

審議結果報告書

平成 20 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ヒュミラ皮下注 40mg
[一般名] アダリムマブ (遺伝子組換え)
[申請者] アボットジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 12 月 26 日

[審議結果]

平成 20 年 2 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、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。

医療事故防止の観点から、販売名を「ヒュミラ皮下注 40mg」から「ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL」に変更することとした。

本剤については、下記の 3 点を承認条件とした。

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 大規模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、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
3. 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1 年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

審査報告書

平成 20 年 2 月 14 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] ヒュミラ皮下注 40 mg
[一 般 名] アダリムマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] アボットジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 12 月 26 日
[剤型・含量] 1 シリンジ 0.8 mL 中にアダリムマブ (遺伝子組換え) 40mg 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]

分子量：約 148000

構造式：下記、図 1～図 3 参照

化学名又は本質：

(日本語) ヒト抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である IgG₁ の重鎖 (γ 1 鎖) 及び軽鎖 (κ 鎖) をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基 (C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅ ; 分子量 : 49,318.95, C 末端のリジン残基が欠落しているもの C₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅ ; 分子量 : 49,190.78 を含む) からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基 (C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆ ; 分子量 : 23,407.82) からなる軽鎖 2 分子からなる糖たん白質 (分子量約 148,000)

(英語) Glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) consisting of two molecules of light chain, each containing 214 amino acid residues (C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆; molecular weight: 23,407.82) and two molecules of heavy chain, each containing 451 amino acid residues (C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅; molecular weight: 49,318.95; including a molecule lacking C-terminal lysine residue 451, C₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅; molecular weight: 49,190.78) produced in Chinese hamster ovary cells transfected with a cDNA encoding heavy chain (γ 1-chain) and light chain (κ -chain) of IgG₁, human anti-human tumor necrosis factor α monoclonal antibody.

[特記事項] なし
 [審査担当部] 新薬審査第四部

図1 アダリムマブ（遺伝子組換え）の軽鎖サブユニットのアミノ酸配列

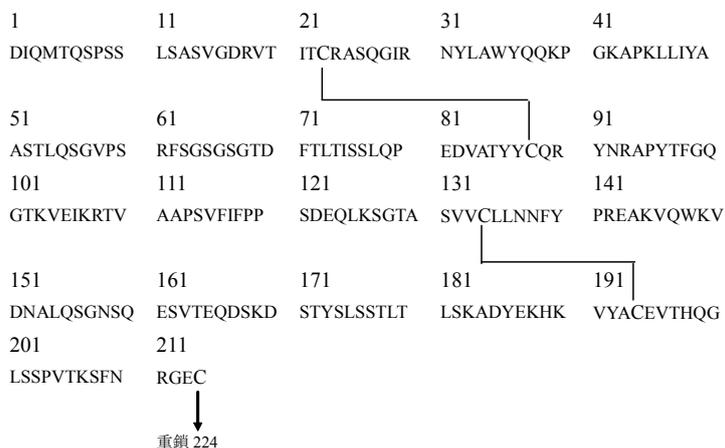
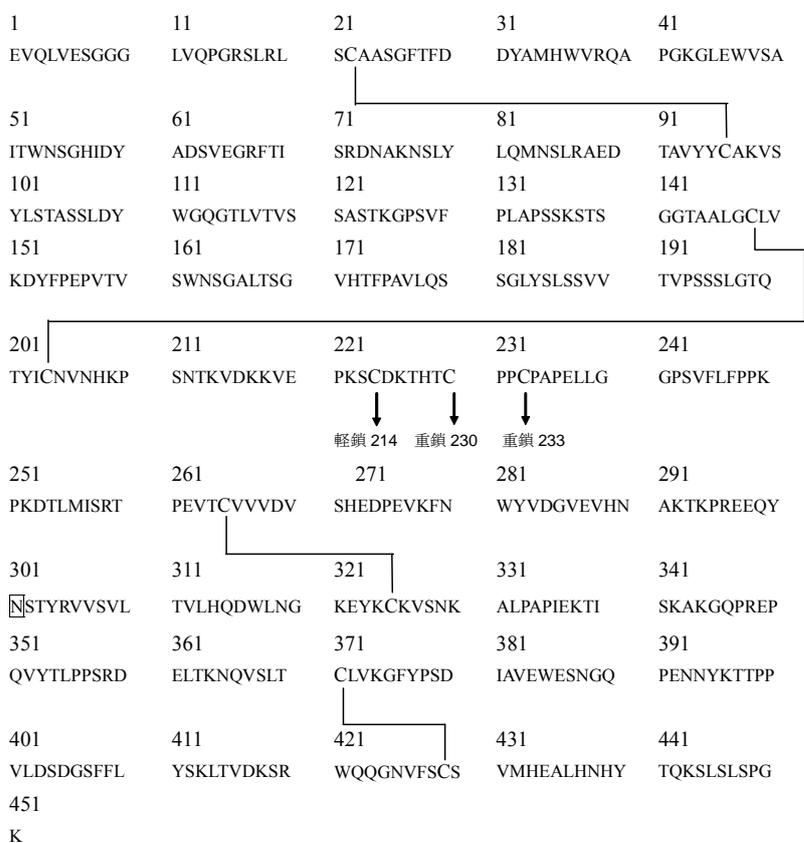
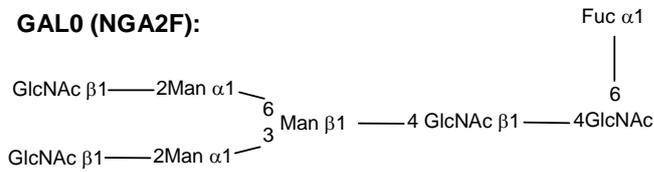


図2 アダリムマブ（遺伝子組換え）の重鎖サブユニットのアミノ酸配列

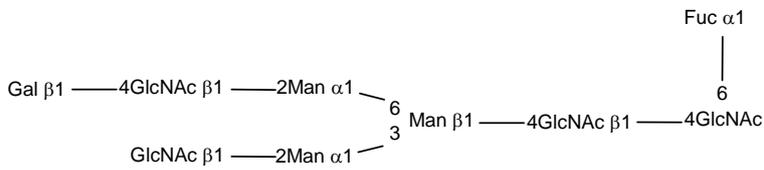
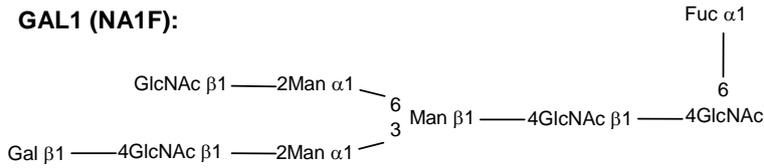


□ : 糖鎖結合位置

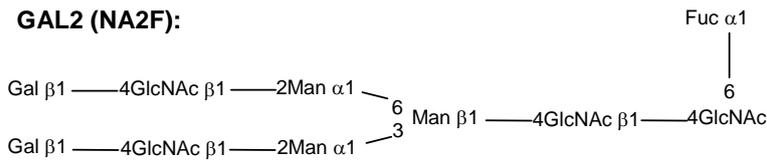
GAL0 (NGA2F):



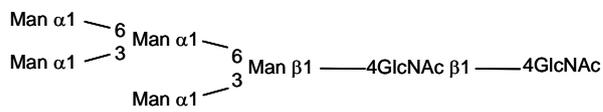
GAL1 (NA1F):



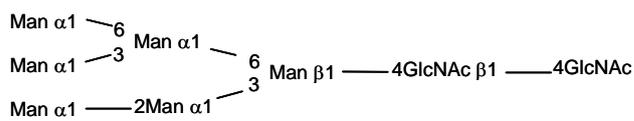
GAL2 (NA2F):



Man5:



Man6:



NGA2F-GlcNAc:

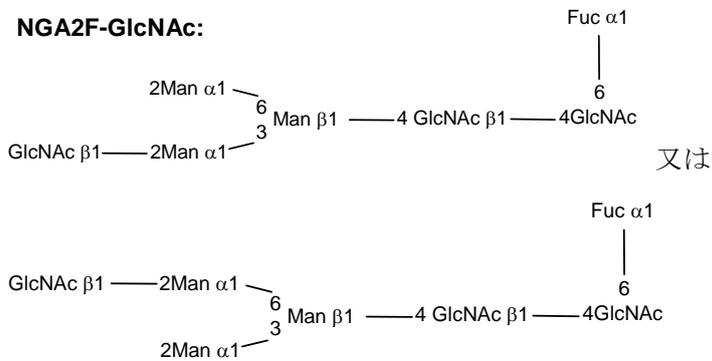


図3 アダリムマブ（遺伝子組換え）の推定糖鎖構造

検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

(3) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

審査報告（1）

平成 20 年 1 月 17 日作成

I. 申請品目

- [販 売 名] ①ヒュミラ皮下注用 40mg、②ラヒーラ皮下注用 40mg（申請時）
- [一 般 名] アダリムマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者 名] ①アボットジャパン株式会社、②エーザイ株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 17 年 12 月 26 日
- [剤 型 ・ 含 量] 1 シリンジ 0.8 mL 中にアダリムマブ（遺伝子組換え）40mg を含有する注射剤
- [申 請 時 効 能 ・ 効 果] 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
- [申 請 時 用 法 ・ 用 量] 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

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アダリムマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、Knoll 社によりファージディスプレイ法を用いて作製された、ヒトの腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Factor、TNF） α に対し高い親和性と選択性を有する IgG1 サブクラスのヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である。本薬は炎症反応、免疫反応において過剰に発現する TNF α と結合し、TNF α と細胞表面の TNF α 受容体との結合を阻害することにより、炎症性疾患に対し薬効を発現すると考えられている。

本剤は関節リウマチ（RA）の効能で米国においては 2002 年 12 月、EU においては 2003 年 9 月に承認されている。また、その後、欧米では、関節症性乾癬、クローン病等の効能でも承認されており、2007 年 12 月現在、本剤は RA の効能で 72 ヶ国、関節症性乾癬の効能で 62 ヶ国で、クローン病の効能で 41 ヶ国及び乾癬の効能で 29 ヶ国で承認されている。

本剤の RA に対する本邦における臨床開発は、20■■年■■月より開始された。申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を ICH E5 ガイドラインに基づくブリッジング試験として実施し、海外臨床試験の外挿が可能と判断して、今般、RA を効能・効果とする製造販売承認申請を行った。

本剤は「ヒュミラ皮下注用 40mg」及び「ラヒーラ皮下注用 40mg」として申請されたが、リスクマネージメントの観点から、販売名を「ヒュミラ皮下注 40mg」及び「ラヒーラ皮下

注 40mg」に変更する旨が申請者より説明され、機構はこれを了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本薬は、ヒト抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である IgG1 の重鎖 (γ 1 鎖) 及び軽鎖 (κ 鎖) をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基 (C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅; 分子量: 49318.95、C 末端のリジン残基が欠落しているもの C₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅; 分子量: 49190.78) からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基 (C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆; 分子量: 23407.82) からなる軽鎖 2 分子からなる糖たん白質 (分子量約 148000) である。重鎖は C 末端のリジン残基が 0 個、1 個又は 2 個の混合物である。16 本のジスルフィド結合を有し、重鎖の 301 番目のアスパラギン残基に N-アセチルグルコサミン、マンノース、フコース及びガラクトースより構成される複合型二本鎖糖鎖及び高マンノース型糖鎖が結合している。糖鎖含量はアダリムマブの重量の約 ■ % を占める。

1) 製造方法

① セルバンクシステムの構築

マウス抗ヒト TNF α 抗体 ■■■■■ と同じ中和エピトープを認識するヒト抗 TNF α 抗体の可変領域遺伝子 ■■■■■ をファージディスプレイ法により作製し、■■■■■ 法によりヒト TNF α に対し高親和性を有するアダリムマブ D2E7 を得た。D2E7 の重鎖遺伝子及び軽鎖遺伝子をそれぞれ含む中間ベクター (■■■■■ 及び ■■■■■) を構築した後、これら抗体遺伝子を含む断片を結合し、■■■■■ (アダリムマブ発現ベクター) が構築された。その後、■■■■■ を CHO 細胞 (■■■■■) にトランスフェクションし、ヒト IgG 生産能及びメトトレキサート (MTX) 存在下での増殖能を指標に製造用細胞株が (A*) クローニングされた。この細胞株 (A*) を、MTX を含む PFCHO 増殖培養液中で増殖し、プレマスター・セル・バンク (PMCB)、続いてマスターセルバンク (MCB) が調製された。さらに、MCB からワーキングセルバンク (WCB) が調製された。

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製造条件を超えて培養された細胞 (CAL) について、純度試験 (下表) 及び特性解析試験 (下表) が実施された。WCB では性能試験 (細胞増殖、培養細胞の細胞生存率、集積生存細胞密度及びハーベスト時のアダリムマブ力価) も行われた。増殖培養液を用いて、各 WCB の培養細胞の性能試験を評価した結果、全て同等であり、規格に適合した。

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 セルバンク等における純度試験一覧

| 試験項目 | 結果 | | |
|-------------|---|-----|-----|
| | MCB | WCB | CAL |
| マイコプラズマ | | | |
| 無菌試験（細菌・真菌） | | | |
| アイソザイム解析 | | | |
| ウイルス試験 | マウス抗体産生（MAP）試験 | | |
| | ハムスター抗体産生（HAP）試験 | | |
| | <i>in vivo</i> ウイルス検査（マウス、授乳マウス、モルモット、発育鶏卵（ 、 ）に接種） | | |
| | <i>in vitro</i> ウイルス検査（指示細胞：Vero、MRC-5、CHO-K1、A9） | | |
| | ウシウイルス試験 ¹ | | |
| | 逆転写酵素活性 | | |
| | 透過電子顕微鏡試験 | | |
| | レトロウイルス感染性試験（S ⁺ L ⁻ フォーカスアッセイ） | | |
| | Co-cultivate 試験（レトロウイルス、 細胞、 細胞） | | |

NT：試験せず

表 セルバンク等における特性解析試験一覧

| 試験項目 (試験方法) | 結果 | | |
|-----------------------------|-----|-----|-----|
| | MCB | WCB | CAL |
| 発現ベクターの挿入部位数 (サザンブロット法) | | | |
| 重鎖コード領域のコピー数 (サザンブロット法) | | | |
| 軽鎖コード領域のコピー数 (サザンブロット法) | | | |
| 重鎖及び軽鎖の mRNA (ノーザンブロット法) | | | |
| cDNA 配列 | | | |

MCB 及び WCB は緊急時にそなえ、外部機関にそれぞれの一部を保管している。WCB の更新に際しては MCB より新規 WCB を作製し、品質試験（純度試験、特性解析試験等）を行う。なお、MCB は十分量を保管しているため、更新の予定はなく、更新方法は規定され

¹ ウシウイルス：BT 細胞に対しては、ウシウイルス性下痢ウイルス（BVDV）、狂犬病ウイルス、ブルータングウイルス、ウシアデノウイルス 3 及び 5（BAV3、BAV5）、ウシパルボウイルス（BPV）、レオウイルス（REO）、ウシ RS ウイルス（BRSV）、Vero 細胞に対しては、BVDV、狂犬病ウイルス、REO

細胞培養工程

の工程内容。

[]内はでの培養器及び操作を示す。

各製造には WCB バイアル 本用いる。

ステップ 1 (操作 1)

培養装置: mL

培地: 培地 A

ステップ 1 (操作 2)

培養装置: mL

培地: 培地 A

ステップ 1 (操作 3)

培養装置: mL

培地: 培地 A

ステップ 1 (操作 4)

培養装置: mL

培地: 培地 A

ステップ 1 (操作 5)

培養装置: L

培地: 培地 A

ステップ 1 (操作 6)

培養装置: L

培地: 培地 A

生細胞濃度 \times 細胞/mL 以上でステップ 2 へ移行

[ステップ 1 (操作 7) L で操作 6 を行う]

工程内管理

コンタミネーションチェック²

ステップ 2 (操作 1)

培養装置: L 培養器 L 培養器]

培地: 培地 A

溶存酸素: %

生細胞濃度 \times 細胞/mL になるか酸素流量 SLPM³ [SLPM³]

になった時点でステップ 2 (操作 2) へ移行

工程内管理

コンタミネーションチェック²

ステップ 2 (操作 2)

培養装置: L 培養器 L 培養器]

培地: 培地 B

溶存酸素: %

生細胞濃度 \times 細胞/mL になるか酸素流量 SLPM³ [SLPM³]

になった時点でステップ 3 (生産培養) へ移行

工程内管理

コンタミネーションチェック²

ステップ 3 ()

重要中間体

培養装置: L 培養器 [L 培養器]

培地: 培地 C

溶存酸素: %

温度低下まで (I 相)

温度: \rightarrow °C 溶存酸素濃度 % pH: \rightarrow

生細胞濃度 \times 細胞/mL になるか酸素流量

SLPM³ になった時点で II 相へ移行 [SLPM³]

培養終了まで (II 相)

温度: °C pH:

工程内管理

マイコプラズマ
in vitro ウイルス⁴
Q-PCR for MVM
滅菌性

² コンタミネーションチェック: 微生物限度試験及び無菌試験

³ SLPM (リットル/分 at 20°C): 酸素流量

⁴ 4 種のインジケータ細胞 (MRC-5 細胞、Vero 細胞、A9 細胞、CHO-K1 細胞) への被験物質接種後、生育培地中での細胞変性や血球吸着及び血球凝縮についての試験を行う。

一次回収：濃縮

一次回収（**■**段階のろ過）

培養装置：**■**Lハーベストタンク [**■**Lハーベストタンク]

■ろ過フィルター（孔径 **■**~**■** μm ）

■フィルター（孔径 **■** μm ）

■イオン交換クロマトグラフィー

カラム：**■**

プロセスバリデーションとして **■**L実生産スケール

3ロットで工程パラメータの操作管理値設定

脂質除去深層ろ過及び濃縮

■ろ過フィルター（孔径 **■**~**■** μm ）

■ μm フィルター

限外ろ過膜（**■** ft^2 、分画分子量 **■** kDa） [**■** ft^2]

たん白濃度 **■** g/L を超えない範囲に濃縮

保存温度 ろ過済み濃縮液 **■**~**■** $^{\circ}\text{C}$

凍結保存時 **■** $^{\circ}\text{C}$

精製工程

■ウイルス不活化と深層ろ過

pH：約 **■**（**■**分）

■ろ過フィルター（孔径 **■**~**■** μm ）

■イオン交換クロマトグラフィー

カラム：**■**

■クロマトグラフィー

カラム：**■**

■ナノろ過

■ μm フィルター

■ フィルター（**■**）又は同等のもの）

限外ろ過/透析ろ過

限外ろ過膜（**■** ft^2 、分画分子量 **■** kDa） [**■** ft^2]

たん白濃度：約 **■** mg/mL になるまで濃縮

■ フィルター（孔径 **■** μm ）

ろ過、充填

■ フィルター（孔径 **■** μm ）

充填温度：**■**~**■** $^{\circ}\text{C}$

■ビン（**■**）

凍結 アダリムマブ原薬

保存温度： -80°C

■ は重要工程を示す。

④ 外来性感染性物質の安全性評価

i) 非ウイルス性感染性

原薬の製造工程には動物由来原材料は使用されていないが、MCB の増殖用培地成分及び保存液の成分として含まれる PFCHO 培地 ([] に、ブタ膵臓由来 (米国及びカナダ産) トリプシンを使用して作製された大豆加水分解物が含まれている。このトリプシンには、生物由来原料基準に適合している米国及びカナダ産ウシの乳由来のラクトースが含まれている。また、MCB の増殖用培地成分に [] (米国産ウシ脾臓及び血液の酵素消化物) も用いられている。

MCB の製造の際に、遺伝子組換えヒトインスリンが使用されており、その製造工程でブタ及び鳥由来原材料が用いられているが、これは米国の医薬品市場に供給されている [] 社のインスリン製剤と同一の製造工程である。一方、WCB 作製及び培養工程にも遺伝子組換えヒトインスリンが使用されているが、その製造工程中に動物由来原材料は用いられていない。

ii) 外来性ウイルス等

MCB、WCB 及び CAL に、感染性レトロウイルス、非内在性ウイルス、マイコプラズマ等が含まれないことが確認された (② セルバンクの性質及び管理)。また、未精製バルクについても、工程内管理試験 (非内在性ウイルス、マイコプラズマ、MVM、エンドトキシン、無菌性) が行われている。

各精製工程についてウイルスクリアランス試験が行われており、その結果は下表のとおりであった。

表 ウイルスクリアランス試験結果

| 工程 | X-MuLV ¹⁾ | MVM ²⁾ | PRV ³⁾ | REO3 ⁴⁾ |
|------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| [] イオンクロマトグラフィー | [] | [] | [] ⁵⁾ | [] |
| ウイルス不活化 (pH []) | ≥ [] | [] ⁵⁾ | ≥ [] | [] ⁵⁾ |
| [] イオンクロマトグラフィー | ≥ [] | [] | ≥ [] | [] |
| [] クロマトグラフィー | ≥ [] | [] ⁵⁾ | [] | ≥ [] |
| ナノろ過 ([]) | ≥ [] | ≥ [] | [] | ≥ [] |
| 総ウイルスクリアランス指数 | ≥ 15.19-16.19 ⁶⁾ | 1.75 | ≥ 15.89-18.47 | ≥ 8.92 |

¹⁾ Xenotropic Murine Leukemia Virus、²⁾ Minute Virus of Mice、³⁾ Porcine Pseudorabies Virus、⁴⁾ Reovirus Type 3、

⁵⁾ ND : no data、⁶⁾ X-MuLV の総 LRF には [] の LRF は加算しない

⑤ 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

開発初期の (主に非臨床試験に使用することを目的とした) 本薬製造には、細胞株 (B* 及び C*) が用いられたが、主な臨床試験には新たに CHO 細胞に遺伝子導入して調製したアダリムマブ高産生細胞株 (A*) が用いられた。細胞株 B* 由来ロットは初期の非臨床薬理試験のみに使用しているため、A* 細胞株との同等性評価は行われていない。細胞株

* : 新薬承認情報提供時に置き換え

ア) アミノ酸配列

還元アルキル化後、酵素消化して得られた断片ペプチドの質量分析により、アダリムマブ軽鎖の■■■%アミノ酸配列及び重鎖の■■■%アミノ酸配列は、cDNAから推定される配列と完全に一致することが確認された。重鎖の断片ペプチド■■■は強親水性であるため、逆相系HPLCで保持されず同定に至らなかった。

イ) 糖鎖付加位置の決定

LC-ESI/MSにより重鎖の301番目のアスパラギン残基への糖鎖付加が確認された。

iv) ジスルフィド結合

断片ペプチドの質量分析により9箇所のジスルフィド結合（Cys22H-Cys96H、Cys148H-Cys204H、Cys265H-Cys325H、Cys371H-Cys429H、Cys230H-Cys230H、Cys233H-Cys233H、Cys23L-Cys88L、Cys134L-Cys194L、Cys224H-Cys214L）が確認された（ジスルフィド結合位置のHは重鎖、Lは軽鎖を示す）。

v) 糖鎖分析

ガスクロマトグラフィー質量分析により4種類の単糖（フコース、マンノース、グルコサミン、ガラクトース）が検出されたが、シアル酸は検出されなかった。MALDI-TOF MSよりアダリムマブは主として4種類の複合型二本鎖糖鎖（NGA2F、NGA2F +Gal1分子、NGA2F +Gal2分子、NGA2F-GlcNAc1分子）と2種類の高マンノース型糖鎖（Man5、Man6分子）を有し、アダリムマブ重鎖のほとんどに糖鎖が付加していることが確認された。

② 物理的・化学的性質

i) 分子量

SDS-PAGE（コロイドブルー染色又は銀染色）では、非還元条件で主たん白質バンド（約■■■ kDa）が、還元条件で重鎖と軽鎖の特徴的なたん白質バンド（約■■■ kDa及び約■■■ kDa）が確認された。また、サイズ排除HPLC（SEC-HPLC）のパターンは、分子量約■■■ kDaの単量体（■■■%）と約■■■ kDaの二量体（■■■%）と推定されるピークに分離した。

N-グリコナーゼ（PNGase F）処理又はカルボキシペプチダーゼB（CPB）処理後のアダリムマブの分子量をQ-Star[®]MSで測定したところ、PNGase F処理後の分子量はN結合糖鎖を除去した分子量（■■■ Da、■■■ Da）と一致し、CPB処理後は0LysにNGA2F分子あるいはNGA2F分子とガラクトース1分子又は2分子が付加したものの分子量（■■■ Da、■■■ Da、■■■ Da）と一致した。すなわち、後者はCPB処理によりC末端リジンを除去した分子量が示された。

ii) その他の物理的・化学的性質

等電点電気泳動の結果、等電点（pI）は■■■付近であった。紫外可視吸収スペクトルは■■■ nmにたん白質特有の吸収を示した。円偏光二色性（CD）分析により、βシート構造に特徴的なCDスペクトルが得られた。

③ 免疫学的性質

抗[]抗体又は抗[]抗体を用いたウエスタンブロッティング（還元又は非還元）により、モノクローナル抗体由来のバンドであることが確認された。Biacoreを用いたエピトープマッピングによりアダリムマブとTNF α との結合能を確認した結果、[]TNF α 及び[]TNF α には結合したが、[]TNF α には結合しなかった。

④ 生物学的性質

アダリムマブの生物活性は、以下の4種の試験方法で評価された。

- ① アダリムマブは、TNF α の[]細胞に対する細胞毒性を中和した（IC₅₀：[]×[]M）。
- ② TNF α に対するアダリムマブの結合能（解離定数）、結合速度定数及び解離速度定数はそれぞれ約[]×[]M、[]×[]M⁻¹s⁻¹及び[]×[]s⁻¹であった。
- ③ アダリムマブは、[]×[]M TNF α の受容体結合を阻害した（IC₅₀：[]×[]M）。
- ④ アダリムマブは、ヒト臍帯静脈内皮細胞におけるTNF α の細胞活性化作用を阻害した（IC₅₀：[]×[]M）。

⑤ 目的物質関連物質

アダリムマブのイオン交換HPLCを行った結果、3つの主なピーク（[]分、[]分及び[]分）及びブロードピーク（[]～[]分）が検出された。

i) C末端のリジン変異体

[]分、[]分及び[]分のピークはそれぞれ0Lys（重鎖C末端にリジン残基を有さない、[]%）、1Lys（一方の重鎖C末端にリジン残基を含有、[]%）及び2Lys（両重鎖C末端にリジン残基を含有、[]%）と推定された。これらは同程度のTNF α への結合能、結合速度定数、解離速度定数を示した。キャピラリー電気泳動結果から、それぞれの等電点は[]、[]であった。

ii) 酸性分画

[]分（0Lys）の主ピーク前（[]～[]分）に溶出されるブロードピーク（約[]%）と主ピークとの品質・構造特性を比較した結果、Native Page電気泳動、超遠心及び熱分析、イソアスパラギン酸定量、ジスルフィド結合位置並びにTNF α との結合能に差は認められなかった。

iii) 1Lysと2Lysの間のピーク

1Lysと2Lysの間の（0Lysのピークに対する相対保持時間（RRT）が約[]である）小さなピーク（[]%未満）を、SDS-PAGE、Q-Star[®] MS、ペプチドマップで分析した結果、アダリムマブと同じ結果を示し、TNF α との結合能を有すると考えられた。

⑥ 不純物

i) 製造工程由来不純物

本薬1回投与（40 mg）中に残存する培地成分のMTX、遺伝子組換えヒトインスリン及びプルロニック[®]の量は、MTXが中*スケールで [] ng未満、大*スケールで [] ng未満、プルロニック[®]が中*スケールで [] μg未満、大*で [] μg未満、遺伝子組換えヒトインスリンが中*スケールで [] ng未満、大*スケールで [] ng未満であった。

宿主細胞由来不純物（宿主細胞たん白質（HCP）、プロカテプシン[®]、残存DNA）は、本薬1 mgあたり、HCP含量が中*スケール及び大*スケールともに [] ng未満、プロカテプシン[®]が中*スケール及び大*スケールともに定量限界未満であった。残存DNAは中*スケールで規格値である [] pg/mg未満、大*スケールで定量限界未満（ [] pg/mg未満）であった。

エンドトキシン量（比色法）は、工程内管理試験及び原薬の規格試験により管理されている。

ii) 目的物質由来不純物

SEC-HPLCで二量体と思われる小さなピークが検出された。

③ 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（ペプチドマップ、イオン交換 HPLC、SEC-HPLC）、純度試験（イオン交換 HPLC、SEC-HPLC、SDS-PAGE（還元、非還元）、宿主細胞たん白質、残存 DNA、エンドトキシン、微生物限度試験）、糖鎖、TNF 結合活性及びたん白質含量が設定されている。

④ 原薬の安定性

安定性試験は、小*スケール（3ロット）、中*スケール（3ロット）及び大*スケール（6ロット）を用いて、遮光下で-80℃、 []℃、 []℃、 []℃、 []℃/ []%RH 及び []℃/ []%RH で実施された（ []℃は 大*スケールでは行われていない）。測定項目は、性状、pH、イオン交換 HPLC（ []分画、 []分画、 []、 []と []間のピーク）、SEC-HPLC、エンドトキシン、微生物限度試験及び TNF 結合活性であった。各スケールにおける安定性試験の実施期間は下表のとおりである。

表 小*スケール、中*スケール及び大*スケールにおける安定性試験実施期間

| | -80℃ | []℃ | []℃ | []℃ | []℃ / []%RH | []℃ / []%RH |
|--------|-------|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 小*スケール | 60ヶ月 | []ヶ月 | []ヶ月 | []ヶ月 | []ヶ月 | []ヶ月 |
| 中*スケール | []ヶ月 | []ヶ月 |
| 大*スケール | []ヶ月 | [] | []ヶ月 | []ヶ月 | []ヶ月 | []ヶ月 |

小*スケールで-80℃保存時には 60ヶ月まで、 []℃及び []℃保存時には []ヶ月

*：新薬承認情報提供時に置き換え

まで、 \blacksquare °Cでは \blacksquare ヶ月まで変化は認められなかった。 \blacksquare °C/ \blacksquare %RHでは、 \blacksquare ヶ月後から、イオン交換 HPLC で酸性分画の増加、リジン変異体の減少が認められた。 \blacksquare °C/ \blacksquare %RHでは、 \blacksquare ヶ月後から、イオン交換 HPLC で酸性分画の増加、リジン変異体の減少が、SEC-HPLC で単量体の減少が認められ、TNF 結合活性も低下した。

中* スケール及び 大* スケールは 小* スケールと同様の安定性プロファイルを示したが、 \blacksquare °C/ \blacksquare %RH で、 \blacksquare ヶ月後から性状に不適が認められた。中* 及び 大* ともに \blacksquare °C、 \blacksquare °C（中* スケールのみ）及び \blacksquare °Cにおける安定性試験は、 \blacksquare ヶ月まで継続して実施される予定である。

以上の結果より、原薬の有効期間は -80°C で保存するとき、60ヶ月とされた。

(2) 製剤

1) 製剤設計

本薬は、保存中に不溶性微粒子を生成する可能性があるため、以下の製剤処方が設計された。すなわち、本剤 (0.8 mL) は、有効成分アダリムマブ 40.0 mg、等張化剤である D-マンニトール (9.6 mg) 及び塩化ナトリウム (4.932 mg)、緩衝剤であるクエン酸水和物 (1.044 mg)、クエン酸ナトリウム水和物 (0.244 mg)、リン酸水素二ナトリウム二水和物 (1.224 mg) 及びリン酸二水素ナトリウム (0.688 mg)、pH 調整剤である水酸化ナトリウム (適量)、可溶化剤であるポリソルベート 80 (0.8 mg) 及び注射用水 (適量) からなるプレフィルドシリンジ製剤とされた。過量仕込みはされていない。なお、容器及び施栓系には本薬と相互作用のないシリンジ、ゴム栓ストッパー、ニードルシールドが用いられる。

2) 製剤化工程

添加剤溶液 (等張化剤、緩衝剤、可溶化剤、pH 調整剤) と解凍した原薬を混合し、 \blacksquare μm \blacksquare 製フィルターで無菌ろ過後、さらに無菌ろ過を行いながら無色ガラスシリンジに充填し、ゴム栓ストッパーを打栓する。さらに、プランジャーロッド及びバックストッパーを装着し包装する。無菌ろ過工程及び無菌ろ過・ \blacksquare 工程が重要工程とされた。工程内管理試験として、第一工程 (\blacksquare) では \blacksquare 及び \blacksquare が、第二工程 (\blacksquare 工程) では性状、pH 及び \blacksquare が、第三工程 (無菌ろ過工程) ではフィルター完全性試験が、第四工程 (無菌ろ過・ \blacksquare 工程) ではフィルター完全性及び \blacksquare が設定されている。

3) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験、pH、純度試験 (イオン交換 HPLC、SEC-HPLC)、エンドトキシン、注射剤の採取容量試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、力価 (TNF 中和能) 及びたん白質含量が設定されている。

