2.4 の略号等一覧

略語（略称）	内　容
CRS	慢性副鼻腔炎
CRSwNP	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
EE	好酸球性食道炎
EGID	好酸球性消化管疾患
EGPA	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
GM-CSF	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HES	好酸球増加症候群
IL	インターロイキン
NP	鼻茸

2.4. 非臨床試験の概括評価

2.4.1. 非臨床試験計画概略

2.4.1.1. 背景

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）はヒトインターロイキン-5（IL-5）に対するヒト化モノクローナル抗体製剤であり、本邦において、成人及び 6 歳以上の小児に対し「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難治の患者に限る）」（成人及び 12 歳以上の小児：2016 年 3 月承認、6 歳以上 12 歳未満の小児：2020 年 3 月承認）及び成人に対し「既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）」（2018 年 5 月承認）の治療薬として既に承認されている。本承認申請はメポリズマブの成人に対する新効能［鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）］及び新用量に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）である。CRSwNP の成人患者に対する申請用量は、気管支喘息（成人及び 12 歳以上の小児）で承認されている用法・用量と同様の 1 回 100 mg を 4 週間ごとに皮下投与である。

CRSwNP は好酸球の関与する疾患であり（2.4.1.2.1）、メポリズマブの IL-5 に対する作用及び好酸球減少作用は、気管支喘息及び EGPA 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［1.13.1.3.1. ヌーカラ皮下注用 100 mg 初回承認時（気管支喘息）資料（eCTD）及び 1.13.1.3.2. ヌーカラ皮下注用 100 mg 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症承認時資料（eCTD）］、本申請に際して新たな薬理試験は実施しなかった。また、本申請用量は、気管支喘息（成人及び 12 歳以上の小児）で承認されている用法・用量と同様であり、薬物動態及び毒性については、既承認申請時に評価されている［1.13.1.3.1. ヌーカラ皮下注用 100 mg 初回承認時（気管支喘息）資料、1.13.1.3.2. ヌーカラ皮下注用 100 mg 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症承認時資料（eCTD）及び 1.13.1.3.3. ヌーカラ皮下注用 100 mg 気管支喘息小児用量承認時資料（eCTD）］ことから、新たな試験は実施しておらず、本申請に際して提出する試験報告書はない。CRSwNP の病態とメポリズマブの作用機序との関連性（CRSwNP における抗 IL-5 療法の論拠）については、以下に記載した。

2.4.1.2. 疾患とメポリズマブの作用機序との関連性

2.4.1.2.1. 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）

メポリズマブは、成人 CRSwNP に対し、1 回 100 mg を 4 週間ごとに皮下投与する。この用法・用量は、気管支喘息（成人及び 12 歳以上の小児）で承認されている用法・用量と同様であり、血中好酸球数を低下させ、良好なリスク／ベネフィットプロファイルが得られることが確認されている。

鼻茸（NP）は、鼻粘膜の慢性炎症性疾患として古くから知られており、良性の鼻腔上部の組織増殖を特徴とし、中鼻道自然ロルート（ostiomeatal complex）から発生する。NP の病因は明らかになっていないが、鼻閉、鼻汁、嗅覚障害等の症状を長期にわたって引き起こし、これらの症状が患者の生活の質（QOL）に大きな影響を及ぼすことが知られている。

CRSwNP の治療法には薬物療法と外科療法（手術）がある。薬物療法では、局所ステロイド薬及び全身性のステロイド薬が使用される。薬物療法において効果がみられない場合に、NP 組織及び病変粘膜の除去、鼻腔及び副鼻腔の通気の回復を目的とした手術へと治療ステップが進む。しかしながら、NP は外科的に摘出しても再発することが知られており、再手術を必要とする例が多い[Levine, 1990; Larsen, 1997; Rucci, 2003; Wynn, 2004; Jankowski, 2006]。このような再発を特徴とする点を含め、CRSwNP の病態はまだ十分に解明されていない。

NP の組織形態学的特徴として、上皮の損傷、基底膜の肥厚、血管及び腺の減少を伴う間質の浮腫又は線維化、炎症性細胞の浸潤がみられるが、神経組織はみられない。NP は様々なタイプの上皮細胞で覆われているが、多くは繊毛細胞や杯細胞から成る偽重層上皮である。NP において最もよくみられる浸潤性の炎症細胞は好酸球であり、海外の報告によると患者から得た NP 組織の 80%以上で活性化好酸球の浸潤が認められる。その他、好中球、肥満細胞、形質細胞、リンパ球、単球及び線維芽細胞の浸潤も認められる。

