KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.4　非臨床試験の概括評価

協和発酵キリン株式会社

CONFIDENTIAL

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
AHR	Airway hyperresponsiveness（気道過敏性）
ATO	Amgen Thousand Oaks
ARI	Amgen Rhode Island
C_H	Heavy chain constant region（重鎖定常領域）
CIA	Collagen-induced arthritis（コラーゲン誘発関節炎）
FcRn	Neonatal Fc receptor（胎児性 Fc 受容体）
GRO	Growth-related oncogene（成長関連がん遺伝子）
HFF	Human foreskin fibroblasts（ヒト包皮線維芽細胞）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
IL	Interleukin（インターロイキン）
mRNA	Messenger RNA（メッセンジャーRNA）
NCDF	Normal cynomolgus dermal fibroblasts（カニクイザル皮膚線維芽細胞）
NHDF	Normal human dermal fibroblasts（ヒト皮膚線維芽細胞）
NHEK	Normal human epidermal keratinocytes（ヒト表皮角化細胞）
NOAEL	No observed adverse effect level （無毒性量）
R	Receptor（受容体）
TNF	Tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）

用語の定義

用語	定義
AUC	血清中薬物濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	投与間隔（τ）での血清中薬物濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血清中薬物濃度―時間曲線下面積
AUC_{0-168h}	投与後 168 時間までの血清中薬物濃度―時間曲線下面積
$CD45RB^{hi}$ T 細胞	白血球共通抗原である膜結合型チロシンフォスファターゼの B エキソン依存型アイソフォームが高発現の T 細胞
C_{max}	最高血清中薬物濃度
Fc	免疫グロブリンの結晶化可能断片領域
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	医薬品規制調和国際会議
K14/mIL-1F6 遺伝子改変マウス	ケラチン（K）14 プロモーター下でマウス IL-1F6（IL-1 リガンドファミリーのメンバー、別名 IL-36α）を過剰発現するマウス
Mdr1a 遺伝子	多剤耐性遺伝子 1a のことであり、Mdr1a 遺伝子欠損マウスは Helicobacter bilis の感染により大腸炎を呈する
p55	腫瘍壊死因子受容体 1
p75	腫瘍壊死因子受容体 2
RNA	リボ核酸
Th2 細胞	ヘルパーT 細胞の一つであり、IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等を産生する細胞
Th17 細胞	ヘルパーT 細胞の一つであり、IL-17A、IL-17F 等を産生する細胞

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2 副次的薬理試験 7
2.4.2.3 安全性薬理試験 9
2.4.2.3.1 主要な生理的機能に及ぼす影響 9
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用 9
2.4.3 薬物動態試験 9
2.4.3.1 吸収 9
2.4.3.2 分布 9
2.4.3.3 代謝 10
2.4.3.4 排泄 10
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 10
2.4.3.6 その他の薬物動態試験 10
2.4.4 毒性試験 10
2.4.4.1 単回投与毒性試験 10
2.4.4.2 反復投与毒性試験 10
2.4.4.3 遺伝毒性試験 11
2.4.4.4 がん原性試験 11
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 11
2.4.4.6 局所刺激性試験 12
2.4.4.7 その他の毒性試験 12
2.4.4.7.1 組織交差反応性試験 12
2.4.4.7.2 免疫原性試験 13
2.4.4.7.3 免疫毒性試験 13
2.4.4.7.4 依存性試験 13
2.4.4.7.5 代謝物の毒性試験 13
2.4.4.7.6 原薬の同等性／同質性 14
2.4.4.7.7 不純物／KHK4827 関連物質の毒性試験 14
2.4.4.7.8 新添加物に関する毒性試験 15
2.4.5 総括及び結論 15
2.4.6 図表 17
2.4.7 参考文献 17

2.4 非臨床試験の概括評価

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。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。

KHK4827はIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-25及びIL-17CのIL-17RAを介したシグナル伝達を阻害することにより、これらの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、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する治療薬として開発された。

本申請におけるKHK4827の効能・効果を「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」と設定した。また、本申請におけるKHK4827の用法・用量を「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。」と設定した。

2.4.1 非臨床試験計画概略

KHK4827の非臨床試験は、バイオ医薬品の安全性試験（S6（R1））、医薬品の生殖発生毒性試験法（S5（R2））及び非臨床安全性試験の実施時期（M3（R2））に関するICHガイドラインに従って計画、実施した。すべての毒性試験（トキシコキネティクス試験を含む）は、一部の測定を除きGLPに準拠して実施した。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルIL-17RAに対するKHK4827の結合活性及び生物活性を評価した結果、KHK4827はカニクイザルIL-17RAに対してヒトIL-17RAとおおむね同等の生物活性を示し、ウサギIL-17RAに対してヒトに比べて弱い生物活性を示した。一方、げっ歯類（マウス及びラット）のIL-17RAには結合せず、イヌIL-17RAに対する結合活性は陰性対照抗体の非特異的結合により評価できなかった。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験において、KHK4827の免疫原性に起因した腎毒性及び顕著な曝露低下が認められたため、ウサギは毒性評価動物種として不適切と判断した。以上より、KHK4827の薬物動態試験及び毒性試験（局所刺激性試験を除く）に用いる動物種として、カニクイザルを選択した。

*In vivo*試験の投与経路は、一部の試験を除き臨床試験と同様に皮下投与を選択した。

KHK4827を用いた非臨床試験の被験物質には、製造方法1のKHK4827を使用した。ウサギを用いた局所刺激性試験の被験物質には製造方法1及び2のKHK4827を使用した。なお、KHK4827はげっ歯類のIL-17RAに結合しないことから、マウスを用いた*in vivo*薬理試験にはKHK4827サロゲート抗体として抗マウスIL-17RA抗体（M751及びM750）を使用した。

すべての非臨床試験の報告書において、KHK4827はAMG 827と表記されている。

薬理試験

効力を裏付ける試験として、*in vitro*試験ではKHK4827のヒトIL-17RA細胞外ドメインに対する結合親和性、ヒトIL-17AのヒトIL-17RAへの結合に対する競合的阻害作用、各種ヒト細胞を用いたヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-17C及びIL-25刺激依存的な生物活

性に対する阻害作用を評価した。また、非臨床試験に用いる動物種の選定のため、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルの IL-17RA に対する KHK4827 の結合活性及び阻害作用を評価した。マウスを用いた *in vivo* 薬理試験では、乾癬及び炎症性関節炎の病態モデル動物に対する KHK4827 サロゲート抗体の薬理作用を評価した。

副次的薬理試験として、*in vitro* 試験ではヒト IL-17RB 及び IL-17RC に対する KHK4827 の結合活性、並びに単独又は架橋した状態での KHK4827 のヒト IL-17RA 活性化作用を評価した。マウスを用いた *in vivo* 薬理試験では、喘息及び炎症性腸疾患の病態モデル動物に対する KHK4827 サロゲート抗体の薬理作用を評価した。また、KHK4827 の薬理学的作用が生体の恒常性や病原性に対して予期せぬ影響を及ぼす可能性について検討した。

独立した安全性薬理試験は実施せず、雌雄のカニクイザルを用いた 1、3 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験の中で、KHK4827 の主要な生理的機能（循環器系、呼吸器系、腎臓及び中枢神経系）に及ぼす影響を評価した。

薬物動態試験

カニクイザルにおける KHK4827 の皮下及び静脈内投与後の血清中濃度推移、並びに出生児の血清中濃度及び乳汁中濃度を評価した。KHK4827 を反復投与したときの薬物動態の評価は、カニクイザルを用いた各種反復投与毒性試験の中に組み込んで実施した。

分布、代謝及び排泄に関する評価は実施しなかった。

毒性試験

反復投与毒性試験では、最高用量 350 mg/kg で 1（皮下及び静脈内）及び 3 ヵ月間（皮下）、又は最高用量 90 mg/kg で 6 ヵ月間（皮下）の週 1 回反復投与による KHK4827 の毒性及び回復性を評価した。

遺伝毒性試験は実施しなかった。

がん原性試験は実施せず、様々な公開情報、標的分子の生物学的特性及び作用機序に関する情報、並びに長期反復投与毒性試験の結果に基づきがん原性の有無及び懸念について検討し、がん原性のリスクを評価した。

生殖発生毒性の評価として、性成熟した雌雄カニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（最高用量：90 mg/kg）の中で雄性及び雌性生殖器に対する影響（器官重量及び病理組織学的検査）並びに精子に対する影響（運動能、密度、形態）を評価した。また、妊娠カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（最高用量 : 90 mg/kg）を実施し、母動物の毒性及び母体機能、胚・胎児及び出生児の発生、並びに出生後 6 ヵ月までの発達及び各種機能（免疫機能を含む）に対する影響を評価した。

投与部位に対する影響は反復投与毒性試験の中で評価した。また、非臨床試験で用いた製造方法 1 の KHK4827 は、市販予定製剤と組成（KHK4827 濃度、添加物及び pH）が異なることから、ウサギを用いた単回皮下投与による局所刺激性試験において、製造方法 1 の KHK4827 と市販予定製剤と組成が等しい製造方法 2 の KHK4827 の局所刺激性を比較した。

組織交差反応性試験として、ヒト、カニクイザル及びウサギの正常組織を使用し、免疫組織化学染色法を用いた *in vitro* 組織結合試験を実施した。

完全ヒト型 IgG2 抗体である KHK4827 は実験動物にとって異種タンパク質であり、実験動物を用いた免疫原性の評価のヒトにおける免疫原性の予測性は低い。よって通常の抗原性試験は実施せず、試験結果の解釈に及ぼす影響を評価する目的で抗 KHK4827 抗体（抗 KHK4827 結合抗体及び抗 KHK4827 中和抗体）の測定を実施した。

免疫機能に対する影響の評価として、リンパ球サブセット解析及び T 細胞依存性の抗体産生能の評価を反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（出生児）の中で実施した。

反復投与毒性試験において中枢神経系への影響を示唆する影響は認められず、KHK4827 の薬理学的作用からも薬物乱用の懸念を示唆する報告はないことから、依存性試験は実施しなかった。

毒性試験の投与量は、臨床推奨用量の KHK4827（210 mg）のヒトに対するリスク評価を行う上で十分な曝露が得られる投与量であった。また、カニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験の投与期間中及び拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験の投与期間から分娩後までの期間において、媒体群の一部の動物で抗 KHK4827 結合抗体が検出されたが、どちらの試験も評価に使用した媒体群の動物に対する KHK4827 の曝露は定量下限未満であることから、上記 2 試験において KHK4827 投与の影響は評価できていると判断した。

KHK4827 市販予定製剤は添加物として L-グルタミン酸を含有しており、その 1 日あたりの投与量は L-グルタミン酸の添加物としての皮下投与での使用前例を上回る。したがって、新添加剤に該当することから、各種公開情報等に基づき、L-グルタミン酸の安全性評価を実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

KHK4827 はヒト IL-17RA に高い結合親和性を示し（2.6.2.2.1）、ヒト IL-17A と競合的にヒト IL-17RA に結合した（2.6.2.2.2）。また、ヒト全血を用いた評価系において、KHK4827 はリンパ球、単球及び顆粒球の細胞表面に結合し、ヒト IL-17A 刺激依存的な IL-6 メッセンジャーRNA（mRNA）の発現を阻害した（2.6.2.2.3）。ヒト包皮線維芽細胞（HFF）及びヒト肺線維芽細胞において、KHK4827 はヒト IL-17A 刺激依存的な成長関連がん遺伝子（GRO）α 産生を濃度依存的に阻害した（2.6.2.2.4）。ヒト皮膚線維芽細胞（NHDF）を用いてヒト IL-17RA/IL-17RC 複合体のリガンドであるヒト IL-17A、IL-17F 又は IL-17A/F ヘテロ二量体の生物活性に対する阻害作用を評価したところ、KHK4827 はそれぞれのリガンド刺激に依存的な GROα 産生を阻害し、各リガンドの生物活性に対しておおむね同等の阻害活性を示した（2.6.2.2.4）。ヒト表皮角化細胞（NHEK）を用いてヒト IL-17RA/IL-17RE 複合体のリガンドであるヒト IL-17C の生物活性に対する阻害作用を評価したところ、KHK4827 はヒト IL-17C 刺激依存的なデフェンシン β4 mRNA の発現を最高濃度で部分的（約 40%）に抑制した（2.6.2.2.5）。ヒト末梢血単核細胞を用いてヒト IL-17RA/IL-17RB 複合体のリガンドであるヒト IL-25 の生物活性に対する阻害作用を評価したところ、KHK4827 はヒト IL-25 刺激依存的な IL-5 産生を阻害した（2.6.2.2.6）。以上より、KHK4827 はヒト IL-17RA に特異的に結合し、ヒト IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体及び IL-25 のヒト IL-17RA を介した生物活性を阻害すること、並びに IL-17C の IL-17RA を介した生物活性を部分的に阻害することが明らかとなった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルの IL-17RA に対する KHK4827 の結合活性及び生物活性を評価した（2.6.2.2.7）。KHK4827 はカニクイザル皮膚線維芽細胞（NCDF）からのサル IL-17A 又は IL-17F 刺激依存的な IL-6 産生を阻害し、IL-17A と IL-17F のどちらで刺激した場合も、NCDF 及び NHDF からの IL-6 産生に対する阻害活性はおおむね同等であった。KHK4827 はウサギの単球及びリンパ球に結合し、ウサギ皮膚線維芽細胞からのウサギ IL-17A 刺激依存的な IL-6 mRNA の発現を阻害した。しかし、KHK4827 のウサギ IL-17RA に対する阻害活性はカニクイザル又はヒト IL-17RA に対する阻害活性に比較して弱かった。なお、ヒト、

