ハイゼントラ 20%皮下注
1 g/5 mL、2 g/10 mL、4 g/20 mL

2.4　非臨床試験の概括評価

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.4.　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1.　非臨床試験計画概略 4
2.4.2.　薬理試験 4
2.4.2.1.　実験的アレルギー性脳脊髄炎に対する IgPro20 の効果 4
2.4.3.　薬物動態試験 5
2.4.4.　毒性試験 5
2.4.4.1.　ミニブタを用いた IgPro20 の局所刺激性試験 5
2.4.4.2.　CIDP での臨床推奨用量に対する安全域 6
2.4.5.　総括及び結論 6
2.4.6.　参考文献一覧 6

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CSLB	CSL Behring AG, Bern, called ZLB Behring AG before 2007 or ZLB Bioplasma AG before summer 2004	CSL Behring AG, Bern（2007 年以前は ZLB Behring AG、2004 年夏以前は ZLB Bioplasma AG） 本文中では CSL ベーリングと記載
EAE	Experimental allergic encephalomyelitis	実験的アレルギー性脳脊髄炎
EU	European Union	欧州連合
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G

2.4. 非臨床試験の概括評価

2.4.1. 非臨床試験計画概略

IgPro20 は、CSL ベーリング（CSLB）社が製造した無菌の調製済み 20%人免疫グロブリン G（IgG）製剤である。

本剤の販売名は Hizentra（ハイゼントラ）であり、原発性免疫不全症候群の治療に用いる皮下注射用製剤として、米国、欧州連合（EU）、スイス、中南米及びメキシコ、東欧諸国、カナダ、日本、並びにオーストラリアで承認されている。EU では、重度の続発性低ガンマグロブリン血症又は再発性感染症を伴う骨髄腫及び慢性リンパ球性白血病の補充療法としても承認されている。カナダでは、続発性免疫不全症候群の治療にも承認されており、オーストラリアでは、基礎疾患又は薬物治療の二次的に発症する低ガンマグロブリン血症の治療にも承認されている。日本では、「無又は低ガンマグロブリン血症」を効能又は効果として 2013 年 9 月に承認された。

本申請は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）に対する承認を取得することを目的としている。CIDP は、病因として自己免疫の関与が想定されている後天性脱髄性神経疾患であり、進行性又は再発性の経過を特徴とし、主に 2 肢以上の手足の対称性運動あるいは感覚に関する徴候及び症状が 2 ヵ月以上にわたって進行する。

2013 年の承認時に、申請効能に対し十分で包括的な非臨床試験データは提出済みであり、今回の承認申請では CIDP に関連する追加試験について資料を提出する。CSLB 社は、*in vivo* での有効性評価のため、ラット実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）モデルを用いた薬理試験（表 2.6.3－2、試験番号 EAR 03/06）を実施し、また、安全性評価の一環として投与部位の有害事象について更に検討するため、ヒトの皮膚に形態学的及び免疫学的に類似しているミニブタを用いて局所刺激性試験（表 2.6.7－3、試験番号 43388 TAN）を実施した。

加えて、2013 年の承認時に提出した毒性試験成績に基づき、CIDP の臨床推奨用量に対する安全域を考察する。効能又は効果並びに用法及び用量に関する詳細は添付文書案（1.8）に記載した。

2.4.2. 薬理試験

免疫グロブリン製剤のヒトにおける有効性及び安全性は長い臨床経験から十分に確立されている。効力を裏付ける試験として、IgPro20 の期待される治療効果を示す動物試験（ラット EAE モデル）を実施した。

2.4.2.1.　実験的アレルギー性脳脊髄炎に対する IgPro20 の効果

IgPro20 及び IgPro10 のラット EAE に対する効果を評価した（表 2.6.3－2、試験番号 EAR 03/06）。Day 0 にモルモット脊髄凍結乾燥品をフロイント完全アジュバントと共に皮下注射し、さらに百日咳毒素を静脈内注射することによってラット EAE を惹起した。体重 173～215 g の 8～10

週齢 Lewis 系雌ラット 70 例を各群 10 例、7 群に分けた。IgPro20（皮下投与）及び IgPro10（静脈内投与）を 100、200 又は 400 mg/kg の投与量で 1 日 1 回、5 日間連日（Day 1～5）投与した。プラセボ対照として生理食塩液を使用した。すべてのラットの中枢神経系障害の徴候を 35 日間にわたって毎日観察し、症状をスコア付けした。

すべての IgG 投与群において、スコア合計値はプラセボ投与群より低値を示した。また、IgG 投与群では症状発現までの時間が延長した。IgPro20 及び IgPro10 は EAE の症状を軽減させ、死亡率を低下させた。

したがって、IgPro20 は EAE モデルに対し有効性を示したこと、及び CIDP に対して数種類の静脈注射用人免疫グロブリン製剤が臨床的効果を示し、承認されていることから、IgPro20 の CIDP に対する臨床的効果が期待された。

