

衛研発 第2128号

平成13年2月9日

厚生労働省医薬局長

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

## 記

[販売名] レミケード点滴静注用 100  
[一般名] インフリキシマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] 田辺製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 11 年 9 月 27 日  
[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

### [化学構造式]

分子量：約 149,000

構造式：図 1 及び図 2

化学名：

(日本名) マウス抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体の可変領域及びヒト IgG1 定常領域から成るヒト/マウスキメラ型抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体をコードするゲノム DNA を導入したマウス骨髄腫細胞から産生される 214 個のアミノ酸残基 (C<sub>1028</sub>H<sub>1587</sub>N<sub>279</sub>O<sub>337</sub>S<sub>6</sub> : MW 23,438.67) から成る軽鎖 2 分子及び 450 個のアミノ酸残基 (C<sub>2203</sub>H<sub>3411</sub>N<sub>585</sub>O<sub>682</sub>S<sub>16</sub> : MW 49,516.25) から成る重鎖 2 分子より構成される糖タンパク質 (MW : 約 149,000)。

(英名) Glycoprotein (molecular weight; ca 149,000) consisting of two molecules of light chain each containing 214 amino acid residues (C<sub>1028</sub>H<sub>1587</sub>N<sub>279</sub>O<sub>337</sub>S<sub>6</sub>: molecular weight 23,438.67) and two molecules of heavy chains each containing 450 amino acid residues (C<sub>2203</sub>H<sub>3411</sub>N<sub>585</sub>O<sub>682</sub>S<sub>16</sub>: molecular weight 49,516.25), produced in mouse myeloma cells transfected with genomic DNA encoding human/mouse chimeric monoclonal anti-human TNF $\alpha$  antibody consisting of a variable region derived from mouse monoclonal anti-human TNF $\alpha$  antibody and a constant region from human IgG1.

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定日：平成 8 年 4 月 1 日）  
[審査担当部] 審査第一部

cA2 H Chain Amino Acid Sequence

```

1  EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFIPS NHWMNWVRQS PEKGLEWVAE
      |-----|
2  IRSKSINSAT HYAESVKGRF TISRDDSKSA VYLQMTDLRT EDTGVYYCSR
      |-----|
3  NYYGSTYDYW GQGTTLTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
      |-----|
4  DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTPPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
      |-----|
5  YICNVNHHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
      |-----|
6  KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
      |-----|
7  STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
      |-----|
8  VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNCQP ENNYKTTTPV
      |-----|
9  LDSDGSFPLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
  
```

cA2 L Chain Amino Acid Sequence

```

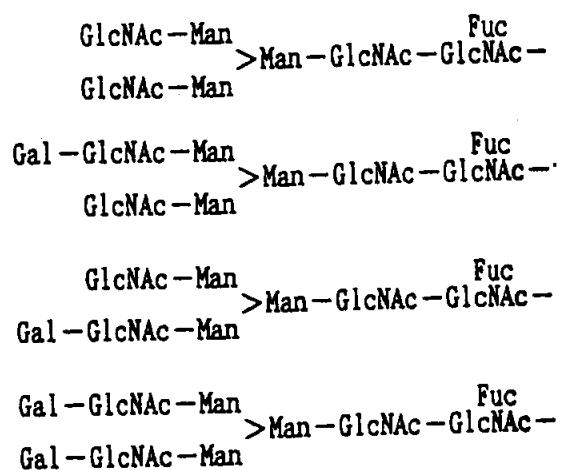
1  DILLTQSPAI LSVSPGERVS FSCRASQFVG SSINWYQQRT NGSPRLLIKY
      |-----|
2  ASESMSGIPS RFSGSGSCTD FTLSINTVES EDIADYXCQQ SHSWPFTFGS
      |-----|
3  GTNLEVKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWQV
      |-----|
4  DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
      |-----|
5  LSSPVTKSFN RGEK
  
```

A:alanine; C:cysteine; D:asparticacid; E:glutamicacid; F:phenylalanine;  
 G:glycine; H:histidine; I:isoleucine; K:lysine; L:leucine; M:methionine;  
 N:asparagine; P:proline; Q:glutamine; R:arginine; S:serine; T:threonine;  
 V:valine; W:tryptophan; Y:tyrosine

