

## 2.4 非臨床試験の概括評価

## 目 次

目 次 .....	2
略号一覧 .....	3
1 緒言 .....	4
2 非臨床試験計画の概要.....	4
3 薬理試験 .....	4
4 薬物動態試験 .....	5
5 毒性試験 .....	5
6 不純物及び分解物 .....	5
7 安全性の総合評価 .....	5
8 総括及び結論 .....	5
9 参考文献 .....	6

## 略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
FcεRI	High affinity IgE receptor	高親和性 IgE 受容体
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E

## 1 緒言

オマリズマブ（遺伝子組換え、ゾレア®）（以下、オマリズマブ）はヒト化抗ヒト免疫グロブリン E（Immunoglobulin E, IgE）モノクローナル抗体であり、遊離 IgE に結合し、IgE と高親和性 IgE 受容体（High affinity IgE receptor, FcεRI）との結合を競合的に阻害する。これまでに、気管支喘息及び慢性蕁麻疹の治療薬として国内外で承認されている。オマリズマブは凍結乾燥製剤及び薬剤充填済みシリンジ製剤の 2 製剤があり、国内では本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本承認申請）時点で凍結乾燥製剤が販売されており、薬剤充填済みシリンジ製剤は審査中である。本書では、オマリズマブの「花粉症（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）」の適応症に対し、オマリズマブの有効性及び安全性が確認されたことから、その治療薬としての効能追加申請を行う。

花粉症は IgE を介する典型的な I 型アレルギー疾患である。抗原となる植物花粉が、鼻や口から体内に侵入すると、T 細胞が活性化し、B 細胞との相互作用によって植物花粉に対する特異的 IgE が産生される。産生された特異的 IgE は、鼻及び眼の粘膜にある肥満細胞表面の FcεRI と結合する。さらに、新たに体内に侵入した植物花粉に対して、FcεRI に結合した IgE が抗原抗体反応を起こし、FcεRI が架橋される結果、肥満細胞の活性化が誘導される。活性化した肥満細胞は、脱顆粒に伴いヒスタミンやロイコトリエン等の化学伝達物質を放出し、また好酸球等の炎症性免疫細胞を活性化することで、鼻や喉の粘膜細胞及び血管を刺激し、発作・反復性のくしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉（3 主徴）を引き起こす（Mandhane et al. 2011）。

オマリズマブは、血清中の遊離 IgE（肥満細胞や好塩基球の受容体への結合能をもち、かつ、受容体に結合していない IgE）に結合し、肥満細胞や好塩基球表面に発現している FcεRI と IgE との結合を競合的に阻害する（Liu et al. 1995）。IgE の肥満細胞、好塩基球などの炎症細胞への結合が阻害されると、これら炎症細胞での抗原抗体反応が抑制されるため、オマリズマブは、IgE を介して発症する花粉症に対して効果を発揮すると期待できる。また、オマリズマブの結合部位である Cε3 は IgE の定常領域にあり、オマリズマブは IgE の抗原特異性にかかわらず結合することができるため、花粉症の原因となる抗原の種類や数によらず有効であると考えられる。

## 2 非臨床試験計画の概要

オマリズマブの非臨床試験の成績については、気管支喘息を適応とした承認申請時に審査されており、今回の効能追加申請に際して新たに提出する資料はない（1.13-1-1-気管支喘息 150 mg-CTD2.6.2, 1.13-1-1-気管支喘息 150 mg-CTD2.6.4, 1.13-1-1-気管支喘息 150 mg-CTD2.6.6）。

## 3 薬理試験

気管支喘息の承認申請資料において、オマリズマブは遊離 IgE に結合し、IgE と FcεRI との結合を競合的に阻害することを示した。また、*in vitro* ブタクサ抗原誘発性ヒスタミン遊離試験にお

いて、ヒト末梢血液中好塩基球及びヒト FcεRI を発現するラット好塩基球からのヒスタミン遊離を抑制すること、*in vivo* 皮膚反応性実験モデルであるブタクサ抗原感作カニクイザルにおいて、ブタクサ抗原誘発性の皮膚反応性を抑制することを報告した。これらの試験において、オマリズマブが肥満細胞及び好塩基球の脱顆粒反応を抑制することが示されている（1.13-1-1-気管支喘息 150 mg-CTD2.6.2）。また、花粉症における動物モデルの作製が検討されているものの、適切なモデルの確立には至っていないことから、新たな「効力を裏付ける試験」は実施していない。

#### 4 薬物動態試験

該当なし。

#### 5 毒性試験

該当なし。

#### 6 不純物及び分解物

該当なし。

#### 7 安全性の総合評価

該当なし。

#### 8 総括及び結論

花粉症では、植物花粉と肥満細胞表面に結合した IgE が抗原抗体反応を起こし、肥満細胞の脱顆粒並びに好酸球等の炎症性免疫細胞の活性化を誘導した結果、発作・反復性のくしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉等の臨床症状を引き起こす。

オマリズマブは遊離 IgE に結合することにより、肥満細胞や好塩基球表面に発現している FcεRI と IgE との結合を競合的に阻害する。その結果、これら炎症細胞での抗原抗体反応が抑制されるため、花粉症による臨床症状を改善することが期待される。

## 9 参考文献

[Liu J, Lester P, Builder S, et al. (1995)] Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry*; 34(33):10474-82.

[Mandhane SN, Shah JH, Thennati R (2011)] Allergic rhinitis: an update on disease, present treatments and future prospects. *Int Immunopharmacol*; 11(11):1646-62.