NP の血管、腺、粘膜上皮の直下では好酸球の局在が認められ、その数は、慢性鼻副鼻腔炎（CRS）やその他の副鼻腔疾患患者、正常な鼻粘膜を持つ対照患者の粘膜と比較して、NP 組織で顕著に多い。合併症として、好酸球増加のみられる気管支喘息やアスピリン不耐症が知られているが、アトピー素因との関連性はないと考えられている。

好酸球の分化を制御するサイトカインとして IL-3、IL-5 及び GM-CSF が知られているが、これらのうち、好酸球に最も特異的なサイトカインは IL-5 であり、細胞増殖、骨髄から末梢循環への動員、成熟、活性化、組織への動員、生存、プライミング等に関与し、好酸球の多くの主要な機能を制御している[Lopez, 1988; Clutterbuck, 1989; Wang, 1989; Rothenberg, 2006]。したがって、抗 IL-5 療法は、好酸球の活性化を抑制し、全身及び組織における好酸球数を減少させることが期待される。

IL-5 の過剰産生は、NP をはじめ、それ以外の様々な好酸球関連疾患［好酸球増加症候群（HES）[Owen, 1989; Roufosse, 2000]、リンパ腫 [Samoszuk, 1990]、好酸球性消化管疾患（EGID）[Simon, 1999; Rothenberg, 2004]、好酸球性食道炎（EE）[Straumann, 2001; Mishra, 2002]等］においても報告されており、IL-5 は、CRSwNP 等の好酸球の関与する各種疾患の治療標的として期待される。

NP 組織において最もよくみられる浸潤性の炎症細胞は好酸球であり、好酸球の活性化及び生存の長期化に関与している主なサイトカインは IL-5 であること、また、NP 組織では健康成人の対照組織と比較して、IL-5 発現の増加がみられることから、CRSwNP 患者に抗 IL-5 療法を行うことの論拠が示されている[Bachert, 1997; Bachert, 1998]。

2.4.2. 薬理

本一変申請において新たに提出する資料はない。

2.4.3. 薬物動態

本一変申請において新たに提出する資料はない。

2.4.4. 毒性

本一変申請において新たに提出する資料はない。

2.4.5. 総括及び結論

メポリズマブはヒト IL-5 に対する特異的なヒト化モノクローナル抗体であり、IL-5 の受容体結合を阻害することによって IL-5 の生理活性を抑制し、末梢血及び組織中の好酸球数の増加を抑制する。CRSwNP は好酸球の関与する疾患であることから、メポリズマブが有効性を示すことが期待される。

2.4.6. 参考文献

Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, et al. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. J Allergy Clin Immunol. 1997; 99:837-842.

Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. Allergy. 1998; 53:2-13.

Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. Human interleukin –5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: Comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6 and GMCSF. Blood. 1989; 73:1504-12.

Jankowski R, Pirgret D, Decroocq F, et al. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonsal ployposis. A retrospective study. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 2006; 127:131-140.

Larsen K, Tos M. A long-term follow-up study of nasal ployp patients after simple polypectomies. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1997; 254:S85-88.

Levine HL. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery, and follow-up of 250 patients. Laryngoscope. 1990; 100:79-84.

Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR, et al. Recombinant human interleukin-5 is a selective activator of human eosinophil function. J Exp Med. 1988; 167:219-24.

Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, et al. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esopahgus. J Immunol. 2002; 168:2464-2469.

Owen WF, Rothenberg ME, Petersen J, et al**.** Interleukin 5 and phenotypically altered eosinophils in the blood of patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. J Exp Med. 1989; 170:343-348.

Rothenberg ME**.** Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol. 2004; 113:11-28.

Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. Annu Rev Immunol. 2006; 24:147-74.

Roufosse F, Schandené L, Sibille C, et al. Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Br J Haematol. 2000; 109:540-548.

Rucci L, Bocciolini C, Casucci A. Nasal polyposis: microsurgical ethmoidectomy and interruption of autonomic innervation vs conventional surgery. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2003; 23:26-32.

Samoszuk M, and Nansen L. Detection of interleukin-5 messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with eosinophilia. Blood. 1990; 75:13-16.

Simon HU, Plötz SG, Dummer R, et al. Abnormal Clones of T Cells Producing Interleukin-5 in Idiopathic Eosinophilia. N Engl J Med. 1999; 341:1112-1120.

Straumann A, Bauer M, Fischer B, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH2-type allergic inflammatory response. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108:954-961.

Wang JM, Rambaldi A, Biondi A, et al. Recombinant human interleukin 5 is a selective eosinophil chemoattractant. Eur J Immunol. 1989; 19:701-705.

Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. Laryngoscope. 2004; 114:811-813.