審議結果報告書

平成 24 年 11 月 30 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］ シムジア皮下注200 mgシリンジ
［一　般　名］ セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
［申　請　者］ ユーシービージャパン株式会社
［申請年月日］ 平成24年1月27日

［審 議 結 果］
平成 24 年 11 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

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

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
33	脚注 23	本治験に参加した被験者のうち、投与後12及び14週ともにACR20%改善を達成できなかった被験者は投与後16週から、	本治験に参加した被験者のうち、投与後12及び14週ともにACR20%改善を達成できなかった被験者は投与16週から、
63	上 1	機構は、国内CDP870-041試験におけるACR改善率が、海外CDP870-050試験よりも高い傾向が認められたが、投与後12週の200 mg群及び400 mg群とプラセボ群との群間差は、それぞれ、48.2%及び49.0%（国内CDP870-041試験）、	機構は、国内CDP870-041試験におけるACR改善率が、海外CDP870-050試験よりも高い傾向が認められたが、用量反応関係は両試験で類似していたこと、

		50.0% 及び 47.7% （海外CDP870-050試験）であり、用量反応関係は両試験で類似していたこと、	

（下線部変更）

審査報告書

平成 24 年 11 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］　シムジア皮下注 200 mg シリンジ
［一　般　名］　セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　ユーシービージャパン株式会社
［申請年月日］　平成 24 年 1 月 27 日
［剤形・含量］　1 シリンジ 1 mL 中にセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［化 学 構 造］　下記、図 1 及び図 2 参照

分子式：　重鎖（H 鎖）　$C_{1081}H_{1662}N_{284}O_{338}S_{10}$
　　軽鎖（L 鎖）　$C_{1036}H_{1596}N_{272}O_{334}S_{6}$

分子量：　約 90,000

化学名：

（日本名）：　セルトリズマブ ペゴルは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab'断片の誘導体であり、マウス抗ヒト TNFα モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒト IgG1 に由来する定常部とフレームワーク部からなり、H 鎖 227 番目の Cys 残基にメトキシポリエチレングリコール（平均分子量：約 20,000）が 2 分子結合したリジンを含むマレイミド誘導体が共有結合している。セルトリズマブ ペゴルは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）1 分子と 229 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）断片 1 分子からなる修飾タンパク質（分子量：約 90,000）である。

（英名）：　Certolizumab Pegol is a humanized monoclonal antibody Fab' fragment analogue composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human TNFα monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1, and the Cys residue at position 227 in the H-chain is covalently attached to maleimide derivative including a lysine attached to two methoxypolyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 20,000 each). Certolizumab Pegol (molecular weight: ca. 90,000) is a pegylated protein whose protein moiety is composed of an L-chain (κ-chain) consisting of 214 amino acid residues and an H-chain (γ1-chain) fragment consisting of 229 amino acid residues.

［特 記 事 項］　医薬品事前評価相談実施品目
［審査担当部］　新薬審査第四部

軽鎖：

DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALI

YSASFLYSGVPYRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNIYPLTFGQ

GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV

DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ

214

GLSSPVTKSFNRGEC C末端

*

重鎖:

EVQLVESGGG LVQPGGSLR LSCAASGYVFTDYGMNWVR QAPGK

GLEWMGWINTYIGEPIYADSVK GRFTFSLDTSK STAYLQMNSLR

AEDTAVYYCAR GYR SYAMDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLA

PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL

221 227

YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCAA

* #

C末端

*=鎖間ジスルフィド結合
#=PEG 化部位
|=鎖内ジスルフィド結合

図1　セルトリズマブ ペゴルの軽鎖及び重鎖のアミノ酸配列

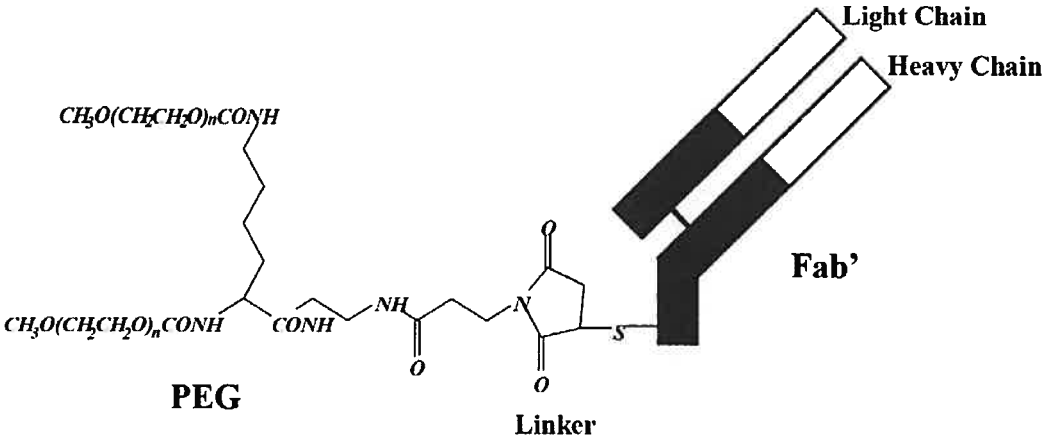

図2　セルトリズマブ ペゴルの構造

審査結果

平成 24 年 11 月 19 日

［販　売　名］　シムジア皮下注 200 mg シリンジ
［一　般　名］　セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　ユーシービージャパン株式会社
［申請年月日］　平成 24 年 1 月 27 日
［審 査 結 果］

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
［用法・用量］　通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。
なお、症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。
［承認条件］　適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

審査報告（1）

平成 24 年 10 月 10 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	シムジア皮下注 200 mg シリンジ
［一　般　名］	セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］	ユーシービージャパン株式会社
［申請年月日］	平成 24 年 1 月 27 日
［剤形・含量］	1 シリンジ 1 mL 中にセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
［申請時効能・効果］	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
［申請時用法・用量］	通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。 なお、症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）（以下、「本薬」又は「セルトリズマブ ペゴル」）は、大腸菌（*E.coli*）により産生された遺伝子組換えヒト化抗ヒト腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Foctor、TNF）αモノクローナル抗体の抗原結合フラグメント（Fab'）にポリエチレングリコール（PEG）を結合させたものであり、英国セルテック社（現 ユーシービー社）において創製された抗 TNF 製剤である。

TNFα は主要な炎症性サイトカインと考えられており、その過剰産生により炎症、組織破壊及び器官障害を生じることが知られており、関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis、RA）等複数の免疫介在性疾患の病態生理には異常に高濃度の TNFα が関与しているとされている。本薬はヒト TNFα に親和性を有し、TNFα と受容体との結合を阻害することにより、TNFα の生物活性を中和する作用を有することから、炎症性疾患を対象として開発が進められた。なお、本邦においては本剤と同様の抗 TNF 製剤であるインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ及びゴリムマブが既に承認されている。

海外においては、本剤の臨床開発は 19[redacted]年より開始され、2007 年 9 月にクローン病を適応としてスイスで初めて承認され、2012 年 9 月現在、RA 及び/又はクローン病を適応として 42 ヵ国で承認されている（RA の適応では、米国では 2009 年 5 月、EU では 2009 年 10 月に承認されている）。

本邦においては、本剤の RA に対する臨床開発は 20[redacted]年[redacted]月より開始され、ICH E5 ガイドライン（平成 10 年 8 月 11 日付　医薬審第 672 号）に基づき、海外臨床試験成績も活用した上で、今般、RA を効能・効果とする製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本薬は、遺伝子組換えヒト化抗ヒトTNFα抗体Fab'フラグメント（以下、「CDP870Fab'」）の重鎖227位のシステイン残基に、1分子のビスメトキシポリエチレングリコールで修飾したリジンにマレイミドを結合した分子種（以下、「PEG2MAL40K」）がチオエーテル結合した、修飾たん白質である。

（1）原薬

1）細胞基材の調製及び管理

ヒトTNFαで免疫したマウスの脾細胞とマウスミエローマ細胞を融合することにより、マウス抗ヒトTNFα抗体（IgG2a, κ）を産生するハイブリドーマ細胞株が作製された。この抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域をコードするDNA配列が決定され、当該配列及びヒト抗体のフレームワーク領域の配列を基に本薬の重鎖[1]及び軽鎖の可変領域が構築された。当該可変領域、軽鎖定常領域、CH1領域及びヒンジ領域をコードする遺伝子断片を組み込んだ発現プラスミドが作製され、当該発現プラスミドで形質転換した大腸菌を[redacted]存在下で培養することにより、ワーキングセルストックが得られた。ワーキングセルストックからマスターセルバンク（以下、「MCB」）、MCBからワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB、WCB、製造終了時セルバンク（以下、「EOP」）及びEOPをさらに増殖させて得た製造後セルバンク（以下、「PPCB」）について、特性解析（生菌数試験、[redacted]同定試験、[redacted]試験、発現プラスミドの保持率試験、発現遺伝子の保持率試験、世代数、制限酵素マッピング解析、プラスミドのコピー数決定試験、挿入遺伝子のDNA配列解析及び[redacted]をコードするプラスミド配列）が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、純度試験及びバクテリオファージ試験が実施され、実施された試験項目の範囲で、MCB、WCB、EOP及びPPCBには異種微生物の汚染は認められなかった。

MCB及びWCBは適切な保存条件下で保存される。MCBの更新予定はないが、必要に応じてWCBはMCBから更新される。

2）製造方法

原薬の製造工程は、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、[redacted][2]、[redacted][2]、[redacted]液体クロマトグラフィー（以下、「[redacted]」）[2]、[redacted]1、[redacted]液体クロマトグラフィー（以下、「[redacted]」）、[redacted]液体クロマトグラフィー（以下、「[redacted]」）、[redacted]2、[redacted]、[redacted]3、[redacted]、[redacted]液体クロマトグラフィー（以下、「[redacted]」）、[redacted]4及びろ過・充てん・保管工程からなる。ろ過・充てん・保管工程で得られた工程液が原薬とされ、ポリエチレンテレフタレート共重合体（以下、「PETG」）製容器に分注され[redacted]℃で保存される。重要工程は、生産培養、[redacted]、[redacted]、[redacted]1、[redacted]、[redacted]、[redacted]2、[redacted]、[redacted]3、[redacted]、[redacted]、[redacted]4及びろ過・充てん・保管工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

3）外来性感染性物質の安全性評価

---

[1] 本薬の重鎖は229個のアミノ酸残基で構成される。

[2] [redacted]、[redacted]及び[redacted]工程が、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程として行われる製造所もある。

生物由来原材料として、MCB 調製時にウシ由来のトリプトン（製造過程でブタ由来の分解酵素を使用）が、[redacted]培養工程でウシ由来の乳糖水和物が使用されている。いずれの原材料も生物由来原料基準を満たしている。

4）製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 1 のとおりである（それぞれの製法を、製法[redacted]及び[redacted]とする）。申請製法は、製法[redacted]及び[redacted]である。

表 1　製造方法の主な変更点

製造工程	主な変更点
製法[redacted]	・製造所の変更 ・製造スケールの変更
製法[redacted]	・[redacted]工程の追加
製法[redacted]	・製法[redacted]で製造した原薬の濃縮
製法[redacted]	・製造所の変更 ・製造スケールの変更 ・[redacted]0 工程[1)] の緩衝液の変更
製法[redacted]	・製造所の変更 ・[redacted]0 工程の廃止 ・[redacted]工程の導入 ・[redacted]カラムの変更 ・[redacted]工程以降の処理量の変更 ・[redacted]工程の条件変更 ・[redacted]5 及び[redacted]6 工程の追加
製法[redacted]	・製造スケールの変更 ・[redacted]の条件変更 ・[redacted]5 工程及び[redacted]6 工程の廃止 ・[redacted]工程の条件変更 ・[redacted]工程の条件変更 ・[redacted]4 工程の緩衝液の変更
製法[redacted]	・[redacted]工程の条件変更 ・クロマトグラフィーのカラム径の変更
製法[redacted]	・[redacted]4 工程の緩衝液の変更
製法[redacted]	・製造所の変更 ・培養量の変更

1）製法[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]では、[redacted]、[redacted]、[redacted]後に[redacted]する工程、「[redacted]0」が含まれていた。

これらの製法変更時には、品質、非臨床及び臨床試験が実施され（「3.（i）薬理試験成績の概要」、「3.（ii）薬物動態試験成績の概要」、「3.（iii）毒性試験成績の概要」及び「4.（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

5）特性

①構造・組成

- 原薬又は CDP870Fab'のアミノ酸組成解析、ペプチドマップ、N 末端分析及びエレクトロスプレー質量分析法により、一次構造が確認された。
- 原薬及び CDP870Fab'のペプチドマップの結果、鎖内ジスルフィド結合が 4 ヵ所、鎖間ジスルフィド結合が 1 ヵ所存在することが確認された。
- 原薬又は CDP870Fab'の近紫外領域及び遠紫外領域における円二色性スペクトル（以下、「CD スペクトル」）、フーリエ変換赤外分光法（以下、「FTIR」）、トリプトファン蛍光スペクトル、ラマンスペクトル、X 線結晶構造解析及び示差走査熱量測定により、高次構造が確認された。また、原薬と CDP870Fab'の高次構造は同様であることが確認された。

②物理的化学的性質

- 等電点電気泳動の結果、原薬では等電点[redacted]の[redacted]本のバンドが確認された。CDP870Fab'では等電点[redacted]の主バンドの他に、等電点[redacted]～[redacted]の範囲に[redacted]本のバンドが確認された。
- 非還元条件下におけるSDS-ポリアクリルアミド電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）の結果、原薬では主バンドの他に、[redacted]鎖を示すバンド及び[redacted]鎖を示すバンドが検出された。また、CDP870Fab'では、[redacted]つの主バンド（[redacted]及び二量体）の他に、[redacted]のバンドが認められた。[redacted]のバンドは、高分子種、CDP870Fab'に[redacted]が結合した分子種、CDP870Fab'に[redacted]鎖が結合した分子種、[redacted]物[3]、重鎖、軽鎖並びに[redacted]（以下、「[redacted]」）であると推測されている。
- 還元条件下における SDS-PAGE の結果、原薬では[redacted]つの主バンド（[redacted]鎖＜微量の[redacted]鎖を含む＞及び[redacted]鎖＜微量の[redacted]鎖を含む＞）の他に原薬のバンドが検出された。また、CDP870Fab'では、重鎖及び軽鎖を示す主バンドの他に、CDP870Fab'に[redacted]鎖が結合した分子種、[redacted]の CDP870Fab'、[redacted]断片と[redacted]断片が結合した分子種及び[redacted]が検出された。
- 原薬のマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析及び超遠心分析沈降速度法、並びに CDP870Fab'のエレクトロスプレー質量分析により得られた原薬及び CDP870Fab'の分子量は、理論分子量とほぼ一致した。
- 原薬の CEX の結果、主ピークの他に、[redacted]側に[redacted]つ、[redacted]に[redacted]つピークが確認された。CDP870Fab'の CEX の結果、CDP870Fab'、二量体及び[redacted]物を示すピークが確認された。
- 原薬のサイズ排除液体クロマトグラフィー（以下、「SEC」）の結果、主ピークの他に、凝集体を示すピーク及び[redacted]種[4]を示すピークが確認された。CDP870Fab'のSECの結果、CDP870Fab'は主に[redacted]体として存在することが示唆された。また、凝集体及び高分子種を示すピークも確認された。
- 原薬及び CDP870Fab'の吸光係数はそれぞれ、[redacted]及び[redacted]（mg/mL）$^{-1}$cm^{-1}であった。

③生物学的性質

- 表面プラズモン共鳴法の結果、原薬及びCDP870Fab'のTNFαに対する結合能が確認された。また、異性体[redacted][5]のTNFαに対する結合能及び親和性は原薬と同様であることが推定された。
- TNFα アフィニティークロマトグラフィーの結果、原薬及び CDP870Fab'の TNFα への親和性が確認された。また、脱アミド体の TNFα に対する結合能は原薬と同様であることが推定された。
- [redacted]細胞を用いた*in vitro*試験（以下、「[redacted]試験」）の結果、原薬及び CDP870Fab'はTNFαにより誘導されるアポトーシスを中和することが確認された。また、[redacted]種（[redacted]物+[redacted]体）及び[redacted]種[6]の生物活性は原薬と同様であることが推定された。

④目的物質関連物質

異性体[redacted]、[redacted]種（[redacted]物+[redacted]体）及び[redacted]種が目的物質関連物質とされた。

⑤不純物

---

[3] [redacted]及[redacted]体が結合した[redacted]、[redacted]が結合した[redacted]、[redacted]鎖が結合した[redacted]及び[redacted]種が結合した[redacted]が含まれる。

[4] [redacted]、[redacted]体、[redacted]物及び[redacted]種が含まれる。なお、[redacted]種には、[redacted]の[redacted]種、[redacted]の[redacted]種、[redacted]の[redacted]が短い[redacted]、[redacted]鎖の[redacted]が短い[redacted]、[redacted]がない[redacted]及び[redacted]が含まれる。

[5] [redacted]鎖の[redacted]位の[redacted]が[redacted]し、[redacted]鎖の[redacted]位と[redacted]鎖[redacted]位の[redacted]が[redacted]する分子種。

[6] [redacted]種 CEX により測定可能である原薬中の[redacted]種。

ｉ）製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物（HCP 及び宿主細胞由来 DNA）、細胞培養工程由来不純物（[redacted]）、精製工程由来不純物（[redacted]）、エンドトキシン及びバイオバーデンが製造工程由来不純物とされた。いずれも製造工程で十分除去されることが確認されている。HCP 含量については、工程内試験により、エンドトキシン及びバイオバーデンについては、原薬の規格及び試験方法により管理される。

ⅱ）目的物質由来不純物

酸化メチオニン残基、[redacted]種[7]、凝集体及び高分子種、[redacted]種及び異性体[redacted][8]が目的物質由来不純物とされ、これらの含量は原薬の規格及び試験方法により管理される。

6）原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SDS-PAGE、[redacted]）、pH、純度試験（脱アミド体、異性体[redacted]、酸化メチオニン残基、異性体[redacted]、SEC＜[redacted]種・凝集体及び高分子種・[redacted]の検出＞、[redacted]種 CEX＜[redacted]種・[redacted]種・[redacted]の検出＞、[redacted]種 CEX＜[redacted]種・[redacted]の検出＞、遊離 PEG）、エンドトキシン、バイオバーデン、[redacted]試験及び定量法（たん白質濃度）が設定されている。

また、PEG 試薬の管理項目として、性状、確認試験（^{1}H-NMR 法）、残留[redacted]、分子量・[redacted]、純度試験・類縁物質、残留[redacted]、総[redacted]不純物、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及びエンドトキシンが設定されている。

7）原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験の概略は、表 2 のとおりである。

表 2　原薬の主要な安定性試験の概略

	製造方法	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	製法[redacted]	6	[redacted]±[redacted]℃	PETG 製容器	[redacted]ヵ月
加速・苛酷試験	製法[redacted]	1	[redacted]±[redacted]℃		[redacted]ヵ月
		6	[redacted]±[redacted]℃		[redacted]ヵ月
		3	[redacted]±[redacted]℃/[redacted]±[redacted]%RH		[redacted]週
熱サイクル試験	製法[redacted]	3	[redacted]±[redacted]℃で[redacted]日間保存後、[redacted]℃±[redacted]℃で[redacted]日間保存のサイクルを[redacted]回		-

長期保存試験では、いずれの試験項目についても実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速・苛酷試験の結果、[redacted]±[redacted]℃で[redacted]ヵ月間及び[redacted]±[redacted]℃で[redacted]ヵ月間保存したところ、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。一方、[redacted]±[redacted]℃/[redacted]±[redacted]%RH で[redacted]週間保存したところ、[redacted]種、[redacted]種、[redacted]種及び[redacted]体含量に増加傾向、並びに[redacted]含量に減少傾向が認められた。また、熱サイクル試験では、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、PETG 製容器で[redacted]℃以下で保存するとき、[redacted]ヵ月と設定された。

