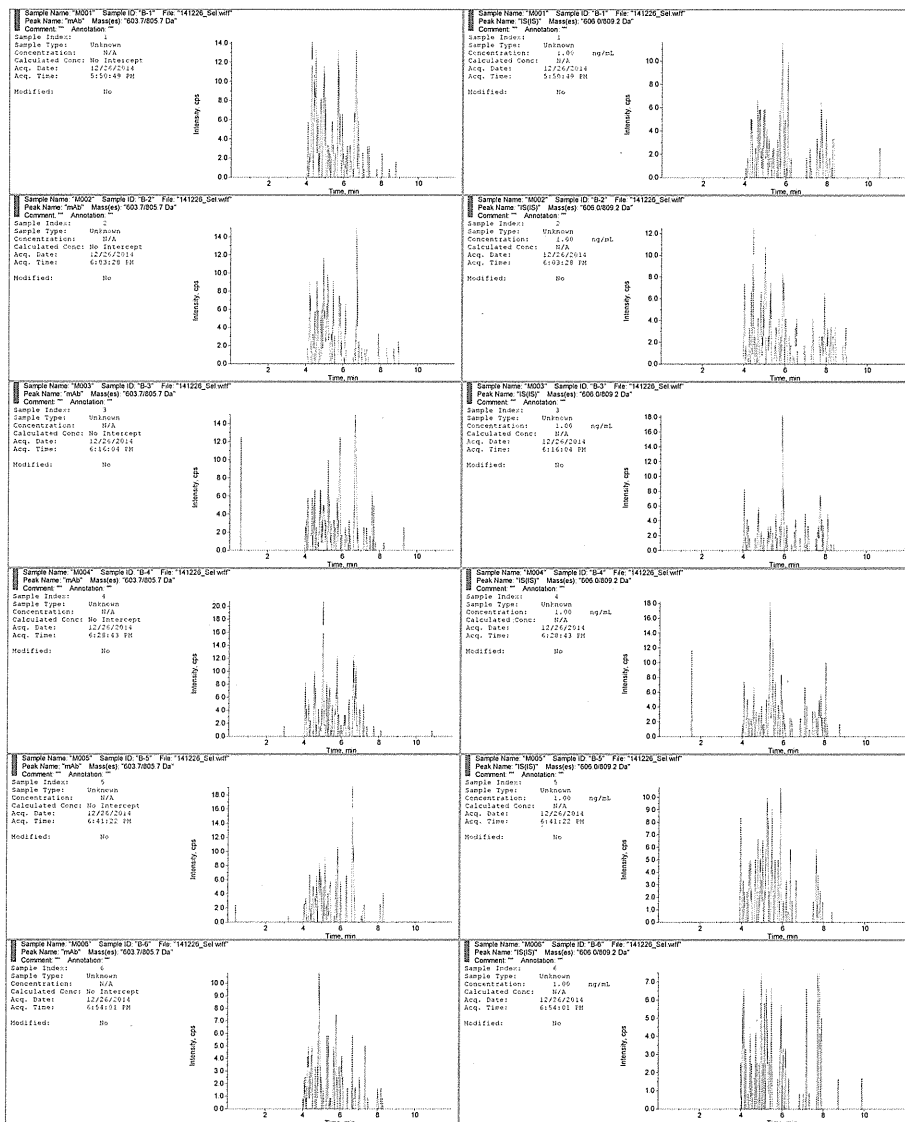


血清サンプル 10 μ L
↓←氷水冷下にて 1.5 mL シリコナイズ処理 PP チューブに分注
↓←氷水冷下にてメタノール 30 μ L を添加
↓←攪拌 1 分
↓←遠心 1500 g, 4°C, 5 min
↓←上清を廃棄
↓←20 μ L の 100 mM NH_4HCO_3 添加
↓←5 μ L の 20 mM CaCl_2 添加
↓←遠心 500 g, 4°C, 1 min
↓←必要に応じて超音波処理を行い攪拌し再懸濁
↓←遠心 500 g, 4°C, 1 min
↓←60°C、15 分
↓←攪拌数秒間
↓←5 μ L の 0.1 μ g/mL IS 溶液 (0.1%CHAPS) 添加
↓←5 μ L の 20 mg/mL トリプシン溶液 (50 mM 酢酸) 添加
↓←攪拌数秒間
↓←60°C、30 分
↓←攪拌数秒間
↓←60°C、30 分
↓←酢酸 10 μ L 添加
↓←0.1%CHAPS 200 μ L 添加
↓←攪拌数秒間
↓←OASIS μ Elution MCX プレート (Waters) をメタノール 500 μ L および 50 mM 酢酸でコンデ
イショニング
↓←全量ロード
↓←0.1%CHAPS 500 μ L で洗浄
↓←メタノール 500 μ L で洗浄
↓←メタノール/水/トリエチルアミン混液 (10:90:0.02) 500 μ L で洗浄
↓←メタノール/水/トリエチルアミン混液 (10:90:2) 100 μ L \times 2 であらかじめ 10 μ L の酢酸を添加
した容器に溶出
↓←攪拌数秒間
LC-MS/MS 注入サンプル

図 II-1 前処理フロー

LC 装置	Prominence UFLC (島津製作所)				
カラム	カラム名: XBridge BEH300 C18 3.5 μ m 2.1 \times 50 mm column (Waters)				
	カラムオープン温度: 55°C				
移動相	移動相 A: 水/酢酸混液 (1000:0.2, v/v)				
	移動相 B: アセトニトリル				
グラジエント	(min)	A(%)	B(%)	流速(mL/min)	
	0	80	20	0.4	
	1.5	80	20	0.4	
	9	70	30	0.4	
	9.01	(グラジエントカーブ上)		1.2	
	10	20	80	1.2	
	10.5	80	20	1.2	
	11	80	20	1.2	
	11.5	80	20	0.4	
12	stop				
オートサンプラー温度	4°C				
洗浄液	メタノール/水混液 (80:20, v/v)				
注入量	0.5 μ L				
測定時間	12.0 min				
MS 装置	API 4000 (AB Sciex)				
MS パラメータ	イオン化モード	Turbo Ionspray			
	測定モード	MRM			
	検出モード	Positive			
	CAD	窒素 7 (バルブオープン数)			
	CUR	窒素 30 psi			
	GS1	空気 70 psi			
	GS2	空気 80 psi			
	CE	24 V			
	Ion spray voltage	5500 V			
	TEM	700°C			
	モニタリング条件	化合物	モニタリングイオン	Dwell time (msec)	
		mAb	m/z 603.7 to 805.7	400	
IS		m/z 606.0 to 809.2	400		

