

審議結果報告書

平成 23 年 5 月 9 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] シンポニー皮下注50mgシリンジ

[一 般 名] ゴリムマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 6 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 23 年 4 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

審査報告書

平成 23 年 4 月 13 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] シンポニー皮下注 50 mg シリンジ
[一 般 名] ゴリムマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 29 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にゴリムマブ (遺伝子組換え) 50 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造] 下記、図 1 及び図 2 参照

分子式： 重鎖 (H 鎖) $C_{2222}H_{3427}N_{595}O_{680}S_{17}$

軽鎖 (L 鎖) $C_{1043}H_{1608}N_{280}O_{333}S_5$

分子量： 149,802~151,064

化学名：

(日 本 名) ゴリムマブは、ヒト腫瘍壊死因子 α に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。

ゴリムマブは、マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞により産生される。

ゴリムマブは、456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質 (分子量：149,802~151,064) である。

(英 名) Golimumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human tumor necrosis factor α .

Golimumab is produced in mouse myeloma (Sp2/0) cells.

Golimumab is a glycoprotein (molecular weight : 149,802-151,064) composed of 2 H-chain (γ 1-chain) molecules consisting of 456 amino acid residues each and 2 L-chain (κ -chain) molecules consisting of 215 amino acid residues each.

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

重鎖

QVQLVESGGG	VVQPGRSLRL	<u>SCAASGFIFS</u>	<u>SYAMHWVRQA</u>	PGNGLEWVAF	<u>MSYDGSNKKY</u>	60
ADSVKGRFTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYYC	<u>CARDR</u>	GIAAGGNYYY	YGMDVWGQGT 120
TVTSSASTK	GPSVFPLAPS	SKSTSGGTAA	LGCLVKDYFP	EPVTVSWNSG	ALTSGVHTFP	180
AVLQSSGLYS	LSSVTVPSS	SLGTQTYICN	VNHKPSNTKV	DKKVEPKSCD	KTHTCPPCPA	240
PELLGGPSVF	LFPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVKFNWYVDG	VEVHNAKTKP	300
REEQYNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	360
PPSRDELTKN	QVSLTCLVKG	FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTPPVLDSD	GSFFLYSKLT	420
VDKSRWQQGN	VFSCSVMHEA	LHNHYTQKSL	SLSPGK			456

軽鎖

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	<u>LSCRASQSVY</u>	<u>SYLAWYQQKP</u>	GQAPRLLIYD	<u>ASNRATGIPA</u>	60
RFSGSGSGTD	FTLTISLEP	EDFAVYYCQQ	<u>RSNWPPFTFG</u>	PGTKVDIKRT	VAAPSVFIFP	120
PSDEQLKSGT	ASVVCLLNMF	YPREAKVQWK	VDNALQSGNS	QESVTEQDSK	DSTYLSSTL	180
TLSKADYEKH	KVYACEVTHQ	GLSSPVTKSF	NRGEC			215

図1 ゴリムマブの重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列

下線部：相補性決定領域、重鎖 N 末端：ピログルタミン酸、重鎖 N306：糖鎖付加、重鎖 K456：部分的欠落

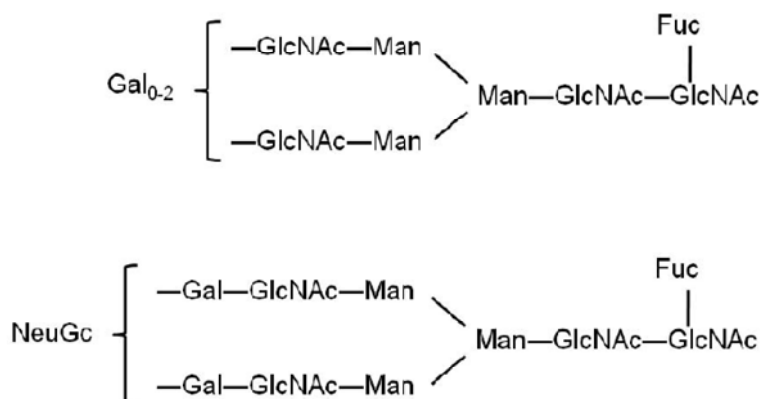


図2 ゴリムマブの主な糖鎖構造

審査結果

平成 23 年 4 月 13 日

[販 売 名] シンポニー皮下注 50 mg シリンジ
[一 般 名] ゴリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 29 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤では感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には感染症、悪性腫瘍等の発現を追跡可能な長期特定使用成績調査等を実施し、得られた情報等を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

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・効果] 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）
[用法・用量] メトトレキサートを併用する場合
通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる。
メトトレキサートを併用しない場合
通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。
[承認条件] 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

審査報告 (1)

平成 23 年 3 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名]	シンポニー皮下注 50 mg シリンジ
[一 般 名]	ゴリムマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 6 月 29 日
[剤形・含量]	1 シリンジ中にゴリムマブ (遺伝子組換え) 50 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	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)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはゴリムマブ (遺伝子組換え) として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、疾患活動性が高い場合は、1 回 100 mg を使用することができる。

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

本剤の有効成分であるゴリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」又は「ゴリムマブ」) は、米国 Centocor 社 (現 Centocor Ortho Biotech 社) において、ヒト免疫グロブリンを産生するトランスジェニックマウスにヒト腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF) α を免疫することにより創製されたヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である。

TNF α は主要な炎症性サイトカインと考えられており、関節リウマチ (RA) など複数の免疫介在性疾患の病態生理には異常に高濃度の TNF α が関与しているとされている。本薬は、可溶性及び膜結合型のヒト TNF α に親和性を有し、TNF α と受容体との結合を阻害することにより、TNF α の生物活性を中和する作用を有することから、炎症性疾患を対象として開発が進められた。なお、本邦においては本剤と同様の抗 TNF 製剤であるインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブが既に承認されている。

海外においては、本剤の臨床開発は 20 年より開始され、2010 年 10 月現在、RA、乾癬性関節炎 (PsA) 及び強直性脊椎炎 (AS) を適応として 38 カ国で承認されている。

本邦においては、本剤の RA に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、国内臨床試験成績等から有効性及び安全性が確認されたとして、RA を効能・効果とする製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

ゴリムマブは、マウスミエローマ Sp2/0-Ag14 細胞 (以下、「Sp2/0 細胞」) により産生される、456 個のアミノ酸残基からなる重鎖 (C₂₂₂₂H₃₄₂₇N₅₉₅O₆₈₀S₁₇、分子量：49,900.67) 2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 (C₁₀₄₃H₁₆₀₈N₂₈₀O₃₃₃S₅、分子量：23,557.93) 2 分子で構成される糖たん白質 (分子量：149,802

～151,064) である。各重鎖の定常領域 (Asn306) に N 型糖鎖が 1 つ結合している。また、分子内に 16 箇所のジスルフィド結合を有する。

(1) 原薬の製造方法

1) 遺伝子発現構成体の構築及びセルバンクの調製

内在性のマウス抗体遺伝子を欠損させ、ヒト抗体遺伝子が導入されたトランスジェニックマウスをヒト TNFα で免疫し、その脾細胞をマウスミエローマ [redacted] 細胞と融合させてハイブリドーマが調製された。

ハイブリドーマの mRNA からヒト TNFα に対する IgG1 の重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片が調製され、[redacted] 鎖遺伝子については、ヒト IgG で一般的なアミノ酸配列とするために、[redacted] に影響を及ぼさない範囲で [redacted] の [redacted] が改変された。これらの遺伝子断片をそれぞれ重鎖定常領域発現プラスミド及び軽鎖定常領域発現プラスミドに挿入し、重鎖発現プラスミド及び軽鎖発現プラスミドが構築された。次いで両プラスミドを [redacted] により Sp2/0 細胞に導入し、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] を含む培地で選択されたクローン株を組成が明らかな培地に馴化させ、開発用セルバンク (以下、「RCB」) が調製された。RCB からマスターセルバンク (以下、「MCB」) が調製され、MCB からワーキングセルバンク (以下、「WCB」) が調製された。RCB の調製前のクローン株の選択までの過程ではウシ胎仔血清が用いられたが、RCB 調製以降のセルバンクの調製に生物由来原材料は用いられていない。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞 (以下、「CAL」) について、表 1 に示す特性解析試験が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。

表 1 セルバンク等における特性解析試験結果

試験項目	MCB	WCB		CAL	
	Lot: a*	Lot: b*	Lot: c*	Lot: d*	Lot: e*
アイソザイム分析	マウスと一致	マウスと一致	マウスと一致	マウスと一致	マウスと一致
二重免疫拡散法	NT	ゴリムマブ [redacted] 抗体及び [redacted] 抗体に反応する	ゴリムマブ [redacted] 抗体及び [redacted] 抗体に反応し、[redacted] 抗体と反応しない	NT	NT
挿入 DNA の制限酵素切断パターン	重鎖及び軽鎖発現プラスミドと一致	NT	MCB と一致	MCB と一致	MCB と一致
遺伝子コピー数	重鎖: [redacted] 軽鎖: [redacted]	NT	重鎖: [redacted] 軽鎖: [redacted]	重鎖: [redacted] 軽鎖: [redacted]	重鎖: [redacted] 軽鎖: [redacted]
mRNA の量 ¹⁾	[redacted]	NT	重鎖: [redacted] % 軽鎖: [redacted] %	重鎖: [redacted] % 軽鎖: [redacted] %	重鎖: [redacted] % 軽鎖: [redacted] %
cDNA 塩基配列	理論配列と一致	NT	NT	MCB と一致	MCB と一致

NT: 未実施。1): MCB における [redacted] の [redacted] に対する [redacted]。

また、表 2 に示す純度試験が実施され、MCB、WCB 及び CAL には、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で