4) 製剤の安定性

* : 新薬承認情報提供時に置き換え

安定性試験は、中*スケール（3ロット）及び大*（4ロット）スケール原薬を用いて製造した製剤を用いて、遮光下で5℃、25℃/60%RH及び40℃/75%RHで実施された。各スケールにおける安定性試験の実施期間は、中*スケール5℃で24ヶ月、25℃/60%RH及び40℃/75%RHで6ヶ月であり、大*スケール5℃、25℃/60%RH及び40℃/75%RHでは6ヶ月であった。測定項目は、性状、pH、イオン交換HPLC（ 分画、 分画、 、 と 間のピーク）、SEC-HPLC、不溶性異物、不溶性微粒子、力価（TNF中和能）、たん白質含量、無菌試験、エンドトキシン（大*スケール、5℃のみ実施）であった。

中*スケールで5℃保存時には、イオン交換HPLCにおける酸性分画の増加傾向及びリジン変異体の減少傾向並びにSEC-HPLCにおける単量体の減少傾向が認められたが、その程度はごく僅かであった。また、25℃/60%RH及び40℃/75%RH条件で、イオン交換HPLCにおける酸性分画の経時的な増加とリジン変異体の経時的な減少及びSEC-HPLCにおける単量体の減少が認められた。なお、 及び大*スケールともに5℃における安定性試験は36ヶ月まで継続して実施される予定である。

以上の結果から、本剤の有効期間は遮光下、冷蔵（2～8℃）保存するとき、24ヶ月とされた。

（3）標準物質

初代自家標準物質として、小*スケールで製造された原薬（ロット番号A*）が用いられた。これは、最終的に ± g/L アダリムマブ、 %ポリソルベート80を含むよう、緩衝液（ mmol/L リン酸二水素ナトリウム、 mmol/L リン酸水素二ナトリウム、 mmol/L 塩化ナトリウム、 mmol/L クエン酸ナトリウム、 mmol/L クエン酸、 mmol/L D-マンニトール、pH ）で希釈されたものであり、 ℃で凍結保存されている。ロットA*は、原薬の規格を満たす他、特性解析項目（Massによるペプチド分析、分子量、遊離SH基の同定（ ）、Binding assay）についても確認がなされている。

自家標準物質の更新は、ロットA*の調製方法に準じて調製を行い、ロットA*と同様に原薬の規格試験及び特性解析項目の判定基準に適合することとされている。

<審査の概略>

（1）精製工程のウイルス除去能に及ぼすカラムの再生回数について

機構は、精製工程におけるカラムの再生がウイルス除去能に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、製造工程に使用する全てのクロマトグラフィー樹脂は mol/L 溶液（ 時間）で殺菌し再使用しており、ウイルス除去を目的としている イオン交換及び クロマトグラフィーカラムの樹脂を、それぞれ 回及び 回再使用してもウイルス除去効果に変化は認められなかったと説明した。また、実際の製造工程における

*：新薬承認情報提供時に置き換え

再使用回数（それぞれ ■■■ 回、■■■ 回以下）を承認申請書に記載すると説明した。

機構は、■■■イオン交換及び■■■■■■■■■■クロマトグラフィーカラムの実際の製造工程での再使用について、評価された回数内であることからウイルス除去効果に影響を与えないものと判断し、回答を了承した。

（２）再加工について

承認申請資料には再加工についての記載がないが、GMP 実地調査により、標準操作手順書には精製工程（ナノろ過工程及びろ過、充填工程）において 1 度限り再加工を認める旨の記載があることが判明した。機構は再加工を行うことは否定しないものの、品質管理を行う上で承認申請書に記載する必要があると判断し、申請者に実態を確認した上で適切な対応をするよう求めた。

申請者は、精製工程である第三工程のナノろ過工程及びろ過、充てん工程において、それぞれ使用後のウイルス除去フィルターやフィルターの完全性試験が不適になった場合、各フィルターを交換し、再ろ過を行っていることを説明した。また再加工については、承認申請書の該当箇所に記載をすると説明した。

機構は、フィルター交換による再ろ過にはウイルス安全性面において問題がないと判断し、再加工を了承した。

（３）ウイルス安全性について

機構は、ウイルスクリアランス試験結果、MVM の総 LRF が 1.75 であり、ウイルスの不活化・除去能が十分ではないと考えられることから、原材料及び本剤の製造工程における感染性因子混入の可能性を考慮した上で、本剤のウイルス安全性について説明するよう求めた。

申請者は、ウイルスの安全性確保のために、精製工程で低 pH によるウイルス不活化及びフィルターろ過（■■■■）によるウイルス除去を行っていることを説明した上で、ウイルスクリアランス試験で用いられたモデルウイルス 4 種（X-MuLV、MVM、PRV 及び Reo3）のうち MVM の総 LRF は 1.75 しか示さなかったものの、① ウイルス感染については十分に研究されている CHO 由来細胞株を用いていること、② MCB、WCB、CAL 及び未精製バルクが MVM に感染していないことを確認していること、③ 製造工程に用いる原材料に動物由来原材料を使用していないこと、④ 精製工程で 3 種（X-MuLV、PRV 及び Reo3）のモデルウイルスは LRF9 以上で不活化・除去されることから、本剤のウイルスに対する安全性は確保できると考えており、MVM に対する LRF 値は低いウイルス感染の懸念はなく、ウイルス安全性の面で問題はないと説明した。

機構は、安全性確保を可能であるとした理由のうち④については、DNA ウイルスでエンベロープ無し MVM の不活化・除去を評価する上で適切な説明ではないと考えるが、MVM の大きさは ■■■~■■■nm であり、エンベロープ無しウイルスのクリアランス値を上げるのは困難であること、また①~③の理由及び低 pH 及びフィルターろ過によりウイルス不活化及

び除去が適切に行われていると考えられることから、臨床使用上ウイルス感染等の問題は生じないと判断し、申請者の回答を了承した。

(4) 原薬の規格及び試験方法について

1) 等電点電気泳動を設定しないことについて

機構は、不純物や電荷の不均一性を管理するために一般的に規格及び試験方法に設定されている等電点電気泳動を本薬で設定しなかった理由について説明を求めた。

申請者は、本剤の開発初期には等電点電気泳動を規格試験に設定していたが、アダリムマブの3つのリジン変異体を分離することが困難であったため、これらを分離するために定量的で再現性のある陽イオン交換クロマトグラフィーを新たに開発し、規格及び試験方法に設定したと説明した。

機構は、目的物質関連物質であるリジン変異体含量を適切に管理するために、等電点電気泳動に代えて陽イオン交換クロマトグラフィーが設定されたことから申請者の説明を了承した。

2) 糖鎖

機構は、糖鎖構造に関して大まかな構造上の類似性に基づき2種に分類した規格は設定されているものの、糖鎖構造を適切に管理するため、主要糖鎖構造の組成比率を規格に設定するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

・本薬 [] ロットの糖鎖組成比率及び類似構造別の組成比率を算出したところ、マイナーな糖鎖 []、[] 及び [] の組成比率はロット間でバラツキが大きかった (CV: [] ~ [] %) が、糖鎖末端に1分子又は2分子のガラクトースを含む糖鎖 (NA1F、NA2F)、糖鎖末端に1分子又は2分子の GlcNAc を含む糖鎖 ((NGA2F、NGA2F-GlcNAc) 及び高マンノース型糖鎖 (Man5+Man6) の組成比率はロット間でのバラツキは小さかった ([] %以下)。

・糖鎖の規格設定にあたり、糖鎖ヘテロ体含量 (組成比率) 及び糖鎖の生物学的性質に及ぼす影響を検討したが、以下のとおり糖鎖組成比の差は生物学的性質に影響を及ぼさなかった。

- ① アダリムマブの主要な糖鎖はガラクトシル化 [] であり ([] 及び [])、2ロット間(ロット番号 B* : [] %、C* : [] %) の生物学的同等性試験 (DE029) の成績は同等であった。
- ② ELISA による TNF α 結合活性は、全てのロットで同等であった。
- ③ Biacore による TNF α 結合能は、特性解析を行った全てのロットで同等であった。
- ④ [] 細胞を用いたバイオアッセイによる TNF α 中和能の測定の結果、2ロット(ロット番号 D* : [] %、E* : [] %) の相対的な生物活性はそれぞれ [] %

* : 新薬承認情報提供時に置き換え

及び ■■■%であった。

以上の結果、マイナーな糖鎖はロット間でのバラツキが大きく、これらマイナーな糖鎖を含む6種類の糖鎖全ての組成比率を規格化することは困難であること、糖鎖の組成比率の変動は生物学的性質に影響を及ぼさなかったものの、糖鎖の組成比率にあまり差のないロットでの検討であることから、品質管理が可能で生物学的性質に影響を与えない範囲で、類似構造別に糖鎖を分類した以下の規格に変更する。

- ① ガラクトシル化していない複合型二本鎖糖鎖 (NGA2F + [NGA2F-GlcNAc]) : ■■■ ~ ■■■%
- ② ガラクトシル化している複合型二本鎖糖鎖 (NA1F + NA2F) : ■■■ ~ ■■■%
- ③ 高マンノース型糖鎖 (Man5 + Man6) : ■■■%以下

機構は、糖鎖構造に関して大まかな構造上の類似性に基づいた規格が設定されているものの、品質のより厳密な管理を行うという観点から、申請者が提示した「糖鎖の組成比率の変動が生物学的性質に影響を及ぼさない範囲に類似構造別の規格を設定する」との回答は適切であると判断し、これを了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

効力を裏付ける試験では、*in vitro* 試験として、ヒト TNF α 及びヒト膜結合型 TNF α (pro-TNF) に対する結合特性、TNF α の受容体への結合に対する阻害作用、TNF α の生物活性に対する中和作用、Fc 領域の機能、抗原特異性及び TNF α 中和作用の種特異性が検討されている。また、*in vivo* 試験として、マウスにおける TNF α 誘発致死に対する作用、ウサギにおける TNF α 誘発発熱反応に対する作用及びヒト TNF α 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスの関節炎に対する作用が検討されている。さらに、副次的薬理作用としては、各種サイトカイン、受容体に対する影響及び正常ヒト組織との交差反応性が検討されている。安全性薬理試験は、安全性薬理試験ガイドラインが通知された2003年7月1日以前に一般薬理試験ガイドラインに従い実施されている。薬力学的薬物相互作用試験としては、MTXとの併用効果について検討されている。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① ヒト TNF α との結合親和性 (4.2.1.1-1)

異なる製法により製造された本薬 (■■■■■製法ロット及び■■■■■製法ロット) の遺伝子組換えヒト TNF α (rhTNF α) に対する結合親和性を表面プラズモン共鳴センサー装

置を用いて評価したところ、解離定数 (Kd 値) はそれぞれ $\blacksquare \times \blacksquare$ 及び $\blacksquare \times \blacksquare$ mol/L であった。

② ヒト pro-TNF との結合親和性 (4.2.1.1-1)

ヒト pro-TNF を細胞膜表面上に発現する遺伝子組換えマウス骨髄腫細胞 (\blacksquare) とその対照細胞 (\blacksquare) を用い、本薬との結合親和性をフローサイトメーターを用いて評価したところ、本薬は pro-TNF 発現細胞に結合したが、対照細胞への結合は認められなかった。なお、ヒト IgG1 はいずれの細胞にも結合しなかった。

③ TNF α の受容体への結合に対する阻害作用 (4.2.1.1-2)

ヒト組織球由来 \blacksquare 細胞における TNF α 受容体と 125 I-rhTNF α の結合に対し、本薬の添加は濃度依存的にその結合を阻害し、IC₅₀ 値は $\blacksquare \times \blacksquare$ mol/L であり、 1.0×10^{-7} mol/L では完全に阻害した。

TNF α 受容体には、分子量が 55 kDa 及び 75 kDa の 2 種類のサブタイプ (それぞれ TNF RI 及び TNF RII) が同定されている。遺伝子組換えヒト可溶性受容体 (sTNF RI 及び sTNF RII) と 125 I-rhTNF α の結合に対する本薬の阻害作用をラジオイムノアッセイを利用して評価したところ、本薬の添加は濃度依存的にその結合を阻害し、それぞれの受容体に対する IC₅₀ 値は 1.47×10^{-9} 及び 1.26×10^{-9} mol/L であった。

④ TNF α の生物活性に対する中和作用

a) rhTNF α 誘発細胞傷害に対する中和作用 (4.2.1.1-1)

rhTNF α によって誘発されるマウス線維芽細胞 (\blacksquare 細胞) の細胞死に対して、本薬 (\blacksquare 製法ロット及び \blacksquare 製法ロット) を添加しておくことにより、濃度依存的に細胞死は抑制され、IC₅₀ 値はそれぞれ 3.5×10^{-11} 及び 1.4×10^{-11} mol/L であった。

b) rhTNF α により誘発される接着分子発現に対する中和作用 (4.2.1.1-3)

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) における rhTNF α により誘発される接着分子 (ELAM-1, ICAM-1 及び VCAM-1) の発現に対して、本薬の添加は濃度依存的に各接着分子の発現を抑制し、その IC₅₀ 値はそれぞれ $\blacksquare \times \blacksquare$ 、 $\blacksquare \times \blacksquare$ 及び $\blacksquare \times \blacksquare$ mol/L であった。

⑤ Fc 領域の機能

a) 補体依存性細胞傷害 (CDC) 作用 (4.2.1.1-1)

ヒト pro-TNF を細胞膜表面上に発現する \blacksquare 細胞に本薬及び補体源として幼若ウサギ血清を添加したところ、細胞傷害の指標として用いた LDH 濃度の著明な上昇が認められ、その作用強度は陽性対照として用いた IgM クラス抗 MHC 抗体 (anti-H2D) と同程度であった。なお、ヒト IgG1 では細胞傷害性は認められなかった。

b) Fc 受容体との結合性 (4.2.1.1-1)

Fc 受容体を有するヒト組織球由来 \blacksquare 細胞を用いて、本薬の結合性をフローサイトメーターにて評価したところ、本薬の \blacksquare 細胞への結合が確認され、過剰のヒト IgG1 を添加することによりその結合は阻害された。また、抗ヒト Fc 受容体 (FcRI, FcRII 又は FcRIII) 抗体を添加したところ、抗ヒト FcRI 受容体抗体によってのみ本薬の結合は阻害された。

⑥ 抗原特異性 (4.2.1.1-1)

本薬と遺伝子組換えヒトサイトカイン (rhTNF α , rIL-1 α , rIL-1 β , rIL-2, rIL-4, rIL-6, rIL-8, rIFN γ 及び rLT) との結合親和性を表面プラズモン共鳴センサー装置を用いて評価したところ、rhTNF α 以外のサイトカインには結合親和性は認められなかった。

⑦ TNF α 中和作用の種特異性 (4.2.1.1-4)

TNF α によって誘発される [] 細胞の細胞死に対する中和作用を指標にヒト及び異種動物 (アカゲザル、チンパンジー、ヒヒ、カニクイザル、イヌ、マーモセット、ブタ、マウス、ウサギ及びラット) 由来 TNF α に対する本薬の種特異性を評価したところ、IC₅₀ 値はヒト由来 TNF α においては [] × [] mol/L であったのに対し、上記異種動物由来 TNF α においてはそれぞれ [] × []、[] × []、[] × []、[] × []、[] × []、[] × []、[] × []、[] × []、[] × [] 及び [] × [] mol/L であった。また、表面プラズモン共鳴センサー装置を用いて結合親和性を評価したところ、[] 及び [] の遺伝子組換え TNF α との結合が確認されたが、遺伝子組換え [] TNF α との結合親和性は認められなかった。

2) *in vivo* 試験

① マウス rhTNF α 誘発致死モデル (4.2.1.1-1)

雌マウスに対して、本薬 0.12、0.37、1.1、3.3 及び 10 μ g/マウスの腹腔内投与 30 分後に rhTNF α /D-ガラクトサミン混合液を腹腔内投与し、24 時間後の生存率を評価したところ、本薬 ([] 製法ロット及び [] 製法ロット) は用量依存的に生存率を改善し、ED₅₀ 値はそれぞれ 1.1~3.3 及び 3.3~10 μ g/マウスであった。一方、ヒト IgG1 及び PBS 投与群においては rhTNF α 誘発致死に対する抑制作用は認められなかった。

② ウサギ rhTNF α 誘発発熱モデル (4.2.1.1-8)

雌ウサギに rhTNF α を静脈内投与することにより誘発される直腸温の上昇は、本薬 14、24、48 及び 137 μ g/kg を rhTNF α の投与 15 分前に静脈内投与することにより用量依存的に抑制され、抑制率はそれぞれ 53、70、94、100 % であった。一方、ヒト IgG1 (30 μ g/kg) の静脈内投与では rhTNF α 誘発直腸温上昇に対する抑制作用は認められず、本薬 138 μ g/kg の単独静脈内投与は直腸温に影響を及ぼさなかった。

③ [] マウス関節炎モデル

ヒト TNF α 遺伝子を導入して作製されたトランスジェニックマウス ([] マウス) は RA に類似した関節炎を発症する (Keffer J et al., *EMBO J* 10: 4025-4031, 1991)。

a) 試験-1 (4.2.1.1-5)

無処置雌雄 [] マウスは非トランスジェニックマウス (非 Tg マウス) と比較して 6~9 週齢から体重増加量が低下し、また 11 週齢で後肢関節は有意に腫大し、重度の関節炎スコア (屈曲運動時の強直及び重度の運動障害) 並びに重度の病理組織学的スコア (軟骨破壊及び骨びらん) を呈した。雌雄 [] マウスに溶媒、本薬 (2.3、23.2 及び 46.5 mg/kg) 並びにヒト IgG1 を 1 週齢から週 3 回 10 週間腹腔内投与したところ、溶媒投与群及びヒト IgG1

投与群における経過は無処置群と同様であったが、本薬投与群においては3用量とも無処置群と比較して11週齢時において体重は有意に増加し、後肢関節の大きさも有意に小さく、関節炎症状及び病理組織学的変化も認められなかった。

b) 試験-2 (4.2.1.1-6)

雌雄 [] マウスに溶媒並びに本薬 (0.01、0.1、0.5、1 及び 10 mg/kg) を1週齢から週1回8週間腹腔内投与したところ、9週齢時における本薬 0.5、1 及び 10 mg/kg 投与群の体重は溶媒投与群と比較して用量依存的に有意に増加し、関節炎スコア (0~3) 及び病理組織学的スコア (0~3) も用量依存的に抑制され、それぞれのスコアの ED₅₀ 値は 0.25 及び 0.48 mg/kg であった。一方、本薬 0.1 及び 0.5 mg/kg 投与群では低用量投与群及び高用量投与群と比較しマウス抗ヒト抗体 (MAHA) の抗体価が高く、MAHA 抗体価の高い個体では薬効が低下する傾向が認められた。

c) 試験-3 (4.2.1.1-9)

雌雄 [] マウスに本薬の [] 製法ロット (0.01、0.1、0.5 及び 1 mg/kg) 並びに [] 製法ロット (0.01、0.1、0.5、1 及び 10 mg/kg) を1週齢から週1回9週間腹腔内投与したところ、10週齢時における両製法ロット投与群の体重は無処置群と比較して用量依存的に同程度に増加し、関節炎スコア及び病理組織学的スコアも用量依存的に同程度に抑制され、それぞれのスコアの ED₅₀ 値は 0.1~0.5 mg/kg の範囲内であった。一方、本薬投与群では MAHA 及びヒト TNF α が検出されたが、両製法ロット間での違いは認められなかった。

④ [] マウス関節炎モデル (4.2.1.1-7)

ヒト pro-TNF 遺伝子を導入して作製されたトランスジェニックマウス ([] マウス) はヒト pro-TNF を恒常的に発現し、RA に類似した関節炎を発症する (Georgopoulos S et al., *J Inflamm* 46: 86-97, 1996)。

無処置雌雄 [] マウスは非 Tg マウスと比較して体重増加量が3週齢以降で低下し、関節炎スコアは3週齢から進行性に増大し6週齢で最大スコア(屈曲運動時の強直及び重度の運動障害)に達した。雌雄 [] マウスに補体結合性を有する IgG2a キメラ抗体(本薬の可変領域とマウス IgG2a の定常領域からなるキメラ抗体)及び補体結合性を有さない IgG1 キメラ抗体(本薬の可変領域とマウス IgG1 の定常領域からなるキメラ抗体)をそれぞれ1、5、10 及び 20 mg/kg の用量で生後 10~14 日から 10 週齢までの間、週3回腹腔内投与したところ、両キメラ抗体投与群とも無処置群と比較して4週齢以降の体重は明らかに増加し、5 mg/kg 以上の用量で関節炎スコアの増大を顕著に抑制した。また両キメラ抗体投与群とも10週齢時の病理組織学的スコアを用量依存的に同程度に抑制した。以上の結果より、申請者は本薬の関節炎に対する抑制作用には補体を介した CDC 作用は寄与していないと考察している。

(2) 副次的薬理試験

① サイトカイン遊離作用 (4.2.1.2-1)

3例の健康成人から得られた全血に本薬 2.1×10^{-7} 、 2.3×10^{-7} 、 2.1×10^{-6} 及び 2.3×10^{-6} mol/L を添加し、サイトカイン (IL-1 α 、IL-1 β 、TNF α 、IL-1ra、IL-6 及び IL-8)、可溶性受容体 (sTNF RI 及び sTNF RII) 並びに可溶性細胞接着因子 (sICAM-1 及び sE-Selectin) の本薬による遊離作用を検討したところ、IL-1 α 、IL-1 β 及び TNF α の遊離は検出されず、IL-1ra、IL-6、IL-8、sTNF RI、sTNF RII、sICAM-1 及び sE-Selectin は検出されたものの陰性対照 (PBS) によって遊離された濃度を超えることはなかった。

② 各種リガンド結合に対する阻害作用 (4.2.1.2-2)

各種放射性リガンドを用いて、TNF α 受容体を含む 68 種類の受容体及びイオンチャンネルへの各リガンド結合に対する本薬の阻害作用を検討したところ、本薬 4.7×10^{-6} mol/L は TNF α 受容体における [125 I] TNF α の結合を完全に阻害したが、その他の受容体及びイオンチャンネルにおけるリガンド結合の阻害の程度は 50% 以下であった。

③ ヒト正常組織との交差反応性 (4.2.1.2-3、4.2.1.2-4 及び 4.2.1.2-5)

ヒト正常組織凍結切片を用いて、本薬 (2 及び 10 μ g/mL) との交差反応性をペルオキシダーゼ染色法により検討したところ、本薬は細動脈及び細静脈における血管平滑筋の細胞質線維構造と交差反応性を示したが、横紋筋 (骨格筋) 細胞の線維構造、毛細血管及び血管内皮細胞とは反応しなかった。また、本薬は血管以外の組織 (肺、胃、小腸、大腸、尿管、前立腺、精巣、卵管及び子宮) 固有の平滑筋の細胞質線維構造とも反応性を示し、腎糸球体メサンギウム、乳腺の筋上皮等の他の収縮性組織の細胞質線維構造、副腎、乳腺及び精巣の被膜性及び非固有性平滑筋組織における細胞質線維構造並びに肝組織のクッパー細胞で反応性が認められた。以上の結果に対して、申請者は、本薬の血管平滑筋細胞質との反応性は血管の平滑筋組織に発現したヒト TNF α との反応に基づく可能性あるいは抗原性が類似した他の分子との交差反応性が考えられるが、本薬は細胞膜とは交差反応性を示さず、*in vivo* の生理的条件下では高分子である本薬が細胞質に分布する可能性は低いいため CDC による血管障害等の有害作用が発生することはないと考察している。

(3) 安全性薬理試験 (一般薬理試験)

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響 (4.2.1.3-1、4.2.1.3-2)

雌雄マウスに本薬 (雄には 786 mg/kg、雌には 89.4 及び 786 mg/kg) を単回静脈内投与後の一般症状及び行動を Irwin 法により評価したところ、いずれの投与群においても投与後 10 分から 1 時間にかけて自発運動 (ケージ内走行、身づくろい、自発運動及び誘発運動) の亢進及び瞳孔径の散大傾向が認められたが、変化の程度は投与前と比較し意味のある変化ではなかった。それ以外の項目においては影響は認められなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響

① 自発運動量に対する影響 (4.2.1.3-3、4.2.1.3-4)

雌雄マウスに本薬（雄には 89.8 及び 786 mg/kg、雌には 786 mg/kg）を単回静脈内投与後の自発運動量を評価したところ、雄の 89.8 mg/kg 投与群では 43 %増加したが、786 mg/kg 投与群では影響は認められなかった。また、雌の 786 mg/kg 投与群では 38 %減少した。

② 痙攣に対する影響（4.2.1.3-3、4.2.1.3-4、4.2.1.3-5）

雌雄マウスに本薬（雄には 786 mg/kg、雌には 89.8 及び 786 mg/kg）を単回静脈内投与後 60 分時における電気ショック誘発痙攣に対する抗痙攣作用を評価したところ、いずれの用量群でも影響は認められなかった。

雌雄マウスに本薬（雄には 89.8 及び 786 mg/kg、雌には 786 mg/kg）を単回静脈内投与後 10 分時におけるペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する抗痙攣作用を評価したところ、いずれの用量群でも間代性痙攣に影響を及ぼさず、強直性痙攣の発生頻度にも影響は認められなかった。

③ 麻酔に対する影響（4.2.1.3-4、4.2.1.3-6、4.2.1.3-7）

雌雄マウスに本薬（雄には 393 及び 786 mg/kg、雌には 89.8 及び 786 mg/kg）を単回静脈内投与後 10 分時におけるヘキソバルビタール誘発睡眠に対する影響を評価したところ、溶媒投与群と比較して、雄の 393 mg/kg 投与群では差は認められなかったが、786 mg/kg 投与群においては睡眠時間が 1.7 倍延長した。一方、雌においては睡眠時間に影響は認められなかった。

雄マウスに本薬（393 及び 786 mg/kg）を単回静脈内投与後 10 分時に睡眠誘発域値量のヘキソバルビタールを投与した場合は睡眠時間に影響は認められなかった。

④ 痛覚に対する影響（4.2.1.3-4、4.2.1.3-5）

雌雄マウスに本薬（雄には 786 mg/kg、雌には 89.4 及び 786 mg/kg）を単回静脈内投与後 10 分及び 60 分時における熱刺激に対して tail flick 法により評価したところ、いずれの用量群でも痛覚に対する影響は認められなかった。

⑤ 体温に対する影響（4.2.1.3-8）

無麻酔雄イヌに本薬 46.4 mg/kg を単回静脈内投与後 6 時間の直腸温への影響を評価したところ、溶媒投与群と比較して差は認められなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

① 摘出回腸に対する影響（4.2.1.3-9）

モルモット摘出回腸標本のヒスタミン、アセチルコリン及び塩化バリウムによる収縮に対して、本薬 1.0×10^{-5} mol/L の添加は影響を及ぼさなかった。

② 摘出子宮に対する影響（4.2.1.3-10）

非妊娠ラット摘出子宮標本の自発収縮及びオキシトシンによる収縮に対して、本薬 6.0×10^{-6} 及び 1.8×10^{-5} mol/L の添加は影響を及ぼさなかった。

4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響（4.2.1.3-8）

無麻酔雄イヌに本薬 46.4 mg/kg を単回静脈内投与後 6 時間の収縮期血圧、拡張期血圧、左心室収縮末期圧、左心室拡張末期圧、左心室内圧一次微分最大値、心拍数、心電図パラメータ (PQ 及び QT 間隔)、呼吸数及び血液ガスパラメータ (pO₂, pCO₂, pH, HCO₃ 及び酸素飽和度) への作用を評価したところ、投与後 4 時間まで pO₂ が最大 8 % 減少した以外には影響は認められなかった。

5) 消化器系に及ぼす影響

① 腸管輸送能に対する影響 (4.2.1.3-11、4.2.1.3-12)

雌雄マウスに本薬 (786 mg/kg) を単回静脈内投与後、腸管の炭末輸送能に対する影響を評価したところ、溶媒投与群と比較して差は認められなかった。また、雌雄ラットに本薬 (89.4 mg/kg) を投与した同様の試験でも溶媒投与群と比較して差は認められなかった。

② 胃液に対する影響 (4.2.1.3-13)

雌雄ラットに本薬 (786 mg/kg) を単回静脈内投与後 30 分時における胃液 pH に対する影響を評価したところ、溶媒投与群と比較して 0.30 の上昇が認められた。

6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (4.2.1.3-14、4.2.1.3-15)

雌雄マウスに本薬 (786 mg/kg) を単回静脈内投与後 24 時間の尿量並びに尿中のナトリウム、カリウム、塩素及びたん白質排泄量に対する影響を評価したところ、溶媒投与群と比較して、雄で尿中たん白質排泄量が溶媒投与群と比較して 2 倍に増加した以外は差は認められなかった。申請者は増加した尿中たん白質は投与した本薬によるものと考察している。

雄ラットに本薬 (89.4 mg/kg) を単回静脈内投与後 24 時間の尿量、尿中のナトリウム、カリウム、カルシウム、リン酸、クレアチニン、尿素、尿酸、ブドウ糖、塩素及びたん白質排泄量、摂餌量、摂水量並びに体重に対する影響を評価したところ、溶媒投与群に比較して、摂餌量が 9 % 増加した以外は差は認められなかった。

7) 局所麻酔作用 (4.2.1.3-16、4.2.1.3-17)

雄モルモットに本薬 (10 mg/mL) を皮内投与したときの局所麻酔作用を wheal 法にて評価したところ、本薬は局所麻酔作用を示さなかった。

雄モルモットに本薬 (26 及び 78 mg/mL) を皮内投与したときの局所麻酔作用を wheal 法にて評価したところ、26 mg/mL 投与群では作用を示さなかったが、78 mg/mL 投与群においては投与後 30 秒に単収縮反応が 36 % 抑制された。この抑制作用は 2 分以内に回復した。

8) 血液系に及ぼす影響 (4.2.1.3-18)

健康成人の血液に本薬 (1.58×10^{-5} mol/L) を添加し、溶血作用及び血液凝固 (活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT) 及びトロンビン時間 (TT)) に対する作用を評価したところ、影響は認められなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

① マウス関節炎モデルにおける MTX との相互作用 (4.2.1.4-1)

雌雄 [] マウスに本薬 (0.01、0.1、0.5 及び 1.0 mg/kg) を 1 週齢から 10 週齢まで週 1 回腹腔内投与したときの作用を、それぞれ MTX 1.0 mg/kg の週 3 回腹腔内投与と併用した群と比較した。本薬単独投与群及び MTX 併用群ともに、溶媒投与群と比較し、用量依存的に 10 週齢時の体重を増加させ、病理組織学的スコア (0~3) を抑制し、本薬高用量群 (0.5 及び 1.0 mg/kg) において関節炎スコア (0~3) を抑制したが、本薬単独投与群と MTX 併用群の効果に差は認められなかった。一方、MTX 単独投与群においては、体重の増加傾向及び病理組織学的スコアの抑制傾向が認められたが、関節炎スコアの抑制は認められなかった。申請者は、本薬がマウス及びラット由来 TNF α に対して中和作用を示さないことから MTX が反応性を示す一般的な関節炎モデルは使用できず、[] マウスを用いて MTX との薬力学的薬物相互作用の評価を行ったが、本試験系に対する MTX の感受性は極めて低いことが報告されている (Doumi E et al., *Arthritis Res Ther* 6: R65-R72, 2004) 旨を説明した。

<審査の概略>

機構は、安全性薬理試験で用いた本薬の用量及び濃度に関し、ヒト臨床用量での安全性を評価する上での妥当性について、使用した動物種ごとに薬物動態及び TNF α 中和作用の種特異性も考慮し考察するよう申請者に求めた。

申請者は、① マウスに関しては、本薬のマウス及びヒト由来 TNF α に対する中和作用 (IC₅₀ 値) はそれぞれ [] × [] 及び [] × [] mol/L であることを踏まえると、本薬に対する感受性はヒトと比べ約 [] 倍以上低いと予想されるものの、技術的に投与可能な最大用量 (786 mg/kg) までの曝露 (AUC は 1076770 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ で、RA 患者に本薬 40 mg を隔週投与したときの AUC:1832 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の約 656 倍) において問題となる作用は認められていないこと、② マウス以外の動物種では血清中本薬濃度を測定していないが、TNF α に対する中和作用が認められない [] に関しては技術的に投与可能な最大用量 (786 mg/kg) で問題となる作用は認められていないこと、③ イヌに関してはヒトに近似した TNF α 中和作用を示し、ヒト臨床用量と比較し十分高い実投与量 (46.4 mg/kg) において安全性薬理試験コアバッテリーである循環器及び呼吸器に対する作用は認められていないこと、④ モルモットに関しては TNF α に対する中和作用は検討されていないものの、局所麻酔作用を評価した最大濃度 (78 mg/mL) は RA 患者に本薬を 40 mg 隔週投与したときの C_{max} の約 10130 倍であること、⑤ *in vitro* 試験に関しては RA 患者に本薬 40 mg を隔週投与したときの C_{max} (7.70 $\mu\text{g/mL}$) と比較し、モルモット摘出回腸においては約 192 倍 (1480 $\mu\text{g/mL}$)、ラット摘出子宮においては約 350 倍 (2694 $\mu\text{g/mL}$)、ヒト血液においては約 304 倍 (2338 $\mu\text{g/mL}$) の濃度で影響が認められていないことを説明し、げっ歯類で実施した試験結果から得られた情報は限定的ではあるものの、イヌにおける循環器及び呼吸器に対する作用の検討及びヒト血

