

## - バイオ医薬品において免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響 -

研究分担者：新見 伸吾（国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部）

### 研究要旨

バイオ医薬品において免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす影響について研究を行い以下の点を明らかにした。

IFN-β製剤、natalizumab、infliximab、adalimumab、alglucosidase alfa、血液凝固第 因子製剤で、有効性が低下した。即効型遺伝子組換え活性型第 因子製剤であるvatreptacog alfaの臨床第 相試験において、患者一人で中和抗体が出現した。

Cetuximab、adalimumabで 型アレルギーの発症が示された。Infliximab、trastuzumab、rituximabで 型アレルギーの発症が示唆された。alglucosidase alfa、infliximab、natalizumabで 型アレルギー反応が報告されている。Rituximab、infliximab、alglucosidase alfa、natalizumabで抗体産生が原因とみられるインフュージョン反応が報告されている。PEG-rHuMGDF、アメリカ以外で販売されたある特定のエポエチンα製剤（Eprex<sup>®</sup>）でそれらと同一性を有する内在性タンパク質の中和による重篤な自己免疫疾患が起こった。

キーワード：バイオ医薬品、免疫原性、有効性、安全性

### A．研究目的

これまでに多くのバイオ医薬品が医療の現場に提供され患者が恩恵を受けているが、有効性と安全性の観点から現在最も問題となっているのが免疫原性である。FDAの安全性情報に基づいたバイオ医薬品による抗体の産生率に関する報告では、患者の多くでバイオ医薬品に対する抗体が産生され、高いものでは約40%に達する場合がある。ほとんどのバイオ医薬品では、産生された抗体により有効性の低下及び有害事象の発症は起こらないが、中和抗体が産生され、治療効果が低下する場合もある。また、バイオ医薬品に対する抗体による有害事象については、 型アレルギー、 型アレルギー、インフュージョン反応及びバイオ医薬品に対応する内在性タンパク質の中和による重篤な自己免疫疾患などがある。そこで、本研究においては、 免疫原性が有効性に及ぼす作用、 免疫原性が安全性に及ぼす作用につい

て明らかにすることを目的として研究を行った。

### B．研究方法

文献及び海外のコンフェレンスの資料等を基に調査及び研究を行った。

### C．研究結果及び考察

#### 1．免疫原性が有効性に及ぼす作用

以下に、バイオ医薬品に対して産生された抗体によりバイオ医薬品の有効性の低下が示された例あるいは示唆された例を示す。

IFN-β製剤はバイオ医薬品の中で患者における中和抗体の陽性率が高く、Betaseron、Rebif、Avonexで、それぞれ、28～47%、5～38%、2～14%である[1]。Betaseron及びRebifにおける罹患率（1年間で再発する患者の数の一定の患者当たりの割合）が中和抗体陽性及び陰性患者で比較された[2]。その結

果、Betaseronでは中和抗体陰性患者で0.56、中和抗体陽性患者で1.08であった。また、Rebifでは中和抗体陰性患者で0.6、中和抗体陽性患者で1.0であった。IFN- $\beta$ 製剤で抗体が産生されやすいのは、IFN- $\beta$ が免疫反応を促進する性質を有していること、凝集体を形成しやすいことによると考えられる。Rebifに比べてBetaseronで中和抗体陽性率が高いのは、Betaseronを大腸菌で産生させているため、安定性及びT細胞エピトープの遮蔽などに関与する糖鎖が付加されていないこと、アミノ酸の欠失及び置換によりヒトIFN- $\beta$ と一部のアミノ酸配列が異なっていること、賦形剤として凝集体の形成促進への関与が示されているヒト血清アルブミンが添加されていることによると考えられる[3、4]。

抗体医薬品では以下のような知見が得られている。二つの無作為二重盲検プラセボコントロール試験で、再発性寛解型多発性硬化症の患者においてnatalizumabの有効性及び安全性が評価された[5]。その結果、患者の9%が抗体陽性で、そのうち一過性の陽性が3%、持続性の陽性が6%であった。3～6ヵ月において有効性の低下を示すEDSSスコアを陰性患者と比較すると、持続的な抗体陽性患者では約3倍、一過性の抗体陽性患者では約2倍増加した。一過性の抗体は6ヵ月後には陰性となり、それに伴い6～9ヵ月において指数は陰性患者と同じレベルに低下した。一方、持続的な陽性患者では高値が維持された。一過性の抗体陽性患者におけるトラフ値は12週から増加し48週後抗体陰性患者の値まで回復した。一方、持続的な抗体陽性患者におけるトラフ値は84週までは10分の1以下に低下し、その後120週まで約30%のレベルで維持された。

