

Drug Information

ヒト型抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤 コセンティクス[®]皮下注150 mg セクキヌマブ(遺伝子組換え)注射剤

I. 開発の経緯

セクキヌマブ(遺伝子組換え,以下省略)は、ノバルティス社で開発されたヒトIL-17Aに対するヒト免疫グロブリンG1/ κ モノクローナル抗体である。セクキヌマブは、IL-17Aを標的とした世界初の薬剤で、IL-17Aに結合しその生物活性を中和することで効果を発揮する。IL-17Aは、Th17細胞に加え、 $\gamma\delta$ T細胞、肥満細胞、好中球などから産生される炎症性サイトカインの1つで、尋常性乾癬や関節症性乾癬/乾癬性関節炎(psoriatic arthritis, 以下PsA)などの自己免疫性あるいは炎症性疾患との関連が示唆されている。セクキヌマブは、2014年12月に本邦において「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬および関節症性乾癬」を効能または効果として承認され、2015年12月には膿疱性乾癬の適応も追加された。

II. 作用機序

IL-17Aは、TNF- α 、IFN- γ 、IL-22など他のサイトカインとの相乗作用により、ケラチノサイトおよび皮膚線維芽細胞を直接活性化し、サイトカイン、ケモカインおよび抗菌ペプチドの産生を亢進

することで、炎症細胞の真皮への浸潤および毛細血管拡張による紅斑(炎症)、表皮の肥厚および過剰な鱗屑形成(異常角化)に関与しており、IL-17AはPsAの破壊性関節炎および付着部炎にも関与していることが報告されている¹⁾。セクキヌマブはIL-17Aに結合することにより、IL-17AのIL-17受容体への結合を阻害し、尋常性乾癬、PsAおよび膿疱性乾癬の症状改善効果を発揮する。

III. 臨床効果

<ERASURE試験>

中等症または重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬およびPsA患者737例(日本人87例含む)を対象とした52週間プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボまたはセクキヌマブ150 mgまたは300 mgを0, 1, 2, 3および4週、その後4週間隔で皮下投与した。12週後のPASI^{*1}スコアがベースラインから75%以上または90%以上改善した患者の割合(PASI 75またはPASI 90)を表に示す^{2,3)}。

*1 Psoriasis Area and Severity Index

<長期投与(3年間)における有効性>

SCULPTURE試験(中等症または重症の局面型皮疹を有する乾癬患者966名を対象に実施)において52週間の投与を完了した患者を対象に、3年間にわたるセクキヌマブの有効性および安全性を評価した。本延長試験は、セクキヌマブ300 mgを4週に1回の頻度で投与する固定間隔投与群、再発^{*3}が認められた場合にセクキヌマブ300 mgをPASI 75反応が得られるまで投与する再発開始時投与群の2群に分けて実施した。セクキヌマブ300 mg投与152週時におけるPASI 90反応率は、固定間隔投与群で63.8%、再発開始時投与群で13.0%であった(図1)⁴⁾。

*3 SCULPTURE試験のベースラインからのPASI最大改善幅の20%以上が失われ、かつPASI 75反応が消失した場合

表 投与12週後のPASI 75およびPASI 90反応率。

		300 mg	プラセボ	群間差[95%信頼区間], p値 ^{*2}
全体集団	PASI 75	81.6% (200/245例)	4.5% (11/246例)	77.2[70.9, 82.4] p<0.0001
	PASI 90	59.2% (145/245例)	1.2% (3/246例)	58.0[50.3, 64.7] p<0.0001
日本人集団	PASI 75	82.8% (24/29例)	6.9% (2/29例)	75.9 [53.4, 90.0]
	PASI 90	62.1% (18/29例)	0% (0/29例)	62.1 [37.2, 80.3]

評価対象例数は脱落例および中止例を含み、非反応として集計

*2 地域および体重(90 kg未満または90 kg以上)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

＜セクキヌマブ再投与 時有効性＞

ERASURE, FIXTURE試験(中等症または重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1306名を対象に実施)の52週時にPASI 75反応が得られた患者を、セクキヌマブを継続投与群またはプラセボ(休薬)群にランダム化し、4週間隔で皮下投与した。プラセボ群は、再発時*4にセクキヌマブを0, 1, 2, 3