図 II-2 測定条件



1 例目

2 例目

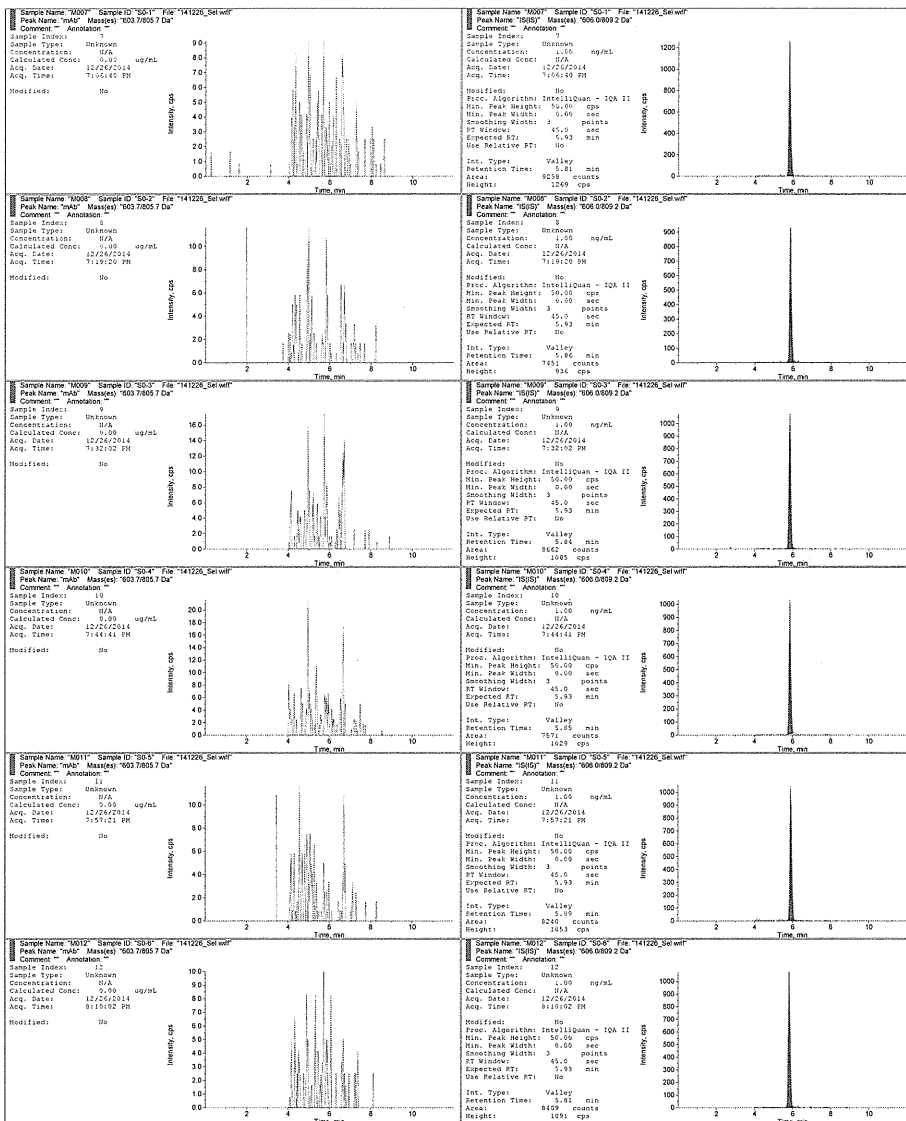
3 例目

4 例目

5 例目

6 例目

図 II-3 選択性クロマトグラム例 (ブランク試料)



