

審査報告書

平成 26 年 5 月 8 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]	①インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」、②インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「CTH」
[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 1]
[申 請 者 名]	①日本化薬株式会社、②Celltrion Inc.
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 9 月 11 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル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 1]を 100mg 含有する用時溶解注射剤
[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 TNF α モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 定常部からなる。インフリキシマブは、マウス骨髄腫 (Sp2/0) 細胞により産生される。インフリキシマブは、214 個のアミノ酸残基からなる L鎖 2 本及び 450 個のアミノ酸残基からなる H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 is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-human tumor necrosis factor α monoclonal antibody and human IgG1 constant regions. Infliximab is produced in mouse myeloma (Sp2/0) cells. Infliximab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 L-chain molecules containing of 214 amino acid residues each and 2 H-chain molecules consisting of 450 amino acid residues each.
[構 造]	軽鎖
DILLTQSPAI LSVSPGERVS FSCRASQFVG SSIHWYQQRT NGSPRLLIKY ASESMSGIPS RFSGSGSGTD FTLSINTVES EDIADYYCQQ SHSWPFTFGS GTNLEVKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGECA	

重鎖

EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFIFS NHWMNWVRQS PEKGLEWVAE
IRSKSINSAT HYAESVKGRF TISRDDSKSA VYLQMTDLRT EDTGVYYCSR
NYYGSTYDYW GQGTTLTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSVVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVSVSLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTI KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPPV
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

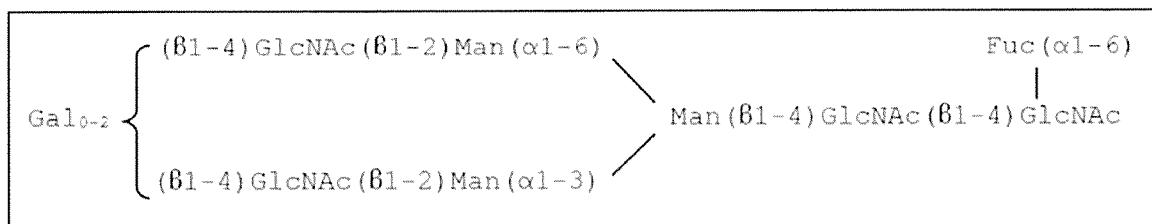
鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：軽鎖 Cys²¹⁴-重鎖 Cys²²³、重鎖 Cys²²⁹-重鎖 Cys²²⁹、重鎖 Cys²³²-重鎖 Cys²³²

糖鎖結合部位：重鎖 Asn³⁰⁰

部分的欠損：重鎖 Lys⁴⁵⁰

主な糖鎖構造



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 : C₆₄₆₂H₉₉₆₄N₁₇₂₈O₂₀₃₈S₄₄ (タンパク質部分)

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

平成 26 年 5 月 8 日

[販 売 名] ①インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」、②インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「CTH」

[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 1]

[申 請 者 名] ①日本化薬株式会社、②Celltrion Inc.

[申請年月日] 平成 25 年 9 月 11 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤はレミケード[®]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、本剤はレミケード[®]のバイオ後続品に該当すると判断した。

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、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・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）

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、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、投与量の增量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の增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。

<クローン病>

通常、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 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、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。

審査報告（1）

平成 26 年 3 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 「NK」、②インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 「CTH」
[一 般 名]	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	①日本化薬株式会社、②Celltrion Inc.
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 11 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）を 100mg 含有する用時溶解注射剤

[申請時効能・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）

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

外癢を有する患者

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）

[申請時用法・用量]

<関節リウマチ>

通常、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、投与量の增量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の增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。

<クローン病>

通常、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 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

腫瘍壞死因子（以下、「TNF」） α は、炎症性サイトカインの一種であり、関節リウマチ（以下、「RA」）、クローム病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、尋常性乾癬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（遺伝子組換え）は、米国 Centocor 社（現 Janssen Biotech 社）が開発した、マウス型の抗ヒト TNF α （以下、「hTNF α 」）抗体の可変領域とヒト IgG1 の定常領域からなるキメラ型抗 hTNF α モノクローナル抗体であり、可溶性 hTNF α 及び膜結合型 hTNF α に結合し、hTNF α の作用を阻害すること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（遺伝子組換え）製剤が「次のいずれかの状態を示すクローム病の治療（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・外癆を有する患者」を効能・効果として承認され、現時点ではクローム病の治療の他、クローム病の維持療法、RA、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 「NK」及びインフリキシマブ BS 点滴静注用 100 「CTH」（以下、「本剤」）は、本邦のインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤である「レミケード®点滴静注用 100」（以下、「レミケード®」）（田辺三菱製薬株式会社）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、Celltrion 社（韓国）により欧州等での開発が行われ、2012 年 7 月に Remicade® 製剤（Janssen Biotech 社（米国））を先行バイオ医薬品とする biosimilar として韓国で承認されたのを始め、2014 年 2 月現在、17 の国又は地域で承認されている。申請者である Celltrion 社及び日本化薬株式会社は、海外での開発状況を踏まえて本邦での共同開発を行い、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、クローム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。なお、Celltrion 社の選任製造販売業者として日本化薬株式会社が選任されている。

本剤は、インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 「NK」及びインフリキシマブ BS 点滴静注用 100 「CTH」を販売名として承認申請されたが、医療安全上の観点から、含量の単位をえたインフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」及びインフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「CTH」に販売名が変更された。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）原薬

原薬であるインフリキシマブ原液「CTH」は、Celltrion 社により原薬等登録原簿（MF 登録番号 225MF10184）に登録されている。

1) 細胞基材の調製及び管理

別添のとおりである。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

別添のとおりである。

4) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

別添のとおりである。

5) 特性

別添のとおりである。

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（等電点電気泳動（以下、「IEF」）及び[REDACTED]液体クロマトグラフィー（以下、「[REDACTED]-HPLC」）及びペプチドマップ）、pH、純度試験（[REDACTED]-HPLC、[REDACTED]（以下、「[REDACTED]」）（[REDACTED]及び[REDACTED]）、サイズ排除液体クロマトグラフィー（以下、「SEC-HPLC」）、宿主由来タンパク質、宿主由来DNA及びプロテインA）、エンドトキシン、不溶性異物¹、微生物限度試験、オリゴ糖プロファイル、生物活性（[REDACTED]）及び定量法（タンパク質含量（紫外可視吸光度測定法（以下、「UV法」）））が設定されている。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表1のとおりである。

表1 原薬の主要な安定性試験の概略

	製造方法 ^{*1}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 A	3	-40±5°C	36 カ月 ^{*2}	[REDACTED] 製キヤップ付きの[REDACTED]
	製法 B	3		30 カ月 ^{*2}	
		3	5±3°C	6 カ月	
加速試験	製法 B	3	25±2°C、60±5%RH	4 カ月	
光安定性試験	製法 B	1	積算照度 120 万 lux·h 及び総近紫外放射エネルギー 200W·h/m ²	70 時間	[REDACTED] 製容器

*1：製造方法の開発の過程で、原薬の製法が変更された。製法 A；[REDACTED]の[REDACTED]、製法 B；[REDACTED]の[REDACTED]（[REDACTED]）

*2：安定性試験継続中

長期保存試験（-40±5°C及び5±3°C）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。

加速試験では、IEF のバンドパターンの変化、[REDACTED]-HPLC における[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の経時的な低下、並びに[REDACTED]（[REDACTED]）における[REDACTED]と[REDACTED]の[REDACTED]の経時的な低下が認められた。また、[REDACTED]（[REDACTED]）における[REDACTED]の経時的な低下傾向が認められた。

¹ 欧州薬局方に準拠している。

光安定性試験では、[] ()における[]と[]の[]の低下、及び SEC-HPLC における主ピークの低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[] 製キャップ付きの[] 製容器を用いて、遮光下、 $-40 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき 36 カ月、又は $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存するとき 6 カ月とされた。なお、 $-40 \pm 5^{\circ}\text{C}$ の保存条件における原薬の長期保存試験は 48 カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (20mL)あたりインフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、精製白糖、ポリソルベート 80、リン酸二水素ナトリウム一水和物及びリン酸水素二ナトリウム二水和物が添加剤として含まれる。一次容器はガラス製バイアル及びゴム栓、二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過・充てん、凍結乾燥、巻締め、外観検査、表示・包装及び試験・保管工程からなる。重要工程は、[]・[] 及び [] 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評価が実施されている。

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、[] の[] 及び [] の変更が行われた。製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IEF 及び []-HPLC)、浸透圧、pH、純度試験 ([]-HPLC、[] ([] 及び [])、SEC-HPLC)、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、[]、生物活性 ([]) 及び定量法 (タンパク質含量 (UV 法)) が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 製剤の主要な安定性試験の概略

	原薬の 製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 A	3	$5 \pm 3^{\circ}\text{C}$	36 カ月 ^{*1}	ガラスバイアル
	製法 B	12		30 カ月 ^{*2}	
加速試験	製法 B	12	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60 \pm 5\%$ RH	6 カ月	
苛酷試験	製法 B	12	$40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $75 \pm 5\%$ RH	3 カ月	
光安定性試験	製法 B	1	積算照度 120 万 lux·hr 及び総近紫外放射エネルギー $200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$	70 時間	ガラスバイアル (非包装又は 紙箱包装)

*1 : 安定性試験継続中

*2 : 2 ロットは 30 カ月、1 ロットは 24 カ月、6 ロットは 18 カ月、3 ロットは 12 カ月、安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、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。苛酷試験では、一部のロットで [REDACTED]-HPLC における [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の低下傾向、並びに [REDACTED] ([REDACTED]) における [REDACTED] の経時的な低下傾向が認められた。

光安定性試験では、遮光していない試料では、[REDACTED]-HPLC における [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] のわずかな低下傾向、並びに [REDACTED] ([REDACTED]) における [REDACTED] のわずかな低下傾向が認められたものの、紙箱に入れた試料では品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて、遮光下、2~8°Cで保存するとき、36カ月とされた。なお、製剤の長期保存試験は48カ月まで継続予定である。

(3) 標準物質

一次標準物質及び常用標準物質は原薬から調製され、-60°C以下で保存される。一次標準物質及び常用標準物質の安定性は現時点とそれと [REDACTED] カ月及び [REDACTED] カ月まで確認されており、保存中の安定性は12カ月ごとに確認される。一次標準物質及び常用標準物質の規格及び試験方法は、[REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] と [REDACTED] である。また、一次標準物質については、特性解析として、N末端及びC末端アミノ酸配列分析、[REDACTED] 及び [REDACTED] における [REDACTED] (以下、「[REDACTED]」) [REDACTED]、並びに [REDACTED] における [REDACTED] ([REDACTED] (以下、「[REDACTED]」))) も実施される。

(4) 本剤と先行バイオ医薬品の比較

本剤の原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品として Remicade® (欧州で承認されている infliximab 製剤 (以下、「欧州流通品」)) を用いて品質特性の同等性／同質性評価が実施された。評価項目は、アミノ酸組成分析、ペプチドマップ分析、N末端及びC末端アミノ酸配列分析、ジスルフィド結合、遊離スルフヒドリル分析、フーリエ変換赤外分光法 (FTIR)、遠紫外及び近紫外領域における CD スペクトル、示差走査熱量測定法 (DSC)、還元条件下における分子量 (LC-ESI-MS)、SEC-HPLC、CE-SDS (非還元及び還元)、IEF、IEC-HPLC 及び酸化体、N-結合型糖鎖分析、オリゴ糖プロファイル、単糖分析、シアル酸分析、PNGase F 处理後の FcγRIIIa 及び C1q に対する結合活性、β-(1,4)-ガラクトシダーゼ処理後の FcγRIIIa 及び C1q に対する結合活性、可溶性 hTNFα (以下、「shTNFα」)、膜結合型 hTNFα (以下、「tmhTNFα」)、FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIIa、FcRn 及び C1q に対する結合親和性、マウス線維肉腫由来 WEHI-164 細胞に対する細胞傷害中和活性、アポトーシス誘導活性、補体依存性細胞傷害 (以下、「CDC」) 活性、抗体依存性細胞傷害 (以下、「ADCC」) 活性、並びにタンパク質含量 (UV 法及び酵素免疫吸着法 (以下、「ELISA」)) である。

IEC-HPLC、CE-SDS (非還元)、オリゴ糖プロファイル、shTNFα、FcγRI 及び FcγRIIIa に対する結合親和性、並びに CDC 活性において、両者に差異が認められたが、その他の評価項目においては本剤と欧州流通品で同様の結果が得られた。なお、欧州流通品については、本邦流通品レミケード®との品質比較試験の成績と各流通国の製品に関する情報が提出され、本邦流通品との同一性が説明されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性には類似性が認められ、また、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。

(1) 原薬の規格及び試験方法について

申請時には、原薬の規格及び試験方法として、確認試験（ペプチドマップ）及びオリゴ糖プロファイルが設定されていなかった。

機構は、目的物質に対する特異性が高く一次構造の恒常性の確認に有用と考えるペプチドマップを原薬の確認試験に設定するよう求めた。また、糖鎖構造の変化は本剤の薬理作用の一つである ADCC 活性及び CDC 活性に影響を与える可能性があることから、オリゴ糖プロファイルについても原薬の規格項目に設定するよう求めた。

申請者は、原薬の規格項目に確認試験（ペプチドマップ）及びオリゴ糖プロファイルを設定すると回答し、機構はこれを了承した。

(2) 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おいて、IEC-HPLC における主要ピークの相対比、CE-SDS（非還元）における 4 本鎖構造体（H2L2 体）含量、オリゴ糖プロファイル、shTNF α 、Fc γ RI 及び Fc γ RIIIa に対する結合親和性、並びに CDC 活性に関して差異が認められたことについて、申請者は以下のように説明した。