き、 C_{max} はそれぞれ 12 ± 1 、 32 ± 4 及び $105 \pm 13 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_{0-7d} は 1439 ± 173 、 4167 ± 581 及び $13699 \pm 2021 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ といずれも用量に比例して増加し、生物学的利用率は 94~100 % であった (4.2.2.2-6)。

② 反復投与試験 (TK 試験)

マウス (1 群雌雄各 5 例) に本薬 32、70.9 及び $157.2 \text{ mg}/\text{kg}$ を週 1 回 4 週間静脈内投与したとき、AUC は用量の増加を下回るものの用量に応じて増加した。最終相の $t_{1/2}$ は、雄で 4.0~4.7 日、雌で 5.6~10.8 日で性差がみられた (4.2.3.2-2)。

一方、サル (1 群雌雄各 3~5 例) に本薬 32、70.9 及び $157.2 \text{ mg}/\text{kg}$ を週 1 回 4 週間静脈内投与したとき、雌雄平均での最終投与後の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 201317 ± 88835 、 359667 ± 127283 及び $808900 \pm 200581 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、用量にほぼ比例して増加した。雌雄平均での最終相の $t_{1/2}$ は 13.5 ± 4.6 日であり、CL に性差はみられなかった (4.2.3.2-8)。また、サル (1 群雌雄各 3~5 例) に本薬 32、82.9 及び $214.8 \text{ mg}/\text{kg}$ を 39 週間静脈内投与したとき、血清中トラフ濃度は約 10 週後に定常状態に達した。雌雄平均での最終投与後の AUC_{0-t} はそれぞれ 304774 ± 74634 、 617368 ± 233959 及び $1299965 \pm 228114 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、用量にほぼ比例して増加した。最高用量の回復群 (雌雄各 2 例) から得られた最終相の $t_{1/2}$ は 16.2 ± 3.4 日であった。最終投与後の C_{max} 及び血清中トラフ値は初回投与後の 2.2~3.5 倍に上昇したが、その値は投与回数と消失半減期から計算される値とほぼ一致していた (4.2.3.2-11)。サル (雌 4 例) に妊娠 20~97 日の期間にわたって本薬 $100 \text{ mg}/\text{kg}$ を週 1 回 12 週間静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は 7.2~8.4 日で非妊娠ザルより短かかったが、血清中濃度推移は非妊娠ザルとほぼ同様であった (4.2.3.5.2-1)。

(2) 分布

本薬はヒト IgG であるため、内因性の免疫グロブリンと同様に代謝され、加水分解された断片は内因性アミノ酸プールに入ると考えられ、本薬に由来するペプチド断片やアミノ酸を生体内アミノ酸と識別することは困難と考えられること、本薬の標的である TNF α は疾患部位の関節に過剰発現しており、健常動物では疾患を反映する組織分布は得られないと考えられること、また、高分子である本薬の分布は細胞間質にまでに限られると考えられること等から、放射性標識体を用いた組織分布試験は実施されていない。なお、非標識体を用いた毒性試験において、分布に関する以下の情報が得られている。

① 分布容積

サル (1 群雌雄各 3~5 例) に本薬 32、70.9 及び $157.2 \text{ mg}/\text{kg}$ を週 1 回 4 週間静脈内投与したときの本薬の血清中濃度推移を 2-コンパートメントモデルで解析したところ、定常状態の分布容積 (V_{ss}) は $82.5 \text{ mL}/\text{kg}$ 、末梢コンパートメントの容積は約 $40 \text{ mL}/\text{kg}$ であり、末梢コンパートメントは細胞間液容積 ($0.2 \text{ L}/\text{kg}$ 、Rowland M et al., *Clinical Pharmacokinetics Concept and Applications* third edition. 149-51,1995) より小さいことから、本薬の血管外への

分布は限定的なものであると考えられた (4.2.3.2-8)。

② 組織への分布

サル (1 群雌雄各 3~5 例) に本薬 32、82.9 及び 214.8 mg/kg を週 1 回 39 週間静脈内投与し、最終投与後 1 週間目に腎、肝、脾臓、皮膚、乳腺、肺及び関節滑膜の免疫組織化学検査を行ったところ、全用量群の気管支軟骨、高用量群の肺、肝及び皮膚の血管、高用量群及び中用量群 1 例の滑膜の血管に本薬が検出されたが、休薬期間後の組織では本薬は検出されなかったことから、残留性はないものと考えられた。

③ 胎盤通過性

サル (雌 4 例) に妊娠 20~97 日の期間にわたって本薬 100 mg/kg を週 1 回 12 週間静脈内投与したとき、胎児血清中本薬濃度 (3 例の中央値 : 742.1 µg/mL) は母体血清中濃度 (中央値 : 2888.2 µg/mL) の約 1/4 で、羊水中濃度 (中央値 : 70.75 µg/mL) は胎児血清中濃度の約 1/11 であった。

④ 血漿蛋白結合

本薬はヒト IgG であることから、蛋白結合試験は実施されていない。

(3) 代謝及び排泄

本薬はヒト IgG であるため、内因性の免疫グロブリンと同様に、細網内皮系に取り込まれた後に加水分解されると考えられることから、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。サルにおける反復投与試験で尿中に本薬は検出されておらず、高分子である本薬は腎排泄される可能性は低いと考えられた。また、ヒト IgG はヒト母乳中に分泌されることが知られていることから、本薬の乳汁移行性については検討されていない。

(4) 他の薬物動態試験

① 異なる処方間の薬物動態の比較

皮下投与時の投与液量を低減するために開発された 0.1%ポリソルベート 80 の添加製剤と従来の非添加製剤を、雌性サル (1 群 6 例) に 1 mg/kg 単回皮下投与したとき、両者の薬物動態パラメータに差はみられなかった (4.2.2.7-1、4.2.2.7-2)。

② バッチ間の薬物動態の比較 (TK 試験)

サル 39 週間反復静脈内投与毒性試験には、XXXXXXXXXX で製造された XXXXXXXXXX (1~13 週)、XXXXXXXXXX (14~22 週) 及び XXXXXXXXXX (23~30 週) 並びに XXXXXXXXXX で製造された XXXXXXXXXX (31~35 週) 及び XXXXXXXXXX (36~39 週) の 5 つのバッチが用いられたが、本薬の血清中トラフ濃度にバッチの違いによる大きな変動はみられなかった (4.2.3.2-11)。

③ 抗アダリムマブ抗体

マウス及びサルにおいて抗アダリムマブ抗体を測定した 6 試験のうち、5 試験で抗アダリムマブ抗体が検出された。

- i) マウスの週 1 回 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (32、70.9 及び 157.2 mg/kg) では、投与 1～3 週目より全投与群で血清中 MAHA が検出され、投与回数とともに濃度が増加した。検出された MAHA 濃度は 53～5751 ng/mL であった。なお、マウスの試験では、XXXXXXXXXX ELISA 法を用いることにより本薬が比較的高濃度に存在する血清試料でも MAHA の測定が可能であった (4.2.3.2-2)。
- ii) サルに本薬 15.5 mg/kg を月 1 回 5 ヶ月間皮下又は静脈内投与した薬物動態試験 (予備試験) において、皮下投与群では投与後 4 週前後から 3/4 例にサル抗ヒト抗体 (PAHA) が検出され、静脈内投与では 2/4 例に検出された。本薬濃度と抗 TNF α 生物活性の挙動は静脈内投与群の 1 例を除きよく一致しており、抗体価が上昇しているとき、ともに低下していた。1 例では、抗体価の上昇に伴い本薬濃度が低下しても生物活性の著しい低下はみられず、ELISA-3 では定量対象とならない薬理活性を保持している本薬と PAHA の免疫複合体が生成している可能性が考えられた (4.2.2.2-5)。
- iii) サルに単回皮下投与 (1、3 及び 10 mg/kg) 又は単回静脈内投与 (3 mg/kg) した薬物動態試験では、PAHA は投与後 21 日目には 9/24 例で、49 及び 56 日目には全例で検出され、PAHA 濃度は 5.5～10619 ng/mL であった。なお、ELISA-3 では本薬と免疫複合体を形成した PAHA は検出できないため、本薬濃度が 2 μ g/mL 以下の試料についてのみ PAHA の測定が行われた。(4.2.2.2-6)。
- iv) サル週 1 回 4 週間静脈投与試験 (32、70.9 及び 157.2 mg/kg) では PAHA は検出されなかったが、本試験では投与量が 32 mg/kg 以上と高用量であったことから、PAHA が本薬と免疫複合体を形成し検出されなかったか、または免疫寛容が起きたことが理由として考えられた (4.2.3.2-8)。
- v) 異なる処方と比較したサル薬物動態試験 (1 mg/kg) では、ポリソルベートの添加の有無に関わらず、投与後 4 週目以降では全例で PAHA が検出された (4.2.2.7-2)。
- vi) バッチ間を比較したサル薬物動態試験 (32 mg/kg) では、PAHA は 12 例中 2 例 (XXXXXXXXXX 群及び XXXXXXXXXX 群で各 1 例) で検出され、PAHA の産生に製造工程による差異は認められなかった (4.2.2.7-3)。

<審査の概略>

機構は、サルを用いた 39 週間反復静脈内投与毒性試験において、本薬が関節滑膜等の血管及び肺の軟骨組織に高い親和性を示した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、新生児 Fc 受容体 (FcRn) を発現させた形質移入細胞を用いた *in vitro* 試験において本薬はヒト FcRn と結合することが示されていること (「4.臨床に関する資料 (ii) 臨

床薬理の概略」の項参照)、FcRn は血管内細胞の他、哺乳動物の肺でも発現することが報告されていること (Bitonti AJ et al, *Proc. Natl. Acad. Sci* 101:9763-9768, 2004) を勘案すると、これら組織に対する親和性は本薬の FcRn への結合を介して示されたものと考えられることを説明した。

機構は、ヒトにおいて IgG は母乳中に分泌することが知られていること、妊娠サルにおいて本薬は胎児血清中及び羊水中に分泌することが示されていることを踏まえ、本剤の妊婦・授乳婦に対する注意喚起が十分であるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬のヒトにおける母乳及び胎児への移行性は明らかではないものの、*in vitro* 試験において本薬は内因性の IgG の代謝分解に深く関与すると考えられているヒト FcRn と結合することが確認されていることを踏まえると、その代謝排泄経路は内因性の IgG と同様であると推察されること、ヒトの母乳中には IgG が分泌されており病原体からの防御に対し重要な役割を果たすことが知られていること (Van de Pere P, *Vaccine* 21:3374-3376, 2003、Hanson LA et al, *Annals N Y Acad Sci* 987:199-206, 2003)、IgG1 はヒトの胎盤を通過して胎児に移行し得ることが知られていること (Gheite V et al, *Annu Rev Immunol* 18:739-766, 2000 他)、さらに妊娠サルによる非臨床試験において本薬の胎児移行性が認められていること等を踏まえると、本薬はヒトにおいて母乳及び胎児に移行する可能性があると考えられることから、添付文書においては、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、使用上の有益性が安全性を上回ると判断される場合のみ投与する旨、授乳中の投与に関する安全性は確立されていないため、授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させる旨の注意喚起を記載する予定であることを説明した。また、妊娠サルに本薬を 100 mg/kg 投与した生殖・発生毒性試験において、母体の血清中濃度に対して約 1/4 の本薬濃度が胎児血清中に認められているが、胎児に特段の異常所見は認められていないこと、妊娠期間中に本剤を投与された RA 患者を対象に海外で現在実施中のコホート研究 (M03-604)⁵において、約3年間* に本剤投与群 17 例の妊娠転帰が判明しており、少数例の結果ではあるものの、このうち 15 例 (88.2%) は生存出産であり、主要な構造異常の発現頻度、出生時有病率の上昇等を示唆する所見は認められていないこと、さらに類薬であるインフリキシマブ及びエタネルセプトの妊娠中及び授乳中の使用例に関する文献報告等において、胎児、乳児、母胎、妊娠転帰等への影響は示唆されていないこと (Katz JA et al, *Am J Gastroenterol* 99:2385-92, 2004、Rump JA et al, *Ann Rheum Dis* 63 (Suppl1, Thu0248)) などからも、現行の注意喚起 (案) は妥当なものであると考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承するが、製造販売後調査等において妊娠期間中の投与症例についても調査対象とし、胎児、妊娠転帰等への影響に関する情報を集積する必要があると考える。

* : 新薬承認情報提供時に置き換え

⁵ 調査対象集団は、米国又はカナダに在住し、妊娠期間中に本剤を投与された RA 患者 (アダリムマブ投与群) 及びアダリムマブを投与されなかった集団 (対照群)。対照群のうち 1 群は、本剤を投与していない妊娠中の RA 患者 (疾患対照群)、もう 1 群は、RA を罹患しておらず、本剤又は既知のヒト催奇形物質を投与されたことのない妊娠中の女性群 (非疾患対照群)。

(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、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び免疫原性試験が実施された。なお、がん原性試験は下記(4)に示す理由により実施されていない。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1; MPF/ET9626、4.2.3.1-2; MPF/ET9625)

マウス及びラット(1群雌雄各5例)に、投与可能最大量である本薬898 mg/kgを単回静脈内投与したところ、いずれの動物でも死亡例や臨床症状の変化等は認められず、マウス及びラットともに概略の致死量は898 mg/kg以上と判断された。

なお、サルを用いた各反復投与毒性試験で使用された最高用量は臨床用量の200倍程度に相当するため、当該データにより単回投与毒性も含めた評価が可能との理由から、非げっ歯類における単回投与毒性試験は実施されていない。

(2) 反復投与毒性試験

マウス週1回4週間静脈内投与試験、サル週1回4週間静脈内投与試験及びサル週1回39週間静脈内投与試験が実施された(各試験とも回復性の検討も含む)。

1) マウス週1回4週間静脈内投与試験(4.2.3.2-1; MPF/ET9635E、4.2.3.2-2; MPF/EBB9712)

1群雌雄各60例(対照群は各35例)のマウスに、本薬0(対照)、32、70.9又は157.2 mg/kg/週を投与した。対照群の雄1/35例、低用量群の雄6/60例、雌6/60例、中用量群の雌1/60例が死亡したが、死因を推定するような変化は認められず、用量依存性は認められなかったことから、保定器内での拘束、採血によるストレスに起因するものと考えられた。高用量群の雌1/60例が円背姿勢、立毛を呈し、衰弱状態となったため切迫殺され、剖検で肝臓に白色点、病理組織学的検査で尾の血管周囲細胞浸潤・水腫、肝細胞の巣状壊死及び副腎細胞の壊死が認められたが、本薬との関連は不明であった。肝臓及び脾臓重量の変化が認められたが、用量依存性は認められず、毒性学的意義のない変化と考えられた。剖検所見、病理組織学的所見、4週間の休薬後の所見等は認められず、無毒性量は157.2 mg/kg/週と判断された。なお、当該試験では、MAHAが検出され、最も高い抗体価が検出された投与終了時(投与29日目)における血清中本薬濃度は最低値を示し、抗体が曝露量に影響を及ぼす可能性が示唆されたことから、マウスによる反復投与毒性試験においては正確な毒性評価は困難と判断され、より長期の試験は実施されていない。

2) サル週1回4週間静脈内投与試験(4.2.3.2-7; MPF/ET9624E、4.2.3.2-8; MPF/EBB9612、4.2.3.2-9; MPF/ET9660)

1 群雌雄各 3 例のサルに、本薬 0 (対照)、32、70.9 又は 157.2 mg/kg/週を投与した (回復性の検討のため、対照群と高用量群ではさらに雌雄各 2 例に投与)。対照群を含めたすべての群で投与部位の血腫、出血、好中球浸潤が認められた。低用量群の雌と中及び高用量群の雄で脾臓の B 細胞の減少、全投薬群で脾臓の濾胞樹状細胞における IgG 及び IgM の発現低下が認められた。また、ほぼ全ての投薬群において脾臓、腎臓、肝臓及びリンパ節の血管で本薬が検出された。4 週間の休薬により、脾臓の B 細胞減少は回復し、濾胞樹状細胞での IgG 発現低下は一部の動物で回復が認められたが、IgM の発現低下は回復しなかった。以上の B 細胞の減少、IgG 及び IgM の発現低下等の所見は本薬の薬理作用に起因する変化であり、これらの変化に関連した病理組織学的な変化や検査値の異常等は認められていないことから、無毒性量は 157.2 mg/kg/週と判断された。なお、当該試験では PAHA は検出されなかった。

3) サル週 1 回 39 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-10; MPF/ET9732E、4.2.3.2-11; MPF/EBB9741、4.2.3.2-12; MPF/DT9824)

1 群雌雄各 3 例のサルに、本薬 0 (対照)、32、82.9 又は 214.8 mg/kg/週を投与した (回復性の検討のため、対照群と高用量群はさらに雌雄各 2 例に投与)。すべての投薬群で胸腺重量の減少、中及び高用量群の雌でヘマトクリット及び血色素量の減少、高用量群の雌で赤血球数の減少が認められた。病理組織学的検査では、中及び高用量群の雌雄で胸腺の退縮と嚢胞形成、高用量群の雌雄で脾臓の濾胞胚中心の細胞密度の減少、対照群を含めたほぼすべての群で投与部位の血管周囲肉芽組織又は細胞浸潤が認められた。免疫組織化学的検査では、低用量群の雌及び中及び高用量群の雄で胸腺細胞の減少、低用量群の雌、中用量群の雌雄及び高用量群の雄で脾臓の B 細胞の減少、全投薬群で脾臓の濾胞樹状細胞減少及び IgG、IgM 発現低下が認められた。高用量群の雄で抑制性・細胞傷害性 T 細胞減少とマクロファージ増加、高用量群の雌雄で腎糸球体に免疫複合体の沈着が認められ、ほぼすべての投薬群の肺の気管支軟骨及び中用量群の雄と高用量群の雌雄の滑膜血管で本薬が検出された。血中リンパ球サブセット解析により、高用量群の雄でナチュラルキラー細胞比の減少、高用量群の雌で B 細胞数の増加が認められた。20 週間の休薬でも胸腺重量は回復せず、病理組織学的検査で胸腺の退縮、免疫組織化学的検査で胸腺細胞の減少、脾臓における濾胞樹状細胞の減少及び濾胞樹状細胞の IgG、IgM 発現低下が認められた。低用量群で認められた胸腺重量の減少、胸腺の退縮等の変化は、対照群と同程度と考えられたことから毒性とは判断されず、一方、中用量群又は高用量群で認められた胸腺重量の減少、胸腺の退縮、嚢胞形成等は対照群と比較し程度が強く、明らかな回復性が認められなかったことから毒性とされ、無毒性量は 32mg/kg/週と判断された。

サル反復投与毒性試験においては、PAHA は検出されず、血清中本薬濃度は投与量に依存して増加した。サル 39 週間投与試験の無毒性量 (32 mg/kg/週) における AUC (304774

μg·h/mL) はヒトの臨床用量における AUC (1832 μg·h/mL) の約 166 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1; MPF/ET9621E、4.2.3.3.2-1; MPF/ET9622E)

細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

本薬のがん原性試験は、① マウスにおいて本薬に対する中和抗体が認められており、マウスがん原性試験において本薬の影響を正確に評価することは困難であると考えられたこと、② マウス及びラットにおける本薬の TNFα 中和活性は低いため薬理作用は発現しないと考えられ、本薬のがん原性評価にげっ歯類を用いることは適切ではないと考えられたこと、③ TNFα をはじめとする各種炎症性サイトカインは、発がんプロモーターとしての作用を有すると報告されている (Suganuma M et al, *Cancer Research* 59: 4516-4518, 1999) ことを踏まえると、TNFα の中和作用は発がん機構に抑制的に作用すると考えられ、本薬が腫瘍の発生を増加させる可能性は低いと考えられること、④ サル反復投与毒性試験、遺伝毒性試験等においてがん原性を示唆する所見は認められていないこと等の理由から、実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.2-1; MPF/DT9853E、4.2.3.5.2-2; MPF/DDB9918)

サルを用いた胚・胎児発生に関する試験が、本薬 0 (対照)、30 又は 100 mg/kg/週 の静脈内投与により実施された (対照群 9 例及び投薬群各 13 例、このうちそれぞれ 5 例及び各 8 例は帝王切開群とし、さらに、100 mg/kg/週群では別途 4 例を TK 群とした)。低用量群の 1 例が帝王切開後死亡し、剖検により副腎の赤色化、中等度の肥大及び軟化、肝臓の腫大及び軽度の黄色化、胃の餌充満が認められ、病理組織学的検査で肝細胞の軽度の空胞化、軽度の多発性血管周囲炎症性細胞浸潤が認められたが、死因は特定できなかった。帝王切開群で対照群、高用量群の各 1 例に流産が認められた。胎児の異常として、胎盤・臍帯の異常、腹水、肝嚢胞、第一脊椎体化骨変異、尾椎化骨不全及び尾椎配列異常が背景データを超えて認められていたが、腹水については TK 群 1 例のみの発現であったことから、妊娠後期における二次的な異常と考えられ、胎盤・臍帯の異常、肝嚢胞、第一脊椎体化骨変異、尾椎化骨不全及び尾椎配列異常については、低用量群で認められたものの用量依存性は認められなかったことから、本薬との関連は低いと判断された。自然分娩群では対照群 1 例、低用量群 1 例及び高用量群 2 例に流産、対照群 1 例及び高用量群 1 例に死産が認められた。また高用量群の 1 例で出生児受け入れ拒否が認められた。流産及び死産については、背景データの範囲内であり、出生児受け入れ拒否については、当該試験実施施設で行われた他の試験の対照群でも認められている所見であることから、本薬との関連はないと考えられ、無毒性量は F0 雌、F1 胎児、F1 出生児ともに 100 mg/kg/週 と判断された。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-3; MPR/PT0105)

本薬市販用製剤をウサギの静脈内、皮下、筋肉内、静脈傍及び動脈内に投与し、局所刺激性を検討した(各部位2例、同一動物の右側に本剤、左側にプラセボを単回投与)。投与24時間後の剖検例で本薬の各投与部位に出血等が認められたが、投与96時間後剖検例では回復あるいは回復傾向にあった。また、投与部位の変化はプラセボ投与でも認められ、同程度であったことから、本薬に直接起因するものではなく、投与手技などによるものと考えられた。

(7) 免疫原性試験 (4.2.3.7.2-1; MPF/ET3396、4.2.3.7.2-2; MPF/ET9735E、4.2.3.7.2-3; BBC/I9906) (マウス試験及び、サル試験の血清中アダリムマブ濃度及びPAHA抗体価の測定は非GLP)

1群雌雄各5例のマウスに、本薬1.6、16又は786 mg/kgを単回静脈内投与したところ、低用量及び中用量群では投与5週目、高用量群では投与9週目にMAHAが検出された。また、1群雌雄各2例のサルに、本薬2及び32 mg/kgを月1回(計2回)又は週1回(計5回)の頻度で静脈内又は皮下投与したところ、低用量投与ではいずれの投与頻度及び投与経路でも投与14日後にPAHAが検出されたが、高用量投与では月1回静脈内投与群で投与91日後、月1回皮下投与群で投与35日以降にPAHAが検出されたものの週1回投与群では検出されず、投与量、投与頻度及び投与経路がPAHA産生に影響を及ぼすことが示唆された。

<審査の概略>

機構は、本薬の薬理作用が関与するものと説明されている脾臓におけるB細胞の減少、IgG及びIgMの発現低下等の所見、胸腺における胸腺重量減少、退縮、嚢胞形成等の所見について、そのメカニズムを説明するよう申請者に求めた。

申請者は、脾臓における所見については、B細胞は脾臓の胚中心で抗原提示細胞の一種である濾胞樹状細胞との相互作用によって増殖又は分化するが、TNFあるいはリンフォトキシンやその受容体はリンパ濾胞及び胚中心の形成並びに濾胞樹状細胞の集積に関与することが示唆されており(Fu YX et al, *Annu Rev Immunol* 17:399-433, 1999)、TNFはB細胞の分化及び増殖、胚中心の形成及び濾胞樹状細胞間の相互作用を正常に維持するために重要な役割を果たしていると考えられることから、本薬のTNF α 中和作用に基づき、B細胞の分化・増殖が阻害されることによりB細胞が減少し、同様に濾胞樹状細胞の集積が阻害されることにより濾胞樹状細胞が減少し、これに伴い細胞表面に免疫複合体として結合しているIgG及びIgMの発現も低下したものと推察されることを説明した。また、胸腺における所見については、TNFは胸腺のT細胞前駆細胞に直接的に作用するか、あるいはT細胞の成熟に重要な間質細胞に間接的に作用して、T細胞の分化及び再構成に重要な役割を果たすと考えられている(Samira S et al, *Stem Cells* 22:1085-1100, 2004)ことから、本薬のTNF α 中和作用

に基づき、胸腺での T 細胞の成熟が抑制されることにより T 細胞が減少し、これに伴い胸腺細胞の数及び密度が減少することにより胸腺重量の減少、胸腺の退縮、嚢胞形成等が生じたと推察されることを説明した。なお申請者は、薬理作用によると考えられるこれらの所見のうち、機能的な変化のみを認めた B 及び T 細胞の減少、IgG 及び IgM の発現低下等については毒性とせず、対照群と比較しより高度の器質的変化を認めた胸腺重量の減少、胸腺の退縮、嚢胞形成等については毒性所見として評価した旨を併せて説明した。

機構は、上記回答を了承するが、本薬の薬理作用に基づく免疫系への影響が想定されることから、臨床使用時においても易感染には十分な注意が必要であると考え。また、がん原性試験が実施されなかったことについては現時点ではやむを得ないものと考え、過度の免疫抑制等に伴い本剤投与により発がんリスクが上昇する可能性も否定できないと考えられ、臨床試験では本剤との関連性は明確ではないものの悪性腫瘍の発現が報告されていること（「4. 臨床に関する資料」の項参照）を踏まえると、製造販売後調査等において本剤による悪性腫瘍発現リスクを慎重に検討していく必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

<提出された資料の概略>

皮下投与に伴うアダリムマブの生物学的利用率に関する評価資料として、健康成人を対象に海外で実施された試験（5.3.1.1-1：DE015 及び 5.3.1.1-2：DE024C）の結果が提出された。また、臨床試験で用いた製剤と市販用製剤の生物学的同等性に関する評価資料として、健康成人を対象に海外で実施された試験（5.3.1.2-1：DE029）の結果が提出された。ヒト血清中及び滑液中本薬濃度は、遊離薬物濃度のみが検出される ██████████ を ██████████ で固定化したマイクロタイタープレートを用いた ██████████ ELISA により、バリデートされた方法で定量された。

(1) 生物学的利用率

1) ポリソルベート 80 非含有 50 mg/mL 製剤、25mg/mL 製剤、ポリソルベート 80 含有 50 mg/mL 製剤のバイオアベイラビリティに関する検討(5.3.1.1-1:DE015<20███年███月～20███年███月>)

欧米人健康成人（19～45 歳、男性 33 例及び女性 28 例）を対象に、並行群間デザインにより、ポリソルベート 80 非含有 25 mg/mL 製剤 1.6 mL の皮下投与、ポリソルベート 80 含有 50 mg/mL 製剤 0.8mL の皮下投与、ポリソルベート 80 非含有 50 mg/mL 製剤 0.8mL の皮下投与、又はポリソルベート 80 含有 50 mg/mL 製剤 0.8mL の静脈内投与を実施したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 比の対数変換平均値に基づく本剤皮下投与時の絶対生物学的利用率は、ポリソルベート 80 非含有 25 mg/mL 製剤で 73.3 %、ポリソルベート 80 含有 50 mg/mL 製剤（市販用製

剤) で 82.3 %、ポリソルベート 80 非含有 50 mg/mL 製剤で 68.2 %であった。

2) バイオアベイラビリティ及び用量に対する線形性に関する検討 (5.3.1.1-2 :

DE024C<20 年 月~20 年 月>

欧米人健康成人男性 80 例 (各実薬群 15 例、各プラセボ (皮下・静脈内) 群 10 例) を対象に、本剤 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg を単回皮下投与、又は 1.0 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。0.3 及び 1.0 mg/kg 皮下投与時の全身曝露量はほぼ用量に比例して増加したが、0.1mg/kg 皮下投与時の全身曝露量/用量比はこれら 2 用量群と比較してわずかに低値であった。1.0 mg/kg 皮下投与時の絶対生物学的利用率は約 52 %であった。

表 健康成人に本剤を皮下及び静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 0.1 mg/kg 皮下投与 | 0.3 mg/kg 皮下投与 | 1.0 mg/kg 皮下投与 | 1.0 mg/kg 静脈内投与 |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| C _{max} (µg/mL) | 0.5 ± 0.1 (n = 15) | 2.0 ± 0.7 (n = 15) | 6.1 ± 2.5 (n = 15) | 34.6 ± 8.8 (n = 15) |
| T _{max} (h) | 168 (n = 15) | 168 (n = 15) | 96 (n = 15) | 1 (n = 15) |
| AUC _{0-360h} (µg·h/mL) | 119.3 ± 38.8 (n = 15) | 483.5 ± 101.0 (n = 14) | 1585.6 ± 561.7 (n = 15) | 4178.2 ± 646.2 (n = 15) |
| AUC _{0-∞} (µg·h/mL) | 291.6 ± 94.7 (n = 10) | 1164.3 ± 415.3 (n = 11) | 4248.0 ± 1217.1 (n = 15) | 8153.9 ± 2793.3 (n = 15) |
| t _{1/2} (h) | 284.3 ± 118.1 (n = 10) | 268.2 ± 175.4 (n = 11) | 433.1 ± 194.0 (n = 15) | 357.9 ± 218.1 (n = 15) |

平均値±標準偏差 (T_{max} は中央値)

(2) 生物学的同等性

1) 臨床試験で用いた製剤と市販製剤の生物学的同等性試験 (5.3.1.2-1 : DE029<20 年 月~20 年 月>)

欧米人健康成人 (19~45 歳、男女各 60 例) を対象に、非盲検無作為化並行群間デザインにより、ポリソルベート 80 非含有 25 mg/mL 製剤 (投与群 A) 又はポリソルベート 80 含有 50 mg/mL 製剤 (市販製剤、投与群 B) 40mg を単回皮下投与したとき、血清中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{0-360h} の比 (投与群 B/投与群 A) と 90%信頼区間は、それぞれ 0.944 [0.857,1.041] 及び 0.929 [0.850,1.014] であり、臨床試験で用いたポリソルベート 80 非含有 25 mg/mL 製剤と市販用ポリソルベート 80 含有 50 mg/mL 製剤の生物学的同等性が示された。

(ii) 臨床薬理の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された健康成人を対象とした試験 (5.3.3.3-1 : DE024J)、RA 患者を対象とした試験 (5.3.3.3-2 : DE035、5.3.5.2-1 : DE035X 及び 5.3.5.1-1 : M02-575) の結果が提出された。また、海外で実施された健康成人を対象とした試験 (5.3.1.1-2 : DE024C)、

RA 患者を対象とした試験 (5.3.3.2-1 : DE001、5.3.3.2-2 : DE003、5.3.3.2-4 : DE004、5.3.3.4-1 : DE005、5.3.3.4-2 : DE005X、5.3.3.2-5 : DE007、5.3.3.2-8 : DE009、5.3.3.2-9 : DE010、5.3.3.2-6 : DE011、5.3.3.2-7 : DE018、5.3.3.2-10 : DE019、5.3.3.3-3 : DE037 等) の結果が提出された。その他、ヒト由来試料を用いた *in vitro* 試験成績 (5.3.2.3-1) も提出された。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) ヒト由来試料を用いた *in vitro* 試験成績 (5.3.2.3-1)

1) 新生児 Fc 受容体 (FcRn) に対する結合試験 (5.3.2.3-1)

FcRn を介して血管内皮細胞に取り込まれた IgG は酸性エンドソーム内に入り再利用され、FcRn に結合しない IgG はアミノ酸やペプチドに分解されると考えられており、FcRn は内因性 IgG の代謝分解に極めて重要な役割を果たすことが知られている (Ghetie V et al, *Annu Rev Immunol* 18:739-66, 2000) ことから、CHO 細胞にヒト FcRn-PI 及び $\beta 2$ ミクログロブリンを同時形質移入することにより FcRn を細胞表面に発現させた FcRn-PI-Tf-CHO 細胞を構築し、本薬の FcRn に対する結合を検討した。ビオチン化アダリムマブ及びピコエリスリン標識ストレプトアビジンと FcRn-PI-Tf-CHO 細胞をインキュベートした後、ビオチン化抗体の FcRn-PI-Tf-CHO 細胞への結合を蛍光フローサイトメーターにより測定したところ、蛍光強度のシフトにより本薬の FcRn に対する結合が検出された。一方、コントロールベクターのみを形質移入した CHO 細胞に本薬の結合は認められなかったことから、本薬の FcRn 形質転換細胞への結合は特異的であると考えられ、ヒト抗体である本薬の代謝排泄経路は内因性の IgG と同様であることが示唆された。

(2) 日本人における薬物動態及び欧米人との比較

1) 健康成人を対象に静脈内及び単回皮下投与した際の日本人と欧米人との薬物動態の比較

(日本人健康成人における試験 5.3.3.3-1 : DE024J < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

(欧米人健康成人における試験 5.3.1.1-2 : DE024C < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