---

[7] [redacted]に[redacted]不純物が結合した分子種であり、[redacted]種 CEX により測定される。

[8] [redacted]の[redacted]位の[redacted]残基が[redacted]し、[redacted]が形成されない分子種。

（2）製剤

1）製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ステンレス製の針付きガラス製シリンジ（1 mL 容器）中に CDP870 を 200 mg 含有する薬液を充填した注射剤である。製剤には、酢酸ナトリウム三水和物及び塩化ナトリウムが添加剤として含まれる。二次包装は紙箱である。

2）製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、混合、一次ろ過、一次包装材料の準備、ろ過滅菌及び充てん、輸送のための梱包、保管、機能的二次包装材[9]の装着及び最終包装工程からなる。重要工程は、混合、一次ろ過、並びにろ過滅菌及び充てん工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

3）製造工程の開発の経緯

本剤の臨床開発では、開発初期においては液剤及び凍結乾燥製剤が用いられ、その後、使用者の利便性の向上及び製造工程簡素化のために新たな液剤（バイアル製剤及び充填済みシリンジ製剤）が開発された。なお、本邦における申請製剤は、当該液剤を注射針付のガラス製シリンジに充てんしたプレフィルドシリンジ製剤である。

これらの剤形変更時には、品質、非臨床及び臨床試験が実施され（「3.（ｉ）薬理試験成績の概要」、「3.（ii）薬物動態試験成績の概要」、「3.（iii）毒性試験成績の概要」及び「4.（ｉ）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

4）製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状[10]、確認試験（SDS-PAGE）、浸透圧、pH、純度試験（脱アミド体、酸化メチオニン残基、SEC＜[redacted]種・凝集体及び高分子種・[redacted]の検出＞、[redacted]種CEX＜[redacted]種・[redacted]の検出＞、[redacted]種CEX＜[redacted]種・[redacted]物・[redacted]の検出＞、遊離PEG）、エンドトキシン、採取容量試験、不溶性微粒子、無菌試験、[redacted]試験及び定量法（たん白質濃度）が設定されている。

5）製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験の概略は、表 3 のとおりである。

---

[9] フランジ、プランジャー、バレルスリーブ及び硬質注射針シールド外蓋
[10] 不溶性異物検査を含む。

表 3　製剤の主要な安定性試験の概略

	原薬の製造方法	ロット数	保存条件	保存形態	実施期間
長期保存試験	製法[redacted]	6	5±3℃	ガラス製シリンジ	36 ヵ月
加速試験	製法[redacted]	6	25±2℃、60±5%RH		6 ヵ月
光苛酷試験	製法[redacted]	1	積算照度 120 万 lux･hr 及び総近紫外放射エネルギー200W･h/m^2 以上		-
熱サイクル試験	製法[redacted]	3	[redacted]℃（[redacted]日）、[redacted]℃（[redacted]日）、[redacted]℃（[redacted]日）、[redacted]℃（[redacted]日）、[redacted]℃（[redacted]日）、[redacted]℃（[redacted]日）の[redacted]回の温度サイクル		-

長期保存試験の結果、24 ヵ月まではいずれの試験項目についても明確な変化は認められなかったが、36 ヵ月目に一部のロットで[redacted]（[redacted]、[redacted]種[redacted]）含量の低下が認められた。

加速試験では、[redacted]体、[redacted]種、[redacted]種、[redacted]種及び[redacted]種含量の増加、並びに[redacted]含量の減少が認められた。光苛酷試験の結果、非遮光の試料では、[redacted]種含量の増加、並びに[redacted]（[redacted]）含量の減少が認められた。一方、アルミホイルで遮光した試料では、明確な変化は認められなかった。また、熱サイクル試験では、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 ヵ月と設定された。

(3) 標準物質

標準物質は、原薬から選択され、[redacted]℃以下で保存される。標準物質の安定性は、少なくとも[redacted]年に[redacted]回ごとに確認される。

標準物質の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SDS-PAGE、[redacted]）、pH、純度試験（脱アミド体、異性体[redacted]、酸化メチオニン残基、異性体[redacted]、SEC＜[redacted]種･凝集体及び高分子種・[redacted]＞、[redacted]種 CEX＜[redacted]種･[redacted]種・[redacted]の検出＞、[redacted]種 CEX＜[redacted]種・[redacted]＞、遊離 PEG）、エンドトキシン、バイオバーデン、アミノ酸組成、N 末端分析、分子量、ペプチドマップ法、高次構造（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）及び[redacted]試験が設定されている。

＜審査の概略＞

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

3. 非臨床に関する資料

（ｉ）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

効力を裏付ける試験として、TNFα（遊離型及び膜結合型）に対する結合親和性、中和活性、ヒト TNF 受容体に対する阻害作用、補体依存性細胞傷害（CDC）及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）、アポトーシス誘発作用、脱顆粒及び細胞死誘発作用が *in vitro* において検討され、遺伝子組換えヒト TNFα（rhTNFα）誘発好中球遊走、ヒト TNFα トランスジェニックマウス（Tg197）関節炎モデル及び rhTNFα 誘発ウサギ発熱モデルに対する抑制作用が *in vivo* において検討された。また、本薬の開発過程で使用した製剤（旧液剤及び凍結乾燥製剤）の比較試験及び申請液剤についての薬理試験成績も提出された。安全性薬理試験につい

ては、ラット、マウスを用いた個別の試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた 28 日間反復静脈内投与毒性試験、並びに 13 及び 26 週間反復皮下投与毒性試験の結果から、安全性薬理コアバッテリー項目が検討された。また、正常ヒト組織切片との交差反応性及びヒト血液適合性が検討された。なお、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 抗 TNFα 作用

① TNFα に対する結合親和性

ⅰ) rhTNFα (4.2.1.1.1～2)

rhTNFα に対する本薬及び他の抗 TNF 製剤の結合親和性について、表面プラズモン共鳴測定法を用いて検討された。本薬は TNFα に結合し、rhTNFα (単量体として) に対する解離定数 (Kd) の平均値は 90.2 pM (範囲 ; 71.6～102 pM) であった。インフリキシマブ、アダリムマブ及びエタネルセプトの rhTNFα (単量体として) に対する Kd の平均値は、それぞれ 228.7、158.3 及び 33.2 pM であった。

ⅱ) 遺伝子組換えカニクイザル TNFα (4.2.1.1.3)

遺伝子組換えカニクイザルTNFαに対する本薬の結合親和性について、表面プラズモン共鳴測定法を用いて検討された。本薬の遺伝子組換えカニクイザルTNFα[11] (単量体として) に対するKdは 3590 pMであった。また、比較として測定されたrhTNFα (単量体として) に対する本薬のKdは、2 試験の結果、80 pM及び 103 pMであった。

ⅲ) 遺伝子組換えアカゲザル TNFα (4.2.1.1.4)

遺伝子組換えアカゲザル TNFα に対する本薬の結合親和性について、表面プラズモン共鳴測定法を用いて検討された。アカゲザル遺伝子組換え TNFα (3 量体として) に対する本薬の Kd は 37.4 nM であり、比較として測定されたカニクイザル及びヒト遺伝子組換え TNFα (3 量体として) に対する Kd はそれぞれ 75.1 nM 及び 23.5 pM であった。遺伝子組換えアカゲザル及びカニクイザル TNFα に対する結合親和性は、rhTNFα に対する結合親和性のそれぞれ約 1/1600 及び約 1/3200 であった。

② TNFα の生物活性に対する中和作用

ⅰ) ヒト及び霊長類由来 TNFα 活性 (4.2.1.1.5)

L929 マウス線維芽細胞を用いて、ヒト又は霊長類由来 TNFα (100 pg/mL) 誘発細胞傷害に対する本薬の作用が検討された。本薬は rhTNFα 誘発細胞傷害に対して阻害作用を示し、その 90%阻害濃度 (IC_{90}) は 4 ng/mL であった。アカゲザル、カニクイザル及びヒヒ由来 TNFα 誘発細胞傷害に対する本薬の IC_{90} はそれぞれ 3800、10000 及び 12000 ng/mL であり、rhTNFα に対する阻害作用の約 1/1000～1/3000 であった。本薬のマウス IgG 親分子である mHTNF40 は、本薬とほぼ同様に rhTNFα 誘発細胞傷害に対して強い阻害作用を示したが、ヒト以外の霊長類由来 TNFα に対する阻害作用は、本薬の作用と比較して弱かった。また、イヌ、ウサギ、モルモット及びラット由来 TNFα 誘発細胞傷害に対する本薬及び mHTNF40 の作用についても検討され、イヌ由来 TNFα に対するわずかな作用を除き、阻害作用は認められなかった。

[11] 試験に用いられた遺伝子組換えカニクイザル TNFα は未精製であり、L929 マウス線維芽細胞に対する傷害誘発活性 (4.2.1.1.6) を基に、rhTNFα を較正物質として濃度が算出されている。

ii）げっ歯類由来 TNFα 活性（4.2.1.1.6）

L929 マウス線維芽細胞を用いて、ラット及びマウス由来 TNFα 誘発細胞傷害に対する本薬の作用が検討された。TNFα の濃度は、rhTNFα の約 100 pg/mL と同程度の細胞死を惹起する濃度とされた。本薬は、遺伝子組換えラット及びマウス TNFα 誘発細胞傷害に対して、500 μg/mL の濃度で阻害作用を示さなかった。陽性対照である cTN3 PF（PEG 化抗マウス TNFα Fab'）のラット及びマウス TNFα に対する IC_{90} はそれぞれ約 0.25 及び 0.5 μg/mL であった。一方、本薬は遺伝子組換えカニクイザル TNFα 誘発細胞傷害に対して阻害作用を示し、その IC_{90} は約 100 μg/mL であった。陽性対照である CDP571（本薬とは異なる抗ヒト TNFα 抗体）の IC_{90} は 0.3 μg/mL であった。

iii）ヒト由来 TNFα 活性（他の抗 TNF 製剤との比較）（4.2.1.1.7）

L929 マウス線維芽細胞を用いて、rhTNFα（100 pg/mL）誘発細胞傷害に対する本薬及び他の抗 TNF 製剤の作用が比較検討された。本薬、インフリキシマブ、アダリムマブ及びエタネルセプトの IC_{90} はそれぞれ 3、9、9 及び 0.7 ng/mL であり、本薬の TNFα 中和活性はエタネルセプトの約 1/4、インフリキシマブ及びアダリムマブの 3 倍であった。

iv）ヒト及び霊長類由来 TNFα 活性：カニクイザル線維芽細胞を用いた検討（4.2.1.1.8）

カニクイザル皮膚由来の初代培養線維芽細胞からの IL-6 産生を指標として、遺伝子組換えヒト（5 ng/mL）及びカニクイザル TNFα（rhTNFα の 5 ng/mL に相当する濃度）に対する本薬の中和作用がそれぞれ検討された。本薬はヒト及びカニクイザル由来 TNFα によって誘発される IL-6 産生を抑制し、その IC_{90} はそれぞれ 0.1 及び 362 μg/mL であった。なお、申請者は、本薬の遺伝子組換えカニクイザル TNFα に対する中和活性は、rhTNFα に対する中和活性の 1/3620 であったが、26 週間反復皮下投与毒性試験の最高用量群（100 mg/kg）において維持された最低血漿中濃度は、遺伝子組換えカニクイザル TNFα に対する IC_{90} を約 3 倍上回っていたと説明している。

③ 膜結合型 TNFα との結合活性（4.2.1.1.9）

細胞表面に膜結合型ヒト TNFα を発現しているマウス TNF6.5 細胞株を用いて、膜結合型 TNFα に対する本薬の結合活性が fluorescence activated cell sorting（FACS）により検討された。本薬の 2.3～5000 ng/mL の適用により、濃度に依存した膜結合型 TNFα に対する結合活性が認められた。インフリキシマブ、アダリムマブ及びエタネルセプトも本薬とほぼ同様な結合活性を示したが、対照抗体であるヒト $IgG_1\kappa$（IgG 対照）及びヒト化 A33 Fab' PEG（Fab' PEG 対照、ヒト TNFα に特異的結合性を有さないヒト化抗体 Fab' フラグメントの PEG 結合物）は結合活性を示さなかった。

④ 膜結合型 TNFα 活性に対する中和作用（4.2.1.1.9）

細胞表面に非開裂型ヒト TNFα を発現する NS0 クローン 23 細胞株と細胞膜 TNF 受容体興奮によりルシフェラーゼを発現するレポーター細胞株 A549-Luc との共培養系を用いて、膜結合型 TNFα の生物活性に対する本薬の中和作用が検討された。本薬は 0.01～約 100 ng/mL の濃度範囲で、濃度に依存したルシフェラーゼ活性の低下作用を示した。インフリキシマブ、アダリムマブ及びエタネルセプトも本薬とほぼ同様な作用を示したが、対照抗体であるヒト $IgG_1\kappa$ 及びヒト化 A33 Fab' PEG では、その作用は認められなかっ

た。

⑤ 遺伝子組換えヒトリンホトキシンα（TNFβ）活性に対する中和作用（4.2.1.1.10）

L929 マウス線維芽細胞を用いて、遺伝子組換えヒト TNFβ（rhTNFβ、100 及び 200 pg/mL）誘発細胞傷害に対する本薬の作用が検討された。本薬の 33.333 及び 100 μg/mL の適用により、5 回の試験中 2 試験では rhTNFβ 誘発細胞傷害に対する弱い抑制作用が認められたが、11.111 μg/mL 以下の濃度ではいずれの試験でも抑制作用は認められなかった。また、mHTNF40 も 500 μg/mL 以下の濃度で rhTNFβ 誘発細胞傷害抑制作用を示さなかった。一方、陽性対照である HLT20（マウス抗ヒトリンホトキシン抗体）では 0.025～18.5 ng/mL で濃度依存性の rhTNFβ 誘発細胞傷害抑制作用が認められた。

2）*In vivo* 抗 TNFα 作用

① rhTNFα 誘発好中球遊走に対する抑制作用（4.2.1.1.11）

マウス（各群雄 8 例）に本薬 0.003、0.03、0.1、0.3 又は 3 mg/kg を静脈内投与し、3 時間後に rhTNFα（0.1 μg/kg）を腹腔内投与して rhTNFα 投与後 2 時間の好中球数を FACS により測定したところ、本薬の前投与により、rhTNFα 投与で誘発された好中球の増加が本薬の用量依存的に抑制された。本薬の 50%有効用量（ED_{50}）の平均値は 0.052 mg/kg であった。

② ヒト TNFα トランスジェニックマウス（Tg197）関節炎モデルに対する抑制作用（4.2.1.1.12）

ヒト TNFα を発現し、ヒトの関節リウマチに類似した関節炎を発症する Tg197 トランスジェニックマウスを用いて、多発性関節炎に対する本薬の抑制作用が検討された。Tg197 マウス（各群 6 例、雌雄各 2～4 例）に本薬 10 又は 30 mg/kg を週 2 回の頻度で 1～9 週齢にかけて腹腔内投与したところ、生理食塩液投与群と比較して、いずれの本薬投与群でも週 1 回の肉眼的観察による関節炎スコアの増加抑制が認められ、9 週齢時の解剖観察による足関節の病理組織学的スコアは低値を示した。比較対照である gHTNF40（本薬のヒト化 IgG 親分子）投与群においても本薬投与群と同様に関節炎の進行抑制作用が認められた。

③ rhTNFα 誘発ウサギ発熱モデルに対する抑制作用（4.2.1.1.13）

ウサギ（各群雄 2～8 例）に本薬 1、3、10、30 又は 100 μg/kg を静脈内投与し、15 分後に rhTNFα（1 μg/kg）を静脈内投与して、本薬投与前 45 分から rhTNFα 投与後 5 時間までの体温を測定したところ、本薬の前投与により、rhTNFα 投与で誘発された体温上昇は抑制された。また、rhTNFα 投与後の血漿中 rhTNFα 濃度の上昇についても本薬（3～100 μg/kg）の前投与により抑制された。

3）本薬のその他の薬理作用（*in vitro*）

① rhTNFα のヒト TNF 受容体 p55 及び p75 への結合に対する阻害作用（4.2.1.1.14）

rhTNFα のヒト TNF 受容体 p55 及び p75 への結合に対する本薬の阻害作用が、電気化学発光を利用した免疫アッセイにより検討され、本薬は p55 及び p75 に対しそれぞれ同等の rhTNFα 結合阻害作用を示した。

② LPS 刺激によるサイトカイン産生に対する抑制作用

a）ヒト単球細胞株 Mono Mac6（MM6）を用いた試験（4.2.1.1.15）

ヒト単球細胞株 MM6 を用いて、LPS 刺激（100 ng/mL）による TNFα 及び IL-1β の産生に対する本薬の

作用が検討された。本薬（100 μg/mL）の前処置により、LPS 刺激による MM6 細胞からの TNFα 及び IL-1β 産生は抑制された。インフリキシマブ（100 μg/mL）及びアダリムマブ（100 μg/mL）も本薬と同程度の TNFα 及び IL-1β 産生抑制作用を示したが、エタネルセプト（100 μg/mL）を前処置した細胞では TNFα 及び IL-1β の部分的な産生抑制が認められた。

b）ヒト末梢血由来単球を用いた試験（4.2.1.1.16）

ヒト末梢血由来単球を用いて、LPS 刺激（100 ng/mL）による TNFα 及び IL-1β 産生に対する本薬の作用が検討された。本薬の 0.1 ng/mL～100 μg/mL の前処置により、LPS 刺激によるヒト単球からの TNFα 及び IL-1β 産生は濃度依存的に抑制され、その 50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 0.10 及び 0.19 ng/mL であった。また、TNFα 及び IL-1β 産生に対するインフリキシマブの IC_{50} はそれぞれ 32.5 及び 41.3 ng/mL、アダリムマブの IC_{50} はそれぞれ 12.5 及び 16.5 ng/mL であった。

③ 補体依存性細胞傷害（CDC）及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）の評価（4.2.1.1.17）

細胞表面に膜結合型ヒト TNFα を発現しているマウス TNF6.5 細胞を用いて、本薬の CDC 及び ADCC が検討された。CDC については、TNF6.5 細胞を本薬及びウサギ補体とともに培養し、培養液上清中に遊離した乳酸脱水素酵素（LDH）量及び propidium iodide（PI）取り込みを細胞毒性の指標として測定することにより検討された。本薬は 0.0001～100 μg/mL の濃度で遊離 LDH 量及び PI 陽性細胞を増加させなかった。インフリキシマブ、アダリムマブ及びエタネルセプトでは濃度依存的に遊離 LDH 量及び PI 陽性細胞の増加が認められた。

ADCC については、標的細胞である TNF6.5 細胞とエフェクター細胞であるヒト末梢血由来リンパ球を本薬とともに培養し、PI 取り込みを細胞毒性の指標として測定することにより検討された。本薬は 0.5～100 μg/mL の濃度で PI 陽性細胞を増加させなかった。インフリキシマブ、アダリムマブ及びエタネルセプトでは濃度依存的に PI 陽性細胞の増加が認められた。

④ ヒト末梢血由来リンパ球及び単球におけるアポトーシス誘発作用（4.2.1.1.18）

活性化ヒト末梢血由来リンパ球及び単球を用いて、本薬のアポトーシス誘発作用が検討された。アポトーシス細胞は Annexin V-FITC を用いて FACS にて定量され、同時に PI 取り込みによるネクローシスの評価も行われた。ヒト末梢血由来リンパ球を用いた試験において、本薬は 0.5～100 μg/mL の濃度で Annexin V 陽性細胞及び PI 陽性細胞を増加させなかった。インフリキシマブ、アダリムマブ及びエタネルセプトでは 1～100 μg/mL で濃度依存的に Annexin V 陽性細胞及び PI 陽性細胞の増加が認められた。単球を用いた試験においても同様の結果が得られた。