IEC-HPLC において、C 末端 Lys 残基と糖鎖構造の不均一性等に起因して認められる六つの主要ピークは本剤と先行バイオ医薬品で共通していたが、その相対比率に差異が認められた。この相対比率の差異は、[REDACTED]（以下、「[REDACTED]」）を用いた解析により、主として C 末端 Lys 残基の不均一性（結合数 0~2）に起因するものであることを確認した。C 末端 Lys 残基の不均一性が shTNF α 中和活性、並びに FcRn 及び Fc γ RIIIa への結合親和性に与える影響について [REDACTED] 处理前後の本剤及び先行バイオ医薬品を用いて検討したところ、これらに影響を及ぼさないことが確認された。なお、臨床試験において本剤投与後の被験者の血液検体において本剤投与後 C 末端 Lys 残基は速やかに切断されていることが確認されている。

CE-SDS（非還元）において、本剤では先行バイオ医薬品に比べて H2L2 体含量が約 3%少ないことが確認されたが、この差異は特に 3 本鎖構造体（H2L 体）含量の差異によるものであった。H2L 体含量の異なる試料を用いた shTNF α 結合親和性及び shTNF α 中和活性に関する検討から、H2L 体含量の差異はこれらに影響を及ぼさないことが確認されている。

Fc γ RIIIa に対する結合親和性について、本剤は先行バイオ医薬品より低い親和性を示した。IgG 抗体においては、Fc 領域の N-結合型糖鎖の還元末端の N-アセチルグルコサミン残基に α 1,6 結合により付加しているフコース残基の欠損により Fc γ RIIIa に対する結合親和性が増大すること（J Biol Chem 2002 ; 277 : 26733-40、Clin Cancer Res 2005 ; 11 : 2327-36）、また、糖鎖の非還元末端にシアル酸が付加されていると Fc γ RIIIa に対する結合親和性が低下することが報告されている（Mol Immunol 2007 ; 44 : 1524-34）。本剤と先行バイオ医薬品のオリゴ糖プロファイルについて、本剤ではアフコシル糖鎖である Man5 及び G0、並びにそれらの合計の割合が先行バイオ医薬品と比較して低かったが、シアル酸含量は同様であった。したがって、本剤では還元末端の N-アセチルグルコサミン残基にフコース残基が付加した糖鎖の割合が大きいことにより Fc γ RIIIa に対する結合

親和性が低くなった可能性があると考える。しかしながら、本剤と先行バイオ医薬品のADCC活性に類似性が確認されたことから（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 11) ADCC 活性」の項参照）、認められたFc γ RIIIaに対する結合親和性の差異は、生物活性に影響を及ぼす程のものではないと考える。

Fc γ RI 及び shTNF α に対する結合親和性、並びに CDC 活性については、本剤と先行バイオ医薬品の測定値間に統計的な差異が認められたが、異なるロットを用いて複数回の試験を行った結果、一貫して差異が認められているわけではないことから、意義のあるものではないと考える。

その他の生物活性（tmhTNF α 、FcRn、Fc γ RIIa 及び C1qに対する結合親和性、並びにアポトーシス誘導活性）においては、本剤と先行バイオ医薬品で同様の結果が得られている。

以上より、一部の試験項目において本剤と先行バイオ医薬品の間にわずかな差異が認められたものの、当該差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと考えられ、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る。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の一部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する申請者の説明を受入れ可能と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、本剤と先行バイオ医薬品を用いて表 3 に示す試験が実施された。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。

なお、「製法 A 原薬を用いた製剤、製法 B 原薬を用いた製剤と先行バイオ医薬品の比較試験」の結果を中心に記載する。

表 3 本剤の効力を裏付ける試験

試験項目	製法 A 原薬を用いた製剤と先行バイオ医薬品の比較試験	製法 A 原薬を用いた製剤、製法 B 原薬を用いた製剤と先行バイオ医薬品の比較試験
shTNF α に対する結合親和性	○	○
shTNF α 单量体及び三量体に対する結合親和性	○	—
tmhTNF α に対する結合親和性	○	○
異なる動物種の TNF α に対する結合親和性	○	—
hTNF β に対する結合親和性	○	—
Fc γ RIに対する結合親和性	○	○
Fc γ RIIaに対する結合親和性	—	○
Fc γ RIIIaに対する結合親和性	○	○
Fc受容体 (FcRn)に対する結合親和性	—	○
ヒト補体タンパク質 C1qに対する結合親和性	○	○
shTNF α に対する中和活性	○	○
アポトーシス誘導活性	○	○
ADCC 活性	○	○
CDC 活性	○	○
正常ヒト組織に対する交叉反応性試験	○	—

○：実施、—：実施せず

(1) 効力を裏付ける試験

1) shTNF α に対する結合親和性 (4.2.1.1-2、4.2.1.1-15、4.2.1.1-16)

shTNF α に対する結合親和性が ELISA 又は表面プラズモン共鳴法（以下、「SPR 法」）により検討された。本剤（製法 A 原薬由来）、本剤（製法 B 原薬由来）及び先行バイオ医薬品の shTNF α に対する相対結合親和性の平均値は、ELISA では、それぞれ 103% (n=2)、95% (n=5) 及び 95% (n=3)、SPR 法ではそれぞれ 100% (n=2)、99% (n=5) 及び 106% (n=3) であった。

2) shTNF α 単量体及び三量体に対する結合親和性 (4.2.1.1-3)

shTNF α 単量体及び三量体に対する結合親和性が ELISA 又は SPR 法により検討された。本剤（製法 A 原薬由来）と先行バイオ医薬品の shTNF α 単量体及び三量体に対する結合活性は同様であった。

3) tmhTNF α に対する結合親和性 (4.2.1.1-4、4.2.1.1-17)

tmhTNF α に対する結合親和性が、tmhTNF α を発現するヒト T 細胞性急性リンパ芽球性白血病由来 Jurkat 細胞を用いた ELISA により検討された。本剤（製法 A 原薬由来）、本剤（製法 B 原薬由来）及び先行バイオ医薬品の tmhTNF α に対する相対結合親和性の平均値は、それぞれ 103% (n=2)、93% (n=5) 及び 97% (n=3) であった。

4) 異なる動物種の TNF α に対する結合親和性 (4.2.1.1-5)

異なる動物種の TNF α に対する結合親和性が SPR 法により検討された。本剤（製法 A 原薬由来）と先行バイオ医薬品はマウス、ラット、イヌ、ブタ及びアカゲザルの TNF α に対して結合親和性を示さなかった。

5) hTNF β に対する結合親和性 (4.2.1.1-6)

ヒト TNF β に対する結合親和性が ELISA により検討された。本剤（製法 A 原薬由来）と先行バイオ医薬品はヒト TNF β に対して結合親和性を示さなかった。

6) Fc γ RI、Fc γ RIIa 及び Fc γ RIIIa に対する結合親和性 (4.2.1.1-7、4.2.1.1-18)

Fc γ RI、Fc γ RIIa 及び Fc γ RIIIa に対する結合親和性が SPR 法により検討された。本剤（製法 A 原薬由来）、本剤（製法 B 原薬由来）及び先行バイオ医薬品の Fc γ RI に対する相対結合親和性の平均値は、それぞれ 101% (n=2)、108% (n=5) 及び 107% (n=3) であった。Fc γ RIIa に対する相対結合親和性の平均値は、それぞれ 104% (n=2)、102% (n=5) 及び 100% (n=3) であった。また、Fc γ RIIIa に対する相対結合親和性の平均値は、それぞれ 100% (n=2)、102% (n=5) 及び 130% (n=3) であった。

7) FcRn に対する結合親和性 (4.2.1.1-19)

FcRn に対する結合親和性が SPR 法により検討された。本剤（製法 A 原薬由来）、本剤（製法 B 原薬由来）及び先行バイオ医薬品の FcRn に対する相対結合親和性の平均値は、それぞれ 99% (n=2)、101% (n=5) 及び 94% (n=3) であった。

8) ヒト補体タンパク質 C1q に対する結合親和性 (4.2.1.1-8、4.2.1.1-20)

C1q に対する結合親和性が ELISA により検討された。本剤（製法 A 原薬由来）、本剤（製法 B 原薬由来）及び先行バイオ医薬品の C1q に対する相対結合親和性の平均値は、それぞれ 97% (n=2)、99% (n=5) 及び 98% (n=3) であった。

9) shTNF α に対する中和活性 (4.2.1.1-9、4.2.1.1-10、4.2.1.1-21)

shTNF α によるマウス肉腫細胞 WEHI-164 細胞への傷害に対する阻害活性を指標に、shTNF α に対する中和活性が検討された。本剤（製法 A 原薬由来）、本剤（製法 B 原薬由来）及び先行バイオ医薬品は、shTNF α による WEHI-164 細胞への傷害を濃度依存的に抑制し、相対的中和活性の平均値は、それぞれ 107% (n=2)、101% (n=5) 及び 105% (n=3) であった。

10) アポトーシス誘導活性 (4.2.1.1-11、4.2.1.1-22)

tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞を用いて、本剤及び先行バイオ医薬品刺激後の tmhTNF α を介したアポトーシス誘導活性がフローサイトメトリー法により検討された。アポトーシス細胞の割合は経時的に増加し、本剤（製法 A 原薬由来）、本剤（製法 B 原薬由来）及び先行バイオ医薬品のアポトーシス細胞の割合は刺激後 6、12 及び 24 時間で同様であった。

11) ADCC 活性 (4.2.1.1-12、4.2.1.1-23)

ヒト末梢血単核細胞をエフェクター細胞として用いて、tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞に対する本剤と先行バイオ医薬品の ADCC 活性が検討された。本剤（製法 A 原薬由来）、本剤（製法 B 原薬由来）及び先行バイオ医薬品の相対 ADCC 活性の平均値は、それぞれ 109% (n=2)、105% (n=5) 及び 110% (n=3) であった。

12) CDC 活性 (4.2.1.1-13、4.2.1.1-24)

補体源としてヒト血清を用いて、tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞に対する CDC 活性が検討された。本剤（製法 A 原薬由来）、本剤（製法 B 原薬由来）及び先行バイオ医薬品の相対 CDC 活性の平均値は、それぞれ 102% (n=2)、97% (n=5) 及び 90% (n=3) であった。

13) 正常ヒト組織に対する交叉反応性試験 (4.2.1.1-14)

40 種の正常ヒト組織切片に対する本剤（製法 A 原薬由来）と先行バイオ医薬品の交叉反応性が免疫組織化学的に検討され、1.25、2.5 及び 5 μ g/mL の濃度において正常ヒト組織に対する両剤の交叉反応性に差異は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、本剤と先行バイオ医薬品が類似した薬理作用を有していると判断した。

(1) 本剤と先行バイオ医薬品の差異について

申請者は、薬理試験で認められた本剤と先行バイオ医薬品の差異について、以下のように説明した。

Fc γ RIIIa に対する結合親和性の差異は、ADCC 活性において本剤と先行バイオ医薬品の類似性が確認されたことから、生物活性に影響を及ぼす程のものではないと考える。また、shTNF α 及び Fc γ RI に対する結合親和性、並びに CDC 活性において認められた差異は、異なるロットを用いて複数回の試験を行った結果、一貫して差異が認められているわけではないことから、意義のあるものではないと考える（「2. <審査の概略> (2) 本剤と先行バイオ医薬品の比較について」の項参照）。さらに、臨床試験成績において本剤と先行バイオ医薬品の有効性及び安全性に差異がないことが示されていることから、薬理試験で認められたこれらの差異は、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと考える。

機構は、一部の試験項目において本剤と先行バイオ医薬品間に差異が認められたものの、その差異は小さく、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないとする申請者の説明を了承した。

(2) 効力を裏付ける試験 (*in vivo* 試験) について

本剤の効力を裏付ける試験は、*in vitro* 薬理試験のみ実施され、*in vivo* 薬理試験は実施されていない。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性について十分な検討がなされていること、高次構造等の差異により生物活性に影響が生じた場合に、より高感度にその差異が検出可能と考えられる *in vitro* 薬理試験において薬理作用が多面的に比較評価され、両者の高い類似性が示されていることから、*in vivo* 薬理試験による比較検討は実施されていないが、本剤と先行バイオ医薬品の比較に際し特段の問題はないと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラットにおいて、本剤と先行バイオ医薬品の静脈内投与時の薬物動態（以下、「PK」）が検討された。なお、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用に関する検討は実施されていない。

血清中インフリキシマブ濃度は、ELISA により測定された。

(1) 吸収

1) 単回投与 PK 試験 (4.2.2.2)

雄性 SD ラット（各群雄各 5 例）に本剤又は先行バイオ医薬品を 10 又は 50mg/kg 単回静脈内投与したときの PK パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 ラットに本剤又は先行バイオ医薬品を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
本剤	10	5	216,894.9	0.25	21,953,242.0
	50	5	1,191,346.6	0.25	103,575,665.4
先行バイオ医薬品	10	5	219,959.6	0.25	22,404,400.9
	50	5	1,050,988.4	0.25	90,362,460.3

平均値、C_{max}：最高血清中濃度、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、

AUC_{0-t}：投与開始から最終採血時間までの血清中濃度曲線下面積

2) トキシコキネティクス試験 (4.2.3.2.1)

