ミチーガ皮下注用30 mgバイアル

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

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
AD	Atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
IL	Interleukin：インターロイキン
IL-31RA	Interleukin 31 receptor A：インターロイキン31受容体A
PN	Prurigo nodularis：結節性痒疹

目次

頁
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 小児ADそう痒について 4
2.4.2 PNについて 4
2.4.3 本申請における非臨床試験 4
2.4.4 結論 5
2.4.5 参考文献 5

2.4 非臨床試験の概括評価

Nemolizumabを有効成分とするミチーガ皮下注用60 mgシリンジは、成人及び小児（13歳以上）のアトピー性皮膚炎（AD）に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）を効能・効果として、2022年3月に日本で製造販売承認を取得した。

本申請は、同じ有効成分を30 mg含有するバイアル製剤に対し、6歳以上12歳以下の小児患者のADに伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）（小児ADそう痒）の用法・用量及び結節性痒疹（PN）の効能・効果で医薬品製造販売承認申請を行うものであり、申請区分は（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品である。それを踏まえた小児ADそう痒及びPNに関する非臨床試験の概括評価を以下に示す。

2.4.1 小児ADそう痒について

インターロイキン（IL）-31は主に活性化したT細胞から産生され、その受容体であるIL-31受容体A（IL-31RA）に結合する[1)]。IL-31RAはIL-31と結合した後、オンコスタチンM受容体とヘテロダイマーを形成して下流のヤーヌスキナーゼ／シグナル伝達性転写因子を活性化し、細胞内へシグナルを伝達する[2)]。IL-31を過剰発現させたトランスジェニックマウスやIL-31を投与したマウスが著しい掻破行動を示すこと[1)3)]、マウスの皮膚におけるIL-31 mRNA発現と掻破行動が正の相関を示すこと[4)]、IL-31が後根神経節からの神経伸長を促進すること[5)]から、IL-31はそう痒の惹起及び痒み過敏に関与するサイトカインであると考えらえる。また、小児AD患者の血清中IL-31濃度は高値を示すこと[6)7)8)]から、小児AD患者のそう痒に寄与することが示唆される。

2.4.2 PNについて

IL-31は前項に記載したそう痒への関与に加えて、PNとの関連も報告されている。すなわち、PN患者の血清中IL-31濃度は健康成人と比較して高値を示し[9)]、PN患者の病変部では健康成人の正常皮膚及びAD患者の病変部と比較してIL-31 mRNAの発現増加が認められる[10)]。また、PN患者の病変部表皮におけるIL-31タンパクの発現、並びに、真皮におけるIL-31陽性細胞数が増加していること[9)]、PN患者の病変部真皮におけるIL-31陽性細胞数と痒みの程度が正の相関を示すこと[11)]から、IL-31はPNのそう痒にも寄与すると考えられる。

更に、PNの病変部では表皮肥厚及びコラーゲンの過剰産生が認められ[12)13)]、IL-31は表皮細胞の増殖[14)]や線維芽細胞からのコラーゲン産生[15)16)]を誘導することから、IL-31はPNの皮疹形成に関与していると考えられる。また、Galderma社が実施したPN患者を対象とした前期第II相試験（SPR.115828試験）において、nemolizumab投与後のPN病変部でIL-31応答が抑制される結果、その下流のサイトカインであり皮疹形成に関与するTh2/IL-13及びTh17/IL-17応答遺伝子群の発現低下が報告されている[17)]。

2.4.3 本申請における非臨床試験

IL-31のシグナル伝達に対するnemolizumabの作用は初回申請時（eCTD受付番号：320624001）に提出した薬効薬理試験で裏付けられていることから、本申請に際して追加の非臨床薬理試験の実施は不要と判断した。また、薬物動態試験及び毒性試験（幼若動物の評価を含む）についても、初回申請時に提出した資料で評価済みであり、新たな非臨床試験の実施は不要と判断した。以上より、本申請に際して、新たに実施した非臨床試験はない。

2.4.4 結論

NemolizumabはIL-31シグナルによって誘発されるADのそう痒とPNのそう痒及び皮疹を改善し、小児AD患者及びPN患者に対して許容できない安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられることから、小児AD及びPNの治療に有効かつ安全であると考える。

2.4.5 参考文献

1) Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. Nat Immunol. 2004; 5(7): 752-60.
2) Diveu C, Lak-Hal AH, Froger J, Ravon E, Grimaud L, Barbier F, et al. Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling. Eur Cytokine Netw. 2004; 15(4): 291-302.
3) Arai I, Tsuji M, Takeda H, Akiyama N, Saito S. A single dose of interleukin-31 (IL-31) causes continuous itch-associated scratching behaviour in mice. Exp Dermatol. 2013; 22(10): 669-71.
4) Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, Honma Y, Futaki N, Nakamura A, et al. Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis. Exp Dermatol. 2006; 15(3): 161-7.
5) Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G, et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(2): 500-8.
6) Nygaard U, Hvid M, Johansen C, Buchner M, Fölster-Holst R, Deleuran M, et al. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30(11): 1930-8.
7) Raap U, Weißmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Fölster-Holst R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol. 2012; 23(3): 285-8.
8) Siniewicz-Luzeńczyk K, Stańczyk-Przyłuska A, Zeman K. Correlation between serum interleukin-31 level and the severity of disease in children with atopic dermatitis. Postepy Dermatol Alergol. 2013; 30(5): 282-5.
9) Chaowattanapanit S, Wongjirattikarn R, Chaisuriya N, Ungarreevittaya P, Poosekeaw P, Winaikosol K, et al. Increased IL-31 expression in serum and tissue protein in prurigo nodularis. Ther Adv Chronic Dis. 2022; 13: 20406223221112561.
10) Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117(2): 411-7.
11) Hashimoto T, Nattkemper LA, Kim HS, Kursewicz CD, Fowler E, Shah SM, et al. Itch intensity in prurigo nodularis is closely related to dermal interleukin-31, oncostatin M, IL-31 receptor alpha and oncostatin M receptor beta. Exp Dermatol. 2021; 30(6): 804-10.
12) Weigelt N, Metze D, Ständer S. Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. J Cutan Pathol. 2010; 37(5): 578-86.
13) Kestner RI, Ständer S, Osada N, Ziegler D, Metze D. Acquired reactive perforating dermatosis is a variant of prurigo nodularis. Acta Derm Venereol. 2017; 97(2): 249-54.
14) Danso MO, Van Drongelen V, Mulder A, Van Esch J, Scott H, Van Smeden J, et al. TNF-α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. J Invest Dermatol. 2014; 134(7): 1941-50.
15) Yaseen B, Lopez H, Taki Z, Zafar S, Rosario H, Abdi BA, et al. Interleukin-31 promotes pathogenic mechanisms underlying skin and lung fibrosis in scleroderma. Rheumatology. 2020; 59(9): 2625-36.

16) Kuzumi A, Yoshizaki A, Matsuda KM, Kotani H, Norimatsu Y, Fukayama M, et al. Interleukin-31 promotes fibrosis and T helper 2 polarization in systemic sclerosis. Nat Commun. 2021; 12(1): 5947.
17) Tsoi LC, Hacini-Rachinel F, Fogel P, Rousseau F, Xing X, Patrick MT, et al. Transcriptomic characterization of prurigo nodularis and the therapeutic response to nemolizumab. J Allergy Clin Immunol. 2022; 149(4): 1329-39.