*:新薬承認情報公開時に置き換え

外来性ウイルス及び非ウイルス性感感染性物質が存在しないことが示された。

表2 セルバンク等における純度試験結果

試験項目		MCB	WCB			CAL	
		Lot: a*	Lot: b*	Lot: c*	Lot: d*	Lot: e*	
無菌試験		陰性	陰性	陰性	NT	NT	
マイコプラズマ試験 (培養試験及び非培養試験)		陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
レトロウイルス及び他の内在性ウイルス試験	感染性試験	ERV 試験 ¹⁾	陽性	陽性	陽性	陰性	陽性
		ERV 共培養試験 ¹⁾	陽性	NT	陰性	陽性	陽性
		S ⁺ L ⁻ フォーカス試験 ²⁾	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
		XC プラーク試験 ³⁾	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
		ミンク細胞フォーカス試験 ⁴⁾	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	電子顕微鏡観察		A型及びC型レトロウイルス様粒子を認めた	A型及びC型レトロウイルス様粒子を認めた	A型及びC型レトロウイルス様粒子を認めた	A型及びC型レトロウイルス様粒子を認めた	A型及びC型レトロウイルス様粒子を認めた
	逆転写酵素活性 ⁵⁾	³² P 放射性ヌクレオチド取り込み法	陰性	陰性	NT	NT	NT
		PCR 法	NT	NT	陽性	陽性	
非内在性又は外来性ウイルス試験	<i>in vitro</i> 試験	外来性ウイルス試験 ⁶⁾	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
		ウシウイルス試験 ⁷⁾	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
		ウシ血清以外の成分に由来するウシ外来性ウイルス試験 ⁸⁾	陰性	NT	NT	陰性	陰性
	<i>in vivo</i> 試験	不顕性ウイルス試験 ⁹⁾	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
		マウス胸腺ウイルス試験	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
		マウス抗体産生試験 ¹⁰⁾	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

NT：未実施。ERV：同種指向性組換えウイルス。1)：Mus dummi 細胞を使用。2)：MiCl₁ S⁺L⁻細胞及び Mv1Lu ミンク細胞を使用。3)：SC-1 細胞及び XC 細胞を使用。4)：SC-1 細胞及び Mv1Lu ミンク細胞を使用。5)：2つのWCBで試験結果が異なることについては[]の相違に起因すると考察されている。6)：MRC-5 細胞、HeLa 細胞、Vero 細胞、Sp2/0 細胞を使用。7)：ウシ鼻甲介細胞を使用し、ウシアデノウイルス 5 型、ウシパルボウイルス、ウシ下痢症ウイルス、ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス及びウシパラインフルエンザウイルス 3 型の免疫染色を実施。8)：ウシ鼻甲介細胞及び Vero 細胞を使用。9)：成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット及び発育鶏卵に接種。10)：ポリオーマウイルス、センダイウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、エクトロメリアウイルス、レオウイルス 3 型、K ウイルス、マウスマイニュートウイルス、マウス肺炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウスサイトメガロウイルス、マウスロタウイルス、乳酸脱水素酵素ウイルス、ハンタンウイルス、マウス胸腺ウイルス、マウスアデノウイルスを使用。WCB (Lot: c*)) 及び CAL ではマウスパルボウイルスも使用。

MCB 及び WCB は、液体窒素の気相中で保存される。MCB は複数の施設で保存される。

MCB の保存中の安定性については、新たな WCB を調製するための MCB の融解時に、細胞生存率を評価する。現時点で MCB の [] は予定されていない。

WCB の保存中の安定性については、原薬の製造時に細胞生存率を年 [] 回評価する。ただし、[] 年以上原薬が製造されなかったときは細胞生存率を [] 年ごとに評価する。WCB の更新時には、WCB (Lot: c*)) と同様の方法で新たなセルバンクを調製し、特性解析試験（二重免疫拡散法）及び純度試験（無菌試験、マイコプラズマ試験（培養試験及び非培養試験）、外来性ウイルス試験及

*：新薬承認情報公開時に置き換え

び不顕性ウイルス試験)により WCB としての適格性を確認する。

3) 製造工程

原薬の製造工程は、以下のとおりである。なお、原薬の組成は、■■■■と■■■■である（組成は「(3) 1) 製剤設計」の項参照）。

製造工程		工程内管理
Stage 1	WCB の融解、前培養及び拡大培養 培地： ■■■■ 培地 装置：培養フラスコ、培養バッグ及びバイオリアクター	
Stage 2	生産培養 培地： ■■■■ 培地及び ■■■■ 培地 装置： ■■■■ L 又は ■■■■ L バイオリアクター 培養期間：最長 ■■■■ 日	バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ ¹⁾ 及び外来性ウイルス ²⁾
Stage 3	直接分離精製 (以下、「■■■■」) 担体： ■■■■ クロマトグラフィー樹脂 ■■■■ の ■■■■ ： ■■■■ °C以下	■■■■ 含量、バイオバーデン及びエンドトキシン
Stage 4	■■■■ の融解及びプール	
Stage 5	溶媒/界面活性剤 (以下、「S/D」) 処理 処理濃度：約 ■■■■ % ■■■■ (w/v) (以下、「 ■■■■ 」) 及び約 ■■■■ % ■■■■ (w/v) ■■■■ ： ■■■■ ~ ■■■■ °C、 ■■■■ 分以上	■■■■ と ■■■■ の ■■■■ (v/v)
Stage 6	陽イオン交換クロマトグラフィー 担体： ■■■■ 陽イオン交換クロマトグラフィー樹脂	バイオバーデン
Stage 7	陰イオン交換クロマトグラフィー 担体： ■■■■ 陰イオン交換クロマトグラフィー樹脂	バイオバーデン
Stage 8	ウイルス除去ろ過 フィルター： ■■■■ フィルター ■■■■ ： ■■■■ %以下	バイオバーデン
Stage 9	濃縮、■■■■及び薬液調整 ■■■■ 膜の分画分子量： ■■■■ kDa ■■■■ ： ■■■■ ~ ■■■■ 倍量 ■■■■ % ■■■■ の ■■■■ ： ■■■■ ~ ■■■■ kg/L 原薬 保存温度： ■■■■ °C以下	pH、 ■■■■ 、 ■■■■ % ■■■■ の ■■■■ 及びバイオバーデン

囲い文字：重要工程。1)：培養試験及び非培養試験。2)：MRC-5 細胞、HeLa 細胞、Vero 細胞及び Sp2/0 細胞を使用。

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（表 3 に評価項目を示す）が実施され、各工程は恒常的に製造できるよう適切に管理されていることが示された。

表 3 プロセスバリデーションにおける各工程の評価項目

工程	評価項目
Stage 1	生細胞数、細胞生存率、 ■■■■ 、バイオバーデン及び ■■■■
Stage 2	生細胞数、細胞生存率、 ■■■■ 含量、 ■■■■ 、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ（培養試験及び非培養試験）及び外来性ウイルス
Stage 3	■■■■ での ■■■■ 、バイオバーデン、エンドトキシン、 ■■■■ 含量及び ■■■■
Stage 4	バイオバーデン
Stage 5	■■■■ と ■■■■ の ■■■■ (v/v)、 ■■■■ 及び ■■■■
Stage 6	バイオバーデン及び ■■■■
Stage 7	バイオバーデン及び ■■■■
Stage 8	■■■■ 又は ■■■■ までの ■■■■ 、 ■■■■ 、 ■■■■ での ■■■■ 、バイオバーデン及び ■■■■
Stage 9	■■■■ % ■■■■ 、 ■■■■ 及び ■■■■ の ■■■■ 、 ■■■■ 、pH、 ■■■■ 、バイオバーデン及び ■■■■

実生産スケールで、異なる生産培養期間（最長 ■■■■、■■■■ 又は ■■■■ 日間培養）によって製造された原薬の

品質特性が評価され、原薬の品質は生産培養期間の影響を受けないことが示された。

実生産スケールで精製工程の不純物除去能が検討され、宿主細胞由来不純物（宿主細胞由来たん白質（以下、「HCP」）及び宿主細胞由来 DNA）、培養工程由来不純物（██████████、██████████、██████████、██████████、██████████及び██████████）、██████████、██████████、██████████、██████████及び██████████）及び精製工程由来不純物（Protein A、██████████（以下、「██████████」）、██████████、██████████及び██████████）が、恒常的に十分除去されることが確認された。

██████████での評価結果を踏まえ、Stage ██████、Stage ██████及び Stage ██████で用いるカラムの使用期限が設定された。

██████████で再加工のバリデーションが実施され、Stage ██████、Stage ██████、Stage ██████及び Stage ██████について、それぞれ各 ██████回の再加工が可能であることが確認された。

各製造工程の中間体の安定性評価が実施され、保存条件及び保存期間が定められた。

4) 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 Sp2/0 細胞以外に生物由来原材料は使用されていない。

実生産スケールで生産培養工程の培養液を用いたウイルス試験が実施され、内在性のレトロウイルスやレトロウイルス様粒子以外のウイルスは検出されなかった。また、工程内管理試験により、生産培養終了後の培養液がマイコプラズマ及び外来性ウイルスに汚染されていないことがロット毎に確認される。

精製工程におけるウイルスクリアランス能を評価するため、表 4 に示す関連ウイルス、特異的モデルウイルス及び非特異的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、いずれのウイルスも精製工程で十分除去されることが示された。また、総ウイルスクリアランス指数からみて、内在性のレトロウイルスは精製工程で十分除去されると考察された。

表 4 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 ₁₀) (括弧内は片側 95%信頼区間)				
	ERV	X-MuLV	ポリオウイルス I 型	レオウイルス III 型	仮性狂犬病ウイルス
Stage 3 : ██████████ クロマトグラフィー	██████ (██████)	NT	██████ (██████)	█	██████ (██████)
Stage 5 : S/D 処理	██████ (██████)	NT	NT	NT	██████ (██████)
Stage 7 : 陰イオン交換 クロマトグラフィー	██████ (██████)	NT	█	██████ (██████)	██████ (██████)
Stage 8 : ウイルス除去ろ過	NT	██████ (██████)	██████ (██████)	██████ (██████) ²⁾	██████ (██████) ²⁾
総ウイルスクリアランス指数	≥20.9 (1.0) ¹⁾		≥6.0 (0.5)	≥8.3 (0.6)	≥16.4 (0.8)

