KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.4　非臨床試験の概括評価

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
AS	Ankylosing Spondylitis （強直性脊椎炎）
axSpA	Axial Spondyloarthritis（体軸性脊椎関節炎）
HLA-B27	Human leukocyte antigen B27（ヒト白血球抗原 B27）
IL	Interleukin（インターロイキン）
KIR3DL2	Killer cell immunoglobulin like receptor 3DL2
MRI	Magnetic Resonance Imaging (磁気共鳴画像）
nr-axSpA	non-radiographic axial Spondyloarthritis（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）
R	Receptor（受容体）

用語の定義

用語	定義
CD	Cluster designation（クラスター分類）
SKG マウス	ヒト関節リウマチ様の自己免疫性関節炎を自然発症するマウス
Th17 細胞	ヘルパーT 細胞の一つであり、IL-17A、IL-17F 等を産生する細胞

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
1 非臨床試験計画概略 4
2 薬理試験 4
3 薬物動態試験 5
4 毒性試験 5
5 総括及び結論 5
6 参考文献一覧 5

1 非臨床試験計画概略

KHK4827 は、ヒトインターロイキン（IL）-17 受容体（R）A 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 ヘテロ二量体及び IL-25（別名 IL-17E）の IL-17RA を介した生物活性を阻害する。また、KHK4827 は IL-17C の IL-17RA を介した生物活性を非常に高い濃度において部分的に阻害する。

KHK4827 は IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-25 及び IL-17C の IL-17RA を介したシグナル伝達を阻害することにより、これらの炎症性サイトカインが関連した自己免疫疾患や炎症性疾患における炎症症状や臨床症状を改善することが期待され、本邦では 2016 年 7 月に「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・効果として医薬品製造販売承認を取得している。今般、臨床試験において体軸性脊椎関節炎（axSpA）に対する KHK4827 の有効性及び安全性が確認されたことから、効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

KHK4827 は、カニクイザル IL-17RA に対してヒト IL-17RA とおおむね同等の生物活性を示すが、げっ歯類（マウス及びラット）には交差反応性を示さない。axSpA は、仙腸関節に X 線所見を認める強直性脊椎炎（AS）と、X 線基準を満たさない（X 線所見を認めないが、磁気共鳴画像（MRI）診断により所見が認められる）体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）に分類されるが、カニクイザルにおいて、axSpA（AS 及び nr-axSpA）のヒトでの病態を反映したモデルは確立されていない。したがって、本申請の申請区分は新効能医薬品に該当するものであるが、KHK4827 の axSpA に対する薬効を非臨床試験で適切に評価することは困難と考え、効力を裏付ける試験は実施していない。また、KHK4827 の非臨床における薬物動態及び毒性プロファイルは、本剤の初回承認時に評価済みであり、既に明らかとなっていることから、新たな試験は実施していない。

以上のように、本申請において新たな非臨床試験は実施していないが、以下の2 薬理試験の項に記載したとおり、公表文献から本剤が IL-17RA を介したシグナル伝達を阻害することにより、axSpA に対して有効性を示すと考えられた。

2 薬理試験

AS 患者では、健康成人に比べて血中 Th17 細胞数の増加（Shen et al, 2009）及び血清中 IL-17A 濃度の上昇が認められている（Wang et al, 2009; Liu et al, 2015）。また、AS 患者の椎間関節部分では変形性関節症患者に比べて IL-17 産生単核球及び好中球の割合が有意に高いことが報告されている（Appel et al, 2011）。axSpA 患者はヒト白血球抗原 B27（HLA-B27）陽性率が高いことが特徴のひとつであるが、HLA-B27 は IL-17 経路の亢進に関与することが知られている。HLA-B27 の重鎖ホモダイマーは Killer cell immunoglobulin like receptor 3DL2（KIR3DL2）により認識され、KIR3DL2 発現 CD4 陽性 T 細胞は HLA-B27 重鎖ホモダイマー刺激により増殖及び IL-17 産生が亢進することが報告されている（Bowness et al, 2011）。実際、健康成人や関節リウマチ患者に比べて、axSpA 患者の末梢血中及び滑液中の KIR3DL2 発現 CD4 陽性 T 細胞は増加している（Chan et al, 2005）。

非臨床研究において、axSpA に特徴的な症状である腱付着部炎や骨リモデリングに対する IL-23/IL-17 経路の関与が示されている（Raychaudhuri et al, 2015; Smith, 2016; Paine and Ritchlin, 2016）。ZAP-70 遺伝子一塩基変異を有する SKG マウスに β-1,3-glucan を投与すること

により自己免疫性関節炎を呈する脊椎関節炎モデルマウスでは、IL-17 遺伝子を欠損させることにより腱付着部炎の抑制が認められる（Benham et al, 2014）。また、強直を自然発症する雄性 DBA-1 マウスでは、抗 IL-17 抗体の投与により強直の進行が抑制されることも報告されている（Ebihara et al, 2015）。

3 薬物動態試験

該当なし。

4 毒性試験

該当なし。

5 総括及び結論

IL-17 経路の亢進が axSpA の病態形成に関与することが示唆されることから、KHK4827 は IL-17RA を介したシグナル伝達を阻害することにより、axSpA に対して治療効果を示すことが期待される。

6 参考文献一覧

Appel et al, 2011
Appel H, Maier R, Wu P, et al. 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. 2011;13:R95.

Benham et al, 2014
Benham H, Rehaume LM, Hasnain SZ, et al. Interleukin-23 mediates the intestinal response to microbial β-1,3-glucan and the development of spondyloarthritis pathology in SKG mice. Arthritis Rheumatol. 2014;66:1755-67.

Bowness et al, 2011
Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2^{+} and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. J Immunol. 2011;186:2672-80.

Chan et al, 2005
Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, et al. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. Arthritis Rheum. 2005;52:3586-95.

Ebihara et al, 2015
Ebihara S, Date F, Dong Y, et al. Interleukin-17 is a critical target for the treatment of ankylosing enthesitis and psoriasis-like dermatitis in mice. Autoimmunity. 2015;48:259-66.

Liu et al, 2015

Liu W, Wu YH, Zhang L, et al. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. Int J Clin Exp Med. 2015;8:17362-76.

Paine and Ritchlin, 2016
Paine A, Ritchlin C. Targeting the IL-23/IL-17 axis in axial spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2016;28:359-67.

Raychaudhuri et al, 2015
Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. Clin Rheumatol. 2015;34:1019-23.

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

Smith, 2016
Smith JA. The bench-to-bedside story of IL-17 and the therapeutic efficacy of its targeting in spondyloarthritis. Curr Rheumatol Res. 2016;18:33.

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