

審査報告書

平成 29 年 10 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

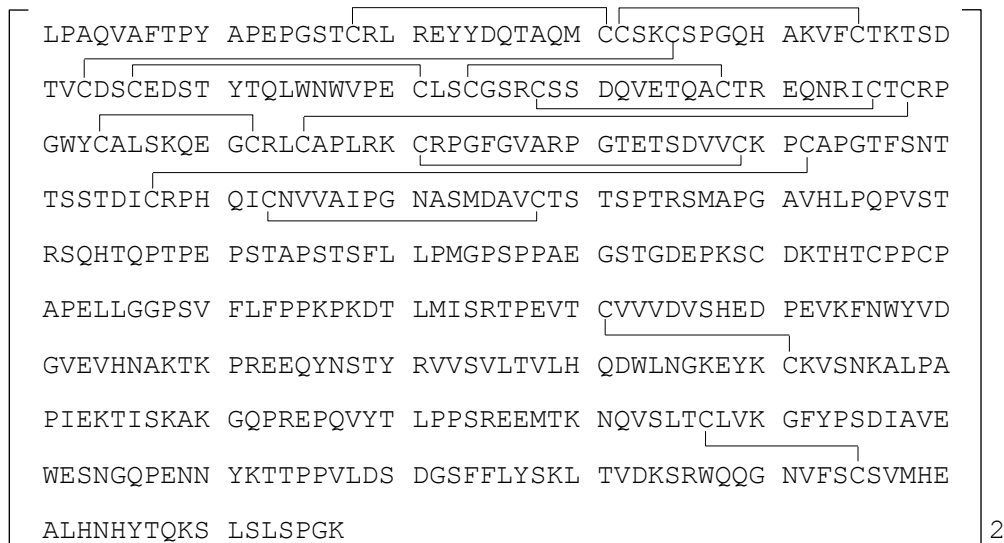
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」、②同皮下注用 25 mg 「MA」、③同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」、④同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」、⑤同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」
- [一 般 名] エタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続 1]
- [申 請 者] 持田製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 12 月 27 日
- [剤形・含量] ①② 1 バイアル中にエタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続 1] 10 mg 又は 25 mg を含有する用時溶解注射剤
- ③④ 1 シリンジ中にエタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続 1] 25 mg 又は 50 mg を含有する注射剤
- ⑤ 1 キット中にエタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続 1] 50 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（7） バイオ後続品
- [本 質] エタネルセプト [エタネルセプト後続 1]（以下、「エタネルセプト後続 1」）は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～235 番目はヒト腫瘍壊死因子 II 型受容体の細胞外ドメイン、また 236～467 番目はヒト IgG1 の Fc ドメインからなる。エタネルセプト後続 1 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エタネルセプト後続 1 は、467 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。
- Etanercept [Etanercept Biosimilar 1] (Etanercept Biosimilar 1) is a recombinant fusion glycoprotein composed of an extracellular domain of human tumor necrosis factor type II receptor at positions 1–235 and Fc domain of human IgG1 at positions 236–467. Etanercept Biosimilar 1 is produced in Chinese hamster ovary cells. Etanercept Biosimilar 1 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 subunits consisting of 467 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：



サブユニット内ジスルフィド結合：実線

サブユニット間ジスルフィド結合：C240-C240、C246-C246、C249-C249

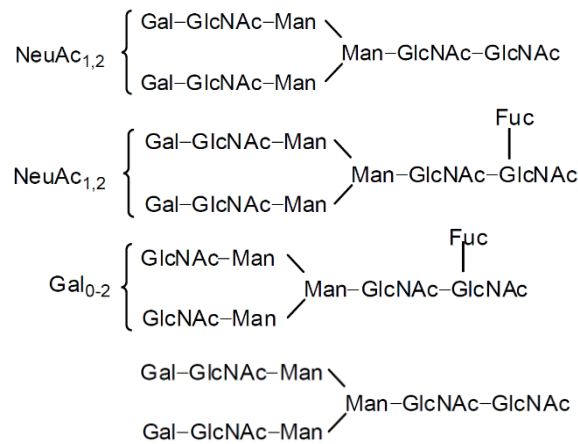
糖鎖結合：N149、N171、N317

部分的糖鎖結合：T8、T184、S186、S199、T200、T205、T208、S212、T213、S216、T217、S226、T245

部分的プロセッシング：K467

主な糖鎖構造の推定構造

N 結合型糖鎖：



O 結合型糖鎖：



NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、

Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₄₄₄₈H₆₉₃₈N₁₂₃₆O₁₄₀₂S₇₂（タンパク質部分、2量体）、C₂₂₂₄H₃₄₇₂N₆₁₈O₇₀₁S₃₆（単量体）

分子量：約 150,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はエンブレル皮下注用 10 mg 他 4 品目（以下、「エンブレル」）と同等/同質であることが示され、本品目はエンブレルのバイオ後続品に該当すると判断する。

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]

<エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」、同皮下注用 25 mg 「MA」>

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

<エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」>

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]

<エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」、同皮下注用 25 mg 「MA」>

（関節リウマチ）

本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続 1〕として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）

本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続 1〕として 0.2～0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。（小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25 mg）を上限とすること）

<エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」、同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」>

（関節リウマチ）

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）〔エタネルセプト後続 1〕として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成29年8月28日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ①エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」、②同皮下注用 25 mg 「MA」、③同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」、④同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」、⑤同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」

[一般名] エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1]

[申請者] 持田製薬株式会社

[申請年月日] 平成28年12月27日

[剤形・含量] ①② 1 バイアル中にエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1] 10 mg 又は 25 mg を含有する用時溶解注射剤

③④ 1 シリンジ中にエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1] 25 mg 又は 50 mg を含有する注射剤

⑤ 1 キット中にエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1] 50 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] ①②

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

③④⑤

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)

[申請時の用法・用量] ①②

<関節リウマチ>

本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続○] として 10~25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

<多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎>

本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続○] として 0.2~0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。(小児の 1 回投与量は成人の標準用量 (1 回 25 mg) を上限とすること)

③④⑤

<関節リウマチ>

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後

続○]として10~25 mgを1日1回、週に2回、又は25~50 mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	13
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	28
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	28

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

エタネルセプトは、Immunex 社（現 Amgen 社（米国））により創製された、ヒト IgG1 の Fc 領域にヒト腫瘍壊死因子（TNF）Ⅱ型受容体の細胞外ドメイン 2 分子を結合させた融合タンパク質である。TNF α 及び LT α と結合し、それらの作用を阻害することにより薬理作用を発揮すると考えられている。本邦では、ワイス株式会社（現ファイザー株式会社）のエタネルセプト製剤であるエンブレル皮下注用 25 mg が 2005 年 1 月に「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）」を効能・効果として承認され、その後、2009 年 7 月に「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」、2012 年 3 月に「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能・効果が承認されている。製剤としては、現在、エンブレル皮下注用 25 mg に加えて、同皮下注用 10 mg、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 及び同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL の 5 規格が上市されている。

エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」他 4 品目は、LG Life Sciences 社（現 LG Chem 社（韓国））によりエタネルセプト製剤のバイオ後続品として創製され、本邦では、持田製薬株式会社が開発を行い、承認申請に至った。2017 年 8 月現在、本剤が承認された国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

既知のエタネルセプトのアミノ酸配列に基づき、本薬をコードする遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、最適なクローンが選択された。この株を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB、EPC 及び EPC をさらに培養して得られた細胞について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲でげっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管され、必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、本培養、 ・低 pH 処理、 、限外ろ過濃縮、 、濃縮・塩交換、ウイルス除去ろ過、限外ろ過、調液・ろ過及び試験工程からなる。

重要工程は、 、 、 、 及び 工程とされている。

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が実施されている。

2.1.3 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 CHO 細胞株以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EPC について純度試験が実施されている。また、実生産スケールで得られた未精製バルクハーベストについて、無菌試験、マイコプラズマ否定試験及び外来性ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

精製工程について、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、精製工程が一定

のウイルスクリアランス能を有することが示された（表1）。

表1 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)			
	マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス3型	マウス微小ウイルス
低 pH 処理	■	■	■	■
■	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	>17.35	>20.07	>12.07	>10.93

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を製法 1、製法 2 及び申請製法とする）。なお、臨床試験では主に製法 2 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2：培養スケール等の変更及び ■■■■■ 工程の導入
- 製法 2 から申請製法：培養スケール等の変更、 ■■■■■ 工程の導入及び ■■■■■ の削除

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸組成、アミノ酸配列、N 末端バリエーション、C 末端バリエーション、N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、遊離スルフィドリル基、二次構造、三次構造、
物理的・化学的性質	分子量、熱安定性、分子変化体
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、O 結合型糖鎖プロファイル、O 結合型糖鎖結合位置、単糖組成分析、シアル酸分析
生物学的性質*	可溶性 TNFα 結合親和性、可溶性 LTα 結合親和性、膜結合型 TNFα 結合活性
	FcγR I、FcγR II a、FcγR III a 及び FcRn 結合親和性
	TNFα 中和活性
	ADCC 活性、CDC 活性

*：生物学的性質の試験は、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の同等性／同質性評価の一環として実施されたため、詳細は 3.1.1 項に記載する。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果等に基づき、 ■■■■■、 ■■■■■、 ■■■■■ 及び ■■■■■ が目的物質関連物質とされた。また、 ■■■■■、 ■■■■■、 ■■■■■、 ■■■■■ 及び ■■■■■ が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主由来 DNA、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SDS-PAGE（非還元及び還元）、等電点電気泳動及びペプチドマップ）、pH、シアル酸含量、[REDACTED]糖鎖含量、[REDACTED]、純度試験（HIC、SEC、HCP 及び [REDACTED]）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（[REDACTED]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、[REDACTED]は、審査の過程で設定された（2.R.1 参照）。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	[REDACTED]	-70±10°C	30 カ月*2	[REDACTED]製栓 付き [REDACTED]製ボトル
加速試験	[REDACTED]	5±3°C	6 カ月	
苛酷試験	温度	40±2°C	2 及び 4 週間	
	光	25±2°C/60±5% RH 総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*1：申請製法で製造された原薬、*2：[REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）では、[REDACTED]における [REDACTED]、[REDACTED]及び [REDACTED]の増加、[REDACTED]における [REDACTED]の増加、[REDACTED]における [REDACTED]及び [REDACTED]の増加並びに [REDACTED]の低下が認められた。

