムノフェノタイピング，TDAR（Day 162 に KLH を投与し，Day 169～190 に抗 KLH IgM 及び抗 KLH IgG を測定）及び薬理活性とした。薬理活性は，Day 269 及び 273 の投与後 2 時間（t_{max} 付近）に投与動物から採取した全血試料を用いて，*ex vivo* サル全血アッセイ及び IL-23R 発現細胞を用いたレポーターアッセイにより評価した【2.6.7.7 D】。

【結果】

イコトロキンラに関連した死亡は認められなかった。対照群の雄 1 例で直腸脱が複数回発生したが，治療効果が認められなかったため Day 57 に安楽死させた。一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図，臨床検査，剖検，器官重量，病理組織学的検査及びイムノフェノタイピングには，イコトロキンラに関連した影響は認められなかった。

試験期間を通じて，ほとんどの投与動物で ADA が検出され，反復投与により曝露量が増加した（AUC に基づく累積比は雄で最大 8.91，雌で最大 24.1）。200 mg/kg/日群の全例が ADA 陽性であったが，休薬期間終了時（Day 302）に NAb 陰性であったことから，ADA に中和活性はな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，総イコトロキンラ曝露量の 14.9～114%と推定された。

NAb 陰性データと一致して，9 カ月間投与後にもイコトロキンラの薬理活性が確認された。*Ex vivo* サル全血アッセイでは，20，75 及び 200 mg/kg/日群で IL-23 誘導性 IFN-γ 産生が対照群と比較してそれぞれ最大 78，81 及び 96%阻害された。また，IL-23R 発現細胞を用いたレポーター

アッセイでは，全ての投与群で統計学的に有意な IL-23R 結合依存的な生物発光レポーター活性の阻害が認められた。

KLH 感作後（Day 162）の測定日（Day 169～190，具体的には KLH 惹起後 7，10，14，21 及び 28 日）において，全ての動物で KLH 特異的な TDAR が認められた。TDAR は対照群も含む全ての群で大きなばらつきが認められ，20 mg/kg/日以上で抗 KLH IgM が減少し（対照群に対して-15～-66%，雌雄），75 mg/kg/日以上で抗 KLH IgG が減少した（対照群に対して-22～-74%，雌のみ）が，抗 KLH IgG では明確な用量依存性はなかった。統計学的有意差が認められたのは，KLH 惹起 10 日後の雌における抗 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。抗 KLH 抗体は減少したものの，大部分の動物で抗 KLH 抗体及び ADA 産生が認められたことから，TDAR 機能が完全に抑制されたわけではなく，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ことが示された。

要約すると，カニクイザルにイコトロキンラを最高 200 mg/kg/日の用量で 9 カ月反復経口投与したときの忍容性は良好であった。試験終了時までに大部分のサルで ADA が検出されたが，全用量で薬理活性が確認された。イコトロキンラに関連した所見は，低用量以上で認められた KLH 特異的 IgM 及び IgG 産生の減少のみであった。免疫抑制を示唆する感染症等の一般状態の変化やリンパ系組織の病理組織学的所見は認められず，KLH やイコトロキンラに対する機能的な免疫応答が認められたことから，毒性変化ではないと考えられた。したがって，NOAEL は 200 mg/kg/日と判断された。NOAEL における Day 273 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雄でそれぞれ 1,030 ng/mL 及び 14,400 ng·h/mL，雌でそれぞれ 1,140 ng/mL 及び 12,900 ng·h/mL であった（表 2.6.6-8）。TK 及び ADA の詳細を【2.6.4.3.3.4(4)】に示す。

表 2.6.6-8 カニクイザルを用いた 9 カ月間反復経口投与毒性試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
		Males	Females	Males	Females
1	20	16.5	39.1	176	162
	75	99.3	65.4	947	439
	200	285	211	2,070	2,310
91	20	158	140	943	1,320
	75	509	202	4,060	1,630
	200	1,760	2,020	17,300	15,300
273	20	19.5	219	296	4,080
	75	246	270	4,290	2,280
	200	1,030	1,140	14,400	12,900

Source: 4.2.3.2.7/TOX14489

2.6.6.4 遺伝毒性試験

イコトロキンラの遺伝毒性は，ICH S2(R1)に従い，標準的組合せによる *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験により評価した。

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）

資料番号 4.2.3.3.1.1，GLP

【試験方法】

ネズミチフス菌 TA98，TA100，TA1535 及び TA1537 株及び大腸菌 WP2*uvr*A 株を用いる復帰突然変異試験により，イコトロキンラの復帰突然変異誘発性を評価した。イコトロキンラ[redacted]は 5～5000 μg/plate の濃度で，代謝活性化系（Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9）存在下及び非存在下で各菌株を 3 日間処理した。陰性対照（精製水）及び陽性対照（2-nitrofluorene, sodium azide, 9-aminoacridine, 4-nitroquinoline 1-oxide, benzo[a]pyrene, 2-aminoacethrane）についても同様に評価した【2.6.7.8 A】。

【結果】

代謝活性化系存在下及び非存在下にかかわらず，いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。検討した最高用量まで生育阻害及び沈殿は認められなかった。陽性対照では，陰性対照群に比較して明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められ，本試験における試験系の妥当性が確認された。

要約すると，本試験条件下において，イコトロキンラは最高 5000 μg/plate の用量でネズミチフス菌及び大腸菌株に対して復帰突然変異を誘発しなかった。

2.6.6.4.2 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

資料番号 4.2.3.3.1.2，GLP

【試験方法】

ヒト末梢血リンパ球（女性ドナー3 例のプール）を用いた染色体異常試験により，イコトロキンラの染色体構造異常誘発性を評価した。ヒト末梢血リンパ球を PHA 存在下で 48 時間分裂刺激後，代謝活性化系（Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9）存在下及び非存在下でイコトロキンラ[redacted]を処理した。イコトロキンラの処理濃度は，代謝活性化系の有無に関わらず短時間処理（3 時間処理及び 17 時間培養）では 200～500 μg/mL，連続処理（20 時間処理，代謝活性化系非存在下）では 50～500 μg/mL とした。陰性対照（精製水）及び陽性対照（マイトマイシン C 及びシクロホスファミド）についても同様に評価した【2.6.7.8 B】。

【結果】

いずれの試験条件においても，同時陰性対照と比較して染色体構造異常を有する細胞の割合に生物学的に意義のある増加は認められなかった。また，倍数性及び核内倍加の細胞の出現率の増加は認められなかった。陽性対照では，陰性対照群に比較して統計学的に有意な染色体異常を有する細胞の増加が認められ，本試験における試験系の妥当性が確認された。

要約すると，本試験条件下において，イコトロキンラは 500 μg/mL の濃度までヒト末梢血リンパ球に対して染色体構造異常を誘発しなかった。

2.6.6.4.3 ラットを用いた小核試験及びコメット試験

資料番号 4.2.3.3.2.1，GLP

【試験方法】

雄 SD ラットを用いた小核試験によりイコトロキンラのラット骨髄における染色体構造異常及び数的異常誘発性，及びコメット試験により腎臓及び結腸における DNA 損傷誘発性を評価し

た。イコトロキンラの全身循環からの主な消失経路は尿中排泄であること，及びイコトロキンラは吸収性が低く経口投与した大半が未変化体として糞中に排泄されることから【2.6.4.6.1.1】，コメット試験の評価組織として腎臓及び結腸を選択した。

雄 SD ラット（1 群各 6 例，1,000 及び 2,000 mg/kg/日群は 1 群各 8 例）にイコトロキンラ塩酸塩を 0［脱イオン水（リン酸で pH 3 ± 0.1 に調整）］，250，500，1,000 及び 2,000 mg/kg/日の用量で 3 日間反復経口投与した。最終投与後約 3 時間に骨髄，腎臓及び結腸より標本を作製して評価した（評価対象は 1 群各 5 例）。陽性対照として，コメット試験ではラットに Day 2 及び 3 にメタンスルホン酸エチルを投与し，小核試験ではシクロホスファミド一水和物を投与したラットより作製した陽性対照スライド標本を評価指標として使用した【2.6.7.9】。

【結果】

いずれの投与量でも死亡は認められず，一般状態及び体重に意義のある変化は認められなかった。イコトロキンラの血漿中濃度及び組織中濃度は結腸＞腎臓＞血漿の順に高く，2,000 mg/kg/日群における Day 3 の各組織の曝露量はそれぞれ 440,950 ng/g，2,950 ng/g 及び 289 ng/mL であり，イコトロキンラの全身曝露が確認された。

骨髄小核試験では，イコトロキンラ投与群において骨髄細胞の MnPCE 発現頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。いずれの投与量でも%PCE の低下は認められず，イコトロキンラによる骨髄細胞に対する細胞毒性は認められなかった。

腎臓及び結腸を用いたコメット試験では，イコトロキンラ投与群において% tail DNA の統計学的に有意な増加は認められなかった。腎臓及び結腸のいずれにおいてもヘッジホッグの明らかな増加は認められず，イコトロキンラによる腎臓及び結腸組織に対する細胞毒性は認められなかった。

陽性対照では，いずれの試験についても陰性対照群に比較して統計学的に有意な MnPCE 及び% tail DNA の増加が認められ，本試験における試験系の妥当性が確認された。

要約すると，本試験条件下において，雄ラットにイコトロキンラを最高 2,000 mg/kg/日の用量で 3 日間反復経口投与したが，骨髄細胞の MnPCE，並びに腎臓及び結腸の% tail DNA に統計学的に有意な増加は認められなかった。したがって，雄ラットを用いたイコトロキンラの骨髄小核試験，並びに腎臓及び結腸コメット試験はいずれも陰性と結論された。

2.6.6.5 がん原性試験

イコトロキンラのがん原性は，ICH S1B(R1)に従い，トランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験により評価した。

溶媒は，脱イオン水（リン酸で pH 3 ± 0.1 に調整）を用いた。

2.6.6.5.1 マウスを用いたがん原性試験

2.6.6.5.1.1 野生型 rasH2-Wt マウスを用いた 1 カ月間反復投与用量設定試験

資料番号 4.2.3.4.2.1，GLP

【試験方法】

マウスを用いたがん原性試験（2.6.6.5.1.2）の用量設定のために，野生型 rasH2-Wt マウス（CbyB6F1 ハイブリッドマウス）を用いた 1 カ月間経口投与用量設定試験を実施した。雌雄野生

型 rasH2-Wt マウス（1 群各 10 例）にイコトロキンラ塩酸塩を 0，150，500 及び 1,500 mg/kg/日の用量で 1 カ月間反復経口投与した。TK 評価のため，サテライト群（対照群は 1 群雌雄各 12 例，イコトロキンラ群は 1 群雌雄各 36 例）を設定した。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），剖検，器官重量，病理組織学的検査，TK（血漿中総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），ADA，結腸組織中薬物濃度及び薬理活性とした。薬理活性は，Day 28 の投与後 2（t_{max} 付近）及び 24 時間に投与動物から採取した全血試料を用いて，*ex vivo* マウス全血アッセイにより評価した【2.6.7.10 A】。

【結果】

死亡は認められず，いずれの評価項目にもイコトロキンラに関連した影響は認められなかった。

ADA が約 1/3 の投与動物で検出されたが，反復投与による血漿中イコトロキンラ濃度の顕著な増加は認められなかった（低・中用量のみ 2～5 倍増加）。1 カ月間投与後にもイコトロキンラの薬理活性が確認された。投与後 2 時間（t_{max} 付近）の全血試料を用いた *ex vivo* マウス全血アッセイでは，500 及び 1,500 mg/kg/日群で IL-23 誘導性 IL-17 産生が対照群と比較して約 75%阻害されたが，150 mg/kg/日では阻害されなかった。500 mg/kg 及び 1500 mg/kg の血漿中濃度の増加は 2 倍未満であった。

要約すると，野生型 rasH2-Wt マウスにイコトロキンラを最高 1,500 mg/kg/日の用量で 28 日間反復経口投与したときの忍容性は良好であり，イコトロキンラに関連した毒性所見は認められなかった。したがって，NOAEL は最高用量の 1,500 mg/kg/日であり，NOAEL における Day 28 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雄でそれぞれ 499 ng/mL 及び 3,680 ng·h/mL，雌でそれぞれ 333 ng/mL 及び 2,910 ng·h/mL であった（表 2.6.6-9）。TK 及び ADA の詳細を【2.6.4.3.3.1(1)】に示す。

表 2.6.6-9 野生型 rasH2-Wt マウスを用いた 1 カ月間反復投与用量設定試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
1	150	86.4	110	672	501
	500	5,250 [a]	182	6,570 [a]	1,080
	1,500	364	326	2,980	1,980
28	150	159	191	1,090	2,460
	500	354	367	2,490	2,600
	1,500	499	333	3,680	2,910

Composite TK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.

[a] All timepoints, including the unexpectedly high concentration in one male (Animal 3016) in the 500 mg/kg/day group at 1 hour postdose on Day 1. TK parameters without this time point were C_{max} = 278 ng/mL and $AUC_{0\text{-}24h}$ = 1,590 ng·h/mL.

Source: 4.2.3.4.2.1/TOX15201

2.6.6.5.1.2 rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験

資料番号 4.2.3.4.2.2，GLP

【試験方法】

雌雄 rasH2-Tg マウス［CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウス（1 群各 25 例）］にイコトロキンラ塩酸塩を 0，50，150 及び 500 mg/kg/日の用量で 26 週間反復経口投与した。TK 評価のため，サテライト群（溶媒対照群は 1 群雌雄各 15 例，イコトロキンラ群は 1 群雌雄各 51 例）を設定した。陽性対照群（1 群雌雄各 15 例）として，ウレタンを 500 mg/kg/日（媒体：0.9%塩化ナトリウム溶液）の用量で Week 1 に 3 回腹腔内投与し，Day 92 に安楽死させて肺及び脾臓の病理組織学的検査を実施した。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，剖検，病理組織学的検査，TK（血漿中総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）及び ADA とした【2.6.7.10 B】。

本試験の投与量は，野生型 rasH2-Wt マウス 1 カ月間用量設定試験（0，150，500 及び 1500 mg/kg/日）（2.6.6.5.1.1）の結果をもとに設定した。この試験では，いずれの用量でも忍容性は良好であり，NOAEL は 1,500 mg/kg/日であった。*Ex vivo* マウス全血アッセイでは，500 及び 1,500 mg/kg/日群で IL-23 誘導性 IL-17 産生が対照群と比較して約 75%阻害された。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 であり【2.6.2.2.1】，マウスはイコトロキンラのオンターゲット毒性評価には最適な動物種ではないと考えられる。したがって，ICH S1B(R1)に従ってヒト 200 mg QD 投与時の AUC 推定値に対してマウス血漿曝露量が 50 倍を超え，*ex vivo* で薬理活性が認められると推定される用量を最高用量とした。用量設定試験では，500 mg/kg/日以上で ADA による血漿中イコトロキンラ濃度の顕著な増加は認められず，500 mg/kg/日の雄及び雌の曝露量比はそれぞれ 72 倍及び 75 倍であったため，本試験の最高用量を 500 mg/kg/日に設定した。低用量はヒト曝露量推定値の 10 倍が得られる 50 mg/kg/日，中用量は高用量と低用量のおよその幾何平均値である 150 mg/kg/日とした。

【結果】

イコトロキンラに関連した死亡は認められず，溶媒対照群と比較して，イコトロキンラ投与群の死亡率に統計学的有意差は認められなかった。一般状態，体重及び体重増加量及び剖検にイコトロキンラに関連した影響は認められなかった。

病理組織学的検査において，いずれの用量においてもイコトロキンラに関連した増殖性変化及び腫瘍性病変は認められなかった。陽性対照群では，肺（細気管支肺胞線維腫）及び脾臓（血管肉腫）に予想された腫瘍性病変が認められたことから，本試験における試験系の妥当性が確認された。

また，イコトロキンラに関連した非腫瘍性病変は認められなかった。イコトロキンラを投与した雌雄マウスの鼻腔に軽微～軽度の浮腫（発現頻度：4～20%）及び好中球性炎症が認められたが，頻度及び重症度に用量依存性は認められなかった。鼻腔変化の発生頻度は，50 及び 150 mg/kg/日（低及び中用量）群の雄の鼻腔浮腫（それぞれ 16 及び 20%，鼻腔内腔の液体貯留を特徴とする）を除き，試験施設の背景値（最大 8%）の範囲内であった。500 mg/kg/日（高用量）群の発生頻度（4%）は背景値の範囲内であったが，本試験の溶媒対照群の雄では鼻腔浮腫が認

められなかったことから，50 及び 150 mg/kg/日群の雄の鼻腔浮腫とイコトロキンラとの関連性は否定できなかった。しかし，50 及び 150 mg/kg/日群の雄の鼻腔浮腫は重症度が低く，影響のない鼻腔表面が十分にあり，呼吸に支障を来すほどの変化ではないことから有害ではないと考えられた。げっ歯類では高粘度製剤の強制経口投与に関連した逆流により鼻腔の炎症性変化が生じることが報告されている（Damsch 2011）。イコトロキンラの投与液は高粘度ではないものの，鼻腔の炎症性変化はイコトロキンラの強制経口投与に関連している可能性がある。

ほとんどのマウスが ADA 陽性であったため，ADA 陽性群と ADA 陰性群の間でイコトロキンラの曝露量を比較することはできなかった。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，AUC に基づく累積比は 2.1～23 であった。

要約すると，rasH2-Tg マウスにイコトロキンラを最高 500 mg/kg/日の用量で 26 週間反復経口投与したがん原性試験において，イコトロキンラに関連した死亡及び腫瘍性病変の増加は認められず，いずれの用量においてもイコトロキンラに関連したがん原性は認められなかった。非腫瘍性病変では，50 及び 150 mg/kg/日群の雄で鼻腔浮腫が認められ，イコトロキンラ投与との関連は低いと考えられたものの，否定はできなかった。500 mg/kg/日群における Day 182 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雄でそれぞれ 382 ng/mL 及び 2,780 ng·h/mL，雌でそれぞれ 363 ng/mL 及び 6,700 ng·h/mL であった（表 2.6.6-10）。TK 及び ADA の詳細を【2.6.4.3.3.1(2)】に示す。

表 2.6.6-10 rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
		Males	Females	Males	Females
1	50	44.9	36.2	128[a]	107[a]
	150	129	73.9	506	363
	500	238	123	1,330	836
87	50	57.7	259	867	2,450
	150	166	211	1,210	2,150
	500	393	217	2,250	2,020
182	50	267	182	2,780	1,060
	150	212	549	1,360	1,930
	500	382	363	2,780	6,700

Composite TK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.
[a] $AUC_{0\text{-}8h}$
Source: 4.2.3.4.2.2/TOX15455

2.6.6.5.2 ラットを用いたがん原性試験

2.6.6.5.2.1 ラットを用いた 2 年間がん原性試験

資料番号 4.2.3.4.1.1，GLP

【試験方法】

雌雄 SD ラット（1 群各 65 例）にイコトロキンラ塩酸塩を 0，5，10 及び 20 mg/kg/日の用量で 2 年間反復経口投与した。TK 評価のため，サテライト群（対照群は 1 群雌雄各 5 例，イコトロキンラ群は 1 群雌雄各 11 例）を設定した。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，腫瘍発生率，剖検，病理組織学的検査，TK（血漿中総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）及び ADA とした【2.6.7.10 C】。

本試験の投与量は，ラット 6 カ月間投与試験（2.6.6.3.1.4）と同様に 5，10 及び 20 mg/kg/日を設定した。反復投与試験の結果から，ラットでは ADA により試験期間中の曝露量が著しく変動するため，曝露量の予測は困難であったが，ラット 6 カ月間投与試験と同様の曝露量が得られた場合は，各群の曝露量が最大臨床用量における血漿中イコトロキンラ濃度を超えると想定された。

【結果】

試験期間中に生存率の低下がみられたため，雌では対照群の生存例数が 20 例に低下した Week 87 に全ての群の雌動物を安楽死させた。雄では，20 mg/kg/日群の生存例数が 15 例に低下した Week 94 に，その他の群は対照群の生存例数が 20 例に低下した Week 100 に全例を安楽死させた。なお，この対応は FDA のドラフトガイダンス（FDA 2001）に基づいている。

イコトロキンラに関連した死亡は認められず，雌雄ともに対照群と比較して投与群で死亡率に統計学的有意差は認められなかった。

一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量及び剖検にイコトロキンラに関連した影響は認められなかった。病理組織学的検査では，イコトロキンラに関連した増殖性変化，腫瘍性病変及び非腫瘍性病変は認められなかった。

Day 63～630 に全ての投与動物が ADA 陽性であったため，ADA 陽性群と ADA 陰性群の間で血漿中濃度推移を比較することはできなかった。ラット反復投与毒性試験と同様に，イコトロキンラ曝露量（AUC）の増加が認められた（AUC に基づく累積比は最大 110）。

要約すると，イコトロキンラを最高 20 mg/kg/日の用量で雌ラットに 86 週間，雄ラットに 90 週間以上反復経口投与したがん原性試験において，イコトロキンラに関連した死亡，腫瘍性病変及び非腫瘍性病変の増加は認められなかった。20 mg/kg/日における Day 546 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雄でそれぞれ 50.7 ng/mL 及び 580 ng·h/mL，雌でそれぞれ 210 ng/mL 及び 2,700 ng·h/mL であった（表 2.6.6-11）。TK 及び ADA の詳細を【2.6.4.3.3.2(7)】に示す。

表 2.6.6-11 ラットを用いた 2 年間がん原性試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	
		Males	Females	Males	Females
1	5	2.12	2.94	20.4	20.8
	10	4.48	9.59	33.5	40.6
	20	6.91	30.3	43.5	83.0
63	5	115	128	1,730	1,980
	10	280	154	3,650	2,240
	20	227	338	3,400	5,160
182	5	55.6	118	756	1,110
	10	267	122	2,570	1,840
	20	219	232	3,330	2,580
364	5	40.8	102	734	973
	10	80.7	181	1,100	1,790
	20	127	236	1,910	2,170
546	5	91.3	54.3	516	788
	10	47.4	155	514	1,660
	20	50.7	210	580	2,700
630	5	22.2	NA	450	NA
	10	54.6	NA	868	NA
	20	22.9	NA	283	NA