ジスルフィド結合を点線，グリコシレーション部位を●にて表記した。

インフリキシマブのアミノ酸配列（詳細を記載するため1文字表記とした）

インフリキシマブの糖鎖推定構造



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

## 審査結果

平成 13 年 2 月 9 日作成

- [販売名] レミケード点滴静注用 100
- [一般名] インフリキシマブ（遺伝子組換え）
- [申請者名] 田辺製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 11 年 9 月 27 日

### [審査結果]

#### <有効性>

欧米における既存治療で効果不十分な中等度及び重度の活動期クローン病患者を対象とするプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、5mg/kg 以上の単回投与で投与 12 週後のクローン病活動指数を有意に低下させ、国内で実施された第II相臨床試験においても同様な傾向を認めた。また、欧米における外瘻を有する患者に対するプラセボ対照二重盲検比較試験では、3 回投与により有意に高い外瘻の 50%以上閉鎖率が認められた。

#### <安全性>

本薬の免疫抑制作用に起因すると考えられる、重篤なものを含む感染症の発現が認められた。同作用により悪性腫瘍の発現との関連も危惧されるため、追跡調査が必要と考える。また、本薬はマウス/ヒトキメラ抗体であることより、2 回目以降の投与においてアレルギー性の投与時反応（まれに重篤なものを含む）の発現が認められ、再投与時には十分な注意が必要と考える。

#### <総合評価>

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本薬の長期にわたる安全性の確認は必ずしも十分ではないが、本疾患が難治性希少疾病であること及び本薬の有効性を考慮すると、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

### [効能・効果]

- 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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

栄養療法、薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤等）などの適切な治療を行っても、疾病に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

[用法・用量]

中等度から重度の活動期にある患者：

体重 1kg 当たり 5mg を 1 回点滴静注する。

外瘻を有する患者：

体重 1kg 当たり 5mg を 3 回（初回、2 週後、6 週後）点滴静注する。

なお、本剤投与時には、1.2 $\mu$ m 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1)再治療

本剤の効果は投与終了 2 週後には発現し、数週間にわたって効果が維持されることが確認されている。したがって、治療後少なくとも 2 週間の経過観察を行い、効果が認められた後に、クローン病の症状が再燃した場合には、再治療を行ってもよい。なお、再治療の長期にわたる有効性は確認されていない。また、再治療する場合には、遅発性の過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。

2)投与方法

本剤は独立した点滴ラインにより 2 時間以上をかけ、緩徐に点滴静注すること。

平成 12 年 11 月 17 日

## 審査報告 (1)

### 1. 申請品目

〔販売名〕	レミケード点滴静注用 100
〔一般名〕	インフリキシマブ
〔申請者〕	田辺製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 11 年 9 月 27 日 (輸入承認申請)
〔剤型・含量〕	1 バイアル中インフリキシマブ(遺伝子組換え)として 100mg を含有する点滴静注用凍結乾燥製剤
〔申請時効能・効果〕	・既存治療で効果不十分な中等度から重度に活動性のクローン病患者の症状軽減 ・瘻孔を持つクローン病患者の排膿を有する外瘻数の減少
〔申請時用法・用量〕	・既存治療で効果不十分な中等度から重度に活動性のクローン病患者には、5mg/kg を点滴静注により、単回投与する。 ・排膿を有する外瘻を合併するクローン病患者には、初回投与から 2 および 6 週目に、5mg/kg を点滴静注により投与する。
〔特記事項〕	希少疾病用医薬品 (平成 8 年 4 月 1 日指定)