⑤ ヒト末梢血由来好中球の脱顆粒及び細胞死誘発作用（4.2.1.1.19）

健康成人の静脈血から単離した好中球を用いて、本薬の脱顆粒及び細胞死誘発作用がそれぞれ遊離ミエロペルオキシダーゼ（MPO）の活性及び PI 取り込みを指標として検討された。本薬は 0.5～100 μg/mL の濃度で、ヒト好中球からの遊離 MPO 量及び PI 陽性細胞を増加させなかった。インフリキシマブ及びアダリムマブでは 0.5～100 μg/mL で濃度依存的に遊離 MPO 量及び PI 陽性細胞の増加が認められ、エタネルセプトでもインフリキシマブ及びアダリムマブより作用は弱いものの遊離 MPO 量及び PI 陽性細胞の増加が認められた。

4）旧液剤及び凍結乾燥製剤の比較試験（4.2.1.1.11、4.2.1.1.14、4.2.1.1.20）

本薬の開発過程で使用した旧液剤と凍結乾燥製剤について、rhTNFα 誘発細胞毒性に対する中和作用、rhTNFα との結合、rhTNFα のヒト TNF 受容体への結合に対する阻害作用及び rhTNFα との結合親和性に関する *in vitro* 比較試験、rhTNFα 誘発マウス好中球遊走モデル及びウサギ発熱モデルを用いた *in vivo* 比較試験が実施された。その結果、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれの試験系においても、各製剤の作用に大きな差異は認められなかった。

5）申請液剤の薬理試験（4.2.1.1.22～24）

本邦における申請液剤について、rhTNFα（3 量体として）に対する結合親和性及び rhTNFα のヒト TNF 受容体 p55 への結合に対する阻害作用を検討する *in vitro* 試験、また rhTNFα 誘発マウス好中球遊走モデルにおける作用を検討する *in vivo* 試験が実施された。申請液剤の rhTNFα に対する結合親和性は凍結乾燥剤の rhTNFα に対する結合親和性（4.2.1.1.4）と同様であり、申請液剤の rhTNFα 誘発マウス好中球遊走モデルにおける ED_{50} は、旧液剤及び凍結乾燥製剤による ED_{50}（4.2.1.1.11）と同様であった。

（2）安全性薬理試験

1）中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた 28 日間反復静脈内投与毒性試験（4.2.3.2.1a 及び b）、並びに 13 及び 26 週間反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2.2a,b 及び c）において安全性薬理コアバッテリー項目が検討され、安全性薬理に関連した中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への影響は認められなかった。

2）正常ヒト組織切片との交差反応試験（4.2.1.3.1）

37 種の正常ヒト組織の凍結切片[12]に対する本薬の交差反応性が免疫組織染色法により検討され、本薬は 3 及び 10 μg/mLの濃度においていずれの正常ヒト組織に対しても特異的な反応性を示さなかった。

3）ヒト血液適合性試験（4.2.1.3.2）

ヒト全血、血漿又は血清を本薬（最終濃度 3～33330 μg/mL）と混合したときの赤血球凝集、沈殿物の生成及び溶血の有無が検討された。本薬の最終濃度 333 μg/mL 以上の添加で濃度依存的な赤血球凝集が認められ、33330 μg/mL で血漿及び血清の白濁化が認められた。いずれの濃度においても溶血は認められなかった。

＜審査の概略＞

機構は、ヒト血液適合性試験において、本薬濃度 333 μg/mL においても弱い赤血球凝集が認められていることから、臨床において申請予定の用法・用量で投与した場合の血液系の有害事象の発現リスクについて考察するよう求めた。

申請者は、PEG はハイブリドーマ作成時の細胞融合のために用いられること等から、高濃度では細胞を凝集させる作用があると考えられ、ヒト血液適合性試験で認められた赤血球凝集は、本薬中に含まれる

[12] 「Suggested list of human tissues to be used for immunohistochemical investigations of cross-reactivity（EC CPMP Guideline III/5271/94）」及び「Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use（1997 US FDA/CBER）」で推奨されている全組織を含む。

PEGによるものであると推測されることを説明した。その上で、カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2.2c、4.2.3.2.3）において、1週間隔で本薬100 mg/kgを投与したときの血漿中本薬濃度のC_{max}はそれぞれ2210及び1717 μg/mLであったが、赤血球パラメータへの影響は認められず、赤血球凝集を示唆する所見は認められなかったこと、本剤の海外臨床試験（CDP870-027試験及びCDP870-050試験）において、RA患者に申請予定の用法・用量で投与した際の血漿中本薬濃度の中央値は60 μg/mL未満であるものの、最大で306.7 μg/mLの値が観測されており、臨床使用時に弱い赤血球凝集が惹起される可能性があることは否定できないものの、国内外の臨床試験において本剤投与による赤血球凝集に関連すると考えられる有害事象は認められなかったことから、臨床において赤血球凝集に伴う問題が生じる可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、現時点では以上の回答を了承するが、赤血球凝集作用は臨床における血漿中本薬濃度と比較的近い濃度で認められていることから、製造販売後においても血液系の有害事象等の発現に引き続き留意が必要と考える。

また機構は、提出された薬理試験成績により、本薬の抗TNFα作用は示され、本薬の関節リウマチに対する薬理効果は説明可能と判断した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、カニクイザル及びラットにおける皮下投与及び静脈内投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬（CDP870：PEG化抗ヒトTNFα Fab'フラグメント）、本薬の標識体（^{125}I-CDP870）及びcTN3PF（PEG化抗マウスTNFα Fab'フラグメント[13]）が用いられた。血漿中本薬濃度及びcTN3PF濃度はサンドイッチELISA法により（血漿中本薬濃度の定量下限：0.41～0.823 μg/mL＜サル＞、0.41 μg/mL＜ラット＞）、組織中放射能はガンマシンチレーションカウンターにより（定量下限：バックグランド値の2倍）、PEG含有物質[14]濃度は^{1}H-NMR法により（定量下限：0.1 μM＜ラット血漿＞、0.05 μM＜ラット尿＞）測定された。血漿中抗本薬抗体はELISA法により測定された。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）吸収

1）単回投与試験（4.2.2.2.1a～b、4.2.2.2.2a～b、4.2.2.2.3、4.2.2.2.6～7＜参考資料＞、4.2.2.2.8、4.2.3.1.1b）

カニクイザル（各群雄性2例）に^{125}I-CDP870（PEG＜40kDa＞化抗ヒトTNFα Fab'フラグメント）、^{125}I-gHTNF40 Fab'-PEG25（PEG＜25kDa＞化抗ヒトTNFα Fab'フラグメント）又は^{125}I-gHTNF40（抗ヒトTNFα IgG、CDP870のヒト化IgG親分子）1 mg/kgを単回静脈内投与したとき、すべての投与群の血液中放射能は2相性で消失し、消失相における半減期（$t_{1/2\beta}$）はそれぞれ188.9、147.3、145.4時間であった。分布相における半減期（$t_{1/2\alpha}$）は、^{125}I-gHTNF40投与群（4.0時間）に比べてPEGを結合した^{125}I-CDP870投与群（12.0時間）及び^{125}I-gHTNF40 Fab'-PEG25投与群（15.3時間）で長くなり、^{125}I-CDP870投与群の$AUC_{0-\infty}$（734 μg eq.・h/mL）は、^{125}I-gHTNF40 Fab'-PEG25投与群（279 μg eq.・h/mL）に比べて高く、^{125}I-gHTNF40

[13] 本物質は、ラットTNFαに交差反応性を示す。

[14] ^{1}H-NMR法により検出されるPEG由来のシグナル（3.71 ppm）を用いて定量された物質であり、未変化体、遊離したPEG、その他の代謝中間体を含むPEGを含有するすべての化合物の総和。

投与群（943 μg eq.·h/mL）より低かった。

カニクイザル（各群雌雄各 2 例）に本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。C_{max} 及び AUC は投与量に伴って増加し、明らかな性差は認められなかった。皮下及び静脈内投与時の AUC の比較から、皮下投与時の本薬のバイオアベイラビリティはほぼ 100%と推定された。

表 4　カニクイザルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	雌雄	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
静脈内投与	50	雄	1294	-	172745	183038	159.5
		雌	1283	-	160752	173758	172.5
	100	雄	2693	-	412326	457410	191.6
		雌	2147	-	255819	283124	179.6
	400	雄	10364	-	1432696	1607448	188.4
		雌	7653	-	1021570	1115622	176.9
皮下投与	3	雄	30.6	42	8991	10397	225.6
		雌	41.0	30	12937	13470	207.8
	31	雄	344.3	42	102724	104457	180.5
		雌	480.4	36	120040	120424	194.1

2 例の平均値。C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高濃度到達時間、AUC_{0-t}：最終測定時点までの AUC、$AUC_{0-\infty}$：無限大時間までの AUC、$t_{1/2}$：終末相における半減期

なお、上記のサル単回投与試験において、本薬 50 mg/kg を静脈内投与した 4 例中 1 例、及び本薬 31 mg/kg を皮下投与した 4 例中 1 例に抗本薬抗体が検出されたものの、抗体陽性例における薬物動態は抗体陰性例と比べ大きな相違は認められなかった。

ラット（各群雄性 4 例）に本薬 1、10 又は 100 mg/kg を単回静脈内投与したとき、10 及び 100 mg/kg 投与群の血漿中 PEG 含有物質は 2 相性で消失した。1、10 及び 100 mg/kg 投与群における血漿中 PEG 含有物質の AUC_{0-t} は、それぞれ 116、1527、11701 μg·day/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 209、1623、12287 μg·day/mL と用量依存的に増大し、終末相の $t_{1/2}$ もそれぞれ 4.5、6.6、9.5 日と用量依存的に延長した。また、本薬 10 mg/kg を静脈内投与したときの PEG 含有物質の投与後 1～10 日の $t_{1/2}$（2.9 日）は、10 mg/kg 静脈内投与時の血漿中薬物濃度を ELISA 法により測定した試験での終末相の $t_{1/2}$（2.2 日）と同程度であったことから、投与後 10 日目以降では血漿中からの PEG 含有物質の消失は未変化体の消失よりも遅いことが示唆された。血漿中 PEG 含有物質の分布容積は 28～53 mL/kg であり、本薬 100 mg/kg の投与後 28 日目までの投与量に対する血漿中 PEG 含有物質の残存率は 2.1%であった。なお、PEG 含有物質の終末相の $t_{1/2}$ が用量依存的に増加した理由について、PEG の定量下限（0.1 μM）のため、PEG 含有物質の測定が可能であったのは、1 mg/kg 投与群では投与後 4 日程度まで、100 mg/kg 投与群では投与後 28 日までであったことから、$t_{1/2}$ の算出に用いた期間が異なること、及び、血漿中の主な PEG 含有物質が投与後の早い時期では未変化体、遅い時期では遊離 PEG に替わることによるものと考察されている。

ラット（各群雄性 6 例）に ^{125}I-CDP870、^{125}I-gHTNF40（CDP870 のヒト化 IgG 親分子）又は ^{125}I-gHTNF40Fab'（抗ヒト TNFα Fab'フラグメント）20 μg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能の $t_{1/2\alpha}$ はそれぞれ 5.60、5.81、0.33 時間であり、$t_{1/2\beta}$ はそれぞれ 45.8、104、22.7 時間であった。

ラット（各群雌雄各 11～12 例）に本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与、または本薬 10 又は 100 mg/kg を単回皮下投与したとき、AUC_{0-t} はそれぞれ 8870、2600、22000 μg·h/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 9060、2720、22800 μg·h/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 53.4、73.6、62.8 時間であった。皮下及び静脈内に 10 mg/kg 投与したときの AUC

の比較から、皮下投与時の本薬のバイオアベイラビリティは 29.9%と推定された。明らかな性差は認められなかった。

2）反復投与試験（トキシコキネティクス試験）（4.2.2.2.5、4.2.2.2.9<参考資料>、4.2.3.2.2c、4.2.3.2.3）

カニクイザル（各群雌雄各 3～4 例）に本薬 10 又は 100 mg/kg を週 1 回、13 又は 26 週間反復皮下投与したとき、いずれの投与群においても血漿中本薬濃度は初回投与後 5 週目までに定常状態に達し、本薬 10 及び 100 mg/kg を 13 週間投与したときの血漿中トラフ濃度の範囲はそれぞれ 135.240～151.920、1282.632～1631.975 μg/mL であり、26 週間投与したときはそれぞれ 96.58～148.05、975.31～1389.16 μg/mL であった。本薬 10 及び 100 mg/kg を 13 週間投与したときの AUC_{0-t} はそれぞれ 289008、3143138 μg･h/mL であり、26 週間投与したときはそれぞれ 537740、5148777 μg･h/mL であった。また、本薬 100 mg/kg を 13 週間及び 26 週間投与したときの $t_{1/2}$ はそれぞれ 9.7 日、9.0 日であった。

カニクイザル（各群雌雄各 8～10 例）に本薬 50 又は 100 mg/kg を週 1 回、52 週間反復皮下投与したとき、いずれの投与群においても、血漿中本薬濃度は初回投与後 6 週目までに定常状態に達し、血漿中トラフ濃度の範囲は 50 mg/kg 投与群では 446.862～566.992 μg/mL、100 mg/kg 投与群では 709.254～845.399 μg/mL であった。50 及び 100 mg/kg 投与群の C_{max} はそれぞれ 925、1692 μg/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 4286267、7054659 μg･h/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 9.5、10.9 日であった。

上記のサル反復皮下投与試験において、明らかな性差は認められなかった。

なお、上記の反復皮下投与試験において、本薬 10、50 又は 100 mg/kg を投与したとき、それぞれ 26 例中 6 例、16 例中 4 例、46 例中 7 例に抗本薬抗体が検出され、10 mg/kg 投与群の 2 例は抗体産生によるクリアランスの増加が認められたため薬物動態の評価から除外された。カニクイザルに本薬 50 mg/kg を週 1 回、4 週間反復静脈内投与した試験において認められた抗本薬抗体を用いてエピトープマッピングが行われ、抗本薬抗体は本薬のイディオタイプに特異的に結合し、PEG を含む他の部位に結合しないことが示唆された。

ラット（各群雌雄各 9 例）に本薬 10 又は 200 mg/kg を週 2 回、4 週間反復皮下投与したとき、最終投与時の C_{max} はそれぞれ 12.1、316 μg/mL、t_{max} はそれぞれ 48、24 時間、AUC_{0-t} はそれぞれ 2190、32900 μg･h/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 2700、33300 μg･h/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 139、60.5 時間であった。明らかな性差は認められなかった。

3）製剤間の薬物動態比較試験（4.2.2.2.4）

カニクイザル（各群雄性 4 例）に旧液剤又は凍結乾燥製剤 2 剤を 10 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、C_{max} はそれぞれ 107±10、124±25、112±11 μg/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 40074±3911、44727±5546、40253±4430 μg･h/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 43146±4549、49024±6405、44003±5794 μg･h/mL、t_{max} はそれぞれ 66.0±36.0、54.0±23.0、60.0±13.9 時間、$t_{1/2}$ はそれぞれ 208±24、225±25、218±34 時間であり、製剤間で薬物動態パラメータに大きな差は認められなかった。

（2）分布（4.2.2.3.1～2）

ラット（各群各時点雄性 6 例）に ^{125}I-CDP870、^{125}I-gHTNF40（CDP870 のヒト化 IgG 親分子）又は

^{125}I-gHTNF40Fab'（抗ヒト TNFα Fab'フラグメント）20 μg を単回静脈内投与したとき、^{125}I-gHTNF40Fab'投与群では放射能は主に投与後 3 時間の腎臓のみで検出されたのに対し、^{125}I-CDP870 及び ^{125}I-gHTNF40 投与群では投与後 3～144 時間の各組織で放射能が検出され、各組織からの放射能の消失は緩慢であった。^{125}I-CDP870 及び ^{125}I-gHTNF40 投与群の放射能の分布はほぼ同様であり、いずれも血液で最も高く、次いで肺、腎臓、肝臓及び脾臓で高かった。投与後 3 時間の腎臓の放射能は ^{125}I-gHTNF40 投与群よりも ^{125}I-CDP870 投与群のほうが高く（1.08±0.27 及び 2.29±0.11%投与量/g 組織）、投与後 144 時間の血液中放射能は ^{125}I-gHTNF40 投与群よりも ^{125}I-CDP870 投与群のほうが低かった（1.84±0.26 及び 0.50±0.08%投与量/g 組織）。

ラット（各群各時点雌性 4 例）に本薬又は cTN3PF（PEG＜40kDa＞化抗マウス TNFα Fab'フラグメント、CDP870 の相同分子）100 mg/kg を単回皮下投与したとき、PEG 含有物質の分布は両投与群でほぼ同様であった。本薬投与群における PEG 含有物質の $AUC_{0\text{-}t}$ は脾臓で最も高く、次いで血漿、肝臓、肺、腎臓の順であり、腸間膜リンパ節及び下顎リンパ節でも PEG 含有物質が検出され、さらに投与後 3 及び 7 日の脳でもわずかに検出された。本薬及び cTN3PF 投与群における各組織での PEG 含有物質の $t_{1/2}$ の範囲はそれぞれ 16.0～27.7、9.4～26.8 日であった。また、本薬及び cTN3PF 投与群における血漿中 PEG 含有物質の $t_{1/2}$ はそれぞれ 18.5、22.1 日であり、ELISA 法により測定した血漿中本薬及び cTN3PF の $t_{1/2}$（それぞれ 2.0、2.2 日）よりも長かった。

1）胎児移行（4.2.3.5.2.1a～b）

妊娠ラット（各群 23～25 例）に cTN3PF 20 又は 100 mg/kg を、妊娠 1 及び 4 日目に静脈内投与したとき、妊娠 20 日目における母動物の血漿中 cTN3PF 濃度はそれぞれ 0.24、1.4 μg/mL であった。

妊娠ラット（各群 21 例）に cTN3PF 20 又は 100 mg/kg を、妊娠 6、9、13 及び 16 日目に静脈内投与したとき、妊娠 20 日目における母動物の血漿中 cTN3PF 濃度はそれぞれ 23、75 μg/mL であり、cTN3PF 100 mg/kg を母動物（3 例）に投与したときの胎児の血漿中 cTN3PF 濃度は 0.25 μg/mL であった。

（3）代謝

本薬の Fab'フラグメントはたん白質分解反応によりアミノ酸に分解され、最終的に尿素として尿中に排泄されると考えられること、PEG はほとんど代謝を受けずに腎臓を介して尿中排泄される（Webster R et al. *Drug Metab Dispos.* 35: 9-16, 2007）と考えられるとの理由から、本薬の代謝に関する検討は実施されていない。

（4）排泄（4.2.2.5.1～2）

ラット（各群雄性 4 例）に本薬 10 又は 100 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 28 日目までの PEG 含有物質の尿中排泄率はそれぞれ 21.0、10.9%であった。100 mg/kg 投与群の尿から、SDS-PAGE により 40kDa の PEG が検出されたが、本薬の未変化体は検出されなかった。

ラット（雌性 9 例）に本薬 400 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 84 日目までの PEG 含有物質の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 65 及び 18%であり、消失相を無限大時間まで外挿したときの総排泄率は 90～91%であった。

1）乳汁移行（4.2.3.5.3.1）

妊娠ラット（各群 21～22 例）に cTN3PF 30 又は 100 mg/kg を、妊娠 6 日から授乳 20 日まで週 2 回静脈内投与したとき、授乳 22 日目における母動物の血漿中 cTN3PF 濃度はそれぞれ 225.48、702.79 μg/mL であり、乳汁中 cTN3PF 濃度はそれぞれ 17.94、69.16 μg/mL であった。授乳 21 日目（離乳前）及び出生後 9 週目（離乳後）の出生児の血漿中に cTN3PF は検出されなかった。