NT : 未実施。X-MuLV : 異種指向性マウス白血病ウイルス。1) : ERV と X-MuLV の試験成績を加算して算出された。2) : より小さいウイルスであるポリオウイルス I 型のウイルスクリアランス指数が推定値として用いられた。

5) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点を表 5 に示す。申請製剤の製造に用いる原薬は、申請製法 1 (以下、「製法 C」) 及び製造所追加に伴い追加された申請製法 2 (以下、「製法 D」) で製造される。

表 5 製造方法の主な変更点

製造方法	製法 A	製法 B	申請製法 1 (製法 C)	申請製法 2 (製法 D)
使用目的	非臨床試験 海外第 I 相臨床試験	非臨床試験 海外第 II 相臨床試験	海外第 III 相臨床試験 国内第 I 相臨床試験 国内第 II/III 相臨床試験	
細胞株 ¹⁾	A*	B*	同左	同左
■■■■、■■■■及び 生産培養で用いた培地	ウシ胎仔血清含有培 地	■■■■培地及び ■■■■培地	同左	同左
生産培養■■■■	■■■■L	■■■■L	■■■■L	■■■■L
■■■■クロマトグラ フィー樹脂	■■■■	■■■■	同左	同左
■■イオン交換クロマト グラフィー樹脂	■■■■	■■■■	同左	同左
ウイルス除去膜	■■■■フィルター ²⁾	■■■■フィルター	同左	同左
■■■■処理及び原薬の調 製に用いる■■■■	動物由来	植物由来 (初回製造 のみ動物由来)	植物由来	同左
剤形	凍結乾燥製剤	同左	液剤	同左

1) : A* 細胞株及び B* 細胞株は、同一のマウスミエローマ細胞に由来する。2) : 非臨床試験に使用したパッチは■■■■ filter でろ過された。

製法 A と製法 B で製造された原薬及び製剤、製法 B と製法 C で製造された製剤 (以下、「製法 B 製剤」、「製法 C 製剤」)、並びに製法 C と製法 D で製造された原薬の同等性/同質性評価 (表 6 に試験項目を示す) が実施され、これら原薬及び製剤は同等/同質であることが示された。

表 6 原薬製造工程の開発における同等性/同質性評価項目

製造方法の変更	評価項目	
製法 A から製法 B	品質	一次構造 (ペプチドマッピング及び N 末端アミノ酸配列)、高次構造 (遠紫外/近紫外円偏光二色性スペクトル)、オリゴ糖マッピング、質量分析、純度試験 (SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (以下、「SDS-PAGE」)、サイズ排除液体クロマトグラフィー (以下、「SE-HPLC」) 及び製造工程由来不純物 (HCP、宿主細胞由来 DNA 及び残留 Protein A))、電荷不均一性 (等電点電気泳動法 (以下、「IEF」) 及び■■■■イオン交換液体クロマトグラフィー (以下、「■■■■IE-HPLC」))、生物活性 (培養細胞法) 並びに保存時の分解物プロファイル及び分解速度
	非臨床	カニクイザルを用いた薬物動態試験 (単回皮下投与)
製法 B から製法 C	品質	一次構造 (ペプチドマッピング及び N 末端アミノ酸配列)、高次構造 (遠紫外/近紫外円偏光二色性スペクトル)、オリゴ糖マッピング、質量分析、純度試験 (SDS-PAGE、SE-HPLC 及び製造工程由来不純物 (HCP、宿主細胞由来 DNA 及び残留 Protein A))、電荷不均一性 (IEF 及び■■■■IE-HPLC)、生物活性 (培養細胞法) 及び保存時の分解物プロファイル
	非臨床	カニクイザルを用いた薬物動態試験 (単回皮下投与)
製法 C から製法 D	品質	性状、pH、確認試験 (二重免疫拡散法)、遊離スルフヒドリル基、遠紫外/近紫外円偏光二色性スペクトル、超遠心沈降速度法、オリゴ糖マッピング、ペプチドマッピング、質量分析、純度試験 (キャピラリーゲル電気泳動法 (以下、「cSDS」)、■■■■サイズ排除液体クロマトグラフィー (以下、「■■■■SE-HPLC」))、電荷不均一性 (キャピラリー等電点電気泳動法 (以下、「cIEF」))、バイオバーデン、エンドトキシン、たん白質含量、生物活性 (培養細胞法)、■■■■及び■■■■

(2) 原薬

1) 構造・組成

原薬の特性解析として、以下の試験が実施された。

① 一次構造

- ペプチドマッピング及びエドマン分解により、ゴリムマブのアミノ酸配列は、理論配列と一致することが確認された。
- 液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化四重極飛行時間型質量分析により、重鎖 C 末端 Lys の不均一性が認められたが、IgG1 に通常認められる不均一性とされている。

* : 新薬承認情報公開時に置き換え

② 高次構造

- ・ 非還元条件下でのペプチドマッピングにより、軽鎖内及び重鎖内ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 4 箇所、重鎖間及び重鎖-軽鎖間ジスルフィド結合が各 2 箇所存在することが確認された。また、エルマン法により、ほぼ全ての Cys 残基がジスルフィド結合を形成していることが確認された。
- ・ 遠紫外円偏光二色性スペクトルは \square nm に \square の楕円率、 \square nm に \square の楕円率のバンドを示し、IgG に特徴的な \square の二次構造が認められた。
- ・ 近紫外円偏光二色性スペクトルは \square nm に \square の楕円率、並びに \square nm、 \square nm、 \square nm 及び \square nm に \square の楕円率のバンドを示した。
- ・ 超遠心沈降速度法により、ゴリムマブの沈降係数は IgG に特徴的な値であることが示された。
- ・ 超遠心沈降平衡法により、ゴリムマブは溶液中で単量体であることが示された。
- ・ 示差走査熱量測定により、ゴリムマブは熱に安定な折りたたみ構造を有することが示された。

③ 糖鎖構造

- ・ ペプチドマッピング及びピーク解析により、N 型糖鎖が重鎖 Asn306 に結合していることが確認された。
- ・ 単糖組成解析の結果、ガラクトサミンは検出されず、O 型糖鎖は存在しないことが示された。
- ・ オリゴ糖マッピング及びエキソグリコシダーゼ連続消化法により、フコシル化コア構造を有する二分岐性で、ガラクトース及びシアル酸含量が異なる \square 種類の糖鎖が確認された。また、全糖鎖構造における中性オリゴ糖及びシアル化オリゴ糖の割合は、それぞれ \square % 及び \square % であった。
- ・ シアル酸組成分析により、N-グリコシルノイラミン酸（以下、「NGNA」）が \square %、N-アセチルノイラミン酸が \square % であることが示された。

④ アイソフォーム

- ・ 質量分析により、N 型糖鎖構造及び重鎖 C 末端 Lys の有無が異なるアイソフォームが確認された。
- ・ 重鎖 C 末端 Lys の除去後に IEF 及び cIEF を行った結果、pI \square ~ \square の範囲にそれぞれ \square つ及び \square つのピークが認められた。cIEF で得られたピークは \square から \square つのシアル酸を有するアイソフォーム、並びに \square 鎖 Asn \square の脱アミド化状態や異性化状態が異なるアイソフォームであった。
- ・ A* 細胞株由来のゴリムマブを投与した患者の血液検体をマススペクトル解析したところ、 \square つの主要なアイソフォームの血清からの消失プロファイルは同様であった。

⑤ その他の物理的・化学的性質

- ・ 吸光係数は \square (mg/mL)⁻¹cm⁻¹ であった。

⑥ 生物学的性質

- ・ 表面プラズモン共鳴測定法により、可溶性ヒト TNF α の単量体及び 3 量体に結合し、平均 K_D 値は、それぞれ 77 pmol/L 及び 18 pmol/L であった。
- ・ [¹²⁵I]標識ゴリムマブの放射活性の測定により、p75 TNF 受容体（以下、「TNF-R」）に結合した可溶性

*：新薬承認情報公開時に置き換え

ヒト TNFα 及び TNFα 変換酵素 (以下、「TACE」) 耐性の膜結合型ヒト TNFα に結合し、平均 K_D 値は、それぞれ ■■■ nmol/L 及び ■■■ nmol/L であった。

- ・ ヒト TNFα の TNF-R 結合を阻害し、TNF 受容体に結合しているヒト TNFα の受容体解離を促進した (「3 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照)。
- ・ マウス線維肉腫由来 C* 細胞を用いた *in vitro* 試験において、可溶性ヒト TNFα と結合することにより、TNFα の細胞傷害活性を阻害した。
- ・ ■■■ 結合試験における 50%効果濃度 (EC_{50}) は約 ■■■ μg/mL、■■■ 競合結合試験における 50%阻害濃度 (IC_{50}) は ■■ ~ ■■ μg/mL であった。
- ・ 抗体依存性細胞傷害活性 (以下、「ADCC」) 及び補体依存性細胞傷害活性 (以下、「CDC」) は、TACE 耐性の膜結合型ヒト TNFα 過剰発現細胞では認められたが、リポ多糖 (以下、「LPS」) により TNFα 発現を誘導したヒト単球では認められなかった (「3 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照)。

⑦ 目的物質関連物質

糖鎖構造の異なるアイソフォーム (以下、「糖鎖構造変異体」)、重鎖 C 末端 Lys の脱離体及び ■■■ 鎖 Asn ■■■ 又は ■■■ 鎖 Asn ■■■ の脱アミド体は、以下の理由により目的物質関連物質に位置づけられた。

- ・ 主に中性オリゴ糖を有する糖鎖構造変異体と主にシアル化オリゴ糖を有する糖鎖構造変異体の生物活性 (培養細胞法)、TNFα 結合親和性及びヒト血清中の消失プロファイルに差はみられなかった。
- ・ IgG1 抗体の重鎖 C 末端 Lys は血液中の酵素によって速やかに除去され重鎖 C 末端 Lys 脱離体となることから、重鎖 C 末端 Lys の有無は有効性及び安全性に影響しないと考えられる。
- ・ 強制劣化による ■■■ 鎖 Asn ■■■ 及び ■■■ 鎖 Asn ■■■ の脱アミド化は、ゴリムマブの生物活性 (培養細胞法)、解離定数及び消失速度に影響を及ぼさなかった。