### 2. 提出された資料及び審査の概略

#### イ. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

TNF $\alpha$ は BCG 感作後のマウス血清中に誘導される腫瘍細胞壊死を引き起こす可溶性因子として報告されたことから、腫瘍細胞に特異的な抗腫瘍薬として期待されたが、現在では免疫反応、炎症反応、抗菌反応、内毒素ショック及び悪液質において主要な役割を担うなど、一種のサイトカインであることが明らかとなっている。TNF $\alpha$ と疾患との関わりとしては、クローン病や慢性関節リウマチなどの炎症性疾患やその他の自己免疫疾患での疾患活動性との関連が知られている。クローン病治療に対して TNF $\alpha$ の抑制が有効であるという科学的妥当性は、当初から患者の便中 TNF $\alpha$ 量の疾患活動性との相関や腸管局所における TNF $\alpha$ を含めた炎症性サイトカインなどの産生亢進により裏付けられ、各種炎症性腸疾患動物モデルにおいても抗マウス TNF $\alpha$ 抗体などで Th1 細胞の機能亢進を抑制した場合の治療効果が確かめられている。

インフリキシマブは、ヒト TNF $\alpha$ に特異的結合能を有するマウス型モノクローナル抗体由来の変換領域及びヒト IgG1、 $\kappa$ アイソタイプ抗体の定常領域を有するマウス/ヒトキメラ

型モノクローナル抗体であり、TNF $\alpha$ を中和することにより作用を発現する。キメラ型抗体とすることによりヒトにおける抗原性が低下し、1回当たりの投与量や投与頻度の低減及び慢性疾患への長期間反復投与の可能性が期待された。

クローン病は、本邦においては病因が不明であり治療法が確立していないことなどから特定疾患に指定されており、患者数は約 17,000 人と推定されている。本薬は平成 8 年にクローン病に関して希少疾病用医薬品に指定された後国内臨床試験が実施され、申請されたものである。海外においては、米国で 1998 年に承認され、すでに 2 万人以上の患者に投与されている。また、1999 年には欧州医薬品庁から承認勧告がなされ、欧州の 15 カ国で承認されている。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本薬は遺伝子組換えにより得られた抗ヒト TNF $\alpha$ キメラ型モノクローナル抗体であり、ヒト TNF $\alpha$  を特異的に認識するマウスモノクローナル抗体の可変領域とヒト IgG1 の定常領域により構成されている。本薬は以下に示す方法で製造されている。すなわち、マウス抗ヒト TNF $\alpha$  産生ハイブリドーマから軽鎖及び重鎖抗ヒト TNF $\alpha$  抗体可変領域（抗原結合領域）遺伝子をクローニングし、それぞれ軽鎖及び重鎖ヒト抗体定常領域遺伝子と連結し、軽鎖及び重鎖遺伝子発現体を作製する。これら遺伝子発現構成体を

宿主細胞に導入する。得られた種細胞からマスターセルバンク（MCB）を調製し、さらに MCB から製造用セルバンク（MWCB）を調製する。MWCB を大量培養することにより、インフリキシマブを含む培養上清が得られる。これらの工程に関連して、MCB 及び MWCB の調製方法及び管理方法が規定されている。

インフリキシマブを含む培養上清に対し、アフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、  
処理 処理、限外ろ過によるウイルス除去  
処理及び限外ろ過による透析を行い、インフリキシマブ原液を調製する。インフリキシマブ原液は凍結状態（ $^{\circ}\text{C}$ ）で保存される。ウイルスバリデーションが実施されるとともに精製工程には工程管理試験が設定されている。

凍結インフリキシマブ原液を解凍後、  
を測定し、精製白糖及びポリソルベート 80 を加え、凍結乾燥法によりレミケード点滴静注用 100 を製する。

原液の規格については、含量、pH、生物活性比  
純度試験 [SDS-PAGE  
法、電荷不均一性（等電点電気泳動法）、

）、エンドトキシン試験  
及び定量法が設定されている。

製剤については、含量、性状（外観）、確認試験  
pH、生物活性比  
純度試験 [ SDS-PAGE 法、電荷不均一性（等電点電気泳動法）  
）、水分、粒子試験、エンドトキシン試験、重量偏差試験、無菌試験及び定量法が設定されている。

