2.2 緒言

KHK4827 は米国 Amgen Inc.が創製したチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されるヒト IL-17 受容体（R）A に対する遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン（Ig）G2 抗体であり、IgG2 サブクラスの重鎖 2 本とカッパサブクラスの軽鎖 2 本がジスルフィド結合により共有結合したヘテロ四量体構造を有する。KHK4827 はヒト IL-17RA に選択的に結合し、IL-17 ファミリーサイトカインである IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-25（別名 IL-17E）の IL-17RA を介した生物活性を阻害する。また、IL-17C の IL-17RA を介した生物活性を非常に高い濃度で部分的に阻害する。

本邦では、協和キリン株式会社が「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、乾癬性紅皮症」を効能・効果として 2015 年 7 月に製造販売承認申請し、2016 年 7 月に承認を取得している。また、主に尋常性乾癬を適応症として、米国、欧州諸国、その他の各国で承認を取得しており、2019 年 10 月現在、計 37 ヵ国において、承認を取得している。

体軸性脊椎関節炎（axSpA）は、慢性炎症性背部痛を特徴とし、主に仙腸関節や脊椎・四肢（大関節）の腱付着部に原因不明の慢性炎症を来たす疾患であり、KHK4827 が既に適応を取得している関節症性乾癬の近縁疾患である。axSpA が主に体軸性に左右対称の病変を認め、主な炎症症状発現部位は仙腸関節又は四肢の大関節であるのに対し、関節症性乾癬は主に末梢に左右非対称の病変を認め、主な炎症症状発現部位は末梢又は指関節であるという点で相違はあるものの、どちらも脊椎関節炎に分類される疾患であり、病態メカニズム、疾患関連因子、治療薬に対する反応性等、多くの点で類似性を認める。また、axSpA の病態には、基礎研究の結果から、IL-23/IL-17 経路が深く関与しているものと考えられる。近年には、セクキヌマブ、イキセキズマブ等の IL-17 のシグナル伝達を阻害する薬剤の強直性脊椎炎（AS）及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）を対象とした臨床試験において、臨床症状に対するこれらの薬剤の有効性が確認され、治療選択肢の 1 つとして挙げられている（van der Heijde et al, 2017; Ward et al, 2019）。これらのことより、KHK4827 は axSpA の臨床症状を改善することが期待されたことから、国内臨床開発を計画した。臨床開発計画に際しては、[redacted]相談[redacted]（#P[redacted]）を実施した。当該相談で得られた助言を踏まえ、現在、AS 及び nr-axSpA を含む axSpA 患者を対象として、国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（4827-006 試験）を実施している。

今般、4827-006 試験が終了し、主要評価項目で KHK4827 210 mg はプラセボと比較して有意な改善を認めた。また、AS 及び nr-axSpA 患者の部分集団解析の結果から、いずれの患者集団でも一貫性のある改善効果を認めた。これらのことから、KHK4827 が axSpA（AS 及び nr-axSpA）患者に対し有効であることが期待できる。また、axSpA 患者で確認された KHK4827 の安全性プロファイルは、これまで得られているものと同様であり、安全性上新たな問題はないと考えられた。以上のように、KHK4827 の axSpA 患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、axSpA に対する適応追加を目的とした医薬品製造販売承認一部変更申請を行うこととした。

【参考文献】

van der Heijde et al, 2017
van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76:978-91.

Ward et al, 2019
Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71:1599-613.