Infliximabによる治療で反応性を消失あるいは不寛容であったクローン病の患者において、adalimumabの有効性及び安全性が評価された[6]。その結果、有効性がみられない患者の割合は、抗体陰性患者及び抗体陽性患者で、それぞれ、15%及び80%であった。関節リウマチ患者においてadalimumabの有効性が評価された[7]。その結果、治療不良により投与が中止された患者の割合は、抗体陽性患者及び抗体陰性患者で、それぞれ、約50%及び約20%であ

った。有効性の指標の一つである最小疾患活動性の150週における達成率は、抗体陰性患者及び陽性患者で、それぞれ、約6割及び約2割であった。156週までのfollow-upにおける抗体陽性率は28%であり、そのうち67%は最初の24週で陽性となった。132週における抗体陽性患者の血中adalimumab濃度を抗体価により2段階に分けて抗体陰性患者と比べると、抗体価に依存して濃度が低下し、高い抗体価の患者では12分の1以下に低下した。硬直性脊椎炎の患者において、有効性が評価された[8]。その結果、抗体陽性患者の割合は31%であった。また、抗体陽性患者の反応者及び非反応者に占める割合は、それぞれ、約10%及び約50%であった。抗体陽性患者において、血清adalimumab濃度は、減少しているか検出できなかった。

Infliximabで治療したクローン病の患者において、トラフ値、抗infiximab抗体、有効性が評価された[9]。有効性は、有効性を確保するために投与に必要な投与期間を指標として評価され、この期間は中和抗体が産生されると短くなる。その結果、この期間は、抗体濃度が8.0  $\mu\text{g/mL}$ 以下及び以上において、それぞれ、71日及び35日であった。一方、抗体濃度が8.0  $\mu\text{g/mL}$ 以下及び以上のトラフ値は、それぞれ、11.56  $\mu\text{g/mL}$ 及び6.60  $\mu\text{g/mL}$ であった。また、infiximabで治療したりウマチ患者において、トラフ値、抗infiximab抗体、有効性が評価された[10]。その結果、抗体陽性患者の割合は約30%であり、抗体価は良好あるいは適度な反応者より非反応者で高く、抗体陽性患者の生存期間の中央値は抗体陰性患者の半分であった。投与1年後におけるトラフ値は、非反応者では検出されなかったのに対し、反応者では平均約1800 ng/mLであった。投与1年後において反応者では抗体は検出されなかったのに対し、非反応者では約200抗体単位/mLであった。Infiximabへの抵抗性のため、投与量を増加するか投与期間を短くする必要のある患者の割合は、抗体陽性患者及び抗体陰性患者で、それぞれ、約70%及び約40%であった。リウマチ患者及び脊椎関節炎の患者で抗体とトラフ値が評価された。その結果、Infiximab投与6週後のリウマチ患者における平均トラフ値は、抗体陽性患者

及び抗体陰性患者で、それぞれ、0.3 ng/mL及び15.4 ng/mLであった。同様に、脊椎関節炎の患者における平均トラフ値は、抗体陽性患者及び抗体陰性患者で、それぞれ、11.9 ng/mL及び29.5 ng/mLであった。トラフ値を抗体陽性及び陰性患者で比較した結果、投与回数が多くなるにつれて、抗体陽性患者において低下が顕著であった。

これら抗体医薬品に対して抗体が産生されるのは、キメラ抗体及びヒト化抗体ではマウス由来の配列が免疫原性を有するため、ヒト抗体では特に相補性決定領域がヒトによっては免疫原性を有することによって考えられる[11、12]。

Alglucosidase alfaについては、二つの臨床試験で89%の患者がIgG抗体陽性であり、抗体価が持続的に高い患者は、治療に対する臨床反応が低下するか運動機能が消失することを示唆する知見がある[13]。なお、血中濃度は治療後1週から12週で50%低下する。Alglucosidase alfaの適用疾患であるポンペ病とは、ライソゾームで働く酵素である酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼの遺伝子異常により、この酵素を欠損しているかあるいはその産生量が少ないため、グリコーゲンが蓄積され様々な疾患を発症する病気である。そのため、特に欠損している場合は、alglucosidase alfaが異種タンパク質として認識され、中和抗体が産生されやすい。なお、alglucosidase alfaを投与したポンペ病の患者における人口呼吸器フリーの生存率は、内在性酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼが発現している場合、30ヵ月で約7割に低下しその後一定であるのに対し、欠損している場合、約25ヵ月で0%に低下する[14]。このように、内在性酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼを欠損している患者の予後は極めて不良である。