苛酷試験（光）の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED]製ボトルを用いて、遮光下、-70°C以下で保存するとき、30 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

2.2.1.1 バイアル製剤

製剤は、1 ガラス製バイアル（1.0 mL）あたり本薬 10 mg 又は 25 mg を含有する用時溶解型の注射剤である。製剤には、精製白糖、塩化ナトリウム、L-メチオニン、リン酸水素ナトリウム水和物、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、水酸化ナトリウム及び塩酸が添加剤として含まれる。

2.2.1.2 シリンジ製剤・ペン製剤

シリンジ製剤は、0.5 mL 中に本薬 25 mg 又は 1.0 mL 中に本薬 50 mg をそれぞれ針付きのガラス製シ

リンジに充填し、プランジャーロッド等の構成部品を取り付けた水性注射剤である。また、ペン製剤は、ペン型注入器に 50 mg シリンジ製剤を装填した水性注射剤であり、いずれもコンビネーション製品である。

製剤には、塩化ナトリウム、L-メチオニン、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

2.2.2.1 バイアル製剤

製剤の製造工程は、原薬融解、薬液調製、ろ過滅菌、充填、凍結乾燥、密封、包装・表示及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、 、 、 及び 工程とされている。

製剤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が実施されている。

2.2.2.2 シリンジ製剤・ペン製剤

シリンジ製剤の製造工程は、原薬融解、薬液調製、ろ過滅菌、充填・打栓、包装・表示及び試験・保管工程からなる。ペン製剤の製造工程は、原薬融解、薬液調製、ろ過滅菌、充填・打栓、アSEMBリ、包装・表示及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、 、 及び 工程とされている。

製剤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が実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

2.2.3.1 バイアル製剤

製剤の開発段階において製造スケールが変更された。製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.3.2 シリンジ製剤・ペン製剤

製剤の開発段階において、 、製造スケール、 、 及び が変更された。製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

2.2.4.1 バイアル製剤

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA 法及び SEC）、浸透圧比、pH、純度試験（HIC 及び SEC）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（TNF α 中和活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.4.2 シリンジ製剤・ペン製剤

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA 法及び SEC）、浸透圧比、pH、純度試験（HIC 及び SEC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（TNF α

以上より、シリンジ製剤及びペン製剤の有効期間は、一次容器としてガラス製シリンジ及び臭化ブチルゴム製プランジャーストッパーを用いて、紙箱で遮光下、凍結を避け2～8℃で保存するとき、30カ月とされた。

2.3 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

原薬及び製剤の品質特性について、先行バイオ医薬品としてエンブレル（国内承認品）及び韓国承認品を用いて、表2に示した試験項目により、品質の同等性／同質性評価が実施された。なお、韓国承認品については、国内承認品との品質比較試験成績及び製品情報が提出され、国内承認品との同一性が説明されている。

本剤と先行バイオ医薬品の品質特性において、両剤の結果は、以下に述べる項目以外は同様であった。品質特性に差異が認められた主な点は以下のとおりであった。

- ・ [] について、先行バイオ医薬品と比較して本剤の [] は高く、 [] は低かった。また、 [] について、本剤では [] が最も高かったのに対し、先行バイオ医薬品では [] が最も高かった。
- ・ 本剤の [] は、先行バイオ医薬品より低値であった。
- ・ SPR法で評価した本剤の FcγRIIIa 結合親和性は、先行バイオ医薬品より高い傾向であった（3.1.1.6 参照）。
- ・ ADCC 活性について、レポーター遺伝子を導入した Jurkat 細胞（急性 T 細胞性白血病細胞株）をエフェクター細胞、膜結合型 TNFα 強制発現 CHO 細胞をターゲット細胞としたレポータージーンアッセイでは、本剤の ADCC 活性は先行バイオ医薬品より高かった。一方、当該試験系にヒト血清又はヒト IgG を添加したときには、本剤及び先行バイオ医薬品ともに ADCC 活性は検出されなかった（2.R.1 及び 3.1.1.10 参照）。なお、ヒト末梢血単核細胞をエフェクター細胞、膜結合型 TNFα 強制発現 Jurkat 細胞をターゲット細胞とした試験系では、本剤の ADCC 活性は先行バイオ医薬品より高い傾向が認められた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

なお、本剤と先行バイオ医薬品間で糖鎖プロファイルの差異に起因すると考えられる ADCC 活性の差異が認められることから（2.3 及び 3.1.1.10 参照）、当該差異が臨床的に許容される差異であるかについては、臨床における評価を踏まえ考察し、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性を判断する必要がある（7.R.4 参照）。

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の ADCC 活性について

本剤と先行バイオ医薬品間で、糖鎖プロファイルにおいて認められた差異と矛盾しない ADCC 活性の差異が、レポータージーンアッセイで認められている（2.3 及び 3.1.1.10 参照）。申請者は当該試験結果については、主に以下の考察から、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性を判断する上で影響はないと説明している。

- 以下の点を踏まえると、エタネルセプトの治療効果に関わる作用機序に ADCC 活性は重要ではないと考えること。
 - ・ エタネルセプトは、膜結合型 TNF α と 1:1 の一価複合体のみを形成し結合が不安定であるのに対して、類薬の抗 TNF α 抗体（インフリキシマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）及びゴリムマブ（遺伝子組換え））は、膜結合型 TNF α と多価複合体を形成することにより低親和性の Fc γ RIIIa に強く結合し、ADCC 活性を示すと考えられている（Pharmacol Ther. 2008;117:244-79、Cytokine. 2009;45:124-31 等）。実際に、エタネルセプトの ADCC 活性について、試験系によっては類薬の抗 TNF α 抗体と同程度との報告や（Arthritis Rheumatism. 2008; 58: 1248-57）、類薬の抗 TNF α 抗体より低いとの報告がある（Inflamm Bowel Dis. 2013; 19: 1224-31、Cytokine. 2009; 45: 124-31）。一方で、RA 及び多関節に活動性を有する JIA に対する有効性については、エタネルセプトは類薬の抗 TNF α 抗体と同程度と報告されている（Rheumatology (Oxford). 2007; 46: 1140-7、Arthritis Res Ther. 2016; 18: 272 等）。
 - ・ インフリキシマブ（遺伝子組換え）の炎症性腸疾患に対する治療効果には、ADCC 活性の関与が重要であることが示唆されている（Aliment Pharmacol Ther. 2004; 19: 511-9）。一方、エタネルセプトは炎症性腸疾患であるクローン病に対して有効性を示さないことが報告されており（Drugs. 2007; 67: 2511-37、Rheumatol. 2010; 49: 1215-28）、エタネルセプト投与中の RA 患者及び JIA 患者では、類薬の抗 TNF α 抗体投与時と比較して炎症性腸疾患の発現頻度が高いことも報告されている（Joint Bone Spine. 2012; 79: 457-63、J Rheumatol. 2015; 42: 2160-5 等）。
- 以下の点を踏まえると、生体内では本剤及び先行バイオ医薬品による ADCC 活性は認められないと考えること。
 - ・ レポータージーンアッセイによる ADCC 活性試験で本剤及び先行バイオ医薬品が ADCC 活性を示した濃度は、他の生物活性試験（可溶性 TNF α 、膜結合型 TNF α 及び LT α に対する結合活性並びに TNF α 活性の中和活性）で得られた解離定数、EC₅₀ 値又は IC₅₀ 値に対し極めて高濃度であった。
 - ・ 生理的濃度のヒト血清又はヒト IgG 存在下における ADCC 活性評価において、本剤及び先行バイオ医薬品の ADCC 活性はいずれも認められなかったのに対し、陽性対照であるアダリムマブ（遺伝子組換え）の ADCC 活性は、減弱はしたものの検出可能であった。

機構は、以下のように考える。

本剤と先行バイオ医薬品の比較検討に用いられたレポータージーンアッセイによる ADCC 活性試験系について、ヒト血清又はヒト IgG を添加した場合に陽性対照であるアダリムマブ（遺伝子組換え）についても ADCC 活性の顕著な減弱が認められていることから、この試験成績のみを以て、必ずしも、ヒト血清又はヒト IgG 非存在下で認められた ADCC 活性の差異が、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性を判断する上で問題にはならないとはいえないと考える。しかしながら、申請者が考察しており、ADCC 活性は本剤の申請効能・効果（RA 及び多関節に活動性を有する JIA）において主たる作用ではないと考えられること、また、仮に、生体内で本剤が先行バイオ医薬品より高い ADCC 活性を示したとしても、それ自体が本剤の臨床的有効性に対して悪影響を及ぼすわけではないことを踏まえると、本剤の有効性が先行バイオ医薬品と著しく異ならず、安全性プロファイルも同様であることが臨床試験において確認できた場合には、品質の比較評価で認められた ADCC 活性の差異は、臨床的に許容される

差異であると判断することは可能と考える。したがって、本剤と先行バイオ医薬品間で認められた ADCC 活性の差異については、臨床における評価も踏まえて考察することとする（7.R.4 参照）。

なお、本剤の ADCC 活性を適切に管理するため、ADCC 活性に関連する糖鎖プロファイル [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] を規格及び試験方法で管理することを申請者に求め、申請者が適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験として、以下の 3.1.1 及び 3.1.2 項に示す *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験が実施された。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

なお、薬理作用の検討は、原薬又は製剤と、先行バイオ医薬品として国内又は韓国承認品を用いて実施された。

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 可溶性 TNF α に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.1)

可溶性 TNF α に対する結合親和性が SPR 法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の解離定数は、それぞれ $2.65\sim 3.26\times 10^{-10}$ mol/L (n=3) 及び $2.38\sim 3.89\times 10^{-10}$ mol/L (n=3) であった。

3.1.1.2 膜結合型 TNF α に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.2)

