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）

2.6. 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1.　緒言
2.6.2.　薬理試験の概要文
2.6.3.　薬理試験概要表

グラクソ・スミスクライン株式会社

Apr 05 2018 10:36:16

非臨床概要 薬理試験の目次

項目 - 頁

2.6.1. 緒言 ..... 2.6.1 - p.1

2.6.2. 薬理試験の概要文 ..... 2.6.2 - p.1

2.6.2.1. まとめ ..... 2.6.2 - p.1

2.6.2.2. 効力を裏付ける試験 ..... 2.6.2 - p.1

2.6.2.3. 副次的薬理試験 ..... 2.6.2 - p.2

2.6.2.4. 安全性薬理試験 ..... 2.6.2 - p.2

2.6.2.5. 薬力学的薬物相互作用試験 ..... 2.6.2 - p.3

2.6.2.6. 考察及び結論 ..... 2.6.2 - p.3

2.6.2.7. 参考文献 ..... 2.6.2 - p.4

2.6.3. 薬理試験概要表 ..... 2.6.3 - p.1

2.6.3.1. 薬理試験：一覧表 ..... 2.6.3 - p.1

2.6.3.2. 効力を裏付ける試験 ..... 2.6.3 - p.2

2.6.3.3. 副次的薬理試験 ..... 2.6.3 - p.2

2.6.3.4. 安全性薬理試験 ..... 2.6.3 - p.2

2.6.3.5. 薬力学的薬物相互作用試験 ..... 2.6.3 - p.2

2.6.1、2.6.2 及び 2.6.3 の略号等一覧

略語（略称）	内容
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

2.6.1. 緒言

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。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）は、気管支喘息又はアレルギー性鼻炎が先行し、末梢血好酸球数の増加を伴う肺、心臓、皮膚、神経及び消化管等の多臓器の中・小血管に炎症を起こす壊死性肉芽腫性血管炎であり、その病態形成に好酸球が関与していることが示唆されている[厚生労働省難治性疾患克服研究事業, 2014; 鈴木, 2012]。

メポリズマブは 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から、EGPA の患者にメポリズマブを投与することで、好酸球増加に関連する症状を改善することが期待される。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における申請用法・用量は以下のとおりである。

【用法・用量】

通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。

参考文献

厚生労働省難治性疾患克服研究事業. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン（2014 年改訂版）. 2014 Feb 26.

鈴木 奈緒美, 佐々木 信人, 山内 広平. アレルギー性肉芽腫性血管炎の病態. 呼吸. 2012;31(2):125-30.

2.6.2. 薬理試験の概要文

2.6.2.1. まとめ

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（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。メポリズマブの非臨床薬理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。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。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の発症機序の詳細は明らかにされていないが、その病態形成には好酸球の関与が示唆されており[Khoury, 2014; 厚生労働省難治性疾患克服研究事業, 2014]、好酸球の組織への浸潤及び活性化に大きく寄与するサイトカインである IL-5 の生理活性を抑制するメポリズマブ（1.13.1.3.）は EGPA に対して治療効果を示す可能性が考えられる。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。

効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験として、気管支喘息の承認申請後に実施した 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）の成績を各項に記載した。また、新たな安全性薬理試験は実施していないが、本申請用量における安全性について考察した。

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 と結合できないことが示唆された。

副次的薬理試験

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。

2.6.2.2. 効力を裏付ける試験

EGPA は、気管支喘息又はアレルギー性鼻炎が先行し、末梢血好酸球数の増加を伴う肺、心臓、皮膚、神経及び消化管等の多臓器の中・小血管に炎症を起こす壊死性肉芽腫性血管炎である[厚生労働省難治性疾患克服研究事業, 2014; 鈴木, 2012]。EGPA の標準治療はステロイド及び免疫抑制剤を中心とした単独又は併用療法であるが、一部の患者ではこれらの標準治療によっても重篤な臓器障害や寛解後の再燃がみられる（2.5.1.3.）。

EGPA の発症機序の詳細は明らかにされていないが、EGPA の病変部及びその周辺部には好酸球が豊富に存在しており、活性化好酸球から分泌される大量の好酸球顆粒蛋白質が組織障害に関与すると考えられている[Vaglio, 2013]。また、EGPA の臨床所見として末梢血好酸球数の増加、組織への好酸球の浸潤、小血管の好酸球性血管炎又は好酸球性肉芽腫がみられ

ることから、EGPA の病態形成に好酸球が関与することが示唆されている[Khoury, 2014; 厚生労働省難治性疾患克服研究事業, 2014]。

メポリズマブはヒト化抗ヒト IL-5 抗体であり、IL-5 の生理活性を抑制して末梢血好酸球数を減少させ、組織への好酸球の浸潤を抑制する（1.13.1.3.）ことから、EGPA に対して治療効果を示すことが期待される。