1 例目

2 例目

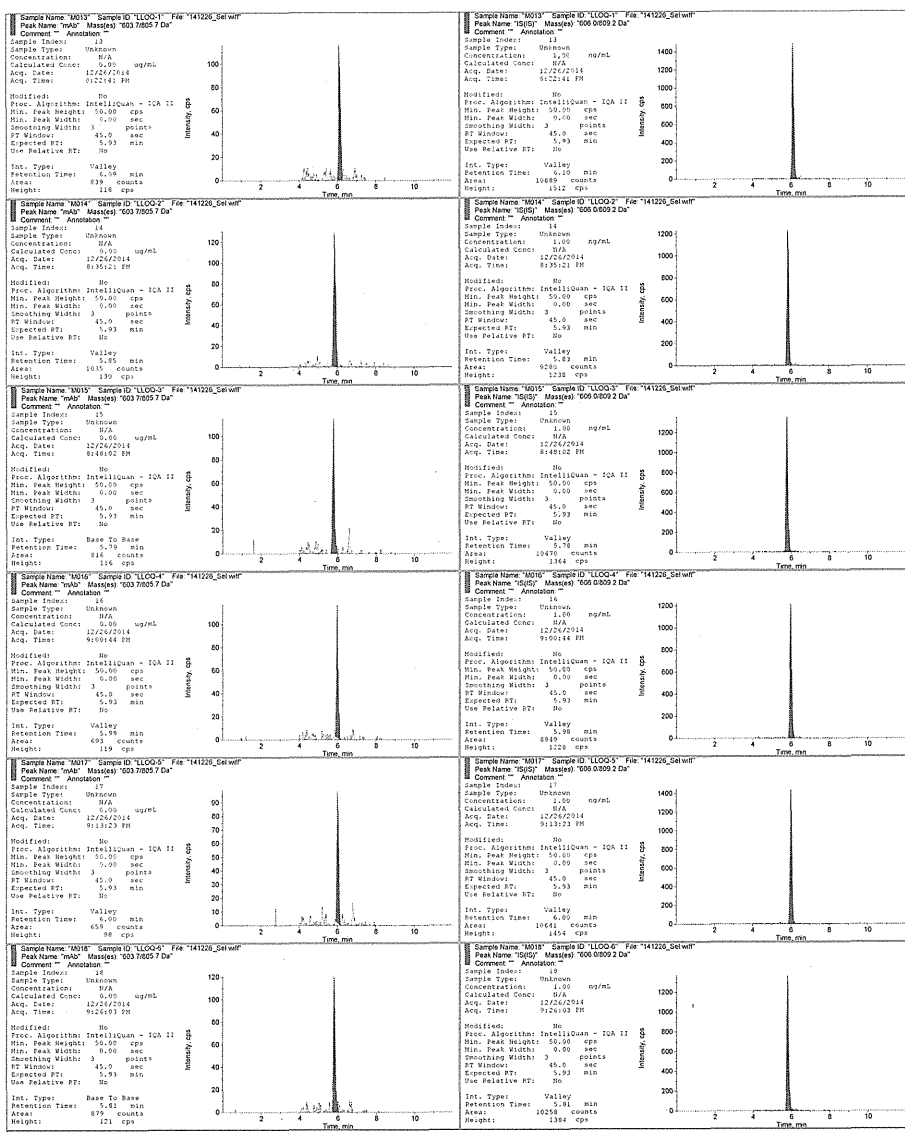
3 例目

4 例目

5 例目

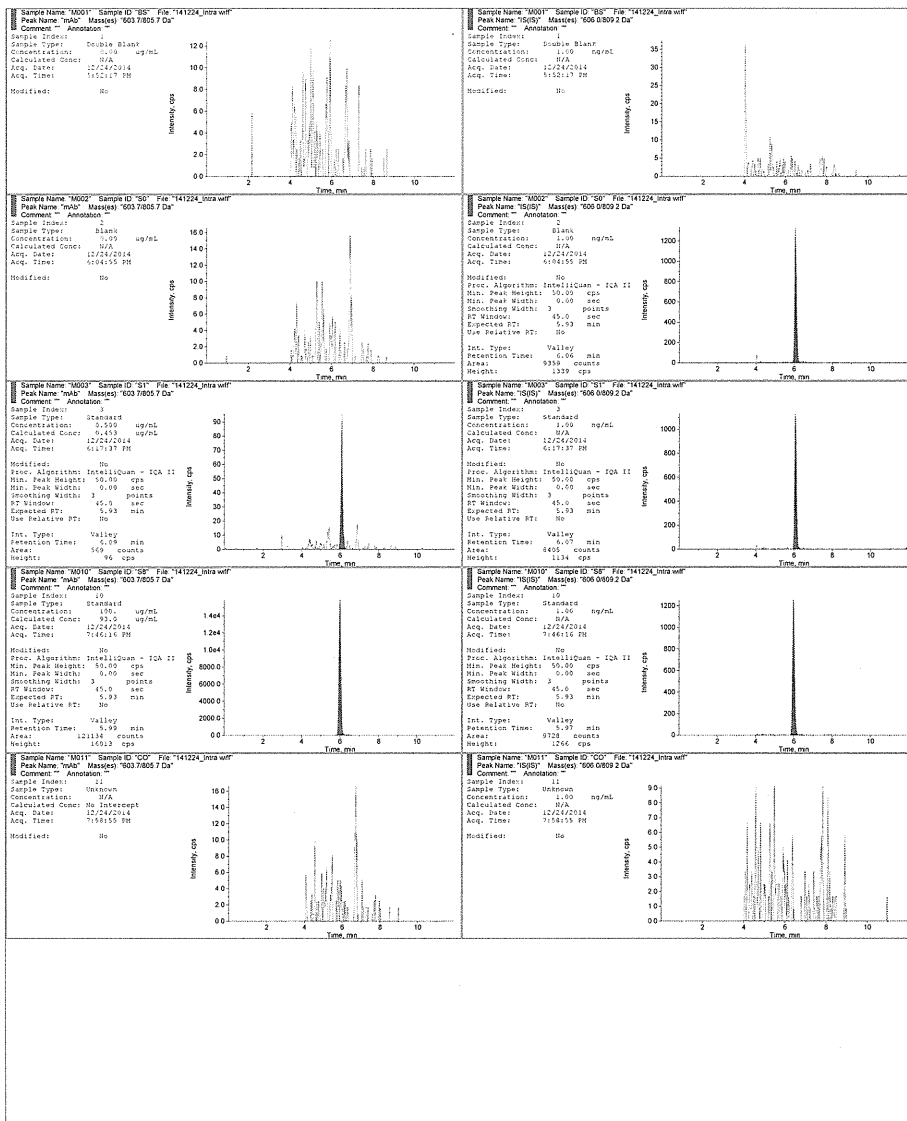
6 例目

図 II-4 選択性クロマトグラム例 (0 濃度試料)



1 例目
2 例目
3 例目
4 例目
5 例目
6 例目

図 II-5 選択性クロマトグラム例 (定量下限試料)



ブランク

0 µg/mL

LLOQ
0.500 µg/mL

ULOQ
100 µg/mL

キャリア
オーバー

図 II-6 検量線クロマトグラム例

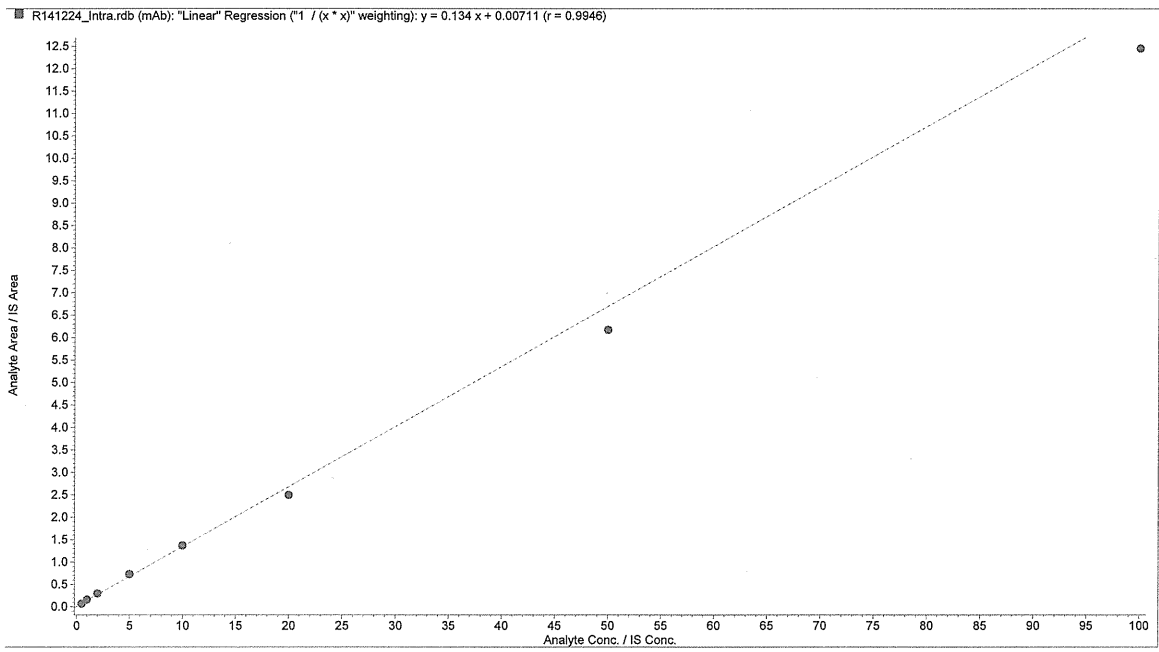


図 II-7 検量線例

表 II-1 検量線の直線性

Type	Linear	
Weight	1/X ²	
Slope	0.134	
Intercept	0.00711	
r	0.9946	
Nominal concentration (µg/mL)	Back-calculated value (µg/mL)	RE (%)
0.500	0.453	-9.4
1.00	1.13	13.0
2.00	2.17	8.5
5.00	5.38	7.6
10.0	10.2	2.0
20.0	18.6	-7.0
50.0	46.1	-7.8
100	93.0	-7.0

RE: relative error

表 II-2 真度・精度 (測定内再現性)

