KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

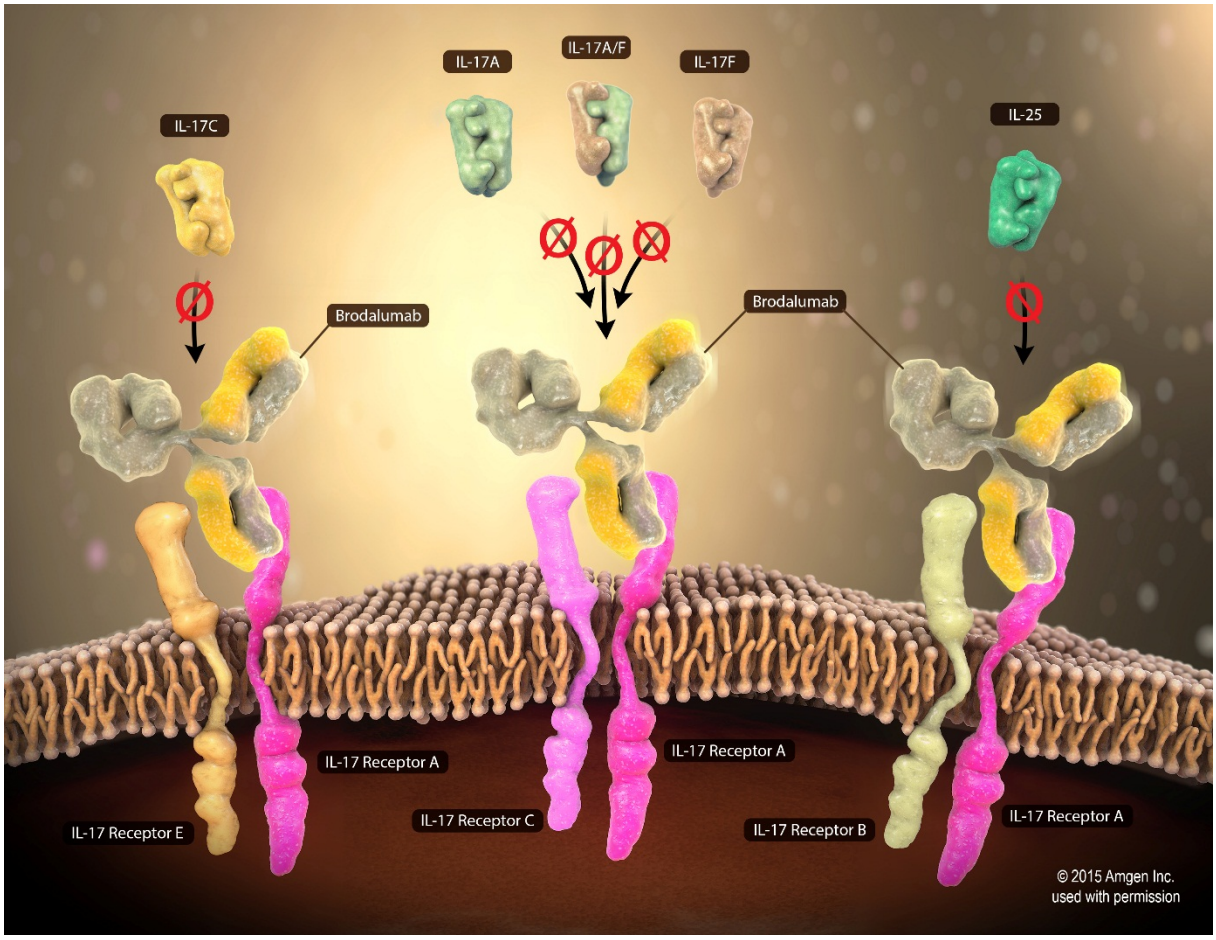
協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