2) 不純物

① 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物 (HCP 及び宿主細胞由来 DNA)、培養工程由来不純物 (■■■、■■■、■■■、■■■ (■■■、■■■) 及び ■■■)、■■■、■■■、■■■、■■■、■■■、■■■、■■■、■■■、■■■、■■■、■■■、■■■ 及び ■■■) 及び精製工程由来不純物 (Protein A、■■■、■■■、■■■、■■■ 及び ■■■) が製造工程由来不純物とされた。なお、いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で恒常的に十分除去されることが確認されている (「(1) 3) 製造工程」の項参照)。

② 目的物質由来不純物

ヒンジ領域が切断された切断体及び主に二量体からなる凝集体が目的物質由来不純物とされた。切断体及び凝集体については、原薬及び製剤の規格及び試験方法 (■■■-SE-HPLC) により管理される。

3) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、pH、確認試験 (二重免疫拡散法)、純度試験 (cSDS 及び ■■■-SE-HPLC)、電荷不均一性 (cIEF)、バイオバーデン、エンドトキシン、たん白質含量及び生物活性

(培養細胞法) が設定されている。

4) 原薬の安定性

実生産スケールで製造された原薬をポリプロピレン製キャップ付きのポリカーボネート製容器で保存し、表 7 に示す安定性試験が実施された。

表 7 原薬の安定性試験の概略

製造方法	長期保存試験 (●℃)	安定性試験 (●℃)	安定性試験 (●℃)	バッチ数	試験項目
製法 C	● カ月	NT	● カ月	5 バッチ	性状、pH、純度試験 (SDS-PAGE 及び SE-HPLC)、電荷不均一性 (IEF)、たん白質含量及び生物活性 (培養細胞法)
	● カ月 ¹⁾	● カ月	● カ月	4 バッチ	性状、pH、純度試験 (SDS-PAGE、cSDS、SE-HPLC 及び ●-SE-HPLC ³⁾)、電荷不均一性 (IEF 及び cIEF)、たん白質含量及び生物活性 (培養細胞法)
	● カ月 ²⁾	NT	● カ月 ²⁾	1 バッチ	性状、pH、純度試験 (cSDS 及び ●-SE-HPLC)、電荷不均一性 (cIEF)、たん白質含量及び生物活性 (培養細胞法)
製法 D	● カ月 ²⁾	NT	● カ月 ²⁾	3 バッチ	性状、pH、純度試験 (cSDS 及び ●-SE-HPLC)、電荷不均一性 (cIEF)、たん白質含量及び生物活性 (培養細胞法)

NT : 未実施。1) : 安定性試験継続中 (● カ月まで)。2) : 安定性試験継続中 (●℃ : ● カ月まで、●℃ : ● カ月まで)。3) : ●℃では未実施。

●℃保存 (長期保存試験) では、● カ月保存時の cSDS (還元条件) 及び ● カ月保存時の cSDS (非還元条件) において、それぞれ ● バッチで標準物質に認められない新たなピークが検出されたものの、その他の測定ポイントでは新たなピークは検出されなかった。また、その他の試験項目については実施期間を通じて全バッチで顕著な変化は認められず、安定であることが示された。

●℃保存では、● カ月保存時の cSDS (還元条件及び非還元条件) においてそれぞれ ● バッチ、●℃保存では、● カ月保存時の cSDS (還元条件) において ● バッチで標準物質に認められない新たなピークが検出されたものの、その他の測定ポイントでは新たなピークは検出されなかった。また、その他の試験項目については試験期間を通じて全バッチで顕著な変化は認められなかった。

上記の安定性試験成績に基づき、原薬を●℃以下で保存する時、有効期間は ● カ月とされた。

(3) 製剤

1) 製剤設計

製剤 (シンポニー皮下注 50 mg シリンジ。以下、「本剤」) は、1 シリンジ (0.5 mL) あたり、ゴリムマブを 50 mg、●として L-ヒスチジンを 0.44 mg、●/●として D-ソルビトールを 20.5 mg、●としてポリソルベート 80 を 0.075 mg 含有する。本剤は、ステンレス製の針付きガラス製シリンジに充てんされた製剤である。また、シリンジには、投与後の針刺し事故を防止する装置 (UltraSafe Passive Delivery System) (以下、「安全装置」) が装着されている。当該安全装置は本邦既承認製剤である「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」でも使用されている。なお、二次包装は紙箱である。

2) 製剤化工程

本剤の製造方法は、以下のとおりである。

製造工程		工程内管理
第1工程	原薬の融解	
第2工程	撈拌	バイオバーデン及びエンドトキシン
第3工程	ろ過	バイオバーデン及びエンドトキシン
第4工程	ろ過滅菌 フィルター：孔径 μm のフィルター	フィルターの完全性
第5工程	充てん	無菌性、 μm 及び μm の
第6工程	組立て	の
第7工程	二次包装	
第8工程	試験、保管	
	製剤	

囲い文字：重要工程

製剤化工程について、実生産スケールでプロセスバリデーション（表 8 に評価項目を示す）が実施され、各製造工程は、恒常的に適切に管理されていることが示された。

表 8 プロセスバリデーションにおける各工程の評価項目

工程	評価項目
第1工程	pH 及び
第2工程	ペプチドマッピング、純度試験（SDS-PAGE、cSDS、SE-HPLC 及び SE-HPLC）、電荷不均一性（IEF 及び cIEF）、バイオバーデン、エンドトキシン及びたん白質含量
第3工程	無菌性
第4工程	ペプチドマッピング、純度試験（cSDS 及び SE-HPLC）、電荷不均一性（cIEF）、無菌性、及び

3) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

海外第 I 相臨床試験及び海外第 II 相臨床試験では、申請製剤と処方、剤形及び容器が異なるバイアル充てん凍結乾燥製剤が用いられた。また、海外第 III 相臨床試験及び国内第 I 相臨床試験では、申請製剤と処方及び剤形が同一であるものの、容器が異なるバイアル充てん液剤が用いられた。さらに、海外第 III 相臨床試験及び国内第 II/III 相臨床試験では、容器がシリンジに変更されたプレフィルドシリンジ製剤（以下、「PFS 製剤」）が用いられた。申請製剤は、PFS 製剤に安全装置が装着されたものである。

バイアル充てん凍結乾燥製剤（製法 B 製剤）及びバイアル充てん液剤（製法 C 製剤）を用いて、同等性/同質性評価（表 6 に試験項目を示す）が実施され、両製剤は同等/同質であることが示された（「(1) 5) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）。また、バイアル充てん液剤（製法 C 製剤）と PFS 製剤を用いて、同等性/同質性評価（表 9 に試験項目を示す）が実施され、PFS 製剤に残留する μm に起因すると考えられる不溶性微粒子の増加がみられたものの、その他の物理的・化学的及び生物学的性質に差異はなく、両製剤は同等/同質であることが示された。

表 9 製剤化工程の開発における同等性/同質性評価項目

製造方法の変更	試験項目
バイアル充てん液剤（製法 C 製剤）から PFS 製剤	一次構造（ペプチドマッピング及び N 末端アミノ酸配列）、高次構造（遠紫外/近紫外円偏光二色性スペクトル）、オリゴ糖マッピング、質量分析、純度（SDS-PAGE、cSDS、SE-HPLC 及び SE-HPLC）、電荷不均一性（IEF 及び cIEF）、生物活性（培養細胞法）並びに保存時の分解物プロファイル、半透明物質及び不溶性微粒子

4) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、浸透圧、pH、確認試験（二重免疫拡散法）、純度試験（濁度、

cSDS（還元条件及び非還元条件）及び \blacksquare -SE-HPLC）、電荷不均一性（cIEF）、エンドトキシン、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、無菌、採取容量、たん白質含量、生物活性（培養細胞法）及びピストンの移動抵抗が設定されている。

5) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された製剤を用いて、長期保存試験、加速試験、苛酷試験、光安定性試験及びサイクル試験が実施された。保存条件及び試験項目を表 10 に示す。

表 10 製剤の安定性試験項目

	原薬の製造方法	保存条件	試験項目
長期保存試験	製法 C	2~8°C (30 ヶ月、5 バッチ) ¹⁾	性状、pH、純度試験（濁度、cSDS、SDS-PAGE ²⁾ 、SE-HPLC ²⁾ 及び \blacksquare -SE-HPLC ³⁾ ）、電荷不均一性（IEF ²⁾ 及び cIEF）、エンドトキシン、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、無菌、採取容量、たん白質含量、生物活性（培養細胞法）、ピストンの移動抵抗 ³⁾ 及び \blacksquare (\blacksquare への \blacksquare 及び \blacksquare から \blacksquare された \blacksquare) ^{2), 3)}
	製法 D	2~8°C (\blacksquare ヶ月、1 バッチ) ¹⁾	
加速試験	製法 C	25°C (\blacksquare ヶ月、5 バッチ)	性状、pH、純度試験（濁度、cSDS、SDS-PAGE ²⁾ 、SE-HPLC ²⁾ 及び \blacksquare -SE-HPLC ³⁾ ）、電荷不均一性（IEF ²⁾ 及び cIEF）、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、採取容量 ⁴⁾ 、たん白質含量、生物活性（培養細胞法）、ピストンの移動抵抗 ³⁾ 及び \blacksquare (\blacksquare への \blacksquare 及び \blacksquare から \blacksquare された \blacksquare) ^{2), 3)}
	製法 D	25°C (\blacksquare ヶ月、1 バッチ) ¹⁾	
苛酷試験	製法 C	\blacksquare °C (\blacksquare ヶ月、5 バッチ)	性状、pH、純度試験（濁度、cSDS ⁵⁾ 、SDS-PAGE ⁶⁾ 、SE-HPLC 及び \blacksquare -SE-HPLC ⁵⁾ ）、電荷不均一性（IEF 及び cIEF）、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、たん白質含量及び生物活性（培養細胞法）
光安定性試験 ⁷⁾		\blacksquare °C、積算照度 120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 、1 バッチ	
サイクル試験		\blacksquare ~ \blacksquare °C (\blacksquare ヶ月) → サイクル ⁸⁾ → \blacksquare ~ \blacksquare °C (\blacksquare ヶ月)、1 バッチ ¹⁾	