＜審査の概略＞

（1）本薬の体内動態の種差について

申請者は、ラットにおける本薬の体内動態について、以下のように考察している。

①ラットに本薬を皮下投与したとき、未変化体の $t_{1/2}$ は 3.1 日と短かったこと（4.2.2.2.7）、②ラット分布試験（4.2.2.3.2）において、血漿中の未変化体の $t_{1/2}$ は 2.0 日であり、PEG 含有物質の $t_{1/2}$ は 18.5 日であったことから、血漿中の主な PEG 含有物質は、皮下投与後 10 日間程度は未変化体、それ以降は遊離 PEG と考えられること、③ラット分布試験（4.2.2.3.2）において、PEG 含有物質の脾臓での濃度が他の組織に比べて高かったこと、④ラット排泄試験（4.2.2.5.2）において、投与後 84 日の PEG 含有物質の総排泄量は投与量の 83%（尿中：65%、糞中：18%）であり、SDS-PAGE により尿中からは 40kDa PEG のみが検出されたこと、⑤空胞化細胞を可溶化した SDS-PAGE により 40kDa PEG のみが検出されたこと（Heywood S. *UCB Celltech Report.* Report No.:40001510, 2005）、また、⑥抗体断片である Fab'は一般的なたん白質と同様にアミノ酸に分解されると考えられること等から、高分子量である本薬は、速やかに細網内皮系にエンドサイトーシスにより取り込まれて血中から消失し、抗体断片である Fab'はリソソームのたん白質分解酵素により最終的にはアミノ酸に分解され、残った PEG 含有物質は 40kDa PEG より小分子にはほとんど代謝されずに細網内皮系から徐々に血中に放出され、そのほぼ全量が 40kDa PEG のまま尿中に排泄されると考えられる。

なお、ヒトでは、本薬 400 mg を単回皮下投与したとき、ELISA 法により測定した血漿中未変化濃度及び ^{1}H-NMR 法により測定した血漿中 PEG 含有物質濃度の薬物動態パラメータはそれぞれ、C_{max}：54.3 及び 62.4 μg/mL、AUC：1368 及び 1478 μg･day/mL、$t_{1/2}$：12.6 及び 14.4 日と同程度であったこと、投与後 3、7 及び 14 日の尿中からは SDS-PAGE により 40kDa PEG のみが検出されたことから、ヒトに本薬を投与したとき、遊離した PEG は 40kDa PEG として速やかに尿中に排泄されると考えられる（5.3.1.2.3＜参考資料＞）。

機構は、①ヒトとラットでは未変化体と PEG 含有物質の消失半減期の関係に違いが認められること、また、②ラットとサルでは皮下投与時のバイオアベイラビリティに差が認められること（それぞれ約 30%及び約 100%）を踏まえ、本薬の体内動態の種差の原因について考察した上で、本薬の体内動態について交差反応性を有さないラットを用いて主に検討した理由を説明するよう求めた。

申請者は、①ヒトとラットにおける未変化体と PEG 含有物質の消失半減期の違いについては、ラットでは本薬のエンドサイトーシスが早く、Fab'の加水分解後、遊離 PEG が血中に戻る速さは腎臓からの排泄速度よりも速いと推測される一方で、ヒトでは未変化体の血漿中濃度と PEG 含有物質の血漿中濃度はほぼ重なり合っていることから、細網内皮系から血中に放出された遊離 PEG は速やかに尿中に排出されると推定されるが、異なる種における未変化体と PEG のクリアランスに影響を与える要因については明らかではないことを説明した。また、②ラットとサルのバイオアベイラビリティの違いについては、皮下投与された本薬はリンパ系を介して血中に移行すると考えられるが、皮下投与部位から血中に移行する過程におけるリンパ系組織等での未変化体から遊離 PEG への代謝能に種差があると考えられ、ラットでは投与された本

薬のほとんどの量が血中に到達する前に代謝されると推測される一方で、サル及びヒトでは血中到達前の本薬の代謝は比較的小さいと推測される旨を説明した。

その上で申請者は、ラットにおける分布試験では交差反応性を有さない本薬又は交差反応性を有するcTN3 PFを投与したときの主要臓器における分布並びに臓器からの消失はほぼ同様であり、交差反応性の有無は臓器分布及び消失に影響を及ぼさないと考えられること、また、Fab'は一般的なたん白質と同様にアミノ酸に分解され、PEGは、ラット、サル、ヒトのいずれの動物種においてもほとんど代謝を受けずに主に尿中にそのまま排泄されると考えられることを踏まえると、本薬投与時の生体内での挙動に本質的な種差はないと考えられることから、ラットを用いた試験により本薬の体内動態を評価可能と判断した旨を説明した。

機構は、以上の説明をおおむね了承し、提出された非臨床薬物動態データにより、毒性試験及び薬理試験等の結果の解釈、またヒトでの安全性及び有効性の考察等に際して、大きな支障はないものと考える。

(2) 反復投与時のPEG含有物質の蓄積性について

機構は、ラット分布試験において、PEG含有物質の消失が血漿中よりも遅い組織が認められることから、本薬の反復投与時の蓄積性及び安全性について考察するよう求めた。

申請者は、ラット分布試験において、血漿中のPEG含有物質の$t_{1/2}$（18.5日）よりも長い$t_{1/2}$が認められた腸間膜リンパ節及び下顎リンパ節（$t_{1/2}$：44.1及び25.8日）では、カニクイザルでの反復投与毒性試験において組織球/マクロファージの空胞化が認められたことから、組織球/マクロファージ内にPEGが長時間留まることで$t_{1/2}$が延長した可能性が考えられることを説明した。また、サルにおいて本薬の投与期間及び投与量に依存して組織球/マクロファージの空胞化の発現例数及び所見の程度の増大並びに回復期間の延長が認められたことから、本薬の長期投与時には、組織球/マクロファージが集まる組織においてPEG含有物質が蓄積する可能性は否定できないものの、組織球/マクロファージ及び脳脈絡叢上皮細胞の空胞化以外に病理組織学的所見及び機能的所見に長期投与による毒性学的影響は認められなかったこと（「(iii)毒性試験成績の概要」の項参照）、さらに国内臨床試験（最大観察期間：最長12ヵ月）の併合解析では、一部の有害事象（器官別大分類の「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」並びに「傷害、中毒および処置合併症」の中の少数の事象）で長期暴露に伴う発現率の上昇がみられ、海外臨床試験（最大観察期間：最長30ヵ月）の併合解析では、器官別大分類（SOC）別で「免疫系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「腎および尿路障害」並びに「外科および内科処置」の発現率が投与後18～24ヵ月未満より投与後24～30ヵ月未満で高かったものの、本剤の安全性プロファイルは概ね他の抗TNF製剤と同様と考えられたことから、PEG含有物質の蓄積性により安全性に影響が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、現時点では、PEGの蓄積による安全性上の問題は示唆されていないと考えるが、臨床での本剤の長期投与時の安全性情報は限られていることから、製造販売後調査の中で長期投与時の安全性について引き続き検討する必要があると考える。

(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、局所刺激性試験及び毒性発現の機序に関する *in vitro* 試験が実施された。その他に、相同分子 cTN3PF（PEG 化抗マウス TNFα Fab'）を用いた生殖発生毒性試験が実施された。なお、本薬の安全性薬理及び免疫毒性は毒性試験に組み込んで評価されている。また、反復投与毒性試験で用いた動物のうち少数例では抗本薬抗体が検出され、そのうち少数例においては抗体産生が本薬の動態に影響を及ぼした可能性が示唆されたが、いずれの試験においても多くの動物で投与期間中の本薬暴露量は維持されていたことが確認されている。

（1）単回投与毒性試験（4.2.3.1.1a 及び b）

サルを用いた単回静脈内投与による毒性試験が実施された。カニクイザルに本薬を 50、100 又は 400 mg/kg の用量で単回静脈内投与したところ、死亡は認められず、一般状態、体重及び病理組織学的検査に本薬投与に関連した影響は認められなかった。400 mg/kg 投与群の雄では腎臓の絶対重量の増加が認められたが、病理組織学的検査では異常は認められていないこと及び 28 日間反復投与毒性試験（(2) 1) 参照）の対照群と同等であったこと等から毒性学的に意義のある所見とは判断されていない。またすべての群で投与直後に採取した血液のリンパ球サブセット解析で、CD3、CD4、CD8 及び CD20 陽性細胞の減少が認められたが、本薬投与による血液循環量の増加及び被験物質の大量投与によるストレスに伴う好中球の増加に基づく所見と考察されている。以上の結果より、概略の致死量は 400 mg/kg 以上と判断されている。

（2）反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、カニクイザルにおける 28 日間静脈内投与試験、13 及び 26 週間皮下投与試験並びに 52 週間皮下投与試験が実施された。いずれの試験においても、空胞化した組織球（泡沫状マクロファージ）が血液リンパ網内系組織（主にリンパ節及び脾臓）、投与部位、副腎、腎臓、膀胱、子宮、卵管、卵巣及び脳脈絡叢等に認められ、また脳脈絡叢では上皮細胞の空胞化も認められた。空胞化した組織球（泡沫状マクロファージ）の所見は発現機序に関する試験成績（(6) 2) ②参照）より、細胞内に本薬のPEG成分が取り込まれたことに起因すると考えられ、空胞化が認められた貪食性細胞の機能に対する影響はないことが示唆されたこと、また他に有害な病理組織学的変化及び免疫機能への影響を示唆する変化等を伴わないこと及び回復性が認められていること等から、毒性学的に意義のない所見であると判断されている。脳脈絡叢上皮細胞の空胞化の所見については、毒性学的意義は不明であるとされている。カニクイザルにおける 13 及び 26 週間皮下投与試験の無毒性量（10 mg/kg）における暴露量（C_{max}及びAUC_{0-t}）は、日本人健康成人に 4 週間に 1 回、400 mg/回を皮下投与したヒトでの暴露量（C_{max}及び推定$AUC_{0-26\,週}$）[15] と比較し、AUCでは約 3.5 倍、またC_{max}では約 4.9 倍であった。

1）サルにおける 28 日間反復静脈内投与試験（4.2.3.2.1a 及び b）

カニクイザルに本薬 0（溶媒：酢酸緩衝液）、50、100 又は 400 mg/kg（18.6 mL/kg）が、週 1 回、28 日間静脈内投与された。本試験では安全性薬理の評価として一般状態（中枢神経系）、心電図、心拍数及び血圧（心血管系）並びに呼吸数（呼吸器系）の検査が実施され、また免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析（CD3、CD4、CD8、CD14 及び CD20）が実施された。対照群を含む全群の投与直後に、被験物質投与による循環血液量の増加に起因すると考えられる赤血球数、Hb 及び Ht の減少が認められた

[15] CDP870-024 試験における日本人の健康成人に 400 mg/を単回皮下投与時の C_{max} 及び単回投与時の AUC から 4 週に 1 回の投与と仮定して算出された $AUC_{0-26\,週}$ の推定値。推定 $AUC_{0-26\,週}$ は、単回皮下投与時の暴露量に基づき推定された。

が、投与後 24 時間には回復傾向を示し、28 日間の休薬期間終了後には完全に回復した。50 mg/kg 以上の投与群において活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長及び総たん白及びコレステロールの軽度の低下、400 mg/kg 投与群においてプロトロンビン時間（PT）の延長、ALP の軽度の低下が認められたが、いずれも軽度な変化であること、ALP 及びコレステロール値はわずかに低値を示した 1～2 例を除き投与前値又は背景データの範囲内であること、総たん白濃度の低下は本薬投与による血液希釈及び反復採血に起因すると考えられ回復性が認められたことから、毒性学的に意義のない変化と判断されている。また APTT 延長作用については、*in vitro* 試験（(6) 2) ③参照）より本薬に含まれる PEG が測定系に干渉を引き起こすことが示唆されていること、PT 延長については他のカニクイザルにおける反復投与毒性試験（(2) 2) 及び 3) 参照）では認められていないこと、さらに病理組織学的検査において出血を示唆する変化が認められていないことから、毒性学的に意義のない変化と判断されている。50 mg/kg 以上の投与群において、下顎リンパ節における組織球の空胞化、100 mg/kg 以上の投与群において脳脈絡叢、血液リンパ網内系組織（脾臓及び腸間膜リンパ節等）及び卵巣における組織球の空胞化、400 mg/kg 投与群においては骨髄塗抹検査で泡沫状マクロファージが認められ、また胸腺、胸骨（骨髄）、腎臓及び投与部位（前肢の血管周囲結合組織）における組織球の空胞化が認められた。これらの所見は細胞内に本薬の PEG 成分が取り込まれたことに起因すると考えられ、他に有害な病理組織学的変化を伴わないこと及び回復性が認められていること等から、毒性学的に意義のない所見と判断されている。なお、本試験において認められた変化は、いずれも 28 日間の休薬による回復又は回復傾向が認められている。以上の結果より無毒性量は 400 mg/kg と判断されている。

2) サルにおける 13 及び 26 週間皮下投与試験（4.2.3.2.2a,b 及び c）

カニクイザルに本薬 0（溶媒：酢酸緩衝液）、10 又は 100 mg/kg が、週 1 回、13 週間皮下投与された。本試験では安全性薬理の評価として一般状態（中枢神経系）並びに心電図、心拍数及び血圧（心血管系）の検査が実施され、また免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析（CD2、CD4、CD8 及び CD20）及び keyhole limpet haemocyanin（KLH）に対する液性免疫検査が実施された。対照群を含むすべての群で脾臓における組織球の空胞化、10 mg/kg 以上の投与群で甲状腺重量の増加、投与部位（左肩甲骨部皮膚）における組織球の空胞化及び出血、100 mg/kg 投与群において脾臓及び肝臓の重量増加及び脳脈絡叢の粘膜固有層、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、副腎（網状帯）、膀胱及び子宮内膜における組織球の空胞化、並びに脳脈絡叢上皮細胞の空胞化が認められた。甲状腺及び脾臓の重量増加は試験実施施設の背景データと同様の範囲内であったことから、また肝臓の重量増加は肝臓に病理組織学的所見が認められず、さらに 26 週間投与群では本薬投与による肝臓重量増加が認められなかったこと等から、それぞれ毒性学的意義はないと判断されている。なお、本試験において認められた変化は、いずれも 13 週間の休薬による回復又は回復傾向が認められている。10 mg/kg 投与群で認められた組織球の空胞化は投与部位に限局しており休薬により回復したことから毒性学的に意義のある変化と判断されていない。一方、100 mg/kg 投与群で脳脈絡叢上皮細胞の空胞化が認められたことから、本試験の無毒性量は 10 mg/kg と判断されている。

カニクイザルに本薬 0（溶媒：酢酸緩衝液）、10 又は 100 mg/kg が、週 1 回、26 週間皮下投与された。本試験では 13 週間投与試験と同様に、安全性薬理の評価及び免疫学的検査が実施された。10 mg/kg 以上の投与群において、投与部位（左肩甲骨部皮膚等）における組織球の空胞化、100 mg/kg 投与群において脳の絶対重量及び相対重量減少、脳脈絡叢の粘膜固有層、下垂体（後葉）、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、脾臓、副腎（網状帯）、膀胱及び子宮内膜における組織球の空胞化、並びに脳脈絡叢上皮細胞の空胞

化が認められた。脳の絶対及び相対重量減少については、試験実施施設の背景データの範囲内であること及び脳の病理組織学的変化（組織球の空胞化及び脳脈絡叢上皮細胞の空胞化）はわずかに散見される程度であり、これらの変化が脳重量に影響を及ぼした可能性は低いと考えられたこと等から、毒性学的に意義のない変化と判断されている。なお、本試験において認められた変化は、いずれも 13 週間の休薬による回復又は回復傾向が認められている。10 mg/kg 投与群で認められた組織球の空胞化は投与部位に限局しており休薬により回復したことから毒性学的に意義のある変化と判断されていない。一方、100 mg/kg 投与群で脳脈絡叢上皮細胞の空胞化が認められたことから、本試験の無毒性量は 10 mg/kg と判断されている。

3）サルにおける 52 週間皮下投与試験（4.2.3.2.3）

カニクイザルに本薬 0（溶媒：3.333w/v%スクロース/0.0033w/v%ポリソルベート 20）、50 又は 100 mg/kg が、週 1 回、52 週間皮下投与された。本試験では免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析（CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、NK 細胞、CD40 陽性 B 細胞及び成熟 B 細胞）が実施された。50 mg/kg 投与群で投与 44 週に結腸及び直腸の軽度から中等度の炎症による切迫屠殺例が 1/16 例認められた。当該症例では強い胸腺の萎縮が認められたことから、大腸の炎症は、胸腺萎縮に伴う免疫抑制に続発した日和見感染であると判断されている。他の反復投与毒性試験（（2）1）及び 2）参照）では本薬投与に起因する胸腺の異常は認められていないことから、当該所見は本薬投与との関連はないと判断されている。50 mg/kg 以上の投与群において、APTT の延長が認められたが、試験実施施設における標準値の範囲内であったこと、PT には影響が認められなかったこと及び本薬の APTT 延長作用については本薬に含まれる PEG が APTT の測定系に干渉する可能性が示唆されたこと（（6）2）③参照）から、毒性学的に意義のない変化と判断されている。対照群及び 50 mg/kg 以上の投与群で投与部位の皮膚の暗色巣又は紅斑及び投与部位の皮下組織にごく軽度から軽度の炎症、50 mg/kg 以上の投与群で脳脈絡叢上皮細胞の空胞化、投与部位、腸間膜リンパ節、脾臓、卵管及び子宮における組織球の空胞化、対照群及び 100 mg/kg 投与群で副腎（網状帯）における組織球の空胞化（対照群 1/8 例、100 mg/kg 投与群 7/10 例）及び脾臓のリンパ濾胞の過形成（対照群 1/8 例及び 100 mg/kg 投与群 1/10 例）、100 mg/kg 投与群で下顎リンパ節及び子宮頸管における組織球の空胞化が認められた。これらの病理組織学的変化は他に有害な変化を伴っておらず、いずれも回復又は回復傾向が認められた。免疫学的検査では、対照群を含むすべての投与群において、成熟 B 細胞の増加が投与開始後 32 週まで持続的に認められ、その後ほぼ一定に推移した。また、CD4 陽性 T 細胞及び CD40 陽性 B 細胞が 28 週目以降、CD8 陽性 T 細胞及び NK 細胞が 32 週目以降にそれぞれ増加したが 52 週目までに回復又は回復傾向が認められた。免疫学的検査で認められた変化は対照群を含むすべての群で認められたことから、本薬投与による影響とは判断されていない。以上の結果より、50 mg/kg 以上の投与群で脳脈絡叢上皮細胞の空胞化が認められたことから本試験の無毒性量は 50 mg/kg 未満と判断されている。

（3）遺伝毒性試験（4.2.3.3.1.1～2、4.2.3.3.2.1）

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた静脈内投与による骨髄の小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が示された。以上の試験成績から、本薬の遺伝毒性はないと判断されている。

（4）がん原性試験

本薬の遺伝毒性は陰性であり、またカニクイザルを用いた 52 週間反復皮下投与毒性試験においては前

がん状態を示唆する増殖性又は退行性変化は認められなかったこと、及び本薬はがん原性試験に汎用されるマウス及びラットに反応性を示さないことから、本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。また、本薬の相同分子（cTN3PF）を用いたがん原性試験については、ラットにおいて十分な暴露量を得るために短時間点滴静注を週 2 回、2 年間実施する必要があることから実施困難であること及び cTN3PF がハムスターの親抗体に由来するためにマウス及びラットへの長期投与による中和抗体の発現の可能性が否定できず、2 年間の投与期間中に十分な抗 TNFα 作用を継続させることが困難であることが懸念されたこと等から、実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬を用いた試験は、生殖発生毒性試験に汎用されるげっ歯類の TNFα に対して本薬が交差反応性を示さないことから、実施されていない。本薬の相同分子である cTN3PF を用いたラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施されている。cTN3PF 投与による催奇形性は示されず、雌雄受胎能、分娩及び胚・胎児発生及び出生児の発達への影響も示されなかった。なお、薬物動態試験成績（「(3)（ii）薬物動態試験成績の概要」の項参照）より、ラットにおいて cTN3PF の胎盤通過性（母体の血漿中濃度に対して胎児の血漿中濃度は約 0.26%、4.2.3.5.2.1a 及び b）及び乳汁移行性（母体の血漿中濃度に対して乳汁中濃度は約 10%、4.2.3.5.3.1）が示されている。