膜結合型 TNF α に対する結合親和性が膜結合型 TNF α 強制発現 CHO 細胞を用いた ELISA 法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の標準物質に対する相対結合活性は、それぞれ 91~106% (n=3) 及び 91~111% (n=3) であった。

3.1.1.3 可溶性 LT α に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.3)

可溶性 LT α に対する結合親和性が SPR 法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の解離定数は、それぞれ $5.42\sim 6.76\times 10^{-10}$ mol/L (n=3) 及び $4.71\sim 7.78\times 10^{-10}$ mol/L (n=3) であった。

3.1.1.4 Fc γ R I に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.4)

Fc γ R I に対する結合親和性が SPR 法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の解離定数は、それぞれ $6.66\sim 6.91\times 10^{-9}$ mol/L (n=3) 及び $7.22\sim 7.27\times 10^{-9}$ mol/L (n=3) であった。

3.1.1.5 Fc γ R IIa に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.5)

Fc γ R IIa に対する結合親和性が SPR 法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の解離定数は、それぞれ $10.44\sim 11.57\times 10^{-6}$ mol/L (n=3) 及び $10.51\sim 11.20\times 10^{-6}$ mol/L (n=3) であった。

3.1.1.6 Fc γ R IIIa に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.6 及び 4.2.1.1.7)

Fc γ R IIIa に対する結合親和性が SPR 法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の解離定数は、それぞれ $11.76\sim 12.48\times 10^{-6}$ mol/L (n=3) 及び $12.73\sim 13.02\times 10^{-6}$ mol/L (n=3) であった。

¹⁾ 国内承認品

また、TNF α 存在下における Fc γ RIIIa に対する結合親和性の増加率が、ヒト Fc γ RIIIa 強制発現 HEK293 細胞を用いて、ホモジニアス時間分解蛍光法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾について、それぞれ 3.15~4.99 倍 (n=3) 及び 2.64~4.02 倍 (n=3) であった。

3.1.1.7 FcRn に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.8)

FcRn に対する結合親和性が SPR 法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の解離定数は、それぞれ $4.44\sim 4.64\times 10^{-6}$ mol/L (n=3) 及び $4.21\sim 4.39\times 10^{-6}$ mol/L (n=3) であった。

3.1.1.8 可溶性 TNF α に対する中和活性 (CTD 4.2.1.1.9)

可溶性 TNF α に対する中和活性が、WEHI-13VAR 細胞 (マウス線維肉腫細胞株 WEHI164 細胞の変異体) を用いた可溶性 TNF α による細胞傷害への阻害活性を指標に検討され、本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の標準物質に対する相対阻害活性は、それぞれ 106~108% (n=3) 及び 108~115% (n=3) であった。

3.1.1.9 CDC 活性 (CTD 4.2.1.1.10)

補体源としてウサギ血清を用いて、膜結合型 TNF α 強制発現 CHO 細胞に対する CDC 活性が検討され、本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾はいずれも 0.039~1.0 μ g/mL において CDC 活性を示さなかった。

3.1.1.10 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1.11)

Jurkat 細胞をエフェクター細胞、膜結合型 TNF α 強制発現 CHO 細胞をターゲット細胞としたレポータージーンアッセイにより、ADCC 活性が検討された。その結果、本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾は 0.00457~30 μ g/mL の範囲で用量依存的な ADCC 活性が確認され、標準物質に対する本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾の相対 EC₅₀ 値は、それぞれ 0.580~0.609 (n=3) 及び 1.17~1.22 (n=3) であった。当該試験系にヒト血清又はヒト IgG を添加したとき、本剤及び先行バイオ医薬品¹⁾²⁾の ADCC 活性は検出されなかった。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおける関節炎発症抑制作用 (CTD 4.2.1.1.12)

マウスコラーゲン誘発関節炎モデルを用いて、関節炎に対する発症抑制作用が検討された。9 週齢の雄性 DBA/1J マウス (各群 12 例) をウシ II 型コラーゲン (100 μ g/body) で一次感作し、20 日後にウシ II 型コラーゲン (100 μ g/body) で二次感作した後、その翌日から本薬又は先行バイオ医薬品²⁾ 30 mg/kg が週 2 回、29 日間 (合計 9 回) 反復皮下投与された。関節炎スコア及び後肢の厚さについて、本薬投与群と先行バイオ医薬品²⁾投与群間に有意な差は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、ADCC 活性 (2.R.1 参照) を除き、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した。

3.R.1 本剤及び先行バイオ医薬品の比較評価項目について

本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の比較評価において、reverse signaling を介するアポトーシス誘導

²⁾ 韓国承認品

活性試験を実施しなかった理由について、申請者は以下のように説明している。

エタネルセプトは、膜結合型 TNF α に対して類薬の抗 TNF α 抗体と同程度の結合親和性を示すが、reverse signaling を介するアポトーシス誘導活性を示さないことが報告されている (Cytokine. 2016; S1043-4666 (16) 30468-9、World J Gastroenterol. 2016; 22: 9300-13 等)。この理由として、エタネルセプトは膜結合型 TNF α とは 1 : 1 の一価複合体のみを形成し、結合が不安定であるのに対して、類薬の抗 TNF α 抗体は多価複合体を形成し、膜結合型 TNF α に対する高い結合力を有するためであると考えられている (Pharmacol Ther. 2008;117:244-79、Cytokine. 2009;45:124-31 等)。糖鎖プロファイルを除き、本剤と先行バイオ医薬品の構造及び物理的・化学的性質は類似していること、本剤と先行バイオ医薬品の膜結合型 TNF α に対する結合親和性は同等であることが確認されていることから、本剤の膜結合型 TNF α に対する結合様式は先行バイオ医薬品と同様であり、本剤もエタネルセプトと同様に reverse signaling を介するアポトーシス誘導活性を示さないと考えられる。したがって、当該薬理作用の比較評価の必要性はないと考えた。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収に関する資料として、カニクイザルにおける本剤及び先行バイオ医薬品の皮下投与試験の成績が提出された。なお、分布、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。カニクイザルの血清中のエタネルセプト濃度は、リガンド結合法により測定された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与時の薬物動態試験 (CTD 4.2.2.2)

雄性カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品³⁾を 2 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 雄性カニクイザルに単回皮下投与したときの PK パラメータ (ノンコンパートメント解析)

被験薬	例数	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-264 h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC _{0-\infty} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本剤 (申請製法)	10	15.5 \pm 2.4	1,630 \pm 220	1,700 \pm 210	36 [24 - 60]	46.4 \pm 3.0
本剤 (製法 2)		16.0 \pm 3.3	1,610 \pm 290	1,690 \pm 320	24 [6 - 36]	44.7 \pm 4.8
先行バイオ医薬品		16.8 \pm 1.9	1,540 \pm 140	1,620 \pm 140	24 [6 - 36]	45.8 \pm 7.4

算術平均値 \pm 標準偏差 (t_{max}を除く)、中央値 [最小値 - 最大値] (t_{max})

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤及び先行バイオ医薬品の皮下投与時の非臨床 PK は類似していると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、本剤及び先行バイオ医薬品を用いた反復投与毒性試験が実施された。なお、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

³⁾ 韓国承認品

5.1 反復投与毒性試験

5.1.1 カニクイザルを用いた 13 週間間欠皮下投与試験 (CTD 4.2.3.2.1)

雌雄カニクイザルに本剤⁴⁾、1、5 及び 15 mg/kg、先行バイオ医薬品⁵⁾ 15 mg/kg が、週 2 回 13 週間反復皮下投与された。また、0 及び 15 mg/kg 投与群において休薬後 4 週間の回復性が検討された。その結果、本剤 1、5 及び 15 mg/kg 投与群で白脾髄、顎下リンパ節、パイエル板二次濾胞の胚中心におけるリンパ球密度の減少、脾臓における CD20 陽性反応の減少、5 及び 15 mg/kg 投与群で腸管膜リンパ節二次濾胞の胚中心におけるリンパ球密度の減少、胸腺における CD68 陽性反応の減少、15 mg/kg 投与群で腸管膜リンパ節における CD20 陽性反応の減少及び赤脾髄における CD68 陽性反応の減少が認められた。また、投与局所において、本剤 1、5 及び 15 mg/kg 投与群で真皮又は皮下組織における血管周囲の単核細胞浸潤、皮筋の変性、5 及び 15 mg/kg 投与群で皮下組織における出血、15 mg/kg 投与群で皮下組織における炎症性細胞浸潤が認められたが、回復期間終了後において、いずれの変化も回復性が認められた。なお、回復期間終了後に、顎下リンパ節又は腸管膜リンパ節、十二指腸の粘膜固有層における二次濾胞数の増加が認められたが、リンパ球密度の減少からの回復過程の変化と考察されている。

以上の結果より、投与部位での変化を除きいずれの所見も薬理作用に起因した変化であること、先行バイオ医薬品投与群にも同様な変化が認められていることから、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルに差異はないと説明されている。なお、本剤の無毒性量は全身において 15 mg/kg、投与部位において 1 mg/kg 未満と判断されている。

5.2 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていない。本剤の局所刺激性は、反復投与毒性試験において評価され、本剤及び先行バイオ医薬品において投与部位の変化は発現頻度及び程度において差異は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び先行バイオ医薬品の毒性試験成績から本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似していると考えられることから、本剤の毒性に特段の問題はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであり、PK 及び有効性に関する先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。臨床薬理試験についても、有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料については、一括して次項に記載する (7 参照)。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージでは、PK については LG-ECCL003 試験が、有効性については LG-ECCL002 試験が、それぞれ本剤と先行バイオ医薬品の同等性を検証する試験と位置づけられている。その他に、LBEC010123N81 試験 (本剤の製剤間の生物学的同等性試験) が評価資料として、健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (LG-ECCL001 試験) の試験成績が参考資料として、それぞれ提出されている (表 7)。なお、LG-ECCL001 試験では先行バイオ医薬品との PK の同等性が検証されず、製造方法が