血液凝固第 因子製剤に対する抗体はインヒビターと呼ばれ、重症血友病A患者の20～30%に出現する[15]。インヒビターは血液凝固第 因子と結合し、構造及び機能に異常を起こすと共にクリアランスを亢進させる[16]。そのため、止血効果は著しく低下又は消失し、出血の危険性に曝されることになる[17]。血友病Aは、X連鎖性劣性遺伝性の先天性凝固障害症であり、第 因子遺伝子異常のため血液凝固第 因子が欠損あるいは不足している。そのため、投与された血液凝固第 因子製剤が異物として認識され抗体が産生されやすい。

即効型遺伝子組換え活性型第 因子製剤であるvatreptacog alfaの臨床第 相試験において、本品に対する抗体が数人で産生され、そのうちの患者一人で中和抗体が出現した[18]。一方、市販の活性型第 因子製剤であるNovoSevenでは中和抗体は産生されない。結果的に、本製品の開発は中止された。なお、血液凝固系のカスケードにおいて、活性型第 因子は、第 因子の活性化を介して第 因子を活性化するだけでなく、第 因子を直接活性化する。

## 2. 免疫原性が安全性に及ぼす作用

### 2.1 型アレルギー

バイオ医薬品の投与により、ヘルパーT細胞依存的にIgE抗体が産生され、マスト細胞表面のIgE受容体に結合する。以降、ヘルパーT細胞はT細胞と略す。バイオ医薬品を再投与すると、IgE抗体に結合し、IgE受容体を介して細胞内にシグナルが伝えられる。その結果、細胞膜や細胞内の酵素が活性化され、ヒスタミン、好酸球走化因子などの化学物質が放出され、型アレルギーを発症する(図1)。さらに、好酸球

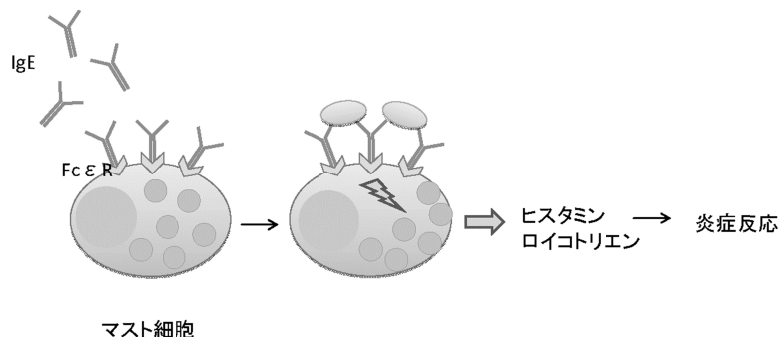


図1 型アレルギー

走化因子及びサイトカインに呼び集められた好酸球が、型アレルギー反応を増悪させる。型アレルギーの主な症状は、アナフィラキシーショック、気管支喘息、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎である。Cetuximabが投与され過敏症を発症した患者で、抗IgE抗体が検出され、

型アレルギーの発症が示された[19]。しかし、血中のIgE濃度は、他の免疫グロブリン濃度の1/1000程度と低く、その中で抗体医薬品に対して産生されたIgE抗体を検出することは、感度の問題から通常困難である。Infliximabが投与され過敏症を発症した患者8人のうち5人において、皮膚試験の結果から、

型アレルギーの発症が示唆された[20]。Infliximabが投与され過敏症を発症した6人の患者うち4人において、皮膚試験の結果から、型アレルギーの発症が示唆された[21]。Trasutuzumabが投与され過敏症を発症した3人の患者において、皮膚試験の結果から、型アレルギーの発症が示唆された[21]。Rituximabが投与され過敏症を発症した9人の患者のうち6人において、皮膚試験の結果から、型アレルギーの発症が示唆された[21]。Adalimumabが投与され投与部位反応が悪化した患者において、皮膚試験及び末梢血白血球を用いたヒスタミン遊離試験の結果から、型アレルギーの発症が示された[22]。

## 2.2 型アレルギー

型アレルギーの主な発症機構は以下の通りである。バイオ医薬品によりT細胞依存的に抗体が産生される。バイオ医薬品と抗体が結合した免疫複合体が、食細胞に処理しきれないため組織に沈着し、補体が結合し活性化される。補体は、細胞膜を破壊して組織を傷害する。あるいは、補体が好中球を集積させ、免疫複合体を貪食する際に、好中球から放出されるタンパク質分解酵素あるいは活性酸素により組織が傷害される(図2)。

