アクテムラ皮下注162 mg シリンジ・AI
（トシリズマブ（遺伝子組換え））
［大型血管炎］

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

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
IL-6	interleukin-6	インターロイキン6
IL-6R	interleukin-6 receptor	インターロイキン6レセプター
IV	intravenous injection	静脈注射
JIA	juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SC	subcutaneous injection	皮下注射

目次

頁

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
2.4.1.1　緒言 4
2.4.1.2　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 5
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.4　毒性試験 5
2.4.5　総括及び結論 5
2.4.6　参考文献 5

2.4　非臨床試験の概括評価

IL-6は，種々の細胞の分化誘導や増殖，免疫・炎症反応の調節あるいは血小板増多など，非常に多様な生理作用を有し，関節リウマチ（RA），キャッスルマン病，クローン病等，多くの炎症性疾患の病態に深く関わっていることが明らかになっている[1)-5)]。トシリズマブ（遺伝子組換え）（以下，トシリズマブ又は本薬）は，ヒト IL-6レセプター（IL-6R） に対し高い親和性を有するヒト化モノクローナル抗体であり[6),7)]，IL-6シグナルを遮断することにより，IL-6の生物活性を抑制することができる。本薬は，2005年4月11日付で点滴静注用製剤として，「キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見の改善」を対象に初回の製造承認（以下，初回承認）を取得し，2008年4月16日には，「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む），多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎，全身型若年性特発性関節炎」の効能・効果，用法・用量についても承認（以下，IV-RA/JIA 承認）を取得した。更に，2013年3月25日には，RA の効能・効果について，「アクテムラ皮下注162mg シリンジ」及び「アクテムラ皮下注162mg オートインジェクター」を2週間隔で皮下注射する新投与経路の医薬品製造販売承認（以下，SC-RA 承認）を取得した。今回，皮下注製剤について，「大型血管炎（高安動脈炎，巨細胞性動脈炎）」（1週間隔での皮下投与）の効能・効果，及び用法・用量を追加するため，承認事項一部変更承認申請を行った。

2.4.1　非臨床試験計画概略

2.4.1.1　緒言

高安動脈炎の病態の進行及び悪化には，IL-6が関与すると考えられており，血管壁外膜及び中膜が炎症性細胞の浸潤を伴う線維化により肥厚し[8)]，疾患動脈組織中では IL-6 mRNA の高発現が認められている[9)]。また，患者の血清中には，正常に比べて高濃度の IL-6が検出されている[10),11)]。血清中 IL-6濃度は，安定期の患者よりも活動期の患者で有意に高値であり[10),11)]，また，活動期の患者の病状が改善し寛解に至ることで，有意に低下すること[10),11)]から，血清中 IL-6濃度は高安動脈炎の活動性と相関し，IL-6が高安動脈炎における脈管系の障害に関係していることが示唆されている。更に，抗ヒト IL-6R 抗体であるトシリズマブを投与することにより，高安動脈炎の病態が改善され，ステロイド投与量の減量が可能になること[12)-15)]からも高安動脈炎における IL-6の関与が示唆される。

巨細胞性動脈炎も同様であり，患者血清又は血漿中 IL-6濃度が正常に比べて高く，病態の改善とともに低下すること[16)-18)]，全身性に強い炎症反応が認められた巨細胞性動脈炎患者では，側頭動脈組織中の IL-6 mRNA レベルが高いこと[16),19)]が報告されている。また，高安動脈炎と同様，トシリズマブ投与による病態の改善効果が認められている[14),20),21)]。

2.4.1.2　非臨床試験計画概略

トシリズマブの薬理活性，薬物動態，安全性については，これまで主にカニクイザルを用いて実施した試験成績により明らかにされており，既に前回までの承認時に資料を提出済みである（1.13.1-4 初回承認時資料概要ニ項，ホ項，ヘ項，1.13.1-4 IV-RA/JIA 承認時資料概要 2.4及び2.6.1～7，並びに1.13.1-4 SC-RA 承認時資料概要2.4及び2.6.1～7）。

(1)　薬効薬理試験

トシリズマブによる IL-6の生物活性に対する抑制作用，カニクイザルに静脈内投与することによる IL-6シグナルの遮断等の薬理試験成績は，既に提出済みである（1.13.1-4 初回承認時資料概要ホ項，並びに1.13.1-4 IV-RA/JIA 承認時資料概要 2.4及び2.6.2～3）。

高安動脈炎の動物モデルについては，最近の総説においても確立された動物モデルは無いとされている[22)]。また，トシリズマブが交差反応性を示さないマウスを用いて，大型血管炎のモ