医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）は、MCB 及び MWCB の管理試験に



関して試験結果の提示並びに必要な試験の設定を定めるなど、製造方法並びに規格試験法について説明を求めるとともに、申請書の再整備を指示している。

## ハ. 安定性に関する資料

原液の安定性については長期保存試験 [ポリカーボネート容器 (気密)、 °C又は °C] が生物活性、SDS-PAGE 法、電荷不均一性 及び定量法を試験項目として検討された。その結果、原液は凍結状態 ( °C) 及び溶液状態 ( °C) において、12 カ月保存してもいずれのロットも全ての測定項目において経時変化は認められず、安定であった。なお、本試験は現在継続中である。

製剤は加速試験 (無色ガラスバイアル、30°C)、苛酷試験 [温度 (無色ガラスバイアル、45°C)、光 (無色ガラスバイアル又は無色ガラスバイアルをアルミ遮光したもの)] 及び長期保存試験 (無色ガラスバイアル、5°C) が性状 (外観)、 pH、生物活性、純度試験 ( SDS-PAGE 法、電荷不均一性 )、水分、粒子試験、不溶性微粒子及び定量法を試験項目として検討された。長期保存試験において、36 カ月保存したとき、いずれのロットにおいても経時変化は認められず安定であった。

## ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖毒性、その他の毒性に関する資料

本薬はヒト TNF $\alpha$ に特異性のあるマウス型モノクローナル抗体の可変領域とヒト IgG<sub>1</sub>の定常領域を有するキメラ (マウス・ヒト) 型モノクローナル抗体であり、ヒトとチンパンジーの TNF $\alpha$ に対し強い反応性を示す。また、イヌに対して極めて弱い反応性を示すが、その他の実験動物の TNF $\alpha$ に対しては交差反応性を示さない。このため毒性試験はチンパンジーを主に用いて行われている。なお、生殖発生毒性試験に関しては、抗マウス TNF $\alpha$ キメラ (ラット・マウス) 型モノクローナル抗体を作製し、マウスによる生殖発生毒性試験を実施している。

単回投与毒性試験はラットを用いて静脈内投与により実施されており、概略の致死量は 90mg/kg 以上と判断されている。一般状態の変化としては貧血、クッパー細胞の増生などの異種タンパク投与に起因する変化が認められている。

反復投与毒性試験はラットを用いて7日間反復静脈内投与試験、チンパンジーを用いて3日間及び5日間反復静脈内投与試験が実施されている。ラットの7日間投与試験では単回投与試験と同様の貧血、クッパー細胞の増生、さらに肝重量の増加、肝細胞の肥大・増生、GOT 及び GPT の上昇が認められている。また、2週間回復群においてもこれらの所見の一部は継続している。しかし、これらの変化は異種タンパク投与による変化であると考察されている (応用薬理 27, 23, 1984)。チンパンジーの試験では一般状態、その他の検査において異常は認められていない。なお、少量 (7.3 $\mu$ g/mL) の本薬が誤投与された対照群の1例で抗インフリキシマブ抗体が検出され、本薬投与による抗体産生の可能性が示唆されている。無毒性量はラットで、30mg/kg/日未満、チンパンジーで 30mg/kg/日以上と判断されて

いる。

生殖発生毒性試験は、抗マウス TNF $\alpha$ 抗体を作製し、マウスを用いて妊娠前・妊娠初期投与試験及び器官形成期投与試験が実施されている。その結果、本薬投与による雌雄親動物の生殖機能への影響はなく、胎児における催奇形性、胚致死及び発育抑制作用も認められていない。無毒性量はいずれも 40mg/kg/日以上と判断されている。

遺伝毒性試験としては、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を実施し、いずれの試験においても陰性の結果が得られている。

局所刺激性試験は、ウサギを用いて静脈内、皮下及び筋肉内への単回投与により実施されている。いずれの試験においても刺激性は弱いものと判断されている。

がん原性試験は、本薬がラット及びマウスの TNF $\alpha$ に交差反応性を示さないため、本薬をラット又はマウスに投与しても TNF $\alpha$ の作用を長期間抑制した場合の影響を評価することができないとの見解のため、実施されていない。