1) : 安定性試験継続中（長期保存試験： \blacksquare ヶ月まで、加速試験： \blacksquare ヶ月まで）。2) : 製法 D では未実施。3) : 製法 C 1 バッチでは未実施。4) : 製法 C では未実施。5) : 苛酷試験 1 バッチでは未実施。6) : 光安定性試験では未実施。7) : ①一次包装のみ（ガラスシリンジに充てんされたもの）、②二次包装品（一次包装品を遮光したもの）の 2 種類を試験に用いた。8) : \blacksquare °C で \blacksquare 日以上保存 → \blacksquare °C で \blacksquare 日保存 → \blacksquare °C で \blacksquare 日以上保存 → \blacksquare °C で \blacksquare 日以上保存のサイクルを \blacksquare 回繰り返した後に \blacksquare °C で \blacksquare 日保存する。

長期保存試験では、いずれの試験項目についても試験期間を通じて顕著な変化は認められず、安定であることが示された。

加速試験では、純度及び生物活性の経時的な低下、電荷不均一性の経時的な変化、半透明物質、不溶性微粒子及びピストンの移動抵抗（初動抵抗及び摺動抵抗）の経時的な増加が認められ、苛酷試験でも同様の劣化傾向が認められた。

光安定性試験では、一次包装品（ガラスシリンジに充てんされたもの）では、性状の変化並びに純度及び生物活性の低下が認められたものの、二次包装品（一次包装品を遮光したもの）では、いずれの試験項目についても変化は認められなかった。

サイクル試験では、いずれの試験項目についても試験期間を通じて顕著な変化は認められなかった。

上記の安定性試験成績に基づき、本剤を遮光下、2~8°C で保存する時、有効期間は 24 ヶ月とされた。

(4) 標準物質

一次標準物質は、1 mL 中にたん白質 \blacksquare mg を含むよう原薬を希釈して調製され、 \blacksquare °C 以下で保存さ

れる。一次標準物質については、再評価（年 回）を行い、その結果、品質の変化が認められた場合は、常用標準物質の一部を分取し、これを一次標準物質として、次の一次標準物質又は常用標準物質を設定する。一次標準物質の規格及び試験方法として、原薬の規格及び試験方法に加え、超遠心分析、ペプチドマッピング、オリゴ糖マッピング及び分子量が設定されている。

常用標準物質はとの をして調製するが、調製方法、保存条件並びに規格及び試験方法は、一次標準物質と同一である。常用標準物質については、再評価（年 回）を行い、品質が変化しないことを確認する。

<審査の概略>

機構は、提出された資料に対して、以下の主要な検討を含む審査を行い、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) ウイルス除去ろ過工程におけるウイルスクリアランス評価について

機構は、ERV の総ウイルスクリアランス指数の算出にあたり、ウイルス除去ろ過工程のみ ERV に代えて X-MuLV を用いてウイルスクリアランス試験を実施した理由を求めた。

申請者は、関連ウイルスである ERV がウイルス除去ろ過工程のろ液中で不安定であることから、ろ液中での安定性や ERV との類似性を踏まえ、特異的モデルウイルスとして X-MuLV を選択し、得られた試験成績を加算して ERV の総ウイルスクリアランス指数を算出したことを説明した。

機構は、異なるウイルスを用いた試験成績を加算し、製造工程全体のウイルスクリアランス能を評価することは、一般的に許容されないと考える。ただし、本薬の製造工程で使用されるウイルス除去膜の特性から、当該工程においては原理的にウイルス除去膜の平均孔径より十分に大きいウイルスはろ過されないこと、及び ERV と X-MuLV のサイズをはじめとする特性が類似していることを踏まえると、今回、ERV に対する総ウイルスクリアランス能を評価するにあたり、当該工程に限り、やむを得ず X-MuLV の試験成績を用いたことは受け入れ可能である。

また、当該工程について、ポリオウイルス I 型を用いて実施された試験成績を、よりサイズの大きいレオウイルス III 型及び仮性狂犬病ウイルスの試験成績として外挿しているが、試験に汎用されているサイズの小さなウイルスを用いた適切な試験により得られた結果を、よりサイズの大きいウイルスに外挿することは経験的に許容可能と考える。

(2) 非ヒト型糖鎖の安全性について

機構は、ゴリムマブに非ヒト型シアル酸である NGNA（全糖鎖の %）及び非ヒト型糖鎖である α Gal（全糖鎖の %）を含む糖鎖が結合されていることを踏まえ、非ヒト型糖鎖構造を高い割合で有する本剤を投与することにより、安全上の問題が生じないか説明を求めた。

申請者は、国内外の 2,000 名を超える患者での使用経験において、5%以上の注射部位反応等が認められたものの、いずれも軽度であり、かつアレルギーに関連する重篤な有害事象は認められなかったこと、また、本剤に対する抗体の発現率及び発現した場合の抗体価は低かったことから、ゴリムマブに結合した非ヒト型糖鎖構造が抗原性及び免疫原性を示す可能性、並びに本剤の投与によりヒトに安全上の問題

が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、回答を了承した。

(3) 原薬の規格及び試験方法について

機構は、原薬の規格及び試験方法に、電荷の変化を伴わない構造変化を検出でき、翻訳後修飾等による不均一性を含めた構造の恒常性を直接に確認するための試験を設定することを求めた。

申請者は、ゴリムマブの翻訳後修飾等による不均一性を含めた構造の恒常性を担保するため、原薬の規格及び試験方法に、ペプチドマップを設定すると回答した。

機構は、回答を了承した。

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、ヒト TNF α に対する結合能の解析、ヒト TNF α 活性の抑制機序、Fc 受容体 (FcR) への結合及び Fc を介する作用、結合特異性、マウス多発性関節炎モデルに対する作用が検討された。副次的薬理試験として、ヒト正常組織に対する交差反応性が検討された。安全性薬理試験は実施されていないが、ICH ガイドラインに準拠し、カニクイザルを用いた 6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験並びに 1 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験の中で、安全性薬理コアバッテリー項目が検討された。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験については実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ヒト TNF α に対する結合能の解析 (4.2.1.1.1)

① 可溶性 TNF α に対する結合

単量体及び 3 量体の可溶性ヒト TNF α に対する本薬の結合親和性が表面プラズモン共鳴測定法を用いて検討された。本薬及びインフリキシマブの可溶性 3 量体 TNF α に対する結合の平均 K_D 値はそれぞれ 18 及び 44 pmol/L であり、単量体 TNF α に対する平均 K_D 値はそれぞれ 77 及び 499 pmol/L であった。

② 細胞膜上に存在する TNF α に対する結合

TNF α 変換酵素 (TACE) による切断を受けずに膜結合型として細胞膜上に留まる Δ 1-12 欠失変異ヒト TNF α を発現するマウス骨髄腫細胞株 (K2) を用いて、本薬の膜結合型 TNF α に対する結合活性が検討された。本薬及びインフリキシマブの膜結合型 TNF α に対する結合量は濃度に依存して増加し、高濃度では結合の飽和が認められた。本薬及びインフリキシマブの膜結合型 TNF α に対する平均 K_D 値は、それぞれ 1.62 及び 1.08 nmol/L であった。

また、p75 TNF 受容体 (TNF-R) を強制発現させたマウス骨髄腫細胞株を用いて、p75 TNF-R に結合した可溶性ヒト TNF α に対する本薬の結合活性が検討された。本薬及びインフリキシマブは p75 TNF-R に結合した TNF α に対しても結合し、平均 K_D 値はそれぞれ 0.85 及び 0.92 nmol/L であった。

③ TNF α -抗体複合体の化学量論的解析

可溶性ヒト TNF α と本薬を 1 対 10 のモル比で混合し、形成した複合体をゲルろ過クロマトグラフィーによって分離し、その分子量を示差屈折率及び多角度光散乱検出器で測定することにより、複合体の化学量論比が検討された。1 又は 2 分子の可溶性 3 量体 TNF α と 3 分子の本薬が結合して形成される複合体に加え、さらに高分子量の複合体の形成も認められた。インフリキシマブでも同様の複合体の形成が認められた。

2) ヒト TNF α 活性の抑制機序 (4.2.1.1.2)

① TNF-R に対する TNF α の結合阻害及び TNF-R からの TNF α の解離の促進

[¹²⁵I]標識ヒト TNF α ([¹²⁵I]-TNF α , 30 ng/mL) と本薬の混合液を、p55 又は p75 TNF-R と IgG₁ の Fc 領域を融合させたたん白をコートしたウェルに添加し、ウェルに結合した放射活性を測定することにより、TNF-R への TNF α の結合に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬及びインフリキシマブは、p55 及び p75 TNF-R に対するヒト TNF α の結合を濃度依存的に阻害したが、陰性対照抗体は阻害しなかった。本薬及びインフリキシマブの 50%阻害濃度 (IC₅₀) は、p55 TNF-R に対してはそれぞれ 67 及び 43 ng/mL、p75 TNF-R に対してはそれぞれ 110 及び 45 ng/mL であった。

また、上記の融合たん白をコートしたウェルにあらかじめ [¹²⁵I]-TNF α を結合させ、本薬 (5 μ g/mL) を添加してウェルに残存した放射活性を測定することにより、TNF-R からの TNF α の解離に対する本薬の促進作用が検討された。本薬存在下では p55 及び p75 TNF-R のいずれにおいても TNF α の解離が経時的に増大し、p55 TNF-R からは 1 時間後には約 40%、3 時間後には約 60%、23 時間後には約 75%の TNF α の解離が、また、p75 TNF-R からは 1 時間後には約 70%、3 及び 23 時間後には約 80%の TNF α の解離が認められた。インフリキシマブにおいても本薬と同程度の解離が認められた。一方、陰性対照抗体又は培養液単独では、23 時間後に 30~35%の TNF α の解離が認められたのみであった。