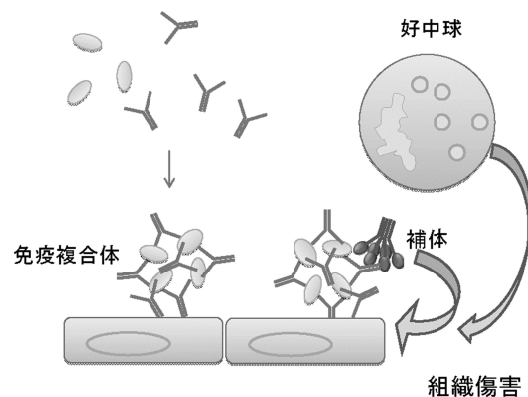


図2 型アレルギー

型アレルギーの主な疾患は、血清病(発熱、皮疹、リンパ節腫脹、関節痛)、慢性関節リウマチ、免疫複合型糸球体腎炎、全身性エリトマトーデスSLE(関節痛、微熱、疲労、口腔潰瘍、リンパ節腫脹、脾臓腫脹、光線過敏、食欲不振など)である。

Alglucosidase alfaで報告されている型アレルギーの症状は、皮膚潰瘍、皮膚壊死、関節痛、関節腫脹、ネフローゼ症候群、タンパク尿、血尿である[13]。一方、infliximab[23、24]、natalizumab[25]で血清病および血清病様型アレルギー反応が報告されている。

## 2.3 インフュージョン反応

インフュージョン反応とは、薬剤投与中または投与開始後24時間以内に発現する症状の総称である。24時間以降、また2回目の投与以降に発現することもある。なお、インフュージョン反応は型アレルギーと混同して使用されている場合がある。本稿では、インフュージョン反応とは、主に初回投与時に起こるが、2回目の投与以降でも起こる場合があるアレルギー様反応で、バイオ医薬品に対する抗IgE抗体が原因ではないと考えられるものを指す。

インフュージョン反応の症状は、型アレルギーの症状と類似している。軽度又は中程度の場合、発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、めまい、発疹などが認められる。重度の場合、アナフィラキシー様症状、肺障害、呼吸困難、低酸素症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎など)、心障害、低血圧、頻脈、顔面浮腫、血管浮腫、心筋梗塞、心室細動、

心原性ショックなどが認められる。通常、注入速度を緩めるか中止し、必要に応じて抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド剤などの投与により対処が可能である[26]。

インフュージョン反応の発症機構は明らかになっていないが、上記の型アレルギーとは異なると考えられる。抗体医薬品における発症機構としては、標的細胞表面に存在する標的分子との結合により、あるいは、抗体医薬品のFc領域とNK細胞及び好中球などの細胞表面に存在するFc受容体との結合により、細胞内にシグナルが伝達されて、サイトカインの発現亢進が起こり、一過性の炎症やアレルギー様反応が引き起こされる可能性が考えられる。

インフュージョン反応を高頻度に発症するrituximabの検討では、大半の患者で投与90分後にサイトカインが高値を示し、サイトカインが高値な症例ほど高頻度にgrade 3、4のインフュージョン反応が起こる[27]。ほとんどの抗体医薬品でインフュージョン反応が認められ、インタビューフォームの安全性（使用上の注意など）に関する項目に、インフュージョン反応に対する注意喚起が記載されている。

以下に示すケースは、抗体産生の誘導によりインフュージョン反応が増加する可能性を示すものである。Infliximabの場合、抗体陽性患者の割合は2回目の投与で最大になり約60%に達した。一方、インフュージョン反応は初回投与で起きないが、抗体陽性患者の割合の増加と相関して増加し、最大で約20%に達した。InfliximabのACCENT I無作為試験では、54週後のインフュージョン反応が起きる患者の割合は、抗体陰性患者及び抗体陽性患者で、それぞれ、24%及び38%であった[28]。Infliximabの約9年にわたる投与における抗体価の最大値は、インフュージョン反応が起きない患者に比べて起きる患者では2倍高かった[10]。Infliximab投与を一定期間継続して行っている期間と、一旦終了して一定期間後に再開した期間において、インフュージョン反応の陽性率が抗体の陽性率と比較された。その結果、最初の持続治療及び2回目の持続治療におけるインフュージョン反応の陽性率は、それぞれ、3%と17%であ

った[29]。インフュージョン反応を起こした患者における抗体価は、再開前よりも再開後で増加した。Alglucosidase alfaでは、高い抗体価の患者15人のうち8人でインフュージョン反応が起き、抗体陰性の患者3人では起きなかった[13]。Natalizumabにおいて、インフュージョン反応が起こる患者の割合は、持続的な抗体陽性の患者、一過性の抗体陽性患者及び抗体陰性患者で、それぞれ、76%、25%及び20%であった[5]。

抗体産生の誘導によりインフュージョン反応が増加する理由については明らかではないが、上記の仮説に基づくと、特に抗体医薬品の場合は抗体医薬品とそれに対する抗体の複合体がFc受容体に結合しFc受容体がクロスリンクされ、抗体医薬品単独の場合よりも強いシグナルを細胞に伝達する可能性が考えられる。