抗原性試験及び依存性試験は実施されていない。

今回の毒性試験には二種類の産生細胞株 ( ) から産生された本薬が用いられていることから、産生細胞株の違いによる毒性に差が認められるかどうかを、ラットの単回及び反復投与毒性試験、さらにチンパンジー反復投与試験を用いて比較検討を行っている。その結果から産生細胞株の異なるインフリキシマブは毒性評価において同等と判断されている。

審査センターは、開発の経緯から見て生殖発生毒性試験が遅れて実施された経緯について説明を求めた。申請者は本薬がヒトとチンパンジー以外の TNF $\alpha$ とは結合しないことが判明しており、通常、生殖発生毒性試験で用いられるラット及びウサギでは評価できない。ただ、TNF $\alpha$ を抑制することによる生殖・発生に対する影響の検討が不要という意味ではなく、TNF $\alpha$ を本薬と同様の形で抑制する代替抗体の作製ができれば有用な情報となり得ると考え、抗マウス TNF $\alpha$ ラット/マウスキメラ抗体の創出を行い、これを受けて生殖発生毒性試験を実施したため、やや遅れたものであると回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、ヒトでの臨床用量 (5mg/kg) と比較してラットの概略の致死量 (90mg/kg 以上) が 18 倍、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の無毒性量 (約 30~40mg/kg) が約 6~8 倍と近接していることから、類薬を含めヒトでの安全性について考察を求めた。申請者は、今回のいずれの投与量も技術的に投与できる最大投与量に相当し、この最大投与量においても、ラットでの異種タンパク投与に起因すると判断される種々の変化以外見られていない。また、曝露量で比較するとチンパンジーでは 15~25 倍、生殖発生毒性試験では親動物の曝露量は約 2 倍、胎児の曝露量はほぼ臨床用量に匹敵し十分曝露されており、本薬をヒトに投与しても臨床用量において重篤な毒性反応は示さないと考えられる。なお、B 細胞上の CD20 抗原に対するキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブ (薬理と治療 27, 1063, 1999) においても重篤な毒性発現は認められず、曝露量も本薬とほぼ同等と判

断したと回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは生殖発生毒性試験の投与が Seg. I では 1 回/週、Seg. II では妊娠 6 日及び 12 日の 2 日間の間歇投与を行っている。生殖発生毒性試験の特殊性から投与は原則として連続投与とされていることから、間歇投与の妥当性について説明を求めた。申請者は Seg. I では雌雄親動物の血清中に、Seg. II では雌動物の血清中及び胎児の抽出物中に、抗マウス TNF $\alpha$  抗体が効果を発現するのに十分な濃度で検出され、十分曝露されており生殖能への影響を評価する上で適切な投与量及び投与方法と判断していると回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、ヒト TNF $\alpha$  に特異的に結合するマウス/ヒトキメラ型モノクローナル抗体については未知な部分もあり、がん原性試験の未実施について見解を求めた。申請者はラット及びマウスの TNF $\alpha$  に交差反応性を示さないことから、これらの動物を用いたがん原性試験の実施は適切なものではないと考える。なお、マウス TNF $\alpha$  の作用を長期間抑制した場合の影響について、マウス抗 TNF $\alpha$  抗体を用いて 6 カ月間反復投与毒性試験を現在実施中であり、中間報告（13 週間投与終了時：平成 12 年 3 月 16 日）では本薬に関連した変化は認められていないと回答している。審査センターは、本薬の希少疾病用医薬品指定時に、未検討の生殖発生毒性試験や腫瘍発生などの可能性について留意して開発することとの意見が調査会より出されていること、及びベーチェット病、悪性関節リウマチ等の適用拡大が予想されることから、がん原性試験実施の必要性はあるものとする。

#### ホ 薬理作用に関する資料

本薬の効力を裏付ける薬理試験として、インフリキシマブと TNF $\alpha$  との結合特性試験、*in vitro* における TNF $\alpha$  の中和作用に関する試験、さらにヒト TNF $\alpha$  トランスジェニックマウス及びヒト TNF $\alpha$  投与マウス致死モデルを用いた *in vivo* 試験が実施されている。一般薬理試験は、本薬がヒトとチンパンジーの TNF $\alpha$  のみとしか交差反応性を有していないため実施されていない。

