2.4 非臨床試験の概括評価

目　次

目　次 2
略号一覧 3
1 緒言 4
2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性 4
3 薬理試験 4
3.1 薬効を裏付ける試験 5
3.2 副次的薬理試験 5
3.3 安全性薬理試験 5
3.4 薬力学的薬物相互作用試験 5
4 薬物動態試験 5
5 毒性試験 5
6 不純物及び分解物 6
7 安全性の総合評価 6
8 結論 6
9 参考文献 7

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AS	Ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
IC50	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin of isotype G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-17A	IL-17A homodimer	IL-17A ホモ二量体
IL-17AF	IL-17A/IL-17F heterodimer	IL-17A/IL-17F ヘテロ二量体
IL-17F	IL-17F homodimer	IL-17F ホモ二量体
IL-17R	IL-17 receptor	IL-17 受容体
MMP-3	Matrix metalloproteinase-3	マトリックスメタロプロテアーゼ-3
Th17	T-helper cell 17	ヘルパーT 細胞 17

1 緒言

セクキヌマブは，ヒトインターロイキン 17A（IL-17A）に対する遺伝子組み換えヒト IgG1/κ モノクローナル抗体であり，IL-17A に結合し IL-17A の IL-17 受容体への結合を阻害することにより，その活性を中和する。

本邦ではセクキヌマブは「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」を効能又は効果として承認を得ている。

今回，強直性脊椎炎（AS）に対してセクキヌマブの有効性及び安全性が確認されたことから，その治療薬としての効能追加申請を行う。

2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性

セクキヌマブに関連する非臨床試験として，薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の成績は，先の承認申請時（尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬）に提出済みである。今回の強直性脊椎炎に対する効能追加申請に際しては，セクキヌマブの AS に対する薬理作用に関して，公表文献又は追加実施された薬理試験（参考資料）成績に基づき評価した。なお，セクキヌマブが交差反応性を示す動物若しくは細胞種において，ヒト AS の病態を反映したモデルは確立されていないことから，薬効を裏付ける試験は実施していない。

3 薬理試験

IL-17A は主に Th17 細胞によって産生される可溶性の炎症性サイトカインであり（Miossec 2007），A～F の 6 種で構成される IL-17 サイトカインファミリーに属する（Weaver et al. 2007）。IL-17A と相同性が最も高いのは IL-17F であり，IL-17A と同様に Th17 細胞によって産生される。IL-17A 並びに IL-17F はそれぞれホモ二量体又はヘテロ二量体（IL-17AF）として存在し，受容体（IL-17RA 及び IL-17RC のヘテロ二量体）に結合することで生理活性を示す（Gaffen et al. 2014）。IL-17F ホモ二量体に比べ IL-17AF の生理活性は強く，IL-17A ホモ二量体の活性はそれよりもさらに強い（Wright et al. 2007，Liang et al. 2007）。このように，IL-17A は炎症において重要な役割を担うものと考えられる（Liu et al. 2016）。なお，この活性の差異は，受容体に対する IL-17A 及び IL-17F の結合親和性の違いによるものと考えられている（Wright et al. 2008，Ely et al. 2009）。

AS は脊椎や仙腸関節等の体軸や腱付着部の慢性炎症性疾患である。AS の病態は完全には解明されていないものの，AS 患者では腱付着部における IL-23 受容体陽性 T 細胞が IL-17 を産生し，腱付着部炎及び骨リモデリング異常の形成に関与していることが示唆されている（Lories and McInnes 2012）。AS 患者では，健康成人に比べ血中 Th17 細胞数（Shen et al. 2009）及び IL-23 受容体/IL-17A 陽性 γδ T 細胞数（Kenna et al. 2012）の増加，並びに血清中 IL-17A 濃度の上昇が認

められ（Wang et al. 2009），さらに椎骨椎間関節部分の骨髄における IL-17 産生細胞の割合が，変形性関節症患者に比べ有意に高い（Appel et al. 2011）ことが報告されている。