## 2.4 内在性タンパク質の中和による重篤な自己免疫疾患

### 2.4.1 PEG化組換えヒトMGDF

血小板産生を促進する可能性のある因子として、生体のグリコシル化されたヒトトロンボポエチンThrombopoetin (TPO)の最初から163アミノ酸を有するペグ化した非グリコシル化タンパク質であるPEG-rHuMGDFの臨床試験が血小板減少症、特に骨髓非破壊的前処置化学療法の設定で行われた[30、31]。これらの臨床試験でPEG-rHuMGDFはほとんどの患者で安全で血栓症とは関連しなかった。しかし、2回あるいは3回投与を受けた健常ボランティアの325名のうち13人、多数の投与および集中非骨髓機能廃絶化学療法を受けた癌患者650人のうち4人で持続的な血小板減少症(血小板数 $\leq 100 \times 10^9/L$ )が起こった。そこで最も重篤な血小板減少症の患者3人でPEG-rHuMGDFに対する抗体と血小板減少症との関連が調べられた[32]。その結果、PEG-rHuMGDFで治療した患者で内在性TPOに対する中和抗体が検出され、TPOの最初の163アミノ酸のエピトープに対して結合した。患者の2人で内在性TPOレベルが増加したが、抗TPO抗体と結合した生物学的に不活性型の免疫複合体であった。患者のHLA、血小板の表現

型およびTPOのcDNAは正常であった。500名以上の癌化学療法患者のrHuTPOを用いた臨床研究で一人の患者で部分的な中和抗体が出現した以外は抗TPO抗体に起因する血小板減少症は報告されていない[33、34]。PEG-rHuMGDFで免疫原性が生じた原因の可能性としてグリコシル化されていないことコンフォメーションの不安定性をペグ化が防御できなかったこと rHuTPO は 静 脈 投 与 で PEG-rHuMGDFは皮下投与のため、投与法の違いによる可能性が考えられる。

#### 2.4.2 組み換えヒトエリスロポエチン

エリスロポエチンは幅広く使用されているにもかかわらず、それに対する中和抗体の出現長年非常にまれな合併症であった。そのような例は1998年まではわずか3例しか公表されていなかった[35、36]。それ以来、報告された数は劇的に増加した[37、38]。そのほとんどはアメリカ以外で販売されたある特定のエポエチン $\alpha$ 製剤 (Eprex<sup>®</sup>) で治療した慢性腎不全の患者で起きた。その増加は1998年に狂牛病の恐れを回避するためにヨーロッパで勧告に従いEprex<sup>®</sup>の剤形がヒト血清アルブミンからポリソルベート80とグリシンに処方に変更されたことがきっかけとなった。結果的にPRCAの増加はその処方がエリスロポエチンの免疫原性を増加させ、投与されたおよび内因性エリスロポエチンが不活化されることによるものであった。しかし、剤形変更により免疫原性が増加した原因については以下に示すように複合的要因が考えられる。

最初に考えられた原因はポリソルベート80とEprex<sup>®</sup>によるミセルの形成の可能性である。Eprex<sup>®</sup>に処方されたポリソルベート80の濃度は0.03w/vであり臨界ミセル濃度をはるかに越える。一方、他のエポエチン $\beta$ では臨界ミセル濃度を若干しか超えない0.01w/vが含まれている。そこでミセル表面に暴露された多くのエピトープが免疫原性の増加の原因であるという仮説が立てられた。実際にEprex<sup>®</sup>をゲル濾過クロマトグラフィーで分離するとモノマーのエポエチンだけでなく高分子画分に溶出する多量のタンパク質が検出された[39]。一方、エポエチン $\beta$ ではそのような高分子画分に溶出する物質は検出され

なかった。

二番目の可能性としてEprex<sup>®</sup>を充填したシリンジに使用する未コートゴムストッパーからポリソルベート80により有機化合物が滲出しアジュバントとして働く可能性が考えられた。この有機化合物はゴムの硬化剤として通常使用されるフェノール誘導体であることが明らかになった。さらに、滲出物はEprex<sup>®</sup>製剤のポリソルベート80製剤あるいはコートしていないゴムストッパーで予め充填したシリンジのプラセボで見つかったが、コートしていないシリンジストッパーのEprex<sup>®</sup>HSA処方あるいはFluroTec<sup>®</sup>コートしたシリンジストッパーのポリソルベート80処方ではみつからなかった[40]。浸出物がアジュバントとして働くかどうか確立するために実施された動物実験で未コートゴムストッパーからの浸出物と共にオブアルブミンを皮下投与するとオブアルブミン単独よりも濃度依存的に免疫反応がより強く促進された[41]。さらに、オブアルブミンをエポエチン $\alpha$ に交換した場合、浸出物のアジュバント効果はヘマトクリット値と関連しており、RPCAの兆候と一致していた。

