ヌーカラ皮下注用100mg

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

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

グラクソ・スミスクライン株式会社

Sep 07 2017 15:28:59

非臨床試験の概括評価の目次

頁

2.4. 非臨床試験の概括評価 1

2.4.1. 非臨床試験計画概略 1

2.4.2. 薬理試験 1

2.4.2.1. 効力を裏付ける試験 1

2.4.2.2. 副次的薬理試験 1

2.4.2.3. 安全性薬理試験 2

2.4.2.4. 薬力学的薬物相互作用試験 2

2.4.3. 薬物動態 2

2.4.4. 毒性試験 2

2.4.5. 総括及び結論 3

2.4 の略号等一覧

略語（略称）	内　容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
Cmax	最高血漿中濃度
EGPA	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
IL-5	インターロイキン-5
IL-5Rα	IL-5 受容体 α 鎖

2.4. 非臨床試験の概括評価

2.4.1. 非臨床試験計画概略

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）はヒトインターロイキン-5（IL-5）に対するヒト化モノクローナル抗体製剤であり、気管支喘息の治療薬として既に承認されている。本承認申請はメポリズマブの新効能（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）及び新用量に係る承認事項一部変更承認申請である。メポリズマブの非臨床試験の成績に関しては気管支喘息の承認審査時に既に評価されており、既審査済み資料を 1.13.1.3 に記載している。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の病因・病態はいまだに解明されていない点が多く、EGPA の病態や症状を再現する動物モデルは確立されていないことから、本承認申請に際して新たな in vivo の効力を裏付ける試験は実施していない。気管支喘息の承認申請後に 2 試験（in silico で実施したメポリズマブの阻害様式に関する構造解析及びヒト蛋白質との交差反応性）を実施し、これらの成績についてそれぞれ効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験の項に記載した。また、新たな安全性薬理試験は実施していないが、本申請用量（EGPA：300 mg）が既承認用量（気管支喘息：100 mg）の 3 倍であることから、本申請用量での安全性薬理パラメータに関する安全性を評価した。

薬物動態については既承認審査時に評価されており、本申請にあたり新たな試験は実施しなかった。

毒性についても本申請にあたり新たな試験は実施しなかったが、本申請用量が既承認用量の 3 倍であることから、既承認申請時に提出した毒性試験成績及び本適応時の推定ヒト曝露量から算出した動物／ヒト曝露量比を基に安全性を評価した。なお、本適応ではメポリズマブ 300 mg を 100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて投与するため、部位あたりの投与量は 100 mg であり、既承認用量と同じである。したがって、投与局所における安全性は既に評価されているものと考える。

2.4.2. 薬理試験

2.4.2.1. 効力を裏付ける試験

IL-5 受容体 α 鎖（IL-5Rα）/IL-5 共結晶構造及びメポリズマブ Fab/IL-5 共結晶構造を重ね合わせて解析した結果、IL-5 上のメポリズマブ結合エピトープは IL-5 上の IL-5Rα 結合部位とおおむね一致したことから、メポリズマブは IL-5Rα 細胞外ドメインに対する IL-5 の結合を直接的に阻害することが示唆された（2.6.2.2.1.）。また、メポリズマブ Fab の相補性決定領域 L2 の構造と IL-5Rα 細胞外ドメイン D2 のループ構造は IL-5 と結合したときに重なることが示されたことから、メポリズマブは IL-5Rα 細胞外ドメインに対する IL-5 の結合を立体的に干渉すると考えられる（2.6.2.2.1.）。これらのことから、メポリズマブと結合している IL-5 は IL-5Rα と結合できないと考えられる。

2.4.2.2. 副次的薬理試験

蛋白質データベースを用いた in silico 解析の結果、メポリズマブが結合する IL-5 のエピトープ配列と他のヒト蛋白質に含まれるアミノ酸配列の相同性はいずれも非常に低かった

（2.6.2.3.1.）。このことから、メポリズマブが IL-5 以外のヒト蛋白質と交差反応性を示す可能性は非常に低いことが示された。

2.4.2.3. 安全性薬理試験

新たな試験は実施していないが、本申請用量（EGPA：300 mg）は既承認用量（気管支喘息：100 mg）の 3 倍であることから、既審査済み試験の安全性薬理パラメータの成績を基に本申請用量での安全性を評価した。

サルの安全性薬理試験においてメポリズマブの最高 100 mg/kg までを単回静脈内投与したときに、一般状態、体重、直腸温、動脈圧、心拍数、呼吸数及び腎機能パラメータに影響はみられなかった（1.13.1.3.）。また、サルの最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験において、メポリズマブの最高 100 mg/kg までを静脈内投与したときに、中枢及び末梢神経系に関する所見は認められず、投与約 4 週間後の心電図に影響はみられなかった（1.13.1.3.）。サルの 6 ヵ月間反復投与毒性試験でメポリズマブの 100 mg/kg を単回静脈内投与したときの Cmax は 1870 µg/mL であり、試験 168 日（6 回目の投与約 4 週間後）の血漿中メポリズマブ濃度は 637 µg/mL であった（1.13.1.3.）。これらの濃度は EGPA 患者にメポリズマブの 300 mg を皮下投与したときの定常状態における臨床曝露量（推定 Cmax：54.3 µg/mL、MEA115921 試験）のそれぞれ約 34 及び 11 倍に相当することから、メポリズマブの臨床使用によって中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して重篤な有害事象が発現する可能性は低いと考えられる。