TK parameters for Day 1 to 546 were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.
TK parameters for Day 630 samples were calculated based on plasma samples obtained from serial sampling. Mean values are shown.
NA: not applicable; females were terminated early at Week 87.
Source: 4.2.3.4.1.1/TOX15377

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

イコトロキンラの生殖発生毒性試験は，ICH S5(R3)に従い，ラットを用いた FEED 試験，ラット及びウサギを用いた EFD 試験，ラットを用いた PPND 試験により評価した。幼若動物試験は，ICH S11 に従って実施した WoE 評価に基づき不要と判断した。

溶媒は，ラット及びウサギを用いた EFD 試験並びにその用量設定試験では 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4～7.5），ラットを用いた FEED 試験及び PPND 試験では脱イオン水（リン酸で pH 3 ± 0.1 に調整）を用いた。

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1 雄ラットを用いた受胎能に関する試験

資料番号 4.2.3.2.4，GLP

【試験方法】

雄ラットの受胎能への影響は，ラットを用いた 6 カ月間投与試験（2.6.6.3.1.4）に組み込んで評価した。雄 SD ラット（1 群各 20 例）にイコトロキンラ塩酸塩を 0，1，5 及び 20 mg/kg/日の用量で反復経口投与し，Day 64 から無処置雌ラット（1 群各 20 例）と 1：1 で同居させ，最初の 10 日間に交尾しなかった雄は別の無処置雌ラットと 4 日間同居させて，投与期間中の雄ラットの生殖パラメータ（交尾率，受胎率，妊娠率及び平均交配所要日数）を評価した。妊娠雌ラットは GD 13 に安楽死させ，黄体数，着床数，着床前胚損失率，胚数，生存胚数，吸収胚数，死亡胚数，着床後胚損失率，器官重量及び剖検を実施した【2.6.7.7 B】。

【結果】

雄の受胎能以外の評価項目に，イコトロキンラに関連した影響は認められなかった（2.6.6.3.1.4）。

雄のイコトロキンラ投与群の交尾率，受胎率及び妊娠率はいずれも 90～100%であり，対照群（100%）と同程度であったことから，雄の生殖能にイコトロキンラ投与による影響は認められなかった。イコトロキンラ投与群の平均交配所要日数は 2.4～3.0 日であり，対照群の 2.6 日と同程度であった。

雄と交配させた無処置雌で GD 13 の剖検時に子宮内に着床が認められたのは，0，1，5 及び 20 mg/kg/日群でそれぞれ 20，18，19 及び 19 例であった。黄体数，着床数，着床前胚損失率，胚数，生存胚数，吸収胚数，死亡胚数，及び着床後胚損失率の平均値は対照群とイコトロキンラ投与群で同程度であり，子宮／子宮頚部及び卵巣の平均重量も同程度であった。剖検で子宮及び卵巣にイコトロキンラ投与に関連した所見は認められなかった。

要約すると，雄ラットにイコトロキンラを最高 20 mg/kg/日の用量で交配前 64 日間及び交配期間中に経口投与したが，雄の受胎能に影響は認められなかった。したがって，雄の受胎能に関する NOAEL は 20 mg/kg/日と判断された。NOAEL における Week 17（Day 114）の雄の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 324 ng/mL 及び 4,170 ng·h/mL であった（表 2.6.6-5）。TK 及び ADA の詳細を【2.6.4.3.3.2(6)】に示す。

2.6.6.6.1.2　雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号 4.2.3.5.1.1，GLP

【試験方法】

雌 SD ラット（1 群各 20 例）にイコトロキンラ塩酸塩を 0，5，20 及び 70 mg/kg/日の用量で交配 21 日前から無処置雄との交配期間を経て GD 7 まで反復経口投与し，妊娠雌は GD 13 に安楽死させた。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，性周期，剖検，卵巣重量，交尾率，受胎率，妊娠率及び平均交配所要日数，黄体数，着床数，着床前胚損失率，生存胚数，吸収胚数，死亡胚数，着床後胚損失率，TK（血漿中総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）及び ADA とした【2.6.7.12 B】。

【結果】

死亡は認められず，交配前及び妊娠期間を通していずれの評価項目にもイコトロキンラに関連した影響は認められなかった。

大部分の投与動物で ADA が検出された。5 mg/kg/日群では反復投与後に血漿中曝露量の増加が認められた（Day 19 と GD 7 の AUC に基づく累積比は 3.8）が，20 及び 70 mg/kg/日群では認められなかった。

要約すると，雌ラットにイコトロキンラを最高 70 mg/kg/日の用量で交配 21 日前から GD 7 まで経口投与したが，雌の受胎能及び初期胚発生に影響は認められなかった。したがって，雌の受胎能に関する NOAEL は 70 mg/kg/日と判断された。NOAEL における GD 7 の雌の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 693 ng/mL 及び 12,300 ng·h/mL であった（表 2.6.6-12）。TK 及び ADA の詳細を【2.6.4.3.3.2(8)】に示す。

表 2.6.6-12 雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
Day 19	5	35.6	517
	20	350	3,570
	70	564	11,600
GD7	5	117	1,980
	20	398	5,740
	70	693	12,300

TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.
Source: 4.2.3.5.1.2/TOX14806

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

資料番号 4.2.3.5.2.1，GLP

【試験方法】

妊娠雌 SD ラット（1 群各 22 例）にイコトロキンラ[redacted]を 0，70，200 及び 1,000 mg/kg/日の用量で GD 6～17 の器官形成期に反復経口投与した。

母動物の評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，妊娠子宮重量，剖検，黄体数，着床数，着床前胚損失率，TK（血漿中総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）及び ADA とした。胎児の評価項目は，生存胎児数，吸収胚数，死亡胎児数，着床後胚損失率，胎児体重，性比，外表検査，内臓検査及び骨格検査とした【2.6.7.13 A】。

【結果】

母動物では，いずれの用量においても死亡は認められず，一般状態にイコトロキンラに関連した影響は認められなかった。70 mg/kg/日群では，イコトロキンラに関連した影響は認められなかった。200 mg/kg/日以上の群では，平均体重増加量が GD 6～9 でわずかに低く，1,000 mg/kg/日群では試験期間を通して散発的に減少した。これらの変化は軽微であり，平均体重に影響は認められなかったことから，有害ではないと考えられた。その他の評価項目について，いずれの用量においてもイコトロキンラに関連した影響は認められなかった。

胎児では，いずれの用量でも生存胎児数，吸収胚数，死亡胎児数，着床後胚損失率，胎児体重及び性比に，対照群とイコトロキンラ投与群で統計学的に有意な差は認められなかった。また，胎児の外表，内臓及び骨格検査でイコトロキンラに関連した奇形又は変異は認められなかった。

イコトロキンラ投与群のほとんどの動物で ADA が検出され，血漿中曝露量の増加（AUC に基づく累積比は 4.6～9.0）が認められた。

要約すると，妊娠雌ラットの GD 6～17 にイコトロキンラを最高 1000 mg/kg/日の用量で経口投与したが，母動物及び胎児に影響は認められなかった。母動物及び胚・胎児発生に関する NOAEL はいずれも 1,000 mg/kg/日と判断された。NOAEL における GD 17 の母動物の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 803 ng/mL 及び 10,900 ng·h/mL であった（表 2.6.6-13）。TK 及び ADA の詳細を【2.6.4.3.3.2(9)】に示す。

表 2.6.6-13 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
GD6	70	16.6	- [a]
	200	36.4	271
	1,000	106	835
GD17	70	66.9	813
	200	260	4,150
	1,000	803	10,900

TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.
[a] Not calculated due to only one quantifiable concentration after t_{max}.
Source: 4.2.3.5.2.1/TOX14673

2.6.6.6.2.2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

(1) 非妊娠ウサギを用いた 2 週間反復経口投与用量設定試験

資料番号 4.2.3.5.2.2，非 GLP

【試験方法】

非妊娠雌 NZW ウサギ（1 群各 3 例）にイコトロキンラ[redacted]を 0，50 及び 200 mg/kg/日の用量で 14 日間，並びに 1,000 mg/kg/日の用量で 5 日間反復経口投与した。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，剖検及び TK（血漿中濃度）とした【2.6.7.11】。

【結果】

死亡は認められず，一般状態にイコトロキンラに関連した影響は認められなかった。イコトロキンラ投与群の体重は投与期間を通じて対照群と同程度であり，摂餌量に影響は認められなかった。対照群を含む全ての群で一部の動物に軽微な体重減少が認められたが，用量反応性は認められず，有害な変化ではないと判断された。剖検では，いずれの投与量もイコトロキンラに関連した変化は認められなかった。

要約すると，非妊娠雌ウサギにイコトロキンラを最高 200 mg/kg/日の用量で 14 日間，1,000 mg/kg/日の用量で 5 日間反復経口投与したときの忍容性は良好であった。1,000 mg/kg/日における Day 4 の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 1,530 ng/mL 及び 12,700 ng·h/mL であった（表 2.6.6-14）。TK の詳細を【2.6.4.3.3.3(1)】に示す。

表 2.6.6-14 非妊娠ウサギを用いた 2 週間反復経口投与用量設定試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
0	50	71.2	373
	200	124	972
	1,000	493	6,090
4	50	63.8	410
	200	188	1,540
	1,000	1,530	12,700
13	50	60.7	469
	200	346	2,010

Note: Icotrokinra was orally administered once daily at 0, 50 and 200 mg/kg/day for 14 days and at 1,000 mg/kg/day for 5 days.
Source: 4.2.3.5.2.2/TOX14472
The first day of dosing was designated as Day 0.

(2) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

資料番号 4.2.3.5.2.3，GLP

【試験方法】

妊娠雌 NZW ウサギ（1 群各 20 例）にイコトロキンラ[redacted]を 0，50，200 及び 500 mg/kg/日の用量で GD 7～19 の器官形成期に反復経口投与した。

母動物の評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，妊娠子宮重量，剖検，黄体数，着床数，着床前胚損失率，TK（血漿中総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）及び ADA とした。胎児の評価項目は，生存胎児数，吸収胚数，死亡胎児数，着床後胚損失率，胎児体重，性比，外表検査，内臓検査及び骨格検査とした【2.6.7.13 B】。

【結果】

200 mg/kg/日群の雌 1 例は瀕死状態のため GD 18 に安楽死させ，500 mg/kg/日群の雌 1 例は GD 18 に死亡した。一般状態の変化（呼吸音異常，努力呼吸，活動性の低下，体重減少，摂餌量減少）及び剖検所見（肺の複数の葉に黄褐色又は暗褐色の硬い変色部）から，瀕死状態及び死亡は投与過誤によるものと考えられた。当該動物の子宮内着床数はそれぞれ 9 及び 8 個であった。

500 mg/kg/日群の雌 2 例は GD 26 に流産した。うち 1 例では，GD 8～24 に顕著な摂餌量減少又は無摂餌（0～43 g/日；対照群 144 g/日）及び体重減少（-331 g）が認められた。GD 21～24 に糞

便量の減少が認められ，GD 26 にケージパン上に赤色物質が認められた。剖検（GD 26）では特記すべき所見は認められず，後期吸収胚 8 例及び死亡胎児 2 例が認められた。他の 1 例では，GD 12～13，16～17，18～19 に散発的な体重減少が認められたが，摂餌量及び総投与期間の体重増加量への影響は認められなかった。GD 26 にケージパン上に赤色物質が認められた。剖検（GD 26）では特記すべき所見は認められず，後期吸収胚 1 例及び生存胎児 6 例が認められ，いずれも外表検査で異常は認められなかった。流産した雌 1 例では摂餌量及び体重増加にイコトロキンラ投与に起因した影響が認められ，同群の他の雌でも軽微な体重増加抑制及び摂餌量減少が認められていることから，これらの流産はいずれもイコトロキンラに関連する摂餌量減少によるものと考えられた（Cappon 2005）。

その他の全ての雌は GD 29 の計画剖検時まで生存し，一般状態及び剖検に影響は認められなかった。

500 mg/kg/日群では，対照群と比較して，GD 10 以降の体重増加量が概して軽度に減少し，GD 13～17 では摂餌量減少もみられ，総投与期間（GD 7～20）の体重増加量が減少（-9%）した。500 mg/kg/日群の体重増加量及び摂餌量の減少はイコトロキンラに関連していると考えられたが，体重，補正後体重（GD 29 体重 - 子宮重量）及び補正後体重増加量（GD 29 体重 - GD 0 体重 - 子宮重量）に影響がみられないため，有害ではないと判断された。50 及び 200 mg/kg/日群の体重，体重増加量，摂餌量及び妊娠子宮重量に影響は認められなかった。

いずれの用量でも子宮内発育及び胚・胎児の生存に影響は認められなかった。いずれの用量でも黄体数，着床数，着床前及び着床後胚損失率，生存胎児数，吸収胚数，死亡胎児数，胎児体重及び性比に，対照群とイコトロキンラ投与群で統計学的に有意な差は認められなかった。

500 mg/kg/日群では，対照群と比べて，胎児の肋骨癒合の発生頻度がわずかに高かった（500 mg/kg 群：3 腹で各 1 例，1 腹当たり 2.55%。対照群：1 腹で 1 例，1 腹当たり 0.53%）。500 mg/kg/日群の肋骨癒合の発生頻度は，当該試験実施施設の背景値の最大値（1 腹当たり [redacted]%）を上回っており，イコトロキンラに関連した毒性と考えられた。その他には，イコトロキンラに関連した胎児の形態異常及び変異は認められなかった。

GD 7 及び 19 に ADA は検出されなかった。500 mg/kg/日群でのみ反復投与により血漿中曝露量の軽微な増加が認められた。

要約すると，妊娠雌ウサギの GD 7～19 にイコトロキンラを最高 500 mg/kg/日の用量で経口投与したとき，500 mg/kg/日で母動物の体重減少，摂餌量減少，流産及び胎児の骨格異常（肋骨癒合）の発生頻度増加が認められた。母動物及び胚・胎児発生に関する NOAEL はいずれも 200 mg/kg/日と判断され，NOAEL における GD 19 の母動物の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 233 ng/mL 及び 975 ng·h/mL であった（表 2.6.6-15）。TK 及び ADA の詳細を【2.6.4.3.3.3(2)】に示す。

表 2.6.6-15 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
GD7	50	26.3	327
	200	142	851
	500	222	2,400
GD19	50	41.7	203
	200	233	975
	500	625	5,770

Source: 4.2.3.5.2.3/TOX14674

2.6.6.6.3 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号 4.2.3.5.3.1，GLP

【試験方法】

妊娠雌 SD ラット（1 群各 22 例）にイコトロキンラを 0，20，70 及び 200 mg/kg/日の用量で GD 6（着床）から LD 20（離乳前日）まで反復経口投与した。TK 評価のため，サテライト群（1 群雌各 3 例）を設定した。母動物は全例自然分娩させ，LD 4（PND 4）に 1 腹当たり雌雄各 4 例を選択し，離乳まで哺育させた。離乳時に 1 腹当たり雌雄各 1 例を選択し，離乳後の発達を観察した。その他の出生児は LD 4 又は 21（PND 4 又は 21）に母動物と共に剖検した。F_1 雄及び F_1 雌を交配させ，F_1 雌は GD 13 に安楽死させて，妊娠状態及び初期胚発生を評価した。F_1 雄は交配期間終了後に安楽死させた。

母動物の評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，妊娠期間，分娩状態及び剖検とした。F_1 出生児の授乳期間中の評価項目は，出生児数，出生児生存率，性比，体重（PND 21 まで），発育（耳介展開，眼瞼開裂，瞳孔反射），剖検，離乳後の評価項目は，生死，一般状態，体重，性成熟（腟開口，亀頭包皮の分離），神経行動学的評価（ビール型水迷路，自発運動，驚愕反応），生殖能（F_2 の初期胚発生を含む）及び剖検とした。また，母動物及び F_1 出生児の TK（血漿中総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，母動物：LD 4 及び 12，F_1 出生児：PND 4 及び 12）及び ADA（母動物：LD 12 及び 21，F_1 出生児：PND 12）を評価した【2.6.7.14】。

【結果】

200 mg/kg/日群の母動物 1 例は，LD 2 の投与後 2.5～3 時間に蒼白，削痩及び体温低下が認められ，瀕死状態のため同日に安楽死させた。この母動物では，LD 1～2 に体重が 6 g 減少し，摂餌量も 4 g のみであった（同群平均値は 20 g）。安楽死の前日まで，一般状態に変化はなく，体重及び摂餌量への影響も認められなかった。剖検では気管に泡沫状物質蓄積が認められ，病理組織学的検査では肺の終末細気管支に軽微な多巣性の好中球性炎症及び肺胞マクロファージ，心臓の主に心房壁及び心基部に隣接する脂肪組織内に軽度の好中球及び単核細胞からなる多巣性炎症が認められた。経口投与に伴う投与過誤若しくは誤嚥が瀕死状態の原因と考えられたことから，当該瀕死はイコトロキンラに関連したものではないと考えられた。この母動物の全ての出生児には LD 2 にミルクバンドが認められず低体温であり，母動物の一般状態に関連した変化と考えられた。これら出生児の剖検で異常は認められなかった。

他の母動物は計画剖検時まで生存し，いずれの用量でも一般状態，妊娠及び授乳期間中の体重及び体重増加量及び剖検にイコトロキンラに関連した影響は認められなかった。妊娠期間，分娩状態，F_1出生児数，性比及び着床数は，全ての群で同程度であった。

F_1出生児の離乳前検査では，出生後の生存率，一般状態，体重及び体重増加量，耳介展開，眼瞼開裂及び瞳孔反射などの生後発達にイコトロキンラに関連した影響は認められなかった。F_1出生児の死亡又は安楽死数（出生児／母動物）は0，20，70及び200 mg/kg/日群でそれぞれ5/5，0/0，7/4及び17/3例であった。200 mg/kg/日群の平均生存率（94.29%）が対照群（97.46%）と比較してわずかに低かったのは，同群の母動物1例が経口投与による投与過誤若しくは誤嚥のためLD 2に瀕死状態となり，F_1出生児11例とともに安楽死させたことによると考えられた。また，食殺されたと考えられる出生児数（出生児／母動物）は各群でそれぞれ4/3，1/1，4/3及び0/0例みられたが，生存率への影響は認められなかった。死亡又は早期安楽死させたF_1出生児，並びにPND 21に剖検したF_1出生児の内臓検査では，イコトロキンラに関連した所見は認められなかった。

離乳後検査では，全てのF_1出生児が計画剖検時まで生存し，一般状態，体重，性成熟（腟開口，亀頭包皮の分離），神経行動学的評価（ビール型水迷路，自発運動，聴覚性驚愕反応），生殖能に，イコトロキンラに関連した影響は認められなかった。

ADAがほとんどの母動物及びF_1出生児で認められた。LD 4及び12の母動物の血漿中濃度は同日のF_1出生児の血漿中曝露よりも顕著に高く，曝露量比（出生児／母動物）は最大0.25倍であった。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，F_1出生児の血漿中でイコトロキンラが認められたと考えられる【2.6.4.3.3.2(10)，2.6.4.4.3】。

要約すると，妊娠雌ラットのGD 6～LD 20にイコトロキンラを最高200 mg/kg/日の用量で反復経口投与したが，母動物及びF_1出生児のいずれにもイコトロキンラに関連した影響は認められなかった。したがって，母動物，F_1出生児及びF_2胚発生に関するNOAELはいずれも200 mg/kg/日と判断された。NOAELにおける母動物のLD 12の平均C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$はそれぞれ348 ng/mL及び4,660 ng·h/mLであった（表2.6.6-16）。TK及びADAの詳細を【2.6.4.3.3.2(10)】に示す。

表2.6.6-16 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験におけるTKパラメータ

	Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)
Dam	LD4	20	307	4,480
		70	807	8,280
		200	862	10,700
	LD12	20	254	3,250
		70	399	4,800
		200	348	4,660
	Day	**Dose (mg/kg/day)**	**C_{4h} (ng/mL) Males**	**Females**
Pup	PND4	20	3.97	3.13
		70	6.02	9.13
		200	2.36	2.77
	PND12	20	22.3	29.9
		70	91.4	118
		200	13.2	16.0

Maternal TK parameters were generated from mean plasma concentration-time profiles.
Source: 4.2.3.5.3.1/TOX16182

2.6.6.6.4 幼若動物を用いた試験

ICH S11 に従って実施した WoE 評価に基づき評価し，12 歳以上 18 歳未満の小児を対象とするイコトロキンラの臨床試験を支持するための幼若動物を用いた試験の実施は不要であると判断した。WoE 評価の詳細を【2.4.4.4】に示す。

2.6.6.7 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施していない。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 抗原性試験

抗原性試験は実施していない。

ADA の詳細な考察は【2.4.4.2】に示す。反復投与毒性試験では，イコトロキンラによる ADA 産生はラットが最も顕著であり（血漿中総イコトロキンラ曝露量が Day 1 と比較して最大 292 倍に増加），続いてマウス及びサルが顕著であったが（Day 1 と比較して最大 24.1 倍に増加），ウサギでは認められなかった。ウサギで ADA が検出されなかった理由は投与期間が短いためと考えられ，サルでも 28 日間投与後には ADA が検出されなかったが，より長期間投与後には ADA が検出された。ADA が形成されると，ADA がイコトロキンラに結合してイコトロキンラのクリアランスが低下し，循環血中半減期が延長すると考えられる。この現象は他のペプチド医薬品でも報告されている（Chirmule 2012; Sailstad 2014）。いずれの動物種でも ADA に関連した有害な作用は認められなかった。ラットでは休薬期間終了時に ADA による中和活性が認められたが，サルで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 カ月間投与試験では IL-23R 阻害が認められたため，イコトロキンラの薬理作用は維持されていたが，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。