1）ラットにおける cTN3PF を用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.1）

ラットに cTN3PF 0（酢酸緩衝液）、20 又は 100 mg/kg が、週 2 回、雄は交配前 4 週間、交配期間最長 2 週間及び交配期間終了後 4 週間まで、雌は交配前 2 週間、交配期間及び妊娠 1 及び 4 日に静脈内投与された。雄は初回投与後 10 週、雌は妊娠 13 日に屠殺された。100 mg/kg 投与群の雄親動物において、精巣絶対重量の増加、精子運動性及び精子数の低下傾向が認められたが、精子運動性の測定値は背景データに近似していたこと、並びに精子運動性の測定値及び精巣絶対重量の増加は交配成績及び授胎能とは相関が認められず、受胎率には影響が認められなかったことから、cTN3PF 投与による影響とは判断されていない。また、cTN3PF を投与した雄親動物と交配した無処置の雌親動物においても、受胎能に影響は認められなかった。以上の結果より、本試験の cTN3PF の無毒性量は一般毒性及び生殖能について 100 mg/kg（週 2 回投与）と判断されている。

2）ラットにおける cTN3PF を用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.1a 及び b）

妊娠ラットに cTN3PF 0（酢酸緩衝液）、20 又は 100 mg/kg が、妊娠 1 及び 4 日の計 2 回（2 回投与群）、又は妊娠 6、9、13 及び 16 日の計 4 回（4 回投与群）、静脈内投与された。親動物には、cTN3PF 投与による影響は認められなかった。胎児については、20 mg/kg 投与群のうち 2 回投与群で開眼、脳露出及び二分脊椎（同一症例）、及び 100 mg/kg 投与群のうち 4 回投与群で長鼻の外表異常が認められた。また、対照群を含むすべての投与群において腎盂拡張、尿管拡張及び蛇行尿管、20 mg 投与群のうち 2 回投与群で腎臓形態異常及び口蓋裂（同一症例）、4 回投与群で腎臓形態異常及び口蓋裂、100 mg/kg 投与群のうち 4 回投与群で眼変位の内臓異常が認められた。なお、cTN3PF 投与群では骨格異常は認められなかった。胎児の異常については、腎臓形態異常は 4 例、その他はいずれも 1 例であり、発現頻度が低く、用量依存性が認められなかったこと、さらに腎盂拡張、尿管拡張及び蛇行尿管に関しては対照群の発現率と同程度であっ

たこと等から、cTN3PF 投与による影響とは判断されていない。以上の結果より、本試験の cTN3PF の無毒性量は、母動物及び胚・胎児に対して 100 mg/kg（2～4 回投与）と判断されている。

3）ラットにおける cTN3PF を用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(4.2.3.5.3.1)

妊娠ラットに cTN3PF 0（酢酸緩衝液）、30 又は 100 mg/kg が、妊娠 6 日から授乳 20 日（離乳）まで、週 2 回、静脈内投与された。出生児については、免疫学的検査として、末梢血リンパ球サブセット解析及びプラーク形成細胞検査も実施された。母動物については、cTN3PF 投与による影響は認められなかった。F1 出生児では、30 mg/kg 投与群において胸腺重量の軽度の低下、胸腺のごく軽度の萎縮及び胸腺の出血、腎臓重量の軽度の増加、パイエル板における鉱質沈着、腸間膜リンパ節における傍皮質細胞の軽度の増加及びリンパ濾胞における細胞増加及び形質細胞の増加を伴う左右の下顎リンパ節の肥大が認められた。100 mg/kg 投与群では、肝横隔膜ヘルニア、水頭症による脳の膨満、脾臓における嚢胞、胸腺における異所性甲状腺が認められ、胸腺における異所性副甲状腺、腸間膜リンパ節における傍皮質細胞のごく軽度の増加、さらに片側の精巣の小型化及び間質水腫を伴う重度の精細管萎縮が認められた。精巣の変化については、1/25 例のみに認められた変化であること、対照群の雄 1/25 例でも同様の変化が認められていること、その他の変化に関しては、いずれも用量依存性は認められず、臓器重量以外の所見については胸腺の出血は 4 例、その他はいずれも 2 例以下で発現頻度が低いこと、さらに臓器重量の変化については試験実施施設の背景データと同様の範囲内であり、腎臓に関しては組織学的変化を伴っていないこと等から、cTN3PF 投与による影響とは判断されていない。また、免疫学的検査では異常は認められなかった。以上の結果より、本試験の無毒性量は、母動物及び出生児に対して 100 mg/kg（週 2 回投与）と判断されている。

（6）その他の毒性試験

1）ラットにおける局所刺激性試験

①ラットにおける申請液剤以外の製剤を用いた単回皮下投与局所刺激性試験(4.2.3.6.1a 及び b、4.2.3.6.2)

ラットに、遺伝毒性試験等に用いた旧液剤を 160 又は 800 mg/kg の用量で単回皮下投与した試験では、軽度な可逆性の局所刺激性が認められた。

サルにおける 13 及び 26 週間皮下投与試験等に用いた製剤と臨床試験（CDP870-011 及び CDP870-014 試験）で用いた凍結乾燥製剤をラットに 100 mg/匹の用量で単回皮下投与した試験では、両製剤ともに軽度で可逆性の局所刺激性が認められた。

②ラットにおける申請液剤を用いた単回皮下投与局所刺激性試験（4.2.3.6.3）

ラットに申請液剤（200 mg/mL、投与量 0.5 mL）を 0（溶媒：10 mM 酢酸ナトリウム、125 mM 塩化ナトリウム）又は 100 mg/匹の用量で単回皮下投与した試験では、本薬投与群では、投与直後から投与部位の腫脹及び数例にごく軽度の紅斑が認められたが、投与 4 日目までにほぼ回復した。また本薬投与群の 1/24 例では投与 3 及び 4 日目に軽度の壊死を伴う紅斑が認められたが、投与 8 日目には回復した。病理組織学的検査では、本薬投与群において投与部位に空胞化又は非空胞化マクロファージ、線維化、肉芽組織及びごく軽度の肥満細胞増加が認められた。なお、対照群では変化は認められなかった。以上の結果から、申請液剤はごく軽度又は軽度な可逆性の局所刺激性を有すると判断されている。

2）毒性発現の機序に関する試験

反復投与毒性試験で認められた組織球等の細胞空胞化の発現機序を解明するため、本薬の細胞内の取り

込み及びPEG又はPEG化Fab'を取り込んだ細胞の機能が検討され、さらに電子顕微鏡による組織学的検討がなされた。また、本試験においては、主な毒性試験に用いた動物種としてカニクイザルを選択したことの妥当性を検討するために、カニクイザル由来TNFα発現細胞を用いた本薬による結合部位の飽和についても検討された。

さらに、サルにおける52週間反復皮下投与毒性試験（(2) 3）参照）を含む一部の毒性試験及び一部の臨床試験（CDP-870-050試験）で認められたAPTT延長の原因を解明するため、カニクイザル及びヒトの血漿を用いて、*in vitro* のAPTT測定系に対する本薬の影響が検討された。

①本薬の細胞内取り込み及び細胞表面の結合の飽和に関する検討（4.2.3.7.3.1＜参考資料＞）

膜結合型TNFαを発現したヒト単球由来マクロファージにおける蛍光標識した本薬の取り込みが検討された。また、カニクイザル及びヒトの単球、リンパ球及び顆粒球表面の膜結合型TNFαを飽和させるために必要な本薬濃度についても検討された。本試験結果より、本薬の細胞内取り込みにおいて、膜結合型TNFα への特異的結合の関与はほとんどないものと考えられ、主に非特異的な貪食作用によって本薬が細胞に取り込まれると推測されている。また、ヒト及びカニクイザルの血液由来細胞に対して本薬を最大に結合させるために必要な濃度は約10 μg/mLと考えられ、本薬の最大結合レベルは、ヒト及びカニクイザルの単球、リンパ球及び顆粒球において同程度と考えられている。なお、本薬及び類薬のアダリムマブがヒト及びカニクイザルの血液由来細胞に対して膜結合型TNFαを飽和するために必要な濃度は同程度であった。

②PEG及びPEG化Fab'で処置したマクロファージの機能に関する検討（4.2.3.7.3.2～4＜参考資料＞）

PEG及びPEG化Fab'の10 mg/mLまでの処置によって、マクロファージ細胞の活性化及びサイトカイン産生に影響は認められなかった。また、細菌及び酵母に対する貪食作用の検討では、PEG及びPEG化Fab'の10 mg/mLまでの処置をしたマクロファージでは、無処置のマクロファージと比較して、明らかな差は認められなかった。蛍光標識菌体を用いた貪食作用の検討では、PEG及びPEG化Fab'の10 mg/mLの処置により、貪食作用の軽度な低下が認められたが、長時間（24～48時間）処置した場合には、貪食作用の低下に回復傾向が認められた。さらに、抗原提示細胞における細胞空胞化のT細胞への抗原提示能に与える影響に関する検討では、PEG及びPEG化Fab'による、たん白質抗原の取り込み、抗原処理及び抗原提示の阻害は認められなかった。

③カニクイザル血漿のAPTTに対する本薬の影響（4.2.3.7.3.5＜参考資料＞）

正常なカニクイザルから採取した血漿に本薬を200、600又は2000 μg/mLの用量で添加し、添加後2時間以内又は24時間（4℃保存）に、カニクイザル52週間反復皮下投与毒性試験（4.2.3.2.3）と同様の方法でAPTTの測定が実施された。本薬添加後2時間以内及び24時間保存した測定試料について、いずれも本薬を添加した血漿でAPTT延長が認められたが、本薬の濃度依存性は明らかではなかった。なお、対照群（血漿のみ及び媒体対照群）ではAPTT延長は認められなかった。以上の結果より、毒性試験において認められたAPTT延長は、本薬によるAPTT測定系への干渉に起因する可能性が示唆された。

④ヒト血漿のAPTTに対する本薬の影響（4.2.3.7.3.6＜参考資料＞）

健康成人より採取した乏血小板血漿に、本薬を1～1000 μg/mL、本薬のFab'フラグメント又はcys-PEG[16]を0.5～500 μg/mLの濃度で添加し、市販のヒトAPTT測定キット（8種類）を用いてAPTTの測定が実施された。APTT延長が認められた、第Ⅲ相試験（CDP870-050試験）で用いたAPTT測定キットを含む3種類の測定キットでは本薬100 μg/mL以上の添加及びcys-PEG 50 μg/mL以上の添加によってAPTT延長が認めら

[16] システイン及びマレイミドリンカーを結合した40kDのPEG。

れた。以上の結果から、本薬のAPTT延長作用は、特定のAPTT測定キットに対する本薬の測定系への干渉により生じたものであり、本薬に含まれるPEGが関与した可能性が大きいことが示唆された。

⑤本薬を反復投与したカニクイザルにおける空胞化組織の電子顕微鏡による組織学的検討（4.2.3.7.3.7＜参考資料＞）

カニクイザルにおける 13 及び 26 週間並びに 52 週間反復皮下投与試験において認められた組織球の空胞化並びに脳脈絡叢におけるマクロファージ及び上皮細胞の空胞化について、さらに詳細な情報を得るために、反復投与毒性試験で得られた組織（脳及び下顎リンパ節）を用いて電子顕微鏡による組織学的検討が行われた。その結果、空胞内には電子密度の高い渦巻き構造がみられず（下顎リンパ節の 1/3 例に認められた幾つかの空胞を除く）、空胞は膜で囲まれておらず、空胞の直径はおおむね 1 μm 以上であり、リン脂質症で報告されている空胞の性質（Cartwright ME et al. *Toxicologic Pathology.* 37: 902-910, 2009）と一致する所見は認められなかった。

3）ラットにおける単回及び 5 日間静脈内投与毒性試験（4.2.3.7.7.1～3＜参考資料＞）

本薬に含まれるPEG-リンカー部分の毒性評価を目的として、本薬に交差反応性を示さないラットにおいて、本薬の静脈内投与による毒性が検討された。単回投与試験では、死亡例は認められず、一般状態、体重及び摂餌量にも変化が認められなかったことから、本薬の概略の致死量は最高用量である 1000 mg/kg以上と判断されている。5 日間反復投与試験（4.2.3.7.7.2）では、本薬 0（酢酸緩衝液）、50、100 又は 400 mg/kg が、1 日 1 回、5 日間反復静脈内投与された。50 mg/kg以上の投与群で用量依存的な脾臓重量の高値、100 mg/kg以上の投与群でASTの低値、脾臓等の様々な組織における組織球の空胞化、400 mg/kg投与群ではALT及びALPの低値が認められた。AST、ALT及びALPの変化については肝臓等の病理組織学的検査で異常所見が認められていないこと、組織球の空胞化の所見については、関連する有害な所見が認められないこと等から、いずれも毒性学的意義は低いと判断されている。以上の結果より、本試験における無毒性量は 400 mg/kgと判断されている。また、本試験では血液試料の凝固により血液学的検査が実施できなかったことから、再試験（4.2.3.7.7.3）が実施されており、再試験では 352 mg/kg群[17]において血小板、白血球、好中球数、リンパ球数、赤血球、Hb及びHtの減少、PT及びAPTTの延長が認められたが、いずれも軽度の変化であることから毒性学的意義は低いと判断されている。以上の結果より、再試験の無毒性量は 352 mg/kg と判断されている。

＜審査の概略＞

（1）がん原性及び免疫抑制のリスクについて

機構は、本薬投与による発がん及び悪性腫瘍増悪のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、本薬の非臨床試験成績からは TNFα の抑制が発がんのリスクを高める可能性は示唆されていないこと、また、TNFα 欠損マウス又は TNFα 受容体欠損マウスは野生型マウスに比べて腫瘍発現が減少することが報告（Moore RJ et al. *Nat Med.* 5: 828-831, 1999、Warren MA et al. *Mol Cancer Therapy.* 8: 2655-2663, 2009、Oshima M et al. *Cancer Res.* 65: 9147-9151, 2005、Popivanova BK et al. *J Clin Invest.* 118: 560-570, 2008、Knight B et al. *J Exp Med.* 192: 1809-1818, 2000）されていること等から、TNFα 抑制による発がんのリスクは小さいと考えていると説明した。さらに、TNFα は血管壊死、アポトーシス及びフリーラジカルを介した

[17] 4.2.3.7.7.2 試験と同じ用量（50、100 又は 400 mg/kg）の投与を計画したが、試験に用いた被験物質容器の濃度表示に誤記があったことから、実際の投与量は 44、88 又は 352 mg/kg であった。

細胞死等により、抗腫瘍作用を発揮する（Waterston A et al. *Cancer Therapy*. 2: 131-148, 2004、Wang X and Lin Y. *Acta Pharmacol Sin*. 29: 1275-1288, 2008）との報告がある一方で、TNFα は内在性の腫瘍プロモーターとして、腫瘍細胞の増殖、遊走、侵襲、転移及び血管新生等に関与しているとの報告（Suganuma M et al., *Cancer Res*. 59: 4516-4518, 1999、Moore RJ et al. *Nat Med*. 5: 828-831, 1999、Fujiki H et al. *J Biochem*. 115: 1- 5, 1994、Fujiki H et al. *Cancer Detect Prev*. 24: 91-99, 2000、Waterston A et al. *Cancer Therapy*. 2: 131-148, 2004、 Wang X and Lin Y. *Acta Pharmacol Sin*. 29: 1275-1288, 2008）もあることを勘案すると、本薬の抗 TNFα 作用は抗腫瘍的に作用している可能性もあると考えられる旨を説明した。しかしながら、臨床において本薬を長期投与した実績が現時点では乏しいことから、悪性腫瘍の発現リスクを否定できず、臨床使用においては十分な注意と観察が必要であると考えている旨を説明した。

機構は、本薬投与による免疫抑制に起因する感染症発現のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、本薬の非臨床毒性試験の結果からは感染のリスクが増大することを示唆するデータは得られていないこと、また TNFα 欠損動物では胸腺、脾臓及び末梢血におけるリンパ球、顆粒球及び単球等の分布は正常であり、マクロファージ、好中球及び T 細胞等の機能は、野生型マウスと変わらないことが報告（Marino M et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94: 8093-8098, 1997）されていることを説明した。一方、TNFα 欠損動物における感染症の発現のリスクについては、結核菌、肺炎球菌、リステリア菌及びトリパノゾーマ等の細菌又は原虫に対する易感染性が報告（Bekker L et al. *Infect Immun*. 68: 6954-6961, 2000、Botha T and Ryffel B. *J Immunol*. 171: 3110-3118, 2003、Gerber J et al. *Neurobiol Dis*. 16: 133-138, 2004、Muller M et al. *Eur J Immunol*. 29: 3089-3097, 1999、Naessens J et al. *Acta Tropica*. 92: 193-203, 2004）されていること、並びに本薬の臨床試験成績から本薬投与群において重篤な感染症の発現のリスクが上昇する傾向が認められていることから、本薬投与による感染症の発現のリスクは否定できないと考えている旨を説明した。

機構は、本薬の薬理作用を踏まえれば、がん原性及び免疫抑制による感染症の発症の懸念は否定できず、また、免疫抑制作用を有する類薬の生物製剤及び免疫抑制剤については、臨床においてリンパ腫等の悪性腫瘍発現の可能性を否定できていないことから、臨床試験成績及び製造販売後データ等から臨床使用時の安全性について慎重に検討する必要があると考える。

（2）組織球等の細胞空胞化の所見について

機構は、カニクイザルにおける反復投与毒性試験（＜提出された資料の概略＞（2）1）～3）参照）で認められた組織球等の細胞空胞化について、各試験における所見を整理し毒性学的意義について詳細に説明するとともに、臨床における本所見に関連する有害事象の発現リスクについて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

カニクイザルにおける反復投与毒性試験においては、組織球の空胞化が主にリンパ節及び脾臓に認められ、長期間かつ高用量投与時には他の組織並びに脳脈絡叢の上皮細胞においても認められた。本所見は投与量及び投与期間に依存して発現例数及び所見の程度の増大並びに回復期間の延長が認められた。その発現機序については、本薬には高分子量の PEG が含まれ、投与された本薬の一部が正常な生理学的作用として、血液リンパ網内系の組織球に取り込まれて細胞質空胞化に関与したものと考えられ、脳脈絡叢上皮細胞の空胞化については、脳脈絡叢は血液脳脊髄液関門として機能すること及び脳脈絡叢は食作用を示し、細網内皮系の一部とみなされることもあること（Maxwell DS and Pease DC. *J Biophys Biochem Cytol*. 2:

467-474, 1956）から、高濃度の本薬に長期間暴露された際に、当該組織においても正常な生理学的反応として空胞化が認められたものと考えられる。

組織球等のマクロファージ系細胞の空胞化については、他のPEG化たん白の毒性評価では、機能障害を伴わないことが示されており（Wolfreys A. *UCB Celltech Report*. Report No.:40001555, 2005、Viau AT et al. *J Free Radic Biol Med*. 2: 283-288, 1986、Conover C et al. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 24: 599-611, 1996、Conover CD et al. *J Investig Med*. 44: 238-246, 1996、Conover CD et al. *Artif Organs*. 21: 1066-1075, 1997及び＜提出された資料の概略＞（6）2）②参照）、本薬のカニクイザルにおける反復投与毒性試験においても空胞化した細胞の周囲組織に関連した所見は認められず、免疫機能への影響や感染症の増加も認められなかった。また、脳脈絡叢上皮細胞の空胞化についても、カニクイザルにおける反復投与毒性試験において、脳脈絡叢の機能障害に起因すると考えられる変化は、一般状態、剖検及び病理組織学的検査において認められず、電子顕微鏡による組織学的検討によっても空胞化が細胞障害を示唆する結果は得られなかったこと、また単発的で軽微なものであったことからも細胞の機能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。さらに細胞の空胞化の所見は、サルにおける毒性試験において回復性が認められた。以上より、組織球及び脳脈絡叢上皮細胞の空胞化の所見は毒性学的に意義のある変化ではないと考えている。