2.4.2.4. 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない

2.4.3. 薬物動態

新たな薬物動態試験は実施していない。

2.4.4. 毒性試験

メポリズマブの毒性については、既承認申請時に提出した主要毒性試験（表 2.4-1）により評価されているため、本申請にあたり新たな毒性試験は実施していない。しかしながら、本申請用量が既承認用量の 3 倍であることから、既承認申請時に提出した毒性試験成績及び本適応時の推定ヒト曝露量から算出した動物／ヒト曝露量比を基に安全性を評価した。なお、本適応ではメポリズマブ 300 mg を 100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて投与するため、部位あたりの投与量は 100 mg であり、既承認用量と同じである。したがって、投与局所における安全性は既に評価されているものと考える。

表 2.4-1　主要毒性試験一覧

試験項目及び期間	投与経路	動物種等	被験物質
単回投与毒性試験	静脈内	カニクイザル	メポリズマブ
反復投与毒性試験			
2 ヵ月間	静脈内	カニクイザル	メポリズマブ
6 ヵ月間	皮下	カニクイザル	メポリズマブ
	静脈内		
生殖発生毒性試験			
受胎能及び胚・胎児発生	静脈内	CD-1 マウス	SB-264091[a]
出生前・後発生	静脈内	カニクイザル	メポリズマブ
局所刺激性試験	皮下	カニクイザル	メポリズマブ
その他の毒性試験			
免疫毒性	腹腔内	C57bl マウス	SB-264091[a]
（寄生虫感染に対する宿主防御）			
組織交差反応性	In vitro	ヒト	メポリズマブ

a = ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体

2.4.5.　総括及び結論

メポリズマブはヒト IL-5 に対する特異的なヒト化モノクローナル抗体であり、IL-5 の受容体結合を阻害することによって IL-5 の生理活性を抑制し、末梢血及び組織中の好酸球数の増加を抑制することが示されている。また、本申請用量においても中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して重篤な有害事象を発現する可能性は低いと考えられる。したがって、既存治療によっても再燃を繰り返す EGPA 患者にメポリズマブを投与することにより、好酸球増加に関連する症状を軽減することが期待される。

メポリズマブの毒性については、サルの静脈内投与による単回投与毒性試験、皮下及び静脈内投与による最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験、静脈内投与による生殖発生毒性試験、皮下投与による局所刺激性試験、ヒト組織交差反応性試験等の毒性試験成績により、既に評価されている。しかしながら、本申請用量（300 mg）が既承認用量の 3 倍であることから、既承認申請時に提出したメポリズマブを用いた毒性試験成績及び本適応時の推定ヒト曝露量から算出した動物／ヒト曝露量比を基に安全性を評価した。6 ヵ月間反復投与毒性試験並びに出生前及び出生後の発生に関する試験において、無毒性量を投与したときの曝露量を表 2.4-2 に示す。6 ヵ月間投与試験の無毒性量（100 mg/kg）における最終投与後の Cmax 及び AUC はそれぞれ 2.4 mg/mL 及び 809 mg.h/mL であり、ヒトに予定臨床用量の 300 mg を反復皮下投与したときの曝露量（AUC）の約 20 倍（安全性担保の観点からより保守的な評価をするため、曝露量比の算出には初回投与後の AUC を用いた）であった。また、出生前及び出生後の発生に関する試験の無毒性量（100 mg/kg）における初回投与時の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.06 mg/mL 及び 254 mg.h/mL であり、ヒトに予定臨床用量の 300 mg を反復皮下投与したときの曝露量（AUC）の約 9 倍であった。なお、本適応ではメポリズマブ 300 mg を 100 mg ずつ 3 ヵ所に分けて投与するため、部位あたりの投与量は 100 mg であり、既承認用量と同じである。したがって、投与局所における安全性は既に評価されているものと考え

る。これらのことから、本剤の臨床使用によって予期しない重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられる。

表 2.4-2　主要毒性試験の無毒性量におけるサル／ヒト曝露量比（メポリズマブ）

試験の種類	投与量 (mg/kg) /投与経路	性	Cmax (mg/mL)		AUC(0-28d) (mg･h/mL)		動物/ヒト曝露量比 [b]
			初回投与時	最終投与時 [a]	初回投与時	最終投与時 [a]	
サル 6 ヵ月間投与	100 IV	M F	2.01 1.73	2.67 2.19	606 539	883 735	20.8 18.5
サル 出生前・後発生	100 IV	F	1.06[c]	1.16[c]	254[d]	NA	8.7
ヒト [e]	300 SC	MF	0.0543		29.2		NA

IV = 静脈内投与、SC = 皮下投与、NA = 該当せず
a = 6 ヵ月間投与試験及び出生前・後試験では 5 回目投与時の値。
b = ヒトの定常状態における AUC とサル初回投与時の AUC を基に算出。
c = C24h。
d = AUC(0-30d)。
e = EGPA 患者（日本人 3 例を含む）に本剤 300 mg を投与したとき（MEA115921 試験）の定常状態における推定値（平均値）（n=67）。