Nominal concentration (µg/mL)	Determined value (µg/mL)	Mean (µg/mL)	RE (%)	SD (µg/mL)	CV (%)
QLLOQ 0.500	0.393	0.496	-0.8	0.076	15.3
	0.470				
	0.600				
	0.494				
	0.525				
QL 1.50	1.51	1.59	6.0	0.18	11.3
	1.55				
	1.41				
	1.60				
QM 16.0	1.88	13.7	-14.4	0.2	1.5
	13.30				
	13.60				
	13.90				
	13.70				
QH 80.0	13.90	68.4	-14.5	6.1	8.9
	57.8				
	69.7				
	72.7				
	72.6				
	69.2				

RE: relative error, SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

表 II-3 マトリックス効果

Nominal concentration (µg/mL)	Determined value (µg/mL)	Mean (µg/mL)	RE (%)	SD (µg/mL)	CV (%)
MF-L 1.50	1.45	1.60	6.7	0.16	10.0
	1.46				
	1.59				
	1.88				
	1.56				
	1.65				
MF-H 80.0	64.5	78.2	-2.3	11.4	14.6
	76.3				
	75.9				
	72.8				
	81.2				
	98.7				

RE: relative error, SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

表 II-4 希釈妥当性

Nominal concentration (µg/mL)	Dilution factor	Determined value (µg/mL)	Mean (µg/mL)	RE (%)	SD (µg/mL)	CV (%)
D 200	10	180	217	8.5	23	10.6
		211				
		242				
		229				
		221				

RE: relative error, SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

表 II-5 オートサンプラー中安定性

Nominal concentration (µg/mL)	Time point (h)	Determined value (µg/mL)	Mean (µg/mL)	RE (%)	SD (µg/mL)	CV (%)
QL 1.50	0 (Initial)	1.38	1.52	1.3	0.14	9.2
		1.65				
		1.53				
	48	1.51	1.70	13.3	0.18	10.6
		1.87				
		1.71				
QH 80.0	0 (Initial)	68.9	69.6	-13.0	3.5	5.0
		73.4				
		66.5				
	48	75.1	78.4	-2.0	8.3	10.6
		87.8				
		72.2				

RE: relative error, SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

厚生労働科学研究委託費（創薬基盤推進研究事業）

分担研究報告書

医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発

バイオ医薬品の安全性の分析・評価法研究

研究分担者 豊島聡 武蔵野大学薬学部・大学院薬科学研究科特任教授
研究協力者 村山一茂 武蔵野大学薬学部・大学院薬科学研究科助教
研究協力者 川崎ナナ 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長
研究協力者 石井明子 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部第二室長
研究協力者 小林哲 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部主任研究官
研究協力者 太田悠葵 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部
研究協力者 高久明美 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部

抗体医薬品を投与される患者における安全性の向上を図る目的で、抗体医薬品の有害事象のうち、**infusion reaction**、心不全、及び、穿孔について初回発現時期の解析や年齢・性別・適用理由等に関する粗オッズ比の計算を行った。その結果、**infusion reaction** に関しては、インフリキシマブでは 30 代または乾癬、セツキシマブ及びリツキシマブでは 60 代以上、トラスツズマブでは男性または胃癌、トシリズマブでは 10 代以下がリスク因子である可能性が示唆された。なお、セツキシマブ・インフリキシマブ及びリツキシマブの **infusion reaction** 報告症例における抗ヒスタミン剤の併用割合は、全有害事象報告症例で見た時よりも高かったことから、抗ヒスタミン剤の併用がリスク因子である可能性もあったが、これはむしろ、リスクの高い患者で積極的に抗ヒスタミン剤が使われていると見るのが妥当であろう。その他、トラスツズマブ及びベバシズマブによる心不全では女性または乳癌、リツキシマブによる穿孔では 60 代以上またはびまん性大細胞型リンパ腫がリスク因子である可能性も示唆された。

A. 研究目的

医薬品の有害事象初回発現時期の解析から、有害事象の起こりやすさや検査のタイミング、疫学研究に必要な追跡期間等、医薬品の安全対策において重要な情報が得られる場合がある。多くの抗体医薬品について、**infusion reaction**（注入に伴う反応、MedDRA では「**infusion related reaction**」）が警告や重要な基本的注意に記載されており、多くの場合は初回投与で発

現するが、数回目の投与で発現する場合もある。そこで、各医薬品における **infusion reaction** の観察期間を設定するときの目安となるよう、これらの初回発現時期を解析し、さらに、リスク因子を明らかにするために、年齢・性別・適用理由等に関する粗オッズ比とその 95%信頼区間も計算した。心不全と穿孔についても同様な検討を行った。

B. 研究方法

B-1. バイオ医薬品の市販後安全性評価に関する研究～その1～有害事象解析システムの構築

分科会（班会議）を2回開き、厚生科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業～ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究～）によって構築された有害事象解析システムの有用性の調査、利用方法等について検討した。

B-2. バイオ医薬品の市販後安全性評価に関する研究～その2～infusion reaction・心不全・穿孔

バイオ医薬品の市販後安全性評価には、厚生科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業～ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究～）によって構築された有害事象解析システムを応用した。

医薬品医療機器総合機構（PMDA）が公開している副作用データベース（JADER）を用いて、医薬品一般名にマブ（抗体医薬品）・セプト（受容体のステム）、副作用名に infusion（2014年7月）または心不全・穿孔（2013年12月）を入力して症例を検索した。投与開始日と有害事象の初回発現日が記載されているものを解析症例として、これらより発現時期を算出した。発現時期の有意差判定は SPSS 14.0 の Mann-Whitney 検定で行い、箱ひげ図も参照した。また、infusion reaction については JADER の全報告数 225722 件を母集団として、シグナル検出指標の Reporting Odds Ratio (ROR) を算出した。ROR の計算にあたっては、B-1 で述べた有害事象解析システムを使用した。

各医薬品の有害事象におけるリスク因子の検討にあたっては、当該医薬品を第一被疑薬としたすべての症例を母集団として、ROR の計

算を応用して粗オッズ比を算出した（2014年11月）。なお、リスク因子の検討においては投与開始日と初回発現日が記載されていないものも解析対象としているので、症例数は発現時期の解析症例数とは必ずしも同じではない。

C. 研究結果

C-1. 有害事象解析システムの構築

有害事象自発報告データベースのデータ処理システムに関する説明（太田悠葵）とインフリキシマブによる有害事象に関する調査（高久明美）は別添1と2に示した通りであった。また、表1に示した通り、ROR を計算することができた。これらの結果から、バイオ医薬品の市販後安全性評価に今回確立された有害事象解析システムの応用が有用であることが示された。

C-2-1. Infusion reaction

報告症例数 10 未満の医薬品を除くと、9 種類の抗体医薬品で 510 症例が報告されていた（表1）。ROR の 95%信頼区間下限値は、一部を除いて1より大きく、シグナルと認められた。