⁴⁾ 有効成分が含有されていないことを除き他の本剤投与群と同一の組成からなる投与群

⁵⁾ 韓国承認品

変更された本剤が開発されたため、LG-ECCL001 試験については安全性に関する情報のみを記載する。

表7 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン
評価	海外	LG-ECCL003	PKの同等性検証及び安全性の比較検討	健康成人	無作為化二重盲検2剤2期クロスオーバー試験
	国内	LBEC010123N81	生物学的同等性の検証及び安全性の比較検討	健康成人	無作為化非盲検2剤2期クロスオーバー試験
	国際共同	LG-ECCL002	有効性の同等性検証及び安全性の比較検討	RA患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験
参考	海外	LG-ECCL001	PKの同等性検証及び安全性の比較検討	健康成人	無作為化二重盲検2剤2期クロスオーバー試験

7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

7.1.1 本薬の分析法

血清中エタネルセプト濃度は、LG-ECCL003 試験では [] と [] 標識 [] を用いた ELISA 法により測定され、LBEC010123N81 試験及び LG-ECCL002 試験では [] 標識 [] と [] 標識 [] を用いたリガンド結合法により測定された。定量下限は、それぞれ 0.16 ng/mL 及び 100 ng/mL であった。

血清中抗薬物抗体の発現の有無は、LG-ECCL003 試験では ELISA 法（検出下限：66.8 ng/mL）、LBEC010123N81 試験及び LG-ECCL002 試験では [] 標識 [] と [] 標識 [] を用いた ECL 法（検出下限：14.3 ng/mL（LBEC010123N81 試験、健康成人）、2.9 ng/mL（LG-ECCL002 試験、RA 患者））により評価された。

血清中抗薬物抗体の中和活性は、[] 標識 [] と [] 標識 [] の結合阻害活性を ECL 法で測定することで評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.1：LG-ECCL003 試験<20 [] 年 [] 月～20 [] 年 [] 月>）

20 歳以上 45 歳以下の健康成人男性（目標症例数 48 例）を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品を単回皮下投与したときの PK の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品⁶⁾ 25 mg を単回皮下投与することとされた。

48 例のうち 46 例⁷⁾ に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、第 I 期で先行バイオ医薬品投与後に併用禁止薬の使用又は有害事象により医師の判断で試験中止となった 2 例、第 II 期で先行バイオ医薬品投与後に併用禁止薬の投与により試験中止となった 1 例を除く 43 例が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の AUC_t、AUC_∞ 及び C_{max} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は表 8 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域（0.80～1.25）の範囲内であった。

⁶⁾ 韓国承認品

⁷⁾ 第 I 期において 2 例が本剤投与前に試験を中止した。

表 8 本剤と先行バイオ医薬品の主な PK パラメータ (PK 解析対象集団)

		例数	算術平均値±標準偏差	幾何平均値	幾何平均値の比	幾何平均値の比の 90%信頼区間
AUC _t (μg·h/mL)	本剤	43	345.86±172.82	301.67	0.96	[0.87, 1.06]
	先行バイオ医薬品	43	348.14±154.46	314.76		
AUC _∞ (μg·h/mL)	本剤	43	365.45±171.89	324.52	0.96	[0.87, 1.05]
	先行バイオ医薬品	43	370.41±151.95	340.16		
C _{max} (μg/mL)	本剤	43	1.77±1.04	1.49	1.02	[0.92, 1.13]
	先行バイオ医薬品	43	1.71±1.00	1.46		

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表 9 及び図 1 のとおりであった。

表 9 本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h)	t _{max} * (h)
本剤	43	115.30±26.28	90.13±68.90	72.00 [24.00 - 169.13]
先行バイオ医薬品	43	122.03±43.59	80.51±36.64	60.00 [24.00 - 169.17]

算術平均値±標準偏差、*：中央値 [最小値 - 最大値]、CL/F：見かけのクリアランス

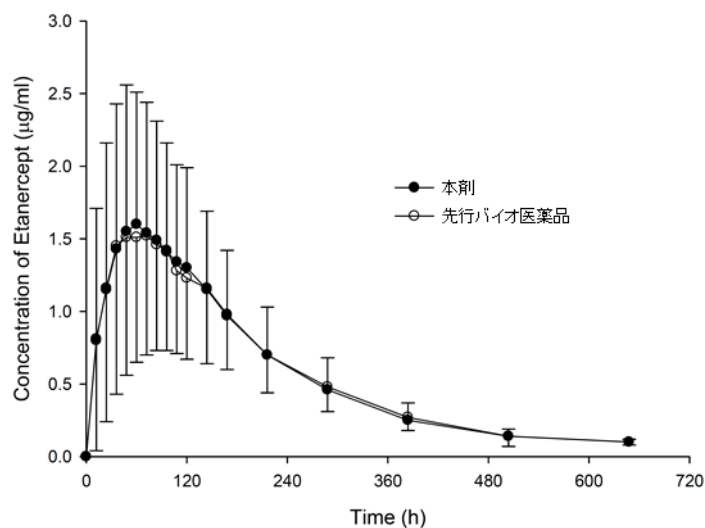


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度の推移 (算術平均値±標準偏差：PK 解析対象集団)

安全性について、治験期間中の有害事象は 26/46 例 (56.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤投与時 10/44 例 (22.7%)、先行バイオ医薬品投与時 9/46 例 (19.6%) に認められた。試験中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品投与時 1 例 (精巣上体炎) に認められたが、回復した。なお、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

抗薬物抗体検査における抗薬物抗体陽性率は、本剤投与後に 3/44 例 (6.8%)、先行バイオ医薬品投与後に 7/46 例 (15.2%) に認められた。なお、中和抗体の有無は評価されていない。

7.2.2 日本人健康成人を対象とした国内単回皮下投与生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2.2 : LBEC010123N81 試験<20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 40 歳以下の健康成人男性 (目標症例数 56 例) を対象に、本剤の 25 mg バイアル製剤若しく

は 25 mg シリンジ製剤、又は本剤の 25 mg バイアル製剤若しくは 10 mg バイアル製剤を単回皮下投与したときの生物学的同等性を検証するため、無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各製剤とも 0.2 mg/kg を単回皮下投与することとされた。

検証 1（本剤の 25 mg バイアル製剤と 25 mg シリンジ製剤の比較）では、56 例（各群 28 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、第 I 期で 25 mg シリンジ製剤投与後に注射部位紅斑及び注射部位そう痒感により試験中止となった 1 例を除く 55 例が生物学的同等性解析対象集団とされた。

検証 2（本剤の 25 mg バイアル製剤と 10 mg バイアル製剤の比較）では、56 例（各群 28 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、第 I 期で 25 mg バイアル製剤投与後に上気道感染により試験中止となった 1 例、尿管結石により試験中止となった 1 例及び被験者都合により試験中止となった 1 例、並びに 10 mg バイアル製剤投与後に胃腸炎により試験中止となった 1 例を除く 52 例が生物学的同等性解析対象集団とされた。

検証 1 及び検証 2 ともに、主要評価項目である AUC_t 及び C_{max} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であった (表 10)。

表 10 各製剤の主要な PK パラメータ (生物学的同等性解析対象集団)

	PK パラメータ	例数	幾何平均値の比	幾何平均値の比の 90%信頼区間
検証 1 (25 mg バイアル製剤と 25 mg シリンジ製剤の比較)	C_{max}	55	1.0023	[0.9577, 1.0490]
	AUC_t	55	1.0815	[1.0250, 1.1411]
検証 2 (25 mg バイアル製剤と 10 mg バイアル製剤の比較)	C_{max}	52	1.0906	[1.0516, 1.1310]
	AUC_t	52	1.0040	[0.9632, 1.0465]

安全性について、治験期間中の有害事象は、検証 1 において、25 mg バイアル製剤投与時 8/55 例 (14.5%)、25 mg シリンジ製剤投与時 10/56 例 (17.9%)、また、検証 2 において、25 mg バイアル製剤投与時 13/55 例 (23.6%)、10 mg バイアル製剤投与時 11/53 例 (20.8%) に認められた。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、検証 1 において、25 mg バイアル製剤投与時 6/55 例 (10.9%)、25 mg シリンジ製剤投与時 6/56 例 (10.7%)、また、検証 2 において、25 mg バイアル製剤投与時 6/55 例 (10.9%)、10 mg バイアル製剤投与時 10/53 例 (18.9%) に認められた。

試験中止に至った有害事象は、検証 1 において、25 mg シリンジ製剤投与時 1 例 (注射部位紅斑及び注射部位そう痒感) に認められたが、回復した。なお、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、検証 2 において、25 mg バイアル投与時 2 例 (上気道感染及び尿管結石) 及び 10 mg バイアル製剤投与時 1 例 (胃腸炎) に認められたが、いずれも回復した。なお、上気道感染及び胃腸炎は治験薬との因果関係は否定されず、尿管結石については、治験薬との因果関係は否定された。検証 1 及び検証 2 ともに、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

抗薬物抗体は、検証 1 及び検証 2 ともに認められなかった。

7.2.3 RA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 及び CTD 5.3.5.1.2 : LG-ECCL002 試験 <20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 75 歳以下の MTX 治療で効果不十分な日本及び韓国の RA 患者 (目標症例数 372 例 (各群

186例))を対象に、MTX 併用下での本剤と先行バイオ医薬品との有効性の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とする無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、52週まで本剤又は先行バイオ医薬品⁸⁾ 50 mg を週1回皮下投与することとされ、MTX (6~16 mg/週 (日本) 及び 7.5~15 mg/週 (韓国)) が併用必須薬とされた。また、実施国及び Biological DMARDs 使用歴の有無を割付因子とした動的割付が行われた。

無作為化された374例 (本剤群 187例 (うち日本人 95例)、先行バイオ医薬品群 187例 (うち日本人 94例)) 全例に治験薬が1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。有効性の主要な解析対象集団は、投与開始後24週時の DAS28-ESR 値を有し、評価前の4週間に2週間以上連続して治験薬を休薬していない、治験薬の投与率が80%以上、MTX の一時的な不使用期間の回数が5回以内であった329例 (本剤群 164例 (うち日本人 85例)、先行バイオ医薬品群 165例 (うち日本人 86例)) の PPS-24w とされた。

有効性の主要評価項目は、投与開始後24週時の DAS28-ESR のベースラインからの変化量とされた。結果を表11に示す。

表11 ベースライン及び投与開始後24週時の DAS28-ESR とベースラインからの変化量 (PPS-24w)

