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

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1　緒言

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.　非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1.　緒言 4
2.6.1.1.　製品情報 4
2.6.1.2.　IgPro20 の追加試験 4

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

2.6. 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1. 緒言

2.6.1.1.　製品情報

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。

本剤は 20 w/v% IgG 溶液であり、250 mmol/L（28.8 g/L）の L-プロリン及び 20 mg/L のポリソルベート 80 で安定化された pH 4.8 の製剤である。

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皮下注射用治療薬として、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。CIDP で推奨される用法及び用量は最高 400 mg/kg までの用量で週 1 回投与である。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。

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。

2.6.1.2.　IgPro20 の追加試験

IgPro20 の非臨床試験プログラムにおいて、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）及び GLP に準拠したミニブタの局所刺激性試験（表 2.6.7－3、試験番号 43388 TAN）を実施した。これらの 2 試験のデータを本申請では提出する。

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

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.2　薬理試験の概要文

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.2. 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1. まとめ 4
2.6.2.2. 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1. 実験的アレルギー性脳脊髄炎に対する効果 4
2.6.2.3. 副次的薬理試験 6
2.6.2.4. 安全性薬理試験 6
2.6.2.5. 薬力学的薬物相互作用試験 6
2.6.2.6. 考察及び結論 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
EAE	Experimental allergic encephalomyelitis	実験的アレルギー性脳脊髄炎
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G

2.6.2. 薬理試験の概要文

2.6.2.1.　まとめ

IgPro20 の *in vivo* における有効性評価のため、ラット実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）モデルを用いた効力を裏付ける薬理試験を実施した。EAE モデルに対する IgPro20 の皮下投与による効果を検討した結果、EAE の症状発現が抑制され、死亡率が低下した（2.6.2.2.1.1、試験番号 EAR 03/06）。

2.6.2.2.　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1.　実験的アレルギー性脳脊髄炎に対する効果

2.6.2.2.1.1.　アレルギー性脳脊髄炎（EAE）に対する皮下注射用免疫グロブリン製剤 IgPro20 の治療効果

表 2.6.3－2、4.2.1.1.1 における試験報告書（試験番号 EAR 03/06）

EAE は、中枢神経系の自己免疫性脱髄疾患であるヒト多発性硬化症の動物モデルであり、免疫グロブリンが EAE に有効であることが報告されている（Achiron et al. 2000;Kroez et al. 2003）。

ラット EAE モデルでは、モルモットのミエリン（脊髄）をアジュバントと共にラットに注射することによって、ミエリン塩基性タンパク質に対する自然免疫寛容を破綻させる。これにより自己免疫反応が誘導され、中枢神経系の脱髄が惹起される。ミエリン鞘の破壊に伴い、症状として進行性の麻痺が発現するため、これをスコア化して追跡評価する。

EAE の転帰に対する IgPro20 及び IgPro10 の効果を評価した。IgPro10 は 10%免疫グロブリン G（IgG）と 250 mmol/L の L-プロリンを含有する静脈内注射用人免疫グロブリン製剤（pH 4.8）である。

本試験ではプラセボを対照とし、70 例の Lewis 系雌ラットを各群 10 例、7 群に分けた。

被験物質として IgPro20（ロット番号 [redacted]）及び IgPro10（ロット番号 [redacted]）、プラセボ対照として生理食塩液を使用した。

被験物質の投与量：

IgPro20：100、200、400 mg/kg

IgPro10： 100、200、400 mg/kg

被験物質は 1 日 1 回、5 日間連日投与した（Day 1～5）。IgPro20 及びプラセボは 2.5 mL/kg の容量でボーラス皮下投与し、IgPro10 は 5.0 mL/kg の容量でボーラス静脈内投与した。

Day 0 に、モルモット脊髄凍結乾燥品（Wiga 社製）10 mg を蒸留水 0.1 mL に懸濁し、フロイント完全アジュバント 0.1 mL と混合し 4 分割してラットに皮下投与し、さらに百日咳毒素 400 ng/mL を静脈内注射して EAE を惹起した。すべてのラットの中枢神経系障害の徴候を 35 日間にわたり毎日観察した。観察された症状を以下の基準で 0 から 4 までスコア付けした。