セツキシマブ投与患者 226 症例における infusion reaction 初回発現時期の中央値（メディアン、50 パーセンタイル）は 0.00 年、90 パーセンタイルでも 0.04 年であり、初回発現時期が早かった。症例数の最も多いセツキシマブに比較してインフリキシマブ・トシリズマブ等の発現時期は有意に遅かった（図1）。

標的分子が同じ同種同効薬としてはセツキシマブとパニツムマブ（抗 EGFR 抗体）があったが、それぞれの infusion reaction 初回発現時期は異なった。インフリキシマブ（抗 TNF α ）の同種同効薬であるアダリムマブやゴリムマブはいずれも皮下注製剤であり、infusion reaction の報告症例はなかった。

Infusion reaction の発生がよく知られているリツキシマブの ROR は、他の薬剤と比較して低く、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において、infusion reaction を予防するための抗ヒスタミン剤等の前投与が指示されていることで、発生頻度が低くなっていることが推測された。そこで、クロルフェニラミン・ジフェンヒドラミン等、いくつかの抗ヒスタミン剤について、併用薬として記載されている例数を数えた。その結果、リツキシマブで抗ヒスタミン剤が併用されている割合は、セツキシマブよりは低いものの、インフリキシマブよりは高いことが明らかにされた(表 2)。また、それぞれの医薬品の infusion reaction 報告症例における抗ヒスタミン剤の併用割合は、全有害事象報告症例で見た時よりも高かった。

インフリキシマブ投与患者 127 症例とセツキシマブ投与患者については、発現時期の性別解析と年代別解析も行った。性別解析ではいずれの薬剤でも有意ではないが、男性のほうが女性よりも発現時期が遅い傾向にあった。年代別解析では、セツキシマブ投与患者においては年代による有意差は認められなかったが、インフリキシマブ投与患者においては 30 代の患者では 20 代や 40 代と比較して発現時期が有意に早かった(図 2)。

そこで、年代別の粗オッズ比を求め、リツキシマブ・セツキシマブと比較した。その結果、インフリキシマブでは 10 代から 40 代で有意なリスクの上昇を認め、しかも 30 代では最も高い粗オッズ比が得られた(表 3)。一方、リツキシマブでは 60 代以上の年代でリスクが高いものの有意な変化は認められず、セツキシマブでは 70 代で有意なリスクの上昇を認めた。

例数が少ない場合、年代別解析は困難であり、10 例以上報告されている抗体医薬について網羅的にリスク因子を検討するため、性別(女性)・高齢者(60 代以上)・子供(10 代以下)における粗オッズ比を求めた。その結果、セツ

キシマブ・リツキシマブでは 60 代以上、トシリズマブでは 10 代以下で粗オッズ比の 95%信頼区間が 1 を超え、これらがリスク因子と考えられた(表 4)。また、トラスツズマブでは女性で有意なリスクの低下、すなわち男性でリスクの上昇を認めた。

いくつかの医薬品については例数の多い適用理由における粗オッズ比も計算したところ、インフリキシマブでは乾癬で有意にリスクが上昇しており、クローン病でもリスクの高い傾向を認めた(表 5 A)。また、トラスツズマブでは胃癌でリスクが高い値を示した(表 5 B)。

C-2-2. 心不全

表 6 に示した通り、報告症例数 10 未満の製剤を除くと 8 種類の抗体医薬品で 342 症例が報告されていた。

トラスツズマブ投与患者 136 症例における心不全発現時期の中央値は 0.50 年であり、ベバシズマブ・リツキシマブの発現時期はこれよりも有意に早かった(図 3)。

10 例以上報告されている抗体医薬についてリスク因子を検討した結果、トラスツズマブ・ベバシズマブでは女性、トシリズマブ・エタネルセプトでは 60 代以上で有意なリスクの上昇を認めた(表 6)。その他、いくつかの医薬品について主な適用理由における粗オッズ比を計算したところ、トラスツズマブ・ベバシズマブでは乳癌(表 5 B と D)、インフリキシマブではベーチェット症候群で有意なリスクの上昇を認めた(表 5 A)。

C-2-3. 穿孔

表 7 に示した通り、報告症例数 10 未満の製剤を除くと 7 種類の抗体医薬品で 775 症例が報告されていた。

ベバシズマブ投与患者 513 症例における穿孔発現時期の中央値は 0.19 年であり、リツキ

シマブではこれよりも有意に早く、トシリズマブ及びエタネルセプトは遅かった (図 4)。

10 例以上報告されている抗体医薬についてリスク因子を検討した結果、リツキシマブでは 60 代以上で有意なリスクの上昇を認めた (表 7)。また、インフリキシマブでは女性で有意なリスクの低下、すなわち男性でリスクの上昇を認めた。インフリキシマブについて主な適用理由で粗オッズ比を検討したところ、クローン病で有意なリスクの上昇を認めた (表 5 A)。また、リツキシマブではびまん性大細胞型リンパ腫、ベバシズマブでは遠隔転移を伴う結腸癌・直腸癌で有意にリスクが上昇していた (表 5 C と D)。ベバシズマブで遠隔転移を伴う結腸直腸癌ではリスクが上昇していなかったのは、例数が 2 例と少なかったためと考えられる。(遠隔転移を伴う結腸癌と直腸癌はそれぞれ 185 例と 103 例)

D. 考察

D-1. 有害事象解析システムの構築

有害事象解析システムを利用することにより、発現時期の解析が容易になり、全ての医薬品に関する症例を母集団とした ROR の計算も可能になった。

D-2-1. Infusion reaction

インフリキシマブ投与患者において、30 代では発現時期が 20 代と 40 代よりも有意に早く、粗オッズ比についても最も高い値になったことから、30 代では infusion reaction が起こりやすく、発現時期が早いことが示され、発現時期の早さがリスクの高さと関連することが示唆された。

報告件数の多かったセツキシマブとインフリキシマブは、いずれもキメラ抗体で、抗薬物抗体の誘導により infusion reaction が生じる可能性が考えられたが、セツキシマブでは初回投与時の infusion reaction 発生が多いのに対

