

## 審査報告書

平成 30 年 4 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「ファイザー」
- [一 般 名] インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続 3]
- [申 請 者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 8 月 10 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（15 mL）中にインフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続 3] 102.4 mg を含有する用時溶解注射剤<sup>1)</sup>
- [申請区分] 医療用医薬品（7）バイオ後続品
- [本 質] インフリキシマブ [インフリキシマブ後続 3]（以下、インフリキシマブ後続 3）は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト腫瘍壊死因子  $\alpha$  モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる。インフリキシマブ後続 3 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。インフリキシマブ後続 3 は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma$ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$  鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。
- Infliximab [ Infiximab B iosimilar 3] ( Infiximab B iosimilar 3) i s a r ecombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-human tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Infiximab Biosimilar 3 is produced in Chinese hamster ovary cells. Infiximab Biosimilar 3 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

<sup>1)</sup> 日本薬局方注射用水 10 mL で溶解し注射液を用時調製した際に、インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続 3] 100 mg を含む注射液を採取可能となるように設計されており、調製時の損失を考慮し、過量充填されている。

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖 DILLTQSPAI LSVSPGERVS FSCRASQFVG SSIHWYQQRT NGSPRLLIKY  
 ASESMSGIPS RFSGSGSGTD FTLSINTVES EDIADYYCQQ SHSWPFTFGS  
 GTNLEVKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
 LSSPVTKSFN RGEN

H鎖 EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFIFS NHWMNWVRQS PEKGLEWVAE  
 IRKSINSAT HYAESVKGRF TISRDDSKSA VYLQMTDLRT EDTGVYYCSR  
 NYYGSTYDYW GQGTTLTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK  
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT  
 YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP  
 KDTLMISRTP EVTQVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN  
 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ  
 VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV  
 LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

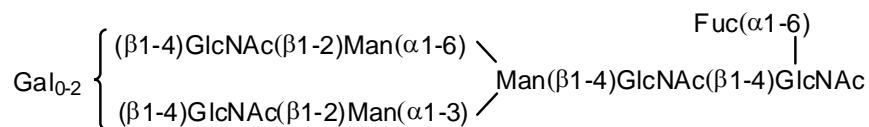
糖鎖結合：H鎖 N300

部分的プロセッシング：H鎖 K450

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214-H鎖 C223、H鎖 C229-H鎖 C229、H鎖 C232-H鎖 C232

主な糖鎖の推定構造：



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C<sub>6462</sub>H<sub>9964</sub>N<sub>1728</sub>O<sub>2038</sub>S<sub>44</sub>（タンパク質部分、4本鎖）

分子量：約 149,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

## [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はレミケード点滴静注用 100（以下、「レミケード」）と同等／同質であることが示され、本品目はレミケードのバイオ後続品に該当すると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

## [効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

## [用法及び用量]

### <関節リウマチ>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]として、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週目の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

### <乾癬>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週目の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

### <クローン病>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週目の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続3〕として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

平成30年2月20日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「ファイザー」  
[一般名] インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続○]  
[申請者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 平成29年8月10日  
[剤形・含量] 1バイアル（15 mL）中にインフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続○] 102.4 mg を含有する用時溶解注射剤<sup>2)</sup>

## [申請時の効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

## [申請時の用法・用量]

## &lt;関節リウマチ&gt;

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続○] として、体重1 kg 当たり 3 mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1 kg 当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば6 mg とする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

## &lt;乾癬&gt;

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続○] として、体重1 kg 当たり 5 mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行

<sup>2)</sup> 日本薬局方注射用水 10 mL で溶解し注射液を用時調製した際に、インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続○] 100 mg を含む注射液を採取可能となるように設計されており、調製時の損失を考慮し、過量充填されている。

うこと。なお、6週目の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

#### <クローン病>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続○]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週目の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

#### <潰瘍性大腸炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続○]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

#### [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	11
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	26

#### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

TNF $\alpha$  は炎症性サイトカインの一種であり、RA、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎等の炎症性自己免疫疾患において血中及び炎症組織での発現の増加が認められることから、炎症性自己免疫疾患の病態形成において中心的な役割を果たすと考えられている。インフリキシマブは、米国 Centocor 社（現 Janssen Biotech 社）により創製された、マウス抗ヒト TNF $\alpha$  抗体の可変領域とヒト免疫グロブリン G1 の定常領域からなるキメラ型抗ヒト TNF $\alpha$  モノクローナル抗体であり、ヒト可溶性 TNF $\alpha$  及びヒト膜結合型 TNF $\alpha$  に結合し、ヒト TNF $\alpha$  の作用を阻害すること等で薬理効果を発揮する。本邦においては、2002 年に田辺製薬株式会社（現田辺三菱製薬株式会社）のインフリキシマブ製剤であるレミケード点滴静注用 100 が「次のいずれかの状態を示すクローン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）・中等度から重度の活動期にある患者・外瘻を有する患者」を効能・効果として承認され、現時点ではクローン病の他、RA、乾癬、潰瘍性大腸炎等の効能・効果も承認されている。

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「ファイザー」は、レミケードを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された製剤である。本剤は申請者によりインフリキシマブ製剤のバイオ後続品として創製され、本邦においてはレミケードが有する効能・効果のうち、承認申請時に再審査期間が終了していた RA、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎を効能・効果として承認申請に至った。2018 年 2 月現在、米国で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

インフリキシマブの既知のアミノ酸配列情報に基づいて合成した H 鎖及び L 鎖の遺伝子断片を用いて、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は  $-125^{\circ}\text{C}$  以下で保存される。MCB の更新の予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

#### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の解凍、拡大培養、生産培養、ハーベスト・ろ過、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、XXXXXXXXXX、ウイルス除去ろ過、限外ろ過／透析ろ過、薬液調製・ろ過及び充填・試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、XXXXXXXXXX、ウイルス除去ろ過、XXXXXXXXXX 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

#### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られた培養終了後の未精製バルクについて、*in vitro* ウイルス試験、顕微鏡検査、マウス微小ウイルス試験、マイコプラズマ否定試験及び無菌試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、培養終了後の未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )		
	マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型
低 pH ウイルス不活化	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥16.54	≥13.79	≥12.13

## 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、使用するセル・バンク、生産培養時間等の変更である (変更前後の製法を、それぞれ旧製法及び申請製法とする)。なお、海外第 I 相試験 (B5371001 試験) では旧製法の原薬を用いて製造された製剤が、国際共同第 III 相試験 (B5371002 試験) では旧製法及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤がそれぞれ使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸組成、アミノ酸配列、翻訳後修飾、ジスルフィド結合、遊離スルフィドリル基、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、電荷不均一性、サイズバリエーション、自己会合
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質*	可溶性 TNFα 及び膜結合型 TNFα に対する結合活性
	FcγR I、FcγR II a、FcγR II b、FcγR III a、FcγR III b 及び FcRn 結合活性、C1q 結合活性
	TNFα 中和活性、TNFα 誘導 ELAM-1 発現阻害活性、reverse signaling によるアポトーシス誘導活性
	ADCC 活性、レポーター遺伝子アッセイ、CDC 活性

\*: 本剤と先行バイオ医薬品の品質の同等性/同質性評価の一環として実施された生物学的性質の試験の詳細は、3.1 に記載する。

### 2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果に基づき、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX が目的物質関連物質とされた。また、不純物 A、不純物 B 及び不純物 C が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。



### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、プロテイン A、不純物D、不純物E、不純物F、不純物G 及び不純物H が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

### 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、pH、電荷不均一性、糖鎖プロファイル、純度試験（CGE [REDACTED] 及び SEC）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（[REDACTED]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	旧製法	3	-20±5℃	48 カ月*	付きステンレス製容器
	申請製法	3		30 カ月*	
	旧製法	3	-40±10℃	48 カ月*	
	申請製法	3		30 カ月*	
加速試験	旧製法	3	5±3℃	6 カ月	
	申請製法	3			
苛酷試験	旧製法	3	25±2℃ /60±5%RH	1 カ月	
	申請製法	3			

\*：60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED]付きステンレス製容器を用いて、-50～-15℃で保存するとき、48 カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（15 mL）あたり本薬 102.4 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、コハク酸、コハク酸二ナトリウム六水和物、精製白糖及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、注射用水 10 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク質濃度は 10 mg/mL）した際に本薬 100 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍・小分け、攪拌、無菌ろ過、充填、凍結乾燥、全打栓・巻締め、検査・保管及び表示・包装・試験・保管工程からなる。重要工程は、無菌ろ過及び充填工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製造工程の大きな変更は実施されていない。



- 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程内管理試験、工程パラメータの管理、特性解析試験、規格及び試験方法、安定性試験、原材料の管理等の組合せによる本剤の品質特性の管理が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

## 2.4 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品としてレミケード（国内承認品）及び EU で承認されている Remicade（EU 承認品）を用いて、表 2 に示す評価項目により、品質特性の同等性／同質性評価が実施された。比較試験の結果、N 結合型糖鎖、主要なシアル酸分子種のプロファイル等に差異が認められたが（2.R.1 参照）、その他の評価項目においては両剤で同様の結果であった。

なお、EU 承認品については、国内承認品との品質比較試験成績が提出され、品質特性において同一とみなせることが説明されている。<sup>3)</sup>

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の比較について

本剤と先行バイオ医薬品の比較試験により認められた品質特性の差異について、申請者は以下のとおり、一部の試験項目において本剤と先行バイオ医薬品の品質特性にわずかな差異が認められたものの、当該差異は本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではなく、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していると考えたと説明している。

- N 結合型糖鎖プロファイルについて、本剤と先行バイオ医薬品の主要な N 結合型糖鎖の存在比は類似していたが、産生細胞株の違いに起因すると考えられる、微量の糖鎖分子種の有無及び少量の糖鎖分子種（G0 minus GlcNAc、Man5、G0-hybridF 等）のプロファイルに差異が認められ、またシアル酸分子種にも差異が認められた。微量の糖鎖分子種の多くは LC/MS 分析法の検出限界付近であり、また、少量の糖鎖分子種は共通しており存在比のわずかな差異は有効性及び安全性に影響するものではないと考える。なお、シアル酸分子種の差異は、抗体の有効性及び安全性に影響しないという報告（Nat Biotechnol 2010; 28: 863-7、J Immunol 1998; 160: 3393-402）がある。
- 電荷不均一性について、本剤は先行バイオ医薬品と比較して重鎖 C 末端に 1 又は 2 分子のリシンを有する分子種の割合が少なかったが、C 末端リシンを有する分子種は、標的抗原との結合及び血中薬物動態に影響を及ぼさないことが知られている（Nat Biotechnol 2011; 29: 310-2）。
- 断片化体並びに H 鎖及び L 鎖の含量について、本剤では先行バイオ医薬品と比較して断片化体の含量がわずかに高く、H 鎖及び L 鎖の含量がわずかに低かった。生物活性試験において本剤と先行バイオ医薬品間に差異は認められておらず、また、強制劣化試験において断片化体の含量比が本剤よ

<sup>3)</sup> 米国で承認されている Remicade（米国承認品）についても品質の試験成績が提出されているが、本申請においては EU 承認品を用いた試験成績を利用するため、国内承認品と EU 承認品が同一と見なせるかについて評価を行った。

りも十分に高い 5%を超えても生物活性は十分に維持されることが確認されていることから、当該差異は有効性及び安全性に影響を与えないと考える。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の一部の品質特性に差異が認められるものの、有効性及び安全性に影響を及ぼす懸念は低く、生物活性が類似していること (3.1 参照) を踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似しているとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の比較試験として、以下に示す *in vitro* 試験が実施された。なお、本剤の副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

#### 3.1 薬理作用の比較試験

##### 3.1.1 可溶性 TNF $\alpha$ に対する結合親和性

可溶性 TNF $\alpha$  (25.6~1,000 pmol/L) に対する結合親和性が、SPR 法により検討された。本剤及び EU 承認品の解離定数は、それぞれ 9.01~42.1 pmol/L (n=11) 及び 7.93~40.9 pmol/L (n=11) であった。

##### 3.1.2 膜結合型 TNF $\alpha$ に対する結合活性

膜結合型 TNF $\alpha$  に対する結合活性が、膜結合型 TNF $\alpha$  強制発現 NS0 細胞 (マウス骨髄腫由来細胞株) を用いたフローサイトメトリー法により検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 89~116% (n=11)、112% (n=1) 及び 93~133% (n=16) であった。

##### 3.1.3 Fc $\gamma$ R 及び FcRn に対する結合活性

Fc $\gamma$ R (Fc $\gamma$ R I、Fc $\gamma$ R II a (131H 及び 131R)、Fc $\gamma$ R II b、Fc $\gamma$ R III a (158F 及び 158V) 及び Fc $\gamma$ R III b) 及び FcRn に対する結合活性が、SPR 法により検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品の Fc $\gamma$ R 及び FcRn に対する解離定数は、それぞれ表 5 のとおりであった。

表 5 Fc $\gamma$ R 及び FcRn 結合活性

Fc 受容体	解離定数 ( $\mu$ mol/L)		
	本剤	国内承認品	EU 承認品
Fc $\gamma$ R I	0.00222~0.00795 (n=10)	0.00248 (n=1)	0.00220~0.0114 (n=10)
Fc $\gamma$ R II a (131H)	1.64~2.19 (n=10)	2.22 (n=1)	1.67~4.93 (n=9)
Fc $\gamma$ R II a (131R)	>2.5 (n=10)	>2.5 (n=1)	>2.5 (n=9)
Fc $\gamma$ R II b	>2.5 (n=10)	>2.5 (n=1)	>2.5 (n=9)
Fc $\gamma$ R III a (158F)	0.797~0.985 (n=10)	0.871 (n=1)	0.695~1.11 (n=10)
Fc $\gamma$ R III a (158V)	0.165~0.195 (n=10)	0.155 (n=1)	0.144~0.214 (n=10)
Fc $\gamma$ R III b	>2.5 (n=10)	>2.5 (n=1)	>2.5 (n=9)
FcRn	0.744~1.21 (n=15)	—	0.678~2.72 (n=10)

##### 3.1.4 Fc $\gamma$ R III a を介した NK 細胞結合活性

NK 細胞上に発現する Fc $\gamma$ R III a (158V/V、158V/F 及び 158F/F) に対する結合活性が、フローサイトメトリー法により検討された。本剤及び EU 承認品は、いずれの遺伝子型の NK 細胞においても 0.3~300  $\mu$ g/mL の範囲で同様の濃度依存的な NK 細胞結合活性を示した。

### 3.1.5 C1q 結合活性

C1q に対する結合活性が、ELISA 法により検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 83~114% (n=13)、96% (n=1) 及び 83~112% (n=13) であった。

### 3.1.6 可溶性 TNF $\alpha$ に対する中和活性

可溶性 TNF $\alpha$  に対する中和活性が、U937 細胞（ヒト組織球性リンパ腫由来細胞株）を用いた可溶性 TNF $\alpha$  による細胞傷害への阻害活性を指標に検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 87~108% (n=15)、98~111% (n=10) 及び 77~122% (n=60) であった。

### 3.1.7 TNF $\alpha$ 誘導 ELAM-1 発現阻害活性

TNF $\alpha$  存在下における ELAM-1 発現阻害活性が、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた ELISA 法により検討された。本剤及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 91~104% (n=8) 及び 93~110% (n=7) であった。

### 3.1.8 Reverse signaling によるアポトーシス誘導活性

Reverse signaling によるアポトーシス誘導活性が、膜結合型 TNF $\alpha$  強制発現 Jurkat 細胞（ヒト T 細胞性白血病由来細胞株）を用いて検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 96~112% (n=10)、108~113% (n=3) 及び 97~115% (n=10) であった。

### 3.1.9 ADCC 活性

エフェクター細胞として Fc $\gamma$ RIIIa の遺伝子型が 158V/F である健康なドナーに由来する PBMC 由来 NK 細胞、ターゲット細胞として膜結合型 TNF $\alpha$  強制発現 CHO 細胞を用いて、ADCC 活性が検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 65~110% (n=10)、121% (n=1) 及び 50~139% (n=9) であった。

### 3.1.10 レポータージーンアッセイ

エフェクター細胞として Fc $\gamma$ RIIIa (158V) 発現 Jurkat 細胞、ターゲット細胞として膜結合型 TNF $\alpha$  強制発現 NS0 細胞を用いて、レポータージーンアッセイにより ADCC 活性に関連する Fc $\gamma$ RIIIa を介したシグナル伝達が検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 84~109% (n=12)、109% (n=1) 及び 96~126% (n=11) であった。

### 3.1.11 混合リンパ球反応試験

T 細胞増殖抑制作用が、Fc $\gamma$ RIIIa の遺伝子型がそれぞれ 158V/V、158V/F 及び 158F/F である健康なドナーに由来する PBMC を用いた混合リンパ球反応試験により検討された。本剤及び EU 承認品は、いずれの遺伝子型の PBMC においても 0~100  $\mu$ g/mL の範囲で同様の濃度依存的な T 細胞増殖抑制作用を示した。

### 3.1.12 CDC 活性

補体源としてヒト血清を用いて膜結合型 TNF $\alpha$  強制発現 NS0 細胞に対する CDC 活性が検討された。本剤、国内承認品及び EU 承認品の自家標準物質に対する相対活性は、それぞれ 97~106% (n=10)、92% (n=1) 及び 86~123% (n=10) であった。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収に関する資料として、ラットにおける本剤及び先行バイオ医薬品の静脈内投与試験の成績が提出された。なお、分布、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。ラットの血清中のインフリキシマブ濃度は、ELISA 法 (定量範囲: 100~5,000 ng/mL) により測定された。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.3.1.1)

雄性ラットに、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>4)</sup> 10 又は 50 mg/kg を単回静脈内投与したときのトキシコキネティクスパラメータは同様であった。

#### 4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2.1)

雌雄ラットに、本剤 10 又は 50 mg/kg を週 1 回 2 週間反復静脈内投与したとき、トキシコキネティクスパラメータに明確な性差は認められず、また、曝露量は用量に比例して増加した。第 8 日目を起点とする AUC<sub>0-168h</sub> は、第 1 日目を起点とする AUC<sub>0-168h</sub> の 1.7 倍 (10 mg/kg) 及び 1.6 倍 (50 mg/kg) であった。

### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の静脈内投与時の非臨床 PK は類似していると判断した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、本剤及び先行バイオ医薬品を用いた単回投与毒性試験並びに本剤を用いた反復投与毒性試験が実施された。なお、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

### 5.1 単回投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1.1)

本剤及び先行バイオ医薬品<sup>5)</sup> を用いた単回投与毒性試験が実施され、いずれの投与群においても死亡例はみられず、一般状態、体重、摂餌量への影響、曝露量及び ADA 産生において、本剤と先行バイオ医薬品間に顕著な差異は認められなかった。

---

<sup>4)</sup> EU 承認品

<sup>5)</sup> EU 承認品

表 6 雄ラットを用いた単回静脈内投与トキシコキネティクス/忍容性試験

動物種	投与経路	用量(mg/kg)	主な所見	添付資料 CTD
雄ラット (SD)	静脈内	本剤 0 <sup>a)</sup> , 10, 50 先行バイオ医薬品 0 <sup>b)</sup> , 10, 50	特記事項なし	4.2.3.1.1

a) 1.213 g/L コハク酸二ナトリウム六水和物、0.0603 g/L コハク酸、25 g/L ショ糖、0.05 g/L ポリソルベート 80 を含有する水溶液 (pH6.0)

b) 0.61 g/L 無水リン酸水素二ナトリウム、0.22 g/L リン酸二水素ナトリウム一水和物、50 g/L ショ糖、0.05 g/L ポリソルベート 80 を含有する水溶液 (pH7.2)

## 5.2 反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1)

本剤の2週間反復静脈内投与毒性試験が実施され、本剤の反復投与時に安全性上問題となる所見は認められなかった。なお、50 mg/kg 投与時に認められた所見に関し、臨床病理パラメータの変動については軽微な変化であり関連した病理組織学的変化が認められていないこと、肝臓での類洞細胞の過形成については先行バイオ医薬品等をラットへ静脈内投与した時に認められたクッパー細胞の増生と符号し、ラットに対する異種タンパク質を高用量で投与したことによる細網内皮系の正常な反応によると考えられることから、いずれも毒性学的意義は低いと考察されている。

表 7 雌雄ラットを用いた2週間静脈内投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	2週間 (1回/週、計3回投与)	本剤 0 <sup>a)</sup> , 10, 50	50: 血小板数の減少、好中球数・単球数・大型非染色細胞数の増加、フィブリノーゲンの上昇、肝臓での類洞細胞の過形成	50	4.2.3.2.1

a) 1.213 g/L コハク酸二ナトリウム六水和物、0.06 g/L コハク酸、25 g/L ショ糖、0.05 g/L ポリソルベート 80 を含有する水溶液 (pH6.0)

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似していると考えられることから、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、PK 及び臨床的有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。そのため臨床薬理試験は有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料は、一括して次項に記載する (7.参照)。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージでは、PK については B5371001 試験が、有効性については B5371002 試験が、それぞれ本剤と先行バイオ医薬品の同等性を検証する試験と位置づけられている (表 8)。

表 8 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象者	試験デザイン
評価	海外	B5371001	PK の同等性検証 及び安全性の比較検討	健康被験者	3群無作為化二重盲検 並行群間比較試験
	国際共同	B5371002	有効性の同等性検証並びに PK 及び安全性の比較検討	RA 患者	無作為化二重盲検 並行群間比較試験

## 7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 7.1.1 分析法

血清中インフリキシマブ濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 100 ng/mL であった。

血清中抗インフリキシマブ抗体の発現の有無は、電気化学発光法（検出下限：54.8 ng/mL（本剤）又は 15.4 ng/mL（先行バイオ医薬品））により評価された。

血清中抗インフリキシマブ抗体の中和活性は、マウス線維肉腫細胞株を用いて、アクチノマイシン D 存在下における TNF $\alpha$  による細胞傷害作用の中和により評価された。

## 7.2 評価資料

### 7.2.1 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：B5371001 試験<2013 年 5 月～2013 年 11 月>）

健康被験者（目標症例数 150 例（各群 50 例））を対象に、本剤と先行バイオ医薬品（EU 承認品及び米国承認品）を単回静脈内投与したときの PK の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とした 3 群無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤及び先行バイオ医薬品 10 mg/kg を 2 時間以上かけて単回静脈内投与することとされた。

無作為化された 151 例（本剤群 52 例、先行バイオ医薬品（EU 承認品）群 50 例、先行バイオ医薬品（米国承認品）群 49 例）のうち、146 例（本剤群 49 例、先行バイオ医薬品（EU 承認品）群 48 例、先行バイオ医薬品（米国承認品）群 49 例）に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされ、第 2 日から第 29 日の間に試験を中止した 15 例及び第 29 日以降の血清中濃度が欠測であった 1 例を除いた 130 例（本剤群 41 例、先行バイオ医薬品（EU 承認品）群 45 例、先行バイオ医薬品（米国承認品）群 44 例）が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> の幾何平均の比 [90%信頼区間] は表 9 及び表 10 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (80.00%～125.00%) の範囲内であった。

表 9 本剤と先行バイオ医薬品の AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> (PK 解析対象集団)

製剤	例数	PK パラメータ	算術平均値±標準偏差	幾何平均値
本剤	41	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	56,960±12,157	55,600
		AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	61,460±14,386	59,750
		C <sub>max</sub> (μg/mL)	221.9±43.8	217.4
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	45	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	51,180±12,868	49,650
		AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	56,130±15,972	54,080
		C <sub>max</sub> (μg/mL)	202.7±46.1	197.6
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	44	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	53,010±11,906	51,640
		AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	57,610±14,334	55,810
		C <sub>max</sub> (μg/mL)	209.3±50.5	203.1



表 10 本剤と先行バイオ医薬品の AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>inf</sub>及び C<sub>max</sub>の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何平均比 (%)	比の 90%信頼区間 (%)
本剤	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	AUC <sub>last</sub>	111.98	[102.85, 121.92]
		AUC <sub>inf</sub>	110.49	[100.67, 121.28]
		C <sub>max</sub>	110.03	[101.32, 119.49]
本剤	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	AUC <sub>last</sub>	107.67	[98.85, 117.28]
		AUC <sub>inf</sub>	107.06	[97.49, 117.58]
		C <sub>max</sub>	107.05	[98.53, 116.31]
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	AUC <sub>last</sub>	96.15	[88.45, 104.53]
		AUC <sub>inf</sub>	96.90	[88.42, 106.18]
		C <sub>max</sub>	97.29	[89.72, 105.50]

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表 11 及び図 1 のとおりであった。

表 11 各製剤のその他の PK パラメータの概要 (PK 解析対象集団)

投与群	例数	CL (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)
本剤	41	0.1725±0.0456	79.58±20.73	344.5±99.72
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	45	0.1918±0.0527	92.06±25.85	367.6±106.7
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	44	0.1855±0.0521	84.92±24.52	335.1±124.5

算術平均値±標準偏差

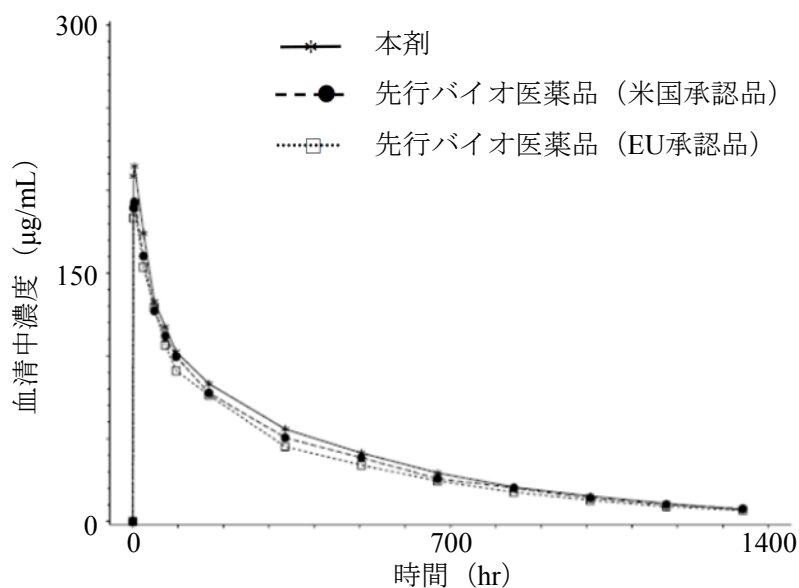


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移 (中央値: PK 解析対象集団)

安全性について、治験期間中の有害事象は本剤群 17/49 例 (34.7%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 21/48 例 (43.8%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 18/49 例 (36.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 5/49 例 (10.2%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 12/48 例 (25.0%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 11/49 例 (22.4%) に認められた。

重篤な有害事象は、本剤群 1/49 例 (2.0%) に精神障害、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 1/49 例 (2.0%) に筋肉痛が認められ、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群の筋肉痛は治験薬との因果関係が否定されなかった。

試験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

ADA 検査における ADA 陽性率及び中和抗体発現率は、表 12 のとおりであった。

表 12 各測定時点における ADA 陽性率及び中和抗体発現率 (安全性解析対象集団)

時期		本剤 (49 例)	先行バイオ医薬品 (EU 承認品) (48 例)	先行バイオ医薬品 (米国承認品) (49 例)
投与前	ADA 陽性例	0	0	0
	うち、中和抗体陽性例	0	0	0
投与後 57 日	ADA 陽性例	2/38 (5.3%)	0/39 (0%)	3/41 (7.3%)
	うち、中和抗体陽性例	2/2 (100%)	— (—)	3/3 (100%)
投与後 85 日	ADA 陽性例	6/37 (16.2%)	14/43 (32.6%)	11/39 (28.2%)
	うち、中和抗体陽性例	5/6 (83.3%)	12/14 (85.7%)	9/11 (81.8%)

例数/評価を完了した例数 (%)

## 7.2.2 RA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.1、5.3.5.1.2 : B5371002 試験 <2014 年 8 月 ~2017 年 6 月 (データカットオフ : 2016 年 12 月 8 日) >)

MTX で効果不十分な RA<sup>6)</sup> 患者 (目標症例数 614 例 (各群 307 例)) を対象に、MTX 併用下での本剤と先行バイオ医薬品<sup>7)</sup> の有効性の同等性検証並びに PK、免疫原性及び安全性の比較検討を目的とする並行群間比較試験が米国、欧州、日本等の 26 カ国で実施された。無作為化後から第 30 週の投与前までは、第 1 治療期間として、無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施された。第 30 週の投与から第 54 週の投与前までは、第 2 治療期間として、初回の無作為化時に先行バイオ医薬品群に割り付けられた被験者は再度無作為化され、1 : 1 の比で本剤群又は先行バイオ医薬品群に割り付けられ、初回の無作為化時に本剤に割り付けられた被験者はそのまま本剤を継続する、無作為化盲検下<sup>8)</sup> 並行群間比較試験として実施された。第 54 週の投与から第 78 週までは、第 3 治療期間として、非盲検下で全被験者に本剤が投与された (図 2)。

<sup>6)</sup> ACR 及び EULAR の RA 分類基準 (ACR/EULAR2010) で RA と診断され、MTX (上限 25 mg/週) が投与されている (治験薬初回投与前 12 週間以上、かつ、治験薬初回投与前 4 週間は 6 mg/週以上の一定量で投与されている) 患者で、以下の項目を満たす患者。1) スクリーニング来院時及び投与開始前に圧痛関節数 6 以上及び腫脹関節数 6 以上 (圧痛評価関節数 68 関節、腫脹評価関節数 66 関節)、2) スクリーニング来院時に高感度 C-反応性蛋白 (hs-CRP) 1.0 mg/dL 以上 (ただし、この基準を満たさないが、他の全ての組入れ基準を満たす患者は、14 日以内に再検査し、基準値を上回った場合は組入れ可とされた)。

<sup>7)</sup> EU 承認品

<sup>8)</sup> 第 1 治療期間の総括報告書を作成するため、治験依頼者の担当者の一部は非盲検とされた。

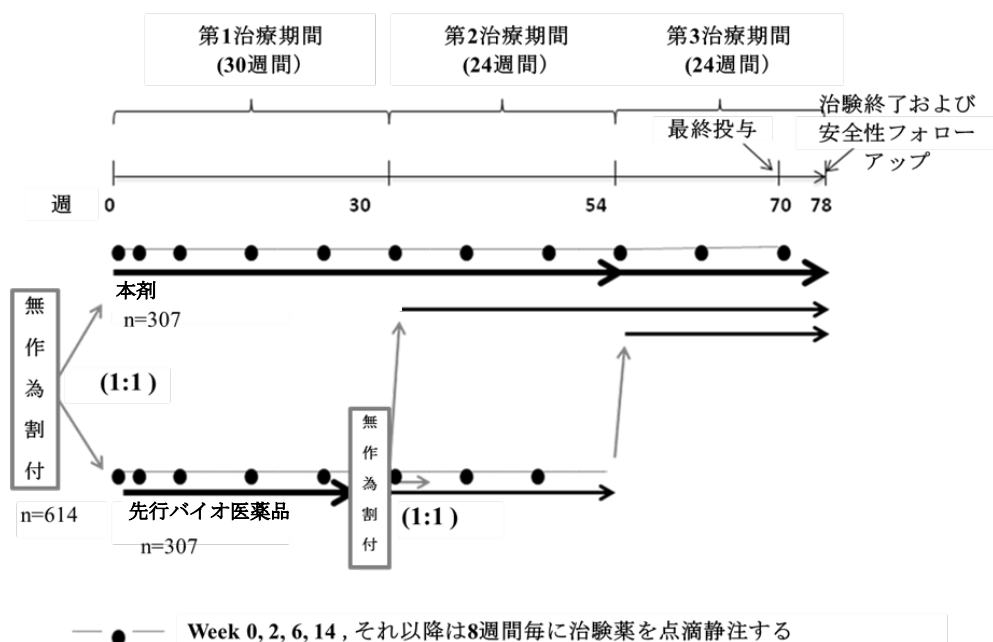


図2 B5371002 試験のデザイン

投与導入期の用法・用量は、第0週、第2週及び第6週に、本剤又は先行バイオ医薬品 3 mg/kg を点滴静脈内投与することとされた。第14週以降8週ごとに第70週まで投与するが、規定の臨床反応<sup>9)</sup>を達成した被験者は 3 mg/kg を、達成しなかった又は臨床反応が減弱した被験者は 5 mg/kg を点滴静脈内投与することとされた。治験期間中の MTX の用量 (上限 25 mg/週) 及び葉酸又はフォリン酸の用量は、治験薬の初回投与前の一定用量を維持することとされた。また、地域 (北米及び西欧、日本、韓国、ラテンアメリカ又はその他の地域) を因子とした層別割付が行われた。

無作為化された 650 例 (本剤群 324<sup>10)</sup> 例、先行バイオ医薬品群 326 例) が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち治験薬を投与された 649 例 (本剤群 323 例、先行バイオ医薬品群 326 例) が安全性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、投与開始後第14週時点の ACR20 改善率とされた。結果を表13に示す。

表13 投与開始後14週時点の ACR20 改善率 (ITT 集団)

	本剤 (324 例)	先行バイオ医薬品 (326 例)
ACR20 改善率	198 例 (61.1%)	207 例 (63.5%)
ACR20 改善率群間差 [95%信頼区間] *	-2.39% [-9.92%, 5.11%]	

第14週以前に治験薬の投与又は試験を中止した被験者、及び第14週時の ACR20 改善率の評価が欠測であった被験者は非改善と取り扱われた。

\* : Farrington-Manning スコア統計量を用いた方法で算出 (Biometrics 1999; 55:1202-9)

投与開始後第14週時点の ACR20 改善率の群間差 [95%信頼区間] は、-2.39% [-9.92%, 5.11%] であり、事前に設定された同等性許容域 (-13.5%, 13.5%) の範囲内であった。

<sup>9)</sup> 圧痛関節数 (68 関節) 及び腫脹関節数 (66 関節) の両方において、ベースラインから 20%以上の改善。

<sup>10)</sup> 本剤群の1例は、被験者番号及び無作為化番号が誤って発番されたため、2つ目の被験者番号及び無作為化番号ではデータが収集されなかった。

安全性について、第 1 治療期間の有害事象は、本剤群 185/323 例 (57.3%) 及び先行バイオ医薬品群 176/326 例 (54.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 81/323 例 (25.1%) 及び先行バイオ医薬品群 75/326 例 (23.0%) に認められた。発現率が 2%以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 第 1 治療期間の主な有害事象 (いずれかの投与群で 2%以上 : 安全性解析対象集団)

	本剤 (323 例)	先行バイオ医薬品 (326 例)
全有害事象	185 (57.3)	176 (54.0)
血液およびリンパ系障害		
貧血	7 (2.2)	10 (3.1)
胃腸障害		
悪心	7 (2.2)	10 (3.1)
下痢	7 (2.2)	8 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	3 (0.9)	10 (3.1)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	14 (4.3)	13 (4.0)
気管支炎	14 (4.3)	6 (1.8)
上気道感染	12 (3.7)	13 (4.0)
尿路感染	6 (1.9)	9 (2.8)
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	19 (5.9)	21 (6.4)
臨床検査		
ALT 増加	19 (5.9)	15 (4.6)
AST 増加	14 (4.3)	11 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害		
RA	6 (1.9)	8 (2.5)
神経系障害		
頭痛	10 (3.1)	9 (2.8)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	8 (2.5)	10 (3.1)
血管障害		
高血圧	14 (4.3)	11 (3.4)

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 16/323 例 (5.0%) 及び先行バイオ医薬品群 20/326 例 (6.1%) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で急性心筋梗塞、胸痛及び肺炎各 2 例、先行バイオ医薬品群で心房細動及び肺炎各 2 例であった。このうち、先行バイオ医薬品群の肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 23/323 例 (7.1%) 及び先行バイオ医薬品群 24/326 例 (7.4%) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、本剤群の注入に伴う反応 6 例、急性心筋梗塞、悪心、浮動性めまい、妊娠及び蕁麻疹各 2 例、肺炎、呼吸困難及び発疹各 1 例、先行バイオ医薬品群の注入に伴う反応 6 例、呼吸困難 3 例、発熱、肺炎、ALT 増加、AST 増加及び発疹各 2 例、蕁麻疹 1 例であった。このうち、本剤群の注入に伴う反応 6 例、悪心及び蕁麻疹各 2 例、浮動性めまい、呼吸困難及び発疹各 1 例、先行バイオ医薬品群の注入に伴う反応 6 例、呼吸困難 3 例、ALT 増加、AST 増加及び発疹各 2 例、発熱、肺炎及び蕁麻疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡は、本剤群 2/323 例 (0.6%) 及び先行バイオ医薬品群 2/326 例 (0.6%) に認められた。死因は、本剤群では急性心筋梗塞及び心筋梗塞各 1 例、先行バイオ医薬品群では多臓器不全/ショック及び肺炎各 1 例であった。これらはいずれも治験薬との因果関係が否定された。

第 2 治療期間の有害事象は、本剤群 103/280 例 (36.8%)、先行バイオ医薬品群 48/143 例 (33.6%) 及び切替え群<sup>11)</sup> 54/143 例 (37.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 32/280 例 (11.4%)、先行バイオ医薬品群 20/143 例 (14.0%) 及び切替え群<sup>11)</sup> 16/143 例 (11.2%) に認められた。発現率が 2%以上の有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 第 2 治療期間の主な有害事象 (いずれかの投与群で 2%以上：安全性解析対象集団)

	本剤 (280 例)	先行バイオ医薬品 (143 例)	切替え* (143 例)
全有害事象	103 (36.8)	48 (33.6)	54 (37.8)
胃腸障害			
悪心	1 (0.4)	4 (2.8)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	9 (3.2)	5 (3.5)	2 (1.4)
上気道感染	6 (2.1)	2 (1.4)	3 (2.1)
気管支炎	3 (1.1)	3 (2.1)	2 (1.4)
尿路感染	3 (1.1)	2 (1.4)	3 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症			
注入に伴う反応	9 (3.2)	12 (8.4)	6 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害			
関節腫脹	6 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)
RA	5 (1.8)	4 (2.8)	3 (2.1)
関節痛	0	1 (0.7)	3 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	0	3 (2.1)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	3 (1.1)	0	3 (2.1)
紅斑	0	3 (2.1)	0
血管障害			
高血圧	4 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.4)
潮紅	0	0	3 (2.1)

例数 (%)

\*：切替え群では、第 1 治療期間は先行バイオ医薬品が、第 2 治療期間は本剤が投与された。

重篤な有害事象は、本剤群 13/280 例 (4.6%)、先行バイオ医薬品群 11/143 例 (7.7%) 及び切替え群<sup>11)</sup> 4/143 例 (2.8%) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、先行バイオ医薬品群で RA が 2 例であり、これらはいずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 14/280 例 (5.0%)、先行バイオ医薬品群 10/143 例 (7.0%) 及び切替え群<sup>11)</sup> 7/143 例 (4.9%) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、本剤群の注入に伴う反応 6 例、悪寒、そう痒症及び低血圧各 2 例、先行バイオ医薬品群の潜伏結核及び注入に伴う反応各 2 例、並びに切替え群<sup>11)</sup> の潜伏結核及び注入に伴う反応各 2 例であった。このうち、本剤群の注入に伴う反応 6 例、悪寒、そう痒症及び低血圧各 2 例、先行バイオ医薬品群の注入に伴う反

<sup>11)</sup> 切替え群では、第 1 治療期間は先行バイオ医薬品が、第 2 治療期間は本剤が投与された。

応 2 例及び潜伏結核 1 例並びに切替え群<sup>11)</sup> の潜伏結核及び注入に伴う反応各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡は、本剤群 1/280 例 (0.4%) に認められた。死因は心突然死であり、治験薬との因果関係は否定された。

第 1 及び第 2 治療期間の ADA 検査における ADA 陽性率及び中和抗体発現率は、表 16 及び表 17 のとおりであった。

表 16 第 1 治療期間の各測定時点における ADA 陽性率及び中和抗体発現率 (安全性解析対象集団)

時期		本剤 (323 例)	先行バイオ医薬品 (326 例)
投与前	ADA 陽性例	9 (2.8)	9 (2.8)
	うち、中和抗体陽性例	1 (11.1)	1 (11.1)
	検査未実施例*	1 (0.3)	3 (0.9)
14 週	ADA 陽性例	96 (29.7)	100 (30.7)
	うち、中和抗体陽性例	73 (76.0)	78 (78.0)
	検査未実施例*	21 (6.5)	12 (3.7)
30 週	ADA 陽性例	136 (42.1)	144 (44.2)
	うち、中和抗体陽性例	105 (77.2)	120 (83.3)
	検査未実施例*	41 (12.7)	35 (10.7)
第 1 治療期間全体	ADA 陽性例	157 (48.6)	167 (51.2)
	うち、中和抗体陽性例	124 (79.0)	143 (85.6)
	検査未実施例*	3 (0.9)	1 (0.3)

例数 (%)

\* : 検体が得られなかった又は得られたが分析できなかった場合。

表 17 第 2 治療期間の各測定時点における ADA 陽性率及び中和抗体発現率 (安全性解析対象集団)

時期		本剤 (280 例)	先行バイオ医薬品 (143 例)	切替え (143 例) **
54 週	ADA 陽性例	111 (39.6)	60 (42.0)	67 (46.9)
	うち、中和抗体陽性例	85 (76.6)	45 (75.0)	49 (73.1)
	検査未実施例*	31 (11.1)	18 (12.6)	17 (11.9)
第 2 治療期間全体	ADA 陽性例	146 (52.1)	86 (60.1)	83 (58.0)
	うち、中和抗体陽性例	118 (80.8)	73 (84.9)	65 (78.3)
	検査未実施例*	1 (0.4)	2 (1.4)	2 (1.4)

例数 (%)

\* : 検体が得られなかった又は得られたが分析できなかった場合。

\*\* : 切替え群では、第 1 治療期間は先行バイオ医薬品が、第 2 治療期間は本剤が投与された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、B5371001 試験において、主要評価項目である  $AUC_{last}$ 、 $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均の比の 90% 信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されたと判断した。また、B5371002 試験の母集団 PK 解析においても、PK の同等性に疑義が生じるような結果は認められていないことを確認した。

### 7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証を目的とした B5371002 試験について以下の検討を行った。その結果、主要評価項目である投与開始後第 14 週時点の ACR20 改善率の群間差が事前

に設定された同等性許容域の範囲内であったこと及びその他の有効性評価項目においても類似した成績を示していることから、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと考える。

なお、第1治療期間のデータロック後、先行バイオ医薬品群1例の評価が非改善から改善に変更された。当該変更を反映した投与開始後第14週時点のACR20改善率の群間差[95%信頼区間]は、-2.69%[-10.21%, 4.80%]であり、機構は、変更後の結果においても、事前に設定された同等性許容域(-13.5%, 13.5%)の範囲内であったことを確認した。

本剤と先行バイオ医薬品との有効性の同等性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.2.1 主要評価項目及び同等性許容域の妥当性について

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証試験であるB5371002試験における主要評価項目(評価項目及び評価時期)及び同等性許容域の設定について、以下のように説明している。

主要評価項目について、ACR20改善率は、RAに対する医薬品の有効性を評価する臨床試験の主要な評価項目として使用されており、また「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成18年2月17日付け薬食審査発第0217001号)において治療効果を判定する際に用いる項目として挙げられている。そのため、有効性の評価指標として確立していると考え、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を評価する上で適切な指標と考えた。

評価時期は、先行バイオ医薬品による効果は通常投与開始から第14週以内に得られることが確認されていること、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性評価にあたり潜在的な差異を検出する上でACR20改善率が最大値付近を示す前(第14週時点)での評価が適切であると考えたことから、治験薬投与開始後第14週時点とした。

以上の点を踏まえて、有効性の主要評価項目を投与開始後第14週時点のACR20改善率とした。

また、同等性許容域(-13.5%~13.5%)の設定に際しては、MTXで効果不十分な活動性RA患者を対象とした先行バイオ医薬品の無作為化プラセボ比較対照試験である4試験(Lancet 1999; 354:1932-9、Arthritis Rheum 2006; 54:1075-86、APLAR J Rheumatol 2006; 9:127-30、J Rheumatol 2006; 33:37-44)の結果に基づき、メタアナリシスで先行バイオ医薬品群とプラセボ群の群間差を推定した。群間差の推定値の片側95%信頼区間の下限値が0.27であったことから、その50%を担保する値として、-13.5%~13.5%を同等性許容域として設定した。

機構は、以下のように考える。

主要評価項目について、申請者の説明に特段の問題はないと考える。

評価時期については、先行バイオ医薬品による効果を踏まえた申請者の説明の他に、国内外のRA診療ガイドラインでは、治療開始後3カ月で治療目標に到達しない場合は治療内容の見直しが推奨されていること(日本リウマチ学会 関節リウマチ診療ガイドライン2014、Ann Rheum Dis 2014; 73: 492-509)も踏まえ、有効性を比較評価する上で評価時期を治験薬投与後第14週時点としたことは受入れ可能と考える。

また、同等性許容域について、設定された同等性許容域(-13.5%~13.5%)の範囲内の差異であれば臨床的に同等と判断することは可能と考える。

### 7.R.2.2 主要評価項目以外における有効性評価について

機構は、B5371002 試験における第 1 及び第 2 治療期間の ITT 集団の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の経時的推移について、第 54 週までの各時点での改善率が各群で同様の結果であることを確認した (図 3、表 18)。

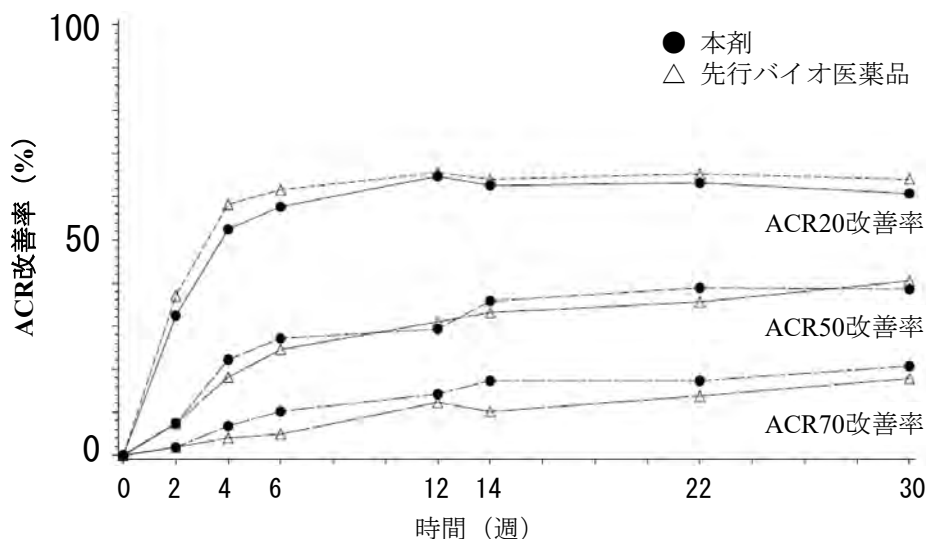


図 3 各測定時点の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 (ITT 集団、第 1 治療期間)

表 18 14 週、30 週及び 54 週時点の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 (ITT 集団、第 1・第 2 治療期間)

評価時期	14 週		30 週		54 週		
	本剤	先行バイオ医薬品	本剤	先行バイオ医薬品	本剤	先行バイオ医薬品	切替え*
例数	324	326	324	326	280	143	143
ACR20 改善例	203 (62.7)	209 (64.1)	197 (60.8)	209 (64.1)	199 (71.1)	92 (64.3)	101 (70.6)
ACR50 改善例	116 (35.8)	108 (33.1)	125 (38.6)	132 (40.5)	135 (48.2)	61 (42.7)	65 (45.5)
ACR70 改善例	56 (17.3)	33 (10.1)	67 (20.7)	58 (17.8)	82 (29.3)	33 (23.1)	35 (24.5)

例数 (%)、各時点において ACR に関する基準を満たした被験者数を全体の例数で割ることで ACR 改善率を算出した。

\*: 切替え群では、第 1 治療期間は先行バイオ医薬品が、第 2 治療期間は本剤が投与された。

その他の副次評価項目である DAS28-CRP のベースラインからの変化量の平均値は、第 1 及び第 2 治療期間において各群で同様の結果が得られていることを確認した (表 19)。

また、EULAR 改善基準に該当した被験者の割合、DAS 寛解を達成した被験者の割合及び ACR/EULAR 寛解を達成した被験者の割合においても同様であることを確認した。



表 19 14 週、30 週及び 54 週時点の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

評価時期	14 週		30 週		54 週		
	本剤	先行バイオ医薬品	本剤	先行バイオ医薬品	本剤	先行バイオ医薬品	切替え*
例数	310	314	292	297	256	129	128
変化量	-1.90±1.41	-1.83±1.30	-2.14±1.42	-2.12±1.27	-2.54±1.42	-2.27±1.38	-2.42±1.25

平均値±標準偏差

\*: 切替え群では、第 1 治療期間は先行バイオ医薬品が、第 2 治療期間は本剤が投与された。

### 7.R.2.3 補足的解析について

PP 集団における ACR20 改善率は表 20 のとおりであり、機構は、主解析の結果と同様であったことを確認した。

表 20 投与開始後 14 週時点の ACR20 改善率 (PP 集団)

	本剤 (279 例)	先行バイオ医薬品 (290 例)
ACR20 改善率	186 例 (66.7%)	195 例 (67.2%)
ACR20 改善率群間差 [95%信頼区間] *	-0.58% [-8.42%, 7.23%]	

第 14 週以前に治験薬の投与又は試験を中止した被験者、及び第 14 週時の ACR20 改善率の評価が欠測であった被験者は非改善と取り扱われた。

\*: Farrington-Manning スコア統計量を用いた方法で算出 (Biometrics 1999; 55:1202-9)

### 7.R.2.4 日本人集団における有効性について

申請者は、B5371002 試験に基づき、全集団と日本人集団における有効性の一貫性について、以下のように説明している。

日本人集団における主要評価項目である第 14 週の ACR20 改善率は表 21 のとおりであった。なお、日本人集団における人口統計学的特性は、本剤群と先行バイオ医薬品群で概ね類似していた。

表 21 日本人集団における投与開始後 14 週時点の ACR20 改善率 (ITT 集団)

	本剤 (23 例)	先行バイオ医薬品 (23 例)
ACR20 改善率	13 例 (56.5%)	16 例 (69.6%)
ACR20 改善率群間差 [95%信頼区間] *	-13.04% [-40.32%, 15.67%]	

第 14 週以前に治験薬の投与又は試験を中止した被験者、及び第 14 週時の ACR20 改善率の評価が欠測であった被験者は非改善と取り扱われた。

\*: Farrington-Manning スコア統計量を用いた方法で算出 (Biometrics 1999; 55:1202-9)

一方、副次評価項目である第 30 週及び第 54 週における ACR20 改善率、ACR50 及び ACR70 改善率、DAS28-CRP 等の他の指標では、測定時点によっては差異が見られたものの、第 54 週までの治療期間中の推移は両群で類似していた。

機構は、以下のように考える。

日本人集団における主要評価項目である第 14 週の ACR20 改善率の本剤群と先行バイオ医薬品群の群間差について、全集団とは異なる傾向が認められたものの (表 13)、日本人集団における被験者数は少なくその評価には限界があること、さらに副次評価項目の結果において全集団と同様に本剤群と先行バイオ医薬品群で類似した結果が得られていることも踏まえ、日本人集団における本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性が否定されるものではないと判断した。

### 7.R.3 安全性について

機構は、以下の点について検討し、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は忍容可能と考える。また、日本人 RA 患者においても本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。ただし、現時点までに得られている本剤の情報は限定的であるため、製造販売後に引き続き情報を集積し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。

なお、審査期間中に、第 3 治療期間の報告書が提出され、機構は、第 3 治療期間においても本剤の安全性に問題がないことを確認した。

本剤の安全性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルの比較について

##### • B5371001 試験

機構は、健康被験者を対象とした B5371001 試験において、本剤群、先行バイオ医薬品（EU 承認品）群及び先行バイオ医薬品（米国承認品）群の 3 つの投与群で有害事象の発現状況に特段の差異は認められていないこと、並びに本剤群において死亡及び因果関係が否定されない重篤な有害事象は認められないことを確認した。

##### • B5371002 試験

RA 患者を対象とした B5371002 試験における安全性の概要は表 22 のとおりであり、主な有害事象は表 14 及び表 15 のとおりであった。

表 22 B5371002 試験における安全性の概要（安全性解析対象集団、第 1・第 2 治療期間）

	第 1 治療期間		第 2 治療期間		
	本剤 (323 例)	先行バイオ医薬品 (326 例)	本剤 (280 例)	先行バイオ医薬品 (143 例)	切替え* (143 例)
全有害事象	185 (57.3)	176 (54.0)	103 (36.8)	48 (33.6)	54 (37.8)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	81 (25.1)	75 (23.0)	32 (11.4)	20 (14.0)	16 (11.2)
重篤な有害事象	16 (5.0)	20 (6.1)	13 (4.6)	11 (7.7)	4 (2.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	23 (7.1)	24 (7.4)	14 (5.0)	10 (7.0)	7 (4.9)
死亡に至った有害事象	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0

例数 (%)

\*：切替え群では、第 1 治療期間は先行バイオ医薬品が、第 2 治療期間は本剤が投与された。

申請者は、本剤が投与された被験者で認められた重篤な有害事象及び死亡について、以下のように説明している。

第 1 及び第 2 治療期間に本剤の投与を受けた被験者に認められた重篤な有害事象のうち、先行バイオ医薬品の添付文書で注意喚起されていない有害事象の因果関係はいずれも否定され、また、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかったことから、現時点で先行バイオ医薬品の添付文書以上の特別の注意喚起や安全対策まで必要とするような安全性上の懸念は認められないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.3.2 日本人集団における安全性について

申請者は、B5371002 試験における日本人集団の安全性について、以下のように説明している。

B5371002 試験における日本人集団の安全性の概要は表 23 のとおりであった。

表 23 日本人集団における安全性の概要 (B5371002 試験、第 1・第 2 治療期間)

	第 1 治療期間		第 2 治療期間		
	本剤 (23 例)	先行バイオ医薬品 (23 例)	本剤 (19 例)	先行バイオ医薬品 (11 例)	切替え* (11 例)
全有害事象	20 (87.0)	16 (69.6)	10 (52.6)	6 (54.5)	6 (54.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	15 (65.2)	11 (47.8)	6 (31.6)	5 (45.5)	3 (27.3)
重篤な有害事象	2 (8.7)	0	0	3 (27.3)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (4.3)	0	0	2 (18.2)	1 (9.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0

例数 (%)

\*: 切替え群では、第 1 治療期間は先行バイオ医薬品が、第 2 治療期間は本剤が投与された。

第 1 治療期間における重篤な有害事象は、本剤群 2/23 例 (8.7%) にノロウイルス性胃腸炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び急性腎盂腎炎各 1 例が認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 1/23 例 (4.3%) に結腸癌 1 例が認められ、治験薬との因果関係が否定された。

第 2 治療期間における重篤な有害事象は、先行バイオ医薬品群 3/11 例 (27.3%) に認められ、痔核、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、結腸癌及び肺腫瘍各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品群 2/11 例 (18.2%) にニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺腫瘍各 1 例、切替え群<sup>1)</sup> 1/11 例 (9.1%) に注入に伴う反応及び蕁麻疹 1 例が認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

以上を踏まえ、日本人集団において本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。

機構は、B5371002 試験における日本人集団に認められたこれらの有害事象は、いずれも先行バイオ医薬品の添付文書にて注意喚起されている事象であり、いずれの転帰も回復又は消失であることから、添付文書で先行バイオ医薬品と同様な注意喚起がなされるのであれば、本剤の安全性は忍容可能と考える。

### 7.R.3.3 免疫原性について

申請者は、ADA 発現に伴うリスクについて、B5371002 試験成績に基づき、以下のように説明している。

ADA 検査における ADA 陽性率及び中和抗体発現率は、表 16 及び表 17 のとおりであり、各時点及びすべての投与群で類似していた。

免疫原性が有効性に与える影響について、ADA の有効性に対する影響を検討するため、ACR 評価に基づく臨床反応について、ADA 発現状況別の部分集団解析を行った。第 14 週での ACR20 改善率は、

ADA 陽性例では本剤群 51/100 例 (51.0%)、先行バイオ医薬品群で 51/103 例 (49.5%) であった。一方、ADA 陰性例では本剤群で 152/220 例 (69.1%)、先行バイオ医薬品群で 158/222 (71.2%) であり、両群間で類似していた。また、第 30 週時点の ACR20 改善率も、ADA 及び中和抗体の発現状況にかかわらず類似していた。

また、安全性への影響について、注入に伴う反応及び過敏症を指標として評価した。ADA 発現の有無にかかわらず、第 1 治療期間における本剤群と先行バイオ医薬品群、並びに第 2 治療期間における本剤群、先行バイオ医薬品群及び切替え群<sup>1)</sup>の間で、注入に伴う反応及び過敏症の発現頻度及び臨床的特性に大きな違いは認められなかったことから、ADA の産生は安全性に大きな影響を与えないと考える。

機構は、以下のように考える。

インフリキシマブ製剤投与時の ADA 発現による効果減弱はよく知られた事象であること、また本剤の臨床試験において ADA 陽性例で ADA 発現が安全性に重大な影響を及ぼす事象は認められていないことから、現時点では ADA 発現リスクについて先行バイオ医薬品と同様な注意喚起を添付文書等で行う以上の注意喚起は必要ないと考える。ただし、製造販売後調査等において本剤投与による免疫原性に関する情報が得られた場合には、本剤の有効性及び安全性に与える影響について検討するとともに、医療現場への適切な情報提供等の対応が必要と考える。

#### 7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

機構は、以下の検討から、本剤の申請効能・効果及び申請用法・用量は妥当であり、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(平成 21 年 3 月 4 日付け薬食審査発第 0304007 号)に基づき、先行バイオ医薬品の有する RA の構造的損傷の防止、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎に対する効能・効果及び用法・用量を付与することは可能と判断した。ただし、本剤の投与経験は限られていることから、全ての申請効能・効果について製造販売後調査等において本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが適切であると考え。本剤に対して、先行バイオ医薬品の有する RA、乾癬(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症)、クローン病及び潰瘍性大腸炎の効能・効果及び用法・用量を付与することについては、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

##### 7.R.4.1 効能・効果について

機構は、臨床試験では RA における関節の構造的損傷の防止に係る有効性の同等性評価は実施されておらず、また、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、これらの効能・効果を取得することが可能と考えた理由について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

臨床試験を実施していない各効能・効果における病態及び本剤のターゲットである TNF $\alpha$  の役割について以下のように考察している。

- RA における関節の構造的損傷の防止

RA の炎症性骨破壊において重要な役割を果たす破骨細胞は、破骨細胞分化因子 (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand : RANKL) により分化誘導されると考えられている。TNF $\alpha$  は、RANKL の発現細胞である滑膜線維芽細胞及び骨芽細胞を活性化して RANKL の発現を亢進し、破骨細胞の分化・活性化

を促進して関節破壊をもたらすとともに、直接破骨前駆細胞から破骨細胞への分化を誘導する (World J Orthop 2014; 5: 653-9, Curr Opin Rheumatol 2012; 24: 576-85)。したがって、TNF $\alpha$  を阻害することにより、RANKL 発現の抑制や破骨細胞前駆細胞の活性化抑制を介して破骨細胞の分化を抑制することで、骨破壊が抑制されると考えられる。

- 乾癬

乾癬の病態に関与すると考えられる Th17 細胞は、樹状細胞から産生される IL-23 によって維持される。乾癬の皮疹部では TNF $\alpha$  と誘導型一酸化窒素合成酵素 (induced nitric oxide synthase: iNOS) を産生する TNF-and iNOS- producing dendritic cell (Tip-DC) が浸潤しており、Tip-DC が IL-23 を産生することによって、ナイーブ T 細胞を Th17 細胞へと分化させ、乾癬の皮疹を誘導する。また関節症性乾癬の病態としては、樹状細胞、B 細胞、T 細胞及びマクロファージが末梢関節又は脊椎関節、腱及び腱鞘に浸潤することが特徴であるが、この浸潤は TNF $\alpha$  等の炎症性サイトカインによって引き起こされる (Arthritis Res Ther 2009; 11: 214, Neurosurg Focus 2008; 24: E3)。したがって、TNF $\alpha$  を阻害することで乾癬皮疹、関節炎等の症状改善効果が期待されると考えられている。

- クロウン病及び潰瘍性大腸炎

クロウン病や潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患においては、活性化した樹状細胞やマクロファージが異常に分化・増殖しており、TNF $\alpha$ 、IL-12、IL-23 等の炎症性サイトカインを分泌し、これらが腸管組織にさらに大きな傷害をもたらす。炎症性腸疾患におけるインフリキシマブ製剤の作用機序は明確になっていない点もあるものの、TNF $\alpha$  は消化管炎症、組織傷害等に重要な役割を果たすサイトカインであり、TNF $\alpha$  を阻害することにより病態は改善すると考えられる。

以上より、いずれの疾患においても TNF $\alpha$  がその病態形成に重要であり、インフリキシマブ製剤はそれを阻害することにより有効性を発揮すると考えられる。本剤と先行バイオ医薬品は、品質、非臨床試験及び臨床試験において同等性/同質性が示されており、RA 患者を対象とした B5371002 試験において先行バイオ医薬品と同様の有効性、安全性及び免疫原性を示したことから、これらの適応症においても同様の治療効果が期待できると考えられる。

機構は、RA における関節の構造的損傷の防止、乾癬、クロウン病及び潰瘍性大腸炎に対する効能・効果の付与に関し、以下のように考える。

本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していることが品質試験及び非臨床試験において確認されている。また、薬理作用の観点では、関節の構造的損傷、乾癬、クロウン病及び潰瘍性大腸炎の病態形成で重要な役割を果たすと考えられている TNF $\alpha$  に対する作用として、生物活性に関する比較試験において TNF $\alpha$  に対する中和活性の類似性が確認されている。これに加えて、膜結合型 TNF $\alpha$  介在性の生物活性 (ADCC 活性、CDC 活性及びアポトーシス誘導活性) として、生物活性に関する比較試験において両剤で同様の結果が得られている (3.1 参照)。さらに、本剤の臨床試験において、RA 患者における臨床症状の改善 (ACR20 改善率) について、先行バイオ医薬品との有効性の同等性が示されている。これらを踏まえると、本剤について、RA における関節の構造的損傷、乾癬、クロウン病及び潰瘍性大腸炎に対しても、先行バイオ医薬品と同様の有効性が期待できると考える。

また、安全性プロファイルについて、得られている情報は限定的であるため引き続き注意は必要であるものの、現時点で先行バイオ医薬品に対して特段の差異は認められていないことから、先行バイオ医薬品と同一の用法・用量で、先行バイオ医薬品と同様に適切な使用上の注意がなされるのであれば、RAにおける関節の構造的損傷、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎における本剤の安全性は忍容可能と考える。

#### 7.R.4.2 用法・用量について

機構は、本剤の申請用法・用量は妥当であると判断した。なお、用法・用量について、先行バイオ医薬品で規定されているインラインフィルターの使用に関しては、添付文書の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項にて同様の注意喚起を記載することが適当と判断した。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、現時点において、本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等により、臨床使用実態下における本剤の安全性に係る情報を収集することが重要と考える。また、本剤において臨床試験が実施されていない効能・効果については、製造販売後調査等により、臨床使用実態下における本剤の有効性に係る情報についても収集することが重要と考える。

製造販売後調査等の計画の詳細に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、非臨床において先行バイオ医薬品と同様の薬理作用等が認められたこと、健康被験者を対象とした臨床試験において先行バイオ医薬品とのPKの同等性が示されたこと、RA患者を対象とした臨床試験において先行バイオ医薬品との有効性の同等性が示されたこと、また、本剤の安全性プロファイルについて先行バイオ医薬品に対し特段の差異は認められなかったことから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

専門協議で議論を行い、特に問題がないと判断できる場合には、レミケードを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 4 月 5 日

### 申請品目

[販 売 名]           インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「ファイザー」  
[一 般 名]           インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 3]<sup>12)</sup>  
[申 請 者]           ファイザー株式会社  
[申請年月日]       平成 29 年 8 月 10 日  
[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性の同等性、安全性並びに効能・効果及び用法・用量について

審査報告 (1) に記載した本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性、安全性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、現時点において、本剤の安全性プロファイルに先行バイオ医薬品と比較して特段の差異は認められないと考えるが、本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等により臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性に係る情報を収集することが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、製造販売後調査等に関して、専門委員から、臨床試験が実施されていない効能・効果に対する本剤の有効性及び安全性に係る情報を製造販売後に収集することが重要である、との意見が出された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 24 に示す安全性検討事項、並びに表 25 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切であると判断した。

<sup>12)</sup> 平成 30 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な感染症（肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染等）</li> <li>結核</li> <li>遅発性過敏症</li> <li>重篤な血液障害</li> <li>抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群</li> <li>脱髄疾患</li> <li>肝機能障害</li> <li>重篤な infusion reaction</li> <li>間質性肺炎</li> <li>横紋筋融解症</li> <li>B 型肝炎の再活性化</li> <li>抗体産生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腸狭窄症、狭窄、閉塞（クローン病）</li> <li>悪性腫瘍</li> <li>小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>		

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査*</li> <li>製造販売後データベース調査（重篤な感染症（肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染等）、結核、重篤な血液障害、間質性肺炎、悪性腫瘍）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材</li> <li>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul>

\*：表 26 参照

表 26 使用成績調査計画の骨子（案）

調査	使用成績調査		
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する		
調査方法	中央登録方式	全例調査方式	
調査実施期間	5年7カ月（登録期間：5年）	3年7カ月（登録期間：3年）	
対象患者	RA 患者	クローン病患者 潰瘍性大腸炎患者	乾癬患者 （尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症）
予定症例数	300 例	300 例（クローン病、潰瘍性大腸炎各 100 例以上）	100 例（尋常性乾癬を 50 例以上、関節症性乾癬を 5 例以上とし、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は可能な限り収集する。）
安全性検討事項	遅発性過敏症、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、横紋筋融解症、B 型肝炎の再活性化、抗体産生、腸狭窄症・狭窄・閉塞（クローン病）、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現		

### 1.3 その他

RA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である B5371002 試験において、原資料が適切に作成されていなかった 4 症例のデータが総括報告書の作成に用いられていた。当該症例は ITT 集団に含まれて解析されている。機構は、ITT 集団から当該症例のデータを除外した場合の有効性評価結果<sup>13)</sup>を確認し、最終的な有効性評価には影響がないことを確認した。

<sup>13)</sup> 主要評価項目（審査報告（1）、p.15、「7.2.2 RA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験」の項 表 13）について、当該 4 症例（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 2 例）を除いた投与開始後第 14 週時点の ACR20 改善率の群間差 [95%信頼区間] は、-2.711% [-10.276%, 4.811%] であった。



## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、B5371002 試験（CTD 5.3.5.1.1 及び CTD 5.3.5.1.2）について、治験依頼者は原資料が適切に作成されていなかったことを認識していた 1 施設 4 症例のデータを用いて総括報告書を作成していたことが認められた。このため、提出された承認申請資料から当該被験者データを除外する、若しくは有効性及び安全性に影響を与えないことを確認する等の措置を講じることにより審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 実施医療機関に提供した日本語版治験実施計画書の作成に関し、治験の方法（治験薬の用量調節の規定）を適切に記載していなかった

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法・用量]

〈関節リウマチ〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]として、体重 1 kg 当たり 3 mg

を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行

うこと。なお、6週目の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

#### <乾癬>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週目の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

#### <クローン病>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週目の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

#### <潰瘍性大腸炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CGE	Capillary gel electrophoresis	キャピラリーゲル電気泳動
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
DAS	Disease Activity Score	疾患活動性スコア
DAS28	Disease Activity Score 28	28 関節に基づく疾患活動性スコア
ELAM-1	Endothelial-leukocyte adhesion molecule 1	内皮白血球接着分子 1
ELISA	Enzyme linked immune sorbent assay	酵素免疫測定
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
ITT	Intention-to-treat	—
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NK 細胞	Natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP 集団	Per-protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t <sub>1/2</sub>	Terminal phase half life	消失半減期
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク

インフリキシマブ	—	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「ファイザー」
本薬	—	インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続〇]
レミケード	—	レミケード点滴静注用 100