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（鼻茸）

Total number of pages: 10

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 6

3　　薬物動態試験 7

4　　毒性試験 8

5　　総括及び結論 9

6　　参考文献一覧 10

略号と用語の定義

AD	Atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
IgE	Immunoglobulin E／免疫グロブリン E
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
NSAID	Non-steroid anti-inflammatory drug／非ステロイド性抗炎症薬

1　非臨床試験計画概略

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、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、Regeneraon 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、以下の効能又は効果を有する。

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（2018 年 1 月承認）
- 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）（2019 年 3 月承認）

今回の一部変更承認申請は、「鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎」の効能追加を目的としたものである。

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）はアトピー性皮膚炎（AD）、気管支喘息（以下、喘息）と同様に、アレルゲン応答により惹起される慢性若しくは過剰な Type 2 免疫応答に関連した疾患である。すなわち、IL-4 及び IL-13 は、上皮細胞における粘液産生、B 細胞や形質細胞における IgE 応答を調節する重要なサイトカインであり、マクロファージの活性化、リモデリングなど、CRSwNP における重要な免疫反応に関与している(1)。CRSwNP は他の Type 2 炎症性疾患を併発することが多い。特に、喘息との併発は多く見られ、CRSwNP 患者の最大 67%（範囲は 40～67%）が喘息にも罹患しているとの報告もある(2)(3)(4)(5)(6)。一方、Type 2 炎症反応に起因する重症な喘息患者の 50%に CRSwNP が併発している。CRSwNP と非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）過敏喘息の関連についても検討されており(4)(7)(8)(9)、NSAID 過敏喘息患者の 90%超が重度の CRSwNP を併発しているとの報告もある(9)。

また、以前の研究において、血中及び組織中の好酸球を含む Type 2 炎症メディエーターが、コンピューター断層撮影画像スコアリング評価による副鼻腔混濁度の程度に基づく副鼻腔病変の重症度や、喘息もしくは NSAID 過敏喘息の併発に有意な相関が示されている(10)。デュピルマブが喘息に対して有効性を示していることは、IL-4 及び IL-13 を介した同じ Type 2 炎症性疾患である CRSwNP に対してデュピルマブを使用することの強い根拠となると考えられた。

デュピルマブの Type 2 炎症に対する効果は、AD 及び喘息の承認申請時に提出した in vitro 及び in vivo 薬効薬理試験において十分裏付けられていることから、今回の申請に関して新たな非臨床薬理試験は必要ないと判断した。

また、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 及び喘息で承認された用法・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。

2　薬理試験

今回の一部変更承認申請に伴い追加提出する薬理試験資料はない。本剤の薬理試験のデータは、AD及び喘息の承認申請資料 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。本剤の薬物動態試験のデータは、AD 承認申請資料 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。本剤の毒性試験のデータは、AD承認申請資料 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

本申請効能に対する本薬の効力は、既承認の CTD に記載されている薬効薬理試験結果を用いて十分説明可能と考え、新たな効力を裏付ける試験は実施しなかった。

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 及び喘息で承認された用法・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 及び喘息申請の非臨床試験成績における総括及び結論は、AD 及び喘息承認申請資料 Module 2.4.5 を参照のこと。

6　参考文献一覧

1. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2015; 64(2): 121-30.
2. Alobid I, Cardelus S, Benitez P, Guilemany JM, Roca-Ferrer J, Picado C, et al. Persistent Asthma Has an Accumulative Impact on the Loss of Smell in Patients with Nasal Polyposis. Rhinology. 2011; 49(5): 519-24.
3. Dietz de Loos DAE, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps. Laryngoscope. 2013; 123(1): 57-63.
4. Bachert C, Claeys SEM, Tomassen P, van Zele T, Zhang N. Rhinosinusitis and Asthma: A Link for Asthma Severity. Curr. Allergy Asthma Rep. 2010; 10(3): 194-201.
5. Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. Int. Forum Allergy Rhinol. 2016; 6(4):373-7.
6. Hakansson K, Bachert C, Konge L, Thomsen SF, Pedersen AE, Poulsen SS, et al. Airway Inflammation in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma: The United Airways Concept Further Supported. PLoS ONE. 2015; 10(7):e0127228.
7. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Kordek P, Pawliczak R. Nasal Polyposis in Aspirin-Hypersensitive Patients with Asthma (Aspirin Triad) and Aspirin-Tolerant Patients. Allergy and Clin. Immunol. Int. 2003; 15(6): 246-50.
8. Batra PS, Tong L, Citardi MJ. Analysis of Comorbidities and Objective Parameters in Refractory Chronic Rhinosinusitis. Laryngoscope. 2013; 123(Suppl 7): S1-11.
9. Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical Interventions for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 11: CD006990.
10. Weibman AR, Huang JH, Stevens WW, Suh LA, Price CPE, Lidder AK et al. A Prospective analysis evaluating tissue biopsy location and its clinical relevance in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int. Forum Allergy Rhinol. 2017; 7(11) :1058-64.