

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

2.6.1 緒言

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.1	緒言	1
-------	----------	---

2.6.1 緒言

イキセキズマブ（LY2439821）は、炎症性サイトカインであるヒトインターロイキン-17A（IL-17A）に対して特異的かつ高い親和性（KD 値：3 pM 未満）を有するヒト化免疫グロブリン G サブクラス 4（IgG4）モノクローナル抗体であり、選択的に IL-17A を阻害する。イキセキズマブを有効成分としたトルツ皮下注 80 mg シリンジ及びトルツ皮下注 80 mg オートインジェクター（以下、本剤）は、2016 年 3 月に米国で尋常性乾癬に対して世界で最初に承認され、2018 年 11 月時点で、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を効能又は効果として、米国、欧州を含む 40 以上の国又は地域で承認を取得し、発売されている。

国内において、本剤は、2016 年 7 月に尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を効能又は効果として承認されており、2018 年 8 月には、同効能又は効果に対するイキセキズマブの効果が投与開始 12 週時点で不十分な場合、12 週以降のイキセキズマブ 80 mg の 2 週間隔投与を継続可能とする用法及び用量の一部変更が承認された。

強直性脊椎炎を効能又は効果とした本承認申請では、生物学的製剤による治療経験がない強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同第 III 相、無作為化、実薬及びプラセボ対照、二重盲検試験（IIF-MC-RHBV）及び腫瘍壊死因子阻害剤（抗 TNF 製剤）による治療経験を有する強直性脊椎炎患者を対象とした海外第 III 相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験（IIF-MC-RHBW）の成績に基づき、イキセキズマブの有効性及び安全性を評価した。

今般、これらの臨床試験成績に基づくベネフィット／リスク評価の結果から、当該疾患に対する、イキセキズマブの高い有用性が示され、新たなより良い治療の選択肢となり得ることが示されたため、以下の効能又は効果、並びに用法及び用量の変更を目的として承認事項一部変更承認申請を行うものである。

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
強直性脊椎炎

下線部：追加

【用法及び用量】

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週間から 12 週間までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。

〈強直性脊椎炎〉

通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

下線部：追加

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

2.6.2 薬理試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.2	薬理試験の概要文.....	1
2.6.2.1	まとめ.....	1
2.6.2.2	効力を裏付ける試験.....	3
2.6.2.3	副次的薬理試験.....	3
2.6.2.4	安全性薬理試験.....	3
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用.....	3
2.6.2.6	考察及び結論.....	3
2.6.2.7	参考文献.....	3

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

インターロイキン-17A (IL-17A) は 6 種類で構成される IL-17 ファミリー (IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及び IL-17F) の一員であり、ジスルフィド結合によるホモ二量体を形成して生物活性を示す (Gaffen 2009)。IL-17A は、Th1 細胞及び Th2 細胞と異なる CD4⁺ T 細胞サブセットであるヘルパーT細胞 17 (Th17 細胞) で主に産生される (Miossec 2009)。また近年では、Th17 細胞以外の T 細胞 (γ/δ T 細胞等) や、3 型自然リンパ球 (ILC3)、マスト細胞、好中球などの自然免疫系の細胞を含む様々な細胞が IL-17A を産生することが示されている (Cua 2010)。IL-17A 受容体である IL-17RA/IL-17RC ヘテロ二量体は広範な組織に発現しており、IL-17A はケラチノサイトを含む上皮細胞、樹状細胞、マクロファージ、線維芽細胞、骨芽細胞及び内皮細胞を含む種々の細胞に作用し、炎症性サイトカインやケモカイン等の産生を誘導し得る (Miossec 2009)。IL-17A と相同性が高い IL-17F も IL-17A 受容体に結合するが、受容体に対する結合親和性は異なり、両リガンドには機能的な相違が存在すると考えられている。すなわち、IL-17A 及び IL-17F はいずれも炎症性サイトカイン、ケモカイン及び抗菌ペプチド等を誘導し、細胞外細菌及び真菌に対する感染防御に関与しているが、IL-17F は炎症誘導能が IL-17A よりも低く、慢性炎症及び自己免疫反応の誘導には IL-17F よりも IL-17A が重要な役割を果たすと考えられている。近年では、IL-17A と IL-17F のヘテロ二量体 (IL-17A/F) も報告されているが、その機能的役割には不明点が多い。

IL-17A の主要な機能は、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及び病原性の慢性炎症の誘導である。細胞外病原体に対する宿主防御において、IL-17A は好中球の感染部位への遊走に必要なケモカイン濃度勾配を制御したり、宿主の顆粒球産生を促進したりする。また、IL-17A は IL-6 の産生を誘導して好中球を活性化させるほか、抗菌ペプチドの産生や粘液分泌を活性化させる。IL-17A による感染防御応答には、ケラチノサイト、気管支上皮細胞及び腸上皮細胞などの外部環境との境界面に存在する細胞種が関与している。感染防御応答における IL-17A の役割は、主に IL-17A 又は IL-17RA の欠損マウスを用いて解析されているが、ヒトにおいても IL-17A 活性の低下により再発性のブドウ球菌及び皮膚粘膜カンジダ感染が生じることが報告されている (Cypowyj 2012; Hernández-Santos 2012)。

細胞外病原体の排除及びメモリーT細胞の産生には T 細胞サブセットの適切な活性化が必要であり、T 細胞サブセットの過剰又は持続的な活性化は自己免疫疾患やアレルギー疾患を引き起こす。これまで炎症性自己免疫疾患には Th1 細胞が関与すると考えられていたが、現在ではそれらの多くに IL-17A を産生する病原性の高い T 細胞が関与すると考えられている。