して、インフリキシマブでは 2 回目以降の投与時の発生が多く、リスク因子の解析結果と合わせて、両薬剤での infusion reaction 発現機構は異なっていることが示唆された。海外では、セツキシマブ可変領域の非ヒト型糖鎖に対する IgE が投与前から患者血中に存在し、過敏症反応が生じた例が報告されている。IgE 介在の場合は、抗ヒスタミン剤がよく効くと思われる。セツキシマブ初回投与時の infusion reaction の予防策を考える際には、本邦で報告されている infusion reaction の中に、海外での報告例と同様の機構によるものが含まれる可能性も検討すべきであろう。しかし、抗ヒスタミン剤の併用割合が高いことを考えると、セツキシマブで報告されている infusion reaction の多くは、IgE 介在以外の機構によるものである可能性が高いと考える方が妥当かもしれない。セツキシマブとインフリキシマブでは、抗原の状態の違い等から、エフェクター細胞の活性化の程度が異なると思われ、その点が infusion reaction の起こりやすさの違いになって表れている可能性もある。抗 EGFR 抗体であるセツキシマブとパニツムマブとでは、infusion reaction の発現時期が異なり、ROR の違いも大きかった。両薬剤は IgG サブクラスが異なることから、Fc γ 受容体との反応性の違いが infusion reaction の発現のしやすさに関与している可能性が考えられる。一方、抗 HER2 抗体であるトラスツズマブとペルツズマブは、いずれもヒト化 IgG1 抗体であるが、ペルツズマブの方が infusion reaction の発現時期が早く、ROR も高い傾向が認められた。エピトープの違いが影響している可能性もある。ペルツズマブは 2013 年に市販開始されており、今後、臨床使用例数が蓄積されていくことから、infusion reaction に関して、トラスツズマブよりも慎重な対応が必要であるのか、見極めていく必要があると思われる。

セツキシマブやインフリキシマブ投与患者で性別や年代により発現時期が異なった原因としては、原疾患や合併症、併用薬等の影響が考えられる。とくにインフリキシマブ投与患者において、30代の患者で有意に発現時期が早かったことについては、この年代で粗オッズ比がもっとも高いことと関連していると考えられる。適用理由では乾癬の場合に粗オッズ比が高いことと関連していると考えられるため、調整オッズ比を求める等、より厳密に検討しておく価値がある。

一方、それぞれの薬剤における抗ヒスタミン剤の併用割合が全症例で見た時よりも高かったことについては、抗ヒスタミン剤がリスク因子である可能性もあるし、報告者のリコール（思い出し）バイアスによる可能性もあるが、むしろ、リスクの高い患者で積極的に抗ヒスタミン剤が使われていると見るのが妥当であろうし、infusion reaction には、抗ヒスタミン剤では抑制できない機構が関与していることも示唆される。

表2の3製剤のうち、リツキシマブとセツキシマブでは、用法用量に関連する使用上の注意として、抗ヒスタミン剤の前投与が推奨されており、リツキシマブでは解熱鎮痛剤も例示されている。一方、インフリキシマブでは、infusion reaction が起こった後の対応として抗ヒスタミン剤が例示されている。リツキシマブとセツキシマブのRORの違いは、① 前投与の推奨における解熱鎮痛剤の有無、あるいは、② 両製剤におけるinfusion reactionの起こりやすさの違い、のいずれかを示している可能性が示唆された。抗ヒスタミン剤の併用割合に関して、インフリキシマブと他の2製剤の違いは、添付文書での前投与推奨の有無によると考察できるのではないだろうか。

その他、トラスツズマブで男性・胃癌がinfusion reactionのリスク因子である可能性が示されたが、これはトラスツズマブでは心不

全の症例が672例中172例と非常に多く、女性・乳癌が心不全のリスク因子である影響を受けたと思われる。

以下は心不全・穿孔とも共通することであるが、本研究の長所は、いくつかの医薬品については発現時期の明らかな症例が多数あるために患者背景も解析できたこと、複数の有害事象について同様な基準で客観的・迅速にリスク因子の候補を同定できたことである。また、限界としては、自発報告であるために過少報告や重複報告の可能性があること、性別や年齢・適用理由以外の因子、とくに身長や体重（BMI）・喫煙歴等、欠損が多い因子については比較が困難であること等があげられる。

D-2-2. 心不全

トラスツズマブによる心不全は、臨床試験では投与開始から1年以上たって発現した症例は31例中3例（10%）であったが（Tan-Chiu et al., 2005）、本解析では23%で、発現時期は臨床試験に比較すると遅い傾向にあった。これは臨床試験では追跡期間が短いこと、50歳未満の白人が多いことなどによる可能性が考えられた。なお、臨床試験ではアジア人、50歳以上がリスク因子として挙げられている。

また、トラスツズマブは、他の薬剤に比較して重大転帰の割合は低かった。これはトラスツズマブ投与後の心不全は多くの場合可逆的であるとされていること、患者の平均年齢が低いこと、添付文書の警告等において心機能検査をする旨注意されていること等によると推測された。

その他、トラスツズマブよりも発現時期が有意に早かったベバシズマブとリツキシマブのうち、リツキシマブでは例数が少ないためにリスク因子を検討しなかったが、ベバシズマブではトラスツズマブ同様に女性・乳癌がリスク因子の候補であった。このことは論文等で報告さ

れている心不全は乳癌患者が多いことと一致していた。

D-2-3. 穿孔

ベバシズマブによる穿孔については、臨床試験では投与開始から 15 週間 (0.29 年) 以内にほとんどの症例 (89%) で発現していたが (Tol et al., 2008), 本解析では 90% の症例が発現したのは 0.91 年で、トラスツズマブによる心不全と同様に臨床試験よりも発現時期は遅い傾向にあった。これも臨床試験では追跡期間が短いことなどによると考えられた。

一方、ベバシズマブよりも発現時期が有意に早かったリツキシマブでは、60 代以上・びまん性大細胞型リンパ腫という二つのリスク因子候補が同定され、注意が必要と考えられた。

心不全と同様に穿孔でも、基準となる医薬品よりも発現時期が有意に早かった医薬品でリスク因子候補が同定されたことは、インフリキシマブによる infusion reaction と同様、発現時期解析の有用性を証明するものと考えられる。

E. 結論

抗体医薬品の infusion reaction の初回発現時期や粗オッズ比の計算から、インフリキシマブでは 30 代または乾癬、セツキシマブ及びリツキシマブでは 60 代以上、トラスツズマブでは男性または胃癌、トシリズマブでは 10 代以下がリスク因子である可能性が示唆された。また、トラスツズマブ及びベバシズマブでは女性または乳癌、トシリズマブ及びエタネルセプトでは 60 代以上、インフリキシマブではベーチェット症候群が心不全のリスク因子である可能性が示唆され、ベバシズマブでは遠隔転移を伴う結腸癌・直腸癌、インフリキシマブでは男性またはクローン病、リツキシマブでは 60 代以上またはびまん性大細胞型リンパ腫が穿孔のリスク因子である可能性も示唆された。注意

深くこのような解析を行い、公開していくことは、抗体医薬品を投与される患者の安全性向上に役立つと考えられた。その他、トラスツズマブによる心不全とベバシズマブによる穿孔では、論文等で得られている発現時期よりも遅く、これらの有害事象発現に適切に対応するために安全性を検討する場合はより長期間の追跡期間が必要と考えられた。

F. 健康危険情報 (代表研究者に総括報告書への記入を依頼予定)

JADER を用いた粗オッズ比の計算等から、インフリキシマブでは 30 代または乾癬、セツキシマブ及びリツキシマブでは 60 代以上、トラスツズマブでは男性または胃癌、トシリズマブでは 10 代以下が infusion reaction のリスク因子である可能性が示唆された。また、infusion reaction 報告症例における抗ヒスタミン剤の併用割合は、全有害事象報告症例で見た時よりも高かった。その他、トラスツズマブ及びベバシズマブでは女性または乳癌、トシリズマブ及びエタネルセプトでは 60 代以上、インフリキシマブではベーチェット症候群が心不全のリスク因子である可能性が示唆され、ベバシズマブでは遠隔転移を伴う結腸癌・直腸癌、インフリキシマブでは男性またはクローン病、リツキシマブでは 60 代以上またはびまん性大細胞型リンパ腫が穿孔のリスク因子である可能性も示唆された。

G. 研究発表

論文および総説

- 1) Shimokawa, M., Kobayashi, K., Sekino, K., Toyoshima, S.: Analysis of Perception Gap on Alliance Activities between Japanese Biotechnology Venture Companies and Pharmaceutical Companies.