② ヒト TNF α による細胞傷害活性に対する抑制作用

可溶性ヒト TNF α (最終濃度 0.1 ng/mL)、又は TACE 耐性の膜結合型ヒト TNF α を発現する K2 細胞と本薬の混合液を、ヒト横紋筋肉腫細胞株 (KYM-1D4) に添加し、生細胞の割合を測定することにより、TNF α 誘発細胞傷害活性に対する本薬の作用が検討された。本薬及びインフリキシマブは、可溶性及び膜結合型 TNF α 誘発細胞傷害活性を濃度依存的に抑制したが、陰性対照抗体は抑制しなかった。本薬及びインフリキシマブの IC₅₀ 値は、可溶性 TNF α 誘発細胞傷害活性に対してはそれぞれ 3.2 及び 16 ng/mL、膜結合型 TNF α 誘発細胞傷害活性に対してはそれぞれ 0.16 及び 0.30 μ g/mL であった。

③ ヒト TNF α による細胞接着分子の発現に対する作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて、ヒト TNF α (1 ng/mL) 刺激により誘発される細胞接着分子 (E-セレクトイン) の発現に対する本薬の作用が検討された。ヒト TNF α 刺激により HUVEC は E-セレクトインを顕著に発現したが、本薬又はインフリキシマブの前処置により、E-セレクトインの発現量は濃度依存的に抑制された。本薬及びインフリキシマブの IC₅₀ 値はそれぞれ 6.2 及び 17.6 ng/mL であった。また、TNF α 刺激 4 時間後に本薬 (5 μ g/mL) を添加した場合にも、本薬の非添加時と比べて明らかに E-セレクトインの発現が抑制された。TNF α 刺激後にも本薬により E-セレクトインの発現が抑制されたことについて、申請者は、本薬の添加により TNF-R からの TNF α の解離が促進されたことによるものと考察してい

る。

④ TNF α の生理活性に対する作用

ヒト TNF α (1 ng/mL) による HUVEC の細胞接着分子 (ICAM-1 及び VCAM-1) の発現並びに IL-6、IL-8 及び GM-CSF の産生、ヒト正常皮膚線維芽細胞の IL-6、GM-CSF 及び G-CSF の産生に対する本薬の作用が検討され、本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 10、6.1、3.0、1.2、1.1、1.0、0.5 及び 0.8 ng/mL であった。一方、インフリキシマブの IC₅₀ 値はそれぞれ 21、5.4、7.8、4.0、4.0、2.9、1.1 及び 2.1 ng/mL であった。

3) Fc 受容体 (FcR) への結合及び Fc を介する作用 (4.2.1.1.3)

ヒト新生児 Fc 受容体 (FcRn) は、IgG の胎児への移行や血中濃度の維持など、抗体の体内動態に影響を及ぼし、また、Fc γ R は免疫担当細胞の活性化及び抗体依存性細胞傷害 (ADCC) などのエフェクター機能に関与すると考えられていることから、FcRn 及び Fc γ R (Fc γ RI、Fc γ RIIa 及び Fc γ RIIIa) への本薬の結合及び本薬の Fc を介する機能が検討された。

① ヒト新生児 Fc 受容体 (FcRn) への結合

pH の低いエンドソーム内でのモノクローナル抗体の FcRn に対する結合能が、血中濃度の維持に影響を与えることが示されているため (Lobo ED et al. *J Pharm Sci.* 93: 2645-2668, 2004)、低 pH 下における本薬の FcRn への結合が検討された。pH6.2 の緩衝液で調製した本薬又はインフリキシマブを、ビオチン¹標識ヒト IgG₁モノクローナル抗体 (4 μ g/mL) 及び his6-tag²を付加した FcRn (8 μ g/mL) と混合し、ストレプトアビジンをコートしたドナービーズ及びニッケルイオンをコートしたアクセプタービーズを添加したところ、各ビーズが近接することにより発する化学発光は、本薬及びインフリキシマブの濃度に依存して阻害され、本薬及びインフリキシマブと FcRn との結合が認められた。

② Fc γ RI、Fc γ RIIa 及び Fc γ RIIIa への結合

a) Fc γ RI に対する結合

Fc γ RI を発現しているヒト単芽球様細胞株 U937 を用いて、本薬の Fc γ RI への結合が検討された。本薬及びインフリキシマブは [¹²⁵I]標識インフリキシマブ (0.2 μ g/mL) の Fc γ RI への結合を競合的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.09 及び 0.21 μ g/mL であった。

b) Fc γ RIIIa に対する結合

Fc γ RIIIa を発現しているヒト慢性骨髄性白血病細胞株 K562 を用いて、本薬の Fc γ RIIIa への結合が検討された。本薬又はインフリキシマブの TNF α との免疫複合体は [¹²⁵I]標識されたマウス・ハムスターキメラ型抗マウス CD3 抗体 (2C11) 及びラット抗 2C11 (可変領域) 抗体の免疫複合体 (0.6 μ g/mL) の Fc γ RIIIa への結合を競合的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 1.3 及び 0.2 μ g/mL であった。また、免疫複合体を形成していない本薬及びインフリキシマブの Fc γ RIIIa への結合は、いずれも 100 μ g/mL 以上でのみ認められた。

¹ ストレプトアビジンと結合する。

² ヒスチジンが 6 残基連なった構造を有し、ニッケルイオンと結合する。

c) FcγRIIIa に対する結合

ヒト末梢血単核球 (PBMC) より分離した、FcγRIIIa を発現している NK 細胞を用いて、本薬の FcγRIIIa への結合が検討された。本薬及びインフリキシマブは^[125I]標識抗ヒト FcγRIIIa 抗体 (0.3 μg/mL) の FcγRIIIa への結合を競合的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 299 及び 19 μg/mL であった。なお、脱グリコシル化した本薬の FcγRIIIa への結合は認められなかった。

申請者は、FcγR への親和性に本薬とインフリキシマブで差がみられたことについて、Fc 領域のシアル酸及びフコースの付加の程度が FcγR への結合能に影響することが知られており、本薬のシアル酸及びフコースの付加の程度がインフリキシマブよりも高いことによると考察している。

③ LPS で刺激したヒト単球に対する抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 及び補体依存性細胞傷害 (CDC) (4.2.1.1.3)

a) ADCC 活性

標的細胞及びエフェクター細胞 (ヒト末梢血単核球 <PBMC>) を本薬とともに培養し、傷害された標的細胞の割合を指標として本薬の ADCC 活性が検討された。LPS 刺激したヒト単球を標的細胞とした検討においては、本薬及びインフリキシマブの ADCC 活性は認められなかった。一方、TACE 耐性の膜結合型ヒト TNFα を発現させた K2 細胞を標的細胞とした検討においては、本薬及びインフリキシマブともに用量依存的な ADCC 活性が認められた。なお、脱グリコシル化インフリキシマブではわずかな ADCC 活性が認められたのみであった。

b) CDC 活性

LPS 刺激したヒト PBMC 又は TACE 耐性の膜結合型ヒト TNFα を発現する K2 細胞に、本薬及びヒト血清補体成分を添加し、死細胞を指標として本薬の CDC 活性が検討された。ヒト PBMC を用いた検討においては、死細胞は陰性対照抗体及び補体による処理の場合と変化がなく、本薬を介した CDC 活性は認められなかった。一方、膜結合型ヒト TNFα 発現 K2 細胞を用いた検討においては、本薬及び補体処理により、明らかな CDC 活性が認められた。

申請者は、本薬の ADCC 及び CDC 活性の誘導が試験系により異なった原因として、LPS 刺激したヒト PBMC においては、多量の可溶性 TNFα が培養上清に分泌されていたが、細胞膜上には膜結合型 TNFα がわずかに検出されるのみであったのに対し、TACE 耐性の膜結合型 TNFα を発現している K2 細胞では明らかな膜結合型 TNFα の発現が認められたことから、細胞膜上に存在する TNFα の密度の違いによるものと考察している。

4) 結合特異性 (4.2.1.1.4)

① TNF リガンドスーパーファミリーに対する結合及び中和活性

ヒト横紋肉腫細胞株 (KYM-1D4) を用いて、アクチノマイシン D (0.5 μg/mL) 存在下で TNF リガンドスーパーファミリーであるリンホトキシン (LT) α により誘発される細胞傷害活性に対する本薬の作用が検討された。本薬及び陰性対照抗体は、1000 μg/mL においても、LTα (25 ng/mL) の細胞傷害活性に影響

響を与えなかった。一方、エタネルセプトは用量依存的に LT α の細胞傷害活性を抑制した。また、本薬は TNF リガンドスーパーファミリーである LT α 、LT α_1/β_2 、TNF receptor-associated apoptosis-inducing ligand (TRAIL) 及び glucocorticoid-induced TNF receptor ligand (GITRL) に対して特異的な結合を示さなかった。

② 各動物種由来 TNF に対する中和活性

マウス線維肉腫細胞株 (C*) に対する細胞傷害活性を指標として、各動物種の TNF に対する本薬の中和活性が検討された。本試験では各動物種のリンパ球画分中の付着性細胞を LPS で刺激して産生させた TNF が用いられ、アクチノマイシン D 存在下で C* に対して約 80% の細胞傷害を与える濃度に調製された。本薬はヒト及びチンパンジーの TNF に対し、ほぼ同程度の中和活性を示し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 3.94 及び 2.60 ng/mL であった。本薬はカニクイザル (IC₅₀ 値: 39.6 ng/mL)、ブタオザル (74.3 ng/mL)、ヒヒ (91.5 ng/mL)、アカゲザル (111 ng/mL) 及びイヌ (242 ng/mL) の TNF に対しても中和活性を示したが、その IC₅₀ 値はヒト TNF と比較して約 10~60 倍高かった。また、マウス及びラット TNF に対しては 1000 μ g/mL においても中和活性を示さなかった。

③ カニクイザル遺伝子組換え TNF α に対する結合能及び中和活性

カニクイザルの遺伝子組換え TNF α の精製たん白を用いて、カニクイザル TNF α に対する本薬の結合能が表面プラズモン共鳴測定法により検討された。カニクイザル遺伝子組換え TNF α に対する本薬の結合の K_D 値 (平均値 \pm 標準偏差) は 440 \pm 75 pmol/L であったのに対し、比較に用いたヒト TNF α に対する K_D 値 (平均値 \pm 標準偏差) は 13 \pm 1 pmol/L であり、カニクイザル TNF α に対する結合親和性はヒト TNF α に対する親和性の約 1/34 であった。