	本剤 (164例)	先行バイオ医薬品 (165例)
ベースライン*	6.09±0.90	6.27±0.85
24週時点*	3.16±1.05	3.38±1.15
ベースラインからの変化量の 最小二乗平均値 [95%信頼区間]**	-3.01 [-3.20, -2.82]	-2.86 [-3.05, -2.67]
群間差 [95%信頼区間]**	-0.15 [-0.38, 0.08]	

*: 平均値±標準偏差、**: 投与群、国及び Biological DMARDs 使用歴を因子、ベースライン時の DAS28-ESR 値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて算出した。

DAS28-ESR のベースラインからの変化量の群間差の95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域 (-0.6, 0.6) の範囲内であった。

なお、日本人部分集団における有効性の主要評価項目の結果は、表12のとおりであった。

表12 日本人におけるベースライン及び投与開始後24週時の DAS28-ESR とベースラインからの変化量 (PPS-24w)

	本剤 (85例)	先行バイオ医薬品 (86例)
ベースライン*	5.93±0.86	6.12±0.80
24週時点*	2.96±1.06	3.24±1.13
ベースラインからの変化量の 最小二乗平均値 [95%信頼区間]**	-3.13 [-3.39, -2.87]	-2.92 [-3.17, -2.66]
群間差 [95%信頼区間]**	-0.21 [-0.53, 0.11]	

*: 平均値±標準偏差、**: 投与群及び Biological DMARDs 使用歴を因子、ベースライン時の DAS28-ESR 値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて算出した。

安全性について、治験期間中の主な有害事象は表13のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 96/187例 (51.3%)、先行バイオ医薬品群 116/187例 (62.0%) に認められた。

8) 韓国承認品

表 13 LG-ECCL002 試験における主な有害事象（いずれかの群で 3%以上：安全性解析対象集団）

事象名	本剤 (187 例)	先行バイオ医薬品 (187 例)
全有害事象	172 (92.0)	173 (92.5)
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	46 (24.6)	44 (23.5)
上気道感染	19 (10.2)	22 (11.8)
気管支炎	7 (3.7)	3 (1.6)
膀胱炎	6 (3.2)	4 (2.1)
潜伏結核	5 (2.7)	10 (5.3)
咽頭炎	2 (1.1)	9 (4.8)
胃腸障害		
便秘	11 (5.9)	4 (2.1)
上腹部痛	10 (5.3)	5 (2.7)
消化不良	7 (3.7)	4 (2.1)
下痢	5 (2.7)	9 (4.8)
悪心	5 (2.7)	6 (3.2)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	14 (7.5)	8 (4.3)
背部痛	12 (6.4)	10 (5.3)
骨粗鬆症	6 (3.2)	3 (1.6)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	7 (3.7)	6 (3.2)
湿疹	6 (3.2)	4 (2.1)
蕁麻疹	4 (2.1)	6 (3.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
注射部位紅斑	10 (5.3)	47 (25.1)
注射部位そう痒感	7 (3.7)	38 (20.3)
注射部位腫脹	4 (2.1)	13 (7.0)
発熱	3 (1.6)	6 (3.2)
注射部位発疹	1 (0.5)	7 (3.7)
神経系障害		
頭痛	14 (7.5)	6 (3.2)
浮動性めまい	7 (3.7)	9 (4.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	5 (2.7)	14 (7.5)
湿性咳嗽	3 (1.6)	6 (3.2)
肝胆道系障害		
肝機能異常	12 (6.4)	6 (3.2)
血管障害		
高血圧	6 (3.2)	4 (2.1)
精神障害		
不眠症	3 (1.6)	7 (3.7)

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 31/187 例 (16.6%)、先行バイオ医薬品群 20/187 例 (10.7%) に認められた。そのうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤群 13/187 例 (7.0%)、先行バイオ医薬品群 13/187 例 (7.0%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、間質性肺疾患（本剤群 3 例、先行バイオ医薬品群 2 例）、回転性めまい（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 0 例）、急性腎盂腎炎（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 0 例）及び声帯ポリープ（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 2 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 12/187 例(6.4%)、先行バイオ医薬品群 13/187 例(7.0%)に認められた。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 8/187 例 (4.3%)、先行バイオ医薬品群 10/187 例 (5.3%)に認められ、このうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、間質性肺疾患 (本剤群 3 例、先行バイオ医薬品群 2 例)であった。

死亡は、本剤群 3/187 例 (1.6%) (急性呼吸窮迫症候群、ニューモシスチス・イロベチ肺炎/サイトメガロウイルス性肺炎/間質性肺炎/腸炎/循環虚脱及び急性心不全各 1 例)、先行バイオ医薬品群 1/187 例 (0.5%) (自殺既遂)に認められた。本剤群の 3 例は治験薬との因果関係はいずれも否定されなかったが、先行バイオ医薬品群の 1 例は治験薬との因果関係は否定された。

抗薬物抗体は、本剤群で 3/187 例 (1.6%)、先行バイオ医薬品群で 18/187 例 (9.6%)に認められ、いずれの群においても中和抗体は認められなかった。

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 89/95 例 (93.7%)、先行バイオ医薬品群 91/94 例 (96.8%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 63/95 例 (66.3%)、先行バイオ医薬品群 70/94 例 (74.5%)に認められた。重篤な有害事象は、本剤群 8/95 例 (8.4%)、先行バイオ医薬品群 9/94 例 (9.6%)に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 7/95 例 (7.4%)、先行バイオ医薬品群 9/94 例 (9.6%)に認められた。死亡は、本剤群 2/95 (2.1%)に認められた。死因は循環虚脱及び急性心不全であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3 参考資料

7.3.1 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.3 : LG-ECCL001 試験<20 年 月 ~20 年 月>)

20 歳以上 45 歳以下の健康成人男性 (目標症例数 36 例) を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品 25 mg を単回皮下投与したときの PK の同等性の検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品⁹⁾ 25 mg を、第 1 及び 29 日目に皮下投与することとされた。

無作為化された 36 例 (各群 18 例) のうち、医師の判断で治験薬が投与されなかった 1 例を除く 35 例が安全性解析対象集団¹⁰⁾とされた。

安全性について、治験期間中の有害事象は 21/35 例 (60.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与時 10/34 例 (29.4%)、先行バイオ医薬品投与時 14/35 例 (40.0%)に認められた。試験中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品投与時 1 例 (歯肉膿瘍)に認められたが、回復した。なお、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

抗薬物抗体検査は実施されていない。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

9) 韓国承認品

10) 第 II 期本剤投与前に被験者都合のため中止となった 1 例については、先行バイオ医薬品のみ投与されたため、先行バイオ医薬品についてのみ安全性評価が行われた。

機構は、LG-ECCL003試験において、主要評価項目であるAUC_t、AUC_∞及びC_{max}の幾何平均値の比の90%信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品のPKの同等性は示されたと判断した。また、その他の臨床試験成績でもPKの同等性に疑義が生じるような結果は認められていないことを確認した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証を目的としたLG-ECCL002試験について以下の検討を行った結果、主要評価項目が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったこと、他の有効性評価項目でも本剤群と先行バイオ医薬品群で概ね同様な結果が得られていることから、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと考える。

また、日本人部分集団での本剤と先行バイオ医薬品の有効性は、全集団での結果と同様であり、日本人部分集団においても本剤と先行バイオ医薬品の有効性に特段の差異はないと考える。

本剤の有効性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 主要評価項目における有効性評価について

申請者は、LG-ECCL002試験の主要評価項目（投与開始後24週時のDAS28-ESRのベースラインからの変化量）及び同等性許容域（-0.6～0.6）の設定根拠について、以下のように説明している。

● 主要評価項目

主要評価項目として設定したDAS28-ESRは、疾患活動性が評価でき、治療による変動を評価する方法として頻用されていることから、本剤と先行バイオ医薬品の有効性を比較する指標として適切であると考えた。

評価時期は、MTX併用下でのエタネルセプト製剤のDAS28値の変化量による有効性が投与開始後12週から24週で評価されていること（エンブレル審査報告書、平成16年11月5日）、抗リウマチ薬の臨床評価に関する日米欧のガイドライン（「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成18年2月17日付薬食審査発第0217001号）」、Guidance for Industry Clinical Development Programs for Drugs, Devices, and Biological Products for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. 1999, Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis. European Medicines Agency. Science Medicines Health. 2011）では3～6カ月での評価が推奨されていること等を踏まえ、治験薬投与開始後24週時点とした。

以上より、有効性の主要評価項目を投与開始後24週時のDAS28-ESRのベースラインからの変化量とした。

● 同等性許容域

MTX治療で効果不十分なRA患者を対象にエタネルセプト製剤とMTXの併用群とMTX単剤群の有効性を比較した2試験（Arthritis Rheum 2010; 62: 3154-60、Ann Rheum Dis 2012; 71: 1630-5）の成績を参考にした。これらの試験のDAS28-ESR値の変化量の群間差はそれぞれ1.5及び1.3であったことから、LG-ECCL002試験における先行バイオ医薬品のエフェクトサイズを1.4と想定した。また、DAS28-ESRを用いた疾患活動性の評価基準であるEULAR改善基準において、DAS28-ESR値の変化量が0.6以下の場合には患者の疾患活動性の背景によらず治療反応性がないと評価されることから、変化量が0.6以下であれば臨床効果として差がないと考えた。

以上より、 $-0.6 \sim 0.6$ を、同等性許容域として設定することは妥当であると考える。

機構は、以下のように考える。

DAS28-ESR は RA の疾患活動性評価の複合指標として臨床試験で頻用されている評価項目であり、DAS28-ESR 値は RA 患者の機能的予後及び関節の構造的破壊の進行と相関があることが示されていることから (Ann Rheum Dis 2016; 75: 2080-6)、主要評価項目を DAS28-ESR のベースラインからの変化量と設定したことは受入れ可能と考える。評価時期については、先行バイオ医薬品の有効性の評価時期、抗リウマチ薬の臨床評価に関する日米欧のガイドライン等を踏まえ、有効性を比較評価する上で評価時期を治験薬投与後 24 週時点としたことは受入れ可能と考える。