本薬は可溶性ヒト TNF $\alpha$  と結合する（結合定数  $1 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ ）ことが、固相ラジオイムノアッセイのスキッチャードプロット解析により明らかになった。TNF $\alpha$  は膜結合型タンパク質として細胞膜表面で発現し、タンパク質分解酵素で切断を受け、遊離した細胞外部分（単量体）が自己会合して生物活性を有する三量体 TNF $\alpha$  を形成することから、三量体、単量体及び膜結合体 TNF $\alpha$  に対する本薬の結合能が検討された。その結果、本薬は単量体、三量体及び膜結合型 TNF $\alpha$  のいずれとも結合すること、天然型の膜結合型 TNF $\alpha$  に対する結合定数は細胞を用いた検討結果から  $1.1 \times 10^9 \text{M}^{-1}$  であること、及び本薬 1 分子当たり 2 分子の三量体 TNF $\alpha$  と結合する 2 価抗体であることが明らかにされた。

TNF $\alpha$  受容体との相互作用を検討した結果、本薬は TNF $\alpha$  と TNF $\alpha$  受容体との結合を阻害すること、及び細胞膜 TNF $\alpha$  受容体に結合した TNF $\alpha$  を濃度依存的に解離させる作用を有することが明らかにされた。本薬はヒトとチンパンジーの TNF $\alpha$  に対してのみ高い特異

性を示し、他の動物種の TNF $\alpha$  受容体とは交差反応性を示さなかった。

本薬は TNF $\alpha$  生物活性に対する中和作用を有することが *in vitro* 試験により示された。すなわち、TNF $\alpha$  刺激によるヒト線維芽細胞の IL-6 産生と細胞増殖、血管内皮細胞の血液凝固因子産生亢進、血管内皮細胞の接着分子発現並びに好中球のスーパーオキシド産生誘導を指標にして中和作用に関する検討が行われ、本薬はこれら TNF $\alpha$  生物活性を中和することが確認された。一方本薬は、ヒト IgG<sub>1</sub> タイプ Fc に起因する補体依存性細胞傷害作用 (CDC) 及び抗体依存性細胞媒介型細胞傷害作用 (ADCC) により、膜結合型 TNF $\alpha$  発現細胞に対する傷害性を示した。

本薬はヒト TNF $\alpha$  を投与したガラクトサミン処置マウスの生存率及び肝病変を、それぞれ 0.4mg/kg 及び 1.2mg/kg の静脈内投与で有意に改善した。さらに、本薬は Tg211 トランスジェニックマウス (ヒト TNF $\alpha$  を過剰に発現し、4~5 週以降に致死的転帰を辿る) の生存率を 0.5mg/kg の週 2 回腹腔内投与で有意に改善した。本薬は腹腔内投与 (5mg/kg、週 2 回) により、Tg197 トランスジェニックマウス (ヒト TNF $\alpha$  遺伝子が導入されたマウス) 及び Tg5453 トランスジェニックマウス (ヒト TNF $\alpha$  を過剰に発現し、100% の頻度で多発性関節炎を発症) の関節の病理学的変化 (関節幅の増大) 並びに体重増加抑制を有意に改善した。また、両マウスの血清 TNF $\alpha$  濃度を低下させるとともに、Tg197 マウスでは IL-6 濃度及び TNF $\alpha$  活性を有意に低下させた。

これらの結果から本薬の作用機作である、ヒト TNF $\alpha$  に対する高い特異性と親和性に起因する 1) TNF $\alpha$  の生物活性の中和、2) 受容体に結合した TNF $\alpha$  の解離、及び 3) 膜結合型 TNF $\alpha$  発現細胞に対する傷害作用に基づき、ヒト生物活性に起因する病態に対して改善作用を有するものと考察されている。