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 (Miossec 2009; Gaffen 2014)、脊椎関節炎 (SpA) [体軸性脊椎炎 (axSpA) やその亜集団である強直性脊椎炎 (AS)、並びに関節症性乾癬 (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。例えば、AS 患者では、末梢血中の Th17 細胞数が増加しているとともに、血清及び滑液中の IL-17A 発現量の増加が認められている (Raychaudhuri 2017)。このような炎症性反応への関与に加え、IL-17A は骨芽細胞における receptor activation of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) の発現誘導を介して破骨細胞の形成を促進するほか (Kotake 1999)、炎症性サイト

カインと協調的に作用して軟骨のコラーゲン分解を促進することから（Koshy 2002）、SpA 患者における骨及び軟骨の破壊にも関与していると考えられる。このように、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（Chyuan 2018）。

イクセキズマブは、*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、イクセキズマブはヒト 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。

イクセキズマブについて実施した主要な薬理試験成績を以下に示す〔既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）第 2.6.2 項〕。

- イクセキズマブはヒト IL-17A に特異的に結合し、他の IL-17 ファミリー分子には結合しなかった。
- イクセキズマブはヒト IL-17A 及びカニクイザル IL-17A に同程度の親和性で結合したが、ウサギ IL-17A に対する結合親和性は低く、マウス IL-17A 及びラット IL-17A には結合しなかった。ヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F に対する解離定数 (K_D) はいずれも 3 pM 未満であった。
- HT-29 細胞において、イクセキズマブはヒト IL-17A 及びカニクイザル IL-17A 並びにヒト IL-17A/F によって誘導される growth related oncogene α (GRO α) 産生を濃度依存的に阻害した。
- イクセキズマブはヒト IL-17A のヒト IL-17RA サブユニットへの結合を阻害した。
- イクセキズマブは Fc γ 受容体 I、IIa 及び IIIa 並びに補体 C1q に結合せず、抗体依存性及び補体依存性の細胞傷害を引き起こす可能性は低いと考えられた。
- マウスにおいて、イクセキズマブはヒト IL-17A の皮下投与によって誘導される keratinocyte chemoattractant (KC) 産生を抑制した。

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、イクセキズマブはげっ歯類 IL-17A には結合しないため、評価には抗 IL-17A サロゲート抗体を用いる必要がある。微生物 β -1,3-グルカン（カードラン）を投与した SKG (Zap-70^{W163C}) マウスは SpA モデルとして提唱されており、AS あるいは SpA の特徴を有する疾患を発症する（Sakaguchi 2003; Ruutu 2012）。このマウスモデルは、抗マウス IL-23 抗体の投与により関節炎スコア、脊椎炎スコア及び腱附着部炎スコアが有意に改善すること（Benham 2014）、IL-17A 欠損 SKG マウスでは、通常の SKG マウスに比べカードラン投与後の病態が顕著に軽減することが報告されている（Benham 2014）。このカードラン投与 SKG マウスを用いて社内検討を行ったところ、抗マウス IL-23 抗体の投与により上述の公表文献と同様に疾患の改善が再現されたが、抗マウス IL-17A 抗体を投与しても疾患に対する有意な変化は見られなかった（社内データ：Eli Lilly and Company）。また、別の SpA 病態モデルとして提唱されている HLA-B27 トランスジェニックラットでは、Th17 細胞及び IL-17A 産生の増加がみられたが、抗ラット IL-17A 抗体を投与しても疾患発症の予防効果はみられなかったとされる（Glatigny 2012）。一方、臨床において

は、AS 患者において抗 IL-17A 抗体の有効性が示されているが（Baeten 2015）、抗 IL-23 抗体は AS 患者において臨床的に意義のある改善を示さなかった（Baeten 2018）。このように、報告されている病態モデルで 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。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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

実施していない。

2.6.2.3 副次的薬理試験

実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

実施していない。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

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考え（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。

2.6.2.7 参考文献

- Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373:2534-2548.
- Baeten D, Østergaard M, Cheng-Chung Wei J, Sieper J, Järvinen P, Tam Lai-Shan, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1295-1302.
- Benham H, Rehaume LM, Hasnain SZ, Velasco J, Baillet AC, Ruutu M, et al. Interleukin-23 Mediates the Intestinal Response to Microbial β -1, 3-Glucan and the Development of Spondyloarthritis Pathology in SKG Mice. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1755-1767.
- Chyuan IT, Chen JY. Role of Interleukin- (IL-) 17 in the Pathogenesis and Targeted Therapies in Spondyloarthropathies. *Mediators Inflamm*. 2018;2403935.
- Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:479-489.

- Cypowyj S, Picard C, Maródi L, Casanova JL, Puel A. Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. *Eur J Immunol*. 2012;42:2246-2254.
- Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:585-600.
- Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:556-567.
- Glatigny S, Fert I, Blaton MA, Lories RJ, Araujo LM, Chioecchia G, et al. Proinflammatory Th17 Cells Are Expanded and Induced by Dendritic Cells in Spondylarthritis-Prone HLA-B27-Transgenic Rats. *Arthritis Rheum*. 2012;64:110-120.
- Hernández-Santos N, Gaffen SL. Th17 Cells in Immunity to *Candida albicans*. *Cell Host Microbe*. 2012;11:425-435.
- Koshy PJ, Henderson N, Logan C, Life PF, Cawston TE, Rowan AD. Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects in combination with proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:704-713.
- Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 1999;103:1345-1352.
- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888-898.
- Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:51.
- Ruutu M, Thomas G, Steck R, Degli-Esposti MA, Zinkernagel MS, Alexander K, et al. β -Glucan Triggers Spondylarthritis and Crohn's Disease-like Ileitis in SKG Mice. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2211-2222.
- Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, Nomura T, Tagami T, Yamazaki S, et al. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature*. 2003;426:454-460.