三番目の可能性として不適切なハンドリングと保存の可能性が考えられた。Epoetin $\alpha$ のHSAフリーの製剤はストレス条件で変性あるいは凝集体の形成を受けやすく、免疫原性を増加させる。これらストレス条件には温度の劇的な変化、明るい光に対する長期間の暴露、バイアルあるいはシリンジの過度の振動が含まれる。以下に述べるように、このように製剤の不適切なハンドリングと保存はPRCAの急増に大きな役割を果たした可能性がある。この不適切なハンドリングおよび保存は自己投与のために入手した患者によって行われた可能性がある。PRCAの発生頻度が最も高いフランスでは、患者は個人の薬局で製剤を入手し、投与まで自己保存する。従って患者の入手以降では低温流通体系が崩壊するリスクを生じる。一方、PRCAの例の数が少ないドイツとイタリアではEprex<sup>®</sup>は通常透析スタッフにより投与される。これに関連し、未コート充填シリンジの滲出物の濃度は推奨保存温度2-8℃でも保存時間と共に増加するが、46℃で2日間暴露後の製品で検出さ

れた滲出物の量はコントロールとして2-8 で保存したものよりも高かった[40]。

四番目の可能性として投与方法として皮下注射を用いたことが考えられる。先に示した様々な可能性はいずれも免疫原性を増強させるものである。従って、免疫原性が皮下投与によりさらに促進された可能性がある。

2003年にポリソルベート80で処方した製品の全てで予め充填されたシリンジをFluroTec®コートしたストッパーへ変更すると共に、低温流通体系の厳密なコントロールがなされ、慢性腎不全の患者に静脈投与する勧告がなされた。その後報告されたPRCAの例数は急速に低下した。この低下は先ほど述べた単一あるいは複数の変更によると思われるが、全ての変更がほぼ同時に行われたため、その原因を特定することは困難である。

#### D . 結 論

上記の知見を基にバイオ医薬品の承認における免疫原性の評価ポイントを考えてみると、以下のようになる。バイオ医薬品に対して抗体が産生されても、有効性及び安全性に影響を及ぼさない場合は、承認の妨げとはならないと思われる。また、抗体により有効性及び安全性が低下した場合においても、患者が受けるリスクとベネフィットの観点からケースバイケースで総合的に承認の可否が判断される。承認申請の段階では試験した患者数が少ないため、免疫原性と有効性及び安全性との関連を統計学的に評価することが困難であり、市販後に継続的な調査を求められる場合もある。最も重要な点は安全性に及ぼす影響であるが、頻度、重篤度及びその後の対処が可能かどうかの観点から総合的に判断されると思われる。一方、vatreptacog alfaの開発中止で示されるように、既に同種同効医薬品が存在する場合、新たに開発したバイオ医薬品の免疫原性が有効性及び安全性に及ぼす作用は、少なくとも先発品と同様の程度であることが要求される場合があるかもしれない。

#### E . 参考文献

- [1] M.M. van Beers, W. Jiskoot, H. Schellekens, On the role of aggregates in the immunogenicity of recombinant human interferon beta in patients with multiple sclerosis, *J Interferon Cytokine Res* 30 (2010) 767-775.
- [2] Subramanyam M: Clinical immunogenicity program design and implementation, *Immunogenicity Summit* 2011.
- [3] L. Runkel, W. Meier, R.B. Pepinsky, M. Karpusas, A. Whitty, K. Kimball, M. Brickelmaier, C. Muldowney, W. Jones, S.E. Goelz, Structural and functional differences between glycosylated and non-glycosylated forms of human interferon-beta (IFN-beta), *Pharm Res* 15 (1998) 641-649.
- [4] Thorpe R.: Unwanted immunogenicity of biosimilars and non-innovator biologicals. *Immunogenicity Summit* 2011.
- [5] P.A. Calabresi, G. Giovannoni, C. Confavreux, S.L. Galetta, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, D.H. Miller, P.W. O'Connor, J.T. Phillips, C.H. Polman, E.W. Radue, R.A. Rudick, W.H. Stuart, F.D. Lublin, A. Wajgt, B. Weinstock-Guttman, D.R. Wynn, F. Lynn, M.A. Panzara, The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL, *Neurology* 69 (2007) 1391-1403.
- [6] R.L. West, Z. Zelinkova, G.J. Wolbink, E.J. Kuipers, P.C. Stokkers, C.J. van der Woude, Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease, *Aliment Pharmacol Ther* 28 (2008) 1122-1126.
- [7] G.M. Bartelds, C.L. Krieckaert, M.T. Nurmohamed, P.A. van Schouwenburg, W.F. Lems, J.W. Twisk, B.A. Dijkmans, L. Aarden, G.J. Wolbink, Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up, *Jama* 305 (2011) 1460-1468.
- [8] M.K. de Vries, E. Brouwer, I.E. van der Horst-Bruinsma, A. Spoorenberg, J.C. van Denderen, A. Jamnitski, M.T. Nurmohamed, B.A. Dijkmans, L.A. Aarden, G.J. Wolbink, Decreased clinical response to

- adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation, *Ann Rheum Dis* 68 (2009) 1787-1788.
- [9] F. Baert, M. Noman, S. Vermeire, G. Van Assche, D.H. G. A. Carbonez, P. Rutgeerts, Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease, *N Engl J Med* 348 (2003) 601-608.
- [10] D. Pascual-Salcedo, C. Plasencia, S. Ramiro, L. Nuno, G. Bonilla, D. Nagore, A. Ruiz Del Agua, A. Martinez, L. Aarden, E. Martin-Mola, A. Balsa, Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 50 1445-1452.
- [11] <http://www.hesiglobal.org/files/public/Committee%20Presentations/PATC/Fry-for%20website-APPROVED.pdf#search='PROIMMUNE+Adalimumab'> .
- [12] F.A. Harding, M.M. Stickler, J. Razo, R.B. DuBridge, The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: residual immunogenicity resides in the CDR regions, *MAbs* 2 (2011) 256-265.
- [13] [http://www.myozyme.com/patients/what\\_is\\_myozyme/pompe\\_disease.aspx](http://www.myozyme.com/patients/what_is_myozyme/pompe_disease.aspx).
- [14] Amy S. Rosenberg: Immune Tolerance Induction for Protein Therapeutics: Indications and Mechanism, Immunogenicity part of the Eight Annual PEGS Summit (2012).
- [15] A. Iorio, S. Halimeh, S. Holzhauer, N. Goldenberg, E. Marchesini, M. Marcucci, G. Young, C. Bidlingmaier, L.R. Brandao, C.E. Ettingshausen, A. Gringeri, G. Kenet, R. Knofler, W. Kreuz, K. Kurnik, D. Manner, E. Santagostino, P.M. Mannucci, U. Nowak-Gottl, Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review, *J Thromb Haemost* 8 (2010) 1256-1265.
- [16] S. Lacroix-Desmazes, A.M. Navarrete, S. Andre, J. Bayry, S.V. Kaveri, S. Dasgupta, Dynamics of factor VIII interactions determine its immunologic fate in hemophilia A, *Blood* 112 (2008) 240-249.
- [17] P.M. van Helden, S.D. Van Haren, K. Fijnvandraat, H.M. van den Berg, J. Voorberg, Factor VIII-specific B cell responses in haemophilia A patients with inhibitors, *Haemophilia* 16 35-43.
- [18] <http://www.fiercebiotech.com/story/novo-nordisk-scuttles-late-stage-hemophilia-drug-over-patient-risk/2012-09-28>.
- [19] C.H. Chung, B. Mirakhur, E. Chan, Q.T. Le, J. Berlin, M. Morse, B.A. Murphy, S.M. Satinover, J. Hosen, D. Mauro, R.J. Slebos, Q. Zhou, D. Gold, T. Hatley, D.J. Hicklin, T.A. Platts-Mills, Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose, *N Engl J Med* 358 (2008) 1109-1117.
- [20] I. Puxeddu, L. Giori, V. Rocchi, L. Bazzichi, S. Bombardieri, A. Tavoni, P. Migliorini, I. Del Corso, Hypersensitivity reactions during treatment with infliximab, etanercept, and adalimumab, *Ann Allergy Asthma Immunol* 108 (2012) 123-124.
- [21] P.J. Brennan, T. Rodriguez Bouza, F.I. Hsu, D.E. Sloane, M.C. Castells, Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment, *J Allergy Clin Immunol* 124 (2009) 1259-1266.
- [22] M. Paltiel, L.M. Gober, A. Deng, J. Mikdashi, I. Alexeeva, S.S. Saini, A.A. Gaspari, Immediate type I hypersensitivity response implicated in worsening injection site reactions to adalimumab, *Arch Dermatol* 144 (2008) 1190-1194.
- [23] R.M. Gamarra, S.D. McGraw, V.S. Drelichman, L.C. Maas, Serum sickness-like reactions in patients receiving intravenous infliximab, *J Emerg Med* 30 (2006) 41-44.
- [24] R.E. Schutgens, Rituximab-induced serum sickness, *Br J Haematol* 135 (2006) 147.
- [25] M. Krumbholz, H. Pellkofer, R. Gold, L.A. Hoffmann, R. Hohlfeld, T. Kumpfel, Delayed allergic reaction to natalizumab associated with early formation of neutralizing antibodies, *Arch Neurol* 64