各試験の ADA 及び TK パラメータに関する詳細な情報は【2.6.4.3.3】に示す。

なお，動物における ADA は動物試験のデータを解釈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)］。

2.6.6.8.2 免疫毒性試験

免疫毒性試験は実施していない。

反復投与毒性試験では，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（2.6.6.3）。

TDAR を評価したサル 9 カ月間投与試験では，全ての動物において KLH 投与後の TDAR が認められた。TDAR は対照群も含めて個体ごとに大きなばらつきが認められたが，KLH 惹起後 7～28 日に認められた抗 KLH IgM 及び IgG 濃度の減少（対照群と比較して群平均で 15～74%減少）はイコトロキンラに関連した変化と考えられた（2.6.6.3.2.3）。統計学的な有意差が認められたのは，KLH 惹起 10 日後の雌における抗 KLH IgM のみであった。また，マウス，ラット及びサルを用いた反復投与試験では，イコトロキンラに対する免疫応答（ADA 産生）が認められた。

結論として，全てのサルで抗 KLH 抗体及び ADA が誘発されたこと，及び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の総合的な評価結果か

ら，TDAR に必要な細胞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。

2.6.6.8.3 毒性発現機序に関する試験

毒性発現機序に関する試験は実施しなかった。

2.6.6.8.4 依存性試験

依存性試験は実施しなかった。中枢神経系に関する安全性薬理試験及び反復投与毒性試験で乱用の可能性は認められず，脳への移行は極めて低いか無視できるため【2.6.4.4.2.1】，依存性試験は不要と考えられた。

2.6.6.8.5 代謝物の毒性試験

循環血中に総薬物関連物質の 10%を超える代謝物が検出されなかったため，代謝物の非臨床試験は実施しなかった【2.6.4.5.3.3】。

2.6.6.8.6 不純物の毒性試験

主要な毒性試験で使用したイコトロキンラ原薬の製造法は[redacted]法であり，[redacted]法で製造した原薬中の不純物の安全性は，反復投与毒性試験で確認されている。[redacted]法から[redacted]法への合成法の変更に伴い，[redacted]法で製造した原薬中の不純物について ICH Q3A に沿って，ラットを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験により安全性を評価した（2.6.6.8.6.1）。変異原性評価は【2.3.S.3.2】に示す。

2.6.6.8.6.1 不純物のラットを用いた 1 カ月間安全性確認試験

資料番号 4.2.3.7.6.1，GLP

【試験方法】

[redacted]法で製造したイコトロキンラ原薬を用いて不純物の安全性を検討した。雄 SD ラット（1 群 10 例）にイコトロキンラ塩酸塩を 0［脱イオン水（リン酸で pH 3 ± 0.1 に調整）］，70 及び 200 mg/kg/日の用量で 1 カ月間反復経口投与した。

評価項目は，生死，一般状態，体重及び体重増加量，摂餌量，眼科学的検査，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査及び尿検査），剖検，器官重量，病理組織学的検査及び TK（血漿中イコトロキンラ及び　不純物E*　）とした【2.6.7.17 A，2.6.4.5.3.3(2)】。

当該試験で使用した原薬バッチ（[redacted]）中の不純物の詳細は，3.2.S.3.2 に示す。

【結果】

試験期間中にイコトロキンラに関連した死亡は認められず，いずれの用量でもイコトロキンラ又は不純物に関連した変化は認められなかった。対照群の 1 例が Day 28 の TK 採血前に死亡した。死因は不明であったが，対照群の動物であることから，イコトロキンラ又は不純物に関連するものではなかった。

反復投与後に血漿中イコトロキンラ濃度が増加し，Day 28 の AUC に基づく累積比は 31～56 であった。これは ADA の産生によるものと考えられた。

要約すると，[redacted]製造法によるイコトロキンラ原薬を雄ラットに 1 カ月間経口投与したとき，検討した最高用量の 200 mg/kg/日まで良好な忍容性が認められた。イコトロキンラ及び不純

物に関連する所見は認められなかった。200 mg/kg/日における Day 28 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 1,540 ng/mL 及び 14,700 ng·h/mL であった（表 2.6.6-17）。　　不純物E*　　の Day 28 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 35.1 ng/mL 及び 367 ng·h/mL であった。TK の詳細を【2.6.4.3.3.2(3)】に示す。

表 2.6.6-17 ■■■■法で製造したイコトロキンラのラットを用いた 1 カ月間投与試験における TK パラメータ

Day	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
1	70	25.6	182
	200	76.3	467
28	70	645	10,200
	200	1,540	14,700

TK parameters were calculated based on mean plasma concentration-time profiles.
Source: 4.2.3.7.6.1/TOX16245

2.6.6.8.7　光毒性試験

資料番号 4.2.3.7.7.1，GLP

【試験方法】

イコトロキンラの光毒性を，*in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験で検討した。BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を，1% PB/DPBS で調製したイコトロキンラ塩酸塩（1.78～100 µg/mL）又は陽性対照（プロメタジン）で約 60 分間処理し，UVR 照射下（5 J/cm^2 UVA，19 mJ/cm^2 UVB）又は非照射下で比較した【2.6.7.17 B】。

【結果】

UVR 照射の有無にかかわらずイコトロキンラは細胞毒性を示さなかったため，UVR 照射下及び非照射下とも IC_{50} 値は算出できず，PIF（非照射下 IC_{50}／照射下 IC_{50}）も算出できなかった。MPE は<0.100 であり，イコトロキンラは光毒性を示さなかった。

結論として，*in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験で溶解限界の 100 µg/mL まで検討したが，イコトロキンラは光毒性を示さなかった。

2.6.6.9　考察及び結論

イコトロキンラの非臨床安全性は，ラット及びサルを用いた単回・反復投与毒性試験，*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験，rasH2-Tg マウス 26 週間及びラット 2 年間がん原性試験，ラット又はウサギを用いた生殖発生毒性試験（FEED，EFD 及び PPND），不純物の安全性確認試験，並びに *in vitro* 光毒性試験で評価した。

単回投与試験では，雄ラットでは 2,000 mg/kg まで，マウスでは 1,500 mg/kg まで，雄サルでは 1,000 mg/kg まで，雌ラット及び雌サルでは 600 mg/kg まで経口投与しても急性毒性は認められなかった。

反復投与試験では，ラットに最長 6 カ月間又はサルに最長 9 カ月間連日経口投与しても，イコトロキンラに関連した毒性所見は認められなかった。ADA 産生が，ラットでは投与後 2 週間以内，サルでは投与後 4 週間に認められた。

血漿中イコトロキンラ濃度の増加は，他のペプチド医薬品（オクトレオチド，lepirudin，アガルシダーゼ，exenatide）の報告と同様に ADA-薬物複合体により薬物の半減期が延長したことによると考えられる（Chirmule 2012; Sailstad 2014）。長期反復投与毒性試験の休薬期間中に，ラットでは NAb が検出されたが，サルでは検出されなかったことから，ラットでは ADA が中和活性を有するが，サルでは中和活性を有さないと考えられた。ほとんどのラット及びサルで ADA が認められたにもかかわらず，イコトロキンラの薬理活性は投与終了時まで持続したことから，ラット及びサルで薬理活性に関連した安全性は評価できたと考えられた。いずれの動物種でも ADA に関連する有害な作用は認められなかった。なお，動物における ADA は動物試験のデータを解釈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とされている［Bugelski 2004; ICH S6(R1)］。

長期反復投与試験では，標準的な臨床検査及び病理組織学的検査で免疫毒性を示唆する変化はなく，全体的な免疫抑制は認められなかった。サル 9 カ月間投与試験で TDAR 低下がみられたが，抗 KLH 抗体及び ADA の産生は持続しており，免疫応答は維持されていると考えられた。

反復投与試験の NOAEL は，いずれも検討した最高用量であった。ラットに NOAEL（20 mg/kg/日）を 6 カ月間投与したときの曝露量（AUC）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［$AUC_{0\text{-}24h,ss}$=36.7 ng·h/mL］（5.3.3.5.2）と比較して，雄で 61 倍，雌で 15 倍であった。ラットの曝露量は ADA（ADA の量，結合親和性又はアビディティ）により経時的に変化しており［（表 2.6.6-5）及び【2.6.4.3.3.2(6)】］，表に示した投与終了時より投与期間中の曝露量及び曝露量比は高い場合がある。サル 9 カ月間投与試験の NOAEL（200 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 300 倍超であった（表 2.6.6-18）。

表 2.6.6-18 非臨床試験の NOAEL における曝露量及び曝露量比（動物／ヒト）

Study	NOAEL (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	Animal/Human Ratio
HUMAN: 200 mg QD: $AUC_{0\text{-}24h,SS}$ = 36.7 ng·h/mL[a]				
6-month rat (Day 177)	20	M	2,250	61
		F	547	15
9-month monkey (Day 273)	200	M	14,400	392
		F	12,900	351
26-week mouse carcinogenicity (Day 182)	500[b]	M	2,780	76
		F	6,700	183
2-year rat carcinogenicity (Day 546)	20[b]	M	580	16
		F	2,700	74
Male fertility (Day 114)	20	M	4,170	114
Female fertility (GD7)	70	F	12,300	335
EFD rat (GD17)	1,000	F	10,900	297
EFD rabbit (GD19)	200	F	975	27
PPND (LD12)	200	F	4,660	127

[a] Modelled human exposure at steady state from the population PK/PD model in subjects with plaque PsO at 200 mg QD (5.3.3.5.2)
[b] Although carcinogenicity studies are not designed to generate a NOAEL, the highest doses in the studies did not show any carcinogenic potential or other adverse findings and are therefore presented in this table.
$AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; EFD: embryo-fetal development; F: female; GD: gestation day; LD: lactation day; M: male; NOAEL: no observed adverse effect level; PPND: pre- and post-natal development; QD: once daily
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

標準的組合せによる *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験では，イコトロキンラは遺伝毒性を示さなかった。また，イコトロキンラは *in vitro* で光毒性を示さなかった。

rasH2-Tg マウス及びラットがん原性試験では，イコトロキンラにがん原性は認められなかった。がん原性試験の最高用量の曝露量（AUC）は，ヒト 200 mg QD 投与時の AUC 推定値と比較して，マウスで雄 76 倍及び雌 183 倍，ラットで雄 16 倍及び雌 74 倍であった。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】。非臨床及び臨床データ，文献及び市販の IL-23 阻害薬の使用経験に基づくと，イコトロキンラの発がんリスクは低いと判断された。

イコトロキンラはラット受胎能に影響しなかった。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，雄で 114 倍，雌で 335 倍であった。ラット EFD 試験及び PPND 試験では，ヒト 200 mg QD 投与時 AUC 推定値の 100 倍超でも母動物，胚・胎児発生，出生前及び出生後の発生に対する毒性は認められなかった。ウサギ EFD 試験では，500 mg/kg/日（最高用量）で母動物の体重減少，摂餌量減少及び流産（雌 2 例）がみられ，胎児では肋骨癒合の発現頻度が軽度に増加した。500 mg/kg/日の母動物の曝露量（AUC）は，ヒト 200 mg QD 投与時 AUC 推定値の 157 倍であった。これらの所見は，臨床有効曝露量より非常に高い曝露量で発現し，NOAEL の曝露量（AUC）に基づく安全域は 27 倍であった。ICH S5(R3)では「通常，MRHD における曝露量の 25 倍を超える曝露量でのみ生じる影響は，医薬品の臨床使用において懸念は小さい」とされていることから，臨床使用上の懸念は小さいと考えられる。さらに，ウサギ IL-23R に対するイコトロキンラの結合親和性は低く，ヒト受容体の約 1/59～1/200

であることから，ウサギはオンターゲット毒性の安全性評価に最適な動物種ではない。適切な動物種であるラットでは，ヒト 200 mg QD 投与時 AUC 推定値の 297 倍で母体及び胎児・出生児に同様な所見は認められなかった。以上のことから，ウサギの所見はイコトロキンラのオンターゲット作用と関連しないことが示唆される。

幼若動物試験は実施しなかった。WoE 評価【2.4.4.4】から，幼若動物試験を実施しても 12 歳以上 18 歳未満の小児の安全性評価に有用な情報は得られないと考えられた。

[redacted]法で製造した原薬中の不純物の安全性は，反復投与毒性試験で確認されている。[redacted]法への原薬製造法の変更に際し，[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結果，特記すべき所見は認められなかった。

結論として，非臨床毒性試験の結果から，イコトロキンラの良好な非臨床安全性プロファイルが示され，ヒトでイコトロキンラのオンターゲット又はオフターゲット毒性が発現する可能性は低いと考える。薬理試験及び薬物動態試験を含む全ての非臨床試験の結果から，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。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

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.

Cappon GD, et al. Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005;74(5):424-30.

Chirmule N, et al. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. AAPS J. 2012;14(2):296-302.

Creasy D, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse male reproductive system. Toxicol Pathol. 2012;40(6 suppl):40S-121S.

Damsch S, et al. Gavage-related reflux in rats: identification, pathogenesis, and toxicological implications (review). Toxicol Pathol. 2011;39(2):348-60.

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/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/statistical-aspects-design-analysis-and-interpretation-chronic-rodent-carcinogenicity-studies. Accessed 29 July 2025.

Ikezaki S, et al. Natural occurrence of neoplastic lesions in young Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 2011;24(1):37-40.

Kuzutani K, et al. Spontaneous mammary adenocarcinoma in a twelve-week-old female Sprague-Dawley rat. J Toxicol Pathol. 2012;25(3):221-4.

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.

Son WC, et al. Early occurrence of spontaneous tumors in CD-1 mice and Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 2004;32(4):371-4.

Takeda S, et al. A spontaneous oligodendroglioma in the lumbar portion of the spinal cord in a young BrlHan:WIST@Jcl (GALAS) rat. J Toxicol Pathol. 2014;27(2):143-6.

Confidential

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)[a]	Batch No.[b]	TK	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Single-Dose Toxicity									
Single dose study	Cynomolgus monkey	Oral gavage (sterile water, pH 2.9 to 3.1 adjusted with phosphoric acid)	Single	0, 50, 300, 600, or 1000	[redacted]	Yes	No	[redacted] USA	[redacted]-001 4.2.3.1.1
Repeat-Dose Toxicity									
7-Day exploratory study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (sterile water acidified to pH 3.0 with phosphoric acid)	7 days	0, 50, 300, or 1,000	[redacted]	Yes	No	[redacted] USA	TOX13986 4.2.3.2.1
2-Week + 2-week recovery study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.4)	2 weeks	0, 70, 200, or 600	[redacted]	Yes	Yes	[redacted] China	[redacted]-013 4.2.3.2.2
6-Week study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.5)	6 weeks	0, 5, 20, or 70[c]	[redacted]	Yes	Yes	[redacted] USA	TOX14488 4.2.3.2.3
6-Month + 1-month recovery study, including male fertility	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	4 or 6 months	0, 1, 5, or 20	[redacted]	Yes	Yes	[redacted] USA	TOX14805 4.2.3.2.4
2-Week + 2-week recovery study	Cynomolgus monkey	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.4)	2 weeks	0, 10, 100, or 300[c]	[redacted]	Yes	Yes	[redacted] USA	[redacted]-012 4.2.3.2.5
17-Week study	Cynomolgus monkey	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.5)	17 weeks	0, 30, 200, or 600	[redacted]	Yes	Yes	[redacted] USA	TOX14487 4.2.3.2.6

(Continued)

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)[a]	Batch No.[b]	TK	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity (Continued)									
9-Month + 1-month recovery study	Cynomolgus monkey	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	9 months	0, 20, 75, or 200	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	TOX14489 4.2.3.2.7
Genotoxicity									
Bacterial reverse mutation assay	*S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) and *E. coli* (WP2 *uvrA*)	In vitro (purified water)	3-day incubation	5 up to 5,000 µg/plate, with/without S9	[redacted]	-	Yes	[redacted], England	[redacted]-020 4.2.3.3.1.1
Chromosome aberration assay	Human peripheral blood lymphocytes	In vitro (purified water)	3+17h (±S9) 20+0h (-S9)	50 up to 500 µg/mL	[redacted]	-	Yes	[redacted], England	[redacted]-021 4.2.3.3.1.2
Micronucleus assay and Comet assay	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	3 days	0, 250, 500, 1000, and 2,000	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	TOX14583 4.2.3.3.2.1
Carcinogenicity									
1-Month dose range finding study	CByB6F1 hybrid mice	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	1 month	0, 150, 500, or 1,500	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	TOX15201 4.2.3.4.2.1
26-Week carcinogenicity study	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic mouse	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	26 weeks	0, 50, 150, or 500	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	TOX15455 4.2.3.4.2.2
2-Year carcinogenicity study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	2 years	0, 5, 10, or 20	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	TOX15377 4.2.3.4.1.1

(Continued)

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)[a]	Batch No.[b]	TK	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Reproductive and Developmental Toxicity									
Male fertility (as part of 6-month rat toxicity study)	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	Pairing with naive females started on Day 64 of dosing (max 14 days)	0, 1, 5, and 20	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	TOX14805 4.2.3.2.4
Female fertility study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	21 days prior to mating, throughout mating until GD7	0, 5, 20, or 70	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	TOX14806 4.2.3.5.1.1
Embryofetal development study	Pregnant Sprague Dawley rat	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.5)	GD6-17	0, 70, 200, or 1,000	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	TOX14673 4.2.3.5.2.1
2-Week tolerability study	New Zealand White rabbit	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.4)	14 days 5 days	0, 50, or 200 1,000	[redacted]	Yes	No	[redacted], USA	TOX14472 4.2.3.5.2.2
Embryofetal development study	Pregnant NZW rabbit	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.5)	GD7-19	0, 50, 200, or 500	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	TOX14674 4.2.3.5.2.3
Pre- and postnatal development study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	GD6-LD20	0, 20, 70, or 200	[redacted]	Yes	Yes	[redacted], USA	TOX16182 4.2.3.5.3.1
Local Tolerance									
No local tolerance studies have been conducted.									

(Continued)

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)[a]	Batch No.[b]	TK	GLP	Test Facility	StudyNo./ Location in CTD
Other Toxicity Studies									
1-Month impurity qualification study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	1 month	0, 70, or 200	[redacted]	Yes	Yes	[redacted] USA	TOX16245 4.2.3.7.6.1
Phototoxicity Assay	BALB/c 3T3 mouse fibroblasts	In vitro (1% PB/DPBS)	Approximately 60 minutes	1.78 up to 100 µg/mL, with/without UVR	[redacted]	No	Yes	[redacted] USA	TOX14597 4.2.3.7.7.1

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

BALB/c = bagg albino; DI: deionized; E: *Escherichia*; GD: gestational day; GLP: good laboratory practice; [redacted] LD: lactation day; [redacted]; NOAEL: no observed effect level; NOEL: no observed effect level; [redacted]; NZW: New Zealand White; [redacted]; PB: phosphate buffer; PB/DPBS: phosphate buffer pH 7.4±0.1 in Dulbecco's phosphate buffered saline with Ca^{2+} and Mg^{2+} ions; S: *Salmonella*; S9: Aroclor 1254-induced rat liver metabolic activation system; TK: toxicokinetics; UVR: ultraviolet radiation

[a] Unless otherwise specified. When determined, the highest NOAEL (No Observed Adverse-Effect Level) or NOEL (No Observed Effect Level) is underlined.

[b] All drug substance batches were produced according to a [redacted], except for the batch used in the 1-month impurity qualification study (4.2.3.7.6.1/TOX16245), which was manufactured via a [redacted]. For details on drug substance batches, see 3.2.S.4.4/Batch Analyses and 3.2.S.3.2/Impurities/Table 1 and Table 12.

[c] NOEL

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg/day)	GLP	StudyNo./ Location in CTD
Single-Dose Toxicity					
Single dose study	Cynomolgus monkey	Oral gavage (sterile water, pH 2.9 to 3.1 adjusted with phosphoric acid)	0, 50, 300, 600, or 1,000	No	[redacted]-001 4.2.3.1.1
Repeat-Dose Toxicity					
7-Day exploratory study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (sterile water acidified to pH 3.0 with phosphoric acid)	0, 50, 300, or 1,000	No	TOX13986 4.2.3.2.1
2-Week + 2-week recovery study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.4)	0, 70, 200, or 600	Yes	[redacted]-013 4.2.3.2.2
6-Week study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.5)	0, 5, 20, or 70	Yes	TOX14488 4.2.3.2.3
6-Month + 1-month recovery study, including male fertility	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	0, 1, 5, or 20	Yes	TOX14805 4.2.3.2.4
2-Week + 2-week recovery study	Cynomolgus monkey	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.4)	0, 10, 100, or 300	Yes	[redacted]-012 4.2.3.2.5
17-Week study	Cynomolgus monkey	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.5)	0, 30, 200, or 600	Yes	TOX14487 4.2.3.2.6
9-Month + 1-month recovery study	Cynomolgus monkey	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	0, 20, 75, or 200	Yes	TOX14489 4.2.3.2.7
Genotoxicity					
Micronucleus assay and Comet assay (colon and kidney concentrations)	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	0, 250, 500, 1,000, and 2,000	Yes	TOX14583 4.2.3.3.2.1
Carcinogenicity					
1-Month dose range finding study	CByB6F1 hybrid mice	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	0, 150, 500, or 1,500	Yes	TOX15201 4.2.3.4.2.1
26-Week carcinogenicity study	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic mouse	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	0, 50, 150, or 500	Yes	TOX15455 4.2.3.4.2.2
2-Year carcinogenicity study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	0, 5, 10, or 20	Yes	TOX15377 4.2.3.4.1.1

(Continued)

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

Type of Study	Species and Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg/day)	GLP	StudyNo./ Location in CTD
Reproductive and Developmental Toxicity					
Male fertility (as part of 6-month rat toxicity study)	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	0, 1, 5, and 20	Yes	TOX14805 4.2.3.2.4
Female fertility study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	0, 5, 20, or 70	Yes	TOX14806 4.2.3.5.1.1
Embryofetal development study	Pregnant Sprague Dawley rat	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.5)	0, 70, 200, or 1,000	Yes	TOX14673 4.2.3.5.2.1
2-Week tolerability study	NZW rabbit	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.4)	0, 50, or 200 1,000 (5 days)	No	TOX14472 4.2.3.5.2.2
Embryofetal development study	Pregnant NZW rabbit	Oral gavage (50 mM sodium PB in DI water, pH 7.5)	0, 50, 200, or 500	Yes	TOX14674 4.2.3.5.2.3
Pre- and postnatal development study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	0, 20, 70, or 200	Yes	TOX16182 4.2.3.5.3.1
Other Toxicity Studies					
1-Month impurity qualification study	Sprague Dawley rat	Oral gavage (DI water acidified to pH 3 with phosphoric acid)	0, 70, or 200	Yes	TOX16245 4.2.3.7.6.1

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235
DI: deionized; GLP: good laboratory practice; NZW: New Zealand White; PB: phosphate buffer

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（AUC）

Test Article: Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC_{0-24h} (ng.h/mL) Mouse M	Mouse F	Rat M	Rat F	Rabbit M	Rabbit F	Monkey M	Monkey F
1	6 months (TOX14805)			255	202				
5	GD7-fertility[c] (TOX14806)			-	1,980				
5	6 weeks (TOX14488)			1,470	1,680				
5	6 months (TOX14805)			659	495				
5	2 year carc (TOX15377)			450 (Day 630)	788 (Day 546)				
10	2 weeks ([redacted]-012)							103	99.7
10	2 year carc (TOX15377)			868 (Day 630)	1,660 (Day 546)				
20	GD7-fertility[c] (TOX14806)			-	5,740				
20	GD6-LD20[d] PPND (TOX16182)			-	3,250				
20	6 weeks (TOX14488)			8,160	3,520				
20	6 months (TOX14805)			2,250	547				
20	9 months (TOX14489)							296	4,080
20	2 year carc (TOX15377)			283 (Day 630)	2,700 (Day 546)				
30	17 weeks (TOX14487)							5,280 (590)[b]	409
50	Single ([redacted]-001)							1,140	-
50	7 days (TOX13986)			127	-				
50	GD7-19 EFD (TOX14674)					-	203		
50	2 weeks (TOX14472)					-	469		
50	26 weeks carc (TOX15455)	2,780	1,060						
70	GD6-17 EFD (TOX14673)			-	813				
70	2 weeks ([redacted]-013)			7,420[a]	4,540[a]				
70	GD7-fertility[c] (TOX14806)			-	12,300				
70	1 month imp (TOX16245)			10,200	-				
70	GD6-LD20[d] PPND (TOX16182)			-	4,800				
70	6 weeks (TOX14488)			11,300	12,100				
75	9 months (TOX14489)							4,290	2,280
100	2 weeks ([redacted]-012)							573	991
150	1 month (TOX15201)	1,090	2,460						
150	26 weeks carc (TOX15455)	1,360	1,930						

(Continued)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（AUC）（続き）

Test Article: Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)							
		Mouse		Rat		Rabbit		Monkey	
		M	F	M	F	M	F	M	F
200	GD6-17 EFD (TOX14673)			-	4,150				
200	GD7-19 EFD (TOX14674)					-	975		
200	2 weeks ([redacted]-013)			9,200[a]	9,910[a]				
200	2 weeks (TOX14472)					-	2,010		
200	1 month imp (TOX16245)			14,700	-				
200	GD6-LD20[d] PPND (TOX16182)			-	4,660				
200	17 weeks (TOX14487)							6,430	4,120
200	9 months (TOX14489)							14,400	12,900
300	Single ([redacted]-001)							5,450	7,120
300	7 days (TOX13986)			727	778				
300	2 weeks ([redacted]-012)							1,770	3,030
500	GD7-19 EFD (TOX14674)					-	5,770		
500	1 month (TOX15201)	2,490	2,600						
500	26 weeks carc (TOX15455)	2,780	6,700						
600	Single ([redacted]-001)							7,620	-
600	2 weeks ([redacted]-013)			5,490[a]	13,900[a]				
600	17 weeks (TOX14487)							9,440	4,610
1,000	Single ([redacted]-001)							9,560	-
1,000	5 days (TOX14472)					-	12,700		
1,000	7 days (TOX13986)			2,070	-				
1,000	GD6-17 EFD (TOX14673)			-	10,900				
1,500	1 month (TOX15201)	3,680	2,910						

Note: AUC values originate from end-of-dosing blood sampling and TK analyses, unless specified otherwise.

[a] AUC_{last}

[b] Including all timepoints (excluding unexpectedly high concentration at the 4-hour timepoint on Day 116 for one animal [Animal 2002])

[c] Female rats were dosed for 21 days prior to mating, throughout mating, and continuing through implantation on GD7

[d] TK values on LD12

$AUC_{0\text{-}24h}$: area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; carc: carcinogenicity study; EFD: embryofetal development study; F: female; GD: gestation day; imp: impurity qualification study; LD: lactation day; M: male; PPND: pre- and postnatal development study

(Continued)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（C_{max}）

Test Article: Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg)	Study Duration	C_{max} (ng/mL) Mouse M	Mouse F	Rat M	Rat F	Rabbit M	Rabbit F	Monkey M	Monkey F
1	6 months (TOX14805)			19.9	23.3				
5	GD7-fertility[b] (TOX14806)			-	117				
5	6 weeks (TOX14488)			74.6	109				
5	6 months (TOX14805)			67.5	32.4				
5	2 year carc (TOX15377)			22.2 (Day 630)	54.3 (Day 546)				
10	2 weeks ([redacted]-012)							14.3	16.1
10	2 year carc (TOX15377)			54.6 (Day 630)	155 (Day 546)				
20	GD7-fertility[b] (TOX14806)			-	398				
20	GD6-LD20[c] PPND (TOX16182)			-	254				
20	6 weeks (TOX14488)			434	181				
20	6 months (TOX14805)			168	82.4				
20	9 months (TOX14489)							19.5	219
20	2 year carc (TOX15377)			22.9 (Day 630)	210 (Day 546)				
30	17 weeks (TOX14487)							1,600 (41.2)[a]	30.7
50	Single ([redacted]-001)							231	-
50	7 days (TOX13986)			18.0	-				
50	GD7-19 EFD (TOX14674)					-	41.7		
50	2 weeks (TOX14472)					-	60.7		
50	26 week carc (TOX15455)	267	182						
70	GD6-17 EFD (TOX14673)			-	66.9				
70	2 weeks ([redacted]-013)			426	328				
70	GD7-fertility[b] (TOX14806)			-	693				
70	1 month imp (TOX16245)			645	-				
70	GD6-LD20[c] PPND (TOX16182)			-	399				
70	6 weeks (TOX14488)			614	720				
75	9 months (TOX14489)							246	270
100	2 weeks ([redacted]-012)							45.9	130
150	1 month (TOX15201)	159	191						
150	26 week carc (TOX15455)	212	549						

(Continued)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（C_{max}）（続き）

Test Article: Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg)	Study Duration	C_{max} (ng/mL) Mouse M	Mouse F	Rat M	Rat F	Rabbit M	Rabbit F	Monkey M	Monkey F
200	GD6-17 EFD (TOX14673)			-	260				
200	GD7-19 EFD (TOX14674)					-	233		
200	2 weeks ([redacted]-013)			685	541				
200	2 weeks (TOX14472)					-	346		
200	1 month imp (TOX16245)			1,540	-				
200	GD6-LD20[c] PPND (TOX16182)			-	348				
200	17 weeks (TOX14487)							384	405
200	9 months (TOX14489)							1,030	1,140
300	Single ([redacted]-001)							1,190	1,540
300	7 days (TOX13986)			110	88.5				
300	2 weeks ([redacted]-012)							191	429
500	GD7-19 EFD (TOX14674)					-	625		
500	1 month (TOX15201)	354	367						
500	26 week carc (TOX15455)	382	363						
600	Single ([redacted]-001)							1,390	-
600	2 weeks ([redacted]-013)			451	1,170				
600	17 weeks (TOX14487)							989	438
1,000	Single ([redacted]-001)							1,850	-
1,000	5 days (TOX14472)					-	1,530		
1,000	7 days (TOX13986)			219	-				
1,000	GD6-17 EFD (TOX14673)			-	803				
1,500	1 month (TOX15201)	499	333						

Note: C_{max} values originate from end-of-dosing blood sampling and TK analyses, unless specified otherwise.

[a] Including all timepoints (excluding unexpectedly high concentration at the 4-hour timepoint on Day 116 for one animal [Animal 2002])

[b] Female rats were dosed for 21 days prior to mating, throughout mating, and continuing through implantation on GD7

[c] TK values on LD12

carc: carcinogenicity study; C_{max}: maximum plasma concentration; EFD: embryofetal development study; F: female; GD: gestation day; imp: impurity qualification study; LD: lactation day; M: male; PPND: pre- and postnatal development study

(Continued)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（t_{max}）

Test Article: Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg)	Study Duration	t_{max} (h) Mouse M	Mouse F	Rat M	Rat F	Rabbit M	Rabbit F	Monkey M	Monkey F
1	6 months (TOX14805)			4	2				
5	GD7-fertility[a] (TOX14806)			-	1				
5	6 weeks (TOX14488)			4	2				
5	6 months (TOX14805)			0.5	4				
5	2 year carc (TOX15377)			2[c]	0.5				
10	2 weeks ([redacted]-012)							1[c]	0.5[c]
10	2 year carc (TOX15377)			2[c]	1				
20	GD7-fertility[a] (TOX14806)			-	4				
20	GD6-LD20[b] PPND (TOX16182)			-	2				
20	6 weeks (TOX14488)			4	4				
20	6 months (TOX14805)			8	2				
20	9 months (TOX14489)							2[c]	2[c]
20	2 year carc (TOX15377)			1[c]	2				
30	17 weeks (TOX14487)							4	4
50	Single ([redacted]-001)							1[c]	-
50	7 days (TOX13986)			3	-				
50	GD7-19 EFD (TOX14674)					-	0.5		
50	2 weeks (TOX14472)					-	1[c]		
50	26 week carc (TOX15455)	24	4						
70	GD6-17 EFD (TOX14673)			-	2				
70	2 weeks ([redacted]-013)			1	4				
70	GD7-fertility[a] (TOX14806)			-	8				
70	1 month imp (TOX16245)			1	-				
70	GD6-LD20[b] PPND (TOX16182)			-	4				
70	6 weeks (TOX14488)			2	1				
75	9 months (TOX14489)							3[c]	2[c]
100	2 weeks ([redacted]-012)							4[c]	1[c]
150	1 month (TOX15201)	1	2						
150	26 week carc (TOX15455)	2	2						

(Continued)

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（t_{max}）（続き）

Test Article: Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg)	Study Duration	t_{max} (h) Mouse M	Mouse F	Rat M	Rat F	Rabbit M	Rabbit F	Monkey M	Monkey F
200	GD6-17 EFD (TOX14673)			-	2				
200	GD7-19 EFD (TOX14674)					-	0.5		
200	2 weeks ([redacted]-013)			4	2				
200	2 weeks (TOX14472)					-	1[c]		
200	1 month imp (TOX16245)			0.5	-				
200	GD6-LD20[b] PPND (TOX16182)			-	2				
200	17 weeks (TOX14487)							4	4
200	9 months (TOX14489)							1[c]	2[c]
300	Single ([redacted]-001)							2[c]	1[c]
300	7 days (TOX13986)			3	0.5				
300	2 weeks ([redacted]-012)							2[c]	1[c]
500	GD7-19 EFD (TOX14674)					-	0.5		
500	1 month (TOX15201)	1	4						
500	26 week carc (TOX15455)	1	8						
600	Single ([redacted]-001)							2[c]	-
600	2 weeks ([redacted]-013)			4	1				
600	17 weeks (TOX14487)							4	2
1,000	Single ([redacted]-001)							1[c]	-
1,000	5 days (TOX14472)					-	1[c]		
1,000	7 days (TOX13986)			3	-				
1,000	GD6-17 EFD (TOX14673)			-	2				
1,500	1 month (TOX15201)	2	4						

Note: t_{max} values originate from end-of-dosing blood sampling and TK analyses, unless specified otherwise.

[a] Female rats were dosed for 21 days prior to mating, throughout mating, and continuing through implantation on GD7

[b] TK values on LD12

[c] median

carc: carcinogenicity study; EFD: embryofetal development study; F: female; GD: gestation day; imp: impurity qualification study; LD: lactation day; M: male; PPND: pre- and postnatal development study; t_{max}: time to reach maximum observed plasma concentration

2.6.7.4 毒性試験：被験物質の一覧表

Test Article: Icotrokinra

	Purity (%) [redacted]	Purity (%) [redacted] [redacted](as is)	Total Impurities (%)	Peptide content (%)	Type of Study	Study No./CTD Location
Specification[a]	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%		
Batch No.						
[redacted] [redacted]	[redacted]%	[redacted]	[redacted]%	[redacted]%	hERG assay (in vitro) (GLP)	[redacted]-017/4.2.1.3.1
					Single-dose oral gavage cardiovascular safety-telemetry in cynomolgus monkeys (GLP)	[redacted]-008/4.2.1.3.3
					Single-dose oral gavage respiratory safety study in SD rats (GLP)	[redacted]-015/4.2.1.3.4
					Single-dose oral gavage central nervous system safety study (modified Irwin test) in SD rats (GLP)	[redacted]-016/4.2.1.3.5
					Repeat-dose oral gavage 2-Week + 2-Week recovery toxicity study in SD rats (GLP)	[redacted]-013/4.2.3.2.2
					2-Week repeat-dose + 2-Week recovery oral gavage toxicity study in cynomolgus monkeys (GLP)	[redacted]-012/4.2.3.2.5
					Genotoxicity bacterial reverse mutation assay (in vitro) (GLP)	[redacted]-020/4.2.3.3.1.1
					Genotoxicity chromosome aberration assay (in vitro) (GLP)	[redacted]-021/4.2.3.3.1.2
[redacted] (Hydrochloride)	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	6-Week repeat-dose oral gavage toxicity study in SD rats (GLP)	TOX14488/4.2.3.2.3
					17-Week repeat-dose oral gavage toxicity study in cynomolgus monkeys (GLP)	TOX14487/4.2.3.2.6
					Genotoxicity: micronucleus assay and Comet assay in rat (GLP)	TOX14583/4.2.3.3.2.1
					Phototoxicity assay (in vitro) (GLP)	TOX14597/4.2.3.7.7.1
[redacted] (Hydrochloride)	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	6- Month repeat-dose + 1-month recovery oral gavage toxicity study, including male fertility in SD rats (GLP)	TOX14805/4.2.3.2.4
					Female fertility oral gavage study in SD rats (GLP)	TOX14806/4.2.3.5.1.2
					Embryofetal development oral gavage study in SD rats (GLP)	TOX14673/4.2.3.5.2.1
					Embryofetal development oral gavage study in NZW rabbits (GLP)	TOX14674/4.2.3.5.2.3

(Continued)

Confidential

Confidential

2.6.7.4 毒性試験：被験物質の一覧表（続き）

Test Article: Icotrokinra

	Purity (%) [redacted]	Purity (%) [redacted] [redacted](as is)	Total Impurities (%)	Peptide content (%)	Type of Study	Study No./CTD Location
Specification[a]	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%		
Batch No.						
[redacted] (Hydrochloride)	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	9-Month repeat-dose + 1-month recovery oral gavage toxicity study in Cynomolgus monkeys (GLP)	TOX14489/4.2.3.2.7
					1-Month dose range finding oral gavage study in CByB6F1 mice (GLP)	TOX15201/4.2.3.4.2.1
					2-year carcinogenicity oral gavage study in SD rats (GLP)	TOX15377/4.2.3.4.1.1
					Pre- and postnatal development oral gavage study in SD rats (GLP)	TOX16182/4.2.3.5.3.1
[redacted] (Hydrochloride)	[redacted]%	[redacted]% (spec [redacted]%)	[redacted]%	[redacted]	2-year carcinogenicity oral gavage study in SD rats (GLP)	TOX15377/4.2.3.4.1.1
[redacted] (Hydrochloride)	[redacted]% (spec [redacted]%)	[redacted]% (spec [redacted]%)	[redacted]% (spec [redacted]%)	[redacted]	6-month carcinogenicity oral gavage study in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic mice (GLP)	TOX15455/4.2.3.4.2.2
[redacted] (Hydrochloride)	[redacted]% (spec [redacted]%)	[redacted]%	[redacted]% (spec [redacted]%)		6-month oral gavage carcinogenicity study in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic mice (GLP)	TOX15455/4.2.3.4.2.2
[redacted] (Hydrochloride)	[redacted]% (spec [redacted]%)	[redacted]	[redacted]% (spec [redacted]%)	[redacted]	hERG assay (in vitro) (GLP)	TOX16822/4.2.1.3.2
[redacted] [redacted] (Hydrochloride)	[redacted]% (spec [redacted]%)	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]	1-Month repeat-dose oral gavage impurity qualification study in SD rats (GLP)	TOX16245/4.2.3.7.6.1

Notes:

- All drug substance batches were produced according to a [redacted], except for the batches used in the 1-month impurity qualification study (4.2.3.7.6.1/TOX16245) and the hERG assay (4.2.1.3.2/TOX16822), which were manufactured via a [redacted]. For details on drug substance batches, see 3.2.S.4.4/Batch Analyses and 3.2.S.3.2/Impurities/Table 1, Table 2 and Table 12.
- For details of impurities, see 3.2.S.3.2/Impurities.

[a] Unless specified otherwise

- = not reported in certificate of analysis in study report; GLP: Good Laboratory Practice; hERG: human ether à go go related gene; NZW: New Zealand White; SD: Sprague Dawley; spec: specification; [redacted]

Confidential

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Test Article: Icotrokinra

Species/Strain Sex/No. Per Group	**Route (Vehicle/Formulation)**	**Doses (mg/kg)** [a]	**Noteworthy Findings**	**Study No./ Location in CTD**
Cynomolgus monkey n= 3/sex/group Non-GLP	Oral gavage (sterile water, pH 2.9 to 3.1 with 0.2M phosphoric acid)	M: 0, 50, 300, 600, or 1,000 F: 300	No mortality, no compound-related clinical observations, no changes in body weight (gain) or food consumption, no clinical pathology changes (hematology, serum chemistry, coagulation, urinalysis). F: MTD>300 mg/kg C_{max}= 1,540 ng/mL; AUC_{0-24h}= 7,120 ng.h/mL M: MTD>1,000 mg/kg C_{max}= 1,850 ng/mL ; AUC_{0-24h}= 9,560 ng.h/mL	[redacted]-001 4.2.3.1.1

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Male animals dosed at 0 and 50 mg/kg were given a 3- and 6-day washout period, respectively, and were then dosed at 600 and 1,000 mg/kg, respectively.

AUC_{0-24h}: area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to time 24 hours; C_{max}: maximum plasma concentration; F: female; GLP: good laboratory practice; M: male; MTD: maximum tolerated dose

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Icotrokinra

JNJ-7724113-[redacted] (IL-23 receptor antagonist): 7-Day Exploratory Oral Toxicity Study in Rats **Study No.** TOX13986
GLP Status: Non-GLP **Location in CTD:** 4.2.3.2.1
Strain: Sprague Dawley rat
Dosing route: oral gavage
Vehicle/Formulation: sterile water at pH 3.0 adjusted with phosphoric acid

Daily Dose (mg/kg)	**0[c]**		**50**	**300**		**1000**
No. of Animals	M: 6	F: 6	M: 6	M: 6	F: 6	M: 6
Toxicokinetics:						
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL), Day 0	ND	ND	134	544	2,670[b]	6,710
AUC_{0-24h} (ng.h/mL), Day 0	ND	ND	119	524	666	6,140
AUC_{0-24h} (ng.h/mL), Day 6	ND	ND	127	727	778	2,070
C_{max} (ng/mL), Day 0	ND	ND	11	66.3	64.5	4,400
C_{max} (ng/mL), Day 6	ND	ND	18	110	88.5	219
Colon Concentration (ng/g)	ND	ND	2,820	59,200	26,200	323,000
Noteworthy Findings						
Total Mortality	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-
Body Weight (g)	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain Days 0-2 (g)	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain (g)	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (g/day)	-	-	-	-	-	-
Hematology[a]	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry[a]	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (Liver)[a]	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235
[a] At end of dosing period.
[b] AUC extrapolation exceeds 20%
[c] Limited plasma exposure was seen in 1 male and 2 females at 1 hour postdose but did not impact TK data interpretation.
- No noteworthy findings
AUC_{0-24h}: area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to time 24 hours; C_{max}: maximum plasma concentration; F: female; GLP: good laboratory practice; M: male; ND: not determined

Test Article: Icotrokinra

2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with PN-235 in Sprague Dawley Rats with a 2-Week Recovery — **Study No.** [redacted]-013

Species/Strain: Sprague Dawley rats
Initial Age: 7.3 to 8.3 weeks old
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] (males)
[redacted] 20[redacted] (females)
Special Features: Colonic Fecal Bioanalytical Analysis
No Observed Adverse Effect Level: 600 mg/kg/day

Duration of Dosing: 2 weeks
Duration of Recovery: 2 weeks
Method of Administration: oral gavage
Vehicle Control Article: 50 mM Sodium phosphate buffer prepared in DI water (pH 7.4 ± 0.1)

Location in CTD: 4.2.3.2.2
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day**)**	**0 (Control)**		**70 (Low)**		**200 (Mid)**		**600 (High)**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	15	10	10	10	10	15	15
Number of Toxicokinetic Animals	3	3	9	9	9	9	9	9
Dosing Phase								
Toxicokinetics:								
Day 1								
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng.h/mL)[a]	0	0	159	164	576	383	1,220	736
C_{max} (ng/mL)	0	0	42.3	24.0	68.6	53.6	142	147
Day 14								
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng.h/mL)[a]	0	0	7,420	4,540	9,200	9,910	5,490	13,900
C_{max} (ng/mL)	0	0	426	328	685	541	451	1,170
Colonic Fecal Bioanalytical Analysis:								
Day 15								
Mean icotrokinra concentration (µg/g)	BQL	BQL	2,740	2,940	10,100	7,570	28,600	34,100
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund/ Compound Related	0	0	0	0	0	0	0	0
Died or Sacrificed Moribund/ Not Compound Related	0	0	0	0	0	0	0	1[b]
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued)

Confidential

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Icotrokinra

2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with PN-235 in Sprague Dawley Rats with a 2-Week Recovery								
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**70 (Low)**		**200 (Mid)**		**600 (High)**	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of Toxicity Animals at Study Start	15	15	10	10	10	10	15	15
Dosing Phase (Continued)								
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights								
Uterus								
Absolute Organ Weight (%)[c]	NA	0.6798 g	NA	100	NA	82	NA	81
Organ to Body Weight (%)	NA	0.3216	NA	100	NA	85	NA	84
Organ to Brain Weight (%)	NA	35.5451	NA	102	NA	84	NA	82
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Recovery Phase								
Number of Toxicity Animals in Recovery	5	5	0	0	0	0	5	5
Noteworthy Findings:	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Last sampling timepoint was 24 hours post dosing.