スコア 0：症状なし、　スコア 1：弛緩した尾及び後肢の麻痺、　スコア 2：前肢は動くが、側臥位、　スコア 3：四肢麻痺、　スコア 4：死亡

スコアの合計値を主要評価項目とし、EAE の発症率、症状発現までの時間、死亡までの時間及び死亡率を副次的評価項目とした。

結果

プラセボ投与群では Day 8 頃から症状の発現が始まり、経時的に症状が進行し死亡に至った。IgPro20 の皮下投与後、Day 35 までに発現したラット EAE の症状の経過を図 2.6.2－1 に示す。IgPro20 の 3 用量群において、EAE の症状スコアは観察期間を通してプラセボ投与群より低値を示した。主要評価項目の結果を表 2.6.2－1 に示す。いずれの IgG 投与群でも、プラセボ投与群と比較してスコア合計値（主要評価項目）が低値を示したが、100 mg/kg 投与群ではプラセボ群と比較して統計学的有意差は認められなかった（t 検定）。皮下投与（IgPro20）と静脈内投与（IgPro10）との間で特筆すべき差異は認められなかった。

図 2.6.2－1　IgPro20 皮下投与後の EAE 症状の経過

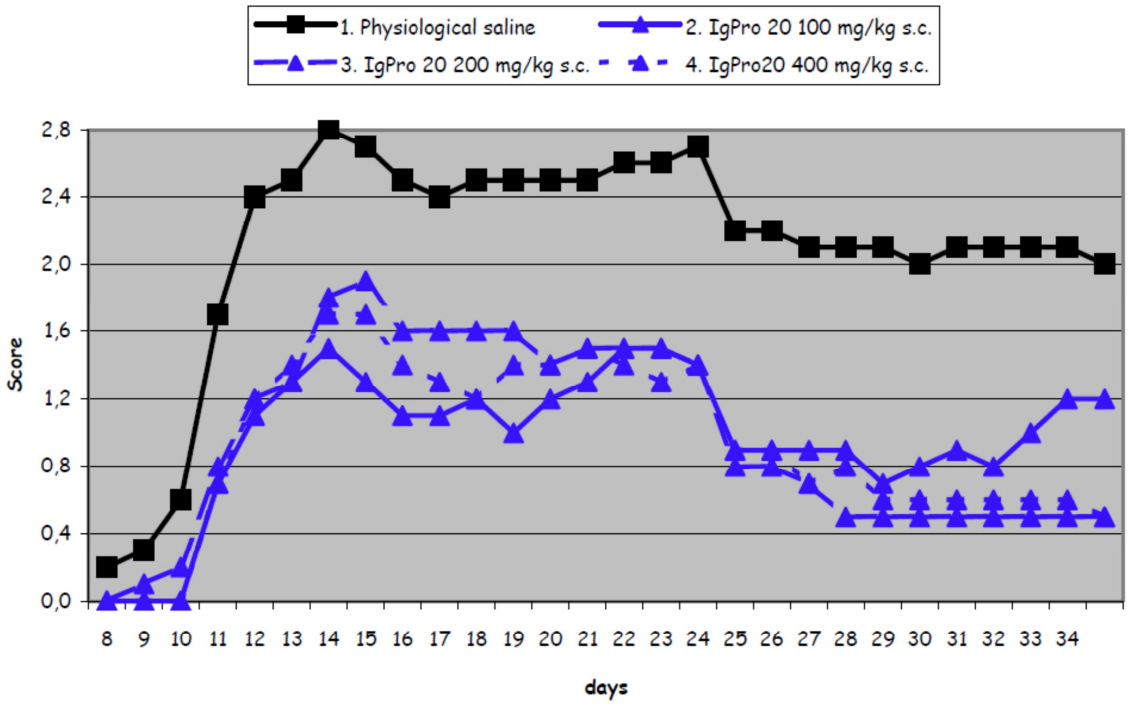


表 2.6.2－1　ラット EAE における主要評価項目の結果

投与群		スコア合計値（Day 35 時点）
プラセボ		59.1 ± 37.3
IgPro20、皮下投与	100 mg/kg	27.4 ± 24.9
	200 mg/kg	27.3 ± 21.8
	400 mg/kg	26.4 ± 24.2
IgPro10、静脈内投与	100 mg/kg	29.7 ± 26.5
	200 mg/kg	8.6 ± 7.4