雌雄 SD ラット（各群雌雄各 9 例）に本剤又は先行バイオ医薬品を 10 又は 40mg/kg/日、週 1 回 2 週間（計 2 回）静脈内投与したときの投与開始 1 日目及び 8 日目のトキシコキネティクス（以下、「TK」）パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 ラットに本剤又は先行バイオ医薬品を週 1 回 2 週間（計 2 回）静脈内投与したときの TK パラメータ

	性別	投与量 (mg/kg)	例数 ^{*1}	投与 1 日目			投与 8 日目		
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·h/mL)
本剤	雄	10	9	225,591	2.00	14,684,176	249,837	2.00	22,050,419
		40	9	1,016,810	0.250	53,582,469	1,136,668	0.250	75,492,492
	雌	10	9 ^{*2}	236,121	0.250	16,044,858	303,393	0.250	24,860,390
		40	9	784,707	0.250	45,028,958	840,715	0.250	65,999,668
先行バイオ 医薬品	雄	10	9	284,289	0.250	17,859,020	329,299	0.250	28,214,244
		40	9	1,090,097	0.250	62,056,122	1,352,790	0.250	95,452,012
	雌	10	9	260,266	0.250	17,800,843	331,304	0.250	29,378,764
		40	9	968,042	0.250	64,674,629	1,301,105	0.250	97,119,430

血清中平均濃度推移から算出

*1：各測定ポイント 3 例、*2：投与開始 4 日目で 1 例死亡

＜審査の概略＞

単回投与 PK 試験において本剤と先行バイオ医薬品の PK プロファイルが類似していることは確認されたものの、TK 試験において先行バイオ医薬品に比べ本剤の曝露量が低い傾向が認められた。この点について申請者は、TK 試験では単回投与 PK 試験と異なり血清中平均濃度推移から曝露量を算出していること、各個体の採血ポイントを少なく設定し採血ポイント毎に異なる個体のデータを用いていること、また、1 採血ポイントあたり 3 個体のデータを用いておりデータ数が少ないと影響している可能性が考えられると説明している。

機構は、TK 試験において本剤と先行バイオ医薬品の曝露量に差異が認められているものの、当該差異に関する申請者の説明は理解できると考え、本剤の非臨床 PK について、特段の問題はないことを確認した。

（ⅲ）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

毒性試験として、反復投与毒性試験が実施された。なお、単回投与毒性試験、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。

（1） 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。本剤の急性毒性は、ラットを用いた 2 週間（週 1 回）静脈内投与毒性試験（4.2.3.2.2）において評価され、50mg/kg 投与時に一過性の行動抑制及び摂餌量減少がみられたが、死亡を含め重篤な毒性は認められなかった。

（2） 反復投与毒性試験

本剤は通常の非臨床安全性試験に用いられる動物種において薬理学的活性を示さないことから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 号）を踏まえ、ラットを用いた 2 週間（週 1 回）静脈内投与毒性試験が実施された。

1) ラットを用いた 2 週間（週 1 回）静脈内投与毒性試験（4.2.3.2.1）

雌雄 SD ラットに本剤 0（溶媒²）、10 若しくは 40mg/kg、又は先行バイオ医薬品 10 若しくは 40mg/kg が週 1 回 2 週間（計 2 回）静脈内投与された。本剤及び先行バイオ医薬品のいずれにおいても 10mg/kg 以上の群で肝臓にクッパー細胞の過形成、40mg/kg の群で網状赤血球数及び血小板数の増加が認められたが、いずれの所見も軽度であり、毒性学的意義は低いと判断された。

以上の結果より、無毒性量は 40mg/kg と判断された。

2) ラットを用いた 2 週間（週 1 回）静脈内投与毒性試験（4.2.3.2.2）

雌雄 SD ラットに本剤 0（溶媒²）、10 若しくは 50mg/kg、又は先行バイオ医薬品 10 若しくは 50mg/kg が週 1 回 2 週間（計 2 回）静脈内投与された。本剤及び先行バイオ医薬品のいずれにおいても 50mg/kg の群で網状赤血球数及び血小板数の増加、肝重量の増加が認められたが、いずれの所見も軽度であり、病理組織学的検査において異常が認められなかつたことから、毒性学的意義は低いと判断された。

以上の結果より、無毒性量は 50mg/kg と判断された。

（3）局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、反復投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）において評価され、対照群と比較して、本剤の投与部位に特異的な刺激性は認められなかつた。

＜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判断し、本剤の毒性に特段の問題はないと考える。

4. 臨床試験に関する資料

＜臨床データパッケージについて＞

本申請における臨床データパッケージでは、PK については国内反復静脈内投与 PK 試験である B1P13101 試験が、有効性については海外第Ⅲ相試験である CT-P13 3.1 試験が、本剤と先行バイオ医薬品の同等性評価のための検証的試験として位置付けられている。なお、参考資料として、強直性脊椎炎患者を対象とした PK の同等性評価のための検証的試験である海外反復静脈内投与 PK 試験（CT-P13 1.1 試験）、並びに RA 患者を対象とした予備的な PK、有効性及び安全性の比較のための海外反復静脈内投与 PK 試験（CT-P13 1.2 試験）の試験成績が提出されている。

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

血清中インフリキシマブ濃度は、ELISA により測定された。

抗インフリキシマブ抗体（以下、「ADA」）は電気化学発光法により測定され、電気化学発光法で陽性を示した場合、ELISA により中和抗体（以下、「NAb」）の有無が検討された。

² 生理食塩液

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

臨床薬理試験として、日本人 RA 患者を対象とした本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性評価のための検証的試験（B1P13101 試験）成績が提出された。

(1) 患者における検討

<評価資料>

1) 国内反復静脈内投与 PK 試験（5.3.5.1.2 : B1P13101 試験<20■年■月～20■年■月>）

20 歳以上 75 歳以下の MTX で効果不十分な日本人活動性 RA 患者³（目標症例数 100 例）を対象に、MTX 併用下での本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性の検証、並びに有効性及び安全性の比較検討を目的とした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、本剤又は先行バイオ医薬品 3mg/kg を 0、2、6 週、以後 8 週間隔で 54 週まで点滴静脈内投与することとされた。なお、治験期間中の MTX の用法・用量（経口、6～16mg/週）は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量を維持し、葉酸（経口、0～5mg/週）を併用することとされた。また、治験実施施設及びベースラインの CRP 値（≤2mg/dL、>2mg/dL）を因子とした層別割付けが行われた。

104 例（本剤群 51 例、先行バイオ医薬品群 53 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち選択基準及び除外基準の不遵守による本剤群 1 例（過去 2 週間以内に感染に対する抗生物質使用）、先行バイオ医薬品群 2 例（登録前 MTX 投与期間が 12 週未満、MTX 以外の DMARDs 使用）の計 3 例を除く 101 例（本剤群 50 例、先行バイオ医薬品群 51 例）が FAS（Full Analysis Set）とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。また、適格例とされ、投与 6～14 週の血清中濃度一時間曲線下面積（以下、「AUC_r」）（6～14 週）及び最高血清中濃度（以下、「C_{max}」）（6 週）が算出された被験者のうち、治験薬投与 14 週時点で ADA 陽性であった被験者を除いた 78 例（本剤群 39 例、先行バイオ医薬品群 39 例）が PK 解析対象（主要評価項目）集団（以下、「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本剤と先行バイオ医薬品の AUC_r（6～14 週）及び C_{max}（6 週）は表 6 のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.1162 [1.0024, 1.2429] 及び 1.0409 [0.9212, 1.1761] と、予め設定された同等性許容域（0.80～1.25）の範囲内であり、同等性が示された。

表 6 本剤と先行バイオ医薬品の AUC_r（6～14 週）及び C_{max}（6 週）（PK 解析対象集団）

	投与群	幾何平均値 (%CV)	群間比*	比の 90% 信頼区間
AUC _r (μg·h/mL)	本剤 (n=39)	27,600 (27.5)	1.1162	[1.0024, 1.2429]
	先行バイオ医薬品 (n=39)	24,700 (30.7)		
C _{max} (μg/mL)	本剤 (n=39)	115 (30.2)	1.0409	[0.9212, 1.1761]
	先行バイオ医薬品 (n=39)	111 (36.2)		

* 本剤の幾何平均値と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比

³ 米国リウマチ学会の 1987 年診断基準で RA と診断され、一年以上経過した成人患者で、MTX（6～16 mg/週、ただし、治験薬投与開始日の 4 週間前から MTX の用量が一定）を 12 週間以上投与され、腫脹関節数 6 以上、圧痛関節数 6 以上の他、以下の項目 2 項目以上に該当する患者。1) CRP 2.0mg/dL 以上、2) ESR 28mm/hr 以上、3) 朝のこわばり持続時間 45 分以上

また、本剤と先行バイオ医薬品投与 6~14 週の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表 7 及び図 1 のとおりであった。

表 7 各製剤の PK パラメータ（投与 6~14 週）の概要（PK 解析対象集団）

	AUC _r ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL ($\text{mL}/\text{h/kg}$)	V _d (mL/kg)
本剤 (n=39)	28,600 ± 7,900	120 ± 34.7	2.51 ± 0.513	259 ± 57.3	0.109 ± 0.0304	37.8 ± 8.41
先行バイオ医薬品 (n=39)	25,700 ± 7,190	118 ± 42.9	2.51 ± 0.508	246 ± 49.1	0.124 ± 0.0436	40.3 ± 11.9

t_{max}：最高血中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL：全身クリアランス、V_d：分布容積
平均値±標準偏差

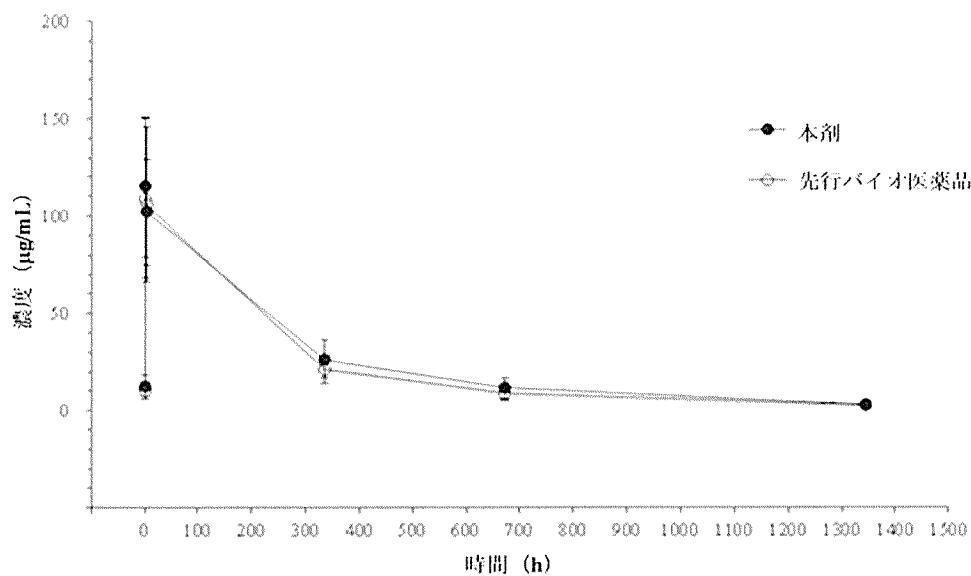


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度推移
(平均値±標準偏差：PK 解析対象集団)

有効性について、各投与群における ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率は表 8 のとおりであった。

表 8 ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率 (FAS)

評価時期 (週)	投与群	
	本剤 (n=50)	先行バイオ医薬品 (n=51)
ACR20%改善率	14	74.0 (37)
	30	76.0 (38)
	54	64.0 (32)
ACR50%改善率	14	46.0 (23)
	30	52.0 (26)
	54	50.0 (25)
ACR70%改善率	14	28.0 (14)
	30	30.0 (15)
	54	42.0 (21)

% (例数)

安全性について、治験期間中の有害事象は、本剤群 45/51 例 (88.2%)、先行バイオ医薬品群 46/53 例 (86.8%) 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 43/51 例 (84.3%)、先行バイオ医薬品群 43/53 例 (81.1%) に認められた。なお、主な有害事象は表 9 のとおりであった。

重篤な有害事象は、本剤群 8/51 例 (15.7%)、先行バイオ医薬品群 8/53 例 (15.1%) に認められ、交通事故 1 例の転帰が後遺症ありであったことを除き、いずれの有害事象も転帰は回復又は軽快であった。これらの重篤な有害事象のうち、副作用とされたのは、本剤群では、注入に伴う反応、急性扁桃炎、クラミジア性肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、副鼻腔炎、間質性肺疾患、尿路感染及び流産各 1 例であり、先行バイオ医薬品群では肺炎 2 例、アナフィラキシーショック、大腸潰瘍、リストリア性敗血症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、子宮頸部上皮異形成及び間質性肺疾患各 1 例であった。

試験中止に至った有害事象は、本剤群で 9 例 11 件（関節リウマチ及び注入に伴う反応各 2 例、急性扁桃炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、クラミジア性肺炎、間質性肺疾患、発疹、尿路感染及び流産各 1 例）及び先行バイオ医薬品群で 6 例 9 件（アナフィラキシーショック、注入に伴う反応、子宮頸部上皮異形成、肺炎、リストリア性敗血症、貧血、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、間質性肺炎及び発疹各 1 例）に認められ、本剤群の関節リウマチ 1 例及び先行バイオ医薬品群の発疹 1 例が未回復であったことを除き、いずれの有害事象も転帰は回復又は軽快であった。なお、本剤群の関節リウマチ 2 例及び先行バイオ医薬品群の貧血 1 例以外は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験期間中に死亡例は認められなかった。

表 9 いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	投与群	
	本剤 (n=51)	先行バイオ医薬品 (n=53)
全有害事象	45 (88.2)	46 (86.8)
鼻咽頭炎	10 (19.6)	13 (24.5)
AST 増加	9 (17.6)	4 (7.5)
注入に伴う反応	7 (13.7)	6 (11.3)
ALT 増加	7 (13.7)	5 (9.4)
上気道の炎症	7 (13.7)	2 (3.8)
発疹	5 (9.8)	5 (9.4)
咽頭炎	4 (7.8)	3 (5.7)
齶歯	3 (5.9)	0
気管支炎	3 (5.9)	3 (5.7)
膀胱炎	3 (5.9)	2 (3.8)
帯状疱疹	3 (5.9)	1 (1.9)
インフルエンザ	3 (5.9)	2 (3.8)
副鼻腔炎	3 (5.9)	0
口腔ヘルペス	3 (5.9)	1 (1.9)
血中 β-D-グルカン増加	3 (5.9)	3 (5.7)
悪心	2 (3.9)	3 (5.7)
湿疹	2 (3.9)	6 (11.3)
下痢	1 (2.0)	3 (5.7)
肝機能異常	1 (2.0)	7 (13.2)
GGT 増加	1 (2.0)	4 (7.5)
肺炎	0	3 (5.7)
例数 (%)		

ADA 検査において抗体陽性例は試験の進行に伴って増加する傾向が見られたが、いずれの測定時点でも投与群間に大きな差は認められなかった。また、ADA 陽性であった被験者に対して NAb 検査が実施され、いずれの被験者も NAb 陽性であった（表 10）。

表 10 抗インフリキシマブ抗体陽性率（安全性解析対象集団）

時期		本剤 (n=51)	先行バイオ医薬品 (n=53)
スクリーニング	ADA 陽性例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ADA 隆性例数 (%)	51 (100.0)	53 (100.0)
14 週	ADA 陽性例数 (%)	10 (19.6)	8 (15.1)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	10 (100.0)	8 (100.0)
	ADA 隆性例数 (%)	40 (78.4)	41 (77.4)
30 週	ADA 陽性例数 (%)	13 (25.5)	14 (26.4)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	13 (100.0)	14 (100.0)
	ADA 隆性例数 (%)	32 (62.7)	30 (56.6)
54 週	ADA 陽性例数 (%)	13 (25.5)	17 (32.1)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	13 (100.0)	17 (100.0)
	ADA 隆性例数 (%)	29 (56.9)	23 (43.4)
終了・中止時	ADA 陽性例数 (%)	18 (35.3)	24 (45.3)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	18 (100.0)	24 (100.0)
	ADA 隆性例数 (%)	32 (62.7)	29 (54.7)

NAb 陽性：ADA 陽性例中の NAb 陽性例

<審査の概略>

(1) 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

B1P13101 試験において、PK 解析対象集団における主要評価項目である AUC_{τ} (6~14 週) 及び C_{max} (6 週) について、本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比の 90% 信頼区間はいずれも予め設定された同等性許容域の範囲内であった。

しかしながら、治験薬投与 14 週時点で ADA 陽性であった被験者が PK 解析対象集団から除外されていることから、機構は、ADA 陽性例を除外することの妥当性及び PK 解析対象集団に ADA 陽性例を加えた集団での PK の同等性評価結果について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

「Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues」(EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)において、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の PK の同等性検証は十分に感度のある均質な対象集団で実施することとされていること、また、ADA 陽性例では ADA によりクリアランスが増大し PK パラメータの変動が大きくなることから、B1P13101 試験では、PK パラメータの変動要因を除き、比較の感度を高める目的で、PK 解析集団から ADA 陽性例を除外することとした。ただし、副次評価項目として ADA 陽性例を含めた PK 解析対象集団に対して血清中インフリキシマブ濃度の推移及び PK パラメータについて治験期間を通じて検討することとしており、ADA の影響を含めた評価は可能と考えた。

また、PK 解析対象集団に ADA 陽性例を加えた集団における AUC_{τ} (6~14 週) 及び C_{max} (6 週) について、本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比 [90% 信頼区間] はそれぞれ 0.9724 [0.8097, 1.1679] 及び 0.9947 [0.8872, 1.1153] であり、いずれも同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であった。

機構は、以下のように考える。

PK の同等性の評価において、スクリーニング時に適切な選択・除外基準を設定し、それに適合した均質な対象集団を対象とすることは有用と考えるが、先行バイオ医薬品における臨床使用実態として、投与開始後 ADA 陽性が確認されるまでに時間がかかることが多い、早期に ADA が発現した患者であっても本剤の投与は継続されることが多いと考えられることを踏まえると、本来であれば、臨床使用実態をより反映した状態での比較という観点から、ADA 陽性例も含めた集団において PK の同等性を確認することがより適切であったと考える。しかしながら、B1P13101 試験における ADA 陽性例の発現頻度は先行バイオ医薬品と本剤で類似していたこと、ADA 陽性例を加えた集団においても PK の同等性が確認されたことから、B1P13101 試験において評価された本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について問題はなかったと考える。

一方、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性評価のための血清中濃度の測定ポイントは 6 点設定されていたが、消失相の測定ポイントは投与後 3 時間の次が 336 時間であった。本剤のように半減期が長い抗体製剤においては消失相のプロファイルの類似性も評価することが重要であり、設定された測定ポイントでは消失相の評価が十分になされていない可能性はある。しかしながら、先行バイオ医薬品では概ね 1 相性の消失を示すことが報告されており（先行バイオ医薬品の効能・効果追加時の申請資料概要（平成 15 年 7 月 17 日承認））、本剤も同様な消失を示すと推定すると、消失相のポイント数は少ないものの設定されたポイントにおいて両剤の PK の同等性を評価することは可能であったと考える。なお、CT-P13 1.1 試験（参考資料）では消失相により多くの測定ポイントが設定されており、当該試験において本剤と先行バイオ医薬品の血清中濃度推移は類似していることを確認した。

以上の検討内容を踏まえ、機構は、B1P13101 試験の結果から、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。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本剤と先行バイオ医薬品の有効性及び安全性を検討した試験成績として、外国人 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CT-P13 3.1 試験）成績が提出された。なお、参考資料として、外国人強直性脊椎炎患者を対象とした本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性評価のための検証的試験（CT-P13 1.1 試験）成績、並びに外国人 RA 患者を対象とした本剤と先行バイオ医薬品の予備的な PK、有効性及び安全性の比較のための海外反復静脈内投与 PK 試験（CT-P13 1.2 試験）成績が提出され、安全性評価の参考とした。

（1）海外臨床試験

＜評価資料＞

- 1) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1 : CT-P13 3.1 試験<20[]年[]月～20[]年[]月>）

18 歳以上 75 歳以下の MTX で効果不十分な外国人活動性 RA 患者⁴（目標症例数 584 例）を対象に、MTX 併用下での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、0、2 及び 6 週、以降 8 週ごとに 54 週まで、本剤又は先行バイオ医薬品 3mg/kg を点滴静脈内投与することとされた。治験期間中の MTX の用法・用量（経口又は非経口、12.5～25mg/週）は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量を維持し、葉酸（経口、5mg/週以上）を併用することとされた。また、地域（欧州、欧州以外）及びベースラインの CRP 値（≤2mg/dL、>2mg/dL）を因子とした層別割付けが行われた。

試験に組み入れられた 606 例（本剤群 302 例、先行バイオ医薬品群 304 例）が無作為割付集団とされた。そのうち、治験薬が 1 回以上投与された 602 例（本剤群 302 例、先行バイオ医薬品群 300 例）が、安全性解析対象集団とされた。なお、安全性解析対象集団のうち先行バイオ医薬品群に割付けられた被験者 2 例について、治験薬の誤配布により 2 週目又は 46 週目に本剤がそれぞれ 1 回投与されたことから、当該 2 例は本剤群として取り扱われ、安全性が評価された。また、治験薬が投与された 602 例のうち、主要なプロトコル逸脱（割付けられた投与群と異なる薬剤の投与を受けた被験者や適格基準／除外基準の不遵守等）がなく、30 週まで規定された回数の治験薬投与を受け、30 週時点での ACR 評価が実施された症例 496 例（本剤群 246 例、先行バイオ医薬品群 250 例）が PPP（Per-Protocol Population）とされた。無作為割付集団と PPP が、有効性の解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、30 週時点での ACR20%改善率とされた。結果を表 11 に示す。

表 11 30 週における ACR20%改善率

対象集団	投与群		群間差	群間差の 95%信頼区間
	本剤	先行バイオ医薬品		
無作為割付集団	184/302 例（60.9%）	178/304 例（58.6%）	0.02	[-0.06, 0.10]
PPP	180/246 例（73.2%）	174/250 例（69.6%）	0.04	[-0.04, 0.12]

30 週時点の ACR20%改善率について、無作為割付集団及び PPP において本剤群と先行バイオ医薬品群の差の 95%信頼区間はそれぞれ [-0.06, 0.10] 及び [-0.04, 0.12] であり、両対象集団において事前に設定された同等性許容域（-0.15, 0.15）の範囲内であり、同等性が示された。

また、副次評価項目の一つである 14 及び 54 週時点での ACR20%改善率、並びに 14、30 及び 54 週時点の ACR50%及び ACR70%改善率は表 12 のとおりであった。

⁴ 米国リウマチ学会（ACR）の 1987 年分類基準によって RA と診断され、1 年以上経過した患者で、MTX（12.5～25mg/週、ただし治験薬投与開始前 4 週間は投与量が一定）を少なくとも 3 カ月投与され、膨張関節数 6 以上、圧痛関節数 6 以上の他、以下の項目 2 項目以上に該当する患者。1) CRP>2.0mg/dL、2) ESR>28mm/hr、3) 朝のこわばり持続時間 45 分以上

表 12 ACR20% (14 及び 54 週)、並びに ACR50%及び ACR70% (14、30 及び 54 週) 改善率 (PPP)

	評価時期 (週)	投与群	
		本剤 (n=246)	先行バイオ医薬品 (n=250)
ACR20%改善率	14	72.8 (179)	64.4 (161)
	54	68.3 (168)	62.0 (155)
ACR50%改善率	14	39.8 (98)	34.4 (86)
	30	43.1 (106)	40.0 (100)
	54	39.8 (98)	37.6 (94)
ACR70%改善率	14	16.7 (41)	13.6 (34)
	30	20.3 (50)	18.0 (45)
	54	19.5 (48)	17.6 (44)

% (例数)

安全性について、治験期間中の有害事象は本剤群 213/302 例 (70.5%)、先行バイオ医薬品群 211/300 例 (70.3%) に認められ、治験薬との因果関係の否定できない有害事象は、本剤群 132/302 例 (43.7%)、先行バイオ医薬品群 135/300 例 (45.0%) に認められた。なお、主な有害事象は表 13 のとおりであった。

重篤な有害事象は、本剤群で 42/302 例 (13.9%)、先行バイオ医薬品群で 31/300 例 (10.3%) に認められた。主な重篤な有害事象は、本剤群では肺炎及びアナフィラキシー反応各 3 例、ブドウ膜炎、注入に伴う反応、播種性結核、RA、子宮内膜増殖症及び深部静脈血栓症各 2 例であり、先行バイオ医薬品群では注入に伴う反応 3 例、虫垂炎及び片頭痛各 2 例であった。

試験中止に至った有害事象は、本剤群で 33 例 40 件（注入に伴う反応 5 例、アナフィラキシー反応及び薬物過敏症各 3 例、貧血、播種性結核及び ALT 増加各 2 例、好中球減少症、回転性めまい、白内障、口唇浮腫、アナフィラキシーショック、急性副鼻腔炎、気管支炎、蜂巣炎、慢性副鼻腔炎、帯状疱疹、潜伏結核、肺結核、RA、腎新生物、唾液腺腫、末梢性感覺運動ニューロパチー、腎結石症、アレルギー性そう痒感、膿疱^{*}性乾癬、発疹、そう痒性皮疹及び血栓性静脈炎各 1 例）、先行バイオ医薬品群で 47 例 52 件（注入に伴う反応 8 例、潜伏結核 6 例、薬物過敏症 5 例、虫垂炎及び RA 各 2 例、貧血、急性冠動脈症候群、心房細動、動悸、アナフィラキシー反応、細菌性関節炎、気管支炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、肺炎、腎臓病、鼻炎、皮膚細菌感染、軟部組織感染、ブドウ球菌性敗血症、上気道感染、処置による低血圧、血中ブドウ糖増加、骨膜炎、乳癌、子宮頸部癌第 0 期、転移性卵巣癌、脳血管発作、片頭痛、ヘルペス後神経痛、呼吸困難、膿疱性乾癬、発疹及び全身性皮疹各 1 例）認められた。本剤群の白内障が回復したが後遺症あり、腎新生物及び慢性副鼻腔炎が転帰不明並びに貧血 1 例が未回復、先行バイオ医薬品群の血中ブドウ糖増加、帯状疱疹、腎臓病及び注入に伴う反応各 1 例が回復したが後遺症あり、潜伏結核 4 例、膿疱^{*}性乾癬、上気道感染、皮膚細菌感染、皮膚真菌感染、鼻炎、気管支炎及び貧血が未回復、潜伏結核及び全身性皮疹が転帰不明であったことを除き、その他の有害事象の転帰は回復又は軽快であった。なお、本剤群の白内障、気管支炎、蜂巣炎、唾液腺腫及び腎結石症各 1 例、先行バイオ医薬品群の貧血、虫垂炎、気管支炎、潜伏結核、肺炎、腎臓病、RA、子宮頸部癌第 0 期、脳血管発作及び片頭痛各 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

先行バイオ医薬品群で 1 例の死亡（死因不明）が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された⁵。

⁵ 最終投与日から長期間経過していたこと等から、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

* 承認情報提供時に修正した。

表 13 いずれかの投与群で 5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	投与群	
	本剤 (n=302)	先行バイオ医薬品 (n=300)
全有害事象	213 (70.5)	211 (70.3)
潜伏結核	27 (8.9)	25 (8.3)
上気道感染	27 (8.9)	17 (5.7)
鼻咽頭炎	25 (8.3)	17 (5.7)
尿路感染	18 (6.0)	21 (7.0)
関節リウマチ	16 (5.3)	11 (3.7)
ALT 増加	15 (5.0)	17 (5.7)
高血圧	15 (5.0)	10 (3.3)
頭痛	14 (4.6)	17 (5.7)
気管支炎	13 (4.3)	17 (5.7)
例数 (%)		

ADA 検査において抗体陽性例は試験の進行に伴って増加する傾向が見られたが、いずれの測定時点でも大きな群間差は認められなかった。また、ADA 陽性被験者に対して NAb 検査が実施され、NAb 陽性例も試験の進行に伴って増加する傾向が見られたが、いずれの測定時点でも大きな群間差は認められなかった（表 14）。

表 14 抗インフリキシマブ抗体陽性率（安全性解析対象集団）

時期		本剤 (n=302)	先行バイオ医薬品 (n=300)
スクリーニング	ADA 陽性例数 (%)	9 (3.0)	6 (2.0)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	3 (33.3)	2 (33.3)
	ADA 隆性例数 (%)	292 (96.7)	292 (97.3)
14 週	ADA 陽性例数 (%)	69 (22.8)	70 (23.3)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	69 (100.0)	67 (95.7)
	ADA 隆性例数 (%)	203 (67.2)	201 (67.0)
30 週	ADA 陽性例数 (%)	122 (40.4)	122 (40.7)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	121 (99.2)	122 (100.0)
	ADA 隆性例数 (%)	130 (43.0)	131 (43.7)
54 週	ADA 陽性例数 (%)	124 (41.1)	108 (36.0)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	123 (99.2)	104 (96.3)
	ADA 隆性例数 (%)	113 (37.4)	110 (36.7)
治験終了時	ADA 陽性例数 (%)	158 (52.3)	151 (50.3)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	155 (98.1)	148 (98.0)
	ADA 隆性例数 (%)	111 (36.8)	118 (39.3)

NAb 陽性 : ADA 陽性例中の NAb 陽性例

<参考資料>

1) 海外反復静脈内投与 PK 試験 (5.3.3.2.2 : CT-P13 1.1 試験<20 年 月～20 年 月>)

18 歳以上 75 歳以下の外国人活動性強直性脊椎炎患者⁶（目標症例数 246 例）を対象に、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性の検証、並びに有効性及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

⁶ ニューヨーク診断基準（1984 年改訂）で強直性脊椎炎と診断され 3 カ月以上経過した被験者で、スクリーニングの 3 カ月以上前から既存の治療を受けていたにもかかわらず、スクリーニング前に Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) スコアが 4 以上の場合を活動性強直性脊椎炎と定義した。また、被験者は、脊椎痛に関する visual analogue scale (VAS) スコアが 4 以上であるものとされた。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 5mg/kg を 0、2、6 週、以後 8 週間隔で 54 週まで点滴静脈内投与することとされた。

本試験では 250 例（本剤群 125 例、先行バイオ医薬品群 125 例）が無作為割付けされた。本剤群に割付けられた 1 例に先行バイオ医薬品が 1 回以上、先行バイオ医薬品群に割付けられた 3 例に本剤が 1 回以上誤投与された。安全性解析対象集団の定義に従い、本剤の投与を 1 回以上受けた被験者は本剤群として取り扱われ、250 例（本剤群 128 例、先行バイオ医薬品群 122 例）が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中の有害事象は、本剤群 95/128 例（74.2%）、先行バイオ医薬品群 82/122 例（67.2%）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 64/128 例（50.0%）、先行バイオ医薬品群 63/122 例（51.6%）に認められた。なお、主な有害事象は表 15 のとおりであった。

重篤な有害事象は、本剤群 10/128 例（7.8%）、先行バイオ医薬品群 8/122 例（6.6%）に認められ、本剤群及び先行バイオ医薬品群の交通事故各 1 例が死亡、先行バイオ医薬品群の肺結核 1 例の転帰が回復したが後遺症ありであったことを除き、いずれの有害事象も転帰は回復又は軽快であった。これらの重篤な有害事象のうち、副作用とされたのは、本剤群では結核、食道穿孔、脱髓、播種性結核及び呼吸困難各 1 例であり、先行バイオ医薬品群では注入に伴う反応 3 例、蜂巣炎、創傷感染及び肺結核各 1 例であった。

試験中止に至った有害事象は、本剤群で 11 例 12 件（口の錯覚、播種性結核、潜伏結核、結核、ALT 増加、AST 増加、基底細胞癌、脱髓、不全片麻痺、錯覚、呼吸困難及び乾癬各 1 例）及び先行バイオ医薬品群で 9 例 9 件（注入に伴う反応 3 例、心筋梗塞、薬物過敏症、肺結核、AST 増加、頭痛及びそう痒性皮疹各 1 例）に認められた。本剤群の不全片麻痺、脱髓及び乾癬が未回復、潜伏結核が転帰不明、先行バイオ医薬品群の頭痛が転帰不明、肺結核が回復したが後遺症ありであったことを除き、いずれの有害事象も転帰は回復又は軽快であった。なお、本剤群の ALT 増加及び基底細胞癌各 1 例、並びに先行バイオ医薬品群の心筋梗塞及び頭痛各 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験期間中に、本剤群及び先行バイオ医薬品群の各 1 例において交通事故による死亡が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 15 有害事象の発現率（いずれかの投与群で 5%以上：安全性解析対象集団）

事象名	投与群	
	本剤（n=128）	先行バイオ医薬品（n=122）
全有害事象	95（74.2）	82（67.2）
ALT 増加	19（14.8）	19（15.6）
AST 増加	16（12.5）	13（10.7）
鼻咽頭炎	12（9.4）	10（8.2）
潜伏結核	10（7.8）	5（4.1）
上気道感染	10（7.8）	13（10.7）
頭痛	10（7.8）	7（5.7）
尿路感染	8（6.3）	1（0.8）
血中 CPK 増加	8（6.3）	5（4.1）
咽頭炎	4（3.1）	7（5.7）
GGT 増加	4（3.1）	7（5.7）
例数（%）		

ADA 検査において抗体陽性例は試験の進行に伴って増加する傾向が見られたが、いずれの測定時点でも大きな群間差は認められなかった。また、ADA 陽性であった被験者に対して NAb 検査が実施され、NAb 陽性例も試験の進行に伴って増加する傾向が見られたが、いずれの測定時点でも投与群間に大きな差は認められなかった（表 16）。

表 16 抗インフリキシマブ抗体陽性率（安全性解析対象集団）

時期		本剤 (n=128)	先行バイオ医薬品 (n=122)
スクリーニング	ADA 陽性例数 (%)	2 (1.6)	1 (0.8)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	1 (50.0)	1 (100.0)
14 週	ADA 隆性例数 (%)	125 (97.7)	119 (97.5)
	ADA 陽性例数 (%)	11 (8.6)	13 (10.7)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	10 (90.9)	13 (100.0)
30 週	ADA 隆性例数 (%)	110 (85.9)	105 (86.1)
	ADA 陽性例数 (%)	32 (25.0)	25 (20.5)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	31 (96.9)	24 (96.0)
54 週	ADA 隆性例数 (%)	85 (66.4)	86 (70.5)
	ADA 陽性例数 (%)	25 (19.5)	28 (23.0)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	25 (100.0)	28 (100.0)
終了・中止時	ADA 隆性例数 (%)	84 (65.6)	77 (63.1)
	ADA 陽性例数 (%)	44 (34.4)	35 (28.7)
	うち、NAb 陽性例数 (%)	43 (97.7)	35 (100.0)
	ADA 隆性例数 (%)	78 (60.9)	78 (63.9)

NAb 陽性：ADA 陽性例中の NAb 陽性例

2) 海外反復静脈内投与 PK 試験 (5.3.3.2.1 : CT-P13 1.2 試験<20 年 月～20 年 月⁷>)

18 歳以上 75 歳以下の MTX で効果不十分な外国人活動性 RA 患者⁸（目標症例数 20 例）を対象に、MTX 併用下での本剤と先行バイオ医薬品の予備的な PK、有効性及び安全性の比較を目的とした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、0、2 及び 6 週、以降 8 週ごとに 54 週までは、本剤又は先行バイオ医薬品 3mg/kg を、62 週以降 8 週ごとに 102 週までは、本剤 3mg/kg を点滴静脈内投与することとされた。

19 例（本剤群 9 例、先行バイオ医薬品群 10 例）に治験薬が投与され、治験薬が 1 回以上投与された 19 例（本剤群 9 例、先行バイオ医薬品群 10 例）が、安全性解析対象集団とされた。なお、安全性解析対象集団について、治験薬の誤投与により、先行バイオ医薬品群に割付けられた被験者 1 例に対し、投与 2 回目に本剤の投与が行われたことから、当該被験者は各投与群とは別に評価された。

安全性について、治験期間中の有害事象は本剤群 7/9 例 (77.8%)、先行バイオ医薬品群 6/9 例 (66.7%)、治験薬が誤投与された被験者 1/1 例に認められ、治験薬との因果関係の否定できない有害事象は、本剤群 3/9 例 (33.3%)、先行バイオ医薬品群 3/9 例 (33.3%)、治験薬が誤投与された被験者 1/1 例に認められた。

⁷ 中間報告として、54 週までの試験成績が提出された。

⁸ 米国リウマチ学会 (ACR) の 1987 年分類基準によって RA と診断され、1 年以上経過した患者で、MTX (12.5～25mg/週、ただし治験薬投与開始前 4 週間は投与量が一定) を少なくとも 3 カ月投与され、膨張関節数 6 以上、圧痛関節数 6 以上の他、以下の項目 2 項目以上に該当する患者。1) CRP>2.0mg/dL、2) ESR 28mm/hr 以上、3) 朝のこわばり持続時間 45 分以上

重篤な有害事象は、本剤群で 1/9 例（11.1%）、先行バイオ医薬品群で 1/9 例（11.1%）に認められた。主な重篤な有害事象は、本剤群では肺炎、肝毒性、播種性結核、肺炎、敗血症、敗血症性ショック及び急性腎不全各 1 例であり、先行バイオ医薬品群では消化性潰瘍及び低血圧各 1 例であった。

試験中止に至った有害事象は、本剤群で 2 例 8 件（肺結核、播種性結核、肺炎、敗血症、敗血症性ショック、肝毒性、急性腎不全及び肺炎各 1 例）、先行バイオ医薬品群で 1 例 1 件（過敏症 1 例）認められた。本剤群の肺結核及び播種性結核が継続、肺炎及び敗血症が回復したが後遺症ありであったことを除き、いずれの有害事象も転帰は回復又は軽快であった。なお、本剤群の播種性結核及び敗血症、先行バイオ医薬品群の過敏症において、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験期間中、死亡例は認められなかった。

ADA 検査において、スクリーニング時はいずれの被験者も抗体陰性であった。14 週時点での本剤群 1/8 例（12.5%）、先行バイオ医薬品群 6/9 例（66.7%）、30 週時点での本剤群 2/7 例（28.6%）、先行バイオ医薬品群 6/8 例（75.0%）、54 週時点での本剤群 1/7 例（14.3%）、先行バイオ医薬品群 6/8 例（75.0%）が ADA 陽性であった。なお、治験薬が誤投与された被験者 1 例は、30 週以降 ADA 陽性となった。

＜審査の概略＞

（1）有効性について

機構は、臨床試験成績から以下の点について検討し、CT-P13 3.1 試験において本剤群と先行バイオ医薬品群の 30 週時点での ACR20% 改善率の差は設定された同等性許容域の範囲内であったこと、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、RA 患者における臨床症状の改善について、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が、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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 CT-P13 3.1 試験における主要評価項目（評価項目、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た。

主要評価項目として設定した 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において幅広く使用されている評価指標であること、先行バイオ医薬品の主要評価試験である ATTRACT 試験でも主要評価項目として使用されており、先行バイオ医薬品とプラセボの臨床効果の差を検出できる指標であること等から、本剤と先行バイオ医薬品の差を検出することができると考えた。また、評価時期を治験薬投与後 30 週時点としたことについては、ATTRACT 試験の ACR20% 改善率が最大値付近を示す時期での評価が適切であると考えたこと、ATTRACT 試験の主要評価項目の評価時期と同一とすることで ATTRACT 試験との比較が可能になると考えたことから、30 週時点で評価することが適切と考えた。

主要評価項目に用いた ACR 改善基準は、圧痛関節数、腫脹関節数、患者による疼痛度の評価、患者及び医師による全般活動性評価、患者による身体機能の評価、血清 CRP 濃度、並びに ESR を評価項目とした客観的指標及び主観的指標の双方を含む複合尺度であることから、同一試験内の同一対象の観察時点間及び類似した試験間においてもバラツキが認められる。したがって、同等

性許容域については、ATTRACT 試験及び対象患者集団や主要評価項目の類似した先行バイオ医薬品の比較対照試験（Review of BLA submission 99-O 128 1999 (FDA/CBER)、Ann Rheum Dis 2008；67：1096-103、Arthritis Rheum 2006；54：1075-86、APLAR J Rheumatol 2006；9：127-30、J Rheumatol 2006；33：37-41）における先行バイオ医薬品の上乗せ効果（先行バイオ医薬品+MTX 併用群とプラセボ+MTX 併用群の差）を参考に、上乗せ臨床効果を十分に示すことが可能な許容域として設定した。

機構は、申請者の説明に加えて「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日付薬食審査発第0217001号）の記載も考慮し、30週時点のACR20%改善率を主要評価項目としたことは受け入れ可能と考える。

また、同等性許容域の設定について、同等性許容域設定に際して参考とした先行バイオ医薬品の臨床試験は、被験者の罹患期間、MTX 投与量、全身的な副腎皮質ホルモンの併用割合等、ACR評価に影響すると考えられる患者背景は試験毎に異なるものの、現時点で利用できるデータは限られていることから、当該試験成績から同等性許容域の妥当性を説明することは理解でき、その上で、提示された試験成績において先行バイオ医薬品の上乗せ効果が評価時期は様々であるもののその殆どで約30%であったこと、及び提示された臨床試験成績のうち患者背景が比較的類似した試験間におけるACR20%改善率のバラツキを考慮すると、設定された同等性許容域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。

なお、先行バイオ医薬品におけるRAに関する効能・効果は「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）」である。機構は、CT-P13 3.1 試験においては、RA患者における臨床症状の改善に係る評価項目が主要評価項目として設定されているが、関節の構造的損傷の防止に係る評価項目は副次評価項目としての設定であり、同等性検証を目的とした評価が行われていないことから、関節の構造的損傷の防止に関する有効性については別途評価する必要があると判断した（「(3) 1) 効能・効果について」の項参照）。

2) 各評価時期における有効性の評価について

機構は、先行バイオ医薬品の添付文書において投与開始後14週時に治療反応性を確認し治療継続の要否を判断することが推奨されていること、及びACR20%改善率が最大値付近を示す前での比較も臨床効果の差の有無を評価する上で重要と考えることから、CT-P13 3.1 試験における14週時点での本剤と先行バイオ医薬品の有効性について、各評価項目の結果を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

CT-P13 3.1 試験において、14週時点でのACR20%、ACR50%及びACR70%改善率は、本剤群で72.8%、39.8%及び16.7%、先行バイオ医薬品群で64.4%、34.4%及び13.6%（表12）であり、両群間で概ね類似していた。また、RAの疾患活動性の指標であるDAS28 (ESR) 及びDAS28 (CRP) のベースラインのスコアは、本剤群で6.66及び5.86、先行バイオ医薬品群で6.62及び5.80、14週時点におけるベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で-2.23及び-2.11、先行バイオ医薬品群で-2.10及び-1.94であり、両群間で同様であった。さらに、14週時点におけるDAS (ESR)

スコア及び DAS (CRP) スコアによる EULAR 改善基準の「Good response」の割合は、本剤群で 16.8% (41/244 例) 及び 35.2% (86/244 例) 、先行バイオ医薬品群で 14.9% (37/248 例) 及び 27.4% (68/248 例) 、「Moderate response」の割合は、本剤群で 64.3% (157/244 例) 及び 49.2% (120/244 例) 、先行バイオ医薬品群で 66.1% (164/248 例) 及び 54.8% (136/248 例) であり、両群間で同様であった。

以上の結果を踏まえると、14 週時点における本剤と先行バイオ医薬品の有効性に相違はないと考える。

機構は、14 週時点の ACR20%改善率が本剤群で高い値を示しているものの、疾患活動性指標である DAS28 スコアにおける 14 週時点での両群間のベースラインからの変化量及び EULAR 改善基準での「Good response」及び「Moderate response」の割合が同様であったことを踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品の 14 週時点における有効性に大きな差異はないと考える。

また、14 週以降の有効性について、CT-P13 3.1 試験の主要評価項目である 30 週時点での ACR20% 改善率の群間差の 95% 信頼区間は、事前に設定された同等性許容域の範囲内であったこと、また、副次評価項目として評価された 30 週時点での ACR50% 及び ACR70% 改善率、並びに 54 週時点における ACR20%、ACR50% 及び ACR70% 改善率についても、本剤と先行バイオ医薬品で同様の結果が得られていることを確認した（表 12）。さらに、各評価時期における DAS28 (ESR) 及び DAS28 (CRP) のベースラインからの変化量、EULAR 改善基準による評価についても、30 及び 54 週時点において本剤と先行バイオ医薬品で同様の結果が得られていることを確認した。

機構は、以上の検討を踏まえ CT-P13 3.1 試験における有効性の指標はいずれの評価時期においても大きな差異を認めず、本剤と先行バイオ医薬品は同様の有効性を示したと判断した。

3) 日本人における有効性について

本剤の日本人における有効性については、日本人 RA 患者を対象とした本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性の検証的試験である B1P13101 試験において検討されている。

B1P13101 試験では、治験薬投与後 14 及び 30 週時点までは ACR20%、ACR50% 及び ACR70% 改善率とも大きな差は認められていないものの、54 週時点での ACR 改善率は本剤群で高かった（表 8）。機構は、当該結果の要因を考察するとともに、これらの差異が臨床的な意義をもった両薬剤の有効性の差異となる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤群における 54 週時点の ACR20%、ACR50% 及び ACR70% 改善率が先行バイオ医薬品群と比較して高かった要因として、①治験薬投与期間中に肝機能値の上昇により MTX を減量した症例が先行バイオ医薬品に偏っていたこと、② ACR コアセットの個別評価項目において、「圧痛関節数」及び「腫脹関節数」で示される関節評価で悪化が認められていないにもかかわらず、「患者による疼痛評価」及び「患者による疾患活動性全般評価」で有効性の低下が認められた症例が先行バイオ医薬品で多かったこと、の 2 点が有効性に影響した可能性があると考える。

B1P13101 試験で認められた 54 週時点での差異については、上記の事象が偶発的に重なったために出現したものであり、本剤と先行バイオ医薬品の本質的な有効性の差異を示すものではない

と考える。

機構は、以下のように考える。

B1P13101 試験は有効性の同等性を評価するために計画された試験ではなく、B1P13101 試験で日本人における本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性が示されていること、54 週時点での血中薬物濃度や ADA 発現率において両群間に特段の差異は認められていないこと、CT-P13 3.1 試験では 30 週時点の ACR20% 改善率において本剤と先行バイオ医薬品の同等性が示され 54 週時点でも特段の差異は認められていないことから、B1P13101 試験の 54 週時点の成績のみを以て日本人における本剤と先行バイオ医薬品の有効性に差異があるとまでは判断できないと考える。ただし、本剤の日本人患者への投与経験が限られていることから、製造販売後においては、安全性だけでなく有効性に関する情報についても引き続き収集することが必要であると考える。

(2) 安全性について

機構は、得られた臨床試験成績から以下の点について検討し、結核に関しては先行バイオ医薬品において特に注目すべき重要な副作用の一つとされており、本剤についても今後発現状況に留意すべき懸念事項であると考えるが、その他の有害事象については先行バイオ医薬品と比較して発現状況に特段の差異はなく、本剤の安全性は忍容可能と考える。ただし、本剤において現時点で得られている情報は限定的であるため、製造販売後に引き続き情報を蓄積し、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。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 安全性プロファイルの比較について

先行バイオ医薬品の添付文書等に記載されていない有害事象として、B1P13101 試験で本剤群 1 例に流産が認められた。当該症例は治験薬投与開始後 7 カ月に尿検査で妊娠反応が認められたが、同日の血清 hCG (ヒト総毛性性腺刺激ホルモン) 検査は陰性であったことから、治験担当医師により、妊娠していないかった可能性もあるものの、流産の可能性が高いと判断されたものである。流産については、先行バイオ医薬品の効能・効果追加時の審査報告書 (平成 22 年 5 月 19 日付) に、先行バイオ医薬品の海外における市販後調査で蓄積された情報から、先行バイオ医薬品の投与を受けた妊婦における自然流産の割合は一般集団と大きな違いがなく、報告されている有害事象に先行バイオ医薬品の影響を示唆する傾向は認められていない旨が記載されている。

機構は、流産は本剤群のみで認められたものの、先行バイオ医薬品における情報も踏まえ、B1P13101 試験の結果からは本剤と先行バイオ医薬品に差異があるとは判断できないと考える。なお、本剤の添付文書 (案) における「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項でも、先行バイオ医薬品と同様の注意喚起が行われていることを確認した。

また、機構は、本剤の臨床試験において認められたその他の有害事象及び重篤な有害事象に関して、本剤投与群と先行バイオ医薬品投与群で結核を除き特段の差異は認められないこと（「4. (ii) <提出された資料の概略>」及び（「4. (iii) <提出された資料の概略>」の項参照）、及びいずれの試験においても本剤との因果関係が否定されない死亡例は認められず、本剤投与時に特異的な事象は認められていないことを確認した。

2) 活動性結核について

機構は、RA 患者を対象とした臨床試験において、活動性結核（播種性結核、肺結核及び結核）が本剤群で多く発現したこと、及びその中で播種性結核の占める割合が高かったことについて、その要因を考察するとともに、当該結果が本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルの差異を示唆している可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の臨床試験で認められた活動性結核の発現率は表 17 のとおりであった。活動性結核の発現率が高い CT-P13 1.2 試験は結核発症率が極めて高いフィリピンで実施され、また、すべての臨床試験における活動性結核症例全 8 例のうち 3 例がフィリピンの症例であった。

表 17 臨床試験における活動性結核の発現率

試験名	発現例数／症例数（発現率%）	
	本剤（n=490）	先行バイオ医薬品（n=484）
CT-P13 1.1 試験	2/128 (1.6%)	1/122 (0.8%)
CT-P13 1.2 試験*	2/9 (22.2%)	0/9 (0.0%)
CT-P13 3.1 試験	3/302 (1.0%)	0/300 (0.0%)
B1P13101 試験	0/51 (0.0%)	0/53 (0.0%)
合計	7/490 (1.4%)	1/484 (0.2%)

* 先行バイオ医薬品群に割付けられた症例で、本剤が誤投与された症例は除外

先行バイオ医薬品における結核発現率として 0.05～2.6%との報告（Open Access Rheumatology: Research and Reviews 2013 ; 5 : 21-32）があることを踏まえると、本剤群で認められた発現率 1.4%は、先行バイオ医薬品において報告されている発現率の範囲内と考えられる。一方で、先行バイオ医薬品で認められた発現率 0.2%については、臨床試験に結核発症率が比較的高い地域の患者が組み入れられていたことを考慮すると（表 18）、想定されるよりも低値であると考えられることから、臨床試験で認められた活動性結核の発現率の群間の偏りは偶発的なものであり、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルの差異を示唆する可能性は低いと考える。

表 18 CT-P13 1.1 試験、CT-P13 1.2 試験及び CT-P13 3.1 試験における活動性結核の国別発現率

国名	結核発症率*1 (対 100,000 人)	活動性結核が発現した国別の発現率 発現例数／症例数（発現率%）	
		本剤	先行バイオ医薬品
メキシコ	22	1/33 (3.0%)	0/33 (0%)
韓国	98	1/16 (6.3%)	0/12 (0%)
ポーランド	23	1/112 (0.9%)	1/110 (0.9%)
フィリピン	275	3*2/44 (6.8%)	0/46 (0%)
ラトビア	46	1*3/12 (8.3%)	0/13 (0%)

*1 : GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2012 (WHO)

*2 : 3 例とも確定診断なし。2 例はベースラインの胸部 X 線に異常あり

*3 : ベースラインの胸部 X 線に異常あり

また、抗 TNF α 製剤投与時に発現する活動性結核は、肺外結核及び播種性結核が多いことが複数報告されている（Arthritis Rheum 2003 ; 48 : 2122-7（播種性結核 29.4% (5/17 例)）、Arthritis Rheum 2006 ; 54 : 1075-86（肺外結核 71.4% (5/7 例)）、Arthritis Rheum 2009 ; 60 : 1884-94（肺外結核 60.9%

(42/69 例) 及び播種性結核 40.6% (28/69 例))). 本剤の臨床試験では、本剤群で発現した活動性結核の 57.1% (4/7 例) が播種性結核であり既存の報告における播種性結核の比率と比べ割合が高いものの、活動性結核の全体の発現例数が 7 例と少ないとことによる偶発的なものとも考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験における活動性結核の発現数自体が少ないことが、両群間での活動性結核の発現や播種性結核の発現率の偏りに影響を与えた可能性があることは否定できないと考える。また、臨床試験において、本剤は全体的には先行バイオ医薬品と同様の安全性プロファイルを示していくことも踏まえると、現時点では本剤による活動性結核のリスクが先行バイオ医薬品と比較して高いとまでは判断できないと考える。しかしながら、本剤群において活動性結核の発現率やその中に占める播種性結核の割合がこれまでの報告と比較して高い傾向であったことに、本剤と先行バイオ医薬品の作用の違いが影響した可能性は否定できないと考えることから、本剤使用中における結核の発現に関しては、先行バイオ医薬品と同様に厳重な注意喚起を行った上で、製造販売後においても引き続き情報収集を行い、発現傾向に注視していく必要があると考える。

3) 抗インフリキシマブ抗体について

B1P13101 試験及び CT-P13 3.1 試験における ADA 及び NAb の陽性率について、申請者は以下のように説明した。

両試験において、本剤群及び先行バイオ医薬品群とともに経時的に ADA 及び NAb 陽性例が増加し、両群の抗体陽性率に差異はなかった。また、B1P13101 試験及び CT-P13 3.1 試験における ADA 及び NAb の力価について検討した結果、本剤群と先行バイオ医薬品群における ADA 及び NAb の力価は同様であり、ADA 及び NAb のいずれにおいても、力価が高い被験者では有害事象の発現率が高く、ACR20%改善率がやや低い傾向が認められた。その傾向は本剤群と先行バイオ医薬品群で同様であった。

機構は、現時点では、本剤投与に起因して発現する ADA について先行バイオ医薬品と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと考える。ただし、本剤について得られている情報は限定的であることから、製造販売後調査等において引き続き本剤の免疫原性に関する情報を収集する必要があると考える。また、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。

(3) 効能・効果及び用法・用量について

先行バイオ医薬品の効能・効果及び用法・用量は、以下のとおりである。

【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）

ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

強直性脊椎炎

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

外癢を有する患者

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、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、投与量の增量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の增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。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、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。

<乾癬>

通常、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。

<強直性脊椎炎>

通常、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 6~8 週間の間隔で投与を行うこと。

<クローン病>

通常、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 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができます。

<潰瘍性大腸炎>

通常、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、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

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・用量は妥当であると判断した。ただし、本剤の投与経験が限られていることから、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当であると考える。本剤に対して、先行バイオ医

薬品の有する RA、クローン病（以下、「CD」）及び潰瘍性大腸炎（以下、「UC」）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。

1) 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、承認申請時までに再審査期間が満了していた RA（関節の構造的損傷の防止を含む）、CD 及び UC とされている。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、UC 及び CD 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・効果について先行バイオ医薬品の有する効能・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。

① RA における関節の構造的損傷の防止について

RA は、主に滑膜関節が侵される、慢性滑膜炎、軟骨損傷、骨浸食等を特徴とした炎症性免疫疾患であり、関節内の滑膜炎が続くと関節の構造的損傷が進行し、機能障害を来すとされる。TNF α は、主として滑膜組織に集積したマクロファージにより分泌され、タンパク質分解酵素の産生や破骨細胞の分化を誘導することにより、軟骨破壊と骨破壊を介する関節の構造的損傷に大きく関与すると考えられている。抗 TNF α 抗体であるインフリキシマブ（遺伝子組換え）は、TNF α に対する中和活性や、膜結合型 TNF α 介在性の生物活性により、関節の構造的損傷の防止効果を発揮するものと考えられる。

CT-P13 3.1 試験及び B1P13101 試験において、ACR 改善基準による評価に加え、本剤と先行バイオ医薬品の関節の構造的損傷の防止効果の評価として、単純 X 線画像における骨びらんと関節裂隙狭小化をスコア化した mTSS (modified Total Sharp Score) についても副次的に評価した結果、本剤と先行バイオ医薬品のスコアには差異が認められなかつたことを確認している。さらに、品質及び非臨床試験において本剤と先行バイオ医薬品の TNF α に対する中和活性に差がなく、膜結合型 TNF α 介在性の生物活性も同等であることが示されたことから、本剤は先行バイオ医薬品と同様に TNF α により誘導されるタンパク質分解酵素の産生や破骨細胞の分化を抑え、軟骨細胞と骨破壊を抑制することが可能であると考える。

② CD 及び UC について

TNF α は粘膜免疫応答異常を背景とする慢性的腸疾患である CD と UC の病因としても重要なことが示されている。慢性的腸疾患では、炎症組織に浸潤した単球及びマクロファージが TNF α を過剰産生し、CD では粘膜固有層下部と粘膜下組織において、UC では上皮下組織と粘膜固有層上部において TNF α 産生の増大が認められる (Clin Exp Immunol 1993 ; 94 : 174-81、Gastroenterol Clin North Am 2010 ; 39 : 543-57)。CD 及び UC では TNF α による炎症性サイトカイン及びケモカインの産生の増大、接着分子の発現の増大、活性化マクロファージ及び T 細胞の炎症部位への動員、細胞外基質の分解制御機構の異常に慢性的炎症及び組織破壊が起きるとされている。このように、RA と CD 及び UC では主要な炎症部位は異なるが、TNF α が同様の機序により炎症反応と組織破壊に関与していると考えられる。インフリキシマブ（遺伝子組換え）は、TNF α の生理活性を中和するとともに、膜結合型 TNF α 発現細胞に対しては ADCC、CDC 及びアポトーシスを誘導することによって、CD 及び UC に対する有効性を示すと考えられている。した

がって、過剰に產生された TNF α による炎症反応と組織破壊を抑制するというインフリキシマブ（遺伝子組換え）の作用メカニズムは、RA と CD 及び UC で共通すると考えられる。

なお、韓国において CD 及び UC を対象とした本剤の製造販売後調査が実施されており、平成 26 年 1 月 21 日現在、CD 53 例及び UC 35 例について症例が集積されている。この他に炎症性腸疾患を対象とした目標症例数 20 例の予備的な製造販売後臨床試験も実施されており、CD 及び UC についてこれまでに各 5 例の症例の情報を入手している。これまでに有効性及び安全性について先行バイオ医薬品と大きく異なる結果は得られていない。

本剤と先行バイオ医薬品については品質試験及び非臨床試験において高い類似性が確認されたこと、さらに、RA 患者を対象とした臨床試験により PK 及び ACR 改善基準における有効性の同等性が検証されたことから、薬理作用に関する以上の考察を踏まえ、先行バイオ医薬品の有する RA の構造的損傷の防止、並びに CD 及び UC の効能・効果を取得することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本申請にあたり、CD 及び UC 患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、臨床試験において RA の構造的損傷の防止に関する有効性の同等性評価は実施されていない。なお、CT-P13 3.1 試験及び BIP13101 試験で副次評価項目とされた mTSS については、1 名の読影医により評価が行われていた等、評価方法が適切ではなかったことから、その結果に基づき有効性を評価することは困難と考える。

一方で、本剤と先行バイオ医薬品が高い類似性を有することは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、本剤の標的である TNF α は、関節の構造的損傷、並びに CD 及び UC の病態形成でも重要な役割を果たすと考えられており、生物活性に関する比較試験において TNF α に対する中和活性の他、CD 等の肉芽腫性疾患に重要と考えられる膜結合型 TNF α 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）でも両剤で同様の結果が得られている（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 10) ~12)」の項参照）。さらに、本剤の臨床試験の結果、RA 患者における臨床症状の改善（ACR 改善基準）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るとともに、安全性プロファイルも、先行バイオ医薬品で既知の有害事象である結核の発現率が本剤群で高い傾向が認められたものの、現時点で本剤の方が高いリスクを有するとまでは判断できず、その他には先行バイオ医薬品と比べて特段の差異はないことから、引き続き注意は必要であるものの本剤の安全性は忍容可能と考える。

以上より、本剤は、RA における関節の構造的損傷、並びに CD 及び UC に対しても、先行バイオ医薬品と同様の有効性及び安全性が期待できるものであり、「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、並びに CD 及び UC に対する効能・効果を付与することは可能と考える。

2) 用法・用量について

本剤の申請時用法・用量は、インラインフィルターに係る規定を除き、RA、CD 及び UC について先行バイオ医薬品と同一である。機構は、RA において先行バイオ医薬品に対する有効性の同等性が認められ、安全性においても先行バイオ医薬品に対して新たな措置が必要となる懸念事項はないと考えられること、RA における関節の構造的損傷の防止並びに CD 及び UC に対する効

能・効果の付与は可能と考えることから、設定された用法・用量は適切であると判断している。なお、先行バイオ医薬品において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行うこととされた。

(4) 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 19 に示す製造販売後調査の実施を計画している。

表 19 製造販売後調査計画骨子（案）

調査	使用成績調査	特定使用成績調査
目的	日常診療下にて使用された症例における本剤の安全性、有効性、その他の適正使用情報を把握する	日常診療下にて長期に使用された症例における本剤の安全性、有効性、その他の適正使用情報を把握する
調査方法	中央登録方式	
調査実施期間	4 年間（登録期間：3 年）	4 年間（登録期間：2 年）
対象患者	関節リウマチ患者	
予定症例数	1,000 例	300 例（クローン病、潰瘍性大腸炎各 100 例以上）
重点調査項目	重篤な感染症、Infusion reaction、間質性肺炎、重篤な血液障害、悪性腫瘍、結核	

機構は、本剤の RA 患者への投与経験は限られていることに加え、CD 及び UC 患者を対象とした臨床試験が実施されていないことから、製造販売後にすべての効能・効果における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必要と考える。また、臨床試験において活動性結核（播種性結核、肺結核及び結核）が本剤群でより多く認められていることから（「(2) 2) 活動性結核について」の項参照）、結核に関しては特に注意して情報収集することが必要と考える。さらに、本剤はタンパク質性医薬品であることから、免疫原性に関する情報を収集する必要があると考えるため（「(2) 3) 抗インフリキシマブ抗体について」の項参照）、薬効低下、アナフィラキシー又はショックの発現等で ADA 発現による副作用が疑われる症例が認められた場合には重点的に情報を収集するとともに、積極的に ADA 検査を実施し、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。

提示された製造販売後調査計画については、本剤の臨床使用実態下における安全性を収集し、先行バイオ医薬品の安全性プロファイルと比較検討する上で概ね妥当であると考えるが、調査計画の詳細（調査方法、予定症例数、調査項目等）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。

III. 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

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。

IV. 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 TNF α 中和作用やその他の生理活性が認められ、毒性プロファイルも類似していると判断できること、臨床薬理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 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認められたこと、さらに、結核の発現状況には今後も注視する必要があるものの、その他本剤

の安全性プロファイルについて先行バイオ医薬品と比較して特段の差異は認められなかつたことから、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、本剤をレミケード[®]点滴静注用100を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 26 年 5 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」、②インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「CTH」
[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 1] ⁹
[申 請 者 名]	①日本化薬株式会社、②Celltrion Inc.
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 11 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1. 原薬及び製剤の有効期間について

継続中であった原薬及び製剤の長期保存試験について、それぞれ 48 カ月までの試験成績が追加提出された。申請者は、原薬及び製剤各 3 ロットについて、いずれの試験項目においても実施期間を通じて明確な変化は認められなかったことから、原薬及び製剤の有効期間を 48 カ月とする旨を説明した。

機構は、設定された原薬及び製剤の有効期間に特段の問題はないと判断した。

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、海外第Ⅲ相試験である CT-P13 3.1 試験において、主要評価項目である 30 週時点での ACR20% 改善率について、本剤群と先行バイオ医薬品群の差の 95% 信頼区間は事前に設定された同等性許容域 (-0.15, 0.15) の範囲内であったこと、また、その他の有効性に関する評価項目についても本剤群と先行バイオ医薬品群で類似した成績を示したことから、RA 患者における臨床症状の改善について、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判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたが、以下の意見も出された。

- CT-P13 3.1 試験において、主要評価項目は同等性許容域の範囲内であったが、14、30 及び 54 週の各評価時点の ACR20%、50% 及び 70% 改善率は全体的に本剤群の数値が高い傾向を示している（表 12）。また、B1P13101 試験においても各評価時点における ACR20%、50% 及び 70% 改善率は本剤群で高い傾向があり（表 8）、本剤の方が薬効が強い可能性があるのではないか。

⁹ 平成 26 年 4 月 25 日付薬食審査発 0425 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。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、有効性評価に関し以下のように判断した。

CT-P13 3.1 試験及び B1P13101 試験において、主要評価項目以外の評価項目及び評価時点において有効性に差異が認められる部分もあったが、その時点での同等性検証を目的として試験が設計されたものではないことから、複数の評価において偶発的に認められた差異である可能性がある。一方で、これらの差異が本剤と先行バイオ医薬品の何らかの差異により生じている可能性も否定はできないが、CT-P13 3.1 試験の主要評価項目において先行バイオ医薬品の臨床試験等を考慮して事前に設定された同等性許容域 (-0.15, 0.15) の範囲内の成績が得られていることから、何らかの差異があったとしても臨床的には同等として許容可能な範囲と考える（審査報告（1）「4. (iii) <審査の概略> (1) 1」の項参照）。したがって、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。

3. 安全性について

機構は、本剤の臨床試験において活動性結核（播種性結核、肺結核及び結核）の発現例が本剤群で多く認められているものの（表 17）、現時点で得られている臨床試験成績からは本剤による活動性結核のリスクが先行バイオ医薬品と比較して高いとまでは判断できないこと、また、その他の安全性プロファイルについても本剤と先行バイオ医薬品で特段の差異は認められなかったことから、結核の発現に関しては先行バイオ医薬品と同様に厳重な注意喚起を行うという前提のもと、製造販売後も情報収集を行う必要があるものの、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

専門委員から以下の意見が出され、本剤の安全性は忍容可能とする機構の判断は支持された。

- 本剤群で活動性結核が多く認められているが、本邦において結核は先行バイオ医薬品投与による重大な有害事象として注目されている事象であり、厳重な管理下で投与されている実態がある。本剤についても先行バイオ医薬品と同様に結核に対して厳重な注意喚起を行った上で慎重に投与されるのであれば、結核のコントロールは可能であり、本剤の安全性は忍容可能と考える。

4. 効能・効果及び用法・用量について

機構は、下記の理由から、「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 日付薬食審査発第 0304007 号）（以下、「指針」）に基づき、本剤について RA（関節の構造的損傷の防止を含む）、CD 及び UC の効能・効果を付与することは可能であり、用法・用量も先行バイオ医薬品と基本的に同一とすることが適切と判断した。