[b] One female administered 600 mg/kg/day was sacrificed at an unscheduled interval on Day 14 of the dosing phase due to an accidental injury to the tail, which was not test article related but procedure related death.

[c] For control, group mean is shown. For treated groups, percent difference from controls is shown.

- : No noteworthy findings; $AUC_{(0\text{-}t)}$: area under plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; BQL: below the quantitation limit, <0.500 µg/g; C_{max}: maximum plasma concentration; GLP: Good Laboratory Practices; NA: not applicable.

Test Article: Icotrokinra

A 2-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 2-Week Recovery Period

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus
Initial Age: ~2.5 – 3.8 years old
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] (males)
[redacted] 20[redacted] (females)
No Observed Effect Level: 300 mg/kg/day

Duration of Dosing: 2 weeks
Duration of Postdose: 2 weeks
Method of Administration: Oral gavage
Vehicle/Formulation: 50 mM sodium phosphate buffer, pH 7.4 (±0.1)

Study No.: [redacted]-012 (NK61MF)
Location in CTD: 4.2.3.2.5
GLP Compliance: Yes
Special Features: None

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		100		300	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	5	5	3	3	3	3	5	5
Toxicokinetics								
C_{max} (ng/mL)								
Day 1	a	a	31.7	15.1	43.3	69.0	166	263
Day 14	a	a	14.3	16.1	45.9	130	191	429
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)								
Day 1	a	a	148	74.7	550	787	1,510	1,940
Day 14	a	a	103	99.7	573	991	1,770	3,030
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund			0	0	0	0	0	0
Body Weight	0	0	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Recovery Phase	2	2	0	0	0	0	2	2
Postdose Evaluation:	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Measurable concentrations (≥1.00 ng/mL [LLQ]) of PN-235 were detected on Day 1 in Male No. 1114 (1.92 ng/mL, 12 hours postdose) and on Day 14 in Male No. 1112 (2.70 ng/mL, 4 hours postdose), Male No. 1111 (11.2 ng/mg, 8 hours postdose) and Female No. 1611 (2.34 ng/mL, 4 hours postdose). These results were considered unlikely to affect the inferences or conclusions drawn for toxicokinetic analysis for this study.

- No noteworthy finding; $AUC_{0\text{-}24h}$: area under plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum plasma concentration F: female; LLQ: Lower limit of quantification; M: male; NA: not applicable

2.6.7.7　反復投与毒性試験

2.6.7.7 A　反復投与毒性試験

Report Title: JNJ-77242113 (IL-23R Antagonist): A 6-Week Toxicity and Toxicokinetic Study by Oral (Gavage) in Rats　**Test Article:** Icotrokinra

Species/Strain: CD® [Crl:CD®(SD)] rat　**Duration of Dosing:** Once daily for up to 6 weeks　**Study No.:** TOX14488
Age at First Dose: Approximately 9 weeks at initiation of dosing　**Duration of Postdose:** None　**Location in CTD:** 4.2.3.2.3
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]　**Route:** Oral gavage　**GLP Compliance:** Yes
Vehicle: 50 mM sodium phosphate buffer in deionized water (pH 7.5±0.1)
Special Features: None
No Observed Effect Level: 70 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**5**		**20**		**70**	
No. of Animals	M: 3	F: 3	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Total Mortality[a]	0	0	0	0	0	0	1	0
Test Article-Related Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Toxicokinetics[b]**:**								
Total $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 1	-	-	17.3	7.01	NR[c]	27.6	110	115
Total $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 42	-	-	1,470	1,680	8,160	3,520	11,300	12,100
Total C_{max} (ng/mL), Day 1	-	-	4.84	2.01	8.38	5.33	15.4	26.4
Total C_{max} (ng/mL), Day 42	-	-	74.6	109	434	181	614	720
Free $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 1	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Free $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 42	-	-	112	224	804	383	1,060	1,620
Free C_{max} (ng/mL), Day 1	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Free C_{max} (ng/mL), Day 42	-	-	7.52	16.1	53.5	33.4	60.3	85.6
ADA positive animals, Day 42	-	-	6/6	5/6[d]	6/6	6/6	5/5[e]	6/6
No. of Animals	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Noteworthy Findings								
Total Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Test Article-Related Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Change	-	-	-	-	-	-	-	-
Caged Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113 (IL-23R Antagonist): A 6-Week Toxicity and Toxicokinetic Study by Oral (Gavage) in Rats **Test Article:** Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**5**		**20**		**70**	
No. of Animals	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] One male rat from the 70 mg/kg/day toxicokinetic group (Male No. 8005) was found dead on Day 18. There were no clinical observations prior to death and there were no macroscopic observations at necropsy. Microscopic evaluation (conducted per Deviation 20[redacted]-005786) indicated that the cause of death was malignant lymphoma in the spleen and liver. This finding is unrelated to icotrokinra administration.

[b] Group means are shown. The control group was analyzed for plasma concentration; however, group means were not calculated.

[c] $AUC_{0\text{-}24h}$ not reported due to % AUC Extrapolation > 20%.

[d] For one female, sample quantity was not sufficient to determine ADA.

[e] 5 animals for ADA analyses in this group due to mortality of one male; see footnote a.

- No noteworthy findings; ADA: anti-drug antibodies; $AUC_{0\text{-}24h}$: area under plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum plasma concentration; F: female; M: male; NA: not available; NR: not reported (due to % AUC extrapolation >20%)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R Antagonist): A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 1-Month Recovery Period and Male Fertility Evaluation

Test Article: Icotrokinra

Species/Strain: CD® [Crl:CD®(SD)], rat
Age at First Dose:
Groups 1-4: Approximately 9 to 9.5 weeks
Group 5: Approximately 12 weeks
Untreated Females: Approximately 10 weeks

Duration of Dosing: Once daily for 4 or 6 months
Duration of Postdose Recovery: 1 month
Route: Oral gavage
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Vehicle: Deionized Water pH Adjusted to 3 ±0.1 with 0.85% Phosphoric Acid in Water

Study No.: 886-740
Sponsor Study No.: TOX14805
Location in CTD: 4.2.3.2.4
GLP Compliance: Yes

Special Features: Male fertility assessment; tissue bioanalysis (kidney and colon); pharmacodynamic (PD) analysis (inhibition of IL-23-induced IL-17A production); IL-23 bioassay (inhibition of IL-23 dependent bioluminescence reporter activity); Neutralizing antibody evaluation

No Observed Adverse Effect Level: 20 mg/kg/day

DOSING PERIOD

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**1**		**5**		**20**	
No. of Animals[a]	M:38	F:38	M:30	F:30	M:30	F:30	M:38	F:38
Toxicokinetics[b]:								
Total icotrokinra								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 1	BQL	BQL	1.65	1.43	7.08	23.6	31.5	34.2
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 23	BQL	BQL	7.10	7.39	73.9	93.1	4,530	1,150
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 58	BQL	BQL	146	150	1,060	1,210	7,160	2,530
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 114	BQL	BQL	271	164	901	803	4,170	760
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 177	BQL	BQL	255	202	659	495	2,250	547
C_{max} (ng/mL), Day 1	BQL	BQL	0.450	0.680	1.74	31.6	5.15	7.07
C_{max} (ng/mL), Day 23	BQL	BQL	1.89	0.565	15.1	6.78	327	79.2
C_{max} (ng/mL), Day 58	BQL	BQL	13.1	20.0	62.4	88.4	533	194
C_{max} (ng/mL), Day 114	BQL	BQL	21.5	18.2	65.7	50.1	324	116
C_{max} (ng/mL), Day 177	BQL	BQL	19.9	23.3	67.5	32.4	168	82.4
Kidney (ng/g), Days 183-185	BQL	BQL	NA	NA	NA	NA	57.7	19.6
Colon (ng/g), Days 183-185	BQL	BQL	NA	NA	NA	NA	660	2,030
Free icotrokinra (Unbound to ADA)								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 23	BQL	BQL	NC	NR1	8.18	14.7	280	111
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 58	BQL	BQL	4.45	9.92	70.6	93.0	443	230
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 114	BQL	BQL	NR1	14.0	96.1	88.0	316	144
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 177	BQL	BQL	28.0	16.0	76.5	76.3	211	117
C_{max} (ng/mL), Day 23	BQL	BQL	NC	0.370	2.13	2.48	20.4	9.31
C_{max} (ng/mL), Day 58	BQL	BQL	0.930	1.95	4.71	8.54	30.9	31.3
C_{max} (ng/mL), Day 114	BQL	BQL	1.98	1.67	7.36	5.88	21.1	25.3
C_{max} (ng/mL), Day 177	BQL	BQL	2.36	2.45	19.1	4.79	14.0	18.2
Anti-Drug Antibody Analysis[c]	0/18		23/24		24/24		21/23	

(Continued)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R Antagonist): A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 1-Month Recovery Period and Male Fertility Evaluation

Test Article: Icotrokinra

DOSING PERIOD								
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**1**		**5**		**20**	
No. of Animals[a]	M:38	F:38	M:30	F:30	M:30	F:30	M:38	F:38
Noteworthy Findings								
Total Mortality[d]	0	0	0	1	0	1	1	0
Test Article-Related Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Change	-	-	-	-	-	-	-	-
Caged Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Pharmacodynamic Analysis	Levels of active icotrokinra in the blood of male and female rats dosed orally once daily at 5 and 20 mg/kg/day for 25 or 26 weeks remained sufficient to inhibit IL-23-induced IL-17A production when compared to vehicle control.							
IL-23 Bioassay	Levels of active icotrokinra in the plasma of male and female rats dosed orally once daily at 20 mg/kg/day for 26 weeks remained sufficient to inhibit IL-23 dependent bioluminescence reporter activity.							

(Continued)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R Antagonist): A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 1-Month Recovery Period and Male Fertility Evaluation

Test Article: Icotrokinra

DOSING PERIOD								
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**1**		**5**		**20**	
No. of Animals[a]	M:38	F:38	M:30	F:30	M:30	F:30	M:38	F:38
FERTILITY ASSESSMENT MALES[e]								
Males								
No. of Males Paired[e]	20	NA	20	NA	20	NA	20	NA
No. of Males Mated	20	NA	20	NA	19	NA	20	NA
No. of Males Impregnating a Female	20	NA	18	NA	18	NA	19	NA
Male Mating Index (%)	100.0	NA	100.0	NA	95.0	NA	100.0	NA
Male Fertility Index (%)	100.0	NA	90.0	NA	94.7	NA	95.0	NA
Male Pregnancy Index (%)	100.0	NA	90.0	NA	90.0	NA	95.0	NA
Naïve Females[e]								
No. Evaluated	NA	21	NA	21	NA	22	NA	20
No. of Females Pregnant	NA	20	NA	18	NA	19	NA	19
Mean Pre-Coital Interval (Days)	NA	2.6	NA	2.4	NA	2.7	NA	3.0
Cesarean Section Observations								
No. Pregnant	NA	20	NA	18	NA	19	NA	19
No. Found Dead	NA	0.0	NA	0.0	NA	0.0	NA	0.0
No. Unscheduled Euthanasia	NA	0.0	NA	0.0	NA	0.0	NA	0.0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	NA	0.0	NA	0.0	NA	0.0	NA	0.0
No. Females with Live Embryos	NA	20	NA	18	NA	19	NA	19
Mean No. Corpora Lutea	NA	15.9	NA	16.7	NA	16.1	NA	16.7
Mean No. Implantations	NA	13.7	NA	14.5	NA	14.4	NA	14.8
Mean Preimplantation Loss (%)	NA	13.19	NA	11.82	NA	9.97	NA	10.21
Total No. of Embryos	NA	13.1	NA	14.2	NA	13.5	NA	14.3
Mean No. Live Embryos	NA	13.1	NA	14.2	NA	13.5	NA	14.3
Mean Postimplantation Loss (%)	NA	4.94	NA	1.88	NA	5.72	NA	3.89

(Continued)

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R Antagonist): A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 1-Month Recovery Period and Male Fertility Evaluation

Test Article: Icotrokinra

RECOVERY PERIOD								
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**1**		**5**		**20**	
No. of Animals[a]	M:8	F:8	M:0	F:0	M:0	F:0	M:8	F:8
Noteworthy Findings During Recovery								
Total Mortality	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
Test Article-Related Mortality	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
Neutralizing Antibody Analysis[f]	0/16		NA	NA	NA	NA	15/16	
Body Weight	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Body Weight Change	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Caged Food Consumption	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Clinical Observations	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Ophthalmology	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Hematology	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Coagulation	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Clinical Chemistry	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Urinalysis	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Organ Weights	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Gross Pathology	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Histopathology	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] For Dosing groups of 0, 1, 5, and 20 mg/kg/day (Groups 1 to 4), Ten animals/sex/group were euthanized on Day 123 (4-month interim necropsy); 20 animals/sex/group were euthanized on Days 182-185 (terminal necropsy). The remaining animals were euthanized on Day 213 following a 1-month recovery period. For 20 mg/kg/day (Group 5), three additional animals/sex were dosed once on Study Day 177 and were used as a positive control for pharmacodynamic analysis (not shown in the table).

[b] Group means are shown.

[c] Presented as total number of positive/total number of animals tested. The animals tested for anti-icotrokinra antibodies in Weeks 17, 21, and 26 correspond to the animals used for the toxicokinetic evaluation.

[d] One male at 20 mg/kg/day (Animal No. 4016) was found dead on Day 64 of the study. One treated female at 1 mg/kg/day (Animal No. 2526) was euthanized on Day 76 of the study because of severe limited usage of the right hindlimb. One female at 5 mg/kg/day (Animal No. 3524) was euthanized on Day 134 of the study because of hypersensitivity to touch and an inguinal mass. The mortalities were not test article related.

[e] Twenty naïve females per group were mated with 20 treated males per group beginning on Day 64. These females were not dosed. Males that failed to mate during the first 10 days were placed with a second naïve untreated female for an additional 4 days.

[f] Presented as total number of positives/total number of animals tested for anti-JNJ-77242113 neutralizing antibodies.

- No noteworthy findings

$AUC_{0\text{-}24h}$: area under plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BQL: Below the limit of quantitation; C_{max}: maximum plasma concentration; F: female; M: male; NA: not applicable; NC: not calculated; NR1: no reportable result (less than 3 quantifiable concentrations of free icotrokinra at consecutive time points postdose)

2.6.7.7 C　　反復投与毒性試験

Report Title: JNJ-77242113 (IL-23R Antagonist): A 17-Week Toxicity and Toxicokinetic Study by Oral (Gavage) in Cynomolgus Monkeys　　**Test Article:** Icotrokinra

Species/Strain: Cynomolgus monkey　　**Duration of Dosing:** Once daily for 118 days　　**Study No.:** TOX14487
Age at First Dose: Approximately 2 years and 1 month to 2 years and 6 months at initiation of dosing　　**Duration of Postdose:** None　　**Location in CTD:** 4.2.3.2.6
Date of First Dose: ■■ 20■　　**Route:** Oral gavage　　**GLP Compliance:** Yes
Vehicle: 50 mM sodium phosphate buffer in deionized water (pH 7.5±0.1)　　**Special Features:** None
No Observed Adverse Effect Level: 600 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**30**		**200**		**600**	
No. of Animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Total Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Test Article-Related Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Toxicokinetics:								
Total $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 1	-	-	246	410	3,780	2,260	6,260	5,010
Total $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 28	1.50[a]	NA	302	336	3,090	2,990	6,750	4,280
Total $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 116	NA	1.18[a]	5,280[b]	409	6,430	4,120	9,440	4,610
Total C_{max} (ng/mL), Day 1	-	-	30.1	37.1	486	181	482	384
Total C_{max} (ng/mL), Day 28	0.783[a]	0.593[a]	28.0	28.5	231	214	506	302
Total C_{max} (ng/mL), Day 116	1.43[a]	0.916[a]	1,600[b]	30.7	384	405	989	438
Free $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 28	-	-	432	388	3,410	2,980	7,440	5,280
Free $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 116	-	-	6,380[b]	404	3,810	3,120	6,370	4,720
Free C_{max} (ng/mL), Day 28	-	-	32.3	36.6	234	239	520	419
Free C_{max} (ng/mL), Day 116	-	-	2,060[b]	30.9	259	324	861	438
ADA-positive animals, Day 116	-	-	1/3	0/3	2/3	3/3	1/3	1/3
No. of Animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Noteworthy Findings								
Total Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Test Article-Related Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiology	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113 (IL-23R Antagonist): A 17-Week Toxicity and Toxicokinetic Study by Oral (Gavage) in Cynomolgus Monkeys **Test Article:** Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**30**		**200**		**600**	
No. of Animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Noteworthy Findings (Continued)								
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Investigations were conducted at the bioanalytical test site and test facility and a root cause for the positive response in control animals were not determined. Based on the low magnitude observed and consecutive quantifiable concentrations, the positive responses observed in control animals are likely the result of unintended ex vivo exposure rather than unintended total icotrokinra dose administration and did not appear to impact the toxicokinetic interpretation of dose exposure relationships and changes in systemic exposure following repeat administration.

[b] including all timepoints. Excluding 4-hour sample for animal no. 2002 on Day 116: total $AUC_{0\text{-}24h}$ = 590 ng.h/mL and total C_{max} = 41.2 ng/mL; free $AUC_{0\text{-}24h}$ = 278 ng.h/mL and free C_{max} = 23.7 ng/mL

- :no noteworthy findings; ADA: anti-drug antibodies; $AUC_{0\text{-}24h}$: area under plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum plasma concentration ; F: female; M: male

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R Antagonist): A 9-Month Toxicity Study by Oral Gavage in Cynomolgus Monkeys with a 1-Month Recovery Period

Test Article: Icotrokinra

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus
Duration of Dosing: 9 months (once daily for 273 total doses) [a]
Study No.: 20283594
Age at First Dose: 2.5 – 4.1 years
Duration of Postdose Recovery: 1 month
Location in CTD: 4.2.3.2.7
Date of First Dose: [redacted]or [redacted] 20[redacted]
Route: Oral (gavage)
Sponsor Study No.: TOX14489
Vehicle/Formulation: Control article: Deionized water acidified to pH 3 ± 0.1 with phosphoric acid
GLP Compliance: Yes
Special Features: Immunophenotyping (natural killer [NK], T-lymphocytes, T-helper lymphocytes, T-cytotoxic lymphocytes, B-lymphocytes, and monocytes); T-cell-dependent antibody response (TDAR) to primary keyhole limpet hemocyanin (KLH) challenge with anti-KLH antibody analyses (IgM and IgG); IL-23 bioassay; Neutralizing antibody evaluation; Ex Vivo pharmacodynamic evaluation (IL-23-mediated IFN-γ expression)
No Observed Adverse Effect Level: 200 mg/kg/day

DOSING PERIOD

Dose Level (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**75**		**200**	
No. of Animals [b]								
Main Study	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Recovery Study	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Toxicokinetics (Mean):								
Total icotrokinra [c]								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 1	BQL		176	162	947	439	2,070	2,310
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 91	BQL		943	1,320	4,060	1,630	17,300	15,300
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 273	BQL		296	4,080	4,290	2,280	14,400	12,900
C_{max} (ng/mL), Day 1	BQL		16.5	39.1	99.3	65.4	285	211
C_{max} (ng/mL), Day 91	BQL		158	140	509	202	1,760	2,020
C_{max} (ng/mL), Day 273	BQL		19.5	219	246	270	1,030	1,140

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Icotrokinra or control article was administered to the appropriate animals by oral gavage (10 mL/kg) once daily for 273 total doses (Days 1 - 273). All doses were administered as a soluble formulation at 10 mL/kg in a vehicle of deionized water acidified to pH 3 ± 0.1 with phosphoric acid.

[b] Main Study animals were euthanized on Day 274 and Recovery Study animals were euthanized on Day 302 with the exception of a single control group male that was euthanized early on Day 57 (discussed elsewhere).

[c] Plasma concentrations of total icotrokinra in the control animals, on Days 1, 91, 273, and 302 were generally below the quantitation limit (LLOQ of 0.1 ng/mL) including the sample collected from a control group male on Day 57 (unscheduled euthanasia).

$AUC_{0\text{-}24h}$: the area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours, where 24 hours is the dosing interval, calculated using the linear trapezoidal linear interpolation method.
BQL: below the quantitation limit; C_{max}: maximum plasma concentration; F: females; GLP: Good Laboratory Practice; LLOQ: lower limit of quantitation; M: males.