	400 mg/kg	18.5 ± 9.7

IgPro20 の 100 mg/kg 皮下投与群の 2 例及び IgPro10 の 200 mg/kg 静脈内投与群の 3 例を除き、その他のラットはすべて EAE を発症した。EAE 発症率の変動は、本動物モデルの特性に起因すると考えられた。対照群の死亡率は 50%であったが、すべての IgG 投与群の死亡率は対照群より低値を示した。IgPro10 の 200 及び 400 mg/kg 静脈内投与群では死亡はみられず、IgPro20 の 200 及び 400 mg/kg 皮下投与群ではそれぞれ 10 例中 1 例が死亡したのみであった。200 及び 400 mg/kg 投与群では症状発現までの時間が延長し、また、すべての IgG 投与群でスコア 2 又は 3 に達するまでの時間も延長した。しかし、用量依存性は認められなかった。2 種の投与経路及び被験物質間に特筆すべき差異は認められなかった。

結論

IgPro20 の皮下投与により、ラット EAE の症状の発現が抑制され、死亡率の低下が認められた。IgG の皮下投与による効果は、静脈内投与による効果と同等であった。

IgPro20 の EAE モデルでの効果、及び慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（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るものと考えられた。

2.6.2.3.　副次的薬理試験

該当試験なし

2.6.2.4.　安全性薬理試験

該当試験なし

2.6.2.5.　薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし

2.6.2.6.　考察及び結論

考察及び結論は 2.6.2.2.1.1 に示した。

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

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.3　薬理試験概要表

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.3. 薬理試験概要表 4
2.6.3.1. 薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2. 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3. 副次的薬理試験 6
2.6.3.4. 安全性薬理試験 6
2.6.3.5. 薬力学的薬物相互作用試験 6

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
bw	Body weight	体重
CNS	Central nervous system	中枢神経系
EAE	Experimental allergic encephalomyelitis	実験的アレルギー性脳脊髄炎
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
i.v.	intravenous route	静脈内投与
s.c.	subcutaneous route	皮下投与

2.6.3. 薬理試験概要表

2.6.3.1.　薬理試験：一覧表

表 2.6.3－1　薬理試験：一覧表

被験物質：IgPro20

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No.	Location	
					Vol.	Section
Primary Pharmacodynamics	Rats	s.c.	CSL Behring GmbH	EAR 03/06		4.2.1.1.1
Secondary Pharmacodynamics	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a
Safety Pharmacology	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a
Pharmacodynamic Drug Interactions	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a

s.c.: subcutaneous route;　n.a.: not applicable

2.6.3.2.　効力を裏付ける試験

表 2.6.3－2　効力を裏付ける試験（EAR 03/06）

報告書表題：ラット実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）に対する皮下注射用免疫グロブリン製剤 IgPro20 の治療効果

被験物質：　IgPro20

Organ Systems Evaluated	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Study No. Location in CTD**
Signs of CNS deterioration and observed symptoms	Rat Lewis 173－215 g	**Vehicle and IgPro20**: s.c. bolus on 5 consecutive days **IgPro10**: i.v. bolus on 5 consecutive days	**Vehicle:** Physiological saline, 2.5 mL/kg bw **IgPro20** (batch no. [redacted]) 100, 200 and 400 mg/kg bw (2.5 mL/kg bw) **IgPro10 (**batch no. [redacted]) 100, 200 and 400 mg/kg bw (5.0 mL/kg bw)	70F (7 groups of 10 animals)	IgPro20 and IgPro10 decreased the sum of scores of CNS deterioration and observed symptoms at 100, 200 and 400 mg/kg bw doses.　In all IgG treatment groups, a lower sum of scores was observed than in the vehicle group. Mortality was lowered and only 1/10 animals died after 200 or 400 mg/kg bw IgPro20 and no animals died after application of 200 or 400 mg/kg bw IgPro10. Onset of symptoms was prolonged at the 200 and 400 mg/kg bw of IgPro20 and IgPro10; time to reach mid-scores was prolonged, too, in the IgPro20 and IgPro10 groups.	No	EAR 03/06 Section 4.2.1.1.1
Conclusion: IgPro20 treatment in doses of 100, 200 or 400 mg/kg bw attenuated the development of symptoms of EAE and led to a lower mortality.							

s.c.: subcutaneous route;　i.v.: intravenous route

2.6.3.3.　副次的薬理試験

該当試験なし

2.6.3.4.　安全性薬理試験

該当試験なし

2.6.3.5.　薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし