サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.4 非臨床試験の概括評価（結節性痒疹）

Total number of pages: 9

目　　次

2.4 非臨床試験の概括評価（結節性痒疹） **1**

目　　次 **2**

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**

6　　参考文献一覧 **9**

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
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

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）
- 鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎（2020 年 3 月承認）

今回の一部変更承認申請は、「結節性痒疹」の効能追加を目的としたものである。

アトピー性皮膚炎（AD）、気管支喘息（以下、喘息）、及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）と同様に、結節性痒疹には 2 型炎症の関与が考えられている(1)(2)(3)。

デュピルマブの 2 型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、喘息及び CRSwNP 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 の 2 項を参照のこと。

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 の 3 項を参照のこと。

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 の 4 項を参照のこと。

なお、ICH ガイドライン S6 (R1) に従って実施した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、喘息及び CRSwNP 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。がん原性の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 の 5 項を参照のこと。

6　参考文献一覧

1. Oetjen LK , Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. Cell. 2017;171(1):217-28.
2. Fukushi S, Yamasaki K, Aiba S. Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis. Br J Dermatol. 2011; 165:990-6.
3. Tokura Y, Yagi H, Hanaoka K, Ito T, Towyama K, Sachi Y, et al. Subacute and chronic prurigo effectively treated with recombinant interferon-gamma: implications for participation of Th2 cells in the pathogenesis of prurigo. Acta Derm Venereol. 1997;77(3):231-4.