(Continued)

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R Antagonist): A 9-Month Toxicity Study by Oral Gavage in Cynomolgus Monkeys with a 1-Month Recovery Period

Test Article: Icotrokinra

DOSING PERIOD

Dose Level (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**75**		**200**	
No. of Animals	M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
Free (Unbound to ADA) icotrokinra [a]								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 91	NE		813	708	3,200	1,860	7,250	14,600
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 273	NE		146	606	708	1,850	2,190	6,760
C_{max} (ng/mL), Day 91	NE		168	111	492	232	1,280	2,100
C_{max} (ng/mL), Day 273	NE		10.6	83.0	57.3	238	247	811
Neutralizing Antibodies (NAb), Day 302 [b]	0/3		NA		NA		0/4	
Anti-drug Antibody [c]								
Day 52, predose	0/12		5/8		5/8		9/12	
Day 91, predose	0/11		6/8		5/8		11/12	
Day 108, predose	0/11		6/8		5/8		12/12	
Day 162, predose	0/11		6/8		5/8		12/12	
Day 183, predose	0/11		6/8		5/8		12/12	
Day 220, predose	0/11		6/8		4/8		12/12	
Day 274	0/11		6/8		7/8		12/12	
Day 302	0/3		NA		NA		4/4	
Overall	0/12		7/8		8/8		12/12	

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] All icotrokinra-treated animals were exposed to free icotrokinra on Days 91 and 273. Plasma concentrations of free icotrokinra tended to increase with increasing dose on Days 91 and 273. On Day 91, free icotrokinra plasma concentrations were approximately similar to the plasma concentrations observed for total icotrokinra. On recovery Day 302, free icotrokinra plasma concentration was not quantifiable (< LLOQ) in control animals as well as in all samples from the high dose level group (200 mg/kg/day).

[b] Number of animals positive for NAb antibodies per number evaluated is shown (all samples from the control and 200 mg/kg/day groups were reported as NAb negative on Day 302).

[c] Number of animals confirmed positive for anti-drug antibody per number evaluated is shown. In addition, the sample collected from a control male on Day 57 (at unscheduled euthanasia) was also screened negative for ADA.

ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-}24h}$: area under the concentration versus time curve from time 0 to 24 hours, where 24 hours is the dosing interval, calculated using the linear trapezoidal linear interpolation method. C_{max}: maximum plasma concentration; F: females; M: males; LLOQ: lower limit of quantitation; NA: not applicable; Nab: neutralizing antibodies; NE: not evaluated.

(Continued)

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R Antagonist): A 9-Month Toxicity Study by Oral Gavage in Cynomolgus Monkeys with a 1-Month Recovery Period

Test Article: Icotrokinra

DOSING PERIOD								
Dose Level (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**75**		**200**	
No. of Animals	M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
Noteworthy Findings								
Total Mortality [a]	1	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (qualitative)	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy (slit lamp and indirect)	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiology (qualitative and quantitative)	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Immunophenotyping	-	-	-	-	-	-	-	-
T-cell Dependent Antibody Response (TDAR) to keyhole limpet hemocyanin (KLH) [b]								

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] A control group male was euthanized early on Day 57 for reasons unrelated to the administration of the control article.

[b] All animals produced anti-KLH IgM and IgG responses after immunization on Day 162 (intramuscularly with 10 mg of KLH) as measured on Day 169 (7 days post-KLH challenge) through Day 190 (28 days post-KLH challenge).

F: females; KLH: keyhole limpet hemocyanin; M: males; TDAR: T-cell dependent antibody response - No noteworthy findings.

(Continued)

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R Antagonist): A 9-Month Toxicity Study by Oral Gavage in Cynomolgus Monkeys with a 1-Month Recovery Period

Test Article: Icotrokinra

DOSING PERIOD								
Dose Level (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**20**		**75**		**200**	
No. of Animals	M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
IL-23 Bioassay [a]								
Ex Vivo Pharmacodynamic Evaluation [b]								
Terminal Euthanasia, Day 274								
Number Evaluated	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Macroscopic Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Evaluations	-	-	-	-	-	-	-	-

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] At ≥ 20 mg/kg/day, there was statistically significant inhibition of IL-23 receptor (IL-23R) signaling dependent bioluminescence reporter activity at 2 hours postdose on Day 273 as compared to the control animals. The % inhibition trended slightly higher in the female group at high doses but did not reach statistical significance. The dose-response curves in males and females were different in that, at 20 mg/kg/day, the % inhibition was observed to be lower in males than in females (significant interaction of sex and treatment, $p < 0.01$). Since almost all animals were ADA positive, it was not possible to draw conclusions on ADA status and relative IL-23R signaling inhibition. This study confirms that following daily dosing of monkeys for 9 months, despite the presence of ADA, there was sufficient active drug to inhibit IL-23R signaling dependent bioluminescence reporter activity in all dose groups.

[b] Icotrokinra inhibited ex vivo IL-23-mediated production of IFN-γ up to 78%, 81%, and 96% (group mean relative to vehicle control) at 20, 75, and 200 mg/kg/day, respectively, on at 2 hours postdose (approximate C_{max}) Days 269 and 273 demonstrating pharmacodynamic activity in monkeys in the presence of ADAs.

ADA: anti-drug antibody; C_{max}: maximum plasma concentration; F: females; M: males; - No noteworthy findings.

(Continued)

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R Antagonist): A 9-Month Toxicity Study by Oral Gavage in Cynomolgus Monkeys with a 1-Month Recovery Period

Test Article: Icotrokinra

RECOVERY PERIOD				
Dose Level During Dosing Period (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**200**	
No. of Animals	M: 1	F: 2	M: 2	F: 2
Noteworthy Findings During Recovery				
Total Mortality	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-
Food Consumption (qualitative)	-	-	-	-
Ophthalmoscopy (slit lamp and indirect)	-	-	-	-
Electrocardiology (qualitative and quantitative)	-	-	-	-
Clinical Pathology (hematology, coagulation, clinical chemistry, and urinalysis)	-	-	-	-
Immunophenotyping	-	-	-	-
Recovery Necropsy (Day 302)				
Number Evaluated	M: 1	F: 2	M: 2	F: 2
Gross Pathology	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-
Histopathology[a]	NE	NE	NE	NE

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Due to lack of target organs identified in the Main Study (Day 274) animals, Recovery Study animals were not examined microscopically, except for one gross finding (multifocal dark red discoloration, with a microscopic correlate of compound lymphoid follicles) noted in one control male which was considered incidental and unrelated to the administration of the control article.

F: females; M: males; NE: not evaluated; - No noteworthy findings

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8 A *In Vitro* 遺伝毒性試験

Report Title: PN-235: Bacterial reverse mutation assay

Test Article: Icotrokinra

Test for Induction of: Reverse mutation in bacteria

Strains: *S. typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, TA1537, *E. coli* strain WP2 *uvrA*

Metabolizing System: Aroclor 1254 induced rat liver metabolic activation system (rat S9 mix)

Vehicles:
For Test Article: purified water
For Positive Controls: purified water (sodium azide); DMSO (other)

Treatment: In Vitro

Cytotoxic Effects: None

Genotoxic Effects: None

No. of Independent Assays: 1

No. of Replicates: 3

Approximate No. of Bacteria Assayed/Dose: 0.1 mL of 10^8-10^9 cells/mL

Study No: [redacted]-020

Location in CTD: 4.2.3.3.1.1

GLP Compliance: Yes

Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]

			Assay #1 (Plate Incorporation) Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration Level (µg/plate)**	**TA98**	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**WP2*uvrA***
Without Activation	Purified water	-	21.7±7.6	116.0±8.7	14.0±8.2	6.3±1.5	19.7±9.3
	Icotrokinra	5	31.7±2.5	118.7±6.5	16.7±4.2	8.3±1.2	24.7±5.5
	Icotrokinra	16	28.0±9.2	122.3±10.3	10.0±4.6	9.0±2.0	28.3±7.5
	Icotrokinra	50	23.7±5.1	125.0±13.0	11.3±3.2	8.0±3.0	22.0±4.6
	Icotrokinra	160	27.7±4.0	123.7±3.8	15.3±2.1	10.0±5.6	21.3±7.6
	Icotrokinra	500	21.7±4.2	125.0±5.6	13.0±6.6	11.3±5.5	15.3±3.8
	Icotrokinra	1,600	21.7±3.1	118.7±4.5	12.0±2.6	12.3±0.6	17.3±1.2
	Icotrokinra	5,000	27.3±4.7	113.7±15.7	9.7±2.3	12.3±4.0	23.3±7.8
	2-nitrofluorene	5	1,447.0±55.2	-	-	-	-
	sodium azide	2	-	991.7±48.7	693.0±39.3	-	-
	9-aminoacridine	50	-	-	-	688.3±145.6	-
	4-nitroquinoline 1-oxide	2	-	-	-	-	542.0±34.8

(Continued)

2.6.7.8 A *In Vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Report Title: PN-235: Bacterial reverse mutation assay **Test Article:** Icotrokinra

Metabolic Activation	Test Article	Concentration Level (µg/plate)	Assay #1 (Plate Incorporation) Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
With Activation	Purified water	-	42.0±9.6	148.7±28.9	9.7±3.1	22.3±3.8	15.0±2.6
	Icotrokinra	5	37.7±11.9	162.7±20.6	16.7±5.5	20.3±4.2	18.7±3.1
	Icotrokinra	16	36.0±5.3	142.7±6.8	13.0±2.0	16.0±1.0	20.0±2.6
	Icotrokinra	50	41.3±1.2	148.3±18.6	19.0±1.7	15.0±7.2	17.7±0.6
	Icotrokinra	160	42.3±4.0	152.7±3.8	11.0±1.0	17.7±2.5	15.3±3.5
	Icotrokinra	500	41.0±12.2	152.3±14.2	13.3±4.5	17.7±4.2	15.0±6.1
	Icotrokinra	1,600	34.7±6.1	143.7±9.3	14.7±4.9	22.0±2.6	21.0±4.4
	Icotrokinra	5,000	41.3±6.1	157.3±12.7	15.3±2.1	18.7±0.6	15.3±5.5
	benzo[a]pyrene	10	307.0±21.0	-	-	-	-
	2-aminoacethrane	5	-	3,963.7±208.7	197.0±23.4	380.0±55.5	-
	2-aminoacethrane	15	-	-	-	-	230.0±17.7

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

DMSO: dimethylsulfoxide; *E.*: *Escherichia*; *S.*: *Salmonella*; S9: Aroclor™ 1254 induced rat liver metabolic activation system; SD: standard deviation

Confidential

2.6.7.8 B *In Vitro* 遺伝毒性試験

Report Title: PND-235: In vitro human lymphocyte chromosome aberration assay **Test Article:** Icotrokinra

Test for Induction of: chromosome aberrations **No. of Replicates:** 2-4 **Study No:** [redacted]-021
Cell Type: cultured human peripheral blood lymphocytes (pooled from 3 female donors) **Location in CTD:** 4.2.3.3.1.2
Metabolizing System: Aroclor 1254 induced rat liver metabolic activation system (rat S9 mix) **GLP Compliance:** Yes
Vehicle for Test Article: purified water; CPA (dimethylsulfoxide) **Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects: Toxicity was not observed
Genotoxic Effects: non-clastogenic

Metabolic Activation/ (Treatment Time)	Test Article	Concentration Level (μg/mL)	Cells scored	Cells with aberrations excluding gaps (%)	Cells with aberrations including gaps (%)	MIH (%)
Without Activation	Purified water	-	300	1.33	1.67	-
(3 h incubation + 17h recovery)	Icotrokinra	200	300	1.00	1.33	6
	Icotrokinra	300	300	0.33	0.67	20
	Icotrokinra	500	300	0.33	1.00	9
	MMC	0.40	182	32.97	34.07	23
With Activation	Purified water	-	300	2.00	2.00	-
(3 h incubation + 17h recovery)	Icotrokinra	200	300	0.67	0.67	4
	Icotrokinra	400	300	1.33	1.67	14
	Icotrokinra	500	300	2.00	2.00	21
	CPA	2.00	217	27.65	30.41	18
Without Activation	Purified water	-	300	1.67	2.00	-
(20 h incubation)	Icotrokinra	50	300	2.00	2.33	4
	Icotrokinra	300	300	0.67	1.33	15
	Icotrokinra	400	300	0.00	0.00	16
	Icotrokinra	500	300	0.67	1.00	22
	MMC	0.10	181	33.15	35.36	45

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235
CPA: cyclophosphamide; MIH: mitotic inhibition; MMC: mitomycin C

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

Report Title: In vivo mammalian erythrocyte micronucleus assay and mammalian alkaline comet assay in male rats following oral administration with JNJ-77242113-AAC

Test Article: Icotrokinra

Test for Induction of: DNA damage in colon and kidney of rats and the formation of micronuclei in bone marrow erythrocytes

Species/Strain: Male rats/Sprague-Dawley

Age/Weight: 6 weeks

Cells Evaluated: Colon and kidney cells (comet). Bone marrow erythrocytes (micronucleus): Polychromatic erythrocytes (PCEs) and Normochromatic erythrocytes (NCEs)

No. of Cells Analyzed/Animal: At least 150 colon and kidney cells (Comet analysis); 500 erythrocytes (PCEs + NCEs) for toxicity; 4000 PCEs for micronuclei screening

Treatment Schedule: Three dose administrations, second dose ~24 hours after the first dose. The third dose ~20 hours after the second dose for Group 1 to Group 5; Positive control dosed on Day 2 and Day 3, at 3-4 hours prior to euthanasia.

Sample Time: 3h ±15min after final treatment

Method of Administration: Oral gavage

Vehicle/Formulation: Deionized water acidified to pH 3.0 ± 0.1 with phosphoric acid
EMS: 0.9% saline

Positive Control: EMS for Comet assay
CP for Micronucleus assay

Study No: TOX14583

Location in CTD: 4.2.3.3.2.1

GLP Compliance: Yes

Date of Dosing (Start): [redacted] 20[redacted]

Toxic/Cytotoxic Effects: No mortality; clinical signs were limited to exophthalmia (250 and 2000 mg/kg/day dose groups) and crusty eye (2000 mg/kg/day). All vehicle control animals were normal.
No appreciable reductions in the %PCE in the test article groups compared to the vehicle control group, indicating the test article did not induce cytotoxicity in the bone marrow. No appreciable increase in clouds in the test article groups in either the colon or kidney comet tissues as compared to the vehicle control group, indicating that the test article was not toxic to the colon or kidney tissues.

Genotoxic Effects: None
Colon Comet: No significant increases in the % tail DNA
Kidney Comet: No significant increases in the % tail DNA
Micronucleus: No significant increases in the incidence of MnPCEs

Evidence of Exposure: The systemic exposure to the test article icotrokinra was verified by bioanalysis of the plasma, colon, and kidney tissue. For test article-treated animals, exposure generally increased with increasing doses. Tissue and plasma concentrations of icotrokinra were observed to be highest in the colon>kidney>plasma.

Micronucleus Assay

Treatment (10 mL/kg/day)	Dose (mg/kg/day)	No./Sex of Animals	% PCEs (mean ± SD)	Mean % MNPCEs/ Total Erythrocytes (mean ± SD)	Number MnPCE/PCE Scored	Mean Plasma Concentration (ng/mL) (mean ± SD)	
						Day 2[b]	Day 3[b]
Vehicle	0	5 M	50.8 ± 0.4	0.10 ± 0.03	20/20,000	2.88 ± 1.72	0.24
icotrokinra	250	5 M	52.7 ± 1.7	0.09 ± 0.05	18/20,000	73.9 ± 23.6	96.1 ± 17.2
	500	5 M	51.9 ± 0.8	0.14 ± 0.11	27/20,000	102 ± 15.8	121 ± 34.0
	1,000	5 M	51.9 ± 1.1	0.07 ± 0.05	13/20,000	145 ± 30.9	171 ± 52.7
	2,000	5 M	52.7 ± 1.6	0.11 ± 0.09	22/20,000	227 ± 46.3	289 ± 92.6
CP[a]	40	5 M	51.1 ± 1.1	0.70 ± 0.10**	139/20,000	-	-

(Continued)

Report Title: In vivo mammalian erythrocyte micronucleus assay and mammalian alkaline comet assay in male rats following oral administration with JNJ-77242113-AAC **Test Article:** Icotrokinra

Comet Assay						
Treatment (10 mL/kg/day)	**Dose (mg/kg/day)**	**No./Sex of Animals**	**Kidney % Tail DNA (mean ± SD)**	**Mean Kidney Concentration (ng/g) (mean ± SD)[c]**	**Colon % Tail DNA (mean ± SD)**	**Mean Colon Concentration (ng/g) (mean ± SD)[c]**
Vehicle	0	5 M	1.94 ± 0.56	-	3.09 ± 1.58	-
icotrokinra	250	5 M	0.95 ± 0.16	932 ± 687	3.39 ± 1.57	84,933 ± 87,229
	500	5 M	1.24 ± 0.34	1,601 ± 2,047	3.83 ± 2.15	177,367 ± 163,906
	1,000	5 M	1.77 ± 0.50	1,844 ± 1,102	5.74 ± 2.03	181,125 ± 140,452
	2,000	5 M	1.38 ± 0.37	2,950 ± 1,710	2.09 ± 0.59	440,950 ± 457,101
EMS	200	5 M	28.31 ± 4.47*	-	25.96 ± 2.33*	-

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Animals not dosed, slide bank used (scoring positive control slides (fixed and unstained), generated from [redacted] Study No. [redacted].125M012.[redacted], were included to verify scoring)

[b] 3 hours ±15 minutes collection time post dose

[c] Day 3, 3hours ± 15 minutes collection time post dose

*p ≤0.05; **p ≤ 0.01 (Student's T-test)

CP: cyclophosphamide monohydrate; EMS: ethyl methanosulfonate; M: male; MnPCE: Micronucleated Polychromatic Erythrocytes ;NCE: normochromatic erythrocytes; PCE : polychromatic erythrocytes; SD: standard deviation

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10　A　　がん原性試験

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): A 1-Month Oral Gavage Dose Range Finding Study in CByB6F1 Hybrid Mice　　**Test Article:** Icotrokinra

Species/Strain: Mouse/CByB6F1 Hybrid (non-transgenic littermates)　　**Study No.:** 20327958　　**Sponsor Study No.:** TOX15201

Duration of Dosing: 28 days, once daily　　**Duration of Postdose:** None　　**Location in CTD:** 4.2.3.4.2.1

Age at First Dose: 10 weeks　　**Route:** Oral gavage

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]　　**GLP Compliance:** Yes

Vehicle/Formulation: Deionized water pH adjusted to 3 ± 0.1 with phosphoric acid/Solution

Special Features: A sample of the colon was collected from the Day 28, 24-hour TK animals for bioanalytical analysis.

No Observed Adverse Effect Level: 1,500 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**150**		**500**		**1,500**	
Toxicokinetics:								
No. of Animals	M: 12	F: 12	M: 36	F: 36	M: 36	F: 36	M: 36	F: 36
Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Total icotrokinra (Plasma)								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 1	BLLOQ	BLLOQ	672	501	1,590[a]	1,080	2,980	1,980
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 28	BLLOQ	BLLOQ	1,090	2,460	2,490	2,600	3,680	2,910
Cmax (ng/mL), Day 1	BLLOQ	BLLOQ	86.4	110	278[a]	182	364	326
Cmax (ng/mL), Day 28	BLLOQ	BLLOQ	159	191	354	367	499	333
Free icotrokinra (Plasma)								
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng.h/mL), Day	NE	NE	NE[b]	NE[b]	NE[b]	NE[b]	2,920	1,770
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng.h/mL), Day 28	NE	NE	NE[b]	NE[b]	NE[b]	NE[b]	3,160	2,390
Cmax (ng/mL), Day 1	NE	NE	NE[b]	NE[b]	NE[b]	NE[b]	337	314
Cmax (ng/mL), Day 28	NE	NE	NE[b]	NE[b]	NE[b]	NE[b]	438	277
Icotrokinra (Colon)								
Mean Concentration (ng/g) Day 28, 24h postdose	BLLOQ	BLLOQ	201	256	27,91	599	6,680	7,063
Anti-icotrokinra Antibodies[c]								
Day 1	0/12		0/12		0/12		0/12	
Day 28	0/12		5/12		4/12		2/12	

(Continued)

2.6.7.10 A がん原性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): A 1-Month Oral Gavage Dose Range Finding Study in CByB6F1 Hybrid Mice **Test Article:** Icotrokinra

Daily Dose(mg/kg/day)	**0 (Control)**		**150**		**500**		**1,500**	
No. of Animals	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Noteworthy Findings								
Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g)	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain (g)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Pharmacodynamic Assay	-	-	-	-	[d]	[d]	[d]	[d]

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Excluding the unusually high concentration result for 500 mg/kg/day Male No. 3016 (15,200 ng/mL) at 1 hour postdose on Day 1 (approximately 55-fold higher than other concentrations at the same time point for this group).

[b] Not evaluated except in ADA-positive animals.

[c] Indicates the number of animals with a positive anti-drug antibody response.

[d] The results from the pharmacodynamic assay indicated that at 500 and 1,500 mg/kg/day, icotrokinra inhibited ex vivo IL-23-mediated induction of IL-17 (IL-17A and IL-17A/F) by approximately 75%, demonstrating pharmacodynamic activity in CByB6F1 mice after 1 month of dose administration.

- No noteworthy findings; ADA: anti-drug antibodies; $AUC_{0\text{-}24h}$: area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; BLLOQ: below the lower limit of quantification (0.1 ng/mL for total icotrokinra plasma; 1 ng/mL for free icotrokinra plasma; 5 ng/g for colon); C_{max}: maximum plasma concentration; F: female; M: male; NE: not evaluated; TK: toxicokinetics.