Regulatory Science of Medical Products,
accepted , 5(1), (2015) .

学会発表

- 1) 平山奈保子、小林哲、石井明子、川崎ナナ、
豊島聰:各種の抗体関連バイオ医薬品の投
与症例における有害事象初回発現時期の
解析 第4回レギュラトリーサイエンス
学会学術大会 2014年9月 東京
- 2) 小林哲、石井明子、太田悠葵、村山一茂、
高久明美、豊島聰、川崎ナナ:抗体医薬品
による infusion reaction の初回発現時期の
比較 日本薬剤疫学会第20回学術総会
2014年10月 愛媛

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

表1 infusion reaction の発現時期解析症例数、ROR、及び初回発現時期の中央値、90 パーセントイル

(**： p<0.01, *： p<0.05, セツキシマブと発現時期が有意に異なる)

No	医薬品一般名	解析症例数	ROR (95%CI)	中央値	90 パーセントイル
1	セツキシマブ	226	147 (123-176)	0	0.06
2	インフリキシマブ	127	24.9 (20.5-30.2)	0.71	3.56 **
3	トラスツズマブ	40	25.0 (18.7-33.4)	0	1.86 *
4	リツキシマブ	31	5.9 (4.1-8.4)	0	0.07
5	モガムリズマブ	27	68.5 (45.2-103.8)	0	0.11
6	トシリズマブ	20	3.6 (2.3-5.6)	0.07	0.29 **
7	パニツムマブ	18	13.4 (8.3-21.6)	0	0.40 *
8	ペルツズマブ	11	132 (80-218)	0	0
9	ベバシズマブ	10	1.16 (0.67-2.02)	0.09	1.61 **

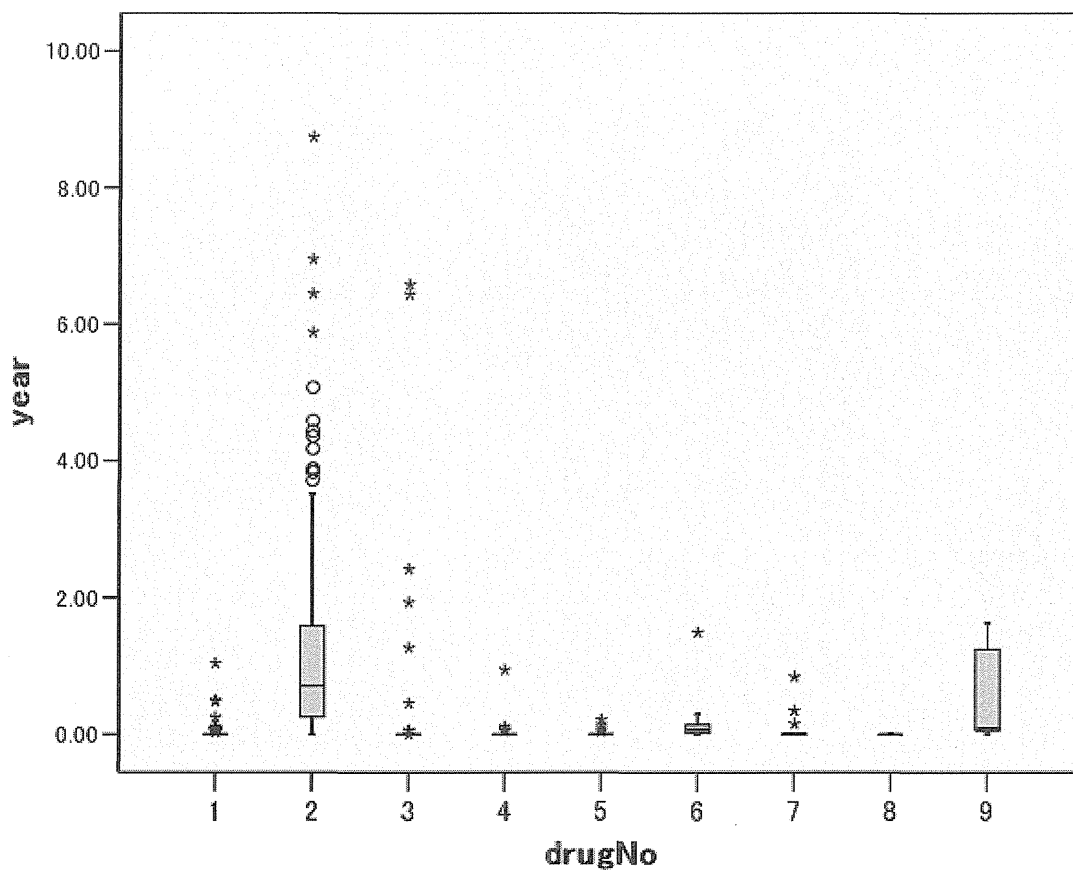


図1 各種抗体医薬品による infusion reaction 発現時期の箱ひげ図 (横軸は表1を参照)

表2 infusion reaction 症例における抗ヒスタミン剤の併用記載例数（括弧内は各医薬品の有害事象報告全症例における併用記載例数）

併用薬	インフリキシマブ	リツキシマブ	セツキシマブ
クロルフェニラミン	14 (54)	14 (353)	101 (450)
ジフェンヒドラミン	9 (49)	4 (85)	80 (293)
ヒドロキシジン	5 (17)	1 (22)	1 (4)
フェキソフェナジン	3 (36)	0 (7)	1 (5)
シプロヘプタジン	1 (3)	0 (0)	0 (0)
プロメタジン	0 (2)	0 (1)	0 (0)
抗ヒスタミン剤（名称が記載されていない）	4 (71)	1 (63)	4 (7)
併用例数合計	36 (232)	20 (531)	187 (759)
有害事象全体の症例数	146 (2787)	30 (1530)	235 (1065)
併用割合	24.7% (8.3%)	66.7% (34.7%)	79.6% (71.3%)