2.2 緒言

KHK4827 は米国 Amgen Inc.が創製したチャイニーズハムスター卵巣細胞株で産生されるヒトインターロイキン（IL）-17 受容体（R）A に対する遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン（Ig）G2 抗体であり、IgG2 サブクラスの重鎖 2 本とカッパサブクラスの軽鎖 2 本がジスルフィド結合により共有結合したヘテロ四量体構造を有する。KHK4827 はヒト IL-17RA に選択的に結合し、IL-17 ファミリーサイトカインである IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体及び IL-25（別名 IL-17E）の IL-17RA を介した生物活性を阻害する（図 2.2-1）。また、KHK4827 は IL-17C の IL-17RA を介した生物活性を非常に高い濃度において部分的に阻害する。

図 2.2-1 KHK4827 の IL-17RA への結合と各種 IL-17 ファミリーサイトカインの生物活性の阻害



Brodalumab = KHK4827

乾癬は、慢性の炎症性皮膚疾患であり、患者は身体的かつ精神的に QOL が障害されている（Griffiths and Barker, 2007; de Korte et al, 2004）。病因は明らかにされていないが、遺伝的素因にストレス等の外的要因及び糖尿病や肥満等の内的要因が加わって発症すると考えられている。有病率は、米国で 2~3%（Stern et al, 2004; Koo, 1996）、欧州で 0.6~6.5%（Chandran and Raychaudhuri, 2010）と推測されている。本邦の有病率は 0.1~0.2%と報告されており、患者数は約 10~20 万人と推定されている（Kawada et al, 2003; Takahashi et al, 2011）。KHK4827 は IL-17RA を介したシグナル伝達を阻害することにより、炎症性サイトカインが関連した自己免疫疾患や炎症性疾患

における炎症症状や臨床症状を改善することが期待され、乾癬に対する治療薬として、2007 年より Amgen Inc.が開発を開始した。本邦では協和発酵キリン株式会社が 2011 年より局面型皮疹（尋常性乾癬、関節症性乾癬）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を対象に開発に着手した。

KHK4827 の局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者に対する有効性及び安全性は、国内で実施した第 II 相及び第 III 相臨床試験併せて 4 試験並びに海外で実施した第 II 相及び第 III 相臨床試験併せて 6 試験で評価した。その他、第 I 相試験／臨床薬理試験として 6 試験、その他の疾患を対象とした臨床試験として 6 試験を実施した。

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験では、国内で 177 名、海外で 4461 名に KHK4827 が投与され、皮膚症状に対する有効性及び安全性を評価した。これらの被験者のうち、国内 161 名及び海外 3207 名では、KHK4827 が 52 週以上投与された。国内の 19 名及び海外の約 150 名の関節症性乾癬患者を対象に、関節症状に対する有効性及び安全性を評価した。局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験では、KHK4827 は 1 回 140 mg 又は 210 mg を Day 1（Week 0）、Week 1、Week 2 に皮下投与し、その後は 2 週に 1 回皮下投与（Q2W）した。これらの試験の結果、KHK4827 210 mg Q2W の顕著な有効性が確認され、その効果は比較対照薬としたウステキヌマブよりも高く、Week 12 時点で約 40%の被験者で皮膚症状がすべて消失した。また、関節症性乾癬患者の関節症状改善効果、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者における有効性も確認された。更に、これらの乾癬患者に対する安全性も確認されたことから、以下の内容で承認申請を行う。

なお、KHK4827 は 2015 年 7 月現在で世界中のいかなる国及び地域においても承認及び販売されていない。

効能又は効果（案）：既存治療で効果不十分な以下の疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

用法及び用量（案）：通常、成人には KHK4827 として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

参考文献

Chandran and Raychaudhuri, 2010
Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. J Autoimmun. 2010;34:J314-21.

de Korte et al, 2004
de Korte J, Sprangers MA, Mombers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. J Investig Dermatol Symp Proc. 2004;9:140-7.

Griffiths and Barker, 2007
Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007;370:263-71.

Kawada et al, 2003
Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, et al. Japanese Society for Psoriasis Research. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. J Dermatol Sci. 2003;31:59-64.

Koo, 1996
Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. Dermatol Clin. 1996;14:485-96.

Stern et al, 2004
Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margotis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. J Investig Dermatol Symp Proc. 2004;9:136-9.

Takahashi et al, 2011
Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol. 2011;38:1125-9.