健康成人男性を対象に日本人と欧米人におけるアダリムマブの薬物動態を比較することを目的として、DE024C 試験及び DE024J 試験が実施された。DE024C では、欧米人健康成人男性 80 例 (各群 20 例、うち実薬 15 例、プラセボ 5 例) に本剤 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg を単回皮下投与、又は 1.0 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中本薬濃度が検討された。DE024J 試験においても日本人健康成人男性 80 例 (各群 20 例、うち実薬 16 例、プラセボ 4 例) を対象に同様の試験が計画されたが、最初のステップである 0.1 mg/kg 皮下投与群で 44% の被験者に注射部位反応が認められたため、以降のステップは実施されなかった。両試験で実施された 0.1mg/kg 皮下投与群における血清中本薬濃度は、日本人及び欧米人ともに投与後約 168 時間で T_{max} に達し、 C_{max} はそれぞれ 0.47 ± 0.14 及び 0.46 ± 0.15 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-336h} はそれぞれ 118 ± 37 及び 119 ± 39 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ とほぼ同様であった。また、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 14.6

±3.2 及び 11.8±3.2 日であった。(DE024C におけるその他の投与量群の結果については、「(1) 生物学的利用率」の項参照)。なお、DE024C 試験において、抗アダリムマブ抗体 (AAA) が陽性であった被験者数は、0.1mg/kg 皮下投与群 3/15 例 (20%)、0.3 mg/kg 皮下投与群 4/15 例 (27%)、1.0 mg/kg 皮下投与群 3/15 例 (20%)、1.0mg/kg 静脈内投与群 6/15 例 (40%)、DE024J 試験では 6/15 例 (40%) であった。

2) RA 患者を対象に単回皮下投与した際の日本人と欧米人との薬物動態の比較

(日本人 RA 患者における試験 5.3.3.3-2 : DE035<20 年 月~20 年 月>)

(欧米人 RA 患者における試験

5.3.3.3-3 : DE037<20 年 月~20 年 月>)

RA 患者を対象に日本人と欧米人における本薬の薬物動態を比較することを目的として、DE035 試験及び DE037 試験が実施された。日本人及び欧米人 RA 患者に本剤 20、40 及び 80 mg を単回皮下投与したときの血清中本薬濃度推移は右図のとおりであり、日本人及び欧米人のいずれにおいても、 C_{max} 及び AUC は 20~80 mg の用量範囲で用量に比例して増大した。なお、両試験において AAA 陽性例は認められなかった。

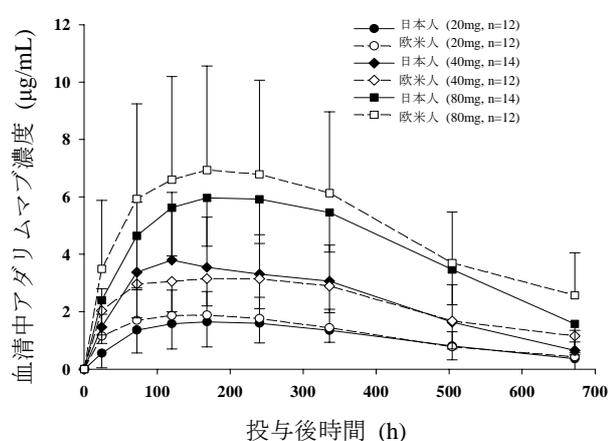


図 日本人及び欧米人 RA 患者に単回投与した時の血清中本薬濃度推移

3) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ブリッジング試験、5.3.5.1-1 : M02-575) 及び海外第Ⅲ相試験 (ブリッジ対象試験、5.3.3.2-6 : DE011) における薬物動態試験の検討

① 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ブリッジング試験、5.3.5.1-1 : M02-575)

日本人 RA 患者 (薬物動態解析症例<24 週二重盲検期完了例>178 例) に本剤 20、40 又は 80 mg を 24 週間隔週反復皮下投与したとき、いずれの投与群においても血清中トラフ濃度は投与後 8 週間で定常状態に達した。定常状態における血清中トラフ濃度を用量補正し、用量との関係を検討したところ、高用量ほど血清中トラフ濃度/投与量比がわずかに高くなった。この投与量間の乖離は、本試験における AAA 陽性率が高用量群 (80 mg 群で 23/87 例<26.4%>) より低用量群 (20 mg 群で 35/87 例<40.2%>、40 mg 群で 40/91 例<44.0%>) で高く、AAA の影響により本薬のクリアランスが上昇することによるものと考えられた。

② 海外第Ⅲ相試験 (ブリッジ対象試験、5.3.3.2-6 : DE011)

欧米人 RA 患者 (薬物動態評価例数 364 例) を対象に、本剤 20 又は 40 mg を毎週又は隔

週で26週間皮下投与したとき、20 mg 毎週投与群、20 mg 隔週投与群及び40 mg 隔週投与群における血清中トラフ濃度推移はいずれも投与12週目以降ほぼ一定の値で推移したが、40 mg 毎週投与群では治療期間を通じて経時的な上昇が認められた。20 mg 毎週投与群及び40 mg 隔週投与群の血清中トラフ濃度推移はほぼ同様であった。なお、治療期間中AAAが陽性であった患者数は20 mg 隔週投与群で19/106例(17.9%)、20 mg 毎週投与群で11/112例(9.8%)、40 mg 隔週投与群で20/113例(17.7%)、40 mg 毎週投与群で4/103例(3.9%)であった。

③ 日本人と欧米人との薬物動態の比較

国内M02-575試験における本剤20、40及び80 mg 隔週投与時の血清中トラフ濃度推移と海外DE011試験(ブリッジ対象試験)における20及び40 mg 隔週投与時の血清中トラフ濃度推移を比較したところ、右図のとおり、40 mg 隔週投与群における日本人患者のトラフ濃度は欧米人患者より低く、20 mg 隔週投与群においても低値傾向を認めたが、これは日本人におけるAAA陽性率が欧米人に比べ2倍以上高かったことに起因するものと考えられた。

一方、AAA陽性群及び陰性群で層別した日本人及び欧米人の血清中トラフ濃度推移は右図のとおりほぼ同様であり、陰性群においてはいずれも8週目以降ほぼ一定の値となり、陽性群においてはいずれも投与開始2週目以降、トラフ濃度の低下が認められた。

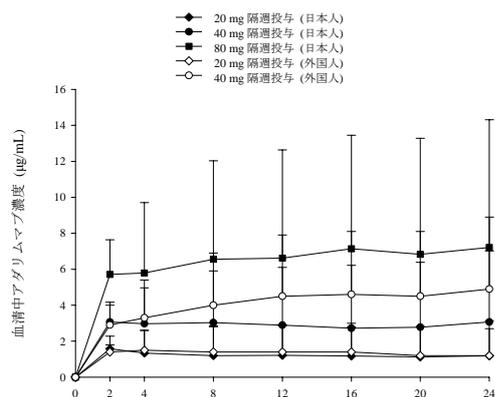


図 日本人及び欧米人 RA 患者に本剤を隔週投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の推移
各ポイントは平均値±標準偏差を示す。

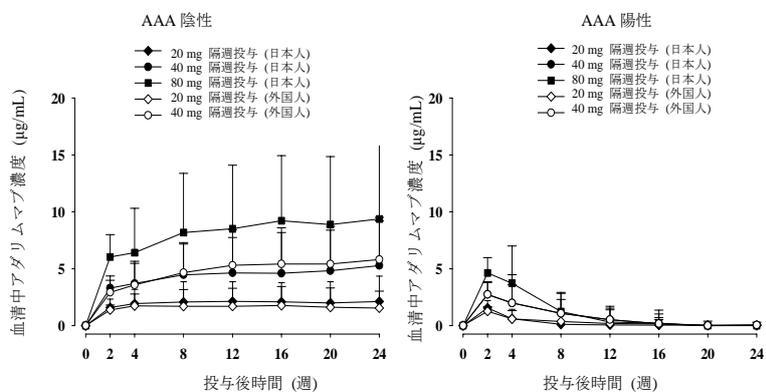


図 日本人及び欧米人 RA 患者の AAA 陰性・陽性別血清中本薬濃度のトラフ値の推移

各ポイントは平均値±標準偏差を示す。

(3) 欧米人における薬物動態の検討

<本剤単独投与時の薬物動態>

1) 単回静脈内投与試験 (5.3.3.2-1 : DE001<19■■年■■月~19■■年■■月>)

欧米人 RA 患者 120 例 (各群 24 例、うち本剤 18 例、プラセボ 6 例) を対象に、本剤 0.5、

1.0、3.0、5.0 及び 10.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中本薬濃度は 2 相性で消失し、各投与群における最終相の $t_{1/2}$ は 10.0～13.6 日、 V_{ss} は 4.7～5.5 L、CL は 11.5～17.4 mL/h であった。 C_{max} (24.6～283.7 $\mu\text{g/mL}$) 及び $AUC_{0-\infty}$ (2729～67115 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は 0.5～10.0 mg/kg の投与量範囲で線形性を示した。また、一部の患者で滑液中本薬濃度を測定したところ、1.0 mg/kg 群 2 例及び 3.0 mg/kg 群 1 例から採取した滑液サンプル 8 検体で本薬 (1.01～16.25 $\mu\text{g/mL}$) が検出された。

2) 反復静脈内投与試験 (5.3.3.2-2 : DE003)

本試験は DE001 試験の継続投与試験として実施された。欧米人 RA 患者 119 例を対象に、本剤 (DE001 試験の投与開始から 1 年目までは 0.5～10.0 mg/kg、投与 2 年目では 3.0 mg/kg、投与 3 年目は 3.0→1.0→0.5→0.25 mg/kg に段階的に減量) を隔週静脈内投与したとき、母集団薬物動態解析法により推定された CL の幾何平均値は 13～14 mL/h であり、単回投与時の値 (11.5～17.4 mL/h) と同様であった。また、滑液中本薬濃度が測定された 14 例での平均値±標準偏差 (範囲) は 16.6±12.4 (0.90～39.8) $\mu\text{g/mL}$ 、その際の血清中本薬濃度が測定された 8 例での平均値±標準偏差は 28.0±15.6 $\mu\text{g/mL}$ であり、同一被験者の滑液及び血清中本薬濃度の比の平均値±標準偏差は 0.65±0.25 であった。なお、治療期間中に血清中 AAA が陽性であった患者数は 19/120 例 (15.8%) であった。

<MTX 併用投与時における薬物動態>

1) 単回静脈内投与試験 (5.3.3.4-1 : DE005)

MTX の一定維持用量 (10～25 mg 週 1 回経口投与) が投与されている欧米人 RA 患者 60 例 (各群 12 例、うち実薬 9 例、プラセボ 3 例) を対象に、本剤 0.25、0.5、1、3 及び 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、各投与群における最終相の $t_{1/2}$ は 14.7～19.3 日、 V_{ss} は 5.1～5.7 L、CL は 9～12 mL/h であり、 C_{max} (7.38～116.78 $\mu\text{g/mL}$) 及び $AUC_{0-\infty}$ (1884～37964 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は 0.25～5mg/kg の投与量範囲内ではほぼ線形性を示した。また、MTX の平均用量は本剤併用前後でそれぞれ 16.7 mg 及び 17.2 mg であり、MTX の CL は併用前 (4.39 L/h) から併用後 (6.16 L/h) でわずかに増加したが文献で報告されている値 (4.8～7.8 L/h、Bannworth B et al, *Clinical Pharmacokinetics* 30:194-210, 1996) の範囲内であり、母集団薬物動態解析による V_{ss} は併用前後でいずれも 62.2 L であった。

2) 反復投与静脈内投与試験 (5.3.3.4-2 : DE005X)

本試験は、欧米人 RA 患者対象の DE005 試験の継続投与試験として実施された。DE005 試験と同用量を MTX 併用下で隔週静脈内投与し、5 ヶ月目の血清中本薬 (3～13 例) 及び MTX 濃度 (21 例) を測定した。本薬の CL の平均値は 0.25、0.5、1、3 及び 5 mg/kg 投与群でそれぞれ 9.6、9.4、10.0、6.9 及び 6.8 mL/h であり、1 mg/kg 以下の用量ではほぼ一定であったが、3 及び 5 mg/kg 投与群ではそれ以下の用量群に比べ低値を示した。 C_{max} (18.6～268.5

μg/mL) 及び AUC_{0-336h} (2407~50067 μg·h/mL) は投与量にほぼ比例して増加した。また、本剤併用 5 ヶ月目の MTX の AUC_{2-6h} は 918±429 μg·h/L であり、併用前 (スクリーニング時: 996±363 μg·h/L) とほぼ同様であったことから、アダリムマブの併用は MTX の薬物動態に影響を及ぼさないものと考えられた。なお、治療期間中に AAA が陽性であった患者数は 6/60 例 (10.0%) であった。

3) MTX 併用時の反復静脈内及び皮下投与試験 (5.3.3.2-9 : DE010<19 年 月~20 年 月>)

MTX が投与されている欧米人 RA 患者 54 例を対象に、下表の要領により、本剤 1mg/kg を静脈内又は皮下に隔週投与したとき、母集団薬物動態解析パラメータ (全来院、全投与群について、2.5 年までの利用可能な全血清中本薬濃度データを使用) を用いて算出された CL 及び V_{ss} はそれぞれ 11.0±4.2 mL/h 及び 5.28±1.11 L であった。また、皮下投与時における本薬の絶対生物学的利用率は約 58% であった。

表 DE010 試験の概略

| 群 | 1 回目投与 | 2 回目投与 ¹⁾ | 2 回目投与後 |
|----------|-------------------------|----------------------|------------|
| 1 (N=18) | 1 mg/kg 静脈内 | 1 mg/kg 静脈内 | 1 mg/kg 皮下 |
| 2 (N=18) | 1 mg/kg 皮下 | 1 mg/kg 皮下 | 1 mg/kg 皮下 |
| 3 (N=18) | 0 mg/kg | 0 mg/kg | 1 mg/kg 皮下 |
| 1~3 群共通 | MTX (7.5~25 mg) 週 1 回投与 | | |

1) EULAR 基準で定義された患者の疾患活動性 (DAS) により投与間隔を調整した。

(4) 日本人と欧米人 RA 患者における母集団薬物動態解析 (5.3.5.1-1)

国内 M02-575 試験及び海外 DE011 試験で得られた血清中本薬濃度に基づき、母集団薬物動態解析を実施したところ、体重、AAA、投与群及びリウマトイド因子によって、本薬のクリアランスの変動内 43% を説明することが可能であった。両民族において、体重の増加に伴ってクリアランスが上昇する傾向が認められたが、体重の要因はクリアランスの変動内 5% 以下であったことから、日本人と欧米人いずれにおいても体重による用量補正の必要はないと考えられた。両民族ともに、AAA が存在することにより本薬のクリアランスは約 2 倍になった。日本人で AAA 陽性率が高いことを考慮すると日本人におけるクリアランスは欧米人より高くなると予想されたことから、AAA 発現の有無で層別して解析したところ、用量補正した見かけのクリアランス (CL/F) の事後推定値は、日本人と欧米人でほぼ同様であった。また、用量の増加に伴うクリアランスの減少が認められたが、最低投与量と最高投与量の比は 4 倍であるが、クリアランスの相違は日本人では 23%、欧米人では 40% に過ぎなかった。さらに、リウマトイド因子の増加により、クリアランスが上昇する傾向がみられたが、リウマトイド因子の要因はクリアランスの変動内 5% 以下であったことから、リウマトイド因子による用量補正の必要はないと考えられた。

(5) 薬力学について (5.3.3.5-1)

本薬の薬力学的及び用量反応の特性を臨床試験における有効性評価項目について検討するため、個々の患者について、時間重み付け平均トラフ濃度及び薬力学的変数として腫脹関節数 (SJC)、疼痛関節数 (TJC) 及び ACR numeric response (ACR-N) に関する時間重み付け平均反応を投与 24 週目まで算出し、線形モデルと Emax モデルを組み合わせることにより、AUC と対応する反応曲線下面積 (AUEC) の関係について薬力学的解析を行った (右図)。

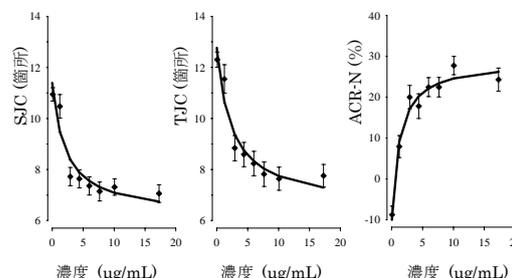


図 SJC、TJC、ACR-N と本薬濃度の関係

SJC、TJC 及び ACR-N についての回帰分析による EC50 濃度推定値の平均値±標準誤差は、それぞれ 1.35 ± 0.43 、 1.35 ± 0.49 及び $0.89 \pm$

$0.37 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、最大反応 50% が得られた用量推定値 (ED50) の平均値±標準誤差は、それぞれ 0.65 ± 0.39 、 0.69 ± 0.49 及び $0.21 \pm 0.31 \text{ mg}/\text{日}$ と算出された。なお、本剤の臨床推奨用量である 40 mg 隔週投与 (2.85 mg/日相当) 時の定常状態におけるトラフ濃度は 4~8 µg/mL であった。

<審査の概略>

機構は、AAA の発現に影響を及ぼす因子、AAA 発現時の薬物動態、有効性及び安全性への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外各試験における AAA 陽性患者の発現傾向を検討したところ、① 国内 M02-575 試験では、80 mg 隔週投与群の AAA 陽性率は 26.4 % であり、40 mg 隔週投与群 (44.0 %) 及び 20 mg 隔週投与群 (40.2 %) より低かったこと、② 海外 DE011 試験では、40 mg 毎週投与群の AAA 陽性率 (3.9 %) は 20 mg 毎週投与群 (9.8 %) よりも低く、同じ投与量でも、20 mg 毎週投与群 (9.8 %) よりも 40 mg 隔週投与群 (17.7 %) の陽性率の方が高かったこと、③ MTX 併用試験である海外 DE009 試験と海外 DE019 試験における AAA 陽性率はそれぞれ 1.0 % 及び 0.8 % と本剤単独投与時に比べ低かったこと、④ブリッジング試験である国内 M02-575 試験と海外 DE011 試験の比較では、日本人における AAA 陽性頻度は同一用法における欧米人の頻度と比べ 2 倍以上高かったことなどから、AAA の発現は低用量、低投与頻度、MTX 非併用で高く、人種間では欧米人よりも日本人で高い傾向があると考えられることを説明した。また申請者は、AAA の発現と薬物動態との関係については、M02-575 試験及び DE011 試験成績の母集団薬物動態解析により推定された CL/F を AAA 陽性群と陰性群で比較したところ、日本人及び欧米人のいずれにおいても AAA 陽性群の CL/F は陰性群の約 2 倍になるが、日本人と欧米人の CL/F は陽性群と陰性群のいずれにおいても同程度であったこと、AAA 陽性群における血清中本薬濃度は日本人及び欧米人のいずれにおいても投与開始 2 週目以降に低下が認められるのに対し、AAA は投与開始 4 週目

降に認められた後治療期間を通して経時的に増加しており（右図）、血清中本薬濃度の低下はAAAが検出される前から惹起されることが明らかにされていること、さらにAAA発現と有効性との関係については、M02-575試験及びDE011試験におけるACR反応率の経時的推移をAAA陽性群と陰性群で比較したところ（右下図）、AAA陰性群では日本人及び欧米人のいずれにおいても4週以降ほぼ一定であったのに対し、陽性群では8週以降低下し、血中濃度推移と類似した動向を示したことを説明した。

一方、安全性については、M02-575試験ではAAA陰性群に比べ陽性群で感染症、重篤な感染症、注射部位反応等の発現頻度が高かったが、一般に抗TNF製剤によって感染が惹起されやすくなることを踏まえると、むしろAAA陰性群において感染症の発現率が多くなると予測され、当該試験の結果は偶発的である可能性も考えられること、注射部位反応についてはAAA陽性群、陰性群ともに報告された事象のほとんどが軽度であり臨床問題となるものではないと考えられたこと、

さらにDE011試験ではAAA発現の有無による有害事象の明らかな差は認められていないことなどを説明し、AAAの発現により本薬の薬物動態や有効性に影響が認められるものの、安全性への特段の影響はないと考えられる旨を説明した。

機構は、日本人のAAA陽性率が欧米人と比べ2倍以上高くなった原因について、申請者に考察を求めた。

申請者は、ヒト抗体は、①FcRnを介したIgGの代謝、②イデオタイプの抗体ネットワーク（Jerne NK, *Ann. Immunol* 125C:373-80, 1974）、③抗Fc抗体による制御（Haberman AM et al, *Curr. Dir. Autoimmun* 6:169-195, 2003）等の通常の生理的な免疫制御ネットワークに關与していると考えられており、AAAは中和活性を有する抗イデオタイプ（抗原結合領域）抗体であることが確認されていることを踏まえると、本薬のようなヒト抗体は、内在性のIgGと同様に通常の生理的なネットワークに取り込まれ、その結果正常なホメオスタシス反応としてAAAが産生されると考えられることを説明した。その上で申請者は、治療用に投与されたヒト抗体が患者の抗体と類似しているほど制御ネットワークにより取り込まれやすい

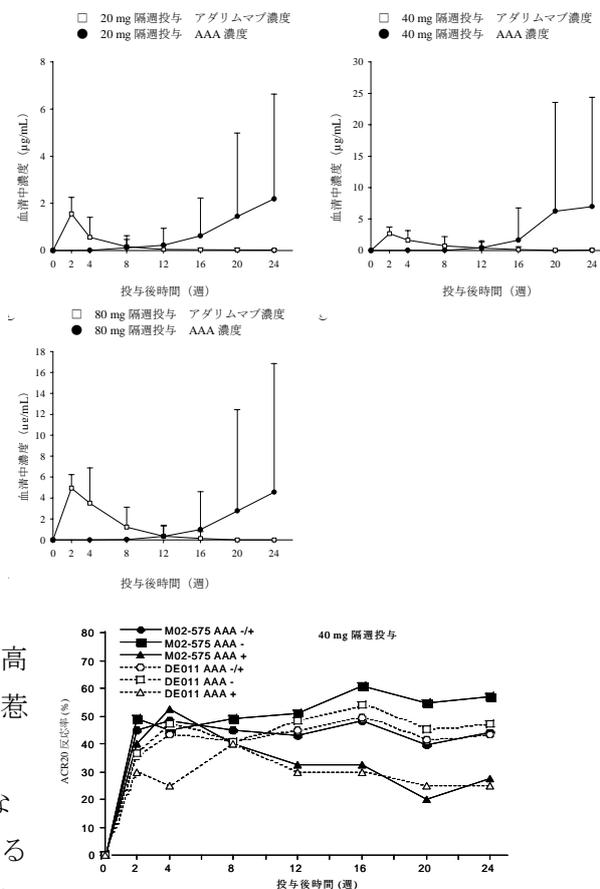


図 AAA陰性・陽性別 ACR20 反応率の経時的变化

と考えられること、IgGのアロタイプの分布は人種により異なり、本薬のアロタイプであるGM1^{2a}は日本人の84%で認められるのに対し、欧米人では29%にすぎない（欧米人での主要アロタイプはGM1^f）（de Lange GG, *Baillieres, Clin Hematol.* 4:903-25, 1991）ことを勘案すると、欧米人と比較しGM1^{2a}を有する割合が高い日本人では、相対的にAAAの発現率が高くなるものと考えられる旨を回答した。また申請者は、前治療薬及び疾患活動性の層別解析結果から、日本人では欧米人に比べ罹病期間及びDMARDs（Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs）の使用期間がやや短いため、免疫機能の低下がより軽度であったと考えられること等も、日本人でAAA発現率が高かった原因と推察されたが、これらによる差はわずかであり、日本人と欧米人のAAA発現率の差を説明できるものではない旨を併せて説明した。

機構は、MTX等のDMARDsと本剤との併用時に薬物動態学的及び薬力学的な相互作用が生じる可能性について説明し、安全性上の問題とならないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、① MTXが本薬のクリアランスに及ぼす影響について、欧米人における第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験であるDE007（MTX非併用）、DE009（MTX併用）、DE011（MTX非併用）及びDE019試験（MTX併用）（全群1308例）の母集団薬物動態解析により検討したところ、NONMEMの最終モデルにおける事後推定値において、MTX併用群（574例）と非併用群（734例）におけるCL/F（中央値）は、それぞれ13.8 mL/h及び24.6 mL/hであり、MTXの併用により本薬のCL/Fが44%減少することが示され、さらにAAA発現による影響を検討したところ（下表）、AAA陰性患者においても、MTX併用群のCL/F（570例、13.7 mL/h）はMTX非併用群（645例、22.3 mL/h）に比べて小さく、MTXによる本薬のCL/Fへの影響にはAAAの産生抑制以外の要因も関与している可能性が示唆されていること、② 海外DE001試験（MTX非併用静脈内投与試験）とDE005試験（MTX併用静脈内投与試験）におけるCLの比較（用量範囲0.5～5 mg/kgでそれぞれ11.6～17.4 mL/h及び9～12 mL/h）においても、MTXの併用により本薬のCLは約36%低下し、AAAの産生が問題とならないと考えられる本薬の比較的高用量域においてもMTXが本薬のCLに影響を及ぼすことが示唆されていることを説明した。また、AAA陰性患者においてMTXが本薬のクリアランスに影響を及ぼすメカニズムは現時点では明らかにされていないが、① サイトカインはFc受容体の発現に影響を及ぼすことが示唆されていること（Kandil E et al, *J Immunol* 154:5907-5918, 1995、Liu X et al. *J Immunol* 179:2999-3011, 2007、Leong KG et al. *Histol Histopathol.* 15:1303-1325, 2000）、MTXはアデノシンの遊離抑制作用により、TNF α やIL-6の放出に影響を及ぼすことが示唆されていること（Chan ESL et al, *Arthritis Res* 204:266-273, 2002）を踏まえると、MTX投与によるサイトカインの変動を介してFc受容体の発現量が増加し、本薬のクリアランスが減少する可能性、② AAAの検出法においては血中に存在する遊離AAAのみを検出するため、AAA陰性患者においても本薬と結合した少量のAAAが存在し、このAAAがMTXの併用で減少することにより、本薬のクリアランスが減少する可能性等が考えられることを説明した。

表 最終 NONMEM モデルから得た CL/F の post-hoc 推定値

| | N | 平均 | 中央値 | SEM | 幾何平均 |
|------------------------|-----|-------|-------|-------|-------|
| 1: MTX (-) and AAA (-) | 645 | 25.74 | 22.32 | 0.52 | 22.57 |
| 2: MTX (-) and AAA (+) | 89 | 59.15 | 58.75 | 2.31 | 54.56 |
| 3: MTX (+) and AAA (-) | 570 | 14.99 | 13.73 | 0.32 | 13.52 |
| 4: MTX (+) and AAA (+) | 4 | 43.59 | 43.20 | 10.20 | 39.84 |

また申請者は、① 欧米人早期 RA 患者を対象に、本剤と MTX の併用投与と、本剤単独投与及び MTX 単独投与を二重盲検下で比較した DE013 試験において、本剤と MTX の併用投与は、ACR 及び X 線所見のいずれにおいても各単独投与と比較し有意に優り、安全性は各群で同様であったこと、② さらに国内 M03-651 試験（先行する M02-575 試験の救済治療群から当該試験に移行した被験者については DMARDs の併用が可とされた）において、全被験者群（309 例）と DMARDs 併用群（88 例）の有害事象発現率を比較したところ、注射部位反応が全被験者群（18.4 % < 57/309 例 >）に比べ DMARDs 併用群（29.5 % < 26/88 例 >）で高かったものの、DMARDs の併用により特に問題となる新たな有害事象は発現していないことなどから、現時点では本剤と MTX や他の DMARDs との併用により安全性上特段の問題が生じることはないものと考えていることを説明した。なお申請者は、本邦では MTX との併用による臨床試験は実施されていないことから、本剤の関節破壊抑制作用を検討することを主要目的として、本剤と MTX の併用投与と、本剤単独投与及び MTX 単独投与を比較する製造販売後臨床試験を実施し、その中で併用時の安全性、体内動態、AAA 産生への影響等についても検討する予定である旨を併せて説明した。

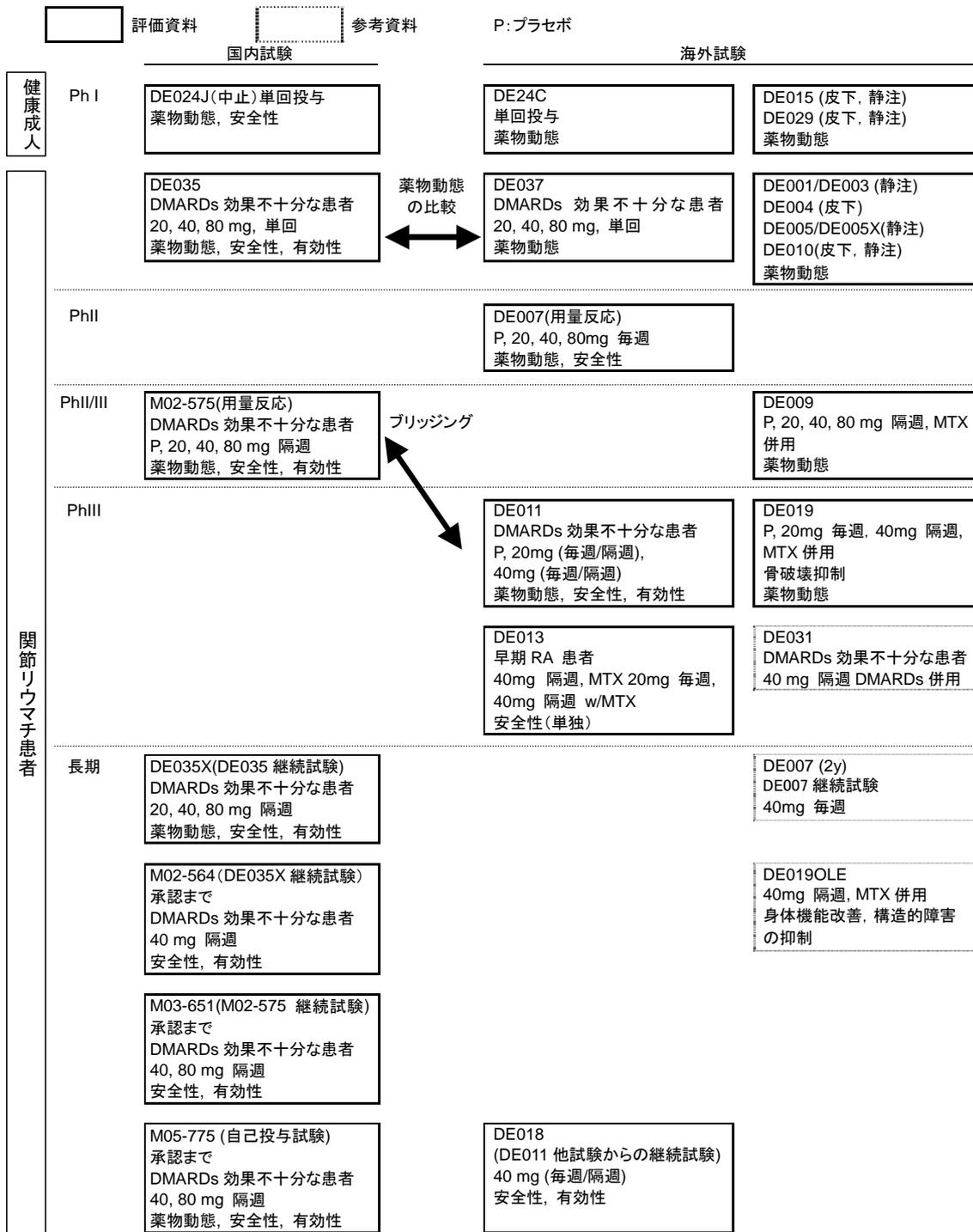
機構は、日本人と欧米人の AAA 発現率の差の原因に関する上記の考察については 1 つの推論として否定するものではないが、十分な解明には至っていない現状を踏まえると、特に AAA 陽性率の高い日本人患者における AAA 発現時の安全性等への影響については今後とも留意していく必要があると考える。また、日本人 RA 患者における本剤と MTX 等との併用時の安全性は現時点で十分に検討されておらず、海外試験では MTX が本剤のクリアランスに影響を及ぼす可能性も示唆されていることを踏まえると、早急に MTX との併用に係る製造販売後臨床試験を実施するとともに、製造販売後調査においても併用実態、併用時の安全性等の情報を収集する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

有効性及び安全性の評価資料として、国内第 I 相試験（DE035）、国内第 II/III 相試験（M02-575）及び国内長期投与試験（DE035X、M02-564、M03-651 及び M05-775）の成績、海外第 III 相試験（DE011 及び DE018）の成績が提出され、さらに審査の過程において、国内継続投与試験である M02-564、M03-651 及び M05-775 の中間報告を統合解析した結果が提出された。また、安全性評価資料として国内第 I 相試験（DE024J）、海外第 II 相試験（DE007）及び海外第 III 相試験（DE013 における本剤単独投与群）の成績が提出された。