- (2007) 1331-1333.
- [26] H.J. Lenz, Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions, *Oncologist* 12 (2007) 601-609.
- [27] U. Winkler, M. Jensen, O. Manzke, H. Schulz, V. Diehl, A. Engert, Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8), *Blood* 94 (1999) 2217-2224.
- [28] S.B. Hanauer, B.G. Feagan, G.R. Lichtenstein, L.F. Mayer, S. Schreiber, J.F. Colombel, D. Rachmilewitz, D.C. Wolf, A. Olson, W. Bao, P. Rutgeerts, Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial, *Lancet* 359 (2002) 1541-1549.
- [29] C. Steenholdt, M. Svenson, K. Bendtzen, O.O. Thomsen, J. Brynskov, M.A. Ainsworth, Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease, *Aliment Pharmacol Ther* 34 (2011) 51-58.
- [30] D.J. Kuter, L.T. Goodnough, J. Romo, J. DiPersio, R. Peterson, D. Tomita, W. Sheridan, J. McCullough, Thrombopoietin therapy increases platelet yields in healthy platelet donors, *Blood* 98 (2001) 1339-1345.
- [31] R.L. Basser, J.E. Rasko, K. Clarke, J. Cebon, M.D. Green, A.P. Grigg, J. Zalcberg, B. Cohen, J. O'Byrne, D.M. Menchaca, R.M. Fox, C.G. Begley, Randomized, blinded, placebo-controlled phase I trial of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor with filgrastim after dose-intensive chemotherapy in patients with advanced cancer, *Blood* 89 (1997) 3118-3128.
- [32] J. Li, C. Yang, Y. Xia, A. Bertino, J. Glaspy, M. Roberts, D.J. Kuter, Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin, *Blood* 98 (2001) 3241-3248.
- [33] S. Vadhan-Raj, C.F. Verschraegen, C. Bueso-Ramos, H.E. Broxmeyer, A.P. Kudelka, R.S. Freedman, C.L. Edwards, D. Gershenson, D. Jones, M. Ashby, J.J. Kavanagh, Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer, *Ann Intern Med* 132 (2000) 364-368.
- [34] S. Vadhan-Raj, L.J. Murray, C. Bueso-Ramos, S. Patel, S.P. Reddy, W.K. Hoots, T. Johnston, N.E. Papadopolous, W.N. Hittelman, D.A. Johnston, T.A. Yang, V.E. Paton, R.L. Cohen, S.D. Hellmann, R.S. Benjamin, H.E. Broxmeyer, Stimulation of megakaryocyte and platelet production by a single dose of recombinant human thrombopoietin in patients with cancer, *Ann Intern Med* 126 (1997) 673-681.
- [35] R. Peces, M. de la Torre, R. Alcazar, J.M. Urrea, Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia, *N Engl J Med* 335 (1996) 523-524.
- [36] S.S. Prabhakar, T. Muhlfelder, Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia, *Clin Nephrol* 47 (1997) 331-335.
- [37] N. Casadevall, J. Nataf, B. Viron, A. Kolta, J.J. Kiladjian, P. Martin-Dupont, P. Michaud, T. Papo, V. Ugo, I. Teyssandier, B. Varet, P. Mayeux, Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin, *N Engl J Med* 346 (2002) 469-475.
- [38] S.K. Gershon, H. Luksenburg, T.R. Cote, M.M. Braun, Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin, *N Engl J Med* 346 (2002) 1584-1586; author reply 1584-1586.
- [39] S. Hermeling, H. Schellekens, D.J. Crommelin, W. Jiskoot, Micelle-associated protein in epoetin formulations: a risk factor for immunogenicity?, *Pharm Res* 20 (2003) 1903-1907.
- [40] B. Sharma, Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 1: impact of product handling, *Biotechnol Adv* 25 (2007) 310-317.
- [41] M.H. Ryan, G.A. Heavner, M. Brigham-Burke, F. McMahon, M.F. Shanahan, S.R. Gunturi, B. Sharma,

F.X. Farrell, An *in vivo* model to assess factors that may stimulate the generation of an immune reaction to erythropoietin, *Int Immunopharmacol* 6 (2006) 647-655.

F . 健康危険情報

該当しない

G . 研究発表

1 . 講演

1. Shingo Niimi Immunogenicity evaluation of biotechnology-derived drugd including biosimilar therapeutic monoclonal antibodies. URI/Epivax Westin Immunogenicity Seminar (9 May 2013

Tokyo)

2. 新見伸吾 免疫原性の予測、リスク因子、臨床における有効性、安全性に及ぼす影響 第40回日本毒性学会学術年会 ワークショップ4 バイオ医薬品の免疫原性評価 (平成25年6月18日 千葉)

H . 知的所有権の取得状況

1 . 特許取得

該当しない

2 . 実用新案登録

該当しない

3 . その他

該当しない