カニクイザル及びウサギ正常組織におけるビオチン標識 KHK4827 の陽性反応部位及び染色強度はそれぞれ同様であり、いずれも既報の IL-17R 発現部位におおむね一致していた（2.6.6.8.1）（Miossec et al, 2009）。一方、KHK4827 はマウス及びラットの単球及びリンパ球に結合しなかった。また、イヌ IL-17RA に対する KHK4827 の結合活性は、陰性対照抗体がイヌの単球及びリンパ球に対して非特異的に結合したため、評価できなかった。

抗マウス IL-17RA 抗体の M751 及び M750 はマウス IL-17A 及び IL-17F のマウス IL-17RA を介した生物活性を阻害したことから、KHK4827 サロゲート抗体としてマウスを用いた *in vivo* 薬理試験に使用した（2.6.2.2.8）。

K14/mIL-1F6 遺伝子改変マウスを用いた 12-*O*-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート誘発乾癬様皮膚炎モデルを用いて、抗マウス IL-17RA 抗体の皮膚炎に対する作用を評価した。皮膚病理所見として、病変部で表皮過形成、表皮層内の好中球性膿胞、角化異常による表皮剥離及び真皮への炎症細胞浸潤が認められたが、これらの所見は M751 投与により改善した。また、皮膚組織中の各種炎症性ケモカイン及びサイトカインの mRNA 発現量も陰性対照抗体投与群に比べて低下した（2.6.2.2.9）。同様に、IL-17RA 遺伝子欠損マウスは Toll 様受容体 7 及び 8 のリガンドであるイミキモドの塗布により誘導される乾癬様皮膚症状に対して抵抗性を示すことが報告されている（van der Fits et al, 2009）。以上より、KHK4827 が乾癬に対して改善作用を有する可能性が示唆された。

マウスを用いたコラーゲン誘発関節炎（CIA）モデルを用いて、抗マウス IL-17RA 抗体の関節炎に対する作用を評価した（2.6.2.2.10）。関節炎の惹起により関節炎の病態スコア（四肢の発赤及び腫脹）の上昇や骨破壊及び関節軟骨のびらんが認められたが、抗マウス IL-17RA 抗体の予防投与（発症前から投与）又は治療投与（発症後から投与）によりこれらの関節炎の病態が抑制された。IL-17RA 遺伝子欠損マウスが関節炎症状に抵抗性を示すことは当該試験結果を支持する（Roeleveld and Koenders, 2015; Yamamoto and Kawahito, 2011）。また、p55/p75 腫瘍壊死因子（TNF）R 遺伝子欠損マウスを用いた CIA モデルに対しても、抗マウス IL-17RA 抗体の治療的投与は関節炎の病態スコアの上昇を抑制した。以上より、KHK4827 が炎症性関節炎に対して改善作用を有する可能性が示唆された。また、炎症性関節炎において TNFα に非依存的な病態メカニズムが存在する可能性が示唆されており（Feldmann, 2002）、TNFα 阻害による治療に抵抗性の炎症性関節炎患者に対して KHK4827 が有効である可能性が示唆された。

2.4.2.2 副次的薬理試験

ヒト IL-17RB 及び IL-17RC は IL-17RA に最も相同性が高い IL-17R ファミリーメンバーである（ヒト IL-17RA とのアミノ酸配列の相同性はそれぞれ 26%及び 23%）（Toy et al, 2006; Lee et al, 2001）。KHK4827 の結合は IL-17RA 選択的であり、ヒト IL-17RB 及び IL-17RC には結合しないことが確認された（2.6.2.3.1）。

KHK4827 のヒト IL-17RA への結合によるヒト IL-17RA 活性化作用を評価したところ、KHK4827 は単独又は二次抗体で架橋された状態で HFF からの GROα 産生を誘導せず、IL-17RA を活性化しないことが確認された（2.6.2.3.2）。また、KHK4827 は二次抗体で架橋された条件においても IL-17A 刺激依存的な生物活性を阻害した。

卵白アルブミン誘発喘息モデルを用いて肺の炎症反応及び気道過敏性（AHR）に対する作用を評価したところ、抗マウス IL-17RA 抗体は気管支肺胞洗浄液中の白血球数、Th2 細胞産生サイトカインである IL-5 及び IL-13 濃度、肺組織の病理学的炎症スコア、杯細胞過形成スコア及び AHR を低下させた（2.6.2.3.3）。

各種炎症性腸疾患モデルを用いて大腸炎に対する作用を評価したところ、抗マウス IL-17RA 抗体はデキストラン硫酸ナトリウム誘導大腸炎モデル及び CB17 Prkdc^{scid} マウス CD4^{+}/CD62L^{+}（CD45RB^{hi}）T 細胞移入大腸炎モデルの大腸炎症状を改善せず、mdr1a 遺伝子欠損マウス細菌感染モデルの病態を悪化させた（2.6.2.3.4）。

IL-17RA を介したシグナル伝達は様々な生理作用又は病態生理作用に関与している可能性があることから、IL-17RA、IL-17 サイトカイン及び Th17 細胞の生理作用及び疾患関連性について各種公開情報に基づき調査したところ、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに加え、単球及びマクロファージの減少、予防接種の効果の減少、心血管系への影響、骨吸収に対する影響、体重に対する影響、網膜視細胞に対する毒性、並びにがん原性リスクが仮説として想定される KHK4827 の意図しない影響として抽出された。これらについて、試験成績との比較検討をふまえた結果、仮説として想定される KHK4827 の意図しない影響として抽出されたものはいずれも起こる可能性が低いと考えられた。なお、それぞれのリスクや影響に関する検討と考察の詳細、並びに公表文献等は 2.6.2.3.5 及び参考 4.2.1.2-8 に記載した。また、がん原性リスクの検討と考察の詳細、並びに公表文献等は 2.6.6.5 及び参考 4.2.3.4.3-1 に記載した。

KHK4827 は IgG2 抗体であることから、Fc ドメインの機能として、エフェクター活性（FcγRIIa に対する結合活性及び抗体依存性細胞障害（ADCC）活性）及び胎児性 Fc 受容体（FcRn）に対する結合活性を評価した（3.2.S.3.1、2.6.2.3.6）。KHK4827 は FcγRIIa に濃度依存的に結合したが、ADCC 活性は認められなかった。KHK4827 は FcRn に濃度依存的に結合し、Fc ドメインの機能は保持されていることが確認された。

