目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 3
2.4.3 薬物動態試験 3
2.4.4 毒性試験 4
2.4.5 総括及び結論 4
2.4.5.1 薬理試験結果から得られた本剤の特徴 4
2.4.6 参考文献 5

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
CD64	cluster of differentiation 64
FcγR1	Fcγ 受容体サブタイプ I（Fcγ receptor subtype I）
IBD	炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease）
Ig	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IL	インターロイキン（interleukin）
Th	ヘルパーT 細胞（helper T cell）

2.4.1 非臨床試験計画概略

グセルクマブは，ヒトインターロイキン（IL）-23 の p19 タンパク質サブユニットに結合する完全ヒト型免疫グロブリン（Ig）G1λ モノクローナル抗体である。*In vitro* 試験において，グセルクマブは IL-23 を構成する p19 サブユニットに高い特異性及び親和性で結合して IL-12Rβ1 及び IL-23R で構成される IL-23 受容体複合体への IL-23 の結合を阻害し，IL-23 によって活性化されるナチュラルキラー細胞及びヘルパーT 細胞（Th）などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びに IL-17A，IL-17F 及び IL-22 の分泌を抑制した。

グセルクマブは乾癬患者の皮膚症状を含めた病態を改善することから，国内では「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症」を効能・効果として，「トレムフィア®皮下注 100 mg シリンジ」が 2018 年 3 月に承認された。また，2018 年 11 月には「既存治療効果不十分な掌蹠膿疱症」が承認されている。今回は新たに「中等症から重症の潰瘍性大腸炎」に対する適応について，承認申請を行う。

炎症性腸疾患（IBD）は，大腸及び小腸の粘膜に慢性の炎症又は潰瘍を惹起する原因不明の疾患の総称であり，潰瘍性大腸炎とクローン病に分類される。潰瘍性大腸炎は大腸の粘膜にびらん又は潰瘍ができる大腸の炎症性疾患であり，国内では難病に指定されている。これらの疾患のメカニズムは未だ解明されていないものの，IL-23 は Th17 細胞関連免疫応答を促進して IBD の病態に重要な役割を果たし（Parigi 2022），IBD の炎症組織における IL-23 の主要な供給源として，免疫グロブリン Fcγ 受容体サブタイプ I（FcγR1）である cluster of differentiation 64（CD64）を発現する骨髄系細胞の関与が報告されている（Chapuy 2019, 2020）。グセルクマブは，新たに実施した *in vitro* 試験において，ヒト CD64 陽性 IL-23 産生炎症性単球細胞表面の CD64 に結合し，これらの細胞から産生される IL-23 を同時に補捉することが示された。

本申請にあたり，グセルクマブの非臨床薬理試験については，効力を裏付ける試験として，ヒト CD64 への結合及びヒト IL-23 への結合を *in vitro* で検討した。その他の非臨床薬理，並びに薬物動態及び毒性試験成績は，初回申請時（2017 年 4 月）に提出しており，新たに追加する試験報告書はない。

2.4.2 薬理試験

効力を裏付ける試験として，*in vitro* 試験において，グセルクマブはヒト炎症性単球細胞上の CD64 へ結合し，同細胞から産生される IL-23 を捕捉する作用が認められた【2.6.2.2.2】。

グセルクマブはげっ歯類（モルモットを除く）の IL-23 とは交差反応性を示さないため，IBD のげっ歯類の動物モデルを用いた薬効の検討は実施していないが，マウス IBD モデルに対するマウスの抗 IL-23p19 抗体の治療効果が報告されている（Hue 2006; Uhlig 2006）。

2.4.3 薬物動態試験

本申請では，新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.4.4　毒性試験

本申請では，新たな非臨床毒性試験は実施していない。

2.4.5　総括及び結論

2.4.5.1　薬理試験結果から得られた本剤の特徴

「トレムフィア皮下注®100 mg シリンジ」申請時（2017 年 4 月）の薬理試験では，効力を裏付ける試験として，グセルクマブのヒト IL-23 への結合及び結合部位の解析，ヒト IL-23 の生物活性抑制の機序並びにヒト IL-23 の生理活性抑制を *in vitro* で検討し，さらに各動物種の IL-23 に対するグセルクマブの結合及び中和活性を検討した。

本申請の薬理試験により，グセルクマブは，ヒト CD64 陽性 IL-23 産生炎症性単球細胞表面の CD64 に結合し，これらの細胞から産生される IL-23 も同時に捕捉することが示された。本作用は IgG1 の Fc ドメインが野生型の完全ヒト型 IgG1λ モノクローナル抗体であるグセルクマブに特徴的であると考えられ，炎症組織で IL-23 を中和することが期待される。

2.4.6 参考文献

Chapuy L (2019), et al. Two distinct colonic CD14^{+} subsets characterized by single-cell RNA profiling in Crohn's disease. Mucosal Immunol. 2019;12:703-19.

Chapuy L (2020), et al. IL-12 and Mucosal CD14+ Monocyte-Like Cells Induce IL-8 in Colonic Memory CD4+ T Cells of Patients With Ulcerative Colitis but not Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2020;14:79-95.

Hue S (2006), et al. Interleukin-23 drives innate and T cell–mediated intestinal inflammation. J Exp Med. 2006;203:2473-83.

Parigi TL (2022), et al. Blockade of IL-23: What is in the Pipeline? J Crohns Colitis. 2022;16:ii64-ii72.

Uhlig HH (2006), et al. Differential Activity of IL-12 and IL-23 in Mucosal and Systemic Innate Immune Pathology. Immunity. 2006;25:309-18.