また、前項と同様に C* に対する細胞傷害活性を指標として、カニクイザル TNF α に対する本薬の中和活性が検討された。カニクイザル TNF α (100 pg/mL) に対する本薬の中和活性 (EC₅₀ 値: 2.3 μ g/mL) は、ヒト TNF α に対する中和活性 (0.032 μ g/mL) の約 1/72 であった。固定濃度の本薬により中和可能なカニクイザル TNF α の濃度を検討した試験では、5 μ g/mL の本薬によって 25 pg/mL のカニクイザル TNF α が完全に中和された。

④ マウス TNF α に対する抗マウス TNF α モノクローナル抗体 cV1q の結合能及び中和活性 (4.2.1.1.5)

マウスを用いた本薬の毒性試験において使用された抗マウス TNF α モノクローナル抗体である cV1q は、マウス遺伝子組換え TNF α に対し高い親和性で結合し (K_D 値: 118 pmol/L)、WEHI164 を用いた細胞傷害試験でマウス TNF α に対する中和活性を示した。cV1q は Δ 1-12 欠失変異マウス膜結合型 TNF 発現マウスミエローマ細胞への結合能を有し、*in vitro* でこの細胞に対して CDC も誘導した。また、cV1q は WEHI164 に対する細胞傷害試験でマウス LT による細胞傷害活性を中和せず、マウス TNF α に対する特異性を示した。

5) マウス多発性関節炎モデルに対する作用 (4.2.1.1.6)

ヒト TNF α を恒常的に発現し、ヒトの RA に類似した関節炎を発症する Tg197 トランスジェニックマウスを用いて、多発性関節炎に対する本薬の抑制作用が検討された。Tg197 マウス (各群雌 8 例、4 週齢) に本薬 1、3、10 又は 30 mg/kg を単回皮下投与し、投与日、投与後 1、2、3 週目及び 23 日目に関節炎の

*: 新薬承認情報公開時に置き換え

症状をスコア化して評価したところ、リン酸緩衝生理食塩液（PBS）投与群と比較して、いずれの本薬投与群でも関節炎スコアの増加抑制が認められた。投与後2及び3週目では抑制効果が減弱したが、30 mg/kg 投与群においては試験終了時の23日目においてもPBS投与群と比較して有意な抑制効果が認められた。また、投与後23日目に作成した後肢関節の病理組織標本の重症度順位による評価では、本薬の用量依存的な重症化の抑制傾向が認められ、30 mg/kg 投与群ではPBS投与群と比較して有意差が認められた。

(2) 副次的薬理試験

1) ヒト正常組織に対する本薬の交差反応試験 (4.2.1.2.1)

ヒト正常組織凍結標本³に対する本薬（1及び10 µg/mL）の交差反応性が免疫組織染色法により検討された。本薬は大部分の正常組織切片に対し特異的な染色を示さなかったが、10 µg/mL 群の3例中2例において皮膚上皮組織（皮膚付属器等）に軽微から中等度の、3例中1例において乳頭上皮（乳腺のマルピギー層等）に軽微から軽度の染色がそれぞれ認められた。申請者は、これらの所見について、TNFαに対する抗体による免疫組織染色においてヒト皮膚上皮の基底層及び皮脂腺、エクリン腺等にTNFαの発現が認められたとの報告（Kolde G et al. *Arch Dermatol Res.* 284: 154-158, 1992、Kristensen M et al. *Clin Exp Immunol.* 94: 354-362, 1993）に一致する所見であると説明している。

<審査の概略>

機構は、以上の申請資料より、本薬の薬理作用は示されており、RAに対する本薬の効果は説明可能であると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

カニクイザルを用いて本薬の皮下又は静脈内投与時の薬物動態が検討された。血清中本薬濃度は酵素結合免疫吸着測定法（ELISA法）及び電気化学発光免疫測定法（ECLIA法）（定量下限：0.05～0.0781 µg/mL <ELISA法>、0.04 µg/mL <ECLIA法>）、乳汁中本薬濃度はECLIA法（定量下限：0.05 µg/mL）により測定された。抗ゴリムマブ抗体の測定にはELISA法が用いられた。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2.1、4.2.2.2.4、4.2.2.2.5)

雄性カニクイザルに本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表11のとおりであった。同用量の本薬を単回皮下及び静脈内投与した試験のAUC_{0-∞}の比較から、皮下投与時の本薬のバイオアベイラビリティは63%と推定された。抗ゴリムマブ抗体は10 mg/kg 単回皮下投与21日後に3例中2例で、投与35日後にすべてのサルで検出された。また10 mg/kg 単回静脈内投与28日後に3例中2例で、投与35日後にすべてのサルで検出された。なお、1及び5 mg/kg 単回静脈内投与については、抗ゴリムマブ抗体の測定は行われていない。

³ 「Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use」（1997 米国FDA/CBER）で推奨されている全組織を含む。

表 11 カニクイザルに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与 経路	例数	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (day)	AUC _∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	CL (mL/day/kg)	Vd _z (mL/kg)
10	s.c.	3	65.02 ± 11.62	1.67 ± 0.58	437.31 ± 109.35	23.77 ± 5.48*	45.04 ± 5.65*
1	i.v.	3	19.8 ± 1.90	-	70.0 ± 13.91	14.6 ± 2.73	73.6 ± 4.51
5	i.v.	3	110.3 ± 6.97	-	335.4 ± 63.86	15.3 ± 3.16	68.5 ± 10.93
10	i.v.	3	273.4 ± 78.4	-	691.9 ± 97.7	14.7 ± 2.18	61.1 ± 8.5

平均値 ± 標準偏差。C_{max} : 最高血清中濃度、t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、AUC_∞ : 血清中濃度曲線下面積、CL : 全身クリアランス、Vd_z : 最終相における分布容積。* : CL/F 及び Vd_z/F

2) 反復投与試験 (4.2.3.2.1、4.2.3.2.3)

雌雄カニクイザル (各群雌雄各 8 例) に本薬 25 及び 50 mg/kg を週 2 回、26 週間反復皮下投与したとき、初回投与 0 日から 3 日までの AUC_{3d} はそれぞれ 371.92±253.86 及び 563.32±419.39 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、最終投与 0 日から 3 日までの AUC_{178-181d} はそれぞれ 2621.60±449.98 及び 5657.46±2135.15 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であり、AUC から算出した累積率はそれぞれ 5.71±0.85 及び 8.90±6.89 であった。また、最終投与後の t_{1/2} はそれぞれ 16.31±6.88 及び 14.31±1.74 日であった。血清中本薬濃度のトラフ値より 25 及び 50 mg/kg 投与群ともに初回投与 140 日後 (投与 41 回目) までに定常状態に達することが確認された。

雌雄カニクイザル (各群雌雄各 8 例) に本薬 25 及び 50 mg/kg を週 1 回、25 週間反復静脈内投与したとき、初回投与後の AUC_{7d} はそれぞれ 1847.43±372.99 及び 4674.19±623.27 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、最終投与 (投与 25 回目) 後の AUC_{168-175d} はそれぞれ 5809.40±3385.15 及び 11634.83±2750.56 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であり、AUC から算出した累積率はそれぞれ 2.99±1.39 及び 2.48±0.50 であった。また、最終投与後の t_{1/2} はそれぞれ 11.16±9.35 及び 17.66±1.56 日であった。血清中本薬濃度のトラフ値より 25 及び 50 mg/kg 投与群ともに初回投与 112 日後 (投与 16 回目) までに定常状態に達することが確認され、定常状態における CL_{ss} はそれぞれ 6.87±7.12 及び 4.55±1.21 mL/day/kg、Vd_{ss} はそれぞれ 51.44±28.52 及び 68.49±22.29 mL/kg であった。

抗ゴリムマブ抗体は 25 mg/kg 投与群でのみ反復皮下投与 80 日後に 16 例中 1 例で、反復静脈内投与 84 日後に 16 例中 1 例で検出され、当該サル血清中本薬濃度は速やかに消失した。

3) 同等性/同質性評価試験 (4.2.2.2.2~3)

開発過程において本薬は 2 種類の異なる産生細胞株 (A* 及び B*) 及び製剤 (液剤及び凍結乾燥製剤) が使用されたため、本薬の薬物動態プロファイルにおける産生細胞株及び剤形間差の有無を検討する目的でサルを用いた単回皮下投与試験が実施された。

雄性カニクイザル (各群 10 例) に A* 由来及び B* 由来の本薬 (凍結乾燥製剤) をそれぞれ 10 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、両投与群の C_{max} はそれぞれ 54.26±16.13 及び 55.63±17.58 $\mu\text{g/mL}$ 、0 日から 10 日までの AUC_{10d} はそれぞれ 438.84±139.47 及び 403.29±117.98 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であり、いずれも同程度であった。

雄性カニクイザル (各群 15 例) に B* 細胞株由来の凍結乾燥製剤及び液剤をそれぞれ 3 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、両投与群の C_{max} はそれぞれ 22.98±8.95 及び 22.71±5.88 $\mu\text{g/mL}$ 、0 日から 10 日までの AUC_{10d} はそれぞれ 162.43±52.20 及び 154.45±37.37 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であり、いずれも同程度であった。

(2) 分布

本薬はヒト型 IgG₁ 抗体であり、一般に生体高分子医薬品の細胞内への取り込みは大きくなく、本薬の

* : 新薬承認情報公開時に置き換え

分布容積、標的たん白質、ヒト正常組織への交差反応性等からも組織移行性は低いと考えられるとの理由から、本薬の分布試験は実施されなかった。なお、非標識体を用いた胎児移行を検討する試験が実施された。

1) 胎児移行 (4.2.3.5.2.1)

妊娠カニクイザル (各群 4 例⁴) に本薬 25 及び 50 mg/kg を、妊娠 20～51 日に週 2 回反復皮下投与したところ、妊娠 100～103 日目における血清中本薬濃度の胎児/母動物比はそれぞれ 0.38±0.13 及び 1.32±1.53 であった。