< Complete clinical data package について >

本申請はブリッジングコンセプトに基づくものである。申請者は、① 国内用量反応試験 (M02-575) 及び海外用量反応試験 (DE011) における ACR20、50 及び 70 反応率は類似していたこと、② 本剤の単回皮下投与による薬物動態は日本人と欧米人で類似しており (国内: DE024J 及び DE035、海外: DE024C 及び DE037)、反復皮下投与においては AAA の発現率の相違に伴い欧米人に比べ日本人の CL/F が高値を示したものの、AAA の発現の有無により層別した薬物動態は日本人と欧米人でほぼ同様であったこと (国内: M02-575、海外: DE011)、③ 本剤の安全性プロファイルは日本人と欧米人で大きな差はないと考えられたことなどから、海外臨床試験成績の外挿は可能と考え申請を行った。また申請者は、RA 治療における現時点での第一選択薬である MTX の臨床用量は国内外で異なること、海外臨床試験では本剤の用法について毎週投与と隔週投与が検討されているが、本邦では RA 患者の来院頻度等を考慮して隔週投与のみが選択されたことを踏まえ、当該ブリッジングに基づき外挿可能な海外試験成績は、有効性については、① DMARDs に対する効果が不十分であった RA 患者を対象とした試験、② 予定する用法・用量 (40 mg 隔週、皮下投与) に準じた試験、③ 単剤投与の基準を満たす試験、安全性については、① RA 患者を対象とした試験、② 皮下投与 (体重換算を除く) による試験 (20 mg 隔週及び毎週投与、40 mg 毎週投与、80 mg 毎週及び隔週投与) ③ 単剤投与の基準を満たす試験と判断しており、本申請における臨床データパッケージは次図のように構成されている。



<提出された資料の概略>

(1) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (添付資料 5.3.3.3-1 : DE024J<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 1 グループ 20 例、計 80 例) を対象に、本剤の安全性及

び薬物動態を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、グループ 1：本剤 0.1 mg/kg 皮下投与、グループ 2：本剤 0.3 mg/kg 皮下投与、グループ 3：本剤 1.0 mg/kg 皮下投与、グループ 4：本剤 1.0 mg/kg 静脈内投与（いずれも本剤群 16 例及びプラセボ群 4 例）であり、グループ 1 から順次開始することとされたが、本剤投与群で発疹が認められたことからグループ 1 の完了をもって本試験は中止された（薬物動態に関しては、「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照）。

総投与症例数は 20 例（本剤群 16 例、プラセボ群 4 例）であり、全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群の 43.8 %（7/16 例）9 件（発疹 7 例 8 件<このうち 7 件は注射部位を中心とした紅斑>、白血球減少症 1 例 1 件）に認められ、発疹 1 件及び白血球減少症 1 件を除く 7 件が副作用とされたが、いずれも軽度から中等度であり、無処置又は抗ヒスタミン剤治療により消失した。また、重篤な有害事象は認められなかったものの、発疹が出現した 1 例は同意撤回により治験を中止した。なお、プラセボ群 4 例に有害事象は認められなかった。

（2）日本人 RA 患者を対象とした国内第 I 相試験（添付資料 5.3.3.3-2：DE035<20 年 月～20 年 月>）

過去 1 剤以上の DMARDs 治療が無効であり疼痛関節数 9 ヶ所以上、腫脹関節数 6 ヶ所以上を有する中等症から重症の日本人 RA 患者（目標症例数 1 群 12 例、計 36 例）を対象に、本剤単回投与時の薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 20 mg、40 mg 及び 80 mg の単回皮下投与と設定され、低用量群から試験を開始し、安全性を確認した後に順次より高い用量群に移行することとされた（薬物動態に関しては、「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照）。

総投与症例数は 40 例（20 mg 群 12 例、40 mg 群 14 例、80 mg 群 14 例）であり、全例が安全性及び有効性の解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、82.5 %（33/40 例）<20 mg 群 100.0 %（12/12 例）、40 mg 群 78.6 %（11/14 例）、80 mg 群 71.4 %（10/14 例）>に認められ、主な事象は注射部位紅斑 17.5 %（7/40 例）、発疹 NOS 15.0 %（6/40 例）、注射部位反応 NOS 7.5 %（3/40 例）、膀胱炎 NOS 7.5 %（3/40 例）及び鼻咽頭炎 7.5 %（3/40 例）等であった。重篤な有害事象は、40 mg 群で 1 件（左長母指伸筋腱断裂）認められたが、因果関係は否定された。なお、死亡例及び有害事象による中止例は認められなかった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、52.5 %（21/40 例）<20 mg 群 50.0 %（6/12 例）、40 mg 群 57.1 %（8/14 例）、80 mg 群 50.0 %（7/14 例）>に認められ、主な事象は、注射部位紅斑 17.5 %（7/40 例）、発疹 NOS 15.0 %（6/40 例）、注射部位反応 NOS 7.5 %（3/40 例）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 29 日目の ACR20 反応率⁶は、20 mg 群で 41.7 % (5/12 例)、40 mg 群で 64.3 % (9/14 例)、80 mg 群で 57.1 % (8/14 例) であり、全体では 55.0 % (22/40 例) であった。

以上より申請者は、本剤 20 mg、40 mg 又は 80 mg を単回皮下投与した場合、いずれの投与群においても安全性に大きな問題はなく、有効性も期待できると考える旨を説明した。

(3) 日本人 RA 患者を対象とした継続投与試験 (添付資料 5.3.5.2-1 : DE035X<20 年 月～20 年 月>)

本試験は、単回皮下投与試験 (DE035 試験) の継続投与試験であり、反復皮下投与時の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的とした非盲検非対照試験として実施された。用法・用量は、原則として DE035 試験における用量に応じ、本剤 20 mg、40 mg 又は 80 mg を隔週皮下投与することとされたが、2 回以上連続した受診日 (4 週間隔) において ACR20 反応が認められない場合は、その時点までに DE035 試験において安全性の確認された投与量まで順次漸増可能とし、一方 ACR50 反応が認められた場合は、逐次減量可能とされた。投与期間は最大 24 週間とされた。なお、24 週目以降に本剤の投与継続を希望する被験者は長期継続投与試験 (M02-564) に組み入れられ、本剤 40 mg 隔週皮下投与を承認時まで継続可能とされている。

総投与症例数は、DE035 試験を完了し同意を得られた 37 例 (20 mg 群 12 例、40 mg 群 11 例、80 mg 群 14 例) であり、全例が安全性解析対象及び有効性の解析対象であった。なお、本試験開始時点で 20 mg 群であった 12 例中 7 例が 40 mg 群へ、40 mg 群であった 11 例中 3 例が 80 mg 群へ、80 mg 群であった 14 例中 1 例が 40 mg 群へ、それぞれ移行した。

有効性の評価項目である投与 12 週及び 24 週目における ACR20、50 及び 70 反応率⁶は、下表のとおりであった。

表 投与 12 週及び 24 週目における ACR20、50 及び 70 反応率*

| | 評価時期 | 20 mg N=12 | 40 mg N=11 | 80 mg N=14 | 計 N=37 |
|-------|------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| ACR20 | 12 週 | 25.0% (3/12 例) | 63.6% (7/11 例) | 57.1% (8/14 例) | 48.6% (18/37 例) |
| | 24 週 | 25.0% (3/12 例) | 54.5% (6/11 例) | 50.0% (7/14 例) | 43.2% (16/37 例) |
| ACR50 | 12 週 | 0.0% (0/12 例) | 36.4% (4/11 例) | 50.0% (7/14 例) | 29.7% (11/37 例) |
| | 24 週 | 0.0% (0/12 例) | 36.4% (4/11 例) | 50.0% (7/14 例) | 29.7% (11/37 例) |
| ACR70 | 12 週 | 0.0% (0/12 例) | 9.1% (1/11 例) | 21.4% (3/14 例) | 10.8% (4/37 例) |
| | 24 週 | 0.0% (0/12 例) | 18.2% (2/11 例) | 28.6% (4/14 例) | 16.2% (6/37 例) |

*治験開始時に割付けられた投与量で解析された。

有害事象⁷ (臨床検査値異常変動を含む) は、78.4 % (29/37 例) <20 mg 群 75.0 % (9/12 例)、40 mg 群 90.9 % (10/11 例)、80 mg 群 71.4 % (10/14 例) >に認められた。本試験において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、20 mg 群の高血圧 1 例、40 mg 群の嘔

⁶ ACR の評価が欠測の被験者は非反応例として扱われた。

⁷ DE035 試験において発現し、本試験まで継続した有害事象は集計に加えていない。

吐 1 例、80 mg 群の関節リウマチ及び関節痛各 1 例の計 4 例に認められ、関節リウマチの 1 例は副作用とされたものの、すべての事象の転帰は「消失/回復」であった。有害事象による中止は 20 mg 群の肺炎 1 例及び中耳炎 1 例の計 2 例であり、中耳炎の 1 例は副作用とされた。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、43.2 %（16/37 例）<20 mg 群 25.0 %（3/12 例）、40 mg 群 45.5 %（5/11 例）、80 mg 群 57.1 %（8/14 例）>に認められ、主な事象（臨床検査値異常変動を含まない）は注射部位紅斑 4 例（20 mg 群 1 例、40 mg 群 1 例、80 mg 群 2 例）、注射部位反応 3 例（20 mg 群 1 例、40 mg 群 1 例、80 mg 群 1 例）、そう痒症 3 例（20 mg 群 0 例、40 mg 群 2 例、80 mg 群 1 例）、発疹 3 例（20 mg 群 0 例、40 mg 群 1 例、80 mg 群 2 例）であり、主な臨床検査値異常変動は、 γ -GTP 増加 2 例（40 mg 群及び 80 mg 群各 1 例）等であった。

試験期間中少なくとも 1 回以上 AAA 陽性反応を認めたのは、43 %（16/37 例）<20 mg 群 41.7 %（5/12 例）、40 mg 群 45.5 %（5/11 例）、80 mg 群 42.9 %（6/14 例）>であった。

以上より申請者は、日本人 RA 患者における本剤 20 mg、40 mg 及び 80 mg の投与により有効性を期待でき、安全性も概ね問題はないと考える旨を説明した。

（４）欧米人 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.1-3 : DE011<20 年 月～20 年 月>）

1 剤以上の DMARDs 治療が無効であり、腫脹関節数 10 及び疼痛関節数 12 以上を有する 18 歳以上の欧米人 RA 患者（目標症例数 1 群 100 例、計 500 例）を対象に、本剤の至適用法・用量を検討するため、プラセボ対照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、本剤 20 mg、40 mg 又はプラセボを毎週又は隔週で皮下投与することとされ、26 週間の投与期間が設定された。なお、投与開始から 8 週以上を経過した時点で 0 週目（投与直前）と比較して疾患活動性が増加した被験者又は腫脹及び疼痛関節数の減少が 10 %に満たない被験者は、非盲検の救済治療期間に移行し、プラセボ対照期間終了時まで DMARDs 等による治療を実施することとされた。併用療法については、一定用量の NSAIDs、低用量の副腎皮質ステロイド又は両剤の併用は可能とされ、DMARDs の投与は治験薬投与 4 週間以前に中止することとされた。

総投与症例数 544 例（20 mg 隔週群 106 例、20 mg 毎週群 112 例、40 mg 隔週群 113 例、40 mg 毎週群 103 例、プラセボ群 110 例）全例が安全性解析対象及び有効性の FAS 解析対象であり、併用薬違反 49 例、選択基準違反 23 例等（重複あり）を除く 469 例（20 mg 隔週群 91 例、20 mg 毎週群 94 例、40 mg 隔週群 97 例、40 mg 毎週群 92 例、プラセボ群 95 例）が PPS（Per Protocol Set）解析対象であった。

主要評価項目である FAS における投与 26 週目における ACR20 反応率⁸は、20 mg 隔週群

⁸ 投与 26 週より前に効果不十分により治験を中止した症例、投与 8 週以降に救済治療群に移行した症例は非反応例として扱われた。

35.8 % (38/106 例)、20 mg 毎週群 39.3 % (44/112 例)、40 mg 隔週群 46.0 % (52/113 例)、40 mg 毎週群 53.4 % (55/103 例)、プラセボ群 19.1 % (21/110 例) であり、本剤群はプラセボ群と比較していずれも有意な改善を認め

(それぞれ $p=0.006$ 、 $p\leq 0.001$ 、 $p\leq 0.001$ 及び $p\leq 0.001$ 、Pearson の χ^2 検定、Bonferroni-Holm 法により多重性を調整)、隔週群、毎週群ともに用量に依存した有効性の増大が認められた。また、40 mg 毎週群の ACR20 反応率は、20 mg 隔週群及び 20 mg 毎週群と比較し有意に高かった (それぞれ、 $p=0.011$ 及び $p=0.038$ 、Pearson の χ^2 検定)。各群の ACR 反応率の推移は右図のとおりであった。

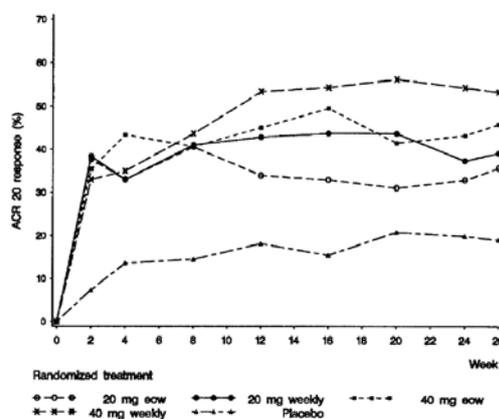


図 ACR20 反応率の推移

副次評価項目の一つである投与 26 週目における ACR50 及び 70 反応率⁸は、20 mg 隔週群でそれぞれ 18.9 % (20/106 例) 及び 8.5 % (9/106 例)、20 mg 毎週群で 20.5 % (23/112 例) 及び 9.8 % (11/112 例)、40 mg 隔週群で 22.1 % (25/113 例) 及び 12.4 % (14/113 例)、40 mg 毎週群で 35.0 % (36/103 例) 及び 18.4 % (19/103 例)、プラセボ群で 8.2 % (9/110 例) 及び 1.8 % (2/110 例) であり、本剤群はプラセボ群と比較していずれも有意な改善を示した (いずれも $p\leq 0.05$ 、Pearson の χ^2 検定)。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 98.8 % (429/434 例) < 20 mg 隔週群 99.1 % (105/106 例)、20 mg 毎週群 98.2 % (110/112 例)、40 mg 隔週群 99.1 % (112/113 例)、40 mg 毎週群 99.0 % (102/103 例) >、プラセボ群 95.5 % (105/110 例) に認められた。治験期間中の死亡例は、0.7 % (4/544 例 : 40 mg 隔週群の癌及び心筋梗塞各 1 例、40 mg 毎週群の消化器癌 1 例、プラセボ群の腸管閉塞/心不全/腎不全 1 例) に認められたものの、いずれも因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、本剤群 12.2 % (53/434 例) < 20 mg 隔週群 10.4 % (11/106 例)、20 mg 毎週群 16.1 % (18/112 例)、40 mg 隔週群 11.5 % (13/113 例)、40 mg 毎週群 10.7 % (11/103 例) >、プラセボ群 14.5 % (16/110 例) に認められ、主な事象は RA 症状の再燃 (本剤群 3.2 % (14/434 例)、プラセボ群 4.5 % (5/110 例))、外科手術 (本剤群 2.8 % (12/434 例)、プラセボ群 2.7 % (3/110 例))、癌 (本剤群 0.7 % (3/434 例)、プラセボ群 0.9 % (1/110 例)) 等であった。本剤群で認められた事象のうち 20 mg 隔週群の敗血症 2 件、動悸及び失神各 1 件、20 mg 毎週群の RA 症状の再燃 2 件、胸郭痛、尿路感染、感染、治癒異常、発熱、顆粒球減少症、LE 症候群、肺炎及び細菌性関節炎各 1 件、40 mg 隔週群の肺炎、細菌性関節炎、白血球減少症各 1 件及び RA 症状の再燃 2 件、40 mg 毎週群の RA 症状の再燃 2 件、細菌性関節炎、不整脈、膀胱炎、背部痛及び外科手術各 1 件の計 18 例 27 件が副作用とされたものの、転帰はいずれも「消失/回復」であった (Hoechst 副作用用語体系 <HARTS> による集計)。

有害事象による投与中止は本剤群 5.3 % (23/434 例) < 20 mg 隔週群 4.7 % (5 例 : RA 症状の再燃 2 例、発疹/そう痒症、動悸、失神/敗血症各 1 例)、20 mg 毎週群 5.4 % (6 例 : RA 症状の再燃 2 例、LE 症候群、注射部位疼痛、敗血症性関節炎、予定外妊娠各 1 例)、40 mg 隔週群 6.2 % (7 例 : 皮膚癌、敗血症性関節炎、RA 症状の再燃、ニューロパチー、白血球減少症、血管炎、癌、心筋梗塞各 1 例)、40 mg 毎週群 4.9 % (5 例 : RA 症状の再燃 2 例、敗血症性関節炎、発疹、消化器癌各 1 例) >、プラセボ群 2.7 % (3 例 : RA 症状の再燃 2 例、血管炎 1 例) に認められ、本剤群については、RA 症状の再燃 3 例、皮膚癌、消化器癌、癌、心筋梗塞、予定外妊娠各 1 例を除く 16 例が副作用とされた。なお、1 件以上の有害事象 (RA 症状の再燃、四肢痛又は滑膜炎) による救済治療期間への移行は本剤群 4.1 % (18/434 例) < 20 mg 隔週群 6.6 % (7/106 例)、20 mg 毎週群 6.3 % (7/112 例)、40 mg 隔週群 3.5 % (4/113 例)、40 mg 毎週群 0.0 % (0/103 例) >、プラセボ群 10.0 % (11/110 例) であった (HARTS による集計)。

主な副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現状況は、下表のとおりであった。

表 主な副作用の発現

| | 20 mg隔週 | 20 mg毎週 | 40 mg隔週 | 40 mg毎週 | 本剤群 | プラセボ |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| 症例数 | 106 | 112 | 113 | 103 | 434 | 110 |
| 副作用合計 | 68.9 % (73) | 64.3 % (72) | 65.5 % (74) | 68.0 % (70) | 66.6 % (289) | 44.5 % (49) |
| 臨床検査値変動除く | | | | | | |
| 頭痛 | 10.4 % (11) | 8.0 % (9) | 10.6 % (12) | 7.8 % (8) | 9.2 % (40) | 2.7 % (3) |
| 鼻咽頭炎 | 9.4 % (10) | 4.5 % (5) | 7.1 % (8) | 4.9 % (5) | 6.5 % (28) | 2.7 % (3) |
| 注射部位反応 | 2.8 % (3) | 0.9 % (1) | 4.4 % (5) | 5.8 % (6) | 3.5 % (15) | 0.9 % (1) |
| 注射部位紅斑 | 1.9 % (2) | 6.3 % (7) | 6.2 % (7) | 8.7 % (9) | 5.8 % (25) | 0.0 % (0) |
| そう痒症 | 5.7 % (6) | 3.6 % (4) | 8.8 % (10) | 1.0 % (1) | 4.8 % (21) | 0.0 % (0) |
| 発疹 | 2.8 % (3) | 4.5 % (5) | 5.3 % (6) | 5.8 % (6) | 4.6 % (20) | 0.9 % (1) |
| 単純ヘルペス | 2.8 % (3) | 1.8 % (2) | 4.4 % (5) | 2.9 % (3) | 3.0 % (13) | 0.9 % (1) |
| 悪心 | 0.9 % (1) | 4.5 % (5) | 3.5 % (4) | 6.8 % (7) | 3.9 % (17) | 0.9 % (1) |
| 疲労 | 2.8 % (3) | 0.9 % (1) | 3.5 % (4) | 3.9 % (4) | 2.8 % (12) | 0.0 % (0) |
| 臨床検査値異常変動 | | | | | | |
| リンパ球数減少 | 8.5 % (9) | 6.3 % (7) | 8.0 % (9) | 4.9 % (5) | 6.9 % (30) | 10.0 % (11) |

() 内は例数を表示

以上より申請者は、本剤 20 mg 又は 40 mg の毎週もしくは隔週投与により、用量依存的な有効性が認められ、40 mg 毎週投与が最も高い効果を示すと考えられること、また、各本剤群の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(5) 日本人 RA 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1-1 : M02-575<2004 年 2 月~2005 年 6 月>)

1) 試験成績について

中等症から重症の日本人 RA 患者 (目標症例数 1 群 80 例、計 320 例) を対象に、本剤の至適用量を検討するため、プラセボ対照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、本剤 20 mg、40 mg、80 mg 又はプラセボを隔週皮下投与することとされ、24 週間の投与期間が設定された。なお、投与開始から 8 週以上を経過した時点で 0 週目（投与直前）と比較して疼痛及び腫脹関節数の減少が 10 %に満たない被験者は、非盲検の救済治療群に移行し、より高用量のステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤又は DMARDs 等による治療を実施することとされた。

総投与症例数 352 例（20 mg 群 87 例、40 mg 群 91 例、80 mg 群 87 例、プラセボ群 87 例）

全例が安全性解析対象及び有効性の FAS 解析対象であり、選択基準違反、投与期間不足、併用療法規定違反等 22 例を除く 330 例（20 mg 群 82 例、40 mg 群 81 例、80 mg 群 83 例、プラセボ群 84 例）が PPS 解析対象であった。

主要評価項目である FAS における投与 24 週目における 40 mg 及び 80 mg 群の ACR20 反応率⁹は、40 mg 群 44.0 %（40/91 例）、80 mg 群 50.6 %（44/87 例）であり、本剤群はプラセボ群 13.8 %（12/87 例）に対していずれも有意な改善を認めた（いずれも $p < 0.001$ 、Pearson の χ^2 検定（連続修正あり）、Hochberg の方法により多重性を調整）。

副次評価項目である投与 24 週目における 20 mg 群の ACR20 反応率は 28.7 %（25/87 例）であり、投与 24 週目における各用量での ACR20 反応率は用量依存的に増加する傾向が示された（右上図）。各群の ACR20 反応率の推移は右図のとおりであり、本剤群では投与 2 週目でいずれも 30%を越える反応率を示し、40 mg 群及び 80 mg 群では良好な反応率が維持された。また、投与 24 週目における ACR50 及び ACR70 反応率⁹は、20 mg 群でそれぞれ 16.1 %（14/87 例）及び 10.3 %（9/87 例）、40 mg 群で 24.2 %（22/91 例）及び 12.1 %（11/91 例）、80 mg 群で 32.2 %（28/87 例）及び 14.9 %（13/87 例）、プラセボ群で 5.7 %（5/87 例）及び 1.1 %（1/87 例）であり、本剤群では 20 mg 群の ACR50 反応率を除きプラセボ群に比べ有意な増加を示した（いずれも $p < 0.05$ 、Pearson の χ^2 検定（連続修正あり））。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、20 mg 群 92.0 %（80/87 例）、40 mg 群 98.9 %（90/91 例）、80 mg 群 93.1 %（81/87 例）、プラセボ群 81.6 %（71/87 例）に認められ、プラ

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、20 mg 群 92.0 %（80/87 例）、40 mg 群 98.9 %（90/91 例）、80 mg 群 93.1 %（81/87 例）、プラセボ群 81.6 %（71/87 例）に認められ、プラ

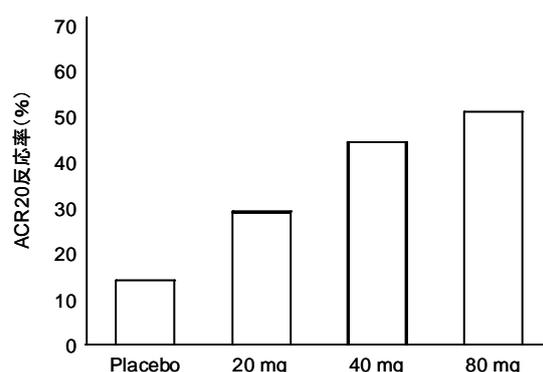


図 投与 24 週目の ACR20 反応率

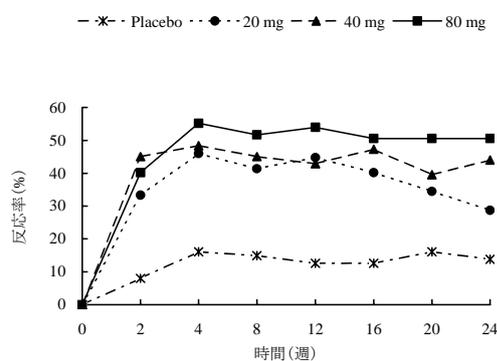


図 ACR20 反応率の推移

⁹ 投与 24 週より前に効果不十分により治験を中止した症例、投与 8 週以降に救済治療群に移行した症例は非反応例として扱われた。

セボ群に比べて 40 mg 群及び 80 mg 群における発現率が有意に高かった。死亡例は 40 mg 群の間質性肺炎/肺感染症 1 例及び 80 mg 群の血圧上昇/脳出血 1 例の計 2 例であり、肺感染症及び血圧上昇は副作用とされた。重篤な有害事象は、20 mg 群 11.5 % (10/87 例)、40 mg 群 18.7 % (17/91 例)、80 mg 群 9.2 % (8/87 例)、プラセボ群 9.2 % (8/87 例) に認められた。このうち、20 mg 群の急性気管支炎/肺炎、急性気管支炎、肺炎、帯状疱疹、アレルギー性皮膚炎及び紅斑各 1 例、40 mg 群の蜂巣炎 2 例、間質性肺疾患/肺感染、咽喉頭疼痛/胸痛、低血圧/発熱、骨盤膿瘍、感染性滑液包炎、肺感染、糖尿病及び関節リウマチ各 1 例、80 mg 群の蜂巣炎、腸炎/小腸穿孔/腹膜炎、器質性肺炎/肺炎、血圧上昇及び低血圧各 1 例、プラセボ群の間質性肺疾患、直腸癌及び胸膜炎各 1 例は副作用とされ、死亡例 (肺感染症及び血圧上昇)、蜂巣炎 2 例、糖尿病、骨盤膿瘍以外の転帰は「回復/消失」であった。

有害事象による投与中止は 20 mg 群 5.7 % (5 例: 紅斑/そう痒症/発疹、筋萎縮性側索硬化症、接触性皮膚炎/中毒性皮膚疹、そう痒症、アレルギー性皮膚炎等)、40 mg 群 13.2 % (12 例: 注射部位紅斑/全身性皮膚疹、リンパ節症、関節リウマチ、注射部位反応、糖尿病、注射部位皮膚炎、肺炎、肝酵素上昇/紅斑性皮膚疹、肺感染/間質性肺疾患、紅斑、中毒性皮膚疹)、80 mg 群 3.4 % (3 例: 肺炎、腹膜炎/小腸穿孔、脳出血)、プラセボ群 4.6 % (4 例: 肝機能検査値異常、直腸癌等) に認められ、20 mg 群の筋萎縮性側索硬化症、40 mg 群の紅斑、中毒性皮膚疹、間質性肺疾患、80 mg 群の脳出血、プラセボ群の転移性新生物/膀胱癌、関節リウマチ以外は副作用とされた。

主な副作用の発現状況は、下表のとおりであった。

表 主な副作用の発現

| | 20 mg 群 | 40 mg 群 | 80 mg 群 | 本剤群合計 | プラセボ群 |
|---------------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| 症例数 | 87 | 91 | 87 | 265 | 87 |
| 副作用合計 | 73.6% (64) | 73.6% (67) | 70.1% (61) | 72.5% (192) | 36.8% (32) |
| 臨床検査値変動を除く | | | | | |
| 注射部位紅斑 | 20.7% (18) | 17.6% (16) | 21.8% (19) | 20.0% (53) | 1.1% (1) |
| 注射部位そう痒感 | 9.1% (8) | 5.5% (5) | 6.9% (6) | 7.2% (19) | 0.0% (0) |
| 注射部位皮膚炎 | 4.6% (4) | 4.4% (4) | 1.1% (1) | 3.4% (9) | 0.0% (0) |
| 鼻咽頭炎 | 3.4% (3) | 7.7% (7) | 4.6% (4) | 5.3% (14) | 4.6% (4) |
| 咽喉頭疼痛 | 1.1% (1) | 4.4% (4) | 0.0% (0) | 1.9% (5) | 1.1% (1) |
| そう痒症 | 5.7% (5) | 3.3% (3) | 5.7% (5) | 4.9% (13) | 3.4% (3) |
| 全身性そう痒症 | 0.0% (0) | 4.4% (4) | 1.1% (1) | 1.9% (5) | 0.0% (0) |
| 発疹 | 5.7% (5) | 4.4% (4) | 4.6% (4) | 4.9% (13) | 2.3% (2) |
| 発熱 | 4.6% (4) | 3.3% (3) | 0.0% (0) | 2.6% (7) | 0.0% (0) |
| 臨床検査値異常変動 | | | | | |
| 抗DNA 抗体陽性 | 17.2% (15) | 18.7% (17) | 21.8% (19) | 19.2% (51) | 0.0% (0) |
| 抗核抗体陽性 | 8.0% (7) | 16.5% (15) | 10.3% (9) | 11.7% (31) | 3.4% (3) |
| 尿中白血球エステラーゼ陽性 | 1.1% (1) | 3.3% (3) | 0.0% (0) | 1.5% (4) | 1.1% (1) |

() 内は例数を表示

以上より申請者は、日本人 RA 患者に対する本剤 40 mg 及び 80 mg 隔週投与の有効性及び

安全性が確認されたと考える旨を説明した。

2) M02-575 試験と DE-011 試験の比較について

①有効性について

M02-575 試験と DE011 試験の ACR20 反応率を比較したところ、投与 24 週及び 26 週目の ACR20 反応率は、各試験ともに本剤 20 mg 及び 40 mg 群いずれもプラセボ群に比較して有意に優れており、また、右図のとおり、ACR20 反応率の 3 群間での用量反応関係は両試験で類似していた。

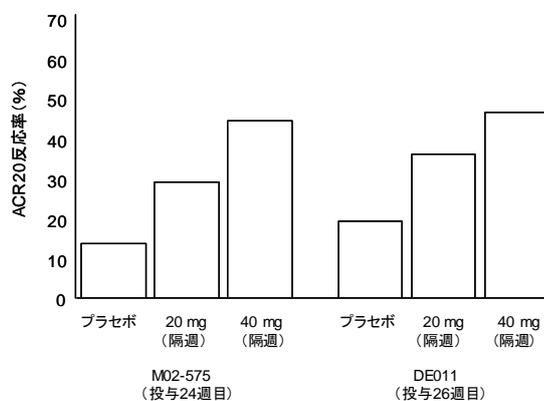


図 M02-575 試験と DE-011 試験の ACR20 反応率の比較

②安全性について

プラセボ群における有害事象の発現率は、DE011 試験 (94.5 %) に比べ M02-575 試験 (81.6 %) で低かった。一方、本剤群における有害事象の発現率は両試験でほぼ同様であり、各用量群ともにプラセボ群よりも高かったものの、いずれの試験においても本剤群の有害事象の発現率に用量依存性は認められなかった (次表)。

M02-575 試験及び DE011 試験において 5 % 以上の発現率で認められた有害事象 (臨床検査値異常を除く) は次表のとおりであり、頭痛と高コレステロール血症が DE011 試験において、注射部位紅斑が M02-575 試験において高率で認められるなど、いくつかの有害事象で発現率の違いが認められたが、両試験において比較的好く見られた有害事象の種類、発現率は類似していた。

以上より申請者は、M02-575 試験における有効性、安全性及び薬物動態 (「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照) の結果は DE011 試験における結果と概ね類似していると考えられる旨を説明した。