KHK4827 には、重鎖定常領域（C_H）2 ドメインに 2 アミノ酸置換（[redacted]）を有する重鎖変異体（以下、KD バリアントと記載）が含まれている。製造方法 2 の KHK4827 の KD バリアントの出荷規格値は[redacted]%に設定されたが、これまでに実施した臨床試験で使用された製造方法 2 の KHK4827 の KD バリアント含量は[redacted]%であった。抗体の抗原認識性及び結合性は可変領域で決定付けられることから、KD バリアントの 2 アミノ酸置換は KHK4827 の抗原との結合性に影響を及ぼさないと考えられた。KD バリアントの 2 アミノ酸置換は C_H2 ドメインに位置することから、Fc ドメインの機能に及ぼす影響として FcγRIIa、FcγRIIIa 及び FcRn に対する結合活性を評価した（3.2.S.3.1）。KD バリアントは FcγRIIa への結合に対して影響を及ぼさなかったが、FcγRIIIa への結合をわずかに低下させた。KHK4827 は ADCC 活性を示さないことから、KD バリアントの影響は FcγRIIIa に対する結合低下であり、Fc ドメインを介したエフェクター活性に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられた。FcRn と IgG の C_H2 ドメインと C_H3 ドメインの境界部分は弱酸性条件下（~pH 6）で結合し、中性から塩基性条件下（~pH 7.4）で解離することから、両条件下で KD バリアントの結合活性を評価した。KD バリアントは pH 6 では FcRn に対して非変異 KHK4827 に比べて高い結合活性を示した。一方、pH 7.4 では KD バリアントと非変異 KHK4827 の FcRn 結合活性はほとんど変らなかった。KHK4827 市販予定製剤の KD バリアント含量は[redacted]%以下に制御される予定であり、生理的条件において KD バリアントが KHK4827 の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.4.2.3 安全性薬理試験

2.4.2.3.1 主要な生理的機能に及ぼす影響

安全性薬理試験の評価はカニクイザルを用いた 1、3 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験に組み込んで実施し、KHK4827 の主要な生理的機能（循環器系、呼吸器系、腎臓及び中枢神経系）に及ぼす影響について調べた（2.6.2.4）。KHK4827 は週 1 回の投与頻度で 25、90 及び 350 mg/kg/回（1 及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験）又は 10、25 及び 90 mg/kg/回（6 ヵ月間反復投与毒性試験）を投与した。心電図検査、バイタルサイン（心拍数、呼吸数及び体温）の測定、並びに血圧測定（3 ヵ月間反復投与毒性試験のみ）は麻酔下で実施した。一般状態観察、心電図、心拍数、血圧、呼吸数及び体温の各検査項目において、KHK4827 の循環器系及び呼吸器系への影響を示唆する変化は認められなかった。血液生化学的検査における尿素窒素、クレアチニン及び電解質並びに尿検査の各検査項目において、KHK4827 の腎臓への影響を示唆する変化は認められなかった。一般状態観察及び体温測定において、KHK4827 の中枢神経系への影響を示唆する変化は認められなかった。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

雄性カニクイザルに 0.5~50 mg/kg の KHK4827 を静脈内及び皮下に単回投与したとき、KHK4827 の曝露（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、0.5~5 mg/kg の用量では用量比以上に増加し、5 mg/kg 以上の用量では用量におおむね比例して増加した（2.6.4.3.1）。KHK4827 の薬物動態の非線形性は低用量で顕著であり、高用量では全身クリアランスの低下とともに線形に近づいたことから、KHK4827 の消失には標的である IL-17RA を介した消失が関与しているものと考えられた。KHK4827 を単回皮下投与したときの生物学的利用率は 97.7%であり、良好な吸収性を示した。

カニクイザルに 10~350 mg/kg の KHK4827 を静脈内及び皮下に反復投与したとき、KHK4827 の曝露は用量依存的に増加し、反復投与による薬物動態の変化や雌雄差は認められなかった（2.6.4.3.2）。初回投与と反復投与時の AUC_{0-168h} 比から算出した累積係数は 1.39~2.44 であり、顕著な蓄積性はないものと考えられた。

妊娠カニクイザルに KHK4827 を 18 週間反復皮下投与したときの曝露は、6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験での曝露とおおむね同等であり、妊娠による KHK4827 の曝露への影響はないものと考えられた（2.6.4.3.2.4）。出生児の血清中 KHK4827 濃度の母動物の血清中 KHK4827 濃度に対する比は 1.47~4.79（中央値）であり、母動物の血清中濃度と同等又はそれ以上の濃度が検出された。KHK4827 の乳汁移行率（乳汁中 KHK4827 濃度/血清中 KHK4827 濃度）は 0.0981%（中央値）と非常に低いことから、乳汁を介した出生児への曝露はほとんど無いものと考えられた。よって、出生児で検出された KHK4827 は胎盤を介して胎児期に移行したものと考えられた。

2.4.3.2 分布

投与された KHK4827 はおおむね血中に存在するものと考えられたことから、該当する試験は実施していない。

2.4.3.3 代謝

KHK4827 は内因性の抗体と同様の代謝経路により分解されると考えられるため、該当する試験は実施していない。

2.4.3.4 排泄

KHK4827 の分子量（約 147,000）から直接腎排泄される可能性は低く、内因性の抗体と同様に分解された後に貯蔵、再利用、排泄されると考えられるため、該当する試験は実施していない。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

2.4.3.6 その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかったが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験の初回投与時（最高用量：350 mg/kg）において、急性の毒性変化は認められなかった（2.6.6.2）。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、KHK4827 を週 1 回の投与頻度で 1 ヵ月間（皮下及び静脈内、投与量:25、90 及び 350 mg/kg/回）、3 ヵ月間（皮下、投与量:25、90 及び 350 mg/kg/回）及び 6 ヵ月間（皮下、投与量：10、25 及び 90 mg/kg/回）反復投与した（2.6.6.3）。KHK4827 投与群の一部では抗 KHK4827 抗体陽性となった個体で KHK4827 の曝露低下が認められたが、いずれの試験においても投与期間を通じて毒性評価に十分な曝露が確認された（表 2.4.5-1）。

KHK4827 投与の影響として認められた主な変化は、投与部位の反応と皮膚及び舌の炎症であった。

<u>投与部位の反応</u>

3 ヵ月間反復投与毒性試験の 350 mg/kg 群において、一般状態観察で投与部位の腫脹及び痂皮、膿瘍が認められ、病理組織学的検査では軽度から重度の組織球性の炎症が確認された。上記変化は、休薬期間中に回復性を示したが、病変の重症度から毒性と判断した。一方、90 mg/kg 群の投与部位では、病理組織学的検査において軽微な組織球性の炎症が認められたのみであった。病変の程度が軽く、一般状態観察で異常が認められないことから毒性学的意義はないと判断した。6 ヵ月間反復投与毒性試験において、一般状態観察で投与部位の異常所見は認められなかった。病理組織学的検査では 25 mg/kg 以上の投与群の雌と 90 mg/kg 群の雄の投与部位で、媒体群と比較して慢性活動性炎症の発現頻度の増加及び程度の増悪（軽微から軽度）が認められたが、程度が軽く、いずれも休薬期間中に回復していることから毒性学的意義はないと判断した。また、投与期間の長期化に伴い投与部位の炎症の程度が重篤になることはないと考えられた。