2.6.2.2.1. IL-5 の IL-5 受容体 alpha 鎖への結合に対するメポリズマブの阻害様式（in silico 構造解析）

IL-5Rα 細胞外ドメインに結合したヒト IL-5 ホモ二量体（IL-5Rα/IL-5）の共結晶構造データから、ヒト IL-5 ホモ二量体は IL-5Rα 細胞外ドメインの 3 つのドメイン（D1～D3）と相互作用していることが示されている[Patino, 2011]。また、メポリズマブ Fab/IL-5 の共結晶構造解析により、IL-5 はメポリズマブ Fab の 5 つの相補性決定領域（H1～H3、L1 及び L3）と広範囲にわたって相互作用していることが示されている（1.13.1.3.）。IL-5Rα/IL-5 及びメポリズマブ Fab/IL-5 の共結晶構造データの重ね合わせによる in silico 構造解析を行い、IL-5 の IL-5Rα への結合に対するメポリズマブの阻害様式を検討した（2016N274215_00）。

In silico 構造解析の結果、メポリズマブが認識する IL-5 上のエピトープは IL-5 上の IL-5Rα 細胞外ドメイン D2 及び D3 との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 ホモ二量体の一方の結合を直接的に阻害することが示唆された。また、IL-5 と結合したときのメポリズマブ Fab の相補性決定領域 L2 の構造は、IL-5Rα 細胞外ドメイン D2 のループ構造と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 ホモ二量体のもう一方の結合を立体的に干渉すると考えられる。

2.6.2.3. 副次的薬理試験

2.6.2.3.1. ヒト蛋白質との交差反応性

蛋白質データベースを用いた in silico 解析により、ヒト IL-5 のアミノ酸配列について他のヒト蛋白質とのホモロジー検索及び立体構造比較を行い、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を検討した（2015N262160_00）。

ホモロジー検索の結果、IL-5 のアミノ酸配列と他のヒト蛋白質との類似性は非常に低いことが示された。

IL-5 と同様に 4 つのヘリックス構造を持つヒト短鎖型サイトカインファミリーと、IL-5 の構造を重ね合わせて解析した結果、メポリズマブが認識する IL-5 のエピトープと最も高い相同性を示したサイトカインは IL-13 であったが、その相同性は 13%と非常に低かった。

2.6.2.4. 安全性薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.6.2.5. 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

2.6.2.6. 考察及び結論

2.6.2.6.1. 効力を裏付ける試験

結晶構造データを用いた in silico 解析の結果、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。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。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。

2.6.2.6.2. 副次的薬理試験

In silico 解析の結果から、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く、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。

2.6.2.6.3. 安全性薬理試験

メポリズマブはサルへの最高 100 mg/kg までの静脈内投与により、中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎機能及び直腸温に急性的な影響を及ぼさなかった（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、最高 100 mg/kg までの用量を 1 ヵ月間隔で静脈内投与しても、試験期間中の一般状態及び投与約 4 週間後の心電図に影響を及ぼさなかった（1.13.1.3.）。サルに 100 mg/kg を静脈内投与したときの Cmax は 1870 µg/mL であり、EGPA 患者にメポリズマブの予定臨床用量である 300 mg を皮下投与したときの定常状態における推定 Cmax は 54.3 µg/mL であった（MEA115921 試験）ことから、メポリズマブは臨床用量の約 34 倍の用量を投与しても中枢神経系、心血管系及び呼吸系に急性的な影響を及ぼさないことが示された。また、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 を静脈内投与した群において、心電図検査（試験 164 日）の数日後（試験 168 日）の血漿中メポリズマブ濃度は 637 µg/mL であった（1.13.1.3.）ことから、メポリズマブは臨床用量の約 11 倍の用量を投与しても心電図に影響を及ぼさないことが示された。この結果を裏付けるように、メポリズマブの臨床試験において心電図及び心電図パラメータ（QT 及び QTc 間隔）に対するメポリズマブの影響を示唆する所見はみられなかった（2.7.4.）。

2.6.2.6.4. 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。好酸球性の疾患である EGPA の患者にメポリズマブを投与することで、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。

2.6.2.7. 参考文献

Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2014;10:474-83.

Patino E, Kotzsch A, Saremba S, et al. Structure analysis of the IL-5 ligand-receptor complex reveals a Wrench-like architecture for IL-5Rα. Structure. 2011;19:1864-75.

Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. Allergy. 2013;68:261-73.

厚生労働省難治性疾患克服研究事業. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン（2014 年改訂版）. 2014 Feb 26.

鈴木 奈緒美, 佐々木 信人, 山内 広平. アレルギー性肉芽腫性血管炎の病態. 呼吸. 2012;31(2):125-30.

2.6.3. 薬理試験概要表

2.6.3.1. 薬理試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付場所
効力を裏付ける試験					
メポリズマブの阻害様式に関する構造解析	蛋白質データベース	In silico	GSK	2016N274215_00	4.2.1.1
副次的薬理試験					
ヒト蛋白質との交差反応性	Protein BLAST アルゴリズム、蛋白質データベース	In silico	GSK	2015N262160_00	4.2.1.2

BLAST：basic local alignment search tool

2.6.3.2. 効力を裏付ける試験

2.6.3.1 参照

2.6.3.3. 副次的薬理試験

2.6.3.1 参照

2.6.3.4. 安全性薬理試験

新たな試験は実施していない

2.6.3.5. 薬力学的薬物相互作用試験

実施していない