また、同等性許容域の設定について、EULAR 改善基準で DAS28-ESR 値の測定誤差の範囲は ± 0.6 であり、DAS28-ESR 値の変化量が 0.6 を超える場合、臨床的に意義がある変化量とされていることから (Clin Exp Rheumatol 2005; 23: S93-9)、設定された同等性許容域の範囲内の差異であれば臨床的に同等と判断することは可能と考える。

7.R.2.2 主要評価項目以外における有効性評価について

申請者は、以下のように説明している。

- 投与開始後 24 週時以外の時点における DAS28-ESR のベースラインからの変化量

投与開始後 12 及び 52 週時の DAS28-ESR のベースラインからの変化量は、表 14 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で同様の結果であった。

表 14 投与開始後 12 週及び 52 週時の DAS28-ESR のベースラインからの変化量 (PPS-52w¹¹⁾)

評価時期 (週)	本剤 (150 例)	先行バイオ医薬品 (146 例)	群間差* [95%信頼区間]
12	-2.64 [-2.83, -2.45]	-2.50 [-2.70, -2.29]	-0.14 [-0.38, 0.09]
52	-3.17 [-3.37, -2.96]	-2.91 [-3.13, -2.70]	-0.26 [-0.51, -0.01]

*: 投与群、国及び Biological DMARDs 使用歴を因子、DAS28-ESR ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて算出した。

- DAS28-CRP のベースラインからの変化量

DAS28-CRP のベースラインからの変化量は、表 15 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群で同様の結果であった。

表 15 DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (PPS-52w¹¹⁾)

評価時期 (週)	本剤 (150 例)	先行バイオ医薬品 (146 例)	群間差* [95%信頼区間]
12	-2.58 [-2.76, -2.40]	-2.46 [-2.65, -2.26]	-0.13 [-0.35, 0.10]
24	-2.98 [-3.16, -2.79]	-2.82 [-3.01, -2.63]	-0.16 [-0.38, 0.06]
52	-3.05 [-3.24, -2.86]	-2.84 [-3.04, -2.64]	-0.21 [-0.44, 0.02]

*: 投与群、国及び Biological DMARDs 使用歴を因子、DAS28-CRP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて算出した。

¹¹⁾ 投与開始後 52 週時の DAS28-ESR 値を有し、評価前の 4 週間に 2 週間以上連続して治験薬を休薬していない、治験薬の投与率が 80% 以上、MTX の一時的な不使用期間の回数が 11 回以内であった 296 例 (本剤群 150 例、先行バイオ医薬品群 146 例) が PPS-52w とされた。

● ACR 改善率

RA の臨床的改善度の評価基準である ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率は、表 16 のとおりであった。

表 16 投与開始後 12、24 及び 52 週時の ACR 改善率 (PPS-52w¹⁾)

	評価時期	本剤 (150 例)	先行バイオ医薬品 (146 例)	群間差* [95%信頼区間]
ACR20%改善率	12	87.3 (131)	82.2 (120)	5.1 [-3.0, 13.3]
	24	93.3 (140)	87.0 (127)	6.3 [-0.4, 13.1]
	52	92.0 (138)	88.4 (129)	3.6 [-3.1, 10.4]
ACR50%改善率	12	60.7 (91)	56.2 (82)	4.5 [-6.7, 15.7]
	24	75.3 (113)	63.7 (93)	11.6 [1.2, 22.0]
	52	74.7 (112)	65.8 (96)	8.9 [-1.5, 19.3]
ACR70%改善率	12	29.3 (44)	26.7 (39)	2.6 [-7.6, 12.8]
	24	52.0 (78)	39.7 (58)	12.3 [1.0, 23.5]
	52	58.0 (87)	50.0 (73)	8.0 [-3.3, 19.3]

% (例数)、*本剤群の改善率-先行バイオ医薬品群の改善率

投与開始後 24 週時の本剤群の ACR50%及び ACR70%改善率が先行バイオ医薬品群と比較して高かったことについて、申請者は以下のように説明している。

ACR スコアを構成する 7 つの評価項目の投与開始後 24 週時のベースラインからの変化率を表 17 に示す。

表 17 投与開始後 24 週時の ACR 評価項目の変化率 (PPS-24W)

	本剤	先行バイオ医薬品	群間差* [95%信頼区間]
疼痛・圧痛関節数変化率 (%)	-82.9±18.7 (164)	-79.4±25.6 (165)	-3.49 [-8.35, 1.37]
腫脹関節数変化率 (%)	-84.8±18.8 (164)	-80.8±25.7 (165)	-4.00 [-8.89, 0.90]
被験者による疼痛評価変化率 (%)	-66.2±31.2 (164)	-57.3±35.6 (165)	-8.92 [-16.18, -1.66]
被験者による疾患活動性の 全般評価変化率 (%)	-57.2±45.0 (164)	-56.5±37.6 (165)	-0.72 [-9.71, 8.28]
医師による疾患活動性の 全般評価変化率 (%)	-73.9±20.8 (164)	-70.8±22.4 (165)	-3.13 [-7.81, 1.56]
被験者による 身体機能評価変化率 (%)	-59.4±36.2 (155)	-48.8±41.1 (155)	-10.59 [-19.24, -1.93]
急性期反応物質変化率 (%)	-67.9±67.9 (156)	-66.0±89.2 (159)	-1.89 [-19.49, 15.70]

平均値±標準偏差 (例数)、*：本剤群の平均値-先行バイオ医薬品群の平均値

医師による評価項目や、臨床検査値による客観的な評価項目である CRP の変化率は、投与群間で大きな差は認められなかった。一方、患者が主観的に判断を行う評価項目である、被験者による疼痛評価 (PtAP) 及び被験者による身体機能評価 (HAQ-DI) は、群間差の 95%信頼区間は 0 を含まなかった。

PtAP 及び HAQ-DI を除外して算出した投与開始後 24 週時の ACR50%及び ACR70%改善率の群間差 [95%信頼区間] は、それぞれ 3.3% [-7.5, 14.1] 及び 5.0% [-4.2, 14.3] であったことから、投与開始後 24 週時の ACR50%及び ACR70%改善率の差異は、患者の主観的な評価である PtAP 及び HAQ-DI の投与群間の差異による影響であったと考えられる。ただし、投与開始後 12 及び 52 週時の ACR50%改善率、ACR70%改善率、PtAP 及び HAQ-DI における群間差の 95%信頼区間は 0 を含んでおり、一貫した結

果ではないため、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性評価への影響については明確ではない。

以上より、投与開始後 24 週時の ACR50 及び ACR70%改善率の投与群間の差異は、臨床的に意味のある差異というべきものではなく、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の差異を示唆するものではないと考える。

機構は、投与開始後 24 週時に認められた本剤群と先行バイオ医薬品群の ACR50%及び ACR70%改善率の差異に関する申請者の考察は理解できるが、投与開始後 24 週時以外の測定時点においても、明確な差異はないものの、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群の ACR 改善率は高い傾向を示しているため（表 16）、この傾向については、安全性評価も踏まえて 7.R.4 で考察する。

7.R.2.3 感度分析について

LG-ECCL002 試験の有効性の主要な解析対象集団は PPS-24w とされているが、無作為化後の少なくとも 1 時点以上で DAS28-ESR のスコアを有する被験者（感度分析集団）における、投与開始後 24 週時の DAS28-ESR のベースラインからの変化量は表 18 のとおりであり、機構は、PPS-24w における結果と同様であったことを確認した。

表 18 ベースライン及び投与開始後 24 週時の DAS28-ESR とベースラインからの変化量（感度分析集団）

	本剤（185 例）	先行バイオ医薬品（187 例）
ベースライン	6.13±0.90	6.26±0.86
24 週時点	3.28±1.13	3.44±1.22
ベースラインからの変化量 [95%信頼区間] *	-2.91 [-3.10, -2.72]	-2.80 [-2.99, -2.61]
群間差 [95%信頼区間] *	-0.11 [-0.34, 0.11]	

平均値±標準偏差、*：投与群、国及び Biological DMARDs 使用歴を因子、DAS28-ESR ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて算出した。

7.R.3 安全性について

機構は以下の点について検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は忍容可能と考える。また、日本人 RA 患者においても本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。ただし、現時点までに得られている情報は限定的であるため、製造販売後に引き続き情報を集積し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。

本剤の安全性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 安全性プロファイルの比較について

- LG-ECCL003 試験及び LG-ECCL001 試験

機構は、健康成人を対象とした LG-ECCL003 試験及び LG-ECCL001 試験の結果から、本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時で有害事象の発現状況に大きな違いが認められていないことを確認した。

- LG-ECCL002 試験

RA 患者を対象とした LG-ECCL002 試験における安全性の概要は、表 19 のとおりであった。

表 19 LG-ECCL002 試験における安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	本剤 (187 例)	先行バイオ医薬品 (187 例)
全有害事象	172 (92.0)	173 (92.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	96 (51.3)	116 (62.0)
重篤な有害事象	31 (16.6)	20 (10.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	12 (6.4)	13 (7.0)
死亡に至った有害事象	3 (1.6)	1 (0.5)

例数 (%)

本剤群で認められた重篤な有害事象及び死亡について、申請者は以下のように説明している。

本剤群における重篤な有害事象の発現率は、先行バイオ医薬品群と比較して高かった (表 19)。しかしながら、本剤群に認められた重篤な有害事象には、転倒等の偶発的な事象や合併症に起因すると考えられる事象が先行バイオ医薬品群と比較して多く含まれており、治験薬との因果関係が否定できない有害事象としては、本剤群 13/187 例 (7.0%)、先行バイオ医薬品群 13/187 例 (7.0%) であり、投与群間で発現率は異ならなかった。

LG-ECCL002 試験では、治験薬との因果関係が否定できない死亡が本剤群で 3/187 例 (1.6%) に認められた。死因は、急性呼吸窮迫症候群、循環虚脱及び急性心不全であり、急性呼吸窮迫症候群及び循環虚脱は、先行バイオ医薬品の添付文書で注意喚起されていない事象であった。これらの事象については、それぞれ以下のように考える。