皮膚及び舌の炎症

6 ヵ月間反復投与毒性試験の 25 mg/kg 以上の投与群において皮膚の発赤、紅斑及びドライスキンが認められた。皮膚の病理組織学的検査では、25 mg/kg 以上の投与群で表皮肥厚（過角化）及び常在微生物（酵母及び細菌）の異常増殖やリンパ球浸潤を特徴とする表在性の皮膚炎が認められた。舌の病理組織学的検査では、10 mg/kg 以上の投与群でリンパ球、マクロファージや好中球の浸潤を伴う表在性の舌炎が認められ、25 mg/kg 以上の投与群では舌の角質層に菌糸体が認められた。宿主の微生物に対する免疫機能の調節には IL-17RA を介したシグナル伝達が関与していることから、皮膚及び舌における表在性の炎症反応は IL-17 シグナル経路を介した宿主の免疫調節機能に対して KHK4827 が薬理作用を及ぼした結果と考えられた（2.6.2.3.5.3、参考 4.2.1.2-8）。3 ヵ月間反復投与毒性試験の投与期間終了時の剖検において KHK4827 投与群で低頻度に認められた皮膚病変（亜急性の炎症を伴った表皮肥厚：過角化）は、6 ヵ月間反復投与毒性試験で認められた皮膚病変と特徴が類似しており、初期段階の変化である可能性が考えられた。上述の皮膚及び舌の表在性炎症は、いずれも程度が軽く限局した所見であり、休薬期間中に回復又は回復性を示したことから、毒性学的意義はないと判断した。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

KHK4827 は完全ヒト型 IgG2 抗体であることから、ICH-S6（R1）に従い、遺伝毒性試験は実施していない。

2.4.4.4 がん原性試験

KHK4827 のがん原性試験は実施していない。免疫抑制作用の評価を含めた 6 ヵ月間までの反復投与毒性試験の結果及び公開情報に基づき、KHK4827 のがん原性（発がん性及び悪性腫瘍増悪）のリスクを総合的に評価した。反復投与毒性試験において増殖性病変や前がん病変は認められておらず、IL-17 シグナル経路に関する公開情報の調査の結果、KHK4827 が直接的又は間接的に発がん性、腫瘍形成及び増殖促進作用、転移促進作用を示す可能性は低いことが示唆される。KHK4827 は免疫調節薬であり免疫抑制薬ではないこと、これまでに実施した臨床試験においてがん原性のリスクは認められていないことから、KHK4827 のがん原性のリスクは低いと考えられた（2.6.6.5）。KHK4827 で実施可能ながん原性試験の評価系（動物種及び評価法）をふまえ、がん原性試験を実施することで KHK4827 のがん原性のリスクに関して有意義な情報が得られる可能性は低いと判断した。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験において、KHK4827（最高用量：350 mg/kg）を妊娠第 7 及び 14 日に皮下投与した（2.6.6.6.1）。投与した個体の 95%で抗 KHK4827 結合抗体の産生が認められ、器官形成時期における KHK4827 濃度の曝露低下及び免疫複合体沈着を伴う腎障害が認められた。よって、ウサギは KHK4827 の生殖発生毒性の評価に適切な動物種ではないと判断した。

受胎能への影響は性成熟したカニクイザル（4.7~7.6 歳齢）を用いた週 1 回 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（投与量：10、25 及び 90 mg/kg/回）の中で評価した（2.6.6.6.2）。雄性及び雌性生殖器（器官重量及び病理組織学的検査）、並びに精子機能（運動能、密度、形態）に対する KHK4827 の影響は認められず、雌雄受胎能に対する無毒性量（NOAEL）は 90 mg/kg/週と判断した（表 2.4.5-1）。

妊娠カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験では、KHK4827（投与量：25 及び 90 mg/kg/回）を妊娠第 20~22 日（妊娠確認日による）から妊娠終了時まで週 1 回の投与頻度で皮下投与した（2.6.6.6.3）。KHK4827 投与群の一部では抗 KHK4827 抗体陽性となった個体で KHK4827 の曝露低下が認められたが、いずれの母動物においても投与期間を通じて毒性評価に十分な曝露が確認された（表 2.4.5-1）。母動物の毒性及び母体機能、胚・胎児及び出生児の発生、並びに出生後 6 ヵ月までの発達及び各種機能に対する KHK4827 の影響は認められず、NOAEL は 90 mg/kg/週と判断した。

2.4.4.6 局所刺激性試験

KHK4827 の反復皮下投与による投与部位に対する局所刺激性は、製造方法 1 の KHK4827 を用いて実施したカニクイザルを用いた 1、3 又は 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験の中で評価した（2.6.6.7.1）。3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験の 90 及び 350 mg/kg 群、並びに 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験では 25（雌のみ）及び 90 mg/kg 群で投与部位反応が認められたが、いずれも休薬期間中に回復又は消失した。

ウサギを用いた単回皮下投与による局所刺激性試験において、3 種類の KHK4827 投与液（表 2.4.4.6-1）を用いて製造方法 1 と製造方法 2 の KHK4827 の投与部位における局所刺激性を比較した（2.6.6.7.2）。製造方法 1 及び希釈した製造方法 2 の KHK4827 の投与部位では局所刺激反応は認められなかった。一方、製造方法 2 の KHK4827 の投与部位では、投与部位反応（浮腫及び紅斑）が認められた。製造方法 2 の KHK4827 の投与部位で認められた浮腫及び紅斑は一過性であった。また、製造方法 2 の KHK4827 に起因した組織傷害は認められなかった。製造方法 2 の KHK4827 は製造方法 1 及び希釈した製造方法 2 の KHK4827 に比べてタンパク濃度が高いこと、タンパク濃度以外は製造方法 2 と同一の組成である希釈した製造方法 2 の KHK4827 では局所刺激反応が認められなかったことから、製造方法 1 と製造方法 2 の KHK4827 の局所刺激性の違いは、タンパク濃度に起因すると考えられた。

表 2.4.4.6-1 KHK4827 投与液の組成

投与液	KHK4827 濃度	添加物及び pH	備考
製造方法 1 の KHK4827	70 mg/mL	[redacted]	非臨床試験、一部の海外臨床試験で使用した治験薬と同一の組成
製造方法 2 の KHK4827	140 mg/mL	10 mmol/L L-グルタミン酸、3%（w/v）L-プロリン、0.01%（w/v）ポリソルベート 20、pH 4.8	すべての国内臨床試験及び大部分の海外臨床試験で使用した治験薬、並びに市販予定製剤と同一の組成
希釈した製造方法 2 の KHK4827	70 mg/mL	製造方法 2 の KHK4827 と媒体 a) の同量混合	製造方法 2 と KHK4827 濃度以外は同一の組成

a）媒体：[redacted]

