2.4 非臨床試験の概括評価

目　次

目　次 2
略号一覧 3
1 緒言 4
2 非臨床試験計画の概要 4
3 薬理試験 5
4 薬物動態試験 5
5 毒性試験 5
6 不純物及び分解物 5
7 安全性の総合評価 5
8 総括及び結論 5
9 参考文献 6

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
CU	Chronic urticaria	慢性蕁麻疹
FcεRI	High affinity IgE receptor	高親和性 IgE 受容体
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E

1 緒言

オマリズマブはヒト化抗ヒト免疫グロブリン E（Immunoglobulin E, IgE）モノクローナル抗体であり，遊離 IgE に結合し，IgE と高親和性 IgE 受容体（High affinity IgE receptor, FcεRI）との結合を競合的に阻害する。本邦ではゾレア®の販売名で成人の気管支喘息治療剤として 2009 年 1 月（150 mg 製剤），2012 年 9 月（75 mg 製剤）に，小児の気管支喘息治療剤として 2013 年 8 月に承認を取得した。2016 年 6 月現在，世界 90 ヵ国以上でアレルギー性喘息の治療薬として，また，慢性特発性蕁麻疹の治療薬として世界 80 ヵ国以上で承認されている。今回，既存治療に効果不十分な成人及び青少年（12 歳以上 18 歳未満）の慢性蕁麻疹（chronic urticaria, CU）患者においてオマリズマブの有効性及び安全性が確認されたことから，その治療薬としての効能追加申請を行う。

日本皮膚科学会による蕁麻疹診療ガイドライン 2011（以下「日皮会ガイドライン 2011」）では，CU は「直接的原因なく自発的に膨疹が出現するもののうち，発症後 1 ヵ月以上経過したもの」と定義される。CU では，肥満細胞及び好塩基球が何らかの機序により脱顆粒し，皮膚組織内に放出されたヒスタミンを始めとする化学伝達物質が皮膚微小血管と神経に作用して血管拡張（紅斑），血漿成分の漏出（膨疹），及び痒みを生じる（日皮会ガイドライン 2011, Lourenco et al. 2008）。CU の一部の症例では IgE 受容体又は IgE に対する自己抗体が認められることから，その病態に自己免疫性機序が関与すると考えられているが，病態の全容を説明できるような背景及び増悪因子はいまだ不明である（Hide et al. 1993, Sabroe and Greaves 2006）。

CU におけるオマリズマブの作用機序の一つとして，次のような仮説が考えられる。オマリズマブが遊離 IgE に結合して血中及び皮膚組織の遊離 IgE 濃度を低下させることにより，肥満細胞及び好塩基球表面の FcεRI の発現が抑制される。その結果，FcεRI の下流シグナル経路が制御されて，肥満細胞及び好塩基球の活性化，並びにこれらの細胞からの脱顆粒が抑制され，CU に対する臨床効果を示すと考えられる（Kaplan and Greaves 2009, Saavedra and Sur 2011）。

実際に，CU 患者の末梢血中において，オマリズマブ 150 mg 及び 300 mg 投与後に好塩基球上の FcεRI 発現低下が認められた。また，オマリズマブの作用機序を検討した E2201 試験では，CU 患者の皮膚組織において，オマリズマブ 300 mg 投与後に FcεRI 陽性細胞の減少が認められた（CTD2.7.2-2.3.5 項）。いずれの試験においても，CU に対する臨床効果を認めており，FcεRI の低下が蕁麻疹症状の緩和に関連していると考えられる。

2 非臨床試験計画の概要

オマリズマブの非臨床試験の成績については，気管支喘息を適応とした承認申請時に審査されており，今回の追加承認申請に際して追加する資料はない（1.13-1-CTD2.6.2, 1.13-1-CTD2.6.4, 1.13-1-CTD2.6.6）。

3 薬理試験

気管支喘息の承認申請資料において，オマリズマブは遊離 IgE に結合し，IgE と FcεRI との結合を競合的に阻害することを示した。また，*in vitro* ブタクサ抗原誘発性ヒスタミン遊離試験において，ヒト末梢血液中好塩基球及びヒト FcεRI を発現するラット好塩基球からのヒスタミン遊離を抑制すること，*in vivo* 皮膚反応性実験モデルであるブタクサ抗原感作カニクイザルにおいて，ブタクサ抗原誘発性の皮膚反応性を抑制することを報告した。これらの試験において，オマリズマブが肥満細胞及び好塩基球の脱顆粒反応を抑制することが示されている（1.13-1-CTD2.6.2）。また，蕁麻疹の動物モデルは確立されていないことから，新たな「効力を裏付ける試験」は実施していない。

4 薬物動態試験

該当なし。

5 毒性試験

該当なし。

6 不純物及び分解物

該当なし。

7 安全性の総合評価

該当なし。

8 総括及び結論

CU では，肥満細胞及び好塩基球が脱顆粒し，皮膚組織内に放出されたヒスタミンを始めとする化学伝達物質が皮膚微小血管と神経に作用して紅斑，膨疹，及び痒みを生じる。

オマリズマブは遊離 IgE に結合することにより，IgE と FcεRI との結合を競合的に阻害する。その結果，遊離 IgE の減少に伴う FcεRI の発現低下が，肥満細胞及び好塩基球の活性化，並びにこれらの細胞からの脱顆粒反応を抑制し，CU による臨床症状を改善することが期待される。

9 参考文献

[Hide M, Francis DM, Grattan CEH, et al. (1993)] Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Engl J Med; 328(22):1599-604.

[Kaplan AP and Greaves M (2009)] Pathogenesis of chronic urticaria. Clin Exp Allergy; 39:777-87.

[Lourenco FD, Azor MH, Santos JC, et al. (2008)] Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus. Br J Dermatol; 158:979-86.

[Saavedra MC and Sur S (2011)] Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab. Clinical and Molecular Allergy; 9:2.P1-3.

[Sabroe RA and Greaves MW (2006)] Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. Br J Dermatol; 154:813-19.