なお、脳脈絡上皮細胞の空胞化の所見は、カニクイザルにおける52週間反復投与毒性試験で50 mg/kg投与時並びに13及び26週間反復投与毒性試験で100 mg/kg投与時に認められ、各々の投与群における暴露量（AUC）は、日本人に400 mgを投与した際の暴露量（CDP870-024試験）から推定した$AUC_{0\text{-}26\,週}$と比較し、約14倍（50 mg/kg投与群）及び約33倍（100 mg/kg投与群）であること、カニクイザルにおける52週反復投与毒性試験で所見が認められた50 mg/kg投与群におけるPEGの推定投与量（88 mg/kg/月）[18]は臨床用法用量におけるPEGの推定投与量（2.9 mg/kg/月）[19]の約30倍であること、国内臨床試験では頭痛の発現率がプラセボ投与群（0.5%）よりも本薬投与群（2.3%）で高値であったものの、類薬と比較して頭痛の発現率は高くなく、また本薬投与群において神経学的な有害事象が経時的に増加することはなかったこと、海外の臨床試験成績では、本薬投与群において脳脈絡叢の機能変化に関連する可能性のある神経学的な有害事象の発現率がプラセボ投与群に対して多い傾向は認められず、経時的な発現率の増加も認められなかったことから、ヒトで同様の所見が生じる可能性は低く、本所見に関する臨床上のリスクも低いと考えている。

機構は、組織球の空胞化に関しては、マクロファージ系細胞にPEGが取り込まれた際に細胞の機能に影響がないことが示唆されていること、他のPEG化製剤でも認められる所見であること、カニクイザルにおける反復投与毒性試験において、関連する毒性学的所見が認められていないこと等を踏まえると、毒性学的に意義のない所見であるという申請者の見解は許容可能と考える。また、脳脈絡叢上皮細胞の空胞化に関しては、電子顕微鏡による検討では細胞障害は示唆されなかったこと、脳脈絡上皮細胞の空胞化の所見が認められた用量でのカニクイザルにおける暴露量（AUC）は、臨床暴露量と比較して一定の安全域が認められること並びに国内外の臨床試験成績において、脳脈絡叢の機能変化に関連する可能性のある神経学的な有害事象等が、本薬投与群で特に高頻度に発現する傾向は認められていないことから、脳脈絡叢上皮細胞の空胞化に関する臨床上のリスクは低いとの申請者の見解は受け入れ可能と考える。ただし、本事象

[18] PEGはCDP870分子量の約44%を占めると仮定して、1ヵ月当たりのCDP870総投与量200 mg/kg/月から算出された値。
[19] 患者の平均体重60 kgと仮定し、PEGはCDP870-分子量の約44%を占めると仮定して、1ヵ月当たりのCDP870総投与量400 mg/月から算出された値。

については添付文書等で適切に情報提供すべきと考える。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（5.3.1.1.1、5.3.1.2.2）の成績が提出された。

血漿中本薬濃度は遺伝子組換えヒト TNFα を用いたサンドイッチ ELIZA（定量下限：0.41 μg/mL＜100 倍希釈時＞）により測定された。抗本薬抗体は CDP870 を用いた二重抗原サンドイッチ ELISA 法により測定された。抗本薬抗体のエピトープマッピングは競合 ELISA 法により行われ、中和能はヒト TNFα 刺激による Hela 細胞の IL-6 産生を指標として測定された。また、ヒト血漿における高分子 PEG は NMR により測定された（定量下限：0.05 μmol/L）。なお、測定値及び薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

（1）皮下投与と静脈内投与のバイオアベイラビリティ比較試験（5.3.1.1.1：CDP870-003 試験＜19■年■月～■月＞）

外国人健康成人（男性 30 例）を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 20 mg（0.1 mL）、20 mg（1.0 mL）、60 mg（0.3 mL）又は 200 mg（1 mL）を単回皮下投与、又は本薬 1 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表 5 のとおりであった。本剤 60 及び 200 mg を皮下投与した際の絶対バイオアベイラビリティは、それぞれ 88%及び 76%であった。抗 CDP870 抗体陽性の被験者は認められなかった。

表 5　外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	用量	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC (μg.day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day)[a)]
iv	1 mg/kg	6	32.62 ± 6.45 (6)	0.08 (0.04, 0.25) (6)	342±143 (6)	12.02±6.01 (6)	251±104 (6)
sc	20 mg/0.1 mL	6	2.68 ± 0.33 (6)	4.29 (1.50, 7.02) (6)	NC (1)	NC (1)	NC (1)
sc	20 mg/1 mL	6	2.45 ± 0.17 (6)	3.01 (2.00, 10.00) (6)	74.5±27.7 (4)	18.48±7.34 (4)	291±80 (4)
sc	60 mg/0.3 mL	6	10.98 ± 1.50 (6)	2.25 (1.50, 4.00) (6)	244±50.2 (3)	11.83±3.68 (3)	254±58.9 (3)
sc	200 mg/1 mL	6	30.98 ± 4.31 (6)	3.50 (1.50, 14.02) (6)	699±99 (5)	12.53±1.40 (5)	291±43.9 (5)

平均値±標準偏差（例数）、t_{max}では中央値（最小値-最大値）（例数）。a）皮下投与は CL/F。

（2）凍結乾燥製剤、液剤又は充てん済みシリンジ剤のバイオアベイラビリティ比較試験（5.3.1.2.2：RA0003 試験＜20■年■月～■月＞）[20]

外国人健康成人（男性 17 例、女性 132 例）を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験において、本薬の凍結乾燥製剤、液剤又は充てん済みシリンジ剤 400 mg を単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータ（幾何平均［CV%］）は、凍結乾燥製剤、液剤、充てん済みシリンジ剤の順

[20] 凍結乾燥製剤と液剤のバイオアベイラビリティを比較するために実施された CDP870-038 試験では、C_{max}及び AUC が生物学的同等性の基準（幾何平均の比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲内）を満たさなかったものの、薬物動態パラメータの被験者間変動が予想よりも高く、検出力が不十分と考えられたため、当該試験成績を考慮して実施された。

で、C_{max}が 40.3 [31.6]、43.1 [28.6]、41.9 [29.4] μg/mL、AUC_{0-t}が 824 [26.0]、885 [22.3]、869 [25.0] μg·day/mL、AUC が 862 [25.5]、941 [19.2]、914 [24.2] μg·day/mL であった。

C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC[21]の凍結乾燥製剤に対する液剤の比 [90%信頼区間] (%) は、それぞれ 106.89 [96.86, 117.96]、107.38 [99.15, 116.30] 及び 109.23 [101.21, 117.89] であり、同様に凍結乾燥製剤に対する充てん済みシリンジ剤の比は、それぞれ 104.03 [94.21, 114.87]、105.48 [97.04, 114.66] 及び 106.04 [97.67, 115.12] であった。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、海外在住の日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（5.3.3.3.1）、日本人 RA 患者を対象とした第 II/III相臨床試験（5.3.5.1.7）、第III相臨床試験（5.3.5.1.8）及び継続投与試験（5.3.5.2.4、5.3.5.2.5）、外国人 RA 患者を対象とした第 II 相臨床試験（5.3.5.1.1）及び第III相臨床試験（5.3.5.1.2～6）、外国人 RA 患者を対象としてメトトレキサート（MTX）の影響を検討した第 I 相臨床試験（5.3.3.4.1）が提出された。参考資料として、外国人 RA 患者を対象とした第 II 相臨床試験（5.3.3.2.1）、母集団薬物動態解析（5.3.3.5.1～4）等の成績が提出された。

（1）健康成人における薬物動態

1）単回皮下投与試験（5.3.3.3.1：PHA-024 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

海外在住の日本人及び外国人（白人）の健康成人（日本人 16 例、外国人 18 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 100、400 又は 800 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。薬物動態パラメータに日本人と外国人で明らかな差異はなく、日本人及び外国人ともに C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴い増加した。抗本薬抗体陽性の被験者は、本剤 400 mg 投与を受けた 1 例に認められた。

表 6　海外在住の日本人及び外国人健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

人種	投与量 (mg)	例数	体重 (kg)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{0-t} (μg·day/mL)	AUC (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
日本人	100	6	71.25	18.4 ± 15.8	3.50 (1.50, 14.01)	229 ± 81	295 ± 81a	11.09 ± 3.66[a)]
	400	6	63.33	46.3 ± 13.1	4.00 (3.00, 7.01)	949 ± 121	991 ± 116	10.70 ± 3.11
	800	4	54.15	102.3 ± 10.3	7.12 (7.10, 7.13)	2398 ± 280	2569 ± 360	13.18 ± 3.04
外国人	100	6	73.68	21.1 ± 10.8	3.50 (3.00, 7.01)	269 ± 87	306 ± 67	10.32 ± 1.46
	400	6	66.35	49.5 ± 8.2	6.99 (1.50, 7.00)	1127 ± 160	1198 ± 175	13.01 ± 2.62
	800	6	66.07	105.0 ± 21.9	5.53 (3.00, 7.09)	2075 ± 582	2192 ± 603	12.29 ± 3.64

平均値±標準偏差、体重は平均値、t_{max}は中央値（最小値-最大値）。a）5 例（1 例算出できず。）

2）単回静脈内試験（5.3.3.1.1：CDP870-001 試験＜19■年■月～19■年■月＞）＜参考資料＞

外国人健康成人（16 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 0.3、1、3 又は 10 mg/mL を単回静脈内投与（60 分間）したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

[21] 5 例（凍結乾燥製剤 1 例、液剤 3 例、充てん済みシリンジ剤 1 例）において、申請者の定めた内部基準（①終末相半減期は、少なくとも $t_{1/2}$ の 2 倍以上の時間範囲で、3 時点以上のデータから算出し、調整済み R^2<ソフトウェア WinNonLin で算出される調整済み R^2>が 0.84 以上であること、②各被験者について AUC の外挿部分の割合が AUC の 20%を超えないこと。）を満たさなかったことから、信頼性のある λz の推定値が得られないと判断されたことから、$t_{1/2}$、AUC 等は算出されなかった。

表 7　外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	Cmax (μg/mL)	tmax (h)	AUC (μg day/mL)	t1/2 (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
0.3	8.37±1.51	1.25 (1.25 -1.51)	95.8±21.0	13.54±2.54	3.2±0.8	61.5±3.73
1	30.16±3.91	1.25 (1.25 - 1.99)	329±26.6	15.11±2.42	3.1±0.2	65.9±6.03
3	85.34±21.08	1.99 (1.01 - 3.50)	846±63	12.97±1.93	3.6±0.2	67.0±14.3
10	215.61±64.34	1.51 (1.51 - 3.50)	2092±198	14.85±1.44	4.8±0.5	104±19.8

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（最小値-最大値）。各群 3 例。

（2）RA 患者における薬物動態

＜国内臨床試験＞

1）国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.7：CDP870-041 試験＜2008 年 11 月～2010 年 8 月＞）

日本人RA患者（316 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 併用下（6～8 mg/週）で本剤 400 mgを 0、2、4 週に投与し、その後 22 週まで 2 週間隔で本剤 200（200 mg 群）又は 400 mg（400 mg群）を皮下投与、又は本剤 200 mgを 0、2、4 週に投与し、その後 22 週まで 2 週間隔で本剤 100 mg（100 mg群）を皮下投与したとき[22]の薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度（トラフ値）（幾何平均［CV%］）は、投与後 2 週では、100 mg群（72 例）16.857［36.0］、200 mg群（82 例）33.291［39.3］、400 mg群（84 例）33.284［27.7］μg/mL、投与後 12 週では、100 mg群（67 例）13.253［90.8］、200 mg群（77 例）35.543［39.5］、400 mg群（79 例）61.248［52.9］μg/mL、投与後 24 週では、100 mg群（48 例）11.499［86.1］、200 mg群（64 例）31.475［53.8］、400 mg群（65 例）65.129［44.6］μg/mLであった。

抗本薬抗体は、100 mg 群 12.5%（9/72 例）、200 mg 群 1.2%（1/82 例）、400 mg 群 1.2%（1/85 例）の被験者で試験期間中いずれかの時点で陽性となり、陽性者の投与後 24 週における血漿中本薬濃度は 100 mg 群 2.616（幾何平均）、200 mg 群 9.020、400 mg 群 7.600 μg/mL であり、陰性者と比較して顕著に低下していた。

2）国内Ⅲ相試験（5.3.5.1.8：RA0006 試験＜2008 年 11 月～2010 年 9 月＞）

日本人RA患者（230 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 非併用下で本剤 400 mgを 0、2、4 週に投与し、その後 22 週まで 2 週間隔で本剤 200 mgを皮下投与したとき[23]の薬物動態が検討された。投与後 2、12 及び 24 週における血漿中本薬濃度（トラフ値）（幾何平均[CV%]）は、それぞれ 33.008［32.6］μg/mL（116 例）、25.355［101.0］μg/mL（110 例）及び 21.666［108.0］μg/mL（81 例）であった。

抗本薬抗体は、200 mg 群 15.5%（18/116 例）の被験者で試験期間中いずれかの時点で陽性となり、陽性者の投与後 24 週における血漿中本薬濃度（幾何平均）は 200 mg 群 4.453 μg/mL であり、陰性者と比較して顕著に低下していた。

3）国内長期投与試験（5.3.5.2.4：CDP870-071 試験＜2009 年 4 月～20■年■月（52 週時カットオフ）＞）

CDP870-041 試験の継続長期投与試験であるCDP870-071 試験（CDP870-041 試験から日本人RA患者 285 例が移行）において、CDP870-041 試験の投与後 12 及び 14 週のいずれにおいてもACR20%非改善例（Ⅰ群、80 例）と、投与後 24 週におけるACR20%非改善例（Ⅱ群、18 例）には、MTX併用下（6～8 mg/週）で、

[22] 本治験に参加した被験者のうち、投与後 12 及び 14 週ともに ACR20%改善を達成できなかった被験者は投与後 16 週から、最終評価まで完了した被験者は投与後 24 及び 26 週に同一の治験薬が投与された後、投与後 28 週から、継続投与試験へ移行できることと設定された。

[23] 本治験に参加した被験者のうち、投与後 12 及び 14 週ともに ACR20%改善を達成できなかった被験者は投与 16 週から、最終評価まで完了した被験者は投与後 24 及び 26 週に同一の治験薬が投与された後、投与後 28 週から、継続投与試験へ移行できることと設定された。

本剤 200 mgを 2 週間隔皮下投与、CDP870-041 試験の投与後 24 週におけるACR20%改善例[24]には、MTX 併用下（6～8 mg/週）で、本剤 200 mgを 2 週間隔皮下投与（Ⅲ群、91 例）又は 400 mgを 4 週間隔皮下投与（Ⅳ群、92 例）したときの薬物動態が検討された。（CDP870-071 試験の投与後 0 週は、CDP870-041 試験の投与後 16 週（Ⅰ群）もしくは投与後 28 週（Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ群）に該当する。）血漿中本薬濃度（トラフ値）（幾何平均［CV%］）は、CDP870-071 試験の投与後 24 週では、200 mg群（Ⅰ～Ⅲ群、172 例）30.531［98.4］、400 mg群（Ⅳ群、86 例）20.597［132.7］μg/mL、投与後 52 週では、200 mg群（162 例）31.081［87.9］、400 mg群（85 例）21.042［94.0］μg/mLであり、400 mgの 4 週間隔投与の定常状態におけるトラフ値は、200 mgの 2 週間隔投与の約 2/3 であった。

抗本薬抗体は、全体で 8.2%（23/281 例）の被験者で CDP870-041 試験から CDP870-071 試験の投与後 52 週までのいずれかの時点で陽性となり、陽性者の血漿中本薬濃度はいずれの群でも、陰性者と比較して顕著に低下していた。

4）国内長期投与試験（5.3.5.2.5：RA0007 試験＜2009 年 3 月～20■年■月（52 週時カットオフ）＞）

R0006 試験の継続長期投与試験である RA0007 試験（R0006 試験から日本人 RA 患者 208 例が移行）において、RA0006 試験の投与後 12 及び 14 週のいずれにおいても ACR20%非改善例（Ⅰ群、109 例）と、投与後 24 週における ACR20%非改善例（Ⅱ群、12 例）には、MTX 非併用下で、本剤 200 mg を 2 週間隔で皮下投与、RA0006 試験の投与後 24 週における ACR20%改善例には、本剤 200 mg を 2 週間隔皮下投与（Ⅲ群、41 例）又は 400 mg を 4 週間隔皮下投与（Ⅳ群、42 例）したときの薬物動態が検討された。（RA0007 試験の投与後 0 週は、RA0006 試験の投与後 16 週（Ⅰ群）もしくは投与後 28 週（Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ群）に該当する。）血漿中本薬濃度（トラフ値）（幾何平均［CV%］）は、RA0007 試験の投与後 24 週では、200 mg 群（Ⅰ～Ⅲ群、141 例）19.116［171.4］、400 mg 群（Ⅳ群、39 例）11.788［218.2］μg/mL、投与後 52 週では、200 mg 群（132 例）20.990［130.3］、400 mg 群（37 例）13.590［161.4］μg/mL であり、400 mg の 4 週間隔投与の定常状態におけるトラフ値は、200 mg の 2 週間隔投与の約 2/3 であった。

抗本薬抗体は、全体で 29.9%（61/204 例）の被験者で RA0006 試験から RA0007 試験の投与後 52 週までのいずれかの時点で陽性となり、陽性者の血漿中本薬濃度はいずれの群でも、陰性者と比較して低下していた。

＜海外臨床試験＞

5）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1：CDP870-004 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

外国人 RA 患者（326 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 50、100、200、400、600 又は 800 mg を 0、4、8 週に皮下投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度（トラフ値）（平均［CV%］）は、投与後 12 週では、50 mg 群（36 例）1.166［65.2］、100 mg 群（39 例）1.661［67.3］、200 mg 群（40 例）3.820［123.0］、400 mg 群（40 例）12.690［87.2］、600 mg 群（36 例）21.537［69.3］、800 mg 群（37 例）30.081［53.0］μg/mL であった。

抗本薬抗体は、50 mg 群 55.6%（20/36 例）、100 mg 群 56.4%（22/39 例）、200 mg 群 57.5%（23/40 例）、400 mg 群 20.0%（8/40 例）、600 mg 群 11.1%（4/36 例）、800 mg 群 5.4%（2/37 例）の被験者で投与後 12 週において陽性となり、陽性者の血漿中本薬濃度はいずれの群でも、陰性者と比較して低下していた。

---

[24] ACR のベースラインからの変化率が 20%以上を達成した被験者。

6）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2：CDP870-011 試験＜2003 年 6 月～2004 年 7 月＞）

外国人 RA 患者（220 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 非併用下で本剤 400 mg を 4 週間隔で皮下投与したとき、投与後 4、12 及び 24 週における血漿中本薬濃度（トラフ値）（幾何平均［95%信頼区間］）は、それぞれ 13.67［12.16, 15.35］（108 例）、8.27［6.33, 10.80］（90 例）及び 6.88［5.17, 9.17］（108 例）μg/mL であった。

抗本薬抗体は、22.5%（25/111 例）の被験者で試験期間中いずれかの時点で陽性となり、陽性者の投与後 24 週における血漿中本薬濃度（幾何平均）は 1.35 μg/mL であり、陰性者と比較して顕著に低下していた。

7）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3：CDP870-014 試験＜2002 年 10 月～2004 年 1 月＞）

外国人 RA 患者（243 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 併用下（10～25 mg/週）で本剤 400 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの本薬及び MTX の薬物動態が検討された。本剤群における投与後 4、12 及び 24 週における血漿中本薬濃度（トラフ値）（幾何平均［95%信頼区間］）は、それぞれ 12.64［11.18, 14.29］（120 例）、13.73［11.77, 16.02］（106 例）及び 11.60［9.87, 13.63］（115 例）μg/mL であった。

