トルツ皮下注 80mg シリンジ
トルツ皮下注 80mg オートインジェクター

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 2
2.4.1　薬理試験 2
2.4.2　薬物動態試験 2
2.4.3　毒性試験 3
2.4.4　統括的な概要及び結論 3
2.4.5　参考文献 3

略語一覧

AS	強直性脊椎炎
axSpA	体軸性脊椎炎
GROα	growth related oncogene α
IgG4	ヒト化免疫グロブリン G4
IL-17A	インターロイキン-17A
ILC3	3 型自然リンパ球
KC	keratinocyte chemoattractant
K_D	解離定数
Ps	尋常性乾癬
PsA	関節症性乾癬
RANKL	receptor activation of nuclear factor-κB ligand
SpA	脊椎関節炎
Th17 細胞	ヘルパーT 細胞 17

2.4 非臨床試験の概括評価

本申請は、強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis：AS）の効能・効果に対するイキセキズマブの承認事項一部変更承認申請である。

イキセキズマブは、ヒトインターロイキン-17A（IL-17A）に特異的なヒト化免疫グロブリンG4（IgG4）モノクローナル抗体である。日本では既存治療で効果不十分な尋常性乾癬（psoriasis vulgaris：Ps）、関節症性乾癬（psoriatic arthritis：PsA）、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する治療薬として承認されている（2016 年 7 月 4 日承認）。また、12 週時点で効果が不十分な場合での用法・用量の一部変更が承認されている（2018 年 8 月 21 日承認）。加えて、AS を含む体軸性脊椎炎（axial spondyloarthritis：axSpA）を有する患者を対象とした開発も実施されている。薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を含むイキセキズマブの非臨床試験は、初回製造販売承認申請時に提出している［既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）］。

IL-17A は CD4+ T 細胞サブセットであるヘルパーT 細胞 17（Th17 細胞）から主に産生される炎症性サイトカインであり、細胞外細菌及び真菌の感染に対する宿主防御、好中球の恒常性維持、病原性の慢性炎症の誘導などにおいて重要な役割を果たしている（Miossec 2009）。Th17 細胞の過剰な活性化及び IL-17A の過剰な産生は、種々の自己免疫疾患の発症に関与し、脊椎関節炎（SpA）（axSpA やその亜集団である AS、並びに PsA を含む）の病態形成に重要な役割を果たすことが示されている（第 2.6.2.1 項）。

イキセキズマブは、in vitro においてヒト IL-17A に対する結合親和性、in vitro 及び in vivo においてヒト IL-17A によって誘導されるケモカイン産生に対する阻害作用を示した［既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）第 2.6.2 項］。したがって、イキセキズマブはヒト IL-17A の活性を中和することで、AS などの自己免疫疾患において有効性を示すと考えられ、既提出の薬効薬理試験により AS を追加適応症とする申請は可能と考える。

AS あるいは SpA の病態モデルに関しては、げっ歯類を用いた種々の病態モデルが提唱されているが、これらの病態モデルで IL-17 や IL-23 のシグナル伝達を阻害した結果は、AS 患者における有効性を必ずしも反映しないことから、いずれも確立した病態モデルではないと考えられる（第 2.6.2.1 項）。また、イキセキズマブはげっ歯類 IL-17A には結合しないため、これらのげっ歯類病態モデルを用いたイキセキズマブの評価はできない。一方、イキセキズマブはカニクイザル IL-17A に交差反応するが、非ヒト霊長類を用いた AS あるいは SpA 病態モデルの報告は認められない。以上のことから、AS 病態モデルを用いたイキセキズマブの有効性の評価は実施しなかった。

安全性薬理、薬物動態及び毒性に関するすべての評価は、前回の承認申請のために実施しているため、本適応症のために新たな追加試験は必要ないと判断した。

2.4.1 薬理試験

実施していない。

2.4.2 薬物動態試験

実施していない。

2.4.3　毒性試験

実施していない。

2.4.4　統括的な概要及び結論

IL-17A が SpA（axSpA やその亜集団である AS を含む）の発症において重要な役割を果たしているとされ（Chyuan 2018）、イキセキズマブはヒト IL-17A の生物活性を特異的に中和することが示されていることから［既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）第 2.6.2 項］、イキセキズマブは、臨床において AS の患者に対する治療薬として期待される。

2.4.5　参考文献

Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *New England Journal of Medicine*. 2009;361:888-898.

Chyuan IT, Chen JY. Role of Interleukin- (IL-) 17 in the Pathogenesis and Targeted Therapies in Spondyloarthropathies. *Mediators of Inflammation*. 2018;2403935.