サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部 ― 非臨床概要

2.4 非臨床試験の概括評価（気管支喘息）

Total number of pages: 8

目　　次

略号と用語の定義 **3**

1　　非臨床試験計画概略 **4**

2　　薬理試験 **5**

3　　薬物動態試験 **6**

4　　毒性試験 **7**

5　　総括及び結論 **8**

略号と用語の定義

AD	Atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
HDM	House dust mite／チリダニ
IgE	Immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IgG1	Immunoglobulin G1／免疫グロブリン G1
IL-4	Interleukin 4／インターロイキン-4
IL-4Rα	IL-4 receptor α subunit／IL-4 受容体 α サブユニット
IL-13	Interleukin 13／インターロイキン-13
MCh	Methacholine／メタコリン

1　非臨床試験計画概略

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4（IL-4）/インターロイキン-13（IL-13）受容体構成要素のヒトIL-4受容体αサブユニット（IL-4Rα）に特異的に結合し、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する完全ヒトモノクローナル抗体である。本剤は、Regeneron社により創製され、本邦においては申請者であるサノフィ株式会社により開発された。

本剤は2018年1月に、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（以下、AD）の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

今回の一部変更承認申請は、「気管支喘息（以下、喘息）」の効能追加を目的としたものである。喘息はADと同様に、アレルゲン応答により惹起される慢性もしくは過剰なtype 2免疫応答に関連した疾患である。したがって、新たに適応となる患者集団においても、本剤投与の目的は、変更前と同様、亢進したtype 2免疫応答を抑制することである。

本申請効能に対する本剤の効力は、ADを適応症とした製造販売承認申請のCTDに記載されている薬理試験結果、特にチリダニ（HDM）アレルゲン誘発性肺炎マウスモデルにおける本剤あるいはマウス相同抗体であるREGN1103のtype 2免疫応答抑制作用（本申請資料のCTD [Module 1.13.1.3] のAD申請資料Module 2.4.2及び2.6.2.2）を用いて説明可能と考えられた。上記モデルを用いた試験資料は、AD申請時には参考資料として提出したので、今回の申請では評価資料として再提出した。さらに、同様のHDMモデルを用いた試験を新たに実施し、血液から肺への免疫細胞の浸潤、肺でのケモカイン及びtype 2炎症性サイトカインの発現、メタコリン（MCh、ムスカリン受容体アゴニスト）刺激時の肺機能及び気道過敏症に対する本剤の作用を検討した（[Module 2.6.2]及び[Module 4.2.1.1-1]）。

安全性薬理など他の薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に関しては、本申請の用法・用量がADで承認された用法・用量の範囲内であることから、今回の新効能に関する追加試験の実施は必要ないと判断し、新たな試験は実施しなかった。

なお、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]相談において、上記の非臨床試験成績に基づき、喘息患者を対象とした承認申請における非臨床データパッケージを構築できる可能性を確認した（[Module 1.13.2] 治験相談記録（写））。

2　薬理試験

HDM 抽出物により肺炎を誘発した *Il4ra*$^{hu/hu}$*Il4*$^{hu/hu}$ マウス（マウス IL-4 及び IL-4Rα を相当するヒト配列で置換したマウス）にデュピルマブ 25 mg/kg を週 2 回皮下投与したところ、血中 IgE 濃度及び血中 HDM 特異的 IgG1 濃度の上昇抑制並びに肺の好酸球浸潤及び杯細胞化生の抑制が認められた（[Module 2.6.2]及び [Module 4.2.1.1-2]）。

同様に、HDM 抽出物により肺炎を誘発した Balb/c マウスにマウス相同抗体 REGN1103 の 25 mg/kg を週 2 回皮下投与したところ、 血中 IgE 濃度及び血中 HDM 特異的 IgG 濃度の上昇抑制並びに肺の好酸球浸潤及び杯細胞化生の抑制が認められた（[Module 2.6.2]及び [Module 4.2.1.1-3]）。

さらに、*Il4ra*$^{hu/hu}$ *Il4*$^{hu/hu}$ マウスを用いた HDM モデルにおいて、デュピルマブ 10 mg/kg を週 2 回皮下投与したところ、肺の好酸球浸潤が抑制されると同時に、血液中の好酸球数がわずかに増加した。また、25 mg/kg を週 2 回皮下投与したところ、炎症性サイトカイン及びケモカインの発現及び、MCh 惹起前及び惹起中の 0.1 秒量（$FEV_{0.1}$）によって評価される HDM 誘発性肺機能障害が抑制された（[Module 2.6.2]及び [Module 4.2.1.1-1]）。

本剤の AD 申請時に実施したその他の薬理試験については、[Module 1.13.1.3] AD 申請資料 Module 2.4.2 を参照のこと。

3　薬物動態試験

今回の一部変更承認申請に伴い追加提出する薬物動態試験資料はない。

本剤の AD 申請時に実施した薬物動態試験については、[Module 1.13.1.3] AD 申請資料 Module 2.4.3 を参照のこと。

4　毒性試験

今回の一部変更承認申請に伴い追加提出する毒性試験資料はない。本剤の AD 申請時に実施した毒性試験については、[Module 1.13.1.3] AD 申請資料 Module 2.4.4 を参照のこと。

なお、ICH ガイドライン S6(R1)に従い、デュピルマブのがん原性についての重要性に基づいた評価（weight of evidence）をアップデートした（[Module 4.2.3.7.7 Amended Carcinogenicity Risk Assessment]）。その結果、デュピルマブの長期投与によるがんリスクの増加はないと考えられた。

5　総括及び結論

アレルゲン誘発性 type 2 炎症マウスモデルにおいて、デュピルマブは、血中 IgE 濃度及び血中アレルゲン特異的 IgG1 濃度を低下させ、炎症性サイトカイン及びケモカインの発現、肺好酸球浸潤、杯細胞化生、アレルゲン誘発性肺機能障害を抑制した。

安全性薬理など他の薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に関しては、本申請の用法・用量が AD で承認された用法・用量の範囲内であることから、今回の新効能に関する追加試験の実施は必要ないと判断し、新たな試験は実施しなかった。がん原性についての重要性に基づいた評価をアップデートした結果、デュピルマブの長期投与によるがんリスクの増加はないと考えられた。

AD 申請の非臨床試験成績における総括及び結論は、[Module 1.13.1.3]AD 申請資料 Module 2.4.5 を参照のこと。