2.4.4.7 その他の毒性試験

2.4.4.7.1 組織交差反応性試験

ビオチン標識 KHK4827 を用いて、免疫組織化学染色法によりヒト、カニクイザル及びウサギの正常組織に対する組織交差反応性を評価した（2.6.6.8.1）。

陽性細胞の種類や存在部位、染色の強度はいずれの種においても類似しており、以下の組織や細胞でビオチン標識 KHK4827 の特異的な陽性反応が認められた。

- 様々な組織中の常在性及び浸潤した単核細胞及び樹状細胞（形態学的にリンパ球、クッパー細胞を含むマクロファージ、組織球及び樹状細胞に一致した細胞）の細胞膜、細胞質及び細胞質内顆粒
- 表皮又は粘膜上皮の基底膜
- 毛包上皮細胞の細胞膜及び細胞質内顆粒
- 筋組織の細胞質内フィラメント及び顆粒、並びに細胞質（細胞膜は陰性）

なお、細胞質内部は通常 *in vivo* では KHK4827 が到達できない領域であり、細胞質や細胞質内顆粒及びフィラメントの免疫組織化学染色については、陽性反応の生物学的意義は低いと考えられた。また、KHK4827 に特異的な陽性反応が認められた部位は、既報の IL-17R 発現部位とおおむね一致していた（Miossec et al, 2009）。

2.4.4.7.2 免疫原性試験

免疫原性を評価するための単独の試験は実施しておらず、カニクイザルを用いた毒性試験（2.6.6.3.1、2.6.6.3.2、2.6.6.3.3、2.6.6.6.3）及び薬物動態試験（2.6.4.3.1）に組み込んで評価を実施した。一部のカニクイザルで抗 KHK4827 結合抗体及び抗 KHK4827 中和抗体の産生が認められたが、抗 KHK4827 抗体により全身的曝露量の低下が認められた個体はわずかであり、いずれの試験も KHK4827 の毒性評価に十分な曝露が得られた。

2.4.4.7.3 免疫毒性試験

反復投与毒性試験において、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査の結果から免疫毒性の懸念を示唆する変化は認められなかった。また、カニクイザルを用いた 3 及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験、並びに拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（出生児）の中でリンパ球サブセット解析及び T 細胞依存性の抗体産生能の評価を実施したところ、いずれの毒性試験の最高用量においても KHK4827 投与による免疫機能への影響は認められなかった（2.6.6.3.2、2.6.6.3.3、2.6.6.6.3）。

2.4.4.7.4 依存性試験

KHK4827 の作用機序より依存性のリスクを有する可能性は想定されないこと、KHK4827 の臨床試験において薬物乱用や悪用につながるリスクを示唆する症状は観察されていないこと、KHK4827 は血液脳関門をほとんど通過しないと考えられることから、該当する試験は実施していない。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の曝露（C_{max}）は、臨床推奨用量（210 mg を 2 週に 1 回）の曝露（C_{max}）の最大 387 倍（初回投与時）及び 537 倍（最終投与時）であったが、神経行動学的評価において影響は認められなかった。また、KHK4827 と同様に IL-17 シグナル経路に対して抑制的に作用するセクキヌマブ（コセンティクス®）、ウステキヌマブ（ステラーラ®）及びイキセキズマブの臨床試験において神経行動学的な作用は報告されていない（Leonardi et al, 2012; McInnes et al, 2013; Genovese et al, 2014; Langley et al, 2014; Langley et al, 2015;Griffiths et al, 2015; Xiong et al, 2015）。

2.4.4.7.5 代謝物の毒性試験

該当する試験は実施していない。

2.4.4.7.6 原薬の同等性／同質性

KHK4827 は、開発過程における製造方法の変更により 3 種類の製造方法の原薬が存在する（3.2.S.2.6）。製造方法 1 及び 2 の原薬はどちらも [redacted]（[redacted]）で製造され、その後、商業生産に向けてスケールアップ等を行い Amgen Rhode Island（ARI）に技術移管されて製造方法 3 の原薬が製造された。

製造方法 1、2 及び 3 の原薬の同等性／同質性は、規格及び特性解析等に基づき評価されており、その結果から安全性、有効性及び薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた（3.2.S.2.6、3.2.S.3.1、2.6.6.7.2）。製造方法 1 の原薬（[redacted]）はすべての非臨床毒性試験及び一部の海外臨床試験で使用した。製造方法 2 の原薬（[redacted]）はすべての国内臨床試験及び大部分の海外臨床試験で使用した。製造方法 3 の原薬（ARI）は一部の海外第 III 相臨床試験で使用しており、KHK4827 市販予定製剤に使用される。

製造方法 1 の原薬は KHK4827 濃度 70 mg/mL、添加物として [redacted]mmol/L[redacted]%（w/v）[redacted]%[redacted]w/v）[redacted] pH[redacted] の原薬である（3.2.P.2.2）。一方、製造方法 2 及び 3 の原薬は KHK4827 濃度 140 mg/mL、添加物として 10 mmol/L L-グルタミン酸、3%（w/v）L-プロリン及び 0.01%（w/v）ポリソルベート 20 を含む pH 4.8 の原薬である（3.2.P.2.2）。製造方法 2 及び 3 の原薬から製造される KHK4827 製剤は、最終的に添加物として 30 mmol/L L-グルタミン酸、2.4%（w/v）L-プロリン及び 0.01%（w/v）ポリソルベート 20 を含む pH 4.8 の製剤となるが、L-グルタミン酸及び L-プロリン濃度が原薬と製剤で異なることは、製造工程における KHK4827 タンパクと添加物の相互作用に起因する（3.2.P.1）。

2.4.4.7.7 不純物／KHK4827 関連物質の毒性試験

不純物を用いた毒性試験は実施していない。

KHK4827 の目的物質関連物質である KD バリアントは、すべての毒性試験及び臨床試験で使用した原薬の各ロットにわずかに含まれており、製造方法 1 の原薬に比べて製造方法 2 の原薬で含有率が高い（3.2.S.2.6）。KD バリアントを [redacted]%含む KHK4827（DS Lot No.[redacted]）を用いて実施したカニクイザル 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（最高用量 : 90 mg/kg）の NOAEL は 90 mg/kg/週であり、このときの KD バリアントの投与量は [redacted]mg/kg/ 週に相当する。製造方法 2 の原薬 KD バリアントの出荷規格値は [redacted]%に設定されたが、これまでに実施した臨床試験で使用された製造方法 2 の原薬の KD バリアントの含有率は [redacted]~[redacted]%であった。KHK4827 を 210 mg 投与された被験者（平均体重 : 90.47 kg）における KD バリアント投与量は最大 [redacted]mg/kg（[redacted]%含有で [redacted]mg）であり、これは体重 60 kg の被験者における KD バリアント投与量として最大 [redacted]mg/kg に相当する。KHK4827 市販予定製剤に用いられる原薬の KD バリアント含量は [redacted]%以下に制御される予定である。臨床推奨用量（210 mg）の KHK4827 市販予定製剤を体重 60 kg のヒトに投与した場合、KD バリアント投与量は最大 [redacted]mg/kg（[redacted]%含有で [redacted]mg）に相当すると考えられる。よって、臨床推奨用量（210 mg）の KHK4827 を投与したときに想定される KD バリアントの最大投与量（[redacted]%含有で [redacted]mg）の安全性は、カニクイザル 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験の中で確認されている。