セクキヌマブは，IL-17A に結合して IL-17 受容体への結合を阻害することでその活性を中和し，AS に対して治療効果を示すと期待される。

IL-17A 及び IL-17AF に対するセクキヌマブの中和作用を評価するため，IL-17 に反応性を示す代表的な細胞である初代培養ヒト線維芽細胞様滑膜細胞を用いた *in vitro* 試験において MMP-3 に対する作用を検討した。その結果，セクキヌマブはヒト IL-17A（又は IL-17AF）及び TNF-α との同時刺激により誘導された MMP-3 産生を濃度依存的かつ強力に中和した［IL-17A 及び IL-17AF に対する IC50 はそれぞれ 0.067 ± 0.004 nM（平均値±標準誤差，以下同様），4.471 ± 0.595 nM］[RD-2014-00571]。MMP-3 は，主に結合組織の細胞から産生され，細胞外マトリックス構成成分を加水分解することが知られている（Soliman et al. 2012）。AS 患者において血清中 MMP-3 濃度上昇が報告されており，疾患活動性との関連が示唆されている（Maksymowych et al. 2007，Soliman et al. 2012，Mou et al. 2015）。AS の病態形成における MMP-3 の役割は明確にされていないため（Gao et al. 2015），MMP-3 産生抑制と AS に対する臨床効果の関連は不明である。しかしながら，MMP-3 のタンパク質分解作用及び AS 疾患活動性との関連性を踏まえると，MMP-3 が細胞外マトリックスへの作用を介して AS の病態悪化に関与している可能性は否定できない。その場合，本薬の投与によって MMP-3 の産生が低下すると，AS の病態形成及び進行が抑制される可能性が考えられる。

3.1 薬効を裏付ける試験

該当なし。

3.2 副次的薬理試験

該当なし。

3.3 安全性薬理試験

該当なし。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

4 薬物動態試験

該当なし。

5 毒性試験

該当なし。

6 不純物及び分解物

該当なし。

7 安全性の総合評価

該当なし。

8 結論

セクキヌマブの標的である IL-17 濃度や IL-17 産生細胞が AS 患者において増加しており，IL-17 が AS の病態形成に関与していると示唆されている。以上，セクキヌマブは IL-17A の活性を中和することで AS に対し治療効果を示すものと考えられる。

9 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.

[Ely LK, Fischer S, Garcia KC (2009)] Structural basis of receptor sharing by interleukin 17 cytokines. Nat Immunol;10(12):1245-51.

[Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. (2014)] The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. Nat Rev Immunol;14(9):585-600.

[Gao JW, Zhang KF, Lu JS et al. (2015)] Serum matrix metalloproteinases-3 levels in patients with ankylosing spondylitis. Genet Mol Res. 14(4):17068-78.

[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.

[Liang SC, Long AJ, Bennett F, et al. (2007)] An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment. J Immunol;179(11):7791-9.

[Liu L, Lu J, Allan BW, et al. (2016)] Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. J Inflamm Res;9:39-50.

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

[Maksymowych WP, Landewé R, Conner-Spady B, et al. (2007)] Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum;56(6):1846-53.

[Miossec P (2007)] Interleukin-17 in fashion, at last: ten years after its description, its cellular source has been identified. Arthritis Rheum; 56:2111-5.

[Mou YK, Zhang PP, Li QX et al. (2015)] Changes of serum levels of MMP-3, sRANKL, and OPG in juvenile-onset ankylosing spondylitis patients carrying different HLA-B27 subtypes. Clin Rheumatol. 34(6):1085-9.

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

[Soliman E, Labib W, El-tantawi G, et al. (2012)] Role of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and magnetic resonance imaging of sacroiliitis in assessing disease activity in ankylosing spondylitis. Rheumatol Int; 32(6):1711-20.

[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; 29:1343–7.

[Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. (2007)] IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annu Rev Immunol; 25:821-52.

[Wright JF, Bennett F, Li B, et al. (2008)] The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. J Immunol;181(4):2799-805.

[Wright JF, Guo Y, Quazi A, et al. (2007)] Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4+ T cells. J Biol Chem; 282:13447-55.