本剤群（8～17 例）及びプラセボ群（10～19 例）それぞれにおける MTX の血漿中濃度（幾何平均）は、本剤投与開始前で 111.68（8 例）及び 97.61（10 例）ng/mL、投与後 12 週で 83.68（17 例）及び 102.19（12 例）ng/mL、投与後 24 週で 75.12（17 例）及び 78.75（19 例）ng/mL、主要代謝物である 7-水酸化体の血漿中濃度（幾何平均）は、本剤投与開始前で 20.60（11 例）及び 24.45（15 例）ng/mL、投与後 12 週で 26.69（23 例）及び 17.64（23 例）ng/mL、投与後 24 週で 27.57（22 例）及び 26.85（22 例）ng/mL であり、いずれの血漿中濃度にも本剤併用の有無で大きな差は認められなかった。

抗本薬抗体は、本剤群の 4%（5/126 例）で試験期間中いずれかの時点で陽性であった。

8）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4：CDP870-027 試験＜2005 年 2 月～2006 年 6 月＞）

外国人 RA 患者（982 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 併用下（10 mg/週以上）で本剤 400 mg を 0、2、4 週に投与し、その後 50 週まで 2 週間隔で本剤 200 mg（200 mg 群）又は 400 mg（400 mg 群）を皮下投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度（トラフ値）（幾何平均［CV%］）は、投与後 2 週では、200 mg 群（383 例）22.360［36.4］、400 mg 群（377 例）23.087［55.0］μg/mL、投与後 12 週では、200 mg 群（369 例）17.412［104.9］、400 mg 群（363 例）39.836［77.4］μg/mL、投与後 24 週では、200 mg 群（254 例）17.038［82.3］、400 mg 群（278 例）38.150［86.9］μg/mL、投与後 52 週では、200 mg 群（252 例）15.438［109.7］、400 mg 群（264 例）46.923［108.7］μg/mL であった。

抗本薬抗体は、200 mg 群の 10.7%（42/392 例）、400 mg 群の 2.1%（8/389 例）で試験期間中いずれかの時点で陽性となり、陽性者の投与後 52 週における血漿中本薬濃度（幾何平均）は 200 mg 群 3.514 μg/mL、400 mg 群 3.813 μg/mL であり、陰性者と比較して顕著に低下していた。

9）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5：CDP870-050 試験＜2005 年 6 月～2006 年 9 月＞）

外国人 RA 患者（619 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 併用下（10 mg/週以上）で本剤 400 mg を 0、2、4 週に投与し、その後 22 週まで 2 週間隔で本剤 200 mg（200

mg 群）又は 400 mg（400 mg 群）を皮下投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度（トラフ値）（幾何平均［CV%］）は、投与後 2 週では、200 mg 群（238 例）21.477［37.5］、400 mg 群（241 例）22.440［27.0］μg/mL、投与後 12 週では、200 mg 群（229 例）15.720［110.8］、400 mg 群（233 例）32.863［63.6］μg/mL、投与後 24 週では、200 mg 群（171 例）15.048［90.9］、400 mg 群（176 例）30.934［68.3］μg/mL であった。

抗本薬抗体は、200 mg 群の 8.5%（21/248 例）、400 mg 群の 1.6%（4/246 例）で試験期間中いずれかの時点で陽性となり、陽性者の投与後 24 週における血漿中本薬濃度（幾何平均）は 200 mg 群 2.494 μg/mL、400 mg 群 1.855 μg/mL であり、陰性者と比較して顕著に低下していた。

10）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.6：CDP870-077 試験＜2008 年 1 月～2011 年 3 月＞）

外国人 RA 患者（209 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MTX 併用下（10～25 mg/週）で、本剤 400 mg を 0、2、4 週、その後 16 週まで 2 週間隔で本剤 200 mg を投与し、投与後 16 週における ACR20%改善例には、投与後 18 週時点で本剤 200 mg を 2 週間隔皮下投与（200 mg 群）又は本剤 400 mg を 4 週間隔皮下投与（400 mg 群）したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度（トラフ値）（幾何平均［CV%］）は、投与後 16 週では、200 mg 群（68 例）19.060［55.7］、400 mg 群（69 例）20.107［57.4］μg/mL、投与後 34 週では、200 mg 群（58 例）12.045［146.8］、400 mg 群（62 例）8.488［210.3］μg/mL であり、400 mg 群の血漿中本薬濃度は 200 mg 群の約 2/3 であった。

抗本薬抗体は、200 mg 群の 18.6%（13/70 例）、400 mg 群の 8.7%（6/69 例）で試験期間中いずれかの時点で陽性となり、陽性者の投与後 34 週における血漿中本薬濃度（幾何平均）は 200 mg 群 1.979 μg/mL、400 mg 群 1.726 μg/mL であり、陰性者と比較して顕著に低下していた。

（3）母集団薬物動態解析

1）外国人 RA 患者を対象とした臨床試験成績を用いた母集団薬物動態（PPK）解析（C87068 解析：5.3.3.5.1）

外国人RA患者を対象とした臨床試験（PHA-001、CDP870-004、CDP870-011、CDP870-014、CDP870-027及びCDP870-050 試験）より得られた計 1768 例 19457 測定点の血清中本薬濃度データを用いて、非線形混合効果モデル（NONMEM）によりPPK解析が実施された[25]。デポコンパートメントへの注入時間、1 次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデルを基本モデルとしてPPKモデルが構築され、CL/F及びV/Fに対する共変量の影響が検討された結果[26]、CL/Fに対する統計学的に有意な共変量として体重及び抗本薬抗体の有無が選択され、V/Fに対する統計学的に有意な共変量としてMTX併用の有無が選択された。

最終モデルより推定された母集団薬物動態パラメータは、抗体陰性で解析対象とされた集団の中央値である体重 71.5 kg の被験者における推定値は、CL/F 0.505 L/day、V/F 8.01 L、k_a 0.419 day^{-1} 及び D1 0.507 であり、個体間変動（CV%）はそれぞれ 30.8%、30.9%、39.1%及び 55.9%、CL/F に対する時期間変動は 22.0%であった。抗体陽性例では抗体陰性例と比較し、CL/F が 2.91 倍増加し、AUC_τ は 60%、C_{max} は 46%、C_{min} は 82%減少すると推定された。また、体重の影響について、40～120 kg の被験者では、70 kg の場合と比較して、おおよそ CL/F は±30%、AUC_τ は±30%、C_{max} は±20%、C_{min} は±50%変動すると推定された。

---

[25] PHA-001、CDP870-004、CDP870-011、CDP870-014 のデータ（計 493 例 4465 測定点）について、非線形混合効果モデルを用いてモデル構築を実施し、CDP870-027 及び CDP870-050 のデータ（計 1275 例 14992 測定点）を用いて妥当性が検討された。

[26] 検討された共変量は、人口統計学的データ（性別、人種、体格指数［BMI］、体表面積［BSA］、体重、年齢）、クレアチニンクリアランス、抗 CDP870 抗体の陽性・陰性、CDP870 測定施設、製剤、併用薬（MTX、DMARDs、NSAIDs、コルチコステロイド、鎮痛薬）であった。

2）日本人及び外国人 RA 患者を対象とした臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析（CL0153 解析：5.3.3.5.4）

日本人 RA 患者を対象とした臨床試験（CDP870-041 及び RA0006 試験）より得られた計 355 例 2436 測定点の血清中本薬濃度データを、外国人 RA 患者を対象とした臨床試験（PHA-001、CDP870-004、CDP870-011、CDP870-014、CDP870-027 及び CDP870-050）より得られた計 1768 例 19457 測定点と統合し、非線形混合効果モデル（NONMEM）による PPK 解析が実施された。モデル構築では、C87068 解析（5.3.3.5.1）で構築された最終モデルを基に、CL/F 及び V/F に対する日本人の影響が検討され、最終モデルより推定された母集団薬物動態パラメータは、外国人と比較して日本人では CL/F が 0.884 倍、V/F が 0.875 倍になると推定され、本剤 200 mg を 2 週間隔で皮下投与したとき、抗体陰性で体重 55 kg（日本人 RA 患者の中央値）の被験者において、日本人被験者では外国人被験者と比較して、AUC_τ は 14%、C_{max} は 15%、C_{min} は 13%高くなると推定された。

（4）薬物間相互作用

1）MTX（5.3.3.4.1: PHA-001 試験＜20■年■月～■月＞）

RA と診断されてから 6 ヵ月以上経過し、MTX の用量（5～17.5 mg/週）が 3 ヵ月以上一定に保たれていた RA 患者（16 例）を対象とした非盲検非対象試験において、第 1 日に被験者ごとの用量で MTX（5～17.5 mg/週）を経口投与、第 2 日に本剤 400 mg を皮下投与、第 8 日に再び MTX を経口投与したときの MTX 及び本薬の薬物動態が検討された。第 1 日（MTX 単独）及び第 8 日（本剤投与後 7 日）の MTX の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差；用量により調整）は、C_{max} がそれぞれ 29.29±7.797 及び 27.23±8.574 ng/mL、AUC_{last} がそれぞれ 107.08±43.631 及び 108.34±45.541 ng·hr/mL、AUC がそれぞれ 108.82±41.530 及び 114.39±48.708 ng·hr/mL であり、本剤投与は RA 患者における MTX の薬物動態に対して大きな影響はないと考えられた。また、MTX 併用下の本薬の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）は、C_{max} 46.55±18.08 ng/mL、AUC_{last} 883±281 ng·hr/mL、AUC 934±305 ng·hr/mL であり、他の試験における本剤単独投与時の結果と同様であったことから、本薬の薬物動態も MTX 投与による大きな影響を及ぼさないと推察されている。

＜審査の概略＞

（1）本剤の薬物動態の人種差について

機構は、ブリッジング試験（CDP870-041 試験）及びブリッジング対象試験（CDP870-050 試験）の血漿中本薬濃度が日本人 RA 患者で外国人 RA 患者に比べ高い傾向にある（投与後 12 週時、200 mg 群 35.543［39.5］及び 15.720［110.8］μg/mL、400 mg 群 61.248［52.9］及び 32.863［63.6］μg/mL；幾何平均［CV%］）こと、また ACR20%改善率も日本人 RA 患者で高い傾向にあることから、本薬の薬物動態における人種差について、及び日本人 RA 患者と外国人 RA 患者における血漿中本薬濃度の差異が有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

外国人 RA 患者を対象とした臨床試験成績を用いた PPK 解析（C87068 解析：5.3.3.5.1）において、CL/F に対する統計学的に有意な共変量として体重及び抗本薬抗体の有無が選択され、日本人及び外国人 RA 患者を対象とした臨床試験成績を用いた PPK 解析（CL0153 解析：5.3.3.5.4）においては、抗本薬抗体陰性で

同一体重（55 kg）を想定した場合、本剤200 mgを2週間隔で皮下投与したとき、日本人RA患者では外国人RA患者と比較して、AUC_{τ}は14%、C_{max}は15%、C_{min}は13%高くなると推定されているものの、本剤単回皮下投与時の日本人と外国人の健康成人の薬物動態パラメータに明らかな差は認められていないこと（PHA-024試験）を踏まえると、本薬の薬物動態には本質的な人種差はないと考えられる。

血漿中本薬濃度と有効性の関係について部分集団解析により検討したところ、国内CDP870-041試験においては、血漿中本薬濃度（実測及び予測C_{trough}、並びに予測C_{avg}）の増加に伴い各ACR改善率がやや増加する傾向が認められたが、その他の試験（国内RA0006試験、海外CDP870-050試験及びCDP870-027試験）については一定の傾向は認められず、当該4試験における血漿中本薬濃度の範囲（実測及び予測C_{trough}14.77～58.50 μg/mL、並びに予測C_{avg}20.98～69.15 μg/mL；各臨床試験における四分位範囲の最小値及び最大値）においては、血漿中本薬濃度と有効性に明確な関係は認められなかった。一方、国内CDP870-041試験における本剤群のACR20%改善率は、海外CDP870-050試験等と比べ高かったが、投与後24週における本剤群とプラセボ群のACR20%改善率の群間比較においては、CDP870-041試験の200 mg及び400 mg群のプラセボ群に対するオッズ比（それぞれ8.325及び7.759）は、CDP870-050試験の200 mg及び400 mg群のプラセボ群に対するオッズ比（それぞれ14.4及び14.3）に比べて低いが、CDP870-027試験の200 mg及び400 mg群のプラセボ群に対するオッズ比（それぞれ9.2及び10.1）と同程度であったことから、ACR20%改善率について国内外の試験間で大きな差異はないと考えられる。

また、有害事象の発現率についても、各試験において、各血漿中濃度の部分集団間に大きな差は認められなかった。

以上より、日本人RA患者と外国人RA患者における血漿中本薬濃度の差異は、本剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないと考えられる。

機構は、薬物動態の人種差について単回投与の結果のみで結論付けることは困難であり、反復投与試験であるブリッジング試験（CDP870-041試験）及びブリッジング対象試験（CDP870-050試験）では日本人RA患者の血漿中本薬濃度は外国人RA患者と比較して高い傾向が認められていること、PPK解析においても抗体陰性で体重を同一とした場合の比較において、日本人RA患者に比べ外国人RA患者ではAUC_{τ}、C_{max}、C_{min}が高くなると推定されていることを踏まえると、体重以外の要因が日本人RA患者と外国人RA患者の薬物動態に影響を及ぼしている可能性も否定はできないと考えるものの、以上の回答を踏まえると、日本人RA患者と外国人RA患者における血漿中本薬濃度の差異は、本剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないとの申請者の見解は同意できるものであると考える。

（2）抗本薬抗体について

申請者は、抗本薬抗体の発現状況、薬物動態及び有効性との関係等について、以下のように説明している。

日本人RA患者における抗体発現率（試験期間中いずれかの時点で陽性となった被験者の割合）は、MTX併用下で実施されたCDP870-041試験では、24週までに100 mg群12.5%（9/72例）、200 mg群1.2%（1/82例）、400 mg群1.2%（1/85例）、その継続投与試験であるCDP870-071試験では、52週までに200 mg群8.5%（16/189例）、400 mg群7.6%（7/92例）であり、MTX非併用下で実施されたRA0006試験では、24週までに200 mg群15.5%（18/116例）、その継続投与試験であるRA0007試験では、52週までに200 mg群29.6%（48/162例）、400 mg群31.0%（13/42例）であった。同様に、外国人RA患者における抗体発現率は、MTX

併用下で実施されたCDP870-050 試験では、24 週までに 200 mg群 8.5%（21/248 例）、400 mg群 1.6%（4/246 例）、CDP870-027 試験では、52 週までに 200 mg群 10.7%（42/392 例）、400 mg群 2.1%（8/389 例）、CDP870-077 試験では、34 週までに 200 mg群 18.6%（13/70 例）、400 mg群 8.7%（6/69 例）であり、MTX非併用下で実施されたCDP870-011 試験では、24 週までに 200 mg群 22.5%（25/111 例）であった。以上より、抗本薬抗体の発現率は、本剤の用量と逆相関し、投与回数に依存して高くなる傾向が認められ、MTX非併用に比べ併用下で低くなる傾向が認められた。抗本薬抗体の発現率に大きな国内外差は認められなかった。なお、エピトープマッピングにおいて、抗本薬抗体は本薬のFab'領域のイディオタイプを認識しており、PEG部分に対する抗体は認められず、中和活性測定において、抗本薬抗体陽性者のうちCDP870-027 試験では 33.9%（19/56 例）、CDP870-050 試験では 31%（9/29[27]例）で中和活性が確認された。

また、国内外ともに抗本薬抗体陽性者の血漿中本薬濃度は、陰性者と比較して顕著に低下し、母集団薬物動態解析においても、抗本薬抗体陽性者のクリアランスは陰性者の 2.91 倍になると推定された。

国内 CDP870-041 試験及び RA0006 試験については、抗本薬抗体陽性者が少ないため抗本薬抗体の発現が ACR20 改善率に及ぼす影響について結論することはできないものの、国内 CDP870-041 試験の 100 mg 群における抗体陽性例の ACR20%改善率は 33.3%（3/9 例）であり、抗体陰性例の改善率 65.1%（41/63 例）と比べて低かった。また、海外 CDP870-050 試験及び CDP870-027 試験の併合においても、投与後 24 週における ACR20%改善率は、抗体陽性例では 200 mg 群 43.5%（27/62 例）、400 mg 群 50.0%（6/12 例）、抗体陰性例では 200 mg 群 59.8%（342/572 例）、400 mg 群 59.7%（371/621 例）であり、抗体陰性例に比べ陽性例で低い傾向にあった。また、有害事象の解析結果から、抗体陽性例において臨床的意味のある有害事象の増加は認められなかった。

機構は、以上の説明を踏まえると、現時点では抗本薬抗体の発現による臨床上の影響について結論付けることは困難であるものの、抗本薬抗体陽性者では陰性者に比べ ACR20 改善率が低い傾向にあり、抗本薬抗体の発現により有効性が低下する可能性は否定できないことから、抗本薬抗体の発現に影響を及ぼす可能性のある因子も含めて医療現場に情報提供するとともに、抗本薬抗体発現と血漿中本薬濃度及び有効性との関係について引き続き検討を行う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

＜提出された資料の概略＞

本剤の安全性、薬物動態等を検討した試験成績として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 2 試験（5.3.1.1.1、5.3.1.2.2）、日本人と外国人の健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.3.1）、外国人 RA 患者を対象とした第 I 相試験（5.3.3.4.1）の成績が提出された。日本人 RA 患者を対象とした臨床試験成績として、ブリッジング試験であり、MTX 併用下での本剤の有効性、安全性等を検討した第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.7）、MTX 非併用下での本剤の有効性、安全性等を検討した第Ⅲ相試験（5.3.5.1.8）、MTX 併用下及び MTX 非併用下での長期投与試験（5.3.5.2.6 及び 7）の成績が提出された。また、外国人 RA 患者を対象とした臨床試験成績として、ブリッジング対象試験である第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5）、国内臨床試験の用量設定根拠等とされた第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1）、第Ⅲ相試験 3 試験（5.3.5.1.2～4）及び第Ⅲb 相試験（5.3.5.1.6）の成績が提出された。（薬物動態については「（ｉ）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「（ii）臨床薬

[27] 34 例中 5 例においてエピトープマッピングで陽性と確認できなかったため、中和抗体の測定から除外された。

理試験成績の概要」の項参照）

（1）健康成人を対象とした試験

1）海外第Ⅰ相試験（5.3.1.1.1：CDP870-003 試験＜19■年■月～19■年■月＞）

外国人健康成人男性（目標症例数 30 例＜パート 1：各群 8 例、パート 2：6 例＞）を対象に、本薬静脈内投与又は皮下投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化二重盲検用量漸増単回投与試験が実施された。（薬物動態については「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）

用法・用量は、各群 8 例のうち 6 例には、本薬の皮下投与用注射剤（200 mg/mL）を 20 mg（液量 0.1 mL）、60 mg（液量 0.3 mL）又は 200 mg（液量 1.0 mL）の用量で単回皮下投与し、他の 2 例には本薬 1 mg/kg を 60 分間かけて静脈内投与することと設定され、観察期間は 8 週間と設定された。本試験では、前述の投与群の評価完了後、6 例の非盲検投与群が新たに追加され、皮下投与用注射剤（200 mg/mL）を生理食塩液で 10 倍希釈し、その 1.0 mL を皮下投与することと設定された（20 mg/1.0 mL 群）。

安全性について、治験薬を投与された 30 例（各群 6 例）全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象は、静脈投与群 66.7%（4/6 例）、皮下投与 20 mg 群 100%（6/6 例）、20 mg/1.0 mL 群 50.0%（3/6 例）、60 mg 群 66.7%（4/6 例）、200 mg 群 83.3%（5/6 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、頭痛（静脈投与群 2 例、200 mg 群 3 例）、鼻咽頭炎（静脈投与群 1 例、20 mg 群 2 例、200 mg 群 1 例）、下痢 NOS（60 mg 群 2 例）、斑状皮疹（静脈投与群 1 例、200 mg 群 2 例）、腹痛 NOS（静脈投与群 1 例、60 mg 群 2 例、200 mg 群 1 例）、疲労（60 mg 群 2 例）、注射部位刺激感（20 mg/1.0 mL 群 2 例）であった。死亡例及び重篤な有害事象、有害事象による中止例は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、静脈投与群 50.0%（3/6 例）、皮下投与 20 mg 群 83.3%（5/6 例）、20 mg/1.0 mL 群 50.0%（3/6 例）、60 mg 群 66.7%（4/6 例）、200 mg 群 66.7%（4/6 例））に認められた。