審査センターは、TNF $\alpha$  には膜結合型及び遊離型があり、また三量体として存在していることから、本薬と TNF $\alpha$  の結合特性から予想される液性免疫及び細胞性免疫に対する影響、及び本薬を使用して治療する際に考慮すべき事項に関して考察を求めた。これに対して申請者は、本薬の作用機作を再度整理し、本薬を投与した患者では CDC あるいは ADCC により膜結合型 TNF $\alpha$  を発現した細胞を傷害するものの、ヒト組織においては TNF $\alpha$  発現細胞以外とは結合しないことが明らかにされており、膜結合型 TNF $\alpha$  を発現していない細胞に対する非特異的傷害は生じないと考えられると回答した。さらに申請者は本薬がマウス由来タンパク質部分を有していることから、本薬に対する抗体が産生される場合があり、抗体が産生された患者では本薬を再投与した際に過敏症が多発する傾向があるため、マウス由来タンパク質に対する過敏症の既往歴を有する患者は使用禁忌としていると回答した。審査センターはこれらの回答を妥当と判断した。

また、審査センターは TNF $\alpha$  受容体発現細胞 U927 に結合した TNF $\alpha$  に対する解離作用が認められた本薬の濃度について、臨床用量との関係の観点から考察を求めた。これに対して申請者は、臨床用量を点滴静注したときの最高血中濃度 95.5 $\mu$ g/mL は、本 *in vitro* 試験で設定された濃度 (50~200 $\mu$ g/mL) に匹敵し、本薬の TNF $\alpha$ -TNF $\alpha$  受容体複合体に対す

る解離作用は臨床的に意義があると回答した。さらにこれに対して審査センターは、本薬の複合体解離作用は高濃度においても強くないこと、及びヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた試験結果をも踏まえて再度考察を求めた。申請者は、生体内では CDC あるいは ADCC 活性が関与している可能性もあり、臨床効果に対する複合体解離作用の寄与の程度は明らかではないと回答した。審査センターは本回答を妥当と判断した。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の代謝はチンパンジー、Tg197 マウス及び同系野生マウス並びに C3H/HeN マウスを用いて検討された。

インフリキシマブ (30mg/kg) を雄チンパンジー (1 匹) に単回静脈内投与したとき、投与 5 分後の血清中未変化体濃度は 825  $\mu\text{g/mL}$  であり、血中濃度半減期 ( $T_{1/2}$ ) は 139.7 時間であった。一方、同量を 1 日 1 回 3 日間反復静脈内投与すると、3 回投与後の血清中未変化体濃度 (雄及び雌各 1 匹の平均) は投与 5 分後で 1,563  $\mu\text{g/mL}$  であり、初回投与時の 1.56 倍であった。また、本薬 15mg/kg を投与したときの 5 分後の血清中未変化体濃度 (雄 1 雌 2 匹計 3 匹の平均) は 443  $\mu\text{g/mL}$  であり、これら 15 及び 30mg の投与試験結果から、本薬の投与量と血清中未変化体濃度には相関性が認められると申請者は考察した。(これらの試験は、添付資料へー の記載によれば、安全性試験に供されたチンパンジーから採血された血液試料を用いて行われた試験であり、薬物動態試験として計画されたものではない。現在、資料概要の記載を添付資料に則して改訂するよう、指示中である。)

Tg197 マウスあるいは同系野生型マウスに本薬 10mg/kg を腹腔内投与したときの血清中未変化体の最高血中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) 及び  $T_{1/2}$  は、それぞれ 94.8  $\mu\text{g/mL}$  及び 74.6 時間あるいは 165  $\mu\text{g/mL}$  及び 274 時間であった。(薬物動態パラメータは 2 つの添付資料に示された試験結果を統合して算出され、資料概要においてのみ記載されている。添付資料に薬物動態パラメータの算出に関して記載可能か申請者に照会中である。)[ $^{35}\text{S}$ ] 標識本薬 10mg/kg を Tg197 あるいは同系野生型マウスに静脈内投与したときの血液中からの放射能の消失を、 [ $^{35}\text{S}$ ] 標識対照抗体を Tg197 マウスに投与して得られた結果と比較すると、放射能は [ $^{35}\text{S}$ ] 標識本薬投与 Tg197 マウス血中から最も速やかに消失した。野生型マウスに比べてヒト TNF $\alpha$  遺伝子を導入した TG197 マウスにおいて未変化体の血液中からの消失が促進されたことは、Tg197 マウス中では本薬がヒト TNF $\alpha$  を中和することにより免疫複合体を形成したこと、及び形成された複合体が細網内皮系等で処理されたことに起因すると申請者は考察している。