デルを作製しようとした文献報告はあるもの[22),23)]，マウスの大型血管は，ヒトに比べて遥かに小さく，大動脈血から直接酸素及び栄養の供給を受けられることから，構造的な差異が大きく，妥当な動物モデルの作製は極めて困難と考えられる[24)]。

以上より，大型血管炎に対する開発の途上において，トシリズマブの薬効を評価する上で妥当な動物モデルは無いと考えられたことから，新たな薬効薬理試験は実施していない。

(2) 薬物動態試験

トシリズマブの薬物動態は，皮下注製剤承認時に提出したカニクイザル単回皮下投与薬物動態試験において，1，5，15 mg/kg の用量について評価済みであること，また，カニクイザル9週間反復皮下投与毒性試験（100 mg/kg，週1回，10回投与）において，8回目投与後の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$）を評価済みであることから（1.13.1-4 SC-RA 承認時資料概要 2.4及び2.6.4～7），新たな試験は実施していない。

(3) その他の非臨床試験

副次的薬理試験，安全性薬理試験，薬力学的薬物相互作用試験，毒性試験について，新たな試験は実施していない。

2.4.2　薬理試験

該当なし。

2.4.3　薬物動態試験

該当なし。

2.4.4　毒性試験

該当なし。

2.4.5　総括及び結論

IL-6は，大型血管炎（高安動脈炎，巨細胞性動脈炎）において，病態の進行・悪化に関与する重要なサイトカインであると考えられる。大型血管炎に対するトシリズマブの薬理活性を適切に評価可能な動物モデルが報告されていないことから，動物モデルを用いた試験は実施していないが，既に提出済みの資料において，トシリズマブをカニクイザルに投与することにより，IL-6シグナルを *in vivo* において遮断することを明らかにしており，本薬は，大型血管炎に対し有効性を示すことが示唆される。

2.4.6　参考文献

1) Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol 2014;6:a016295.
2) Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: From bench to bedside. Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2:619-26.
3) Zwerina J, Redlich K, Schett G, Smolen JS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: Targeting cytokines. Ann N Y Acad Sci 2005;1051:716-29.
4) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. Blood 1989;74:1360-7.
5) Atreya R, Mudter J, Finotto S, Müllberg J, Jostock T, Wirtz S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: Evidence

in Crohn disease and experimental colitis *in vivo*. Nat Med 2000;6:583-8.
6) Sato K, Tsuchiya M, Saldanha J, Koishihara Y, Ohsugi Y, Kishimoto T, et al. Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6-dependent tumor cell growth. Cancer Res 1993;53:851-6.
7) Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, Nakamura A, Kawai S, Sugimoto M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. Int Immunopharmacol 2005;5:1731-40.
8) Miller DV, Isotalo PA, Weyand CM, Edwards WD, Aubry M-C, Tazelaar HD. Surgical pathology of noninfectious ascending aortitis: A study of 45 cases with emphasis on an isolated variant. Am J Surg Pathol 2006;30:1150-8.
9) Seko Y, Sato O, Takagi A, Tada Y, Matsuo H, Yagita H, et al. Restricted usage of T-cell receptor Vα-Vβ genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. Circulation 1996;93:1788-90.
10) Noris M, Diana E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: A guide for therapeutic decisions? Circulation 1999;100:55-60.
11) Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. Rheumatology 2006;45:545-8.
12) Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. Arthritis Rheum 2008;58:1197-200.
13) Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. Int Heart J 2013;54:405-11.
14) Osman M, Pagnoux C, Dryden DM, Storie D, Yacyshyn E. The role of biological agents in the management of large vessel vasculitis (LVV): A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9:e115026.
15) Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: An update on use of biologic therapies. Curr Opin Rheumatol 2014;26:7-15.
16) Martinez-Taboada VM, Alvarez L, RuizSoto M, Marin-Vidalled MJ, Lopez-Hoyos M. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. Cytokine 2008;44:207-20.
17) García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Butjosa M, Segarra M, et al. Clinical relevance of persistently elevated circulating cytokines (tumor necrosis factor α and interleukin-6) in the long-term followup of patients with giant cell arteritis. Arthritis Care Res 2010;62:835-41.
18) Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis: Interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. Arthritis Rheum 2000;43:1041-8.
19) Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Tissue production of pro-inflammartory cytokines (IL-1β, TNFα and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. Rheumatology 2004;43:294-301.
20) Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Mera A, Pérez-Pampín E, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. Semin Arthritis Rheum 2015;44:717-23.
21) Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2016;387:1921-7.
22) Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. Int J Rheum Dis 2014;17:238-47.

23) Ramot Y, Manno RA, Okazaki Y, Krakovsky M, Lamensdorf I, Meiron M, et al. Spontaneous aortitis in the Balb/c mouse. Toxicol Pathol 2009;37:667-71.
24) Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. Nat Rev Rheumatol 2013;9:731-40.