2.6.7.10 B がん原性試験

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): A 26-week Carcinogenicity Study by Oral Gavage in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice **Test Article:** Icotrokinra

Species/Strain: Mouse/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Hemizygous (transgenic)
Duration of Dosing: 26 weeks, once daily
Study No.: 20345912
Age at First Dose: 9 weeks
Route: Oral gavage
Sponsor Study No.: TOX15455
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Treatment of Controls: Deionized water pH adjusted to 3 ± 0.1 with phosphoric acid
Location in CTD: 4.2.3.4.2.2
Vehicle/Formulation: Deionized water pH adjusted to 3 ± 0.1 with phosphoric acid/Solution
Positive Control: Urethane in Sodium chloride for injection
GLP Compliance: Yes

Basis for High-dose Selection: The recently adopted ICH S1B(R1) guidance clarified the criteria for high dose selection for 6-month Tg.rasH2 mouse studies, recommending that a 50-fold plasma exposure ratio is adequate for high dose selection. A high dose of 500 mg/kg/day was selected for this mouse study based on this exposure ratio consideration.
Special Features: Non-transgenic littermates (CByB6F1 wild type mice) were used for toxicokinetic evaluation and anti-drug antibody analysis.
Conclusion: Administration of JNJ-77242113 by once daily oral gavage for 26 weeks to CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic mice at 0, 50, 150, or 500 mg/kg/day resulted in no carcinogenic effect at any dose level.

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle Control)		50		150		500		500[a]	
No. of Toxicokinetic Animals	M: 15	F: 15	M: 51	F: 51	M: 51	F: 51	M: 51	F: 51	M: 0	F: 0
Total Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Toxicokinetics:										
Total icotrokinra[b]										
AUC_{tlast} (ng.h/mL), Day 1	BLLOQ	BLLOQ	128	107	506	363	1,330	836	NA	NA
AUC_{tlast} (ng.h/mL), Day 87	BLLOQ	BLLOQ	867	2,450	1,210	2,150	2,250	2,020	NA	NA
AUC_{tlast} (ng.h/mL), Day 182	BLLOQ	BLLOQ	2,780	1,060	1,360	1,930	2,780	6,700	NA	NA
C_{max} (ng/mL), Day 1	BLLOQ	BLLOQ	44.9	36.2	129	73.9	238	123	NA	NA
C_{max} (ng/mL), Day 87	BLLOQ	BLLOQ	57.7	259	166	211	393	217	NA	NA
C_{max} (ng/mL), Day 182	BLLOQ	BLLOQ	267	182	212	549	382	363	NA	NA
Free (unbound to ADA) icotrokinra[c]										
AUC_{tlast} (ng.h/mL), Day 1	BLLOQ	BLLOQ	136	82.3	426	315	1,060	727	NA	NA
AUC_{tlast} (ng.h/mL), Day 87	BLLOQ	BLLOQ	263	315	979	795	2,510	1,620	NA	NA
AUC_{tlast} (ng.h/mL), Day 182	BLLOQ	BLLOQ	481	370	936	1,150	2,770	2,040	NA	NA
C_{max} (ng/mL), Day 1	BLLOQ	BLLOQ	48.9	34.2	134	80.4	206	129	NA	NA
C_{max} (ng/mL), Day 87	BLLOQ	BLLOQ	53.2	72.9	221	127	571	232	NA	NA
C_{max} (ng/mL), Day 182	BLLOQ	BLLOQ	72.5	55.5	210	150	517	286	NA	NA
Anti-JNJ-77242113 Antibodies[d, e]										
No. of Animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 0	F:0
Week 13	NE		5/6		5/6		2/5		NE	
Week 26	NE		5/6		5/5		4/6		NE	
No. of Animals	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 0	F: 0
Week 27	NE		41/47		41/45		24/33		NE	

(Continued)

2.6.7.10 B がん原性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): A 26-week Carcinogenicity Study by Oral Gavage in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice **Test Article:** Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Vehicle Control)**		**50**		**150**		**500**		**500[a]**	
Noteworthy Findings										
No. of Animals	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 15	F: 15
Total Mortality	2	0	2	1	1	1	1	4	0	0
Test Article-Related Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Survival of Carcinogenicity Animals (%)	92	100	92	96	96	96	96	84	100	100
Body Weight (g)	-	-	-	-	-	-	-	-	[f]	[f]
Body Weight Gain (g)	-	-	-	-	-	-	-	-	[f]	[f]
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neoplastic Lesions – JNJ-77242113-Related	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Non-Neoplastic Histopathology[g]										
Body cavity, nasal										
Edema										
Minimal	0	0	3	1	3	1	1	0	NE	NE
Mild	0	0	1	0	2	1	0	0	NE	NE

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Dosed once daily on Days 1, 4, and 7 via intraperitoneal injection with positive control (urethane).

[b] For total icotrokinra, AUC_{tlast} = 24 hours except for males and females at 50 mg/kg/day on Day 1, when AUC_{tlast} = 8 hours.

[c] For free (unbound to ADA) icotrokinra, AUC_{tlast} = 8 or 24 hours except for females at 50 mg/kg/day on Day 1, when AUC_{tlast} = 4 hours.

[d] For Weeks 13 and 26, blood samples were collected from the same animals as those designated for TK blood collection. For Week 27, blood samples were collected at necropsy from the carcinogenicity study animals.

[e] Number of animals with antibodies detected/number of animals with reportable results.

[f] For urethane-treated mice, there were overall increases in mean body weight gain noted from Days -1 to 92 that resulted in increases in mean body weight (12.51% for males and 10.12% for females) on Day 91 (on the day prior to termination) as compared to the controls. This finding was expected for the urethane positive control group, and this group exhibited the expected neoplastic changes (carcinogenic response) in the lungs and spleen, thereby validating the CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic hemizygous mouse model used in this study.

[g] There were no definitive icotrokinra-related non-proliferative microscopic findings. In the nasal cavity, low incidences of minimal to mild edema (males at 50, 150, and 500 mg/kg/day and females at 50 and 150 mg/kg/day) and neutrophilic inflammation (males at 500 mg/kg/day and females at 150 and 500 mg/kg/day) were within ranges of the Testing Facility historical control data except for edema in males at 50 and 150 mg/kg/day. Together with the lack of edema in males in the concurrent control group, a relationship of nasal cavity edema with icotrokinra administration in males at 50 and 150 mg/kg/day could not be ruled out.

- No noteworthy findings; ADA: anti-drug antibody; BLLOQ: below the lower limit of quantification (< 0.1 ng/mL and 1 ng/mL for total icotrokinra and unbound (free) icotrokinra, respectively); AUC_{tlast}: area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to time last; C_{max}: maximum plasma concentration; NA: not applicable; NE: not examined

2.6.7.10 C　がん原性試験

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): A 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study in Sprague Dawley Rats　**Test Article:** Icotrokinra

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley IGS
Duration of Dosing: 86 weeks (females) or at least 90 weeks (males), once daily
Study No.: 20337358

Age at First Dose: 9 weeks
Route: Oral gavage
Sponsor Study No.: TOX15377

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Treatment of Controls: Deionized water pH adjusted to 3 ± 0.1 with phosphoric acid
Location in CTD: 4.2.3.4.1.1

Vehicle/Formulation: Deionized water pH adjusted to 3 ± 0.1 with phosphoric acid/Solution
GLP Compliance: Yes

Basis for High-dose Selection: Doses of 0, 5, 10, and 20 mg/kg/day were selected for this study as these doses assumed that unbound exposures would maintain target coverage for the study duration rather than maintain a particular exposure margin over the clinical maximum recommended human dose (MRHD) as recommended by ICH guidance. A high dose of 20 mg/kg/day was selected as it would potentially yield total AUC exposures of 65x to 207x in anti-drug antibody (ADA) positive animals. Acknowledging the limited translatability of rat to human ADA, these doses correspond to unbound drug ratios of approximately 2x to 13x over total exposures in humans at the MRHD.

Special Features: Anti-drug antibody analysis was conducted throughout the study.

Conclusion: Administration of JNJ-77242113 by once daily oral gavage for 86 weeks to female Sprague Dawley rats and at least 90 weeks to male Sprague Dawley rats at 0, 5, 10, or 20 mg/kg/day resulted in no carcinogenic effect at any dose level.

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle Control)**		**5**		**10**		**20**	
No. of Toxicokinetic Animals	M: 5	F: 5	M: 11	F: 11	M: 11	F: 11	M: 11	F: 11
Total Mortality	2	5	7	3	4	7	8	8
Toxicokinetics:								
Total icotrokinra								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 1	[a]	[a]	20.4	20.8	33.5	40.6	43.5	83.0
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 63	BLLOQ	BLLOQ	1,730	1,980	3,650	2,240	3,400	5,160
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 182	BLLOQ	BLLOQ	756	1,110	2,570	1,840	3,330	2,580
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 364	BLLOQ	BLLOQ	734	973	1,100	1,790	1,910	2,170
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 546	BLLOQ	BLLOQ	516	788	514	1,660	580	2,700
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 630	BLLOQ	NA	450	NA	868	NA	283	NA
C_{max} (ng/mL), Day 1	[a]	[a]	2.12	2.94	4.48	9.59	6.91	30.3
C_{max} (ng/mL), Day 63	BLLOQ	BLLOQ	115	128	280	154	227	338
C_{max} (ng/mL), Day 182	BLLOQ	BLLOQ	55.6	118	267	122	219	232
C_{max} (ng/mL), Day 364	BLLOQ	BLLOQ	40.8	102	80.7	181	127	236
C_{max} (ng/mL), Day 546	BLLOQ	BLLOQ	91.3	54.3	47.4	155	50.7	210
C_{max} (ng/mL), Day 630	BLLOQ	NA	22.2	NA	54.6	NA	22.9	NA

(Continued)

2.6.7.10 C がん原性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): A 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study in Sprague Dawley Rats **Test Article:** Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Vehicle Control)**		**5**		**10**		**20**	
No. of Toxicokinetic Animals	M: 5	F: 5	M: 11	F: 11	M: 11	F: 11	M: 11	F: 11
Toxicokinetics (continued):								
Free (Unbound to ADA) icotrokinra								
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 63	BLLOQ	BLLOQ	114	147	208	296	228	422
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 182	BLLOQ	BLLOQ	79.9	134	186	218	298	260
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 364	BLLOQ	BLLOQ	114	183	151	517	330	469
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 546	BLLOQ	BLLOQ	126	63.0	63.9	155	99.5	307
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 630	BLLOQ	NA	114	NA	177	NA	128	NA
C_{max} (ng/mL), Day 63	BLLOQ	BLLOQ	7.43	10.5	13.2	21.5	18.6	19.8
C_{max} (ng/mL), Day 182	BLLOQ	BLLOQ	6.14	73.4	12.7	17.9	28.3	29.9
C_{max} (ng/mL), Day 364	BLLOQ	BLLOQ	7.26	27.2	13.5	124	28.2	54.8
C_{max} (ng/mL), Day 546	BLLOQ	BLLOQ	59.9	8.48	6.31	15.6	17.8	31.8
C_{max} (ng/mL), Day 630	BLLOQ	NA	7.02	NA	12.8	NA	13.3	NA
Anti-icotrokinra Antibodies[b,c]								
Day 1 Predose	NE	NE	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Day 63	NE	NE	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
Day 182	NE	NE	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	2/2
Day 364	NE	NE	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
Day 546	NE	NE	3/3	3/3	2/2	2/2	2/2	1/1
Day 630	NE	NA	3/3	NA	3/3	NA	3/3	NA
Noteworthy Findings								
No. of Animals	M: 65	F: 65	M: 65	F: 65	M: 65	F: 65	M: 65	F: 65
Total Mortality	45	45	48	41	50	38	50	41
Test Article-Related Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Survival of Carcinogenicity Animals (%)	31	31	26	37	23	42	23	37
Body Weight (g)	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain (g)	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (g/day)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Neoplastic Lesions – icotrokinra-Related	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Non-Neoplastic Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] All plasma samples collected from vehicle control animals on Day 1 (ie, at 0.5 and 4 hours postdose) contained measurable total icotrokinra concentrations, ranging from 0.479 to 0.608 ng/mL. The quantifiable concentrations did not impact the ability to discern dose exposure relationships, sex differences in systemic exposure, or changes in systemic exposure to total icotrokinra following repeated administration of icotrokinra.

[b] Blood samples for anti-drug antibody analysis were collected from the same animals as those designated for toxicokinetic blood collection.

[c] Number of animals with antibodies detected/number of animals evaluated.

- No noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24h}$: area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; BLLOQ: below the lower limit of quantification (< 0.100 ng/mL for total icotrokinra and < 1 ng/mL for Unbound [Free] icotrokinra); C_{max}: maximum plasma concentration; NA: not applicable; NE: not evaluated.

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Icotrokinra

Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/Formulation)	Dosing Period	Dose (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study No./ Location in CTD
14-day tolerability Rabbit/NZW 3F/group	Oral gavage (50 mM sodium phosphate buffer prepared in DI water, pH7.4±0.1)	14 days 5 days	0, 50, or 200 1,000	No mortality. Well tolerated. No clinical observations. Slight body weight loss in individual animals across all groups (including vehicle control group), but not associated with effects on absolute body weight or food consumption. No relevant macroscopic findings at necropsy. <u>50 mg/kg/day:</u> Day 13: C_{max} = 60.7 ng/mL; AUC_{0-24h} = 469 ng.h/mL <u>200 mg/kg/day:</u> Day 13: C_{max} = 346 ng/mL; AUC_{0-24h} = 2,010 ng.h/mL <u>1,000 mg/kg/day:</u> Day 4: C_{max} = 1,530 ng/mL; AUC_{0-24h} = 12,700 ng.h/mL	TOX14472 4.2.3.5.2.2

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

AUC_{0-24h}: area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum plasma concentration; DI: deionized; F: female; NZW: New Zealand White

2.6.7.12　生殖発生毒性試験 - 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.7.12　A　　生殖発生毒性試験 - 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Male fertility was assessed as part of the 6-month repeat-dose toxicity study in rats (4.2.3.2.4). Please refer to 2.6.7.7 B for detailed results on fertility.

2.6.7.12 B 生殖発生毒性試験 - 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): An Oral (Gavage) Study of the Effects on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Female Rats

Test Article: Icotrokinra

Effects on Fertility and Early Embryonic Development

Design Similar to ICH S5(R3) 4.1 Yes

Species/Strain: Rat/ Crl:CD(SD)
Age at First Dose: Approximately 10 weeks
Date of First Dose: ■■ 20■
Special Features: Toxicokinetic and anti-drug antibody analyses
No Observed Adverse Effect Level:
F_0 Female Systemic and Reproductive Toxicity: 70 mg/kg/day
F_1 Embryonic Toxicity: 70 mg/kg/day

Duration of Dosing: 21 days prior to mating, throughout mating, through Gestation Day 7
Day of Mating: GD 0
Route: Oral gavage
Vehicle/Formulation: Deionized water pH adjusted to 3.0 ± 0.1 with either 0.85% phosphoric acid in water or 8.5% phosphoric acid in water solution

Study No.: TOX14806
Location in CTD: 4.2.3.5.1.1
GLP Compliance: Yes

F_0 Females:

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**5**	**20**	**70**
No. of Animals	20	20	20	20
Toxicokinetics:				
Total icotrokinra				
SD19				
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)	BQL[a]	517	3570	11,600
C_{max} (ng/mL)	BQL[a]	35.6	350	564
GD 7				
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)	BQL	1980	5740	12,300
C_{max} (ng/mL)	BQL	117	398	693
Unbound to ADA (Free) icotrokinra				
SD19				
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)	NA	23.5	296	975
C_{max} (ng/mL)	NA	4.66	19.8	49.5
GD7				
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)	NA	162	466	1740
C_{max} (ng/mL)	NA	10.7	33.0	88.8
Anti-drug Antibodies (No. Positive/No. Evaluated)	0/20	18/20	20/20	20/20

(Continued)

2.6.7.12 B 生殖発生毒性試験 - 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): An Oral (Gavage) Study of the Effects on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Female Rats **Test Article:** Icotrokinra

Effects on Fertility and Early Embryonic Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	5	20	70
No. Pregnant	19	20	20	19
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Premating Body Weight, g[b]				
SD0	237.1	1.6	0.8	1.4
SD20	258.8	1.4	0.8	0.4
Gestation Body Weight, g[b]				
GD0	269.1	0.4	0.8	-0.2
GD7	302.3	0.4	-0.7	-2.2
GD13	325.6	0.9	-0.6	-2.1
Premating Body Weight Gain, g[b]				
SD0–20	21.7	-0.9	0.9	-9.7
Gestation Body Weight Gain, g[b]				
GD0–7	33.3	0.9	-12.9	-18.3
GD7–13	23.3	7.3	0.0	-0.9
Premating Food Consumption	-	-	-	-
Gestation Food Consumption	-	-	-	-
Estrous Cycle Length (days)	4.30	4.23	4.84	4.45
Pre-coital Interval (days)	3.1	2.7	3.2	2.0++
Female Mating Index (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Female Fertility Index (%)	95.0	100.0	100.0	95.0
Female Pregnancy Index (%)	95.0	100.0	100.0	95.0
Necropsy Observations	-	-	-	-
Ovary/Oviduct Weights, g (%)[c]	0.1332	0.1420 (6.60)	0.1441 (8.18)	0.1392 (4.55)

(Continued)

2.6.7.12 B 生殖発生毒性試験 - 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): An Oral (Gavage) Study of the Effects on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Female Rats **Test Article:** Icotrokinra

Effects on Fertility and Early Embryonic Development

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	5	20	70
F_1 Litters:	No. of Litters Evaluated	19	20	20	19
	Mean No. Corpora Lutea	17.3	16.8	17.8	16.6
	Mean No. Implantations	14.9	15.3	15.2	14.9
	Mean % Preimplantation Loss	12.01	7.91	13.81	10.07
	Mean No. Embryos/Litter	14.4	14.9	13.7	14.7
	Mean No. Early Resorptions	0.5	0.5	1.5+	0.2
	No. of Litter with Dead Conceptuses	0	0	0	0
	Mean No. Dead Conceptuses	0.0	0.0	0.0	0.0
	Mean % Postimplantation Loss	3.31	3.03	12.35+	1.40

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Except for a single female on GD 7 at 2 hours postdose. The total icotrokinra plasma concentration was 4.97 ng/mL on GD 7. The concentration on GD 7 was approximately 9% of the low dose group's mean concentration at 2-hours postdose on GD 7. Based on the low incidence and low magnitude observed, the quantifiable concentration from this control animal did not impact the ability to discern dose exposure relationships in systemic exposure to total icotrokinra.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, noteworthy findings are expressed as percent difference from control. Statistical significance is based on actual data (not on the percent difference of control).

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, means are shown with percent difference from control in parentheses.

- No noteworthy findings; BQL = below the quantitation limit; GD = Gestation Day; NA = not applicable; SD = Study Day

+ - $p<0.05$, ++ - $p<0.01$ (Kruskal-Wallis & Dunn's test)

2.6.7.13　生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13 A　　生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験

Report Title: JNJ-77242113 (IL-23R): Embryo-fetal Toxicity Study by the Oral Route (Gavage) in the Rat Effects on Embryo-Fetal Development

Test Article: Icotrokinra

Design Similar to ICH S5(R3) 4.2 Yes
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Age at First Dose: 10-12 weeks
Date of First Dose: ■■■ 20■
Special Features: Toxicokinetics, Anti-Drug Antibody Analysis
No Observed Adverse-Effect Level:
F_0 Females: 1000 mg/kg/day
F_1 Litters: 1000 mg/kg/day

Duration of Dosing: GD 6-17
Day of Mating: GD 0
Day of C-Section: GD 21
Route: Oral gavage
Vehicle/Formulation: 50 mM sodium phosphate buffer prepared in deionized water, pH 7.5 ± 0.1/solution

Study No.: TOX14673
Location in CTD: 4.2.3.5.2.1
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	70	200	1000
Dams				
Toxicokinetics:				
No. of Animals				
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)				
GD6	BLQ	NC	271	835
GD17	BLQ	813	4,150	10,900
C_{max} (ng/mL)				
GD6	BLQ	16.6	36.4	106
GD17	BLQ	66.9	260	803
Free (Unbound to ADA) JNJ-77242113 parameters (GD 17):				
$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng.h/mL)	NA	173	295	1,240 [b]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)	NA	NC	574	3,920 [b]
C_{max} (ng/mL)	NA	32.3	48.3	195 [b]
Anti-drug Antibodies (GD17)[a]	NA	5/6	6/6	5/6
Noteworthy Findings in F_0 Females				
No. Evaluated	22	22	22	22
No. Pregnant	22	22	22	21
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0

(Continued)

Report Title: JNJ-77242113 (IL-23R): Embryo-fetal Toxicity Study by the Oral Route (Gavage) in the Rat **Test Article:** Icotrokinra

Effects on Embryo-Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**70**	**200**	**1000**
Noteworthy Findings in F_0 Females (Continued)				
No. Evaluated	22	22	22	22
Clinical Observations	-	-	-	-
Body Weight, g (%)[c], GD21	379.2	380.9 (0.4)	386.6 (1.9)	376.5 (-0.7)
Body Weight Change, g				
GD6-9	14.6	12.9	11.8	11.0
GD6-21	131.2	129.5	134.2	125.1
Adjusted Body Weight, g (%)[c]	283.9	292.7 (3.1)	296.1 (4.3)	289.6 (2.0)
Adjusted Body Weight Gain, g	66.5	75.3	78.4	72.3
Gravid Uterine Weight, g (%)[c]	95.3	88.21 (-7.43)	90.46 (-5.07)	86.92 (-8.78)
Food Consumption, g/animal/day, GD6-21	20.36	20.43	21.90**	20.53
Necropsy observations	-	-	-	-
Mean No. Corpora Lutea	15.6	14.3	14.4	13.6
Mean No. Implantations	12.7	12.0	12.2	11.9
Mean % Preimplantation Loss	16.09	15.10	14.20	13.17
F_1 Litters: No. of Litters Evaluated	22	22	22	21
Mean No. Live Fetuses	12.1	11.2	11.2	11.0
Mean No. Resorptions	0.6	0.8	1.0	0.8
Mean No. of Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean % Postimplantation Loss	6.17	8.41	10.99	6.49
Mean Fetal Body Weight, g (%)[c]	5.865	5.989 (2.118)	6.118 (4.319)	5.986 (2.074)
Mean Fetal Sex Ratios (% males per litter)	43.41	47.22	51.16	47.22
Fetal Anomalies:				
External	-	-	-	-
Visceral	-	-	-	-
Skeletal	-	-	-	-

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Presented as total no. of positives/total no. of animals tested. The animals tested for anti-drug antibodies corresponded to the same animals used for the toxicokinetic evaluation.

