2.2 緒言

1 緒言

セクキヌマブは，強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis，AS）の治療薬として，初の IL-17A をターゲットとする生物学的製剤であり，IL-17A に結合してその活性を中和する。その結果，下流の炎症カスケードを無効とし，抗炎症効果を発揮する。セクキヌマブはこれまでに，IL-17A が関連する免疫介在性炎症性疾患のうち乾癬，関節症性乾癬／乾癬性関節炎の治療薬として，国内外で承認を得ている。AS は，免疫介在性炎症性疾患の一つであり（Dougados and Baeten 2011，Lories and McInnes 2012），AS の患者では，血中や関節組織等で IL-17 濃度や IL-17 産生細胞が上昇している（Shen et al. 2009，Kenna et al. 2012，Wang et al. 2009，Appel et al. 2011）ことから，AS に対しても，セクキヌマブは有効な治療薬になると期待される。

AS は，脊椎や仙腸関節等の体軸や腱付着部に慢性炎症をきたす，体軸性脊椎関節炎に分類される慢性炎症性疾患である。AS は多くの場合 40 歳以下で発症し，臨床的な特徴は炎症性の腰背部痛である。腱や付着部，さらに脊椎や関節に炎症がおこり，進行すると骨増殖が生じて骨棘が形成され，進行すると強直が見られるようになる。また，体軸関節の可動域の制限により機能障害をきたす。加えて，疾患の進行が緩徐で，数十年という長期間にわたる治療を要するため，患者は身体的のみならず，心理的・社会的にも生活の質（quality of life，QoL）の著しい低下を招き，特に若年者では就学・就労の大きな障壁となる（Braun and Sieper 2007，Malinowski and Kawalec 2015）。AS の有病率は，欧米では 0.03%～0.26%（Dean et al. 2014）であるのに対し，日本人は 0.0065%（Hukuda et al. 2001）と極めて低い。

AS の薬物治療は，非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）が第一選択薬である。NSAID は炎症性関節炎による痛みを軽減するために用いられる。日本リウマチ学会では，NSAID に効果不十分，又は NSAID に対し忍容性不良な患者に対して，抗腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor，TNF）α 製剤による治療を推奨している。現在，国内ではアダリムマブとインフリキシマブの 2 剤が「既存治療で効果不十分な AS」を適応症に承認されているが，抗 TNF-α 製剤を投与しても十分な効果がみられない若しくは，忍容性不良の患者が 20%～40%存在し（Dougados and Baeten 2011），中和抗体により効果が減弱する患者もいる。NSAID で効果不十分な患者，忍容性不良により NSAID での治療が困難な患者，又は抗 TNF-α 製剤を用いても効果不十分若しくは，忍容性不良な患者が存在するため，NSAID 及び抗 TNF-α 製剤に代わる新規作用機序を持つ薬剤が求められている。

本剤は，外国検証試験（F2310 試験）及び国内非対照試験（H1301 試験）の結果，NSAID で効果不十分な AS 患者に対しセクキヌマブ 150 mg を投与した結果，速やかな臨床症状の改善効果が示され，最長で投与開始後 3 年までその効果が維持された。また，これらの患者のうち，抗 TNF-α 製剤による治療で効果不十分な患者でも，臨床症状の改善が示された。H1301 試験及び F2310 試験で良好な安全性プロファイルが確認され，新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかったことから，「強直性脊椎炎」を効能・効果として本申請を行う。

【効能又は効果（案）】

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎

[参考文献]

[Appel H, Maier R, Wu P, et al. (2011)] Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. Arthritis Res Ther; 13(3):R95.

[Braun J and Sieper J (2007)] Ankylosing spondylitis. Lancet; 369(9570):1379-90.

[Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. (2014)] Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford); 53(4):650-7.

[Dougados M and Baeten D (2011)] Spondyloarthritis. Lancet; 377(9783):2127-37.

[Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. (2001)] Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. J Rheumatol; 28(3):554-9.

[Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, et al. (2012)] Enrichment of Circulating Interleukin-17–Secreting Interleukin-23 Receptor–Positive γ/δ T Cells in Patients With Active Ankylosing Spondylitis. Arthritis Rheum; 64(5):1420-9.

[Lories RJ and McInnes IB (2012)] Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. Nat Med; 18(7):1018-9.

[Malinowski KP and Kawalec P (2015)] The indirect costs of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res; 15(2):285-300.

[Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS (2009)] Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum; 60(6):1647-56.

[Wang X, Lin Z, Wei Q, et al. (2009)] Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. Rheumatol Int; 29(11):1343-7.