2.4.3. 薬物動態試験

該当試験データなし

2.4.4. 毒性試験

IgPro20 を皮下、筋肉内及び皮内投与した場合の局所反応性を評価するため、ミニブタを用いた局所刺激性試験（GLP 適用試験）を実施した。加えて、2013 年に提出したラット反復投与毒性試験の成績に基づき、CIDP の臨床推奨用量に対する安全域を考察する。

2.4.4.1.　ミニブタを用いた IgPro20 の局所刺激性試験

ミニブタを用いた局所刺激性試験では（表 2.6.7－3、試験番号 43388 TAN）、IgPro20 を皮下、筋肉内及び皮内投与した場合の局所反応性について、海外で市販されている皮下注射用免疫グロブリン製剤の Beriglobin、及び陰性対照の生理食塩液との比較により検討した（IgPro20 及び Beriglobin 投与群各雌雄 2 例）。

一般状態の観察では、IgPro20 及び Beriglobin の皮下投与部位において軽度から中等度の肥厚が認められた。

病理組織学的検査では、皮内投与部位における Beriglobin 投与に関連した所見は単核球の浸潤及び線維過形成又は線維化に限定された。筋肉内投与部位では、IgPro20 投与によるこれらの所見の出現頻度は、観察した全 (3) 切片でみると Beriglobin 投与よりも僅かに高かった（IgPro20 投与群で 4 例中 4 例、Beriglobin 投与群で 4 例中 2 例に所見あり）。皮下投与部位では、雄 2 例及び雌 1 例にみられた IgPro20 投与に関連した軽度の皮下浮腫又はコラーゲン分解を除き、被験物質及び対照物質投与による病変は観察されなかった。この所見は程度が弱く、溶媒の皮下投与部位によく認められる所見であることから、毒性とは考えなかった。

以上より、IgPro20 及び Beriglobin 投与に関連する変化は類似しており、両剤の局所忍容性は良好であった。

2.4.4.2.　CIDP での臨床推奨用量に対する安全域

初回承認時に提出したラットの 26 週間反復投与毒性試験（投与量 : 200 及び 1000 mg/kg、隔日投与、試験番号 AA79918）における無毒性量は 1000 mg/kg と推定された。臨床試験 IgPro20_3003（5.3.5.2.1）では、CIDP 患者に IgPro20 を最高用量 0.4 g/kg で週 1 回皮下投与した際、0.4 g/kg 用量群の患者における IgG の平均（トラフ）血清中濃度は 20.4 g/L であり、IgG 未治療の CIDP 患者における投与前の IgG の平均血清中濃度は 11.0 g/L であった（IgPro10_3001 治験総括報告書 16.2.2.2 及び 16.2.8.1、n=15）。IgPro20 を 0.4 g/kg で週 1 回皮下投与した CIDP 患者の血清中 IgG 濃度と投与前の血清中 IgG 濃度との差である 9.4 g/L は、26 週間反復投与毒性試験における雌雄ラットに IgPro20 を投与量 1000 mg/kg で隔日皮下投与した場合の血清中トラフ濃度の 7.0 g/L（雄）、11.7 g/L（雌）と同程度であったことから、安全域は約 1 であると推定された。ラットの反復投与毒性試験では全動物にヒト IgG に対する抗体が産生されており、この抗体産生が、臨床試験と比較してラット 26 週間反復投与毒性試験において IgPro20 を高投与量で高頻度に投与してもヒトと同程度の曝露量しか得られなかった主な原因であると考えられた。したがって、動物でのヒト IgG の血清中濃度をヒトにおける IgG 血清中濃度と比較して安全域を求めることは適切ではないと考えられる。

しかし、上述の議論より、ラット 26 週間反復投与毒性試験で推定された 1000 mg/kg の無毒性量は、臨床試験で示された血清中ヒト IgG 濃度に相当するレベルでラットに曝露された結果であると言及することができる。

2.4.5. 総括及び結論

前述の効力を裏付ける試験及び局所刺激性試験の成績は、2013 年に提出された毒性試験のデータと共に、本申請効能に対し、IgPro20 のヒトにおける有効性及び安全性の担保に寄与するものと考えられる。ラット 26 週間反復投与毒性試験の成績は、CIDP 患者における IgPro20 の申請最高用量 0.4 g/kg での安全性を担保できると考えられた。

2.4.6. 参考文献一覧

Achiron A, Mor F, Margalit R, Cohen IR, Lider O, Miron S. (2000) Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by intravenously administered polyclonal immunoglobulins. J . Autoimmun. 15, pp. 323-330.

Kroez M, Kanzy EJ, Gronski P, Dickneite G. (2003) Hypotension with intravenous immunoglobulin therapy: importance of pH and dimer formation. Biologicals, 31, pp. 277-286.