[b] The 2 hour postdose sample for 1 animal at 1,000 mg/kg was above the quantitation limit (AQL). Therefore, AUC and C_{max} values for this group/day are likely to be underestimated.

[c] After 12 days of dosing (on GD 21). For all groups, group means are shown. For treated groups, percent differences from control group are shown in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the multiples of control).

- No noteworthy findings

AUC_{0-t}: area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to time t; BLQ: Below the lower limit of quantitation (0.1 ng/mL); C_{max}: maximum plasma concentration; GD: gestation day; NC: not calculable due to only one quantifiable concentration after C_{max}.

** $p \leq 0.01$ when compared to the control group using Dunnett's test

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R): Embryo-fetal Toxicity Study by the Oral Route (Gavage) in the Rabbit **Effects on Embryo/Fetal Development**

Test Article: Icotrokinra

Design Similar to ICH S5(R3) 4.2 Yes
Species/Strain: Rabbit/New Zealand White
Age at First Dose: approximately 6 months
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: Toxicokinetics, Anti-Drug Antibody Analysis
No Observed Adverse Effect Level:
F_0 Females: 200 mg/kg/day
F_1 Litters: 200 mg/kg/day

Duration of Dosing: GD 7 through 19
Day of Mating: GD 0
Route: Oral (gavage)
Vehicle/Formulation: 50mM sodium phosphate buffer prepared in DI water, pH 7.5 ± 0.1/Solution

Sponsor No.: TOX14674
Location in CTD: 4.2.3.5.2.3
GLP Compliance: Yes

F_0 Females:

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	500
No. of Animals	20	20	20	20
Toxicokinetics:				
No. of Animals	9	9	9	9
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)				
GD7	BQL	327	851	2,400
GD19	BQL	203	975	5,770
C_{max} (ng/mL)				
GD7	BQL	26.3	142	222
GD19	BQL	41.7	233	625
Anti-Drug Antibodies	NA	None present	None present	None present

(Continued)

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R): Embryo-fetal Toxicity Study by the Oral Route (Gavage) in the Rabbit **Test Article:** Icotrokinra

Effects on Embryo/Fetal Development

F_0 Females:				
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**50**	**200**	**500**
No. of Animals	20	20	20	20
No. Pregnant	19	20	19	20
No. Died or Sacrificed Moribund[a]	0	0	1	1
No. Aborted[b]	0	0	0	2
Clinical Observations – Unscheduled Deaths[c]				
Daily Observations				
Abnormal breathing sounds	NA	NA	3/1	0/0
Decreased fecal output	NA	NA	1/1	1/1
Postdose/Cage Side Observations				
Headtilt	NA	NA	0/0	1/1
Labored breathing	NA	NA	1/1	1/1
Increased respiratory rate	NA	NA	1/1	0/0
Abnormal breathing sounds	NA	NA	9/1	1/1
Thin	NA	NA	1/1	0/0
Decreased fecal output	NA	NA	2/1	3/1
Decreased activity	NA	NA	1/1	0/0
Dry red material present (severe)	NA	NA	0/0	2/2
Clinical Observations – Surviving Females	-	-	-	-
Gestation Body Weight, g (%)[d]	3358.6	3350.7 (-0.2)	3371.6 (0.4)	3330.1 (-0.9)
Gestation Body Weight Gain, g[e]	319.6	304.7	336.6	292.3
Gestation Food Consumption, g/animal/day[e]	144.16	145.69	152.12	136.38
Mean Adjusted Body Weight, g[f]	3062.1	3062.0	3073.1	3087.1
Mean Adjusted Body Weight Gain, g[f]	25.2	24.5	46.5	78.1
Mean Gravid Uterine Weight, g[f]	479.67	482.59	487.97	450.58
Necropsy Observations (Unscheduled Deaths)				
Lungs- firm, tan discoloration	0	0	1	0
Lungs- firm red discoloration	0	0	0	1
Necropsy Observations (Scheduled Necropsy)	-	-	-	-
Mean No. of Corpora Lutea	10.4	10.2	10.7	10.5
Mean No. of Implantation Sites	8.8	8.8	8.9	8.5
Mean % Pre-implantation Loss	13.52	12.85	15.65	19.87

(Continued)

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R): Embryo-fetal Toxicity Study by the Oral Route (Gavage) in the Rabbit **Test Article:** Icotrokinra

Effects on Embryo/Fetal Development

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	50	200	500
F_1 Litters:				
No. of Litters Evaluated	19	20	18	17
Mean No. Viable Fetuses	8.6	8.4	8.7	8.1
Mean No. Resorptions	0.3	0.5	0.2	0.4
No. of Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean % Postimplantation Loss	3.11	4.64	2.71	3.94
Mean Fetal Body Weight, g (%)[g]				
Combined Sexes	40.90	41.80 (2.19)	41.32 (1.02)	40.59 (-0.76)
Male	40.81	41.83 (2.49)	41.42 (1.48)	40.97 (0.38)
Female	40.90	41.54 (1.56)	41.07 (0.41)	40.31 (-1.44)
No. of Total Litter Losses	0	0	0	0
Mean Sex Ratio (% Males per Litter)	39.45	47.93	46.09	48.25
Fetal Anomalies (No. Fetuses/No. Litters, %)				
Gross External Anomalies	-	-	-	-
Visceral Anomalies	-	-	-	-
Skeletal Anomalies				
Fused Ribs (malformation)	1/1 (0.53)	1/1 (0.63)	0/0 (0.00)	3/3 (2.55)

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] One female in the 200 mg/kg/day group was euthanized on GD18. One female in the 500 mg/kg/day group was found dead on GD18. Both animals had abnormal breathing sounds and tan or dark red firm discoloration in the lungs. The moribundity and mortality were considered likely due to dosing procedures.

[b] Two females in the 500 mg/kg/day group aborted on GD26. The body weight gain and food consumption in one of these females was affected but not in the other female. Other females in this group also had slightly lower body weight gain and food consumption. Therefore, both of these abortions were considered icotrokinra-related.

[c] Presented as total no. of occurrences/total no. of animals.

[d] After 13 days of dosing (on Gestation Day 20). For controls, group means are shown. For icotrokinra-treated groups, percent differences from control are shown in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the multiples of control).

[e] For entire dosing period (Gestation Days 7–20). For all groups, group means are shown.

[f] For all groups, group means are shown.

[g] For controls, group means are shown. For icotrokinra-treated groups, percent differences from control are shown in parentheses.

$AUC_{0\text{-}24h}$: area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; BQL: below quantification limit; C_{max}: maximum plasma concentration; GD: gestation day; NA: not applicable, - No noteworthy findings.

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

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): An Oral (Gavage) Study of Pre- and Postnatal Development in CD® (Sprague Dawley) IGS Rats **Test Article:** Icotrokinra
Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function

Design Similar to ICH S5(R3) 4.3 Yes
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)
Age at First Dose: Approximately 12–13 weeks
Date of First Dose: [redacted]
Special Features: Toxicokinetics, Antidrug antibody analysis
No Observed Adverse Effect Level:
F_0 Females: 200 mg/kg/day
F_1 Males: 200 mg/kg/day
F_1 Females: 200 mg/kg/day
F_2 Embryonic Development: 200 mg/kg/day

Duration of Dosing: GD 6 through LD 20
Day of Mating: GD 0
Route: Oral (gavage)
Vehicle/Formulation: Deionized water pH adjusted to 3.0 ± 0.1 with either 0.85% phosphoric acid in water or 8.5% phosphoric acid in water/solution
Litters Culled/Not Culled: Culled

Study No.: 20453858 / TOX16182
Location in CTD: 4.2.3.5.3.1
GLP Compliance: Yes

F_0 Females:

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	20	70	200
Toxicokinetics:				
Total icotrokinra				
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)				
LD 4	BLQ	4,480	8,280	10,700
LD 12	BLQ[a]	3,250	4,800	4,660
C_{max} (ng/mL)				
LD 4	BLQ	307	807	862
LD 12	BLQ[b]	254	399	348
Free (Unbound to ADA) icotrokinra				
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL)				
LD 4	BLQ	219	576	1,350
LD 12	BLQ	208	461	848
C_{max} (ng/mL)				
LD 4	BLQ	21.6	60.3	131
LD 12	BLQ	23.3	63.1	115

(Continued)

2.6.7.14　生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): An Oral (Gavage) Study of Pre- and Postnatal Development in CD® (Sprague Dawley) IGS Rats **Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function** **Test Article:** Icotrokinra

F_0 Females (Continued):				
Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**	**20**	**70**	**200**
Anti-drug Antibodies (No. Positive/No. Evaluated)	N/A	17 / 19	23 / 23	23 / 23
Toxicokinetic Pup-to-Dam Ratio:				
Total icotrokinra				
LD 4	BLQ	0.018	0.0091	0.0053
LD 12	BLQ	0.17	0.25	0.046
Free (Unbound to ADA) icotrokinra				
LD 4	BLQ	BLQ	0.016[c]	BLQ
LD 12	BLQ	0.12	0.15	0.015
Anti-drug Antibodies (No. Positive/No. Evaluated)				
PND 12 - F_1 pups	N/A	6 / 6	6 / 6	6 / 6
No. of Animals	22	22	22	22
No. Pregnant	22	20	21	21
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	1[d]
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
No. Euthanized No Surviving Pups	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Gestation Body Weight (GD 6), g (%)[e]	257.5	252.8 (-1.8)	257.7 (0.1)	259.8 (0.9)
Gestation Body Weight (GD 16), g (%)[e]	305.5	300.3 (-1.7)	309.3 (1.3)	310.2 (1.6)
Gestation Body Weight (GD 20), g (%)[e]	357.1	349.2 (-2.2)	360.4 (0.9)	364.3 (2.0)
Gestation Body Weight Change (GD 6–20), g	99.6	96.5	102.8	104.6
Gestation Food Consumption (GD 6–20), g/animal/day	19.0	18.5	19.6	19.6
Lactation Body Weight (LD 1), g (%)[e]	271.1	268.0 (-1.1)	274.9 (1.4)	274.3 (1.2)
Lactation Body Weight (LD 4), g (%)[e]	276.8	271.7 (-1.9)	278.0 (0.4)	279.9 (1.1)
Lactation Body Weight (LD 12), g (%)[e]	308.0	303.4 (-1.5)	309.0 (0.3)	302.7 (-1.7)
Lactation Body Weight (LD 21), g (%)[e]	312.2	305.3 (-2.2)	308.4 (-1.2)	310.3 (-0.6)
Lactation Body Weight Change (LD 1–21), g	41.1	37.3	33.5	34.7
Lactation Food Consumption (LD 1–21), g/animal/day	49.34	48.99	49.70	49.82
Mean Duration of Gestation (days)	21.2	21.3	21.2	21.2
No. with Abnormal Parturition	0	0	0	0
Necropsy Observations	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.14　生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): An Oral (Gavage) Study of Pre- and Postnatal Development in CD® (Sprague Dawley) IGS Rats **Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function**

Test Article: Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	20	70	200
F_1 Litters (Preweaning)				
No. of Litters Evaluated	22	20	21	21
Mean No. of Implantations	13.2	13.1	13.1	13.9
Mean No. Pups/Litter	12.4	12.5	12.9	13.0
Mean No. Liveborn Pups/Litter	12.4	12.5	12.9	13.0
Viability Index (Birth–PND 4) (%)	97.46	99.55	96.23	94.29
Lactation Index (PND 4–PND 21) (%)	98.86	100.00	100.00	100.00
Mean Pup Body Weight, g (%)[e]				
PND 1				
Males	7.44	7.38 (-0.79)	7.55 (1.53)	7.38 (-0.79)
Females	7.11	7.02 (-1.32)	7.12 (0.09)	6.81 (-4.20)
PND 21				
Males	51.43	51.07 (-0.68)	52.76 (2.60)	53.44 (3.92)
Females	48.19	49.64 (3.00)	51.03 (5.89)	51.58 (7.03)
Pup Body Weight Change, g				
PND 1–4				
Males	2.77	2.70	2.69	2.74
Females	2.67	2.57	2.62	2.69
PND 17–21				
Males	12.32	12.61	13.28	13.84
Females	11.08	12.18	13.25**	13.74**
Pup Sex Ratios	54.51	48.85	46.69	54.91
Pup Clinical Observations	-	-	-	-
Pup Necropsy Observations	-	-	-	-
Pinna Detachment (days)	-	-	-	-
Eyes Opened (days)	-	-	-	-
Pupil Constriction (%)	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.14　生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): An Oral (Gavage) Study of Pre- and Postnatal Development in CD® (Sprague Dawley) IGS Rats **Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function**

Test Article: Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	20	70	200
F_1 Males (Postweaning)				
No. Evaluated Postweaning	22	20	21	20
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Body Weight (PND 22), g (%)[e]	55.6	56.2 (1.1)	56.4 (1.4)	56.7 (2.0)
Body Weight (PND 112), g (%)[e]	584.2	556.0 (-4.8)	564.3 (-3.4)	560.4 (-4.1)
Body Weight Change (PND 22–112), g	528.6	499.8	507.9	503.7
Mean Age of Preputial Separation (days)	44.8	45.0	44.7	45.0
Mean Bodyweight at Maturity g (%)[e]	241.9	233.0 (-3.7)	231.4 (-4.3)	234.4 (-3.1)
Startle Response	-	-	-	-
Motor Activity	-	-	-	-
Learning and Memory	-	-	-	-
No. of Males that Mated/Mating Index[f]	22/100.0	20/100.0	20/95.2	18/90.0
No. of Fertile Males/Fertility Index[f]	21/95.5	20/100.0	20/100.0	18/100.0
Necropsy Observations	-	-	-	-
F_1 Females (Postweaning)				
No. Evaluated Postweaning	22	20	21	20
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Body Weight (PND 22), g (%)[e]	52.7	53.1 (0.8)	53.7 (1.9)	55.2 (4.8)
Premating Body Weight (PND 84), g (%)[e]	274.4	266.4 (-2.9)	270.2 (-1.5)	272.3 (-0.8)
Premating Body Weight Change (PND 22–84), g	221.7	213.3	216.5	217.1
Gestation Body Weight (GD 0), g (%)[e]	284.6	276.5 (-2.9)	281.9 (-1.0)	281.8 (-1.0)
Gestation Body Weight (GD 13), g (%)[e]	347.7	337.6 (-2.9)	344.1 (-1.0)	341.1 (-1.9)
Gestation Body Weight Change (GD 0–13), g	63.0	61.1	62.3	59.3

(Continued)

2.6.7.14　生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R antagonist): An Oral (Gavage) Study of Pre- and Postnatal Development in CD® (Sprague Dawley) IGS Rats **Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function** **Test Article:** Icotrokinra

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	20	70	200
F_1 Females (Postweaning; continued)				
Mean Age of Vaginal Patency (days)	34.4	35.2	34.3	34.5
Mean Bodyweight at Maturity g (%)[e]	124.5	127.3 (2.2)	125.0 (0.4)	129.7 (4.2)
Startle Response	-	-	-	-
Motor Activity	-	-	-	-
Learning and Memory	-	-	-	-
Precoital Interval	2.6	3.2	2.7	2.6
No. of Females with Evidence of Mating	22	20	20	18
No. of Pregnant Females	21	20	20	18
Necropsy Observations	-	-	-	-
Mean No. of Corpora Lutea	17.4	16.9	17.0	17.4
Mean No. Implantations	13.9	15.5	15.4	15.7
Mean % of Pre-implantation Loss	20.88	8.72	11.04	9.12
Mean No. Early Resorptions	0.5	1.0	0.6	1.0
Mean No. Dead Conceptuses	0	0	0	0
Mean % Post-implantation Loss	4.85	6.53	3.39	5.95

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] Two F_0 females had measurable concentrations of total icotrokinra at 2 or 4 hours postdose on LD 12 (0.212 and 2350 ng/mL).

[b] One F_0 female had measurable concentrations of free (unbound to ADA) icotrokinra 2 hours postdose on LD 12 (1950 ng/mL)

[c] Single female F_1 pup value reported.

[d] Female No. 4505 on LD 2; euthanized due to declining clinical condition (noted as pale, thin, and cold to the touch). Based on histopathological observations noted in the lungs and heart, mortality was attributed to accidental trauma associated with oral gavage dosing and was considered unrelated to JNJ-77242113. The 11 pups comprising the litter for this female were also euthanized at this time

[e] For all groups, group means are shown. For treated groups, percent differences from control are shown in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent difference of control).

[f] Mating Index = (no. of males that mated/total no. of males on study) × 100; Fertility Index = (no. of males that sired offspring/total no. of males that mated) × 100.

ADA: anti-drug antibody; $AUC_{0\text{-}24h}$: area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; BLQ: below limit of quantification; C_{max}: maximum plasma concentration; GD: gestation day, LD: lactation day; PND: postnatal day.

- No noteworthy findings

** - $p<0.01$ when compared to the control group using Dunnett's test.

Confidential

2.6.7.15　生殖発生毒性試験 - 新生児を用いた試験

No juvenile toxicity studies with icotrokinra have been conducted.

2.6.7.16　局所刺激性試験

No local tolerance study has been conducted. Given the oral route of administration of icotrokinra, local tolerance is not considered relevant.

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17　A　　その他の毒性試験

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R Antagonist): A 1-Month Oral Gavage Impurity Qualification Toxicity Study in Sprague Dawley Rats　**Test Article:** Icotrokinra

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD) Sprague Dawley IGS　**Duration of Dosing:** 28 days, once daily　**Study No.:** 20473348
Age at First Dose: 10 weeks　**Duration of Postdose:** None　**Sponsor Study No.:** TOX16245
Date of First Dose: ■■■ 20■　**Route:** Oral gavage　**Location in CTD:** 4.2.3.7.6.1
Vehicle/Formulation: Deionized water pH adjusted to 3 ± 0.1 with phosphoric acid/Solution　**GLP Compliance:** Yes
Special Features: Qualification of impurities[a]
No Observed Adverse Effect Level: Not applicable

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**70**	**200**
No. of Animals	M: 10	M: 10	M: 10
Toxicokinetics:			
Icotrokinra			
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 1	BLLOQ	182	467
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 28	BLLOQ[b]	10,200	14,700
C_{max} (ng/mL), Day 1	BLLOQ	25.6	76.3
C_{max} (ng/mL), Day 28	BLLOQ[b]	645	1,540
不純物E*			
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 1	BLLOQ	BLLOQ	NA[c]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL), Day 28	BLLOQ	264	367
C_{max} (ng/mL), Day 1	BLLOQ	BLLOQ	0.820
C_{max} (ng/mL), Day 28	BLLOQ	17.7	35.1
Noteworthy Findings			
Total Mortality	1	0	0
Test Article-Related Mortality	0	0	0
Body Weight (g)	-	-	-
Body Weight Gain (g)	-	-	-
Food Consumption (g/day)	-	-	-

(Continued)

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.17 A その他の毒性試験（続き）

Report Title: JNJ-77242113-AAC (IL-23R Antagonist): A 1-Month Oral Gavage Impurity Qualification Toxicity Study in Sprague Dawley Rats			**Test Article:** Icotrokinra
Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**70**	**200**
No. of Animals	M: 10	M: 10	M: 10
Clinical Observations	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-
Hematology/Coagulation	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-
Urinalysis	-	-	-
Organ Weights	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-
Histopathology	-	-	-

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

[a] For details of impurities, see 3.2.S.3.2/Impurities.

[b] Two animals had a measurable concentration of icotrokinra observed at 1 or 8 hours postdose on Day 28 (1.06 and 0.381 ng/mL).

[c] $AUC_{0\text{-}24h}$ not reported due to less than 3 consecutive quantifiable concentrations.

- No noteworthy findings; $AUC_{0\text{-}24h}$: area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours; BLLOQ: below the lower limit of quantification (< 0.1 ng/mL for icotrokinra and < 1 ng/mL for 不純物E*); C_{max}: maximum plasma concentration; M: male; NA: not applicable

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.17 B その他の毒性試験

Test Article: Icotrokinra

Test System/Species/Strain Sex/No. Per Group	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Location in CTD
Phototoxicity Study BALB/c 3T3 mouse fibroblasts GLP	In vitro (1% PB/DPBS; positive control: DMSO/DPBS)	60 minutes, with and without UVR	1.78-100 µg/mL	Icotrokinra: IC_{50} (-UVR) = not achieved (no cytotoxicity observed) IC_{50} (+UVR) = not achieved (no cytotoxicity observed) PIF= *1 → MPE<0.100 → no phototoxic potential Positive control (promethazine 0.1-178 µg/mL): IC_{50} (-UVR) = 148.016 µg/mL IC_{50} (+UVR) = 2.839 µg/mL PIF= 52.793 → MPE= 0.481 → phototoxic potential	TOX14597 4.2.3.7.7.1

Note: Icotrokinra = JNJ-77242113 = PN-235

DMSO/DPBS: 1% dimethylsulfoxide in Dulbecco's phosphate buffered saline with Ca^{2+} and Mg^{2+} ions; PB/DPBS: phosphate buffer pH 7.4±0.1 in Dulbecco's phosphate buffered saline with Ca^{2+} and Mg^{2+} ions; GLP: good laboratory practice; IC_{50}: 50% inhibitory concentration; MPE: mean photo effect; PIF: photoirritancy factor; UVR: ultraviolet radiation (5 J/cm^2 ultraviolet A and 19 mJ/cm^2 untraviolet B)