抗ゴリムマブ抗体は、妊娠 100 日に 25 mg/kg 投与群の母動物 12 例中 1 例のみで検出された。

(3) 代謝及び排泄

本薬はヒト型 IgG₁ 抗体であるため、ヒトでは内因性 IgG 抗体と同様の経路によりリソソーム内で小ペプチド及びアミノ酸に加水分解され、排泄又は生体内で再利用されると考えられるとの理由から、本薬の代謝及び排泄経路に関する検討は実施されなかった。なお、本薬の乳汁移行を検討する試験が実施された。

1) 乳汁移行 (4.2.3.5.3.1)

妊娠～授乳期のカニクイザルに本薬 25 及び 50 mg/kg (それぞれ 10 及び 8 例) を、妊娠 50 日から出産後 33 日まで週 2 回反復皮下投与したところ、乳汁中本薬濃度は授乳 14 日目 (投与後 2 日目) においてそれぞれ 0.75±0.20 及び 3.65±1.95 µg/mL、授乳 28 日目 (投与後 2 日目) においてそれぞれ 0.79±0.19 及び 3.62±2.09 µg/mL であった。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないものと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。本薬の安全性薬理及び免疫毒性は毒性試験に組み込んで評価されている。なお、毒性試験で用いた動物では、いずれの試験においても投与期間中の本薬曝露量は維持されていたことが確認されている。また、本薬の類似抗体である抗マウス TNF α モノクローナル抗体 (cV1q) を用いて、マウスにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.2.1～3)

単回投与毒性試験は実施されていない。カニクイザルを用いた 6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2.1) 並びに 1 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.2 及び 4.2.3.2.3) の初回投与後の観察期間

⁴ 母動物は 25 及び 50 mg/kg 群にそれぞれ 12 及び 14 例組み込まれ、その半数で血清中本薬濃度の胎児/母動物比が算出される予定であったが、流産等により実際に胎児/母動物比が算出できたのはそれぞれ 4 例であった。

(皮下投与試験では3日間、静脈内投与試験では1週間)の結果に基づいて単回投与時の毒性評価が行われた。50 mg/kg まで死亡は認められず、急性の毒性兆候は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、カンクイザルにおける6ヵ月間皮下投与毒性試験並びに1ヵ月間及び6ヵ月間反復静脈内投与毒性試験が実施された。6ヵ月間静脈内投与毒性試験において、休薬期間終了後に低用量群の1例で真菌感染による播種性ヒストプラズマ症が認められ、本薬投与による免疫抑制に起因する可能性は完全には否定できないと考えられている。また、6ヵ月間皮下投与毒性試験において、本薬投与群で投与部位の皮下に軽微から中等度の慢性炎症が認められたが、用量依存性は認められず、対照群でも少数例認められたことから、毒性学的意義は少ないと判断されている。カンクイザルにおける6ヵ月間皮下投与毒性試験の無毒性量(50 mg/kg)における定常状態の曝露量⁵(トラフ値)は、日本人健康成人男性を対象とした単回皮下投与試験(C0524T23試験)において、臨床最大用量100 mgを単回皮下投与したヒトでの曝露量(C_{max})と比較して、約303倍とされている⁶。

1) カンクイザルにおける6ヵ月間反復皮下投与毒性試験(4.2.3.2.1)

カンクイザルに本薬0(生理食塩液)、25及び50 mg/kgが、週2回、13及び26週間皮下投与された。本試験では免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD14⁺、CD16⁺、CD20⁺、CD44⁺及びCD45RA⁺細胞)、T細胞依存性抗体産生試験(スカシ貝ヘモシアニン(KLH)をフロイント不完全アジュバントとともに2回筋肉内投与し、抗KLH抗体を測定)及びリンパ組織の免疫組織化学的検査(CD3⁺及びCD20⁺細胞)が実施され、また安全性薬理の評価も実施された。25 mg/kg以上の投与群で投与部位の軽度な浮腫及び病理組織学的検査で軽微から中等度の慢性炎症(リンパ形質細胞性血管周囲炎)が認められたが、用量依存性が認められなかったこと、対照群でも少数例で同様の軽微な所見が認められていること及び休薬による回復傾向が認められていることなどから、毒性学的に意義のある所見とは判断されていない。その他に、本薬投与に関連した毒性学的に意義のある変化は認められなかった。免疫学的検査では、25 mg/kg投与群の雌で試験86日にCD3⁺細胞数、CD4⁺細胞数、CD8⁺細胞数、CD44⁺細胞数及びCD45RA⁺細胞数の増加、50 mg/kg投与群の雄で試験2日に総リンパ球数、CD3⁺細胞数及びCD8⁺細胞数の増加、また試験2及び86日にCD20⁺細胞数の増加が認められた。25 mg/kg投与群の雌の変化については、雌1/8例を除き、対照群又は同群雌の投与前値の範囲内であり、投与期間中に一定の増加傾向は認められなかったことなどから、また50 mg/kg投与群の雄の変化についてはCD3⁺細胞数及びCD8⁺細胞数の個体値はいずれもほぼ対照群又は同群雄の投与前値の範囲内であること、投与期間中に全例が一貫した変化を示さなかったことなどから、それぞれ本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。T細胞依存性抗体産生試験及び免疫組織化学的検査では、本薬投与に関連した変化は認められなかった。以上の結果より、本試験の無毒性量は50 mg/kgと判断されている。安全性薬理に関連した心血管系(血圧、心拍数及び心電図)、中枢神経系(一般状態観察及び直腸温)及び呼吸器系(呼吸数)への影響は、血圧を除いて認められなかったと判断されている。また、血圧については、25 mg/kg投与群の雄で投与5週目に血圧低下が認められたが、投与13及び26週では認められていないことなど

⁵ カンクイザルにおける6ヵ月間皮下投与試験(週2回投与)における試験141~182日の定常状態での血中濃度の平均値。

⁶ 日本人RA患者に申請用法・用量で本薬を反復投与した際のAUCは算出されていない。

から、本薬投与に関連する変化ではないと判断されている。

2) カニクイザルにおける 1 ヶ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2.2)

カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、10 及び 50 mg/kg が、週 1 回、4 週間静脈内投与された。本試験では免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析 (CD2+、CD4+、CD8+ 及び CD20+ 細胞)、T 細胞依存性抗体産生試験 (KLH をフロイント不完全アジュバントとともに 2 回筋肉内投与し、抗 KLH 抗体を測定)、*ex vivo* サイトカイン産生試験 (KLH 投与後の末梢血単核球を *ex vivo* で再度 KLH により刺激し、IL-4、IL-6 及び IFN- γ を測定) 及びリンパ組織の免疫組織化学的検査 (CD3+ 及び CD20+ 細胞) が実施され、また安全性薬理の評価も実施された。10 mg/kg 以上の投与群の雄において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加が認められたが、個体値が背景データの範囲内であったこと、最高値は 10 mg/kg 投与群の個体であり投与量又は曝露量との相関性が認められなかったこと、サルにおける 6 ヶ月間反復皮下投与試験及び 6 ヶ月間反復静脈内投与試験 (本項 (2) の 1) 及び 3) 参照) では肝酵素の異常は認められていないことなどから、本薬投与に関連する変化ではないと判断されている。その他の評価項目について、免疫毒性の評価も含めて、本薬投与に関連した毒性学的に意義のある変化は認められなかった。以上の結果より、本試験の無毒性量は 50 mg/kg と判断されている。安全性薬理に関連した心血管系 (血圧、心拍数及び心電図)、中枢神経系 (一般状態観察及び直腸温) 及び呼吸器系 (呼吸数) への影響は、心電図を除いて認められなかったと判断されている。心電図については、10 mg/kg 投与群の雄のみで 2 週目及び 5 週目に心電図の QRS 間隔の延長が認められ、10 mg/kg 以上の投与群の雌で 2 週目に心拍数の低下に伴う心電図 RR 間隔の延長、50 mg/kg 投与群の雌で 2 週目に QT_c 間隔の延長が認められたが、9 週目にはいずれの投与群においても心電図の異常は認められなかった。これらの心電図の所見については、QRS 間隔の延長については用量相関性が認められていないこと、いずれの変化についても各個体の測定値は、各群の投与前又は対照群の値の範囲内にあること、サルにおける 6 ヶ月間反復皮下投与試験及び 6 ヶ月間反復静脈内投与試験 (本項 (2) の 1) 及び 3) 参照) では認められていないことなどから、本薬投与との関連はないと判断されている。

3) カニクイザルにおける 6 ヶ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2.3)

カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、25 及び 50 mg/kg が、週 1 回、13 及び 25 週間静脈内投与された。本試験では免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析 (CD3+、CD4+、CD8+、CD14+、CD16+、CD20+、CD44+ 及び CD45RA+ 細胞)、T 細胞依存性抗体産生試験 (KLH を単回筋肉内投与し、抗 KLH 抗体を測定)、及びリンパ組織の免疫組織化学的検査 (CD3+ 及び CD20+ 細胞) が実施され、また安全性薬理の評価も実施された。末梢血リンパ球サブセット解析では、総リンパ球数、CD3+、CD4+、CD8+、CD20+ 及び CD45RA+ 細胞の増加が雌よりも雄で顕著に、また用量依存的に試験 2 日以降から認められたが、いずれも投与前値に対して 3 倍以下で、個体内変動の範囲内と考えられる程度の増加であること、投与期間中に減少する個体も認められ、全例で一貫して増加しなかったこと、病理組織学的に関連した所見が認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化ではないと判断されている。T 細胞依存性抗体産生試験では、25 mg/kg 以上の投与群で、用量依存的に抗 KLH 抗体陽性例数の減少が認められたが、抗体産生例の抗体価が対照群と同程度であったこと、本試験とは異なり KLH 抗原をアジュバントとともに 2 回投与した 6 ヶ月反復皮下投与毒性試験及び 1 ヶ月反復静脈内投与毒性試験 (本項 (2) 1) 及び 2) 項参