表 M02-575 試験と DE011 試験の主な有害事象（臨床検査値異常を除く）

| 有害事象 基本語 (PT) | M02-575 | | | | | DE011 | | | |
|------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| | プラセ ボ (N=87) n (%) | アダリムマブ | | | 合計 (N=265) n (%) | プラセ ボ (N=110) n (%) | アダリムマブ | | |
| | | 20 mg (N=87) n (%) | 40 mg (N=91) n (%) | 80 mg (N=87) n (%) | | | 20 mg (N=106) n (%) | 40 mg (N=113) n (%) | 合計 (N=219) n (%) |
| 有害事象 | 71 (81.6) | 80 (92.0) | 90 (98.9) | 81 (93.1) | 251 (94.7) | 104 (94.5) | 105 (99.1) | 112 (99.1) | 217 (99.1) |
| 上腹部痛 | 1 (1.1) | 0 | 4 (4.4) | 1 (1.1) | 5 (1.9) | 5 (4.5) | 9 (8.5) | 5 (4.4) | 14 (6.4) |
| 下痢 | 5 (5.7) | 4 (4.6) | 5 (5.5) | 2 (2.3) | 11 (4.2) | 11 (10.0) | 7 (6.6) | 9 (8.0) | 16 (7.3) |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (3.5) | 7 (6.6) | 4 (3.5) | 11 (5.0) |
| 悪心 | 1 (1.1) | 6 (6.9) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 9 (3.4) | 7 (6.4) | 8 (7.5) | 9 (8.0) | 17 (7.8) |
| 疲労 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 4 (3.8) | 8 (7.1) | 12 (5.5) |
| 注射部位紅斑 | 1 (1.1) | 18 (20.7) | 16 (17.6) | 20 (23.0) | 54 (20.4) | 0 | 2 (1.9) | 8 (7.1) | 10 (4.6) |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 8 (9.2) | 5 (5.5) | 6 (6.9) | 19 (7.2) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.5) |
| 注射部位反応 | 0 | 5 (5.7) | 1 (1.1) | 7 (8.0) | 13 (4.9) | 1 (0.9) | 3 (2.8) | 5 (4.4) | 8 (3.7) |
| 末梢性浮腫 | 2 (2.3) | 1 (1.1) | 3 (3.3) | 1 (1.1) | 5 (1.9) | 7 (6.4) | 6 (5.7) | 6 (5.3) | 12 (5.5) |
| 発熱 | 0 | 5 (5.7) | 5 (5.5) | 2 (2.3) | 12 (4.5) | 1 (0.9) | 0 | 5 (4.4) | 5 (2.3) |
| 急性気管支炎 | 2 (2.3) | 4 (4.6) | 0 | 5 (5.7) | 9 (3.4) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.5) |
| 単純ヘルペス | 0 | 2 (2.3) | 1 (1.1) | 0 | 3 (1.1) | 3 (2.7) | 8 (7.5) | 6 (5.3) | 14 (6.4) |
| 鼻咽頭炎 | 16 (18.4) | 10 (11.5) | 19 (20.9) | 13 (14.9) | 42 (15.8) | 10 (9.1) | 14 (13.2) | 18 (15.9) | 32 (14.6) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.4) | 3 (2.7) | 1 (0.9) | 8 (7.1) | 9 (4.1) |
| 上気道感染 | 2 (2.3) | 3 (3.4) | 3 (3.3) | 6 (6.9) | 12 (4.5) | 4 (3.6) | 6 (5.7) | 2 (1.8) | 8 (3.7) |
| 背部痛 | 0 | 2 (2.3) | 0 | 0 | 2 (0.8) | 2 (1.8) | 7 (6.6) | 6 (5.3) | 13 (5.9) |
| 関節炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 (16.4) | 14 (13.2) | 14 (12.4) | 28 (12.8) |
| 関節リウマチ | 14 (16.1) | 3 (3.4) | 9 (9.9) | 4 (4.6) | 16 (6.0) | 5 (4.5) | 9 (8.5) | 3 (2.7) | 12 (5.5) |
| 頭痛 | 1 (1.1) | 3 (3.4) | 2 (2.2) | 3 (3.4) | 8 (3.0) | 11 (10.0) | 22 (20.8) | 25 (22.1) | 47 (21.5) |
| 咳嗽 | 3 (3.4) | 3 (3.4) | 3 (3.3) | 1 (1.1) | 7 (2.6) | 9 (8.2) | 11 (10.4) | 6 (5.3) | 17 (7.8) |
| 咽喉頭疼痛 | 3 (3.4) | 2 (2.3) | 5 (5.5) | 0 | 7 (2.6) | 6 (5.5) | 8 (7.5) | 8 (7.1) | 16 (7.3) |
| 脱毛症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.4) | 2 (1.8) | 6 (5.7) | 2 (1.8) | 8 (3.7) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.9) | 1 (0.9) | 6 (5.3) | 7 (3.2) |
| 紅斑 | 3 (3.4) | 4 (4.6) | 6 (6.6) | 7 (8.0) | 17 (6.4) | 0 | 6 (5.7) | 5 (4.4) | 11 (5.0) |
| そう痒症 | 5 (5.7) | 6 (6.9) | 7 (7.7) | 10 (11.5) | 23 (8.7) | 1 (0.9) | 11 (10.4) | 13 (11.5) | 24 (11.0) |
| 全身性そう痒症 | 0 | 2 (2.3) | 5 (5.5) | 1 (1.1) | 8 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 6 (6.9) | 9 (10.3) | 9 (9.9) | 5 (5.7) | 23 (8.7) | 3 (2.7) | 5 (4.7) | 12 (10.6) | 17 (7.8) |
| 全身性皮疹 | 0 | 5 (5.7) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 8 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 5 (5.5) | 3 (3.4) | 8 (3.0) | 0 | 1 (0.9) | 2 (1.8) | 3 (1.4) |

(6) 日本人 RA 患者を対象とした国内継続投与試験（添付資料 5.3.5.4-1 : M02-564<2003 年 5 月～20 年 月継続中>）

本試験は、継続投与試験（DE035X 試験）を終了した被験者の長期フォローのための継続投与試験であり、長期反復皮下投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした非盲検非対照試験として実施され、20 年 月カットオフの中間報告が提出された。用法・用量は、本剤 40 mg を隔週皮下投与することとされた。

総投与症例数は、DE035X 試験を完了した 28 例のうち同意が得られた 25 例であり、全例が安全性及び有効性解析対象であった。

有効性の評価項目である投与 24 週目における ACR20、50 及び 70 反応率¹⁰は、それぞれ 64.0 %（16/25 例）、44.0 %（11/25 例）及び 16.0 %（4/25 例）であった。

¹⁰ ACR の評価が欠測の被験者は非反応例として扱われた。

有害事象¹¹（臨床検査値異常変動を含む）は、100.0%（25/25例）に認められた。本試験において死亡例は認めなかった。重篤な有害事象は、尿管結石、腱断裂及び関節リウマチの計3例に認められ、いずれも因果関係は否定された。有害事象による中止は、関節リウマチの1例であった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、32.0%（8/25例）に認められ、主な事象（臨床検査値異常変動を含む）は感染症及び寄生虫症2例、臨床検査値異常3例等（事象はいずれも1例ずつ）であった。

以上より申請者は、日本人RA患者における本剤40mgの投与により有効性を期待でき、長期投与時の安全性にも大きな問題はないと考える旨を説明した。

（7）日本人RA患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相継続投与試験（添付資料 5.3.5.4-2.2：M03-651<2004年8月～20■■年■■月継続中>）

M02-575試験を完了し継続投与を希望した日本人成人RA患者（目標症例数320例）を対象に、長期間反復皮下投与時の安全性を検討するため、非盲検非対照継続投与試験が実施され、20■■年■■月カットオフ（36週）の中間報告が提出された。用法・用量は、40mg隔週皮下投与とされ、効果不十分¹²と判断された患者は80mg隔週投与への増量が可能とされた。ただし、前試験において救済治療群に組み入れられた被験者はDMARDs等を継続して併用することとされ、80mgへの増量は行われなかった。

総投与症例数は309例（先行試験で救済治療に移行しなかった単独療法群209例、救済治療群100例）であり、全例が安全性解析対象及び有効性のFAS解析対象であった。36週までの中止例数は65例であり、主な中止理由は管理上の問題33例、中止の申し出26例、有害事象21例、死亡1例（重複を含む）等であった。

有害事象は、92.9%（287/309例）に認められた。死亡例は、ブドウ球菌性肺炎及び脳出血の2例であり、ブドウ球菌性肺炎については因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は18.4%（57/309例）に認められ、そのうち副作用は、肺炎及び蜂巣炎各2例、膿瘍/細菌性関節炎/肺炎/腎盂腎炎/ブドウ球菌性菌血症/低アルブミン血症、ブドウ球菌性肺炎/ブドウ球菌感染/蜂巣炎、気管支拡張症/急性気管支炎、慢性副鼻腔炎、注射部位紅斑/発疹、心不全、原因不明の器質化性肺炎、発疹、ホジキン病、中葉症候群、急性気管支炎、帯状疱疹及び深部静脈血栓症各1例であり、転帰は死亡、注射部位発赤、細菌性関節炎、ブドウ球菌性菌血症、ホジキン病、肺炎、蜂巣炎、中葉症候群、急性気管支炎、心不全以外は消失であった。投与中止に至った有害事象は、6.5%（20/309例）に認められ、主な事象は、関節リウマチであった。中止に至った有害事象のうち9例（ブドウ球菌性肺炎/ブドウ球菌感染、膿瘍/ブドウ球菌性菌血症、ホジキン病、慢性気管支炎、蜂巣炎、全身性皮疹、低アルブミン血症、肺炎、抗酸性桿菌感染の各1例）が副作用とされた。

¹¹ DE035試験において発現し、本試験まで継続した有害事象は集計に加えていない。

¹² 投与開始24週までは4週毎、24週以降は12週毎の2回連続した評価でACR-Nがいずれも20%低下した場合に増量できると規定された。

副作用（臨床検査値異常を含む）は、52.8 %（163/309 例）に認められ、主な事象（臨床検査値異常を含まない）は、注射部位紅斑 9.7 %（30/309 例）、注射部位反応 7.1 %（22/309 例）、注射部位そう痒感 3.9 %（12/309 例）、鼻咽頭炎 6.5 %（20/309 例）、発疹 4.2 %（13/309 例）等であり、主な臨床検査値異常は、DNA 抗体陽性 6.8 %（21/309 例）、抗核抗体陽性 6.1 %（19/309 例）等であった。

有効性の評価項目である FAS における投与 12 週目までの ACR20、50 及び 70 反応率¹³は、それぞれ 49.8 %（154/309）、26.9 %（83/309）及び 12.6 %（39/309）であった。以上より申請者は、長期間反復投与 36 週継続投与の全般的な安全性に大きな問題はなく、36 週継続投与による有効性の維持が確認されたと考える旨を説明した。

（8）日本人 RA 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相継続投与試験（添付資料 5.3.5.4-10 : M05-775<2006 年 3 月～20 年 月継続中>）

M03-651 試験を完了し継続投与を希望した日本人 RA 患者（目標症例数 312 例（最大））を対象に、患者又はその家族が自己注射を実施した場合の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照継続投与試験が実施中であり、20 年 月カットオフの中間報告が提出された。用法・用量は、M03-651 試験における直近の投与量（本剤 40 mg 又は 80 mg）を隔週皮下投与することとされ、投与期間は本邦承認日までと設定された。なお、効果不十分¹⁴と判断された被験者は 80 mg 隔週皮下投与への増量が可能とされた。

カットオフ時点までに登録された 47 例全例が安全性解析対象及び有効性の FAS 解析対象であった。安全性解析対象例 47 例の 24 週時点までの解析において、本剤投与継続例は 46 例であり、残る 1 例は RA 症状の改善により本剤投与が中止された。なお、患者又はその家族による自己注射（以下、自己注射）が少なくとも 1 回以上実施された症例は 45 例、自宅等の病院外での自己注射（以下、在宅自己注射）が少なくとも 1 回以上実施された症例は 44 例、一度も自己注射が行われなかった症例は 2 例であった。

自己注射例における有害事象（臨床検査値異常変動含む）は、91.1 %（41/45 例）に認められ、そのうち重篤な有害事象は 6.7%（3/45 例）5 件認められ、その事象は関節脱臼/体位性めまい喘息、鎖骨骨折、及び白内障各 1 例であったが、いずれも因果関係は否定されている。死亡例及び有害事象による投与中止例は認められなかった。なお、在宅自己注射例における有害事象の発現状況は自己注射例と同様であった。

自己注射例における副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、44.4 %（20/45 例）に認められ、主な事象（臨床検査値異常変動を含まない）は鼻咽頭炎 13.3 %（6/45 例）、注射部位反応 6.7 %（3/45 例）、腸炎、注射部位紅斑、上気道感染、各 4.4 %（2/45 例）、咽喉頭疼痛、上気道の炎症各 2.2 %（1/45 例）であった。臨床検査値異常は、抗核抗体陽性 4.4 %（2/45 例）、DNA 抗体陽性 2.2 %（1/45 例）等であった。

¹³ ACR 反応の評価は、中止、または他の原因によって評価が出来なかった患者はすべて非反応例として扱われた。

¹⁴ 投与開始 24 週までは 4 週毎、24 週以降は 12 週毎の 2 回連続した評価で ACR-N がいずれも 20% 低下した場合に増量できると規定された。

本試験で自己注射が実施された患者の M03-651 試験（治験担当医師による投与時）及び本試験における有害事象の発現率並びに 100 人年あたりの件数は、下表のとおりであり、自己注射により臨床的に問題となる有害事象の増加は認められなかった。

表 非盲検継続投与期間及び本試験（自己注射例）における有害事象の概要

| | M03-651 試験 N=45 | | 本試験 N=45 | |
|------------|--------------------|----------------------------|-------------|----------------------------|
| | n (%) | 人年 (=54.6) 件 (件/100 人年) | n (%) | 人年 (=19.6) 件 (件/100 人年) |
| 有害事象 | 44 (97.8) | 361 (661.2) | 41 (91.1) | 130 (663.3) |
| 重篤な有害事象 | 12 (26.7) | 16 (29.3) | 3 (6.7) | 5 (25.5) |
| 高度の有害事象 | 1 (2.2) | 1 (1.8) | 1 (2.2) | 1 (5.1) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染症 | 34 (75.6) | 89 (163.0) | 22 (48.9) | 30 (153.1) |
| 重篤な感染症 | 2 (4.4) | 3 (5.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注射部位反応 | 12 (26.7) | 16 (29.3) | 6 (13.3) | 7 (35.7) |
| 悪性腫瘍 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 免疫反応 | 2 (4.4) | 3 (5.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 副作用 | 35 (77.8) | 121 (221.6) | 20 (44.4) | 30 (153.1) |

また、自己注射例における ACR20 反応率¹⁵は投与 0 週（自己注射開始直前）で 77.8 % (35/45 例)、投与 24 週で 66.7 % (24/36 例)、最終評価時で 71.1 % (32/45 例) であった。

以上より申請者は、本剤の自己注射による安全性は、医療従事者が投与した場合と同様であり、有効性も維持されることから、患者の通院負担を軽減する上でも自己注射は有用であると考える旨を説明した。

（9）日本人 RA 患者を対象とする国内継続投与試験等の安全性情報（2007 年 9 月カットオフ）

上記の国内継続投与試験（M02-564、M03-651 及び M05-775）は申請時においても継続して実施されており、申請時の試験成績に加えて、継続投与試験の中間報告（2007 年 9 月カットオフ）を統合解析した安全性情報が提出された。これら継続中の試験の用法・用量は、40 mg 又は 80 mg 隔週の皮下投与とされた。

全試験の平均投与期間は 694 日であった。M02-564 試験では 25 例に治験薬が投与され、カットオフ時点における継続症例数は 10 例であり、平均投与期間は 668 日であった。M03-651 試験では 309 例に治験薬が投与され、このうち 88 例は M05-775 試験に移行した。カットオフ時点における継続症例数は M03-651 試験が 88 例、M05-775 試験が 76 例であり、平均投与期間は、それぞれ 672 日及び 993 日であった。各試験において治験薬が投与された全症例 382 例のうち 54.5% (208 例) が治験を中止しており、投与中止の主な理由は、有害事象 20.7 % (79/382 例)、中止の申し出 16.5 % (63/382 例)、管理上の理由 14.1 % (54/382 例) 等であった。

¹⁵ ACR 反応の評価は、中止、または他の原因によって評価ができなかった患者はすべて非反応例として扱われた。

全試験期間を通して有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、98.4 %（376/382 例）に認められた。死亡例は全体で 6 例認められ、申請時に報告した M02-575 試験の 2 例（間質性肺炎/肺感染症及び血圧上昇/脳出血各 1 例）及び M03-651 試験の 2 例（ブドウ球菌性肺炎及び脳出血各 1 例）に加えて、新たに肺膿瘍 1 例（M03-651 試験）及び小腸イレウス 1 例（M05-775 試験）が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。また解析対象外の死亡として本剤投与 70 日以後に発現した有害事象により MRSA 敗血症性ショック（M03-651 試験）、間質性肺炎（M05-775 試験）、脳出血（M03-651 試験）各 1 例の死亡が認められ、MRSA 敗血症性ショックについては因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、42.4 %（162/382 例）に認められ、副作用とされた事象は、肺炎 2.1%（8/382 例）、蜂巣炎 1.6%（6/382 例）、気管支炎 1.3%（5/382 例）、帯状疱疹 1.3%（5/382 例）、関節リウマチ 0.8%（3/382 例）、腎盂腎炎 0.8%（3/382 例）等であった。投与中止に至った有害事象は、20.4 %（78 例）であり、主な事象は、関節リウマチ 5.5%（21/382 例）、上気道炎症 2.6%（10/382 例）、そう痒症 2.1%（8/382 例）、発疹 1.8%（7/382 例）、鼻咽頭炎 4.5%（17/382 例）、不眠症 1.6%（6/382 例）、紅斑 1.6%（6/382 例）等であった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、86.9 %（332/382 例）に認められた。主な発現事象（臨床検査値異常変動を含まない）は、注射部位紅斑 21.7 %（83 例）、鼻咽頭炎 16.0 %（61 例）、注射部位反応 12.0 %（46 例）、発疹 10.2 %（39 例）、注射部位そう痒感 7.3 %（28 例）、気管支炎 5.2 %（20 例）、そう痒症 5.2 %（20 例）、上気道感染 5.0 %（19 例）、紅斑 5.0 %（19 例）等であり、主な臨床検査値異常変動は、DNA 抗体陽性 24.6 %（94 例）、抗核抗体陽性 18.8 %（72 例）等であった。

以上より申請者は、統合解析の結果は申請時に提出した国内臨床試験成績と同様であり、本剤の安全性プロファイルに変化は認められないことを説明した。

（10）欧米人 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相継続投与試験（添付資料 5.3.5.2-2 : DE018<2000 年 6 月～20 年 月>）

海外 DE001/DE003、DE004、DE007、DE010 及び DE011 試験を完了した欧米人 RA 患者を対象に、長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検継続投与試験が実施された。用法・用量は、本剤 40 mg を隔週皮下投与することとされ、96 週間の投与期間が設定された。なお、MTX が併用されていた被験者については、先行する試験の最終観察日と同一の用量及び投与経路により MTX の併用が可能とされた。また、本試験開始 8 週以降に DAS28¹⁶（Modified Disease Activity Score on 28 Joint Counts）により評価された疾患活動性の増加に応じて、本剤 40 mg 隔週投与から 40 mg 毎週投与への変更が可能とされた¹⁷。

総登録症例数は 796 例（DE001/DE003 : 68 例、DE004 : 13 例、DE007 : 200 例、DE010 :

¹⁶ 観察対象関節 28 関節における疼痛（圧痛又は運動痛）関節数（TJC）、腫脹関節数（SJC）ならびに ESR、患者による全般評価（GH）を用いて以下の計算式により算出。 $DAS28=0.56\sqrt{TJC}+0.28\sqrt{SJC}+0.7\ln ESR+0.014\times GH$

¹⁷ 疾患活動性の増加が最初に確認されてから 1～4 週後の観察日に DAS28 が 3.2 より大きく、かつ組み入れ時と比較して 1.2 以上の増加が認められた場合には増量可能とされた。

43 例、DE011 : 472 例) であり、未投与例 2 例を除く 794 例が安全性解析対象及び有効性の FAS 解析対象であった (データカットオフは 20 年 月¹⁸⁾。カットオフ時点において 656 例 (82.6 %) の患者が治験を継続中であり、138 例 (効果不十分/原疾患の悪化 77 例、有害事象 32 例、同意の撤回 18 例、死亡 4 例等) が試験を中止した。8 週以降に 40 mg 毎週投与へ増量した被験者は 187 例であった。

投与 48 週目までの FAS における ACR20、50 及び 70 反応率は下表のとおりであった。

表 ACR20、50 及び 70 反応率

| 評価時期 | ACR20 | ACR50 | ACR70 |
|------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 0 週 | 61.6% (482/782 例) | 35.7% (279/782 例) | 16.2% (127/783 例) |
| 8 週 | 59.0% (459/778 例) | 35.3% (275/778 例) | 17.9% (140/780 例) |
| 16 週 | 62.3% (453/727 例) | 37.6% (274/729 例) | 18.2% (133/732 例) |
| 24 週 | 64.6% (440/681 例) | 38.0% (257/676 例) | 19.0% (130/683 例) |
| 32 週 | 67.3% (378/562 例) | 41.0% (231/563 例) | 20.6% (116/563 例) |
| 40 週 | 69.8% (278/398 例) | 44.2% (176/398 例) | 20.5% (82/400 例) |
| 48 週 | 71.2% (141/198 例) | 42.9% (85/198 例) | 22.2% (44/198 例) |

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、カットオフ時点までに 96.6 % (767/794 例) に認められた。死亡例は治験期間中に 3 例 (原因不明の死亡 2 例<40 mg 毎週投与 1 例、40 mg 隔週投与 1 例>、胃腸障害/結腸狭窄/治癒異常/敗血症<40 mg 隔週投与 1 例>)、追跡調査期間中に 2 例 (心筋梗塞/肺炎、心停止<いずれも 40 mg 隔週投与>) 認められ、心停止以外の事象は因果関係を否定されなかった。重篤な有害事象は、21.4 % (170/794 例) であり、主な事象は、外科手術 63 例 (40 mg 隔週投与及び 40 mg 毎週投与でそれぞれ 54/794 例及び 9/187 例、以下同様)、RA 症状の再燃 20 例 (17 例及び 4 例)、関節障害 8 例 (7 例及び 1 例)、敗血症、肺障害、関節痛、治癒異常及び滑膜炎各 4 例 (敗血症は 40 mg 隔週投与 3 例及び毎週投与 1 例、その他の事象は隔週投与のみに発現) 等であり、死亡例、RA 症状の再燃等を除いて多くの転帰は「回復」であった。有害事象による投与中止は 5.4 % (43¹⁹⁾/794 例) に認められ、主な事象は RA 症状の再燃 15 例、敗血症 4 例、死亡 2 例等であった (HARTS による集計)。

主な副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の発現状況は、次表のとおりであった。

¹⁸ 米国及び EU での RA を適応とした承認申請のために準備された中間報告書におけるカットオフ時点。

¹⁹ 43 例中 11 例は先行する試験期間中に事象が発現。

表 主な副作用の発現

| 症例数 | 794 |
|------------------------|-------------|
| 副作用合計 | 65.2% (518) |
| 臨床検査値変動を含まない | |
| 鼻咽頭炎 | 12.2% (97) |
| 高コレステロール血症 | 5.7% (45) |
| 気管支炎 | 4.7% (37) |
| 関節リウマチ | 4.3% (34) |
| 咳嗽 | 3.8% (30) |
| 臨床検査値異常変動 | |
| リンパ球数減少 | 11.6% (92) |
| ヘモグロビン減少 | 6.9% (55) |
| 活性化部分トロンボプラスチン 時間延長 | 5.0% (40) |
| 血中トリグリセリド増加 | 4.8% (38) |
| 血中尿酸増加 | 3.5% (28) |

() 内は例数を表示

以上より申請者は、本剤 40 mg 隔週投与により有効性が持続することが確認され、感染症の発現に留意が必要であるものの、安全性プロファイルは先行臨床試験と同様であり安全性に大きな問題はないと考える旨を説明した。

(11) 欧米人 RA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (添付資料 5.3.5.4-4 : DE007<19 年 月~20 年 月>) (安全性評価資料)

1 剤以上の DMARDs 治療が無効であり、腫脹関節数 10 及び疼痛関節数 12 以上を有する 18 歳以上の欧米人 RA 患者 (目標症例数 1 群 64 例、計 256 例) を対象に、本剤の至適用量を検討するため、プラセボ対照二重盲検試験が実施された。用法・用量は、本剤 20、40、80 mg 又はプラセボの毎週皮下投与とされ、12 週間の投与期間が設定された。

総投与症例数は 284 例 (20 mg 群 72 例、40 mg 群 70 例、80 mg 群 72 例、プラセボ群 70 例) であり、全例が安全性解析対象、Felty 症候群と考えられた 1 例を除く 283 例が有効性の FAS 解析対象、さらに腫脹関節数不足、疼痛関節数不足等の組入れ基準違反 18 例を除く 265 例が PPS 解析対象であった。

主要評価項目である FAS における投与 12 週目の ACR20 反応率は、20 mg 群 50.7% (36/71 例)、40 mg 群 57.1% (40/70 例)、80 mg 群 54.2% (39/72 例)、プラセボ群 10.0% (7/70 例) であり、いずれも本剤群はプラセボ群と比較して有意な改善を認めた (それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.05$ 、閉手順により高用量群から順に Pearson の χ^2 検定)。

有害事象は、本剤群 99.1% (212/214 例) < 20 mg 群 98.6% (71/72 例)、40 mg 群 98.6% (69/70 例)、80 mg 群 100.0% (72/72 例) >、プラセボ群 98.6% (69/70 例) に認められた。死亡例は 80 mg 群で 1 例 (心筋梗塞) 認められたが、因果関係は「多分関連なし」と評価された。なお、結腸憩室炎により 74 日目に治験を中止した 40 mg 群の 1 例及び一過性発疹/倦怠感/関節痛/注射部位反応により 22 日目に治験を中止した 40 mg 群の 1 例が、それぞれ

治験 277 日目（事象名は不明）及び 283 日目（肺炎/心停止）に死亡しており、いずれも治験中止の原因となった事象については副作用とされたが、死亡との因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、20 mg 群 2 例、40 mg 群 5 例、80 mg 群 9 例、プラセボ群 7 例に認められ、20 mg 群のヘモグロビン減少、40 mg 群の RA 症状の再燃、胃腸障害、80 mg 群の胸郭痛、尿路感染、感染、プラセボ群の RA 症状の再燃は副作用とされたが、転帰はいずれも「消失/回復」であった。有害事象による投与中止は、7 例（40 mg 群 4 例：発熱、発疹/倦怠感/関節痛/注射部位反応、胃腸障害、血小板減少症<治験薬投与前の事象>、80 mg 群 2 例：RA 症状の再燃/外科手術、不安、プラセボ群 1 例：血管炎/麻痺/四肢痛）に認められ、40 mg 群の発疹/倦怠感/関節痛/注射部位反応、胃腸障害、80 mg 群の不安は副作用とされた（HARTS による集計）。

主な副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況は、下表のとおりであった。

主な副作用の発現

| | 20 mg 毎週 | 40 mg 毎週 | 80 mg 毎週 | 本剤群合計 | プラセボ群 |
|------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| 症例数 | 72 | 70 | 72 | 214 | 70 |
| 副作用合計 | 63.9 % (46) | 68.6 % (48) | 63.9 % (46) | 65.4 % (140) | 61.4 % (43) |
| 注射部位疼痛 | 13.9% (10) | 11.4 % (8) | 6.9 % (5) | 10.7 % (23) | 2.9 % (2) |
| リンパ球数減少 | 8.3% (6) | 12.9% (9) | 11.1% (8) | 10.7 % (23) | 14.3% (10) |
| 注射部位刺激感 | 12.5 % (9) | 5.7 % (4) | 6.9 % (5) | 8.4 % (18) | 0.0 % (0) |
| 鼻咽頭炎 | 8.3 % (6) | 5.7 % (4) | 5.6 % (4) | 6.5 % (14) | 5.7 % (4) |
| 頭痛 | 9.7 % (7) | 8.6 % (6) | 0.0 % (0) | 6.1 % (13) | 4.3 % (3) |
| そう痒症 | 4.2 % (3) | 5.7 % (4) | 8.3 % (6) | 6.1 % (13) | 2.9 % (2) |
| 注射部位紅班 | 2.8 % (2) | 5.7 % (4) | 5.6 % (4) | 4.7 % (10) | 0.0 % (0) |
| 発疹 | 4.2 % (3) | 5.7 % (4) | 2.8 % (2) | 4.2 % (9) | 0.0 % (0) |
| 血管障害 | 2.8% (2) | 4.3% (3) | 5.6% (4) | 4.2 % (9) | 2.9% (2) |
| 体重増加 | 1.4 % (1) | 4.3 % (3) | 5.6 % (4) | 3.7 % (8) | 2.9 % (2) |
| そう痒性皮膚疹 | 6.9% (5) | 4.3% (3) | 0.0 % (0) | 3.7 % (8) | 4.3% (3) |
| 疲労 | 5.6% (4) | 2.9% (2) | 2.8% (2) | 3.7 % (8) | 2.9% (2) |
| 高コレステロール血症 | 5.6% (4) | 2.9% (2) | 2.8% (2) | 3.7 % (8) | 1.4% (1) |
| 咳嗽 | 5.6% (4) | 2.9% (2) | 2.8% (2) | 3.7 % (8) | 1.4% (1) |

() 内は例数を表示

以上より申請者は、本剤 20 mg から 80 mg までの用量範囲において有効性が確認され、安全性にも大きな問題はないと考える旨を説明した。

(12) 欧米人早期 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.4-3 : DE013<2000 年 12 月～20 年 月>）（安全性評価資料）

MTX 未投与の欧米人早期 RA 患者（目標症例数 1 群 250 例、計 750 例）を対象に、MTX 及び本剤 40 mg の併用投与と MTX 単独投与の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照

二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 40 mg 隔週（本剤単独群）、本剤 40 mg 隔週及び MTX 毎週（20 mg/週以下）（併用群）、あるいは MTX 毎週（20 mg/週以下）（MTX 単独群）のいずれかを投与することとされ、2 年間の投与期間が設定された。

総投与症例数は 799 例（本剤単独群 274 例、併用群 268 例、MTX 単独群 257 例）であり、全例が安全性解析対象及び有効性の FAS 解析対象であった。

第一の主要評価項目である FAS における併用群及び MTX 単独群における投与 52 週目の ACR50 反応率²⁰は、MTX 単独群 45.9 %（118/257 例）、併用群 61.6 %（165/268 例）であり、併用群は MTX 単独群と比較して有意な改善が認められた（ $p < 0.001$ 、Pearson の χ^2 検定）。第二の主要評価項目²¹である FAS における投与 52 週目の Modified Sharp スコアのベースラインからの変化量は、下表のとおりであり、併用群では MTX 単独群と比較し関節の構造的損傷の有意な進行抑制が認められた（ $p < 0.001$ 、Mann-Whitney U 検定）。

表 投与 52 週目の Modified Sharp スコアにおけるベースラインからの変化量

| | MTX 単独群 (N=257) | | | 併用群 (N=268) | | | p 値 ^{a)} |
|----------------|-----------------|------|------------|-------------|------|------------|-------------------|
| | 平均値±SD | 中央値 | 範囲 | 平均値±SD | 中央値 | 範囲 | |
| ベースライン | 21.8±22.2 | 15.5 | 0.0~149.5 | 18.1±20.1 | 13.3 | 0.0~137.5 | |
| 投与 52 週目 (変化量) | 5.7±12.7 | 2.5 | -58.0~78.5 | 1.3±6.5 | 0.0 | -68.0~29.5 | <0.001 |

a) Mann-Whitney U 検定による併用群と MTX 単独群の対比較

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、MTX 群 95.3 %（245/257 例）、本剤単独群 95.6 %（262/274 例）、併用群 97.8 %（262/268 例）に認められた。死亡例は、本試験期間中に 6 例（MTX 群：大葉性肺炎 NOS 1 例、本剤単独群：結腸癌第 4 期、肝壊死、死亡 NOS 及び肝転移各 1 例、併用群：卵巣癌 NOS 1 例）認められ、本剤単独群の結腸癌第 4 期以外の症例は副作用とされた。重篤な有害事象は、MTX 群 16.7 %（43/257 例）、本剤単独群 23.0 %（63/274 例）、併用群 20.5 %（55/268 例）に認められ、主な事象は MTX 群：関節炎 NOS 増悪 4 例、腸管閉塞 NOS、発熱及び RA 増悪各 2 例等、本剤単独群：RA 増悪 7 例、関節炎 NOS 増悪 6 例、関節痛及び限局性骨関節炎各 4 例、不安定狭心症、片側白内障、胆石症、胸椎骨折、脱水及び自然流産 NOS 各 2 例等、併用群：胆石症及び RA 増悪各 3 例、腹痛 NOS、蜂巣炎、肺炎 NOS 及び基底細胞癌各 2 例等であり、関節炎 NOS 増悪、蜂巣炎、肺炎 NOS 等が副作用とされた。有害事象による投与中止は、MTX 群 11.3 %（29/257 例：ALT 増加、肝機能検査値異常、関節炎 NOS 増悪各 2 例等）、本剤単独群 13.9 %（38/274 例：関節炎 NOS 増悪 8 例、RA 増悪 4 例、ALT 増加、過敏症 NOS、呼吸困難各 2 例等）、併用群 12.7 %（34/268 例：肝機能検査値 NOS 異常 5 例、ALT 増加 4 例、白血球減少症 NOS、好中球減少症、AST 増加、関節炎 NOS 増悪各 2 例等）に認められ、ALT 増加、AST 増加、RA 増悪等は副作用とされた。