[ $^{35}\text{S}$ ] 標識本薬 10mg/kg を TG197 あるいは同系野生型マウスに静脈内投与したときの組織内放射能は心臓、肺及び脾臓で高濃度に認められ、その分布には Tg197 マウス及び同系野生型マウスの間で顕著な差は認められなかった。上記条件下本薬を投与された Tg197 マウスの投与後 1、72 時間及び 1 週間後の血清を で分析したところ、未変化体のみが検出され、代謝物に由来すると思われる放射能は検出されなかつ

た。TNF $\alpha$ のエンザイムイムノアッセイでは、本薬を投与された Tg197 マウス血清中からインフリキシマブ-TNF $\alpha$ 複合体が検出され、投与後3日目で最高値(2ng/mL)に達した。また、申請者は本薬の定常領域がヒト IgG<sub>1</sub>と同一であることから、本薬は IgG<sub>1</sub>と同様の経路で代謝されるものと考察している。 [<sup>35</sup>S] 標識本薬 10mg/kg を Tg197 マウスに静脈内投与したときの投与後 14 日目までの尿及び糞中排泄率は 11.5%及び 12.2%であり、総排泄率は 23.7%であった。

日本人クローン病患者に本薬 1~10mg/kg を単回持続静脈内投与すると、血清中濃度は投与終了後 151~246 時間の T<sub>1/2</sub> で減少し、T<sub>1/2</sub> は投与量の増加により増大する傾向が認められた。また C<sub>max</sub> 及び血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は投与量に比例して増大した。中和抗体 (HACA) は評価可能であった 17 症例中 2 症例 (11.8%) に認められたが、陽性例は全て 1mg 投与群 (3 例中 2 例) であった。5mg 投与以上の投与群では日本人、欧米人ともに HACA 産生率は低く、本薬の免疫原性には人種差は少ないか、あるいはないと申請者は考察している。

外国で実施された試験を用いて薬物動態パラメータに及ぼす性、年齢、体重、肝及び腎機能並びに併用薬剤の影響が検討された。その結果、併用薬剤を除いて明確な影響は認められなかった。併用薬剤に関しては、副腎皮質ホルモンを併用した患者において定常分布容積 (V<sub>dss</sub>) の有意な増加が認められた。

同一条件で算出した欧米人と日本人の薬物速度論的パラメータの比較を行った結果、投与 2 時間後の血清中インフリキシマブ濃度 (C<sub>2H</sub>)、AUC、全身クリアランス (CL) 及び T<sub>1/2</sub> について、両人種間の比の 90%信頼区間が 1 を含んでいた。また V<sub>dss</sub> 及び平均滞留時間は、5mg 投与では日本人の値は欧米人の 0.5~0.6 倍であったが、10mg 投与では 1.1~1.2 倍であった。申請者は欧米人と日本人とで本薬の薬物動態には大きな人種差はないと結論している。

審査センターは、インフリキシマブ-TNF $\alpha$ 複合体の推定代謝様式に関する考察を求めた。申請者は、一般の免疫複合体で想定されているように、本複合体もオプソニン化され、細網内皮細胞の受容体である Fc 及び C3 受容体を介して取り込まれ、分解されると考えられると回答した。審査センターは本回答を了承し、資料概要に追記するように求めた。

さらに欧米人と日本人の薬物動態の人種差を検討する際、申請者は副腎皮質ホルモン非併用群のみを抽出して動態を比較していたことから、米国試験における副腎皮質ホルモン併用の有無が患者背景に与える影響について考察を求めた。申請者は、副腎皮質ステロイドの使用の有無別に有効率、有害事象発現率及び副作用発現率を集計した結果、副腎皮質ホルモン併用の有無で患者背景等に大きな違いはないものと考察し、人種差を副腎皮質ホルモン非併用群で比較することは妥当であると回答した。審査センターは本回答を妥当であると回答した。

## ト. 臨床試験の成績に関する資料