- 品質試験及び非臨床試験において本剤と先行バイオ医薬品は高い類似性を有することが確認されていること。
- 薬理作用の観点から、本剤の標的である TNF α は RA の関節の構造的損傷、CD 及び UC の病態形成においても重要な役割を果たすと考えられており（Gastroenterol Clin North Am 2010 ; 39 : 543-57）、実施された TNF α の関与する生物活性試験（TNF α に対する中和活性、ADCC 活性、CDC 活性等）において本剤と先行バイオ医薬品で同様の結果が得られていること。
- 本剤の臨床試験結果から、RA 患者における臨床症状の改善について本剤と先行バイオ医薬品

品の有効性の同等性が示されており、本剤の安全性も忍容可能であること。

以上の機構の判断に關し、専門委員からは、関節の構造的損傷の防止を含めた RA の効能・効果を付与することについては支持されたが、CD 及び UC の効能・効果を付与することについては以下の意見が出された。

- 臨床試験において活動性結核の発症が本剤で多く見られる傾向があった点を考慮すると、本剤と先行バイオ医薬品では膜結合型 TNF α を介したマクロファージ等の細胞に対する影響が異なることも考えられる。また、RA と炎症性腸疾患では、病態形成のメカニズムが異なる可能性もあることから、CD 及び UC 患者を対象とした臨床試験が実施されていない現段階で、当該疾患において本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性及び安全性が同様であることを予測することは困難であり、効能・効果は RA に限定すべきと考える。
- RA、CD 及び UC では病態形成にいずれも TNF α が関与しており、TNF α に結合して作用するという本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は各疾患において同様と考えられる。抗 TNF α 抗体としての作用に関する複数の薬理試験において本剤と先行バイオ医薬品は類似した結果を示しているため、各疾患に対する有効性に大きな差異はないと考えられる。CD 及び UC のうち本剤の投与対象となる患者数は少なく、これらを対象に新たな臨床試験を実施することは容易ではないことも考慮すると、本申請資料のデータから、指針に基づいて効能・効果を付与することは許容可能と考える。

機構は、上述の機構の判断に示した 3 つの理由により、指針に基づき、本剤に RA（関節の構造的損傷の防止を含む）、CD 及び UC の効能・効果を付与することは可能と考えている。一方で、本剤の CD 及び UC 患者に対する臨床試験成績は得られておらず、海外の CD 及び UC 患者における使用実績も限られていることから（審査報告（1）「4. (iii) <審査の概略> (3) 1」の項参照）、専門委員が指摘するように実際に投与した際の有効性及び安全性の成績を確認することは重要であると考える。したがって、機構は、CD 及び UC については製造販売後に一定の症例数が集積されるまで全例調査を実施し、早期に安全性と有効性に関する情報を収集することが適切と考え、専門委員と協議した。その結果、製造販売後に以下の事項を踏まえた全例調査を実施することで、本剤の適正使用に関して必要な措置を講じることは可能と考えられることから、CD 及び UC の効能・効果を付与することは可能との結論に至った。

- 安全性だけでなく有効性に関しても広く情報収集が可能となるよう、有効性に関する適切な調査項目、評価時期等を設定すること。
- 収集した情報については、ホームページでの公表等を通じて医療関係者や患者に対して速やかに情報提供すること。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、申請者に対して CD 及び UC に係る製造販売後調査計画（案）の再検討を求めた。その結果、次項に示す製造販売後調査計画（案）が提出されたことから、本剤について先行バイオ医薬品の有する RA（関節の構造的損傷の防止を含む）、CD 及び UC の効能・効果及び用法・用量を付与することは可能であると判断した。

5. 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、本剤の RA 患者における投与経験は限られており、また、CD 及び UC 患者を対象とした臨床試験成績は得られていないことから、製造販売後には取得したすべての効能・効果における本剤の安全性及び有効性に関する情報を引き続き収集する必要があると考えた。また、臨床試験において本剤群で活動性結核の発現が多く認められることから、結核に関しては特に注視して情報収集する必要があり、さらに、本剤はタンパク質性医薬品であることから、本剤の免疫原性に関する情報収集が必要であると考えた。

申請者より提示された製造販売後調査計画骨子（案）は、本剤の臨床使用実態下における安全性を収集し、先行バイオ医薬品の安全性プロファイルと比較検討する上では概ね妥当であると判断しており、この機構の判断は、専門委員から支持された。

これに加えて、専門協議において CD 及び UC 患者に対しては一定症例数が集積されるまで全例調査が必要との結論に至ったことから（「4. 効能・効果及び用法・用量について」の項参照）、機構は、申請者に対して CD 及び UC を対象とした製造販売後調査計画（案）について再検討を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤について、CD 及び UC に対する安全性及び有効性に関するデータを早期に収集するために、300 例（各疾患 100 例以上）のデータが集積されるまでの間、本剤が投与された全症例を対象に調査を実施することとする。各症例の観察期間は本剤の投与開始から 2 年間とし、有効性評価項目として、CD においては CDAI スコアによる改善度、CRP、全般改善度及び内視鏡所見を設定し、UC においては Mayo スコア又はパーシャル Mayo スコアによる改善度、CRP、全般改善度及び内視鏡検査を設定する。また、収集した安全性及び有効性の情報はホームページ上で公開するとともに、速やかに医療関係者に情報提供する。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、以上の検討結果も踏まえ、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 20 に示す安全性検討事項及び有効性検討事項を設定すること、表 21 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を実施することが適切と判断した。

表 20 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">重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティス ジロヴェン肺炎、敗血症、日和見感染等）Infusion reaction間質性肺炎結核肝機能障害抗体産生抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群B 型肝炎再活性化遲発性過敏症（再投与の場合）脱随疾患重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減	<ul style="list-style-type: none">悪性腫瘍腸、肛門周囲膿瘍（CD）腸狭窄症、狭窄、閉塞（CD）	なし

少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群)		
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下での RA 患者における有効性 ・ CD 患者及び UC 患者における有効性の更なる情報収集 ・ RA 患者を対象とした B1P13101 試験の継続投与試験（製造販売後臨床試験） 		

表 21 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計画及びリスク最小化計画の概要

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"> ・ 使用成績調査* ・ 特定使用成績調査* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 ・ 医療関係者向け資材の作成及び配布

* : 表 22 参照

表 22 製造販売後調査計画骨子（案）

調査	使用成績調査	特定使用成績調査
目的	日常診療下にて使用された症例における本剤の安全性、有効性、その他の適正使用情報を把握する	日常診療下にて長期に使用された症例における本剤の安全性、有効性、その他の適正使用情報を把握する
調査方法	中央登録方式	中央登録方式（全例調査）
調査実施期間	4 年間（登録期間：3 年）	4 年間（登録期間：2 年）
対象患者	RA 患者	<ul style="list-style-type: none"> ・ CD 患者 ・ UC 患者
予定症例数	1,000 例	300 例（CD、UC 各 100 例以上）
重点調査項目	重篤な感染症、Infusion reaction、間質性肺炎、重篤な血液障害、悪性腫瘍、結核	

6. RA に対する継続投与試験について

海外第Ⅲ相試験 CT-P13 3.1 試験の継続投与試験である CT-P13 3.2 試験の試験成績が提出された。また、国内反復静脈内投与薬物動態試験 B1P13101 試験の継続投与試験である B2P13111 試験について、24 週時点での中間報告が提出された。なお、B2P13111 試験は継続中である。

(1) CT-P13 3.1 試験の継続投与試験（CT-P13 3.2 試験<20[]年[]月～20[]年[]月>）

CT-P13 3.2 試験は、CT-P13 3.1 試験を完了し同意の得られた RA 患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を確認することを目的とした非盲検非対照試験である。

用法・用量は、本剤 3mg/kg を 8 週間隔で CT-P13 3.1 試験開始から 102 週時点まで点滴静脈内投与することとされた。なお、治験期間中の MTX の用法・用量（経口又は非経口、12.5～25mg/週）は、CT-P13 3.1 試験の用法・用量を維持し、葉酸（5mg/週以上）を併用することとされた。

302 例に本剤が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中の有害事象は、162/302 例（53.6%）に認められた。主な有害事象は、尿路感染 16 例、潜伏結核 15 例、気管支炎及び上気道感染各 14 例、鼻咽頭炎 10 例、ALT 増加 9 例、咽頭炎 8 例、好中球減少症及び高血圧各 7 例であった。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 62/302 例（20.5%）に認められた。

重篤な有害事象は、25/302 例（8.3%）に認められ、卵巣癌第 1 期が未回復、間質性肺疾患、腸管 T 細胞性リンパ腫、巨赤芽球性貧血、乳癌第 2 期、卵巣癌第 3 期各 1 例が回復したが後遺症あり、1 例が死亡（死因不明）であったことを除き、いずれの有害事象も転帰は回復であった。重篤

な有害事象のうち副作用とされたのは、肺炎、卵巣癌第1期、卵巣癌第3期、腸管T細胞性リンパ腫、乳癌第2期及び卵管炎各1例であった。

試験中止に至った有害事象は、24/302例（7.9%）（腹痛3例、アナフィラキシー反応2例、紅斑、帯状疱疹、感染性結膜炎、頭部損傷、間質性肺疾患、高血圧、感染性皮膚囊腫、 γ -グルタミントランスフェラーゼ増加、呼吸困難、発熱、悪寒、背部痛、結核菌群検査陽性、尿路感染、注入に伴う反応、腹水、全身性浮腫、腸管T細胞性リンパ腫、骨髄増殖性疾患、医療機器合併症、過敏症、乳癌第2期、乳房障害、卵巣癌第3期、血尿、蛋白尿、膿尿及び卵管炎各1例）に認められ、 γ -グルタミントランスフェラーゼ増加、結核菌群検査陽性、血尿、蛋白尿及び膿尿が未回復、間質性肺疾患、腹痛、腹水、腸管T細胞性リンパ腫、乳癌第2期、乳房障害及び卵巣癌第3期が回復したが後遺症ありであったが、その他の有害事象の転帰は回復又は軽快であった。なお、頭部損傷、間質性肺疾患、感染性皮膚囊腫、 γ -グルタミントランスフェラーゼ増加、尿路感染、骨髄増殖性疾患、医療機器合併症、血尿、蛋白尿及び膿尿各1例以外は、本剤との因果関係は否定されなかつた。

治験期間中に死亡例が1例（死因不明）認められたが、本剤との因果関係は否定された¹⁰。

(2) B1P13101 試験の継続投与試験 (B2P13111 試験<20[]年[]月～20[]年[]月¹¹ (20[]年[]月カットオフ>))

B2P13111 試験は、B1P13101 試験を完了し同意の得られた RA 患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を確認することを目的とした非盲検非対照試験である。

用法・用量は、本剤 3mg/kg を 8 週間隔で点滴静脈内投与することとされ、B2P13111 試験の 2 回目投与以降に効果不十分又は効果減弱が認められた場合には、10mg/kg まで段階的に增量が可能とされた。なお、治験期間中の MTX の用法・用量（経口、6～16mg/週）は、B1P13101 試験の用法・用量を維持し、葉酸（経口、0～5mg/週）を併用することとされた。

71 例に本剤が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中の有害事象は、48/71 例（67.6%）に認められた。主な有害事象は、鼻咽頭炎 14 例、注入に伴う反応及び頭痛各 4 例、胃食道逆流性疾患、帯状疱疹、ALT 増加及び発疹各 3 例であった。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 42/71 例（59.2%）に認められた。

重篤な有害事象は、2/71 例（2.8%）（腸炎及び注入に伴う反応各 1 例）に認められ、いずれの有害事象も因果関係は否定されなかつた。また、いずれの有害事象も転帰は回復であった。

試験中止に至った有害事象は、7/71 例（9.9%）（注入に伴う反応 3 例、汎血球減少症、アナフィラキシーショック、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎及び RA 各 1 例）に認められ、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎及び RA が未回復であったが、その他の有害事象の転帰は回復又は軽快であった。なお、汎血球減少症及び RA 以外は、本剤との因果関係は否定されなかつた。

36/71 例（50.7%）で本剤が增量された。有害事象は本剤投与量が 3mg/kg に維持された症例では 23/35 例（65.7%）、增量された症例では 25/36 例（69.4%）に認められ、重篤な有害事象は增量された症例 2/36 例（5.6%）のみに認められた。

¹⁰ 最終投与日からの経過日数、死亡までの状況等から、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

¹¹ 本剤の承認取得後に製造販売後臨床試験に移行する予定とされている。

治験期間中に死亡例は認められなかった。

機構は、CT-P13 3.2 試験成績及びB2P13111 試験の24週時点までの成績から、本剤の継続投与時及び先行バイオ医薬品から本剤への切替え時の安全性について、注入に伴う反応の発現率や重症度等も含め、特段の問題は認められないことを確認した。

III. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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、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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.2）に対してGCP 実地調査を実施した。その結果、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。

IV. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
15	17	がん原性試験及び生殖発生毒性試験は	がん原性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験は
16	15	本剤の局所刺激性は、	局所刺激性試験は実施されていない。本剤の局所刺激性は、
18	図 1	図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度推移（平均値±標準偏差：PK 解析対象集団）	図 1 本剤及び先行バイオ医薬品 3回目投与後の血清中濃度推移（6～14週）（平均値±標準偏差：PK 解析対象集団）
34	24	軟骨細胞と骨破壊を抑制する	軟骨破壊と骨破壊を抑制する

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、本剤は生物由来製品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）

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、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、投与量の增量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の增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。

<クローン病>

通常、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 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができます。

<潰瘍性大腸炎>

通常、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。