²⁰ 投与 52 週目の ACR が欠測の被験者は非反応例として扱われた。

²¹ 第一の主要評価項目において併用群の MTX 群との優越性が検証された場合にのみ、第二の主要評価項目の解析を行うこととされた。

主な副作用の発現状況は、下表のとおりであった。

表 主な副作用の発現

| | MTX 群 | 本剤単独群 | 併用群 |
|------------|--------------|--------------|--------------|
| 症例数 | 257 | 274 | 268 |
| 副作用合計 | 66.5 % (171) | 65.3 % (179) | 69.8 % (187) |
| 臨床検査値変動を除く | | | |
| 嘔気 | 12.8 % (33) | 10.2 % (28) | 10.8 % (29) |
| 鼻咽頭炎 | 10.9 % (28) | 8.0 % (22) | 10.1 % (27) |
| 頭痛NOS | 5.1 % (13) | 7.3 % (20) | 9.0 % (24) |
| 咳嗽 | 3.5 % (9) | 4.7 % (13) | 3.0 % (8) |
| 咽頭炎NOS | 3.1 % (8) | 4.4 % (12) | 3.4 % (9) |
| 副鼻腔炎NOS | 1.6 % (4) | 4.4 % (12) | 4.5 % (12) |
| 上気道感染NOS | 6.6 % (17) | 4.0 % (11) | 8.2 % (22) |
| 下痢NOS | 5.8 % (15) | 3.7 % (10) | 5.6 % (15) |
| 消化不良 | 3.5 % (9) | 3.3 % (9) | 2.2 % (6) |
| 口腔内潰瘍形成 | 5.4 % (14) | 3.3 % (9) | 3.7 % (10) |
| 注射部位反応NOS | 0.8 % (2) | 3.3 % (9) | 4.1 % (11) |
| 脱毛症 | 3.5 % (9) | 3.3 % (9) | 5.6 % (15) |
| 腹痛NOS | 0.8 % (2) | 2.9 % (8) | 2.2 % (6) |
| リンパ節症 | 0.8 % (2) | 2.6 % (7) | 0.4 % (1) |
| 疲労 | 2.7 % (7) | 2.6 % (7) | 3.0 % (8) |
| 注射部位紅斑 | 0.4 % (1) | 2.6 % (7) | 2.2 % (6) |
| 尿路感染NOS | 2.7 % (7) | 2.6 % (7) | 3.7 % (10) |
| そう痒症NOS | 1.9 % (5) | 2.6 % (7) | 1.5 % (4) |
| 臨床検査値異常変動 | | | |
| 肝機能検査NOS異常 | 4.7 % (12) | 1.8 % (5) | 6.7 % (18) |
| ALT 増加 | 3.5 % (9) | 1.5 % (4) | 7.5 % (20) |

<機構における審査の概略>

(1) 海外臨床試験成績の外挿可能性について

機構は、国内外臨床試験では前治療として使用された DMARDs の種類、併用数、使用量等が異なっていることから、これらの差異が国内外試験成績の比較に際し問題とならないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内 M02-575 試験及び海外 DE011 試験における前治療としての DMARDs の使用状況を比較したところ、MTX の使用経験があった被験者の割合は国内 87.2 %、海外 89.9 % と同程度であり、その他の DMARDs については承認状況の違い等により使用薬剤の種類や使用割合は国内外でやや異なるものの、使用薬剤数の分布は国内外でほぼ同様であったこと、一方、MTX の平均使用量は国内 7.0 mg/週、海外 16.2 mg/週と海外で 2.3 倍多く、MTX 以外の主な DMARDs の平均使用量も海外で 1.38～3.85 倍多かったことなどを説明した。また申請者は、DMARDs の種類別、使用経験の有無別、使用薬剤の種類別、MTX の使用量別（本邦承認用量使用例での国内外比較、海外 DE011 試験について本邦承認用量使用

例と未承認用量使用例での比較)で、国内 M02-575 試験及び海外 DE011 試験における有効性及び安全性データを層別解析したところ、有効性評価 (ACR 反応率) においてはいずれの因子についても国内外で差はみられず、また、海外 DE011 試験成績に関する MTX の本邦承認用量と未承認用量での比較においても有効性に差は認められなかったこと、安全性評価においては、MTX の使用経験がある症例で重篤な副作用の発現率が海外試験 (3.0 % <6/199 例>) に比べ国内試験 (7.9 % <12/152 例>) で高かった以外には差は認められなかったことを説明し、前治療薬の DMARDs の差異は国内外の試験成績を比較する上で問題とはならないと考える旨を回答した。

機構は、国内 M02-575 試験及び海外 DE011 試験における患者背景の差異が、本剤の有効性及び安全性評価に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内 M02-575 試験及び海外 DE011 試験の患者背景を比較したところ、平均体重 (海外 : 68.8kg、国内 : 53.7kg) 及び疾患活動性のうち疼痛関節数 (TJC) (海外 : 34.4 ヲ所、国内 : 24.4 ヲ所) 以外に差異は認められず、両試験の被験者集団は概ね類似していると考えられたこと、また差異の認められた体重及び TJC についても、これら個々の因子と ACR 反応率、有害事象発現率等との間に国内外試験ともに一定の傾向は認められず、これらの差異が本剤の有効性及び安全性評価に及ぼす影響は少ないと考える旨を説明した。

機構は、国内 M02-575 試験では本剤の皮下投与はすべて医療従事者により実施されているのに対し、海外 DE011 試験では患者自身又はその家族により実施されていることから、当該差異が本剤の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性についても説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外 DE011 試験は自己注射により実施したため、国内 M02-575 試験に比べ被験者の受診回数が少ないが、有効性及び安全性の評価項目と評価実施時期等は国内外試験で同様であり、有害事象は両試験とも受診時に聞き取りにより収集していることから、注射方法の違いが本剤の有効性及び安全性評価に及ぼす影響は少ないと考える旨を説明した。

機構は、国内 M02-575 試験における注射部位反応の発現率 (40mg 群で 30.8 % <28/91 例>) が、海外 DE011 試験 (40mg 群で 17.7 % <20/113 例>) と比較し高率であった原因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外臨床試験で注射部位反応の発現率に相違がみられた明確な原因は不明であるものの、国内第 I 相試験において 7/16 例に注射部位皮疹が認められたことを踏まえ、国内臨床試験の同意説明文書には注射部位反応に関する詳細な記載がなされていたために、国内においては医師又は被験者が注射部位反応により過敏になっていたことが国内外差を生じた要因の一つと推察され、国内外試験で発現した注射部位反応はいずれも軽度又は中等度で臨床的に問題となるものではなかったことから、日本人と欧米人で本剤の注射部位の反応性に本質的な違いはないと考える旨を説明した。

さらに機構は、国内外試験で臨床検査値異常の発現傾向が大きく異なり、血中アルカリホスファターゼ増加 (国内 40 mg 群及び海外 40 mg 群でそれぞれ 0 % <0/91 例>及び

26.5 %<30/113 例>、以下同様)、ヘモグロビン減少 (2.2 %<2/91 例>及び 27.4 %<31/113 例>)、血中尿素増加 (2.2 %<2/91 例>及び 23.9 %<27/113 例>) 等については海外 DE011 試験で、抗核抗体陽性 (16.5 %<15/91 例>及び 0.0 %<0/113 例>)、DNA 抗体陽性 (20.9 %<19/91 例>及び 0.0 %<0/113 例>) 等については国内 M02-575 試験で発現率が高かった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、臨床検査値については、国内 M02-575 試験では医師が変動の程度に医学的な意味があると判断した場合に有害事象としていたのに対し、海外 DE011 試験ではすべての異常値を有害事象と評価していたことから、多くの項目で国内試験に比べ海外試験における異常値の発現率が高くなったと考えられ、各項目ともに本剤投与前後の平均変化量及び投与後に正常値から異常値へ変化した症例の割合に国内外差は認められなかったことから、国内外における差異は臨床的に意味のあるものではないと考えられることを説明した。また、国内 M02-575 試験では全症例について抗核抗体及び抗 DNA 抗体を測定し、抗核抗体は 1 : 40 以上、抗 DNA 抗体は 6 IU/mL 以上を異常値と判定していたのに対し、海外 DE011 試験では抗核抗体については 1 : 80 以上を異常値と判定し、抗核抗体が陽性の場合のみ抗 DNA 抗体を測定し、25 IU/mL 以上を異常値と判定していたために、国内試験において自己抗体陽性の発現率が高くなったと考えられ、国内試験データを海外と同様の基準で再評価した場合には、国内外で同様の傾向 (抗核抗体が投与後に陽性となった割合 : 国内試験<本剤群 18.3 %、プラセボ群 5.7 %>、海外試験<本剤群 30.6 %、プラセボ群 14.5 %>、投与後に抗核抗体が陽性の被験者のうち、抗 DNA 抗体が陰性から陽性となった割合 : 国内試験<本剤群 13.6 %、プラセボ群 0 %>、海外試験<本剤群 11.1 %、プラセボ群 0 %>) が認められたことから、本剤による自己抗体への影響に日本人と欧米人で明らかな相違はないと考える旨を説明した。

機構は、試験の実施時期の違い等やむをえない事情があることは理解するものの、国内 M02-575 試験及び海外 DE011 試験においては、注射方法の違いにより投与部位反応等の評価、投与後の症状の観察等に差異がある可能性は否定できないと考えられること、また、臨床検査値に関する有害事象の判定基準や有害事象の読み替え方法 (DE011 試験の読み替えには HARTS が用いられ、後に MedDRA に読み替えられている) が異なることなどの点に留意が必要であると考え。しかしながら、承認申請資料、照会事項回答等から判断して本剤の国内外試験成績に本質的な違いはないと考えられ、RA 領域におけるブリッジングが可能であることは類薬でも概ね示されていることなども考慮すると、海外試験成績を外挿し、日本人 RA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

(2) 本剤の位置付けについて

機構は、既承認の TNF α 阻害剤であるインフリキシマブ及びエタネルセプトに対する本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤、インフリキシマブ及びエタネルセプトは、いずれも 1 剤以上の DMARDs を含む既存治療で効果不十分な RA 患者に対して有効性を示すことがプラセボ対照試験に

より確認されており（下表）、各薬剤の直接比較試験は行われておらず、また各臨床試験のデザインも異なるため、これらの試験成績の比較解釈には注意を要するものの、各薬剤の有効性に大きな相違はないと考えられることから、RA 治療における本剤の位置付けは既存の TNF 阻害剤と同様に既存療法で効果不十分な場合に使用される薬剤となるものと考えている旨を説明した。

表 国内プラセボ対照試験の有効性比較

| | 本剤（アダリムマブ） M02-575 | | | インフリキシマブ TA-650-P3-01 | | | エタネルセプト 202-JA | | |
|-------|-----------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| | DMARDs 併用なし | | | MTX 併用あり | | | DMARDs 併用なし | | |
| | 24 週（隔週） | | | 14 週（0、2、6、14 週） | | | 12 週（週 2 回） | | |
| | プラセボ (87 例) | 40 mg (91 例) | 80 mg (87 例) | プラセボ (47 例) | 3 mg/kg (49 例) | 10mg/kg (51 例) | プラセボ (48 例) | 10 mg (50 例) | 25 mg (49 例) |
| ACR20 | 13.8 % | 44.0 % | 50.6 % | 23.4 % | 61.2 % | 52.9 % | 6.3 % | 64.0 % | 65.3 % |
| ACR50 | 5.7 % | 24.2 % | 32.2 % | 8.5 % | 30.6 % | 35.3 % | 0.0 % | 32.0 % | 26.5 % |
| ACR70 | 1.1 % | 12.1 % | 14.9 % | — | — | — | 0.0 % | 12.0 % | 10.2 % |

また申請者は、本剤はヒト型抗体であるため重篤な免疫反応を起こすリスクは小さいと考えられ、単独、DMARDs との併用のいずれにおいても使用可能であり、この点においては、キメラ型抗体であるため重篤な免疫反応による投与時反応のリスクがあることが知られており、抗体の産生抑制のため MTX との併用を要するインフリキシマブと比較して優れていると考えられること、また、本剤の用法は 2 週間に 1 回の皮下投与であり、RA 患者の平均的な受診頻度に近いことから負担が少ない上、プレフィルドシリンジのため自己注射時にも投与が簡便に実施できるという点においても、2 時間以上かけて点滴静注を行うインフリキシマブ及び 1 週間に 2 回の皮下投与を要し、かつ凍結乾燥品であるため注射前に調製が必要なエタネルセプトと比較して優れていると考えられることを説明し、現時点ではいずれの TNF α 阻害剤を優先的に使用すべきかというコンセンサスは得られていないものの（Emry P et al, *Drugs of Today* 41:155-163, 2005）、以上のような利点を踏まえると、本剤は現在承認されている生物学的製剤の中では第一選択薬として位置付けられるものと考えている旨を説明した。

さらに申請者は、本剤については、標準的 RA 治療で効果不十分であった RA 患者を対象に、EU 及びオーストラリアで実施された M02-497 試験（ReACT）において、インフリキシマブ、エタネルセプト又はその両剤ともに効果が不十分であった患者に対しても有効性を示し得ることが確認されていることから、既にインフリキシマブ及びエタネルセプトが承認されている現状においても、本剤は有益な治療手段になると考える旨を説明した。

機構は、本剤の位置付けを既存の TNF α 阻害剤と同様に既存療法で効果不十分な場合に使用される薬剤とみなすことについては特に異論はない。しかしながら、MTX 等との併用においても使用可能としている点については、本邦では MTX 等との併用時の安全性及び有効性は十分に検討されておらず、AAA 産生等への影響も明らかにされていないことを踏まえ

ると（「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照）、現時点においては、むしろ安易な併用は避け、患者の病態等に応じて、併用の必要性を慎重に判断するよう注意喚起することが適切であると考え。また、本剤が既存の TNF α 阻害剤に比べ利便性等の点で優る可能性があることを否定するものではないが、本剤が既存の TNF α 阻害剤の中で第一選択薬になるとの見解については、各薬剤の直接的な比較はなされておらず、本邦における本剤の使用経験は十分ではないこと等からも適切ではなく、TNF α 阻害剤の使い分けについては、各薬剤の特性、リスク・ベネフィット等の情報を十分に集積した上で、今後さらに検討すべきであると考え。さらに、インフリキシマブ、エタネルセプトが効果不十分な患者への本剤の適用も可能とする点については、切り替え時の安全性等が十分に明らかにされていない現時点では当該患者への適用を推奨し得る段階ではないと考えられ、他の TNF α 阻害剤効果不十分例に対して本剤が有効性を示す機序、また本剤効果不十分例に対する他の TNF α 阻害剤の適用可能性等も含め、今後さらに検討がなされるべきであると考え。

（3）有効性について

機構は、本申請にあたり提出された臨床試験成績から、RA における関節痛等の症状の軽減に対する本剤の有効性は示されていると判断するが、RA 治療の最終目的には関節痛の軽減のみならず関節破壊の防止も含まれる（American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines, *Arthritis Rheum* 46:328-346, 2002）ことが認識されている現状を勘案すると、製造販売後に国内で実施予定とされている本剤と MTX の併用投与、本剤単独投与及び MTX 単独投与における関節破壊抑制作用を比較検討するための臨床試験（「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照）を早急に実施し、関節破壊の防止に対する本剤の有効性についても明らかにする必要があると考え。

（4）用法・用量について

1) 増量について

機構は、申請用法・用量（案）には「効果が不十分の場合、1回 80 mg まで増量できる」旨が規定されているが、海外での増量時の用法・用量は 40 mg 毎週投与であることから、本邦の増量用量として 80 mg 隔週投与を設定した根拠について、40 mg 毎週投与との薬物動態、有効性、安全性等の比較結果も示しながら説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、欧米においては本剤の臨床開発時には既に自己注射が普及していたため、本剤の海外臨床試験は自己注射により実施したが、本邦では自己注射が普及しておらず、また日本人 RA 患者における本剤の臨床使用経験が少なかったことから、国内臨床試験における本剤の投与は治験実施施設で実施することとしたこと、その際、増量時の用法を海外と同様に毎週投与とすることは、日本人 RA 患者の安定期の受診頻度が 1 ヶ月に 1 回もしくは 2 ヶ月に 1 回程度であることを考慮すると、被験者の負担が大きく困難と考えられたことから、血清中本薬濃度のシミュレーションの結果より（定常状態における平均濃度（ C_{ave} ）は 40 mg

毎週投与で $7.14 \pm 3.50 \mu\text{g/mL}$ 、80 mg 隔週投与で $6.90 \pm 3.29 \mu\text{g/mL}$ ）、40 mg 毎週投与と同程度の有効性が期待できると考えられた 80 mg 隔週投与を国内臨床試験における増量用量に設定したことを説明した。また、国内 M02-575 試験の 80 mg 隔週群と海外 DE011 試験の 40 mg 毎週群における ACR 反応率及び有害事象発現率を比較したところ（下表）、ACR 反応率は両投与群ではほぼ同様であり、有害事象については、注射部位反応が 80 mg 隔週群において、高度の有害事象が 40 mg 毎週群において多く発現したが、これらは投与頻度ではなく試験間差に起因するもの（投与部位反応は全体の傾向として海外 DE011 試験よりも国内 M02-575 試験で高率に発現しており、また、高度の有害事象は臨床検査、筋骨格系及び結合組織障害等で 40 mg 毎週群の発現率が高かったが、DE011 試験のプラセボ群及び他の本剤群でも同様に認められている）と考えられ、両投与方法の有効性及び安全性に臨床的な差はないと考えられることを説明した。

表 40 mg 毎週投与及び 80 mg 隔週投与における ACR 反応率

| | DE011 試験 40 mg 毎週 | M02-575 試験 80 mg 隔週 |
|-------|----------------------|------------------------|
| | % (n/N) | % (n/N) |
| ACR20 | 53.4 (55/103) | 50.6 (44/87) |
| ACR50 | 35.0 (36/103) | 32.2 (28/87) |
| ACR70 | 18.4 (19/103) | 14.9 (13/87) |

表 40 mg 毎週投与及び 80 mg 隔週投与で認められた有害事象

| | DE011 試験 40 mg 毎週 N=103 n (%) | M02-575 試験 80 mg 隔週 N=87 n (%) |
|------------------------------|--|---|
| | 有害事象 | 102 (99.0) |
| 重篤な有害事象 | 11 (10.7) | 8(9.2) |
| 高度の有害事象 | 21 (20.4) | 5(5.7) |
| 感染症 | 50 (48.5) | 37(42.5) |
| 重篤な感染症 | 2 (1.9) | 3(3.4) |
| 注射部位反応 | 24 (23.3) | 29(33.3) |
| 免疫反応 | 1 (1.0) | 0(0) |
| 悪性腫瘍 | 1 (1.0) | 0(0) |
| 結核を含む日和見感染症 | 0 (0.0) | 0(0) |
| 死亡に至った有害事象 | 1 (1.0) | 1(1.1) |
| 中止に至った有害事象 | 5 (4.9) | 3(3.4) |
| 治験薬との因果関係「多分関連あり」 以上の有害事象 | 69 (67.0) | 61 (70.1) |

なお申請者は、海外 DE011 試験において隔週投与と毎週投与を比較する目的で、40 mg 隔週投与と 20 mg 毎週投与の比較を行った結果、両投与群の血清中トラフ濃度の推移、有効性及び安全性は同様であることが確認されていることを併せて説明した。

機構は、国内 M02-575 試験において、AAA 陰性群における 40 mg 隔週群と 80 mg 隔週群の ACR20 反応率は同程度である（それぞれ 56.9 %<29/51 例>及び 56.3 %<36/64 例>）こと

を踏まえ、本剤 40 mg 隔週投与で効果不十分の場合に 80 mg 隔週投与への増量が妥当と考える根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、M02-575 試験において、AAA 陰性群では 40 mg 隔週群と 80 mg 隔週群の有効性に差は認められていないものの、AAA 陽性群では 80 mg 隔週群の ACR20 反応率

(34.8 % < 8/23 例 >) は 40 mg 隔週群 (27.5 % < 11/40 例 >) に比べ高く、この理由は、AAA 陽性患者では AAA 陰性患者に比べて血清中本薬濃度が低下しているため、投与量に依存して効果の増大がみられたものと考えられ、40 mg 隔週投与において AAA の発現に伴う血清中本薬濃度の低下により十分な効果が得られない症例に対しては増量により効果を補うことが可能であるとする旨を説明した。

また申請者は、海外 DE018 試験 (DE011 試験等からの継続試験) では 40 mg 隔週投与で効果の減弱が認められた症例について 40 mg 毎週投与への増量が行われており、このうち

一部の症例では血清中本薬濃度、AAA 濃度、有効性 (ACR-N) との関係が検討され、右図のように、有効性減弱の時期、AAA の産生時期及び本薬濃度低下時期には関連性があり、増量後の本薬濃度の上昇、AAA の消失及び有効性の回復にも関連性が認められることが示されていること、また増量例全例 (187/794 例) での ACR

反応率の推移においても、次表のとおり増量による有効性の回復が認められており、増量前後の安全性プロファイルにも特段の差異は認められていないことを説明した。

さらに申請者は、国内 M02-575 試験の継続投与試験である M03-651 試験においても効果の減弱が認められた症例に対し 80mg 隔週投与への増量が行われており、現時点において増量時の血清中本薬濃度と AAA 濃度、有効性パラメータ等との関係については十分なデータが集積されていないが、増量時の有効性及び安全性については、次表のとおり、海外 DE018 試験と同様の傾向が示されていることを説明し、以上より、40 mg 隔週投与で十分な効果が得られない患者に対し 80 mg 隔週投与への増量を行うことは妥当と考える旨を回答した。

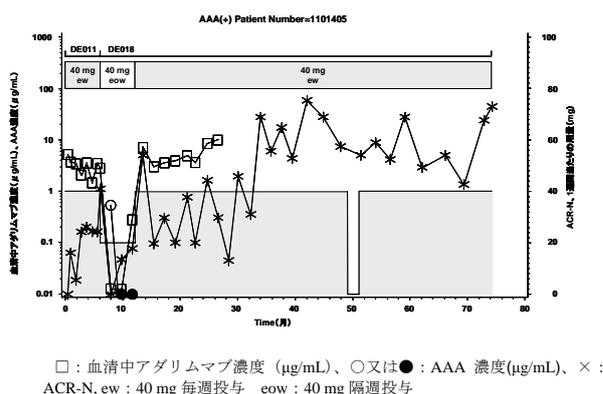


図 DE011 試験から DE018 試験に移行した症例の血清中本薬濃度、AAA 濃度と有効性の推移 (一例)

表 海外 DE018 試験の増量例における ACR の推移

| 評価時期 | 全症例 (N=187) | | | | | |
|----------|-------------|------------|-------|-----------|-------|-----------|
| | ACR20 | | ACR50 | | ACR70 | |
| | N | 反応例 (%) | N | 反応例 (%) | N | 反応例 (%) |
| 0 週 | 184 | 104 (56.5) | 184 | 60 (32.6) | 185 | 27 (14.6) |
| 増量前 | 187 | 35 (18.7) | 187 | 8 (4.3) | 187 | 5 (2.7) |
| 増量後 8 週 | 185 | 82 (44.3) | 186 | 29 (15.6) | 186 | 10 (5.4) |
| 増量後 16 週 | 149 | 75 (50.3) | 149 | 37 (24.8) | 149 | 19 (12.8) |
| 増量後 24 週 | 87 | 55 (63.2) | 87 | 25 (28.7) | 87 | 8 (9.2) |
| 増量後 32 週 | 27 | 15 (55.6) | 27 | 7 (25.9) | 27 | 4 (14.8) |

表 海外 DE018 試験の増量例における有害事象の概要

| 有害事象分類 | アダリムマブ群 | | | |
|---------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| | 例数(%) | | 件数(件/100 人年) | |
| | 40mg 隔週 (N=187) | 40mg 毎週 (N=187) | 40mg 隔週 (N=76.8) | 40mg 毎週 (N=64.6) |
| 有害事象 | 175 (93.6) | 165 (88.2) | 835 (1087.2) | 635 (982.9) |
| 重篤な有害事象 | 22 (11.8) | 26 (13.9) | 30 (39.1) | 30 (46.4) |
| 高度の有害事象 | 47 (25.1) | 35 (18.7) | 54 (70.3) | 40 (61.9) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0.0) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 中止に至った有害事象 | 0 (0.0) | 8 (4.3) | 0 (0.0) | 9 (13.9) |
| 感染症 | 82 (43.9) | 57 (30.5) | 115 (149.7) | 77 (119.2) |
| 重篤な感染症 | 4 (2.1) | 3 (1.6) | 4 (5.2) | 4 (6.2) |
| 悪性腫瘍 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 免疫反応 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (1.3) | 1 (1.5) |
| 治験薬との因果関係が「多分関連あり」以上の有害事象 | 94 (50.3) | 79 (42.2) | 227 (295.6) | 181 (280.2) |

表 国内 M03-651 及び M05-775 試験の増量例における ACR の推移

| 評価時期 | 全症例(N=47) | | | | | |
|----------|-----------|-----------|-------|-----------|-------|----------|
| | ACR20 | | ACR50 | | ACR70 | |
| | n | 反応例(%) | n | 反応例(%) | n | 反応例(%) |
| 投与 0 週 | 47 | 28 (59.6) | 47 | 9 (19.1) | 47 | 4 (8.5) |
| 増量前 | 47 | 6 (12.8) | 47 | 1 (2.1) | 47 | 0 (0) |
| 増量 12 週 | 46 | 23 (50.0) | 46 | 6 (13.0) | 46 | 3 (6.5) |
| 増量 24 週 | 34 | 22 (64.7) | 34 | 12 (35.3) | 34 | 5 (14.7) |
| 増量 36 週 | 31 | 22 (71.0) | 31 | 14 (45.2) | 31 | 4 (12.9) |
| 増量 48 週 | 27 | 20 (74.1) | 27 | 12 (44.4) | 27 | 4 (14.8) |
| 増量 60 週 | 23 | 17 (73.9) | 23 | 13 (56.5) | 23 | 5 (21.7) |
| 増量 72 週 | 20 | 16 (80.0) | 20 | 11 (55.0) | 20 | 5 (25.0) |
| 増量 84 週 | 17 | 13 (76.5) | 17 | 8 (47.1) | 17 | 5 (29.4) |
| 増量 96 週 | 16 | 12 (75.0) | 16 | 7 (43.8) | 16 | 3 (18.8) |
| 増量 108 週 | 10 | 7 (70.0) | 10 | 3 (30.0) | 10 | 1 (10.0) |
| 増量 120 週 | 5 | 4 (80.0) | 5 | 3 (60.0) | 5 | 1 (20.0) |
| 増量 132 週 | 2 | 1 (50.0) | 2 | 1 (50.0) | 2 | 1 (50.0) |

表 M03-651 試験及び M05-775 試験の増量例における増量前後の有害事象

| 有害事象分類 | 例数(%) | | 件数 (件/100 人年) | |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 40 mg 隔週 (N=47) | 80 mg 隔週 (N=47) | 40 mg 隔週 (人年=41.8) | 80 mg 隔週 (人年=61.6) |
| 有害事象あり | 47 (100) | 39 (83.0) | 326 (780.5) | 368 (597.3) |
| 治験薬との因果関係が 「多分関連あり」以上の有害事象 | 38 (80.9) | 28 (59.6) | 111 (265.7) | 73 (118.5) |
| 治験薬との因果関係が 「多分関連なし」以上の有害事象 | 45 (95.7) | 38 (80.9) | 231 (553.0) | 207 (336.0) |
| 高度の有害事象 | 3 (6.4) | 9 (19.1) | 4 (9.6) | 19 (30.8) |
| 重篤な有害事象 | 11 (23.4) | 12 (25.5) | 15 (35.9) | 29 (47.1) |
| 中止に至った有害事象 | 1 (2.1) | 5 (10.6) | 1 (2.4) | 10 (16.2) |
| 治験薬との因果関係が「多分関連 あり」以上の重篤な有害事象 | 2 (4.3) | 6 (12.8) | 2 (4.8) | 14 (22.7) |
| 感染症 | 31 (66.0) | 32 (68.1) | 61 (146.0) | 99 (160.7) |
| 重篤な感染症 | 3 (6.4) | 6 (12.8) | 4 (9.6) | 11 (17.9) |
| 悪性腫瘍 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注射部位反応 | 14 (29.8) | 2 (4.3) | 23 (55.1) | 2 (3.2) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 死亡 | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |

機構は、AAA 出現による効果不十分と、本剤の無効による効果不十分を区別して増量を考慮する必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、効果不十分の理由が AAA 産生によるものであるか、抗 TNF 療法の無効によるものであるかを臨床現場において明確に判断することは困難であること、また 80 mg 隔週投与への増量により安全性への影響は認められていないことを勘案すると、40 mg 隔週投与で効果が減弱又は不十分な場合には、AAA の情報が得られているか否かに関わらず、80 mg 隔週投与へ増量することが妥当と考える旨を説明した。

機構は、本剤による治療が効果不十分と判断する適切な時期について、根拠に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内 M02-575 試験及び海外 DE011 試験について ACR20 に達するまでの期間を検討したところ、国内外ともに ACR20 に達成した全症例のうち投与開始 4 週目までに ACR20 に達した症例が約 70 % を占めたが、8~12 週目に初めて ACR20 に達した症例も約 20 % 認められたことから、効果不十分の判定は 12 週目以降に行うことが適切と考えることを説明し、12 週以内に治療反応が得られない場合には治療計画を慎重に再考する旨を添付文書に記載することを併せて回答した。

機構は、提出された申請資料、回答等から、効果不十分例における 80 mg 隔週投与への増量は了承し得ると判断するが、生物学的製剤の長期的な安全性には未知の点も多く不必要

な投与は極力避けるべきであると考えることから、増量により治療効果が認められないにもかかわらず、高用量による投与が漫然と継続されることがないように十分な注意喚起が必要であり、また増量後に安定した治療効果が維持されている症例における減量の可能性についても、今後検討されることが望ましいと考える。また、臨床試験において 80 mg 隔週投与に増量された症例は限られていることから、80 mg 増量時の有効性及び安全性については、製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考える。なお、海外においては MTX 併用時の本剤の増量は推奨されておらず、MTX 併用時には AAA 発現率は低く単独投与時と比べ本薬の血中濃度の低下は起こりにくいと考えられること、感染症等の発現率が上昇する可能性も否定できないこと等を踏まえると、本邦においても MTX 等との併用時に本剤の増量が行われないよう注意喚起を行うことが適切であると考えられる。

2) 低体重患者、高齢者等の用量について

機構は、本剤については体重あたりで投与量が設定されていないことから、低体重患者、高齢者等への投与に際し用量を調節する必要性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、国内臨床試験 (DE035, DE035X, M02-575, M02-564, M03-651, M05-775) 及び海外臨床試験 (DE007, DE011, DE013, DE018) における有害事象の発現率について、それぞれ体重別 (45 kg 未満、45 kg～65 kg、65 kg 以上) 及び年齢別 (65 歳未満、65 歳以上) で比較したところ、国内外ともに体重別、年齢別のいずれにおいても、臨床的に意味のある相違は認められなかったことから、低体重患者又は高齢者において本剤の用量を調節する必要はないと考える旨を説明した。一方、国内 M02-575 試験及び海外 DE011 試験における有害事象の発現率を年齢別で比較した場合には、国内外ともに 40 歳未満の患者層と比較して 60 歳以上の患者層で重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められた (40 歳未満及び 60 歳以上の発現率 : M02-575 試験 6.7% 及び 16.7%、DE011 試験 7.5% 及び 19.5%) ことから、高齢者への投与時の安全性には留意する必要があると考えており、添付文書においてもその旨注意喚起する予定であることを併せて回答した。

機構は、上記の回答を了承するが、臨床試験における低体重患者、高齢者へ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、当該患者における本剤の安全性及び有効性をさらに検討する必要があると考える。

(5) 自己注射について

機構は、本剤製造販売後の自己注射に係る医師等の医療従事者への説明及び患者に対する教育の具体的な方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤製造販売後の自己注射に関する説明用資材として、医療従事者向けには、① 自己注射実施説明用ビデオ及び DVD、② 自己注射実施のためのガイドブック、③ 自己注射導入用下敷、④ 自己注射確認用チェックシート、患者向けには、① 自己注射説明用ビ

デオ及びDVD（患者用）、② 自己注射希望対象者向け患者用薬剤説明冊子、③ 自己注射実施ガイドブックを作成するとともに、コールセンターの設置、自己注射を含めた本剤に関連する情報のウェブサイトへの掲載も併せて検討していることを説明し、本剤の使用開始及び自己注射の実施にあたっては、医師等医療従事者に対して、薬剤特性・投与方法・有害事象等を中心に上記資料等を用いた集合教育的な説明会を開催し、本剤の投与が安全かつ円滑に実施されるよう配慮するとともに、定期的な訪問及びチェックシートによる適切な投与の確認を行い、十分な管理が行われていない場合は再度説明会を実施する予定であることを説明した。また、自己注射開始までの手順としては、患者が自己注射を希望した場合、医師は自己注射が妥当な患者であるか判断した上で自己注射のメリット、デメリットについて上記資料を用いて説明し、さらに患者による練習後に自己注射が可能か否かを判断し、可能と判断される場合のみ自己注射を開始する予定であることを説明した。

機構は、現時点では上記の方法に大きな問題はないものと考えているが、確実に遵守されるよう、類薬の状況も参考としつつ管理体制を十分に整備しておくことが重要であり、自己注射の開始にあたっては、インフォームド・コンセントを再度取得し、移行についての確認書へ医師及び患者の双方が署名するなどの対応も必要であると考えている。また、自己注射時の安全性等については、製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考えている。

