2.4 非臨床試験の概括評価

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 1
2.4.1 非臨床試験計画概略 2
2.4.2 薬理試験 2
2.4.3 薬物動態試験 3
2.4.4 毒性試験 3
2.4.5 総括及び結論 3
2.4.6 参考文献一覧 3

2.4.1 非臨床試験計画概略

アダリムマブは，ヒトのアミノ酸配列のみを有する遺伝子組換えヒト型抗ヒト TNFα モノクローナル抗体であり，ヒト TNFα に対し高い親和性及び結合特異性を有する。アダリムマブは，Abbott Bioresearch Center により，ヒト IgG1 の重鎖（γ1 鎖）及び軽鎖（κ鎖）の可変及び定常領域の全てが得られるファージディスプレイ法を用いて創出された。炎症性サイトカインである TNFα は，炎症の中心的メディエータで，関節リウマチ（以下「RA」），乾癬及びクローン病などの免疫疾患の発症，持続及び進行において重要な役割を果たすことが知られている。本剤は RA の治療を目的として開発を開始し，本邦においては，RA に対する効能で 2008 年 4 月に，尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する効能で 2010 年 1 月に，クローン病及び強直性脊椎炎に対する効能で 2010 年 10 月に，若年性特発性関節炎に対する効能で 2011 年 7 月に，腸管型ベーチェット病に対する効能で 2013 年 5 月に，潰瘍性大腸炎に対する効能で 2013 年 6 月に承認されている。

アダリムマブの非臨床試験としては，ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 初回承認申請時（2005 年 12 月）に，薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験を提出している。本追加申請にあたり，実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎（以下，「EAU」）モデルを確立し，代替抗体である抗マウス TNF 抗体を用いて EAU モデルに対する抗 TNF 抗体の薬理効果を検討した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 EAU モデルに対する抗 TNF 抗体の薬理効果

4.2.1.1-1 項（R&D/09/1420）

雌性 B10.RIII マウスを光受容体間結合タンパク質ペプチド 161-180（IRBP160-180）で免疫した。免疫した日より抗マウス TNF モノクローナル抗体（A-846889，8C11-1E10）を週 1 回，300 μg/kg より最高 15 mg/kg まで 3 用量を腹腔内投与した。陰性対照群には，IgG 抗体を腹腔内投与した。21 日目に麻酔下で眼球を摘出し，組織学的評価のために Davidson 液で固定した。各動物について，左眼及び右眼それぞれで評価し，EAU モデルの重症度を Caspi らの変法 [1] に基づいてスコア化した。EAU 組織学的スコアは，視細胞の障害（視細胞の減少，網膜襞及び剥離）並びに炎症性浸潤（硝子体，網膜，網膜色素上皮及び脈絡膜）に基づいて評価した。追加評価項目として，ヒトにおける慢性的ぶどう膜炎で特に特徴的な網膜及び脈絡膜の間の Dalen Fuchs 型結節も評価した。[2]

免疫後 21 日目の陰性対照群の病理組織像は，ヒトのぶどう膜炎と非常に類似したものであった。[2] 抗マウス TNF モノクローナル抗体である A-846889 の効果を EAU モデルにより 2 回評価した。初回の試験では，陰性対照の抗体又は A-846889 を 15 mg/kg の用量で週 1 回，腹腔内投与した。陰性対照の抗体投与群における EAU スコアの平均値が 3.5（中等度/重度）であったのに対し，A-846889（15 mg/kg）投与群では，EAU スコアの平均値が 0.8（最小値）まで低下した。2 回目の試験では，0.15 - 15 mg/kg，週 1 回，腹腔内投与による用量反応性を検討した。15 mg/kg 投与群及び陰性対照群は，初回の試験と同様な結果であった。A-846889 は，視細胞の障害を用

量依存的に低減させた。陰性対照群及び低用量の A-846889 投与群では，典型的な肉芽腫細胞又は単核細胞の細胞層への浸潤がみられた。A-846889，5 mg/kg 及び 15 mg/kg 投与群では炎症の所見が減少し，炎症症状があった場合でも，硝子体及び網膜のみに影響する好中球浸潤で肉芽腫性ではなかった。以上の結果から，TNF は EAU の病態形成に中心的な役割を果たしていることが明らかとなった。

2.4.3 薬物動態試験

アダリムマブは RA，尋常性乾癬及び関節症性乾癬，クローン病，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病及び潰瘍性大腸炎を効能・効果として医薬品製造販売承認を取得しており，非臨床の薬物動態に関する試験成績は初回承認申請時に提出済みである。本追加申請にあたり，新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.4.4 毒性試験

アダリムマブは RA，尋常性乾癬及び関節症性乾癬，クローン病，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病及び潰瘍性大腸炎を効能・効果として医薬品製造販売承認を取得しており，非臨床毒性試験に関する試験成績は初回承認申請時に提出済みである。本追加申請にあたり，新たな非臨床毒性試験は実施していない。

2.4.5 総括及び結論

アダリムマブの薬理試験の多くは，2005 年の関節リウマチを対象とした初回申請時に提出済みである。本追加申請にあたり，代替抗体である抗マウス TNF 抗体を用いて EAU モデルに対する抗 TNF 抗体の薬理効果を検討した。本試験の結果及び論文報告 [3,4,5] から，それぞれの病態モデルにおいて，TNF の阻害により疾患の徴候の一つである炎症，酸化ストレス，網膜の障害等を改善すると考えられた。

2.4.6 参考文献一覧

1. Caspi RR, Roberge FG, Chan CC, et al. A new model of autoimmune disease. Experimental autoimmune uveoretinitis induced in mice with two different retinal antigens. J Immunol. 1988;140;1490-1495.
2. Agarwal RK, Caspi RR. Rodent models of experimental autoimmune uveitis. Meth Mol Med. 2004;102:395-419.

3. Sartani G, Silver PB, Rizzo LV, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy suppresses the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by inhibiting antigen priming. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996;37:2211-2218.

4. Dick AD, Duncan L, Hale G, et al. Neutralizing TNF-alpha activity modulates T cell phenotype and function in experimental autoimmune uveoretinitis. J Auto Immunity. 1998;11:255-264.

5. Johnson-Soriano S, Sancho-Tello M, Arnal E, et al. Comparison of the acute effects of anti-TNF-alpha drugs on a uveitis experimental model. Ocular Immunol Inflammation. 2010;18:208-215.