- 急性呼吸窮迫症候群

急性呼吸窮迫症候群は、何らかの基礎疾患によって呼吸不全をきたす病態の総称で、代表的な原因疾患として肺炎及び敗血症が考えられている (ARDS 診療ガイドライン 2016 第 1 版. 総合医学社; 2016.)。急性呼吸窮迫症候群により死亡した症例は、治験責任医師や医学専門家の見解により間質性肺炎の急性増悪や感染の可能性が考えられたが、それらを確定診断できる検査結果を有していなかったこと等により、急性呼吸窮迫症候群が有害事象として報告されたものである。したがって、急性呼吸窮迫症候群として注意喚起するのではなく、先行バイオ医薬品と同様に、急性呼吸窮迫症候群を引き起こし得る肺炎、敗血症等の感染症や間質性肺炎について本剤の添付文書でも注意喚起し、製造販売後調査で情報収集することが適切と考えている。

- 循環虚脱

循環虚脱により死亡した症例は、複数の肺疾患 (間質性肺疾患、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びサイトメガロウイルス性肺炎) を同時に発症した後、これらの治療の経過で腸炎を発症し、腸炎に伴う下痢により血管内脱水が続いたことにより循環虚脱を引き起こしたと考えられた。したがって、注意喚起の必要性等は、循環虚脱を引き起こしたと考えられる事象に対して検討することが適切と考えた。肺炎については、エタネルセプト製剤投与により発現することがよく知られている。また、腸炎については、本剤投与後に発現していることから本剤との因果関係を否定できないものの、治療の経過中に投与された抗菌薬に重篤な大腸炎の発現が副作用として知られており、薬剤の投与と発現時期との時間的経緯からも、これらの抗菌薬が原因薬剤と考えられた。以上を踏まえ、肺炎について、先行バイオ医薬品と同様に、本剤の添付文書で注意喚起し、製造販売後調査で情報収集することとする。

機構は、以下のように考える。

急性呼吸窮迫症候群に関して、先行バイオ医薬品と同様に、急性呼吸窮迫症候群を引き起こし得る肺炎、敗血症等の感染症や間質性肺炎について本剤の添付文書でも注意喚起し、製造販売後調査で情報収集するとの申請者の説明は受入れ可能と考える。

循環虚脱に係る申請者の説明に関して、サイトメガロウイルス性肺炎については、本剤の添付文書で個別の注意喚起はなされないものの、先行バイオ医薬品の添付文書と同様に日和見感染症を含む重篤な感染症についての注意喚起がなされている。併用薬として使用されるメトトレキサートでもサイトメガロウイルス感染症が注意喚起されていることも踏まえると、先行バイオ医薬品と同様に、肺炎について本剤の添付文書でも注意喚起し、製造販売後調査で情報収集するとの申請者の方針は受入れ可能と考える。

以上より、添付文書で先行バイオ医薬品と同様な注意喚起がなされ、先行バイオ医薬品投与時と同様に、有害事象の観察及び管理、休薬・中止等の適切な対応が取られるのであれば、本剤は先行バイオ医薬品と同一の投与対象において忍容可能であると考えられる。

7.R.3.2 免疫原性について

申請者は、抗薬物抗体発現に伴うリスクについて、LG-ECCL002 試験成績に基づき、以下のように説明している。

有効性への影響について、本剤群で抗薬物抗体が認められた 3 例のうち 1 例は、RA の悪化により治験責任医師の判断で治験薬の投与中止に至っていたため、十分な有効性が認められなかった可能性が示唆された。しかしながら、他の 2 例では DAS28-ESR 値の変化量が抗薬物抗体陰性例と同様であったこと、先行バイオ医薬品でも同様な結果が報告されていることから（エンブレル審査報告書、平成 16 年 11 月 15 日）、有効性に対する抗薬物抗体発現のリスクは、先行バイオ医薬品を超えるものではないと考える。

安全性への影響について、抗薬物抗体陽性例のみに認められた治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、外陰部腔カンジダ症 1 例であり、軽度で回復したことから、抗薬物抗体発現による安全性への大きな影響はないと考える。

機構は、以下のように考える。

抗薬物抗体陽性例で、抗薬物抗体発現が有効性及び安全性に重大な影響を及ぼす事象は認められていないことから、現時点では、先行バイオ医薬品と同様に、抗薬物抗体の発現に関する注意喚起は必要ないと考える。ただし、製造販売後調査等において本剤投与による免疫原性に関する情報が得られた場合には、本剤の有効性及び安全性に与える影響について検討するとともに、医療現場への適切な情報提供等の対応が必要と考える。

7.R.4 本剤と先行バイオ医薬品間で認められた ADCC 活性の差異の臨床的有効性及び安全性への影響について

本剤と先行バイオ医薬品間で糖鎖プロファイルの差異に起因すると考えられる ADCC 活性の差異が認められている（2.R.1 及び 3.1.1.10 参照）。

機構は、以下の検討から、当該差異は臨床的に許容される差異であると考えられるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

- 有効性

LG-ECCL002 試験において、本剤は疾患活動性の指標である DAS28-ESR を指標とする評価で先行バイオ医薬品と同等の有効性を有することが確認されている (7.R.2 参照)。一方、副次的評価項目であった、治療効果判定基準である ACR 改善率については、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で高い傾向が認められている (7.R.2.2 参照)。ADCC 活性の差異が ACR 改善率に影響した可能性も考えられるが、RA に対する治療効果への ADCC 活性の寄与の有無やその程度は不明であり、ADCC 活性の差異が ACR 改善率の差異に反映されたと明確に結論付けることは困難である。以上を踏まえると、本剤の安全性プロファイルが先行バイオ医薬品と同様で、忍容可能であれば、臨床的に受入れ可能な結果と考える。

- 安全性

ADCC 活性の差異が本剤の安全性プロファイルに及ぼす影響について、申請者は以下のように説明している。

LG-ECCL002 試験における本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは同様であったが (表 19)、ADCC 活性は免疫系に影響を及ぼすことが考えられるため、感染症、血液及びリンパ系障害並びに免疫に関連する臨床検査項目 (白血球数) についてさらに比較検討した。

感染症の有害事象は、本剤群 103/187 例 (55.1%)、先行バイオ医薬品群 103/187 例 (55.1%)、感染症の重篤な有害事象は、本剤群 9/187 例 (4.8%)、先行バイオ医薬品群 5/187 例 (2.7%)、治験薬の投与中止に至った感染症の有害事象は、本剤群 3/187 例 (1.6%)、先行バイオ医薬品群 3/187 例 (1.6%) に認められ、発現率は投与群間で大きく異ならなかった。なお、感染症の重篤な有害事象が認められた症例で、白血球数、好中球数、リンパ球数の減少等の免疫系への影響があったことを示唆する有害事象は認められなかった。

血液及びリンパ系障害の有害事象は、本剤群 11/187 例 (5.9%)、先行バイオ医薬品群 14/187 例 (7.5%) に認められ、発現率は投与群間で大きく異ならなかった。免疫に関連する臨床検査値として、白血球数の要約統計量を比較したところ、白血球数のベースラインからの変化量は治験期間を通して投与群間で大きく異ならなかった。

なお、複数の臨床試験成績から抗体医薬品等の安全性を評価したコクラン・レビュー (Cochrane Database Syst Rev. 2011) に基づき、ADCC 活性を有することが知られている類薬の抗 TNF α 抗体 (インフリキシマブ (遺伝子組換え)、アダリムマブ (遺伝子組換え) 及びゴリムマブ (遺伝子組換え)) と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルを、有害事象、重篤な有害事象、有害事象による脱落及び重篤な感染症の 4 つの指標を用いて比較した。その結果、類薬の抗 TNF α 抗体いずれにおいても先行バイオ医薬品と比べて有意に高い発現が認められた指標はなく、ADCC 活性を有する類薬の抗 TNF α 抗体が先行バイオ医薬品より安全性上のリスクが高いという傾向は認められなかった。

以上より、本剤の安全性プロファイルは先行バイオ医薬品と同様であり、本剤の安全性プロファイルに先行バイオ医薬品以上に注意すべき安全性上の問題点はないと考える。

機構は、現時点で、ADCC 活性の差異に関連して懸念される免疫抑制に関する安全性プロファイルに本剤と先行バイオ医薬品の間で問題となる差異は認められていないこと、また、先行バイオ医薬品と ADCC 活性を有する類薬の抗 TNF α 抗体の情報においても特段の注意が必要と考えられる事象はないことを確認した。以上より、本剤の安全性は、先行バイオ医薬品と同様に忍容可能と考える。

7.R.5 効能・効果及び用法・用量について

機構は以下の検討から、本剤の申請効能・効果及び申請用法・用量は妥当であると判断した。ただし、本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等において本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが適切であると考ええる。本剤に対して、先行バイオ医薬品と同一の効能・効果及び用法・用量を付与することについては、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

7.R.5.1 効能・効果の外挿について

本剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果である、既存治療で効果不十分な RA（関節の構造的損傷の防止を含む）及び既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する JIA である。臨床試験では RA における関節の構造的損傷の防止に係る有効性の同等性評価は実施されておらず、また、JIA 患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、これらの効能・効果を取得することが可能と考えた理由を、申請者は以下のように説明している。

本剤の標的である TNF α 及び LT α は、RA における関節の構造的損傷の防止及び多関節に活動性を有する JIA の関節炎病態に深く関与し（Arthritis Rheum 1996;39:1703-10 等）、エタネルセプト製剤は TNF α 及び LT α の作用を阻害することで RA における関節の構造的損傷及び多関節に活動性を有する JIA に対して有効性を示すことが報告されている（エンブレル審査報告書、平成 21 年 4 月 9 日）。

薬理試験において、可溶性及び膜結合型 TNF α 並びに可溶性 LT α に対する結合親和性、TNF α の生物活性に対する阻害活性、並びにマウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおける関節炎の発症及び進展抑制作用は、本剤と先行バイオ医薬品で同様であり、また、臨床試験において健康成人での PK 及び RA 患者での有効性の同等性が確認されていることから、RA における関節の構造的損傷の防止及び多関節に活動性を有する JIA においても、本剤は先行バイオ医薬品と同等の有効性を示すと考えられる。