（6）安全性について

機構は、類薬であるインフリキシマブ及びエタネルセプトにおいて留意すべき重要な有害事象とされている重篤な感染症、結核、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、自己免疫疾患（ループス様症候群）、脱髄性疾患、血球減少、心不全、悪性腫瘍等について、本剤における発現傾向を類薬での発現率等と比較しながら説明し、現行の添付文書（案）において十分な注意喚起がなされているか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、3剤の国内外臨床試験、国内外市販後調査成績等に基づき、各事象の発現状況を比較し、以下のように説明した。なお、本回答において引用した安全性データは、本剤については、国内臨床試験成績（DE035、DE035X、M02-575 及び非盲検下国内継続投与試験（M02-564、M03-651、M05-775）の2007年9月カットオフデータ；安全性評価例382例）、海外臨床試験成績（DE007、DE011、DE013、DE018；安全性評価例1214例）及び海外市販後自発報告（2002年12月31日～2007年6月30日、推計症例数382942例）、インフリキシマブについては、公開資料（国内臨床試験成績<2006年9月時点、RA234例、クローン病122例及びベーチェット病25例の計381例>、海外臨床試験成績<2006年9月時点、RA2363例、クローン病1085例及びその他の炎症性疾患2258例の計5706例>及び国内製造販売後全例調査資料成績<2006年2月時点、RA7678例及びクローン病2711例の計10389例>については、ベーチェット病に係る承認申請資料及び平成18年11月21日付審査報告書より、海外市販後調査成績<1998年8月24日～2003年2月23日、推計症例数：RA240926例、クローン病179253例、その他の炎症性疾患12469例の計432647例>についてはRAに係る承認申請資料及び平成15年6月4日付審査報告書（2）より）及び添付文書中の安全性報告、エ

タネルセプトについては、公開資料（国内臨床試験成績<2004年1月30日時点、RA145例>、海外臨床試験成績<2002年7月2日時点、RA1903例>及び海外市販後調査<1998年11月2日～2004年2月2日、推計症例数374898例>については、RAに係る承認申請資料及び平成16年11月5日付審査報告書より）、ワイズ社 web site に公開されている国内製造販売後全例調査資料（2005年3月30日～2007年11月30日、推計症例数14369例）及び添付文書中の安全性報告であり、臨床試験成績については有害事象、市販後調査成績については副作用をもとに比較している。

1) 重篤な感染症について

重篤な感染症の国内外臨床試験及び海外市販後自発報告における発現率及び主な発現事象は下表のとおりであった。

| | | 国内試験 | | | | 海外試験 | | | 海外市販後自発報告 N=382942 |
|----------|------|--------------|--------------|--------------------|-------------------------------|---------------|--------------|---------------------|-----------------------|
| | | 申請まで | | | 2007年 9月 カットオフ N=382 | 二重盲検比較試験 | | 全試験 本剤 N=1214 | |
| | | M02-575 試験 | | 全試験 本剤 N=305 | | プラセボ N=180 | 本剤 N=648 | | |
| | | プラセボ N=87 | 本剤 N=265 | | 本剤 N=305 | | | | |
| 重篤な感染症 | 有害事象 | 1 (1.1%) | 13 (4.9%) | 13 (4.3%) | 45 (11.8%) | 0 | 14 (2.2%) | 86 (7.1%) | - |
| | 副作用 | 0 | 11 (4.2%) | 11 (3.6%) | 39 (10.2%) | 0 | 13 (2.0%) | 71 (5.8%) | 2196 (0.57%) |
| 主な事象名 | | | | | | | | | |
| 肺炎 | | 0 | 3 (1.1%) | 3 (1.0%) | 8 (2.1%) | 0 | 2 (0.3%) | 12 (1.0%) | 678 (0.2%) |
| 気管支炎 | | 0 | 2 (0.8%) | 2 (0.7%) | 7 (1.8%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 127 (0.03%) |
| 蜂巣炎 | | 0 | 3 (1.1%) | 3 (1.0%) | 6 (1.6%) | 0 | 0 | 5 (0.4%) | 150 (0.04%) |
| 带状疱疹 | | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.3%) | 5 (4.3%) | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 156 (0.04%) |
| 感染性滑液包炎 | | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 15 (0.004%) |
| 骨盤膿瘍 | | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.001%) |
| 感染性涙嚢炎 | | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染性腸炎 | | 1 (1.1%) | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.0003%) |
| ウイルス性胃腸炎 | | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性関節炎 | | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 9 (0.7%) | 123 (0.03%) |

例数 (%)

一方、インフリキシマブにおける重篤な感染症の発現率は、国内臨床試験：8.4%（32/381例、肺炎1.6%<6例>、発熱1.6%<6例>、腹痛1.0%<4例>、悪心1.0%<4例>等）、海外臨床試験：4.0%（226/5706例、肺炎0.9%<52例>、膿瘍0.6%<36例>、結核感染0.3%<17例>、敗血症0.3%<15例>、発熱0.2%<9例>等）、国内製造販売後全例調査：RA3.4%（264/7678例、細菌性肺炎1.3%<103例>、ニューモシスティス肺炎（疑い）0.5%<35例>、結核0.3%<22例>等）及びクローン病2.7%（74/2711例、敗血症0.7%<18例>、細菌性肺炎0.4%<12例>、膿瘍0.4%<10例>等）、海外市販後調査：0.31%（1341/432647例）であった。また、エタネルセプトの国内製造販売後全例調査における器官分類別の「感染症及び寄生虫症」の重篤

な副作用発現率は 3.1% (217/7091²²例、肺炎 0.78%<55 例>、敗血症 0.27%<19 例>、带状疱疹 0.23%<16 例>、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.21%<15 例>等) であった。

以上より、本剤による重篤な感染症の発現傾向は既存の TNF α 阻害剤と大きな違いはないと考えられ、既存薬と同様に、「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に感染症に係る注意喚起を記載する予定である。

2) 結核について

結核の国内外臨床試験及び海外市販後自発報告における発現率及び主な発現事象は下表のとおりであった。

| | | 国内試験 | | | | 海外試験 | | | 海外市販後自発報告 N=382942 |
|------|------|----------------------------|-------------|-----------------|-------------------------------|---------------|-------------|---|---|
| | | 申請まで | | | 2007年 9月 カットオフ N=382 | 二重盲検比較試験 | | 全試験 本剤 N=1214 | |
| | | M02-575 試験 プラセボ N=87 | 本剤 N=265 | 全試験 本剤 N=305 | | プラセボ N=180 | 本剤 N=648 | | |
| 結核 | 有害事象 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 9* (0.7%) | - |
| | 副作用 | 0 | 0 | 0 | 2** (0.5%) | 0 | 0 | 8 (0.7%) | 256 (0.07%) |
| 事象名等 | | | | | 肺結核 (2例) | | | 播種性結核 (3例) リンパ節結核 (1例) 結核 (3例) | 肺結核 (160例、 0.04%) 肺外結核 (96***例、 0.03%) |

例数 (%)

*日和見感染症を含む

**添付文書案の「重大な副作用」における頻度は「多分関連なし」を含め集計。

***：肺結核を合併した報告を含む

一方、インフリキシマブにおける結核の発現率は、国内臨床試験：0.5% (2/381例、粟粒結核及び気管支結核)、海外臨床試験：0.3% (17/5706例、このうち肺外結核8例)、国内製造販売後全例調査：RA0.3% (22/7678例、このうち肺外結核13例、結核(疑い)4例)、クローン病0.2% (5/2711例、このうち肺外結核2例)、海外市販後調査：0.08% (350/432647例)であった。エタネルセプトでは国内外ともに臨床試験における結核の報告例はなかったが、市販後調査においては国内：0.17% (24/14369例、このうち肺結核14例)、国外：0.01% (40/374898例、結核22例、肺結核7例、播種性結核3例、骨結核3例、皮膚結核2例、結核性腹膜炎1例、結核性胸膜炎1例、リンパ節結核1例)に認められた。

以上より、本剤による結核の発現傾向は既存の TNF α 阻害剤と大きな違いはないと考えられ、既存薬と同様に、「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に結核に係る注意喚起を記載する予定である。

3) 重篤なアレルギー反応について

国内外臨床試験におけるアレルギー反応の発現率及び海外市販後自発報告における重篤

²² 最新の更新情報には感染症の重篤度の記載がないため、2005年3月30日～2007年3月30日に集積された症例数7091例のデータに基づいて記載している。

なアレルギー反応の発現率は下表のとおりであり²³、臨床試験においては国内 M02-575 試験で発現したアレルギー性皮膚炎 1 例を除き重篤と判定されたものはなかった。

| | | 国内試験 | | | | 海外試験 | | | 海外市販後 自発報告 N= 382942 |
|------------------------------|----------|--------------|---------------------------------------|--------------|-------------------------------|-------------------|--|---|---|
| | | 申請まで | | | 2007年 9月 カットオフ N=382 | 二重盲検比較試験 | | 全試験 本剤 N=1214 | |
| | | M02-575 試験 | | 全試験 N=305 | | プラセボ N=180 | 本剤 N=648 | | |
| | | プラセボ N=87 | 本剤 N=265 | | | | | | |
| アレルギー ー反応 | 有害 事象 | 0 | 6 (2.3%) | 6 (2.0%) | 5 (1.3%) | 1 (0.6%) | 7 (1.1%) | 53 (4.4%) | - |
| | 副作 用 | 0 | 5 (1.9%) | 5 (1.6%) | 5 (1.3%) | 0 | 5 (0.8%) | 19 (1.6%) | 1278 (0.33%) |
| アレルギー ー反応の 事象名等 | | | 薬物過敏症 (5例) アミロイドーシ ス (1例) | | 薬物過敏 症 (5例) | 薬物過敏 症 (1例) | 過敏症 (3例) 季節性アレ ルギー (3例) 血清病 (1例) | 季節性アレ ルギー (20例) 過敏症 (13例) 薬物過敏症 (8例)他 | 発疹 (0.2%) 蕁麻疹 (0.05%) 全身性皮膚 疹 (0.04%) 過敏症 (0.04%) 斑状皮膚 疹 (0.03%) |
| 重篤な アレルギー ー反応 | 有害 事象 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 | - |
| | 副作 用 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 | 386 (0.10%) |
| 重篤な アレルギー ー反応の 事象名等 | | | アレルギー性皮膚炎 (1例) | | | | | | 発疹 (0.01%) 過敏症 (0.01%) 蕁麻疹 (0.005%) 顔面腫脹 (0.004%) 呼吸困難 (0.003%) そう痒症 (0.003%) |

例数 (%)

一方、インフリキシマブでは、重篤な投与時反応が国内外臨床試験においてそれぞれ 0.5 % (2/381 例、アナフィラキシー様反応及び肺水腫各 1 例) 及び 0.5 % (31/5706 例)、国内製造販売後全例調査において RA で 0.4 % (30/7678 例)、クローン病で 0.9 % (25/2711 例) に認められ、海外市販後調査において非重篤な事象も含め 0.13 % (542/432647 例) に認められた。また、エタネルセプトでは、国内臨床試験においては重篤なアレルギー反応は認められなかったが、海外臨床試験 (300-EU 試験) では 0.9 % (4/454 例)、海外市販後調査では 0.007 % (25/374898 例) に認められた (国内製造販売後全例調査では特記なし、ただし、アナフィラキシーショック 1 件、ショック 1 件、顔面浮腫 10 件、蕁麻疹 63 件等の記載あり)。

以上より、本剤による重篤なアレルギー反応の発現率はインフリキシマブより低く、エタネルセプトと大きな相違はないと考えられることから、エタネルセプトと同様に、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に重篤なアレルギーに係る注意喚起を記載する予定である。

²³ 申請時には「免疫反応」として集計しており、アミロイドーシス 1 例が含まれ 6 例とされているが、申請後は「アレルギー反応」としての集計に変更したことから 5 例に減少している。

4) 間質性肺炎について

間質性肺炎の国内外臨床試験及び海外市販後自発報告における発現率は下表のとおりであった。

| | | 国内試験 | | | | 海外試験 | | | 海外市販後自発報告 N=382942 |
|-------|------|--------------|-------------|--------------------|-------------------------------|---------------|-------------|---------------------|-----------------------|
| | | 申請まで | | | 2007年 9月 カットオフ N=382 | 二重盲検比較試験 | | 全試験 本剤 N=1214 | |
| | | M02-575 試験 | | 全試験 本剤 N=305 | | プラセボ N=180 | 本剤 N=648 | | |
| | | プラセボ N=87 | 本剤 N=265 | | | | | | |
| 間質性肺炎 | 有害事象 | 1 (1.1%) | 2 (0.8%) | 2 (0.7%) | 4 (1.0%) | 0 | 0 | 2 (0.2%) | - |
| | 副作用 | 1 (1.1%) | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 | 62 (0.02%) |

例数 (%)

一方、インフリキシマブにおける重篤な間質性肺疾患の発現率は、国内臨床試験：0.3 % (1/381 例)、海外臨床試験：0.02 % (1/5706 例)、国内製造販売後全例調査：RA0.4 % (28/7678 例)、クローン病 0.1 % (2/2711 例) であった。また、エタネルセプトにおける間質性肺炎の発現率は、国内臨床試験：1.3 % (2/145 例)、国内製造販売後全例調査：0.7 % (100/14369 例) であった。

以上より、本剤による間質性肺炎の発現率は既存の TNF α 阻害剤と大きな違いはないと考えられ、既存薬と同様に、「重大な副作用」の項に間質性肺炎に係る注意喚起を記載する予定である。

5) ループス様症候群について

ループス様症候群の国内外臨床試験及び海外市販後自発報告における発現率は下表のとおりであった。

| | | 国内試験 | | | | 海外試験 | | | 海外市販後自発報告 N=382942 |
|----------|------|--------------|-------------|--------------|-------------------------------|---------------|-------------|---------------------|-----------------------|
| | | 申請まで | | | 2007年 9月 カットオフ N=382 | 二重盲検比較試験 | | 全試験 本剤 N=1214 | |
| | | M02-575 試験 | | 全試験 N=305 | | プラセボ N=180 | 本剤 N=648 | | |
| | | プラセボ N=87 | 本剤 N=265 | | | | | | |
| ループス様症候群 | 有害事象 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) | 4 (0.3%) | - |
| | 副作用 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) | 4 (0.3%) | 51 (0.01%) |

例数 (%)

一方、インフリキシマブにおけるループス様症候群の発現率は、国内臨床試験：0.3 % (1/384 例)、海外臨床試験：0.3 % (17/5706 例)、国内製造販売後全例調査：RA0.04 % (3/7678 例)、クローン病：0 %、海外市販後調査：0.05 % (227/432647 例) であった。また、エタネルセプトにおける自己免疫疾患としての発現率は、国内臨床試験：0 %、海外臨床試験：0.84 % (16/1903 例)、海外市販後調査：0.04 % (148/374898 例、全身性エリテマトーデス 31 件、ループス様症候群 17 件、皮膚ループス 15 件、サルコイドーシス 14 件等) であり、国内製造販売後全例調査では、全身性エリテマトーデスが 0.03 % (4/14369 例)、ループス様症候

群が 0.01 % (2/14369 例) に認められた。

以上より、本剤によるループス様症候群の発現率は既存の TNF α 阻害剤と大きな違いはないと考えられ、既存薬と同様に、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」において注意喚起する予定である。

6) 脱髄性疾患について

脱髄性疾患は臨床試験では国内外いずれにおいても認められなかったが、海外市販後自発報告においては中枢性脱髄性疾患が 65 例 (0.02 %)、末梢性脱髄性疾患 11 例 (0.003 %) に認められた。

一方、インフリキシマブにおける発現率は、国内臨床試験：0 %、海外臨床試験：0.04 % (2/5706 例)、国内製造販売後全例調査：RA0.003 % (3/7678 例)、クローン病 0 %、海外市販後調査：0.03 % (143/432647 例) であった。また、エタネルセプトでは、臨床試験における脱髄性疾患の報告例はなかったが、海外市販後調査においては 0.03 % (102/374898 例、多発性硬化症 45 件、視神経炎 22 件、脱髄 15 件等) に認められた (国内製造販売後全例調査では特記なし)。

以上より、本剤による脱髄性疾患の発現率は既存の TNF α 阻害剤と大きな違いはないと考えられ、既存の TNF α 阻害剤とほぼ同様に、「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」において注意喚起する予定である (機構注：既存の TNF α 阻害剤では、脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその既往歴のある患者を禁忌、脱髄疾患が疑われる兆候を有する患者及び家族歴のある患者を慎重投与としているのに対し、本剤では、脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその既往歴のある患者、並びに脱髄疾患が疑われる兆候を有する患者及び家族歴のある患者を慎重投与とする予定とされている)。

7) 血球減少について

汎血球減少症の国内外臨床試験及び海外市販後自発報告における発現率は下表のとおりであった。

| | | 国内試験 | | | | 海外試験 | | | 海外市販後自発報告 N=382942 |
|------------|------|--------------|-------------|--------------|-------------------------------|---------------|-------------|---------------------|-----------------------|
| | | 申請まで | | | 2007年 9月 カットオフ N=382 | 二重盲検比較試験 | | 全試験 本剤 N=1214 | |
| | | M02-575 試験 | | 全試験 N=305 | | プラセボ N=180 | 本剤 N=648 | | |
| | | プラセボ N=87 | 本剤 N=265 | | | | | | |
| 汎血球 減少症 | 有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | |
| | 副作用 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 (0.01 %) | |

例数 (%)

一方、インフリキシマブにおける汎血球減少症の発現率は、国内臨床試験：0.3 % (1/381 例)、海外臨床試験：0.04 % (2/5706 例) であった。また、エタネルセプトにおける発現率は、国内臨床試験：0 %、海外臨床試験：0.05 % (1/1903 例)、国内製造販売後全例調査：0.07 % (10/14369 例)、海外市販後調査：0.01 % (52/374898 例) であった。

以上より、本剤による汎血球減少症の発現率は既存の TNF α 阻害剤と大きな違いはないと考えられ、既存の TNF α 阻害剤と同様に、重篤な血液疾患を有する患者を慎重投与とし、「重大な副作用」にも記載する予定である。

8) 心不全について

心不全の国内外臨床試験及び海外市販後自発報告における発現率は下表のとおりであった。

| | | 国内試験 | | | | 海外試験 | | | 海外市販後自発報告 N=382942 |
|-------------|------|--------------|-------------|--------------|-------------------------------|-------------|----|---------------------|-----------------------|
| | | 申請まで | | | 2007年 9月 カットオフ N=382 | 二重盲検比較試験 | | 全試験 本剤 N=1214 | |
| | | M02-575 試験 | | 全試験 N=305 | | プラセボ | 本剤 | | |
| | | プラセボ N=87 | 本剤 N=265 | | N=180 | N=648 | | | |
| うっ血性 心不全 | 有害事象 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.8%) | 2 (1.1%) | 0 | 4 (0.3%) | - |
| | 副作用 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 | 191 (0.05%) |

例数 (%)

一方、インフリキシマブにおける心不全の発現率は、国内臨床試験：0%、海外臨床試験：0.2% (10/5706 例)、海外市販後調査：0.05% (195/432647 例) であった。また、エタネルセプトにおける発現率は、国内臨床試験：0.69% (1/145 例)、海外臨床試験：0.21% (4/1903 例)、国内製造販売後全例調査：0.08% (11/14369 例、心不全 6 例、急性心不全 3 例、うっ血性心不全 2 例)、海外市販後調査：0.05% (171/374898 例、うっ血性心不全 114 件、心不全 38 件等) であった。なお、うっ血性心不全患者を対象としたインフリキシマブ (1 試験) 及びエタネルセプト (2 試験中 1 試験) の海外臨床試験において、心不全の悪化及び死亡がプラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある。

以上より、本剤によるうっ血性心不全の発現率は既存の TNF α 阻害剤と大きな違いはないと考えられ、既存の TNF α 阻害剤とほぼ同様に、中等度及び重度のうっ血性心不全患者を禁忌、軽度のうっ血性心不全患者を慎重投与の項に記載し注意喚起する予定である (機構注：既存の抗 TNF 製剤では、程度の区別なく、うっ血性心不全の患者を禁忌の項に記載している)。

9) 悪性腫瘍について

悪性腫瘍の国内外臨床試験及び海外市販後自発報告における発現率及び発現事象は次表のとおりであった。

| | | 国内試験 | | | | 海外試験 | | | 海外市販後 自発報告 N=382942 |
|------|------|-----------------|-------------|--------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|--|
| | | 申請まで | | | 2007年 9月 カットオフ N=382 | 二重盲検比較試験 | | 全試験 本剤 N=1214 | |
| | | M02-575 試験 | | 全試験 N=305 | | プラセボ N=180 | 本剤 N=648 | | |
| | | プラセボ N=87 | 本剤 N=265 | | | | | | |
| 悪性腫瘍 | 有害事象 | 2 (2.3%) | 0 | 0 | 5 (1.3%) | 1 (0.6%) | 5 (0.8%) | 26 (2.1%) | - |
| | 副作用 | 1 (1.1%) | 0 | 0 | 4* (1.0%) | 0 | 0 | 11 (0.9%) | 0.20 % (773/ 382942 例) |
| 事象名等 | | リンパ腫を除く悪性腫瘍(2例) | | | 悪性リンパ腫(2例) リンパ腫を除く悪性腫瘍(3例) | リンパ腫を除く悪性腫瘍(1例) | リンパ腫を除く悪性腫瘍(5例) | 悪性リンパ腫(1例) リンパ腫を除く悪性腫瘍(25例) | 悪性リンパ腫(113例、0.03%) リンパ腫を除く悪性腫瘍(660例、0.2%) |

例数 (%)

* 添付文書案の「重大な副作用」における頻度は「多分関連なし」を含め集計。

一方、インフリキシマブにおける発現率は、国内臨床試験（追跡期間含む）：3.4 %（13/381例）、海外臨床試験（追跡期間含む）：1.8 %（107/5706例）、国内製造販売後全例調査：RA0.1 %（10/7678例、悪性リンパ腫5例、その他の悪性腫瘍5例）、クローン病0.04 %（1/2711例、乳癌）、海外市販後調査：悪性腫瘍0.14 %（620/432647例）及び悪性リンパ腫0.03 %（115/432647例）であった。また、エタネルセプトにおける発現率は、国内臨床試験：1.38 %（2/145例）、海外臨床試験：1.16 %（22/1903例）、国内製造販売後全例調査：0.3 %（良性及び詳細不明のものも含む）（48/14369例、悪性リンパ腫7例、その他41例）、海外市販後調査：0.19 %（701/374898例、乳がん117件、肺がん64件、転移51件、非ホジキンリンパ腫45件等）であった。

以上より、本剤による悪性腫瘍の発現傾向は既存のTNF α 阻害剤と大きな違いはないと考えられ、既存薬と同様に、「警告」及び「重要な基本的注意」において注意喚起する予定である。

機構は、TNF α 阻害剤と悪性腫瘍発現との関係についてこれまでに得られている知見について説明し、本剤投与後の悪性腫瘍の発現傾向が上記知見と矛盾するものではないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、スウェーデンで実施された大規模コホート研究（1990～2003年に入院した患者：n=53067、1995～2003年に診断された発症1年以内の患者群：n=3703、1999～2003年にTNF α 阻害剤の投与を受けた患者群：n=4160の3つのコホートを用いた検討）の結果として、TNF α 阻害剤を投与しているRA患者において、扁平上皮癌の増加が認められるものの、固形腫瘍のリスク上昇は認められず、TNF α 阻害剤と悪性腫瘍又はリンパ腫の発症との関連を強く示唆する結果は示されなかったとの報告（Askling J et al, *Ann Rheum Dis* 64:1414-20, 2005）がなされていること、その一方で、インフリキシマブ及び本剤の臨床試

験成績の再解析結果をもとに、TNF α 阻害剤を投与している RA 患者で悪性腫瘍のリスクが用量依存的に上昇するとの報告 (Bongartz T et al, *JAMA* 295:2275-85, 2006) もなされているが、当該報告に対しては、FDA CDER 担当官により、「FDA の指示による両製剤の解析において、無作為化された同試験内の対照と比べ悪性腫瘍の割合は上昇しているものの、米国の一般集団において推測される悪性腫瘍発現率より高くなかった」旨が JAMA の Letter に報告されており (Okada SK et al, *JAMA* 296:2201-2, 2006)、さらに米国リウマチ学会 (ACR) 及びドイツリウマチ学会 (DGRh) も「JAMA の報告におけるメタアナリシスが限られたデータに基づくものである」旨の見解を公表している (Update on Safety Issues Concerning TNF Inhibitors. ACR Hotline. 30 May 2006、Statement of the German Rheumatology Society (DGRh) on the paper by Bongartz et al. 18 May 2006) ことなどを踏まえると、現時点では TNF α 阻害剤と悪性腫瘍発現との関係について明確な関連性は示されていないと認識している旨を説明した。

また申請者は、本剤の悪性腫瘍に対する影響について、RA を対象とした国内外臨床試験 (DE001、DE004、DE005、DE007、DE009、DE010、DE011、DE013、DE018、DE019、DE020、DE031、DE035、DE037、M02-497、M02-498、M02-574、M02-575、M03-600、長期継続試験については 2006 年 4 月 15 日カットオフ) を対象に、標準化罹患比 (SIR : 悪性腫瘍の観察件数を予測発現数 (米国立研究所の SEER データベースによる) で除した値) を算出し検討した結果 (International Epidemiology Institute, Analysis of Cancer Incidence Among Patients in Clinical Trials of Adalimumab Through April 15, 2006, June 29, 2006)、①「すべての癌」の発現率は、米国の一般集団からの予測値と差はみられなかったこと、②「すべてのリンパ腫」の SIR は 2.38 (95 %信頼区間 : 1.39-3.82) であり、米国一般集団における予測値と比べ高値であったが、RA 患者は米国の健康成人と比べてリンパ腫発現率が最高で 2 倍を示すこと、RA の疾患重症度が上昇するにつれリンパ腫の罹患率も上昇するとの報告があること等を考慮すると、当該 SIR 値は米国一般集団に比べ一概に高いとは結論できないと考えられること、③黒色腫の SIR は 1.68 (95 %信頼区間 : 0.80-3.09) であったが、95 %信頼区間は 1.0 を含み、予測値との間に統計学的有意差はなかったこと、④黒色腫を除くすべての皮膚癌のうち扁平上皮癌の発現率は米国一般集団と比べ高かった (SIR1.86 (95 %信頼区間 : 1.23-2.71)) が、基底細胞癌では差は認められなかった (SIR0.89 (95 %信頼区間 : 0.69-1.13)) こと、⑤黒色腫を除く皮膚癌等の他の腫瘍の発現率は米国一般集団と差は認められなかったことなどが示されていることを説明し、これらの検討結果は上述のスウェーデンにおけるコホート研究の結果と一致するものであることを併せて説明した。

機構は、上記の回答を了承した。なお、本剤と悪性腫瘍発現との関連性については、他の TNF α 阻害剤での悪性腫瘍の発現状況についても注視しながら、引き続き大規模かつ長期的な検討を行う必要があると考える。

機構は、既存の TNF α 阻害剤では心不全患者は程度の区別なく禁忌とされているのに対し、

本剤では軽度の心不全患者を禁忌ではなく慎重投与とすること、また、既存の TNF α 阻害剤では、脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者を禁忌、脱髄疾患が疑われる兆候を有する患者及び家族歴のある患者を慎重投与としているのに対し、本剤では、脱髄疾患及びその既往歴のある患者、並びに脱髄疾患が疑われる兆候を有する患者及び家族歴のある患者を慎重投与とすることが提案されているが、心不全及び脱髄疾患は本剤も含め TNF α 阻害剤に共通して発現しており、本剤においてこれらの発現リスクが他の TNF α 阻害剤と比べ低いとの根拠はないこと、また、その他の重要な有害事象についても本剤と他の TNF α 阻害剤で類似した発現傾向が示されていることを踏まえると、心不全及び脱髄疾患についても同様の発現リスクを有すると捉えることが妥当であると考えことから、本剤における当該事象に対する注意喚起も他の TNF α 阻害剤と同様とすることが適切と考える。

（7）製造販売後の安全対策について

機構は、本剤では結核等の重篤な感染症、悪性腫瘍等の副作用が発現する可能性を否定できず、長期の安全性については未知の点も多いこと等を踏まえ、既存の TNF α 阻害剤と同様に、医師及び患者全例を登録して実施する大規模使用成績調査、悪性腫瘍の発現等についても適切にフォローする3年以上の長期特別調査を実施することが適切と考えている。また、本剤の投与に際してはリスク・ベネフィットが慎重に判断され、適正使用が遵守されることが重要と考えるため、本剤に関する十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師に本剤の使用を限定することが適切であり、本剤の適正使用が推進されるよう、医師等の医療関係者に対する詳細な資料の提供、リスク・ベネフィットを適切かつ分かりやすく記載した患者向け解説書等の作成、製造販売後に得られた情報のインターネット等による逐次公表等により、医療関係者及び患者への適切かつ迅速な情報提供がなされる必要があると考える。

なお、本剤に関して既存の TNF α 阻害剤と同様に全例調査を実施する必要性については、専門協議での議論を踏まえさらに検討することとしたい。

Ⅲ. 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

（1）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

（2）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.3-1、5.3.3.3-2、5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、5.3.5.4-1、5.3.5.4-2.2）に対して GCP 実地調査が行われ、その結果、一部の医療機関において、副作用に係る情報により改訂された説明文書を用いて被験者の再同意を文書により得て

いなかった事例等（以上、治験実施医療機関）、これらに対するモニタリングが手順書に従って実施されていない事例、治験の依頼に際して被験薬に関する新たな情報が得られたにも関わらず当該情報が治験薬概要書の改訂に先立って治験責任医師及び医療機関の長へ伝達されていない事例、治験の実施中に得られた副作用情報等が直ちに治験責任医師及び医療機関の長へ通知されていない事例、（以上、治験依頼者）が認められたものの大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の RA に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、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フォローできる長期特別調査等を実施し、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。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造販売を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 20 年 2 月 14 日作成

専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 製造販売後調査について

本剤については、重篤な副作用等の発現が認められることから、類薬（インフリキシマブ及びエタネルセプト）における安全対策を踏まえて、適正使用情報に関する医療機関への情報提供の徹底、インフォームド・コンセントの徹底、副作用情報の把握の徹底等を目的に、製造販売後の一定期間は全例調査を実施することが適切と判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、全例調査を実施する旨を回答し、① 3000 例を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでは全例調査を継続すること、② 全例調査への文書による協力確認が納入前に得られた医療機関のみに対して本剤を納入し、契約のない状況で患者への治療が開始されないよう措置を講じること、③ 各症例について 6 ヶ月以上観察し、感染症、結核、自己免疫疾患、心不全、悪性腫瘍、間質性肺炎、脱髄疾患、汎血球減少、再生不良性貧血、投与部位反応等を重点調査項目として、有害事象発現について観察すること、④ 全例調査で収集した副作用情報等をまとめ、医療機関へ情報提供を行うことなどを説明した。

機構は、また、悪性腫瘍、感染症等の発現等について検討するため、RA 患者を対象とする長期特定使用成績調査を別途計画するよう申請者に求めた。

申請者は、36 ヶ月にわたり観察する長期特定使用成績調査を実施すると回答し、悪性腫瘍等の発現状況と関連要因について探索する予定であることを説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、本剤の安全性について詳細に検討することが重要であると考えた。

2. 自己注射について

機構は、本剤製造販売後の自己注射への移行手順について再度説明を求め、また、自己注射による投与中の患者が 80 mg 隔週に増量する際の移行手順について説明を求めた。

申請者は、① 患者が自己注射について正しく理解した上で技術を習得し、確認書に医師及び患者が署名した場合にのみ自己注射への移行を可能とすること、② 事前に配布する患者日誌に自己注射の状況、投与時に発現した有害事象等を必ず記入させること、③ 自己注

射への移行当初は2週間に1度来院し、全例調査実施中は長くても1ヶ月に1度は来院すること、④ 24時間対応の自己注射専用の電話窓口を設置し、患者からの質問等に対応できるようにすること、⑤ 80 mg 隔週の増量への移行時には最低4週間または8週間は医師が投与を行い、症状が安定し、有害事象の発現等安全性に問題がないと医師が判断した時点で自己注射に移行することなどを説明し、これらの安全性情報についても全例調査の中で収集する旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、自己注射へのトレーニングについては十分な時間をかけて実施する必要があるとあり、自己注射の適用後も患者の適性に応じて再教育、自己注射の中止等を逐次考慮する必要があると考える。

3. 製造販売後に実施する臨床試験について

機構は、本剤のリスク・ベネフィットをより明確にするため、本剤投与時の関節破壊進展防止効果を国内で検討すべきであると考え、製造販売後の臨床試験の実施を申請者に求めた。

申請者は、MTXを対照薬として、本剤を40 mg 隔週投与した際の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、早期関節リウマチ患者を対象として、投与期間を52週間、主要評価項目を52週目の改訂 Sharp スコアのベースラインからの変化量と設定した二重盲検並行群間比較試験（目標症例数合計360例〈本剤群、MTX群、併用群各120例〉）を、製造販売後に実施すると回答した。

機構は、以上について了承した。

4. 本剤の安全性について

機構は、既存のTNF α 阻害剤（インフリキシマブ及びエタネルセプト）の安全性情報との比較を踏まえて、本剤の脱髄疾患及びうつ血性心不全に係る添付文書の注意喚起の記載の変更を求め、申請者はこれを了承した。

5. その他の事項について

ラヒーラ皮下注40mgについては、販売契約内容の変更を理由として、製造販売承認申請が取下げられ、機構はこれを了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、本剤の製造販売を承認して差し支えないと判断する。原体及び製剤は劇薬に該当し、本剤の再審査期間は8年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品に該当すると考える。

| | |
|---------|----------------------------------|
| [効能・効果] | 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） |
| [用法・用量] | 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に |

1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回 80mg まで増量できる。

[承認条件]

- (1) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- (2) 大規模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、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
- (3) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。