以上より、最大で [redacted]%の KD バリアントを含む KHK4827 市販予定製剤の安全性情報は、これまでに実施した非臨床試験及び臨床試験より得られた KHK4827 の安全性情報と異ならないと判断した。

2.4.4.7.8 新添加物に関する毒性試験

KHK4827 市販予定製剤は添加物として L-グルタミン酸（分子量：147.13）を 30 mmol/L の濃度で含有している。臨床推奨用量（210 mg）において皮下投与される L-グルタミン酸の 1 日あたりの最大投与量は 6.5 mg となり、皮下投与での使用前例を上回る（フィルグラスチム BS 注シリンジ「サンド」添付文書, 2014; メトレレプチン皮下注用 11.25 mg 添付文書, 2013）。L-グルタミン酸は新添加物に該当することから、単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及び遺伝毒性に関する公表文献をもとに安全性を評価した（2.6.6.8.6）。

L-グルタミン酸は、KHK4827 市販予定製剤に含まれる 1 日あたりの最大投与量（6.5 mg）をはるかに上回る量の経口又は混餌投与による単回投与、反復投与及び生殖発生毒性試験において毒性は認められず、遺伝毒性試験の結果も陰性であった（2.6.6.8.6）。更に、KHK4827 市販予定製剤に添加物として含まれる L-グルタミン酸の 1 日あたりの最大投与量に比べて、1 日に摂取する食事性タンパク質由来の L-グルタミン酸の吸収量（約 6 g）や（食品安全委員会, 2008）、輸液等に有効成分として含まれる L-グルタミン酸の静脈内投与による 1 日あたりの最大投与量（750 mg）は十分に高かった（パレプラス輸液 添付文書, 2014）。

以上より、KHK4827 市販予定製剤に含まれる L-グルタミン酸の 1 日あたりの最大投与量 6.5 mg は、L-グルタミン酸の添加物としての皮下投与での使用前例を上回るものの、ヒトに対する安全性に問題はないと考えられた。

2.4.5 総括及び結論

KHK4827 の非臨床試験は、バイオ医薬品の安全性試験（S6（R1））、医薬品の生殖毒性試験法（S5（R2））及び非臨床安全性試験の実施時期（M3（R2））に関する ICH ガイドラインに従って計画、実施した。すべての毒性試験（トキシコキネティクス試験を含む）は、一部の測定を除き GLP に準拠して実施した。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザル IL-17RA に対する KHK4827 の結合活性及び生物活性を評価した結果、KHK4827 はカニクイザルにはヒトとおおむね同等の生物活性を示し、ウサギにはヒトに比べて弱い生物活性を示した。一方、げっ歯類（マウス及びラット）の IL-17RA には結合せず、イヌ IL-17RA に対する結合活性は陰性対照抗体の非特異的結合により評価できなかった。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験において、KHK4827 の免疫原性に起因した腎毒性及び顕著な曝露低下が認められたため、ウサギは毒性評価動物種として不適切と判断した。以上より、KHK4827 の薬物動態試験及び毒性試験（局所刺激性試験を除く）に用いる動物種としてカニクイザルを選択した。

In vivo 試験の投与経路は、一部の試験を除き臨床試験と同様に皮下投与を選択した。

KHK4827 を用いた非臨床試験の被験物質には、製造方法 1 の KHK4827 を使用した。ウサギを用いた局所刺激性試験の被験物質には製造方法 1 の KHK4827 及び製造方法 2 の KHK4827 を使用した。なお、KHK4827 はげっ歯類の IL-17RA に結合しないことから、マウスを用いた *in vivo* 薬理試験には KHK4827 サロゲート抗体として抗マウス IL-17RA 抗体（M751 及び M750）を使用した。

<u>KHK4827 の薬理作用</u>

KHK4827 及び KHK4827 サロゲート抗体を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験成績から、KHK4827 は以下の薬理学的特徴を有することが示された。

- KHK4827 はヒト IL-17RA に選択的に結合し、IL-17A、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-17F、及び IL-25 の IL-17RA を介した生物活性を阻害する。また、IL-17C の IL-17RA を介した生物活性を部分的に阻害する。
- KHK4827 はヒト、カニクイザル及びウサギ IL-17RA に生物活性を示すが、マウス及びラット IL-17RA に対しては生物活性を示さない。
- KHK4827 サロゲート抗体がマウス乾癬及び炎症性関節炎モデルの病態を改善したことから、KHK4827 は乾癬及び関節炎に対して治療効果を有する可能性が示唆される。

KHK4827 の薬物動態

カニクイザルを用いた薬物動態試験成績から、KHK4827 は以下の薬物動態学的特徴を有することが示された。

- KHK4827 の曝露は用量依存的に増加し、低用量では非線形、高用量では線形の薬物動態を示す。
- KHK4827 を単回皮下投与したとき、生物学的利用率は 97.7%である。
- KHK4827 を反復皮下投与したとき、薬物動態の変化や顕著な蓄積性は認められない。
- KHK4827 の薬物動態に顕著な雌雄差は認められない。
- KHK4827 は乳汁中にわずかに移行する。
- KHK4827 は胎盤を介して胎児に移行することが示唆される。

KHK4827 の安全性

カニクイザルを用いた毒性試験では、いずれの試験においても投与期間を通じて臨床推奨用量(210 mg)の KHK4827 をヒトに投与したときのリスクを評価する上で十分な曝露が得られた。各毒性試験の NOAEL での全身的曝露量は、乾癬患者を対象とした臨床試験において臨床推奨用量(210 mg)を投与したときの全身的曝露量に比べて AUC 比で 27~111 倍高かった(表 2.4.5-1)。よって、臨床推奨用量に比べて十分な安全域が確保されていると判断した。