機構は、以下のように考える。

RA における疾患活動性の抑制と関節の構造的損傷の防止及び JIA における関節炎の抑制に対する作用機序は共通であることから、薬理作用、PK 及び臨床的有効性において本剤が先行バイオ医薬品と高い類似性を示している場合、これらの疾患に対しても同様の有効性を示すとの説明は理解できる。

一方で、本剤と先行バイオ医薬品は、品質特性において糖鎖プロファイルに差異が認められ、またそれに起因すると考えられる ADCC 活性にも差異が認められている。しかしながら、エタネルセプトの治療効果に関わる作用機序における ADCC 活性の寄与は限定的と考えられること（2.R.1 参照）、PK 及び有効性において臨床試験で本剤と先行バイオ医薬品の同等性が確認されていることから、ADCC 活性の差異が関節の構造的損傷の防止や多関節に活動性を有する JIA に対する有効性に影響を及ぼすものとは考えにくい。また、安全性プロファイルについて、現時点で先行バイオ医薬品と比べて特段の差異は認められていない。したがって、先行バイオ医薬品と同一の用法・用量で、先行バイオ医薬品と同様に適切な使用上の注意がなされるのであれば、RA における関節の構造的損傷の防止及び多関節に活動性を有する JIA においても、先行バイオ医薬品と同様の有効性及び安全性が期待できると考える。

以上より、有効性の同等性検証試験が実施された RA に加え、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304007 号）に基づき、RA の構造的損傷の防止及び多関節に活動性を有する JIA を含む申請効能・効果を本剤に付与することは可能と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、現時点において、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考える。しかしながら、本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等により、臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが必要と考える。

製造販売後調査計画の詳細（調査方法、予定症例数、調査項目等）に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品間で糖鎖プロファイルの差異に起因すると考えられる ADCC 活性の差異が認められるものの、その他の品質特性及び薬理作用は先行バイオ医薬品と同様であったこと、毒性プロファイルが類似していたこと、健康成人を対象とした PK 試験において先行バイオ医薬品との PK の同等性が示されたこと、RA 患者を対象とした臨床試験において本剤の有効性は先行バイオ医薬品と同等と考えられること、本剤の安全性プロファイルに先行バイオ医薬品と比較して特段の差異は認められなかったこと、また、ADCC 活性の差異は、薬理試験、臨床試験結果等に基づく考察より有効性及び安全性に悪影響を与えるものではないと考えられることから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

専門協議で議論を行い、特に問題がないと判断できる場合には、エンブレルを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 10 月 20 日

申請品目

[販 売 名] ①エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」、②同皮下注用 25 mg 「MA」、
③同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」、④同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL
「MA」、⑤同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」
[一 般 名] エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1]¹²⁾
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 27 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性の同等性、安全性、並びに効能・効果及び用法・用量について

審査報告 (1) に記載した先行バイオ医薬品との有効性の同等性、安全性、並びに効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 本剤と先行バイオ医薬品間で認められた ADCC 活性の差異の臨床的有効性及び安全性への影響について

本剤と先行バイオ医薬品間で糖鎖プロファイルの差異に起因すると考えられる ADCC 活性の差異が認められている(審査報告 (1) 2.R.1 及び 3.1.1.10 参照)。機構は、本剤の申請効能・効果 (RA 及び多関節に活動性を有する JIA) に ADCC 活性が寄与していないとはいえないものの、主たる作用ではないと考えられること、また、有効性及び安全性の観点を踏まえた考察から、認められた ADCC 活性の差異は臨床的に許容される差異であると判断した(審査報告 (1) 2.R.1 及び 7.R.4)。

以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が専門委員より出された。

- インフリキシマブ (遺伝子組換え) 及びアダリムマブ (遺伝子組換え) では、エタネルセプトと比べて、投与に伴う結核の発現リスクが高いことが報告されており (Arthritis Rheum 2009; 60: 1884-94、Ann Rheum Dis 2010; 69: 522-8)、当該差異は、膜結合型 TNF α を介した作用の差異に起因すると考えられている (Arthritis Rheum 2009; 60: 1884-94、Lancet Infect Dis 2008; 8: 601-11)。実施された臨床試験で、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似しており、現時点で得られている情報からは、本剤と先行バイオ医薬品の ADCC 活性の差異が临床上問題となることはないと考え

¹²⁾ 平成 29 年 10 月 11 日付薬生薬審発 1011 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

る。しかしながら、本剤の ADCC 活性が先行バイオ医薬品より高いため、先行バイオ医薬品で蓄積された安全性のエビデンスを本剤にそのまま当てはめることは困難である。したがって、本剤の ADCC 活性が先行バイオ医薬品より高いことについては、添付文書で医療現場に情報提供し、製造販売後も引き続き、本剤の安全性を確認することが必要と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように判断した。

LG-ECCL002 試験において、活動性の結核に該当する有害事象は、本剤群及び先行バイオ医薬品群のいずれにおいても認められておらず、潜在結核の有害事象の発現率は、本剤群 5/187 例（2.7%）、先行バイオ医薬品群 10/187 例（5.3%）であり、投与群間で大きく異ならなかった。得られている情報は限られているため、引き続き注意は必要であるが、結核の発現に関して先行バイオ医薬品と同様に厳重な注意喚起を行った上で慎重に投与されるのであれば、本剤の安全性は忍容可能と考える。しかし、現時点では試験成績も限られており、本剤の安全性プロファイルが先行バイオ医薬品と同じと判断することは困難であるため、製造販売後も引き続き、本剤の安全性を確認する必要がある（製造販売後の検討事項については、次項に記載する（1.3 参照））。

なお、本剤の ADCC 活性が先行バイオ医薬品より高いことを添付文書で情報提供することを申請者に求め、申請者が適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、現時点で、本剤に先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考えるが、本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等により、臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが必要と判断した（審査報告（1）7.R.6）。

以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が専門委員より出された。

- 多関節に活動性を有する JIA 患者で本剤の投与経験がないこと、小児患者では感染症の潜在的な発現リスクが高いと考えられることから、一定数以上を対象とした製造販売後調査を実施し、多関節に活動性を有する JIA 患者における本剤の安全性等について確認することが必要と考える。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 20 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切であると判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な感染症（真菌感染症を含む日和見感染症、敗血症を含む） ・ 結核 ・ 脱髄疾患 ・ 重篤なアレルギー反応 ・ 重篤な血液障害 ・ 間質性肺炎 ・ B 型肝炎の再活性化 ・ 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 ・ 肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性腫瘍 ・ 乾癬の発現又は悪化 ・ 免疫原性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし

<ul style="list-style-type: none"> ・ 中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑 ・ 抗好中球細胞質抗体陽性血管炎 ・ 急性腎不全・ネフローゼ症候群 ・ 心不全 		
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下での関節リウマチ患者に対する本剤の有効性 ・ 使用実態下での多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する本剤の有効性 		

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査* ・ 使用成績調査* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし

*：表 22 参照

表 22 製造販売後調査計画骨子（案）

調査	特定使用成績調査	使用成績調査
目的	使用実態下における本剤長期使用時（52 週間）の安全性及び有効性を把握する。	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する。
調査方法	中央登録方式	
調査実施期間	4 年間（登録期間：2 年 6 カ月）	4 年間（登録期間：3 年）
観察期間	投与開始後 52 週間	投与開始後 24 週間
対象患者	関節リウマチ患者	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者
予定症例数	520 例	50 例
重点調査項目	重篤な感染症（真菌感染症を含む日和見感染症、敗血症を含む）、結核、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、間質性肺炎、B 型肝炎の再活性化、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、急性腎不全・ネフローゼ症候群、心不全	

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

項	行	訂正前	訂正後
18	6	声帯ポリープ（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 <u>2</u> 例）であった。	声帯ポリープ（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 <u>0</u> 例）であった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

< エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」、同皮下注用 25 mg 「MA」 >

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

<エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」
同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」 >
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]

<エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」、同皮下注用 25 mg 「MA」 >
（関節リウマチ）

本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続 1] として 10~25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）

本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続 1] として 0.2~0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。（小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25 mg）を上限とすること）

<エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」、
同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」 >

（関節リウマチ）

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続 1] として 10~25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25~50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AEX	Anion exchange chromatography	陰イオン交換クロマトグラフィー
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
DAS28	Disease activity score 28	28 関節に基づく疾患活動性スコア
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50% 効果濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme linked immune sorbent assay	酵素免疫測定
EPC	End of production cell	生産培養終了時の細胞
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
Fc	Fragment, crystallizable	結晶性フラグメント領域
Fc γ R	Fc gamma receptor	Fc γ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
HCP	Host cell protein	宿主由来タンパク質
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児由来腎臓細胞
HIC	Hydrophobic interaction chromatography	疎水性相互作用クロマトグラフィー
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
LT α	Lymphotoxin-alpha	リンホトキシン α
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RH	Relative humidity	相対湿度
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time of reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF α	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
TNFR	Tumor necrosis factor receptor	腫瘍壊死因子受容体
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
エタネルセプト	—	エタネルセプト (遺伝子組換え)

エンブレル、国内承認品	—	本邦で承認されているエタネルセプト製剤 (エンブレル皮下注用 10 mg、同皮下注用 25 mg、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 及び同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL)
韓国承認品	—	韓国で承認されているエタネルセプト製剤 (Enbrel)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請	—	医薬品製造販売承認申請
シリンジ製剤	—	エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」 及び同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」
25 mg シリンジ製剤	—	エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」
50 mg シリンジ製剤	—	エタネルセプト BS 皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」
バイアル製剤	—	エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」 及び同皮下注用 25 mg 「MA」
10 mg バイアル製剤	—	エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」
25 mg バイアル製剤	—	エタネルセプト BS 皮下注用 25 mg 「MA」
ペン製剤	—	エタネルセプト BS 皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」
本剤	—	エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」、同皮下注用 25 mg 「MA」、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」 及び同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」
本薬	—	エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続〇]
類薬の抗 TNF α 抗体	—	インフリキシマブ (遺伝子組換え)、アダリムマブ (遺伝子組換え) 及びゴリムマブ (遺伝子組換え)