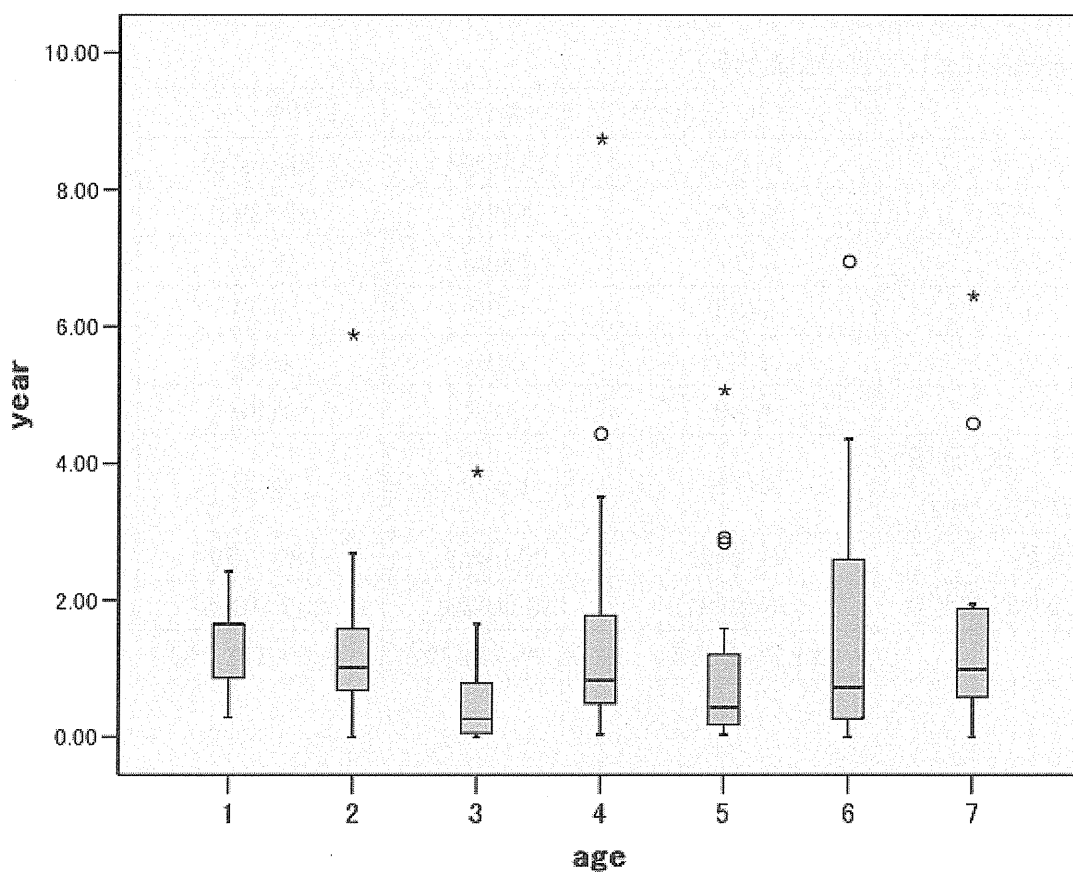


図2 インフリキシマブによる infusion reaction の年代別箱ひげ図 (横軸は表3を参照)

表3 患者の年代と infusion reaction の粗オッズ比 (95%信頼区間)

No	年代	インフリキシマブ	リツキシマブ	セツキシマブ
	10歳未満	n.d.	n.d.	n.d.
1	10代	1.77 (0.75-4.15)	2.62 (0.34-20.2)	n.d.
2	20代	1.34 (0.77-2.33)	n.d.	n.d.
3	30代	2.21 (1.45-3.36)	n.d.	0.27 (0.04-2.07)
4	40代	1.46 (0.91-2.33)	0.38 (0.05-2.83)	0.45 (0.18-1.17)
5	50代	0.94 (0.61-1.46)	0.27 (0.07-1.15)	0.61 (0.39-0.94)
6	60代	0.71 (0.47-1.06)	1.38 (0.64-2.98)	1.16 (0.86-1.56)
7	70代	0.52 (0.31-0.88)	1.47 (0.68-3.16)	1.33 (0.99-1.80)
8	80代以上	n.d.	2.04 (0.70-5.94)	1.04 (0.43-3.29)

表4 各種バイオ医薬品と infusion reaction リスク因子の検討

医薬品成分	症例数	女性 (95%CI)	60代以上	10代以下
セツキシマブ	235	1.21 (0.90-1.64)	1.86 (1.28-2.73)	n.d.
インフリキシマブ	146	0.97 (0.69-1.37)	0.49 (0.34-0.70)	1.48 (0.63-3.45)
トラスツズマブ	51	0.36 (0.18-0.75)	1.07 (0.60-1.93)	n.d.
リツキシマブ	30	0.65 (0.30-1.41)	2.78 (1.13-6.84)	1.23 (0.16-9.23)
モガムリズマブ	27	0.81 (0.36-1.86)	1.38 (0.49-3.87)	n.d.
トシリズマブ	20	1.02 (0.39-2.67)	0.18 (0.06-0.53)	8.31 (3.35-20.6)
パニツムマブ	18	1.60 (0.61-4.20)	0.49 (0.19-1.29)	n.d.
ペルツズマブ	12	n.d.	0.71 (0.20-2.57)	n.d.
ベバシズマブ	10	1.06 (0.30-3.76)	1.21 (0.31-4.70)	n.d.

表5A インフリキシマブの主な適用理由における有害事象の粗オッズ比

適用理由	Infusion reaction	心不全	穿孔
クローン病	1.44 (0.99-2.09)	1.60 (0.41-6.22)	20.4 (5.94-70.4)
ベーチェット症候群	1.46 (0.62-3.41)	8.49 (1.78-40.6)	n.d.
乾癬	2.62 (1.28-5.38)	n.d.	n.d.
関節リウマチ	0.72 (0.52-1.01)	0.40 (0.11-1.43)	0.03 (0.004-0.25)
潰瘍性大腸炎	0.25 (0.06-1.01)	n.d.	1.04 (0.14-7.81)

表5B トラスツズマブの主な適用理由における有害事象の粗オッズ比

適用理由	Infusion reaction	心不全	穿孔
HER-2 陽性乳癌	4.56 (1.19-17.4)	6.20 (1.84-20.9)	n.d.
遠隔転移を伴う乳癌	0.83 (0.44-1.56)	0.99 (0.69-1.42)	n.d.
再発乳癌	1.25 (0.28-5.55)	1.05 (0.41-2.71)	n.d.
乳癌	0.65 (0.35-1.20)	1.52 (1.07-2.15)	n.d.
胃癌	2.84 (1.25-6.47)	0.18 (0.06-0.59)	n.d.
遠隔転移を伴う胃癌	3.06 (0.99-9.44)	n.d.	n.d.
再発胃癌	n.d.	0.49 (0.06-4.13)	n.d.