表 2.4.5-1　各毒性試験における無毒性量と臨床推奨用量での全身的曝露量の比

投与期間	試験番号	無毒性量（mg/kg/週）	無毒性量での $AUC_{0\text{-}168h}$[a]（μg·h/mL）	無毒性量と臨床推奨用量（210 mg）の AUC 比[b]
1 ヵ月	107059	350	325000	111
3 ヵ月	107713	90	159000	55
6 ヵ月	107714	90[c]	137000	47
妊娠 20 日又は 22 日から分娩まで	107716	90	77500	27

a: 最終皮下投与時の $AUC_{0\text{-}168h}$（μg·h/mL）の平均値
b: 20120102 試験で 2 週に 1 回の頻度で 210 mg の KHK4827 を投与した乾癬患者の Week10~12 の血清中 KHK4827 濃度推移から算出した平均 $AUC_{0\text{-}\tau}$: 243（μg·day/mL）を用いた。
c: 一般毒性及び 雌雄受胎能に関する無毒性量
AUC 比: [（$AUC_{0\text{-}168h}$/24）/ヒト $AUC_{0\text{-}\tau}$]×2*
*: 投与頻度の違い（ヒトは 2 週に 1 回、毒性試験では週 1 回）を補正する係数。

安全性薬理試験及び毒性試験成績から、KHK4827 の安全性として以下の特徴を有することが示された。

- KHK4827 はカニクイザルにおける忍容性が高い。
- KHK4827 はカニクイザルの主要な生理的機能（循環器系、呼吸器系、腎臓及び中枢神経系）に対して影響を及ぼさない。

- 反復投与毒性試験で KHK4827 投与の影響として認められた変化は投与部位の反応と皮膚及び舌の表在性炎症であり、どちらも休薬により回復する。
- KHK4827 のがん原性リスクは低いことが示唆される。
- KHK4827 は受胎能、母動物の毒性及び母体機能、胚・胎児及び出生児の発生、並びに出生後 6 ヵ月までの発達及び各種機能に対して影響を及ぼさない。
- KHK4827 は IL-17 シグナル経路を介した生理機能に対する薬理作用に起因した影響を除き、免疫機能に対して影響を及ぼさない。
- 製造方法 2 の KHK4827 の投与部位に対する局所刺激性は、製造方法 1 の KHK4827 に比べて高いものの、肉眼的に確認される投与部位反応は一過性であり、組織傷害を伴わない。また、KHK4827 の局所刺激性の差異はタンパク濃度の違いに起因していると考えられる。
- KHK4827 市販予定製剤 210 mg に含まれる最大 [redacted]%の KD バリアントの安全上の懸念は認められない。

また、KHK4827 市販予定製剤 210 mg 中に添加物として 6.5 mg 含まれる L-グルタミン酸は新添加物に該当するが、公表文献をもとに安全性を評価した結果、ヒトに対する安全性に問題はないと考えられる。

投与部位の反応は、カニクイザルとウサギのどちらにおいても回復性が確認されている。注射部位反応は KHK4827 投与に伴うリスクであるが、生物学的製剤に典型的なリスクであり、臨床試験成績をふまえ、重要な特定された又は潜在的なリスクではないと判断された。

皮膚及び舌の表在性炎症は、いずれの変化も休薬により回復性が確認されている。これらの皮膚及び粘膜に対する KHK4827 の投与による影響は、IL-17 シグナル経路を介した宿主の常在微生物に対する免疫調節機能に対して KHK4827 の薬理作用が影響を及ぼしたことに起因すると考えられる（2.6.2.3.5.3、参考 4.2.1.2-8）。なお、重篤な感染症は KHK4827 の重要な特定されたリスクと判断された。

カニクイザルにおいて、KHK4827 の乳汁中への移行が認められたことより、添付文書（案）【使用上の注意】にこの情報を記載し、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関して適切に注意喚起を行うこととした。

以上より、本項に記載した非臨床試験成績に基づく安全性の総合的な評価結果は、予定された用法・用量（添付文書案）において、KHK4827 を乾癬の治療を目的として成人患者へ投薬することを支持するものと考えられた。

KHK4827 は IL-17RA に選択的に結合し、IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-17C 等の IL-17RA を介した生物活性を阻害することにより、これらの生物活性が関与した乾癬及び関節炎の治療薬になると考えられる。また、非臨床試験に基づく安全性評価の結果から、KHK4827 を予定された用法・用量で投薬することは問題ないと考えられた。

2.4.6 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.4.7 参考文献

Feldmann, 2002

Feldmann M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol. 2002;2:364-71.

フィルグラスチム BS 注シリンジ「サンド」添付文書, 2014

フィルグラスチム BS 注 75 μg, 150 μg, 300 μg シリンジ「サンド」[添付文書]. 山形, 日本: サンド株式会社;2014 年 11 月（第 2 版）.

食品安全委員会, 2008
食品安全委員会. 添加物評価書 L-グルタミン酸アンモニウム. 府食第 277 号; 2008 年 3 月.

Genovese et al, 2014
Genovese MC, Greenwald M, Cho CS, Berman A, Jin L, Cameron GS, et al. A phase II randomized study of subcutaneous ixekizumab, an anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients who were naive to biologic agents or had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheumatol. 2014;66:1693-704.

Griffiths et al, 2015
Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2015:S0140-6736(15)60125-8.

Langley et al, 2014
Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014;371:326-38.

Langley et al, 2015
Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. Br J Dermatol. 2015;172(5):1371-83.

Lee et al, 2001
Lee J, Ho WH, Maruoka M, Corpuz RT, Baldwin DT, Foster JS, et al. IL-17E, a novel proinflammatory ligand for the IL-17 receptor homolog IL-17Rh1. J Biol Chem. 2001;276:1660-4.

Leonardi et al, 2012
Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2012;366:1190-9.

McInnes et al, 2013
McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. 2013;382:780-9.

メトレレプチン皮下注用 11.25 mg 添付文書, 2013
メトレレプチン皮下注用 11.25 mg [添付文書]. 大阪, 日本: シオノギ製薬; 2013 年 3 月（第 1 版）.

Miossec et al, 2009
Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. N Engl J Med. 2009;361:888-98.

パレプラス輸液 添付文書, 2014
パレプラス輸液 [添付文書]. 東京, 日本: エイワイファーマ株式会社; 2014 年 12 月（第 1 版）.

Roeleveld and Koenders, 2015

Roeleveld DM, Koenders MI. The role of the Th17 cytokines IL-17 and IL-22 in Rheumatoid Arthritis pathogenesis and developments in cytokine immunotherapy. Cytokine. 2015;74(1):101-7.

Toy et al, 2006
Toy D, Kugler D, Wolfson M, Vanden Bos T, Gurgel J, Derry J, et al. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. J Immunol. 2006;177:36-9.

van der Fits et al, 2009
van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. J Immunol. 2009;182:5836-45.

Yamamoto and Kawahito, 2011
Yamamoto A, Kawahito Y. New Helper T Cell “Th17”. Kyofuidaishi. 2011;120:589-96.

Xiong et al, 2015
Xiong HZ, Gu JY, He ZG, Chen WJ, Zhang X, Wang JY, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med. 2015;8(3):3156-72.