および4週、その後4週毎間隔で皮下投与した。プラセボ群の再発までの期間の中央値は、28.0週であった。休薬後の再発時にセクキヌマブ300 mgを再投与した16週後のPASI 75反応率は93.8%, PASI 90反応率は74.3%と高い割合で休薬前の皮疹改善の状態に戻った(図2)⁵⁾。

*4 セクキヌマブ投与中に達成されたPASI最大改善幅の50%超の喪失

IV. 安全性

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした臨床

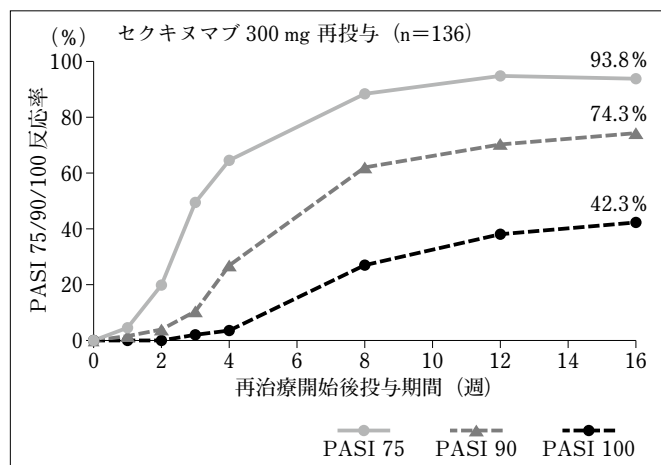


図2 ERASURE, FIXTURE試験終了時PASI 75達成患者におけるPASI 75/90/100反応率の推移(再治療開始～16週時)。

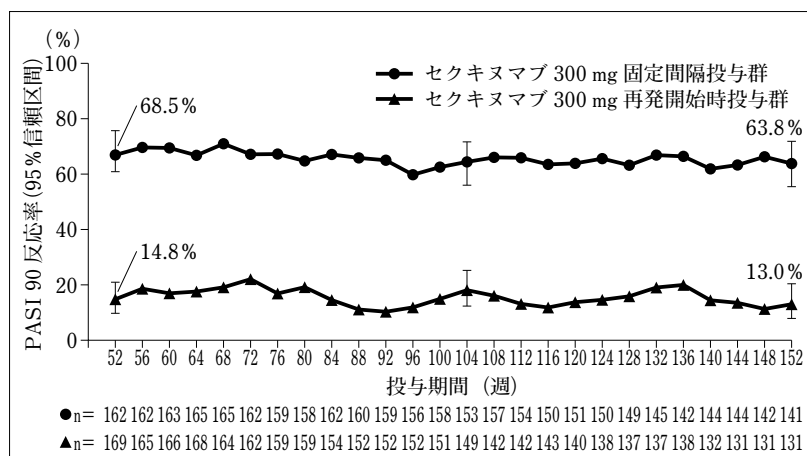


図1 PASI 90 反応率の推移(投与52～152週時)。

試験(10試験, n=3993)の併合集団で、セクキヌマブの安全性プロファイルを検討した。52週を超える併合データにおいて、セクキヌマブ300 mg併合群、150 mg併合群の100患者・年あたりの有害事象の発現率はそれぞれ、236.1, 239.9, 感染症は91.1, 85.3, 重篤な有害事象は7.4, 6.8, 重篤な感染症は1.4, 1.1, 悪性腫瘍は0.77, 0.97, また心血管イベントは0.42, 0.35であり、両群で同程度であった⁶⁾。

V. まとめ

セクキヌマブは乾癬の病態において重要なIL-17Aをターゲットとする生物学的製剤であり、乾癬患者の治療およびQOL向上に寄与することが期待される。

＜文 献＞

- 1) Lubberts, E. : Nat Rev Rheumatol 11 : 415, 2015
- 2) Langley, R.G. et al. : N Engl J Med 371 : 326, 2014
- 3) Ohtsuki, M. et al. : J Dermatol 41 : 1039, 2014
- 4) Bissonnette, R. et al. : Br J Dermatol doi : 10.1111/bjd.15706.
- 5) Blauvelt, A. et al. : Br J Dermatol doi : 10.1111/bjd.15656.
- 6) van de Kerkhof, P.C. et al. : J Am Acad Dermatol 75 : 83, 2016