目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 3
2.4.3 薬物動態試験 3
2.4.4 毒性試験 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
C_{max}	最高血清中濃度（maximum serum concentration）
C_{trough}	トラフにおける血清中濃度（trough serum concentration）
UC	潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis）
TNFα	腫瘍壊死因子α（tumor necrosis factor α）

2.4.1 非臨床試験計画概略

ゴリムマブ（遺伝子組換え）は，ヒト型抗ヒト腫瘍壊死因子 α（以下，TNFα）モノクローナル抗体であり，456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 分子で構成される糖たん白質である。

国内では，2011 年 9 月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」に対する効能・効果の承認を取得し，「シンポニー皮下注 50mg シリンジ」として上市した。

ゴリムマブの非臨床薬理，薬物動態及び毒性試験成績は，「シンポニー皮下注 50mg シリンジ」申請時（2010 年 6 月）に提出し，審査されている。

本申請は，潰瘍性大腸炎患者に対する新規の薬物療法を行うための適応追加申請である。潰瘍性大腸炎（UC）に対する臨床推奨用法用量は，「初回投与時に 200 mg，2 週後に 100 mg，以後 4 週間の間隔で 100 mg を皮下投与する」である。本適応追加のための申請にあたり，新たな非臨床試験は実施していないが，用法用量が変更となるため，安全域について再度評価した。

2.4.2 薬理試験

「シンポニー皮下注 50mg シリンジ」申請時（2010 年 6 月）の薬理試験成績は，効力を裏付ける試験として，ヒト TNFα に対する結合能の解析，ヒト TNFα 活性の抑制機序，各動物種由来 TNF に対する結合特異性及びマウス多発性関節炎モデルに対する効果などを示した。副次的薬理試験として，ヒト正常組織に対する交差反応性を示した【M1.13 CTD2.6.2 参照】。各動物種由来 TNF に対する結合特異性試験の結果から，ゴリムマブはヒト及びチンパンジー，カニクイザルなどの数種の霊長類の TNFα にのみ特異性を示すことが明らかとなっている【M1.13 CTD2.6.2.2.4.2 参照】。ヒトを除くこれらの霊長類を用いた炎症性腸疾患モデル動物の報告がないことから，疾患モデルを用いたゴリムマブの治療効果の検討は実施していない。

2.4.3 薬物動態試験

本申請では，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

本申請では，新たな非臨床毒性試験は実施していない。

カニクイザル6カ月間反復投与毒性試験では，ゴリムマブを最高用量50 mg/kgとして週2回皮下投与又は週1回静脈内投与したが，毒性学的に意義のある所見は認められず，無毒性量はいずれも50 mg/kgと判断された。無毒性量における定常状態のトラフの血清中ゴリムマブ濃度（C_{trough}）は，2036 μg/mL（皮下）又は1193 μg/mL（静脈内）であり，カニクイザルTNFα を完全に中和する濃度（5 μg/mL）の407倍（皮下）又は239倍（静脈内）に相当する高い濃度であった。また，UCに対する臨床推奨用法用量は，「初回投与時に200 mg，2週後に100 mg，以後4週間の間隔で100 mgを皮下投与する」である。本試験の4週間当たりの総投与量（皮下400 mg/kg，静脈内200 mg/kg）は，当初4週間の臨床推奨用量（300 mg/体重50 kg＝6 mg/kg）と比較して66倍（皮

下）又は33倍（静脈内）であり，十分に高い投与量であった。さらに，ヒトに200 mgを単回皮下投与したときのC_{max}は15.85 μg/mLであり【CTD 2.7.2.2.4参照】，カニクイザルC_{trough}との全身曝露比（カニクイザルC_{trough}/ヒトC_{max}）は128倍（皮下）又は75倍（静脈内）と十分に高かった。なお，ヒトのC_{max}は健康成人の値であるが，健康成人とUC患者のPKプロファイルに大きな差はないことが確認されている【CTD 2.7.2.3.1.3参照】。

カニクイザル胚・胎児発生に関する試験，並びにカニクイザル出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では，いずれもゴリムマブを最高用量50 mg/kgとして週2回皮下投与したが，毒性学的に意義のある所見は認められず，母動物，胎児又は出生児に対する無毒性量はいずれも50 mg/kgと判断された。無毒性量における母動物の血清中ゴリムマブ濃度C_{max}は1613 μg/mL（妊娠51日，最終投与日）であり，ヒトC_{max}（15.85 μg/mL）【CTD 2.7.2.3.1参照】との全身曝露比で102倍であった。妊娠約100日の帝王切開時（第2トリメスター終了時）には，胎児への曝露も確認された。母動物に対する胎児の血清中ゴリムマブ濃度比（胎児血清/母動物血清）は，50 mg/kg 投与群で0.51以上であった。しかし，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において，母動物血清に対する乳汁のゴリムマブ濃度比（乳汁/母動物血清）は0.01未満と極めて低く，新生児の血清中ゴリムマブ濃度は生後減少したため，出生児の血清中ゴリムマブのほとんどが胎盤通過によるものと考えられた。出生児の血清中には生後6カ月までゴリムマブが検出された。

ゴリムマブをカニクイザルに単回及び反復皮下投与しても，臨床上問題となる局所刺激性は認められなかった。

以上のように，ゴリムマブの用法用量を変更しても，非臨床試験から判断した安全域は十分に広かった。