2）海外生物学的同等性試験（5.3.1.2.2：RA0003 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

外国人健康成人（目標症例数 150 例＜各群 50 例＞）を対象に、本薬（用量 400 mg）の凍結乾燥製剤（処方 C、製法 8 の原薬から製造：標準製剤）、液剤（処方 D、製法 9 の原薬から製造：試験製剤）、又は充てん済みシリンジ剤（PFS）（処方 D、製法 9 の原薬から製造：試験製剤）を単回皮下投与時のバイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、3 製剤のいずれか 400 mg を単回皮下投与することと設定され、観察期間は 56 日間と設定された。

安全性について、治験薬が投与された 149 例（凍結乾燥製剤群 50 例、液剤群 49 例、PFS 群 50 例）全例が安全性解析対象集団とされた。有害事象は、凍結乾燥製剤群 82.0%（41/50 例）、液剤群 77.6%（38/49 例）、PFS 群 76.0%（38/50 例）に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象、有害事象による中止例は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、凍結乾燥製剤群 54.0%（27/50 例）、液剤群 51.0%（25/49 例）、PFS 群 54.0%（27/50 例）に認められた。

表 8　いずれかの群で 3 例以上の発現が認められた有害事象

	凍結乾燥製剤群 (50 例)	PFS 群 (50 例)	液剤群 (49 例)
腹痛	4 (8.0)	1 (2.0)	7 (14.3)
下痢	0	1 (2.0)	4 (8.2)
悪心	6 (12.0)	4 (8.0)	4 (8.2)
嘔吐	2 (4.0)	3 (6.0)	2 (4.1)
無力症	1 (2.0)	6 (12.0)	4 (8.2)
注射部位紅斑	0	4 (8.0)	1 (2.0)
注射部位血腫	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
鼻咽頭炎	4 (8.0)	10 (20.0)	6 (12.2)
鼻炎	2 (4.0)	3 (6.0)	3 (6.1)
歯膿瘍	1 (2.0)	4 (8.0)	1 (2.0)
頭痛	24 (48.0)	27 (54.0)	22 (44.9)
不眠症	4 (8.0)	0	3 (6.1)
月経困難症	5 (10.0)	4 (8.0)	2 (4.1)
咽喉頭疼痛	6 (12.0)	6 (12.0)	4 (8.2)
そう痒症	0	3 (6.0)	0

例数（%）

3）海外第 I 相試験（5.3.3.3.1：PHA-024 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

日本人及び外国人健康成人（目標症例数 48 例＜外国人 24 例、日本人 24 例＞）を対象に、本剤単回皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、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（薬物動態については「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 100 mg、400 mg、800 mg 又はプラセボを単回皮下投与することと設定され、観察期間は 57 日間と設定された。

安全性について、治験薬が投与された 48 例（日本人及び外国人それぞれ各群 6 例）全例が安全性解析対象集団とされた。有害事象は、日本人 79.2%（19/24 例）（100 mg 群 83.3%＜5/6 例＞、400 mg 群 100%＜6/6 例＞、800 mg 群 66.7%＜4/6 例＞、プラセボ群 66.7%＜4/6 例＞）、外国人 75.0%（18/24 例）（100 mg 群 66.7%＜4/6 例＞、400 mg 群 66.7%＜4/6 例＞、800 mg 群 100%＜6/6 例＞、プラセボ群 66.7%＜4/6 例＞）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、嘔気（日本人：100 mg 群 1 例、800 mg 群 2 例、外国人：400 mg1 例、プラセボ群 1 例）、咽喉痛 NOS（日本人：800 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例、外国人：800 mg 群 1 例）、インフルエンザ様疾患（外国人：100 mg 群 2 例、800 mg 群 1 例）、注射部位疼痛（日本人：プラセボ群 2 例）、鼻咽頭炎（日本人：100 mg 群 1 例、400 mg 群 1 例、800 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例、外国人：800 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）、水疱（日本人：400 mg 群 2 例、外国人：プラセボ群 1 例）、背部痛（日本人：800 mg 群 2 例）、頭痛 NOS（日本人：400 mg 群 2 例、800 mg 群 3 例、プラセボ群：2 例、外国人：800 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。死亡例又は重篤な有害事象、有害事象による中止例は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、日本人 20.8%（5/24 例）（800 mg 群 50.0%＜3/6 例＞、プラセボ群 33.3%＜2/6 例＞）、外国人 29.2%（7/24 例）（400 mg 群 16.7%＜1/6 例＞、800 mg 群 66.7%＜4/6 例＞、プラセボ群 33.3%＜2/6 例＞）に認められた。

（2）日本人 RA 患者を対象とした試験

1）国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.7：CDP870-041 試験＜2008 年 11 月～2010 年 8 月＞）（ブリッジング試験）

メトトレキサート（MTX）で効果不十分な日本人活動性RA患者[28]（目標症例数300例）を対象に、MTX併用下での本剤の有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性を検討するため、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100 mg、200 mg、400 mg又はプラセボを2週間隔で皮下投与（初期用量として、投与0、2、4週において100 mg群には200 mgを、200 mg群には400 mgを投与）することと設定され、投与期間は24週間と設定された。なお、MTXについて、治験薬投与開始後は用法・用量の変更しない（6～8 mg/週）ことと設定された。また、投与後12及び14週のいずれにおいてもACR20%非改善例は、早期中止例として投与後16週から長期投与試験（CDP870-071試験）へ移行できることと設定された。

無作為化された316例（プラセボ群77例、100 mg群72例、200 mg群82例、400 mg群85例）全例が安全性解析対象集団及びFull Analysis Set（FAS）とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は109例であり、主な中止理由は投与後12週及び14週のACR20%非改善例における投与後16週時の早期中止例81例、有害事象16例、選択・除外基準違反4例であった。

主要評価項目である投与後12週におけるACR20%改善率は、プラセボ群28.6%（22/77例）、200 mg群76.8%（63/82例）、400 mg群77.6%（66/85例）であり、200 mg群及び400 mg群ともにプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められ、MTXに対する本剤200 mg＋MTX及び本剤400 mg＋MTXの優越性が検証された。また、副次的解析として位置付けられた100 mg群のACR20%改善率及び副次評価項目である投与後12週におけるACR50%、ACR70%改善率は表9のとおりであった。

表9　投与後12週におけるACR20%（主要評価項目）、ACR50%、ACR70%改善率（FAS、NRI[a)]）

	プラセボ群（+MTX）	本剤+MTX			プラセボ群に対するオッズ比[b)]、[95%信頼区間]又は[97.5%信頼区間]		
		100 mg群	200 mg群	400 mg群	100 mg群	200 mg群	400 mg群
ACR20%改善率	28.6 (22/77)	62.5 (45/72)	76.8 (63/82)	77.6 (66/85)	4.17 [2.10, 8.28][e)]	8.29 [3.67, 18.72][d)] p<0.0001[c)]	8.68 [3.85, 19.57][d)] p<0.0001[c)]
ACR50%改善率	7.8 (6/77)	34.7 (25/72)	41.5 (34/82)	51.8 (44/85)	6.29 [2.40, 16.51][e)]	8.38 [3.27, 21.50][e)]	12.70 [4.98, 32.37][e)]
ACR70%改善率	0 (0/77)	13.9 (10/72)	20.7 (17/82)	25.9 (22/85)	-	-	-

%（例数）

a）投与後12週目までの中止例及び併用禁止薬違反例を非改善例として扱うnon-responder imputation（NRI）法により、投与後12週における欠測値を補完。

b）投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル。

c）検定の多重性はBonferroni法に基づき調整（有意水準：両側2.5%）。

d）97.5%信頼区間

e）95%信頼区間

副次評価項目である投与後24週におけるmodified Total Sharpスコア（mTSS）のベースラインからの変化量は表10のとおりであった。

[28] 米国リウマチ学会の診断基準でRAと診断され、1）スクリーニング検査及び投与前診察時に9ヵ所以上の関節に圧痛がある（評価対象68関節中）2）スクリーニング検査及び投与前診察時に9ヵ所以上の関節に腫脹がある（評価対象66関節中）3）スクリーニング検査時にESRが30 mm/hr以上、又はCRPが1.5 mg/dL以上、さらに治験薬投与開始日の6ヵ月以上前から葉酸の併用の有無にかかわらずMTXの投与を受けているRA患者（ただし、治験薬投与開始日の2ヵ月以上前からMTXの用量が6～8 mg/週で一定であること。）

表 10　投与後 24 週における mTSS のベースラインからの変化量（FAS、LE[a)]）

	プラセボ群 (+MTX)	本剤+MTX		
		100 mg 群	200 mg 群	400 mg 群
ベースライン	52.70±57.27 (77)	54.80±62.52 (70)	50.37±53.36 (82)	49.93±47.20 (84)
ベースラインからの変化量	2.78±5.15 (76)	1.05±2.85 (70)	0.21±2.01 (81)	0.65±2.95 (84)
群間差 [95%信頼区間][b)]	-	-1.74 [-2.85, -0.62]	-2.57 [-3.65, -1.49]	-2.12 [-3.19, -1.05]

平均値±標準偏差（例数）
a）中止例に対し linear extrapolation（LE）法により投与後 24 週における欠測値を補完。
b）投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル。

安全性について、有害事象は、プラセボ群 66.2%（51/77 例）、100 mg 群 75.0%（54/72 例）、200 mg 群 76.8%（63/82 例）、400 mg 群 75.3%（64/85 例）に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1.3%（1/77 例）、100 mg 群 4.2%（3/72 例）、200 mg 群 4.9%（4/82 例）、400 mg 群 5.9%（5/85 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、間質性肺疾患（400 mg 群 2 例）であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.6%（2/77 例）、100 mg 群 4.2%（3/72 例）、200 mg 群 3.7%（3/82 例）、400 mg 群 7.1%（6/85 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）[29]は、プラセボ群 27.3%（21/77 例）、100 mg群 40.3%（29/72 例）、200 mg群 37.8%（31/82 例）、400 mg群 41.2%（35/85 例）に認められた。

表 11　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象

	プラセボ群 (+MTX) (77 例)	本剤+MTX		
		100 mg 群 (72 例)	200 mg 群 (82 例)	400 mg 群 (85 例)
アレルギー性結膜炎	1 (1.3)	4 (5.6)	2 (2.4)	1 (1.2)
歯周炎	2 (2.6)	1 (1.4)	2 (2.4)	4 (4.7)
投与部位反応	0	3 (4.2)	1 (1.2)	2 (2.4)
肝機能異常	4 (5.2)	8 (11.1)	3 (3.7)	5 (5.9)
肝障害	0	0	3 (3.7)	2 (2.4)
気管支炎	1 (1.3)	0	2 (2.4)	4 (4.7)
インフルエンザ	0	0	3 (3.7)	1 (1.2)
鼻咽頭炎	9 (11.7)	8 (11.1)	11 (13.4)	13 (15.3)
咽頭炎	3 (3.9)	5 (6.9)	5 (6.1)	2 (2.4)
上気道感染	3 (3.9)	5 (6.9)	2 (2.4)	3 (3.5)
細胞マーカー増加	0	1 (1.4)	2 (2.4)	4 (4.7)
関節リウマチ	9 (11.7)	3 (4.2)	4 (4.9)	3 (3.5)
頭痛	0	2 (2.8)	0	3 (3.5)
不眠症	0	3 (4.2)	1 (1.2)	0
上気道の炎症	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.4)	3 (3.5)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.4)	3 (3.7)	0
湿疹	2 (2.6)	4 (5.6)	3 (3.7)	4 (4.7)
過角化	1 (1.3)	3 (4.2)	0	0
発疹	1 (1.3)	2 (2.8)	4 (4.9)	2 (2.4)
高血圧	0	3 (4.2)	3 (3.7)	2 (2.4)

例数（%）

申請者は、本試験では、ブリッジング対象試験である CDP870-050 試験で有効性が検証された 200 mg 群及び 400 mg 群に加え、100 mg 群においても有効性が示されたが、100 mg 群の有効性は 200 mg 群及び 400 mg 群に比べ劣っていたこと、200 mg 群及び 400 mg 群の有効性に大きな差異は認められず、ブリッジング対象試験である CDP870-050 試験の成績と同様であったことから、日本人 RA 患者における MTX 併用下での本剤の通常の用法・用量は、本試験の 200 mg 群の用法・用量である「1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する」と設定することが妥当と判断した旨

[29] 治験薬との関連が「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判定されたもの以外が副作用とされた。

を説明している。

2）国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.8：RA0006 試験＜2008 年 11 月～2010 年 9 月＞）

1 剤以上のDMARD（MTXを含む）で効果不十分又はMTXの投与ができない[30]日本人活動性RA患者[31]（目標症例数 200 例）を対象に、MTX非併用時の本剤の有効性、薬物動態及び安全性を検討するために、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 200 mg 又はプラセボを 2 週間隔で皮下投与（初期用量として、投与 0、2、4 週において 200 mg 群には 400 mg を投与）することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。また、投与後 12 及び 14 週ともに ACR20%非改善例は、早期中止例として投与後 16 週から長期投与試験（RA0007 試験）へ移行できることと設定された。

無作為化された 230 例（プラセボ群 114 例、200 mg 群 116 例）の全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 130 例であり、主な中止理由は投与後 12 週及び 14 週の ACR20%非改善例における投与後 16 週時の早期中止例 112 例、有害事象 10 例、被験者からの申し出 3 例であった。

主要評価項目である投与後 12 週における ACR20%改善率は、プラセボ群 14.9%（17/114 例）、200 mg 群 67.2%（78/116 例）であり、プラセボ群と本剤 200 mg 群との対比較において、統計学的な有意差が認められ、プラセボに対する本剤 200 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与後 12 週における ACR50%、ACR70%改善率は表 12 のとおりであった。

表 12　投与後 12 週における ACR20%（主要評価項目）、ACR50%、ACR70%改善率（FAS、NRI[a]）

	プラセボ群	本剤 200 mg 群	プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間][b]
ACR20%改善率	14.9 (17/114)	67.2 (78/116)	11.71 [6.14, 22.31] p<0.0001
ACR50%改善率	6.1 (7/114)	37.9 (44/116)	9.34 [3.99, 21.89]
ACR70%改善率	0.0 (0/114)	19.0 (22/116)	-

%（例数）

a）投与後 12 週目までの中止例及び併用禁止薬違反例を ACR20%非改善例として扱う NRI 法により、投与後 12 週における欠測値を補完。

b）投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル。

副次評価項目である投与後 24 週における mTSS のベースラインからの変化量については表 13 のとおりであった。

[30]以下のいずれかの理由により MTX が投与できない被験者。1）効果不十分のため治験薬投与 28 日以上前の中止例、2）安全性上の問題による中止例、3）安全性上の懸念から MTX が投与できない被験者。

[31] 米国リウマチ学会の診断基準でRAと診断され、1）スクリーニング検査及び投与前診察時に6ヵ所以上の関節に圧痛がある（評価対象68関節中）、2）スクリーニング検査及び投与前診察時に6ヵ所以上の関節に腫脹がある（評価対象66関節中）、3）スクリーニング検査時にESRが28 mm/hr以上、又はCRPが2.0 mg/dL以上、かつ、過去の治療において、少なくとも1剤以上のDMARD（MTXを含む）に効果不十分か抵抗性であり、さらにMTX、レフルノミド以外のDMARDを併用投与する場合、治験薬初回投与28日前から投与後24週最終評価終了まで、同一用法・用量を継続可能なRA患者

表 13　投与後 24 週における mTSS のベースラインからの変化量（FAS、LE[a)]）

	プラセボ群	本剤 200 mg 群
ベースライン	46.13±54.43 (114)	36.48±51.33 (116)
ベースラインからの変化量	2.49±5.52 (114)	0.44±1.83 (114)
群間差 [95%信頼区間][b)]	-	-1.97 [-3.04, -0.90]

平均値±標準偏差（例数）
a）中止例に対し linear extrapolation（LE）法により投与後 24 週における欠測値を補完。
b）投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル。

安全性について、有害事象は、プラセボ群 58.8%（67/114 例）、200 mg 群 71.6%（83/116 例）に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。死亡例は 1 例（200 mg 群、胸部の解離性大動脈瘤の破裂）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 2.6%（3/114 例）、200 mg 群 11.2%（13/116 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、脊椎圧迫骨折（200 mg 群 2 例）であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.6%（3/114 例）、200 mg 群 7.8%（9/116 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）[32]は、プラセボ群 21.1%（24/114 例）、200 mg 群 37.9%（44/116 例）に認められた。

表 14　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象

	プラセボ群（114 例）	本剤 200 mg 群（116 例）
便秘	0	4 (3.4)
肝機能異常	4 (3.5)	4 (3.4)
鼻咽頭炎	16 (14.0)	20 (17.2)
咽頭炎	5 (4.4)	6 (5.2)
上気道感染	4 (3.5)	3 (2.6)
関節リウマチ	14 (12.3)	5 (4.3)
湿疹	3 (2.6)	6 (5.2)
発疹	0	10 (8.6)
高血圧	1 (0.9)	4 (3.4)

例数（%）

申請者は、本試験において、本剤 200 mg の有効性が示されたことから、MTX 非併用においても MTX 併用下と同様に、本剤の通常の用法・用量として「1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する」を設定することが妥当と判断した旨を説明している。

3）日本人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（5.3.5.2.6：CDP870-071 試験＜2009 年 4 月～20■年■月カットオフ＞）

CDP870-041 試験を完了したRA患者[33]（目標症例数 222 例）を対象に、MTX併用下での本剤の長期投与時の安全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、下表のとおり、CDP870-041 試験において ACR20%非改善例については本剤 200 mg を 2 週間隔（Ⅰ群及びⅡ群）、ACR20%改善例については本剤 200 mg を 2 週間隔又は本剤 400 mg を 4 週間隔に無作為に割り付け（Ⅲ群又はⅣ群）、皮下投与することと設定され、投与期間は本剤の製造販売承認日までと設定された。なお、MTX（6~8 mg/週）について、投与後 24 週までは用法・用量を変更しないこと、投与後 24～52 週は、用法・用量の変更は可能であるが、中止は不可と設定され、投与後 52 週を超えてか

[32] 治験薬との因果関係が「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判定されたもの以外が副作用とされた。
[33] CDP870-041試験に参加した活動性RA患者で、投与後16週に早期中止したACR20%非改善例及びCDP870-041試験を完了し、かつ投与後52週までは葉酸の併用の有無に関わらずMTXの投与が可能と判断された被験者。

らは、用法・用量の変更及び中止を可能とすることと設定された。

投与群	CDP870-041 試験からの移行時期・対象	CDP870-041 試験のACR20%	用法・用量
I	16 週早期中止例	非改善	200 mg を 2 週間に 1 回
II	24 週完了例	非改善	200 mg を 2 週間に 1 回
III[a)]	24 週完了例	改善	200 mg を 2 週間に 1 回
IV[a)]	24 週完了例	改善	400 mg を 4 週間に 1 回

a) CDP870-041 試験の完了例を対象に無作為化された。

総投与症例数 285 例（I 群 81 例、II 群 19 例、III群 93 例、IV群 92 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性の解析対象集団とされた。中止例は 33 例であり、主な中止理由は有害事象 15 例、効果不十分 7 例、被験者からの申し出 6 例であった。

有効性評価項目である投与後 52 週[34]におけるACR20%、ACR50%、ACR70%改善率は、表 15 のとおりであった。

表 15　投与後 52 週における CDP870-041 試験投与開始前からの ACR20%、ACR50%、ACR70%改善率（FAS、LOCF）

	I 200 mg/2 週	II 200 mg/2 週	III 200 mg/2 週	IV 400 mg/4 週
ACR20%改善率	76.5 (62/81) [65.8, 85.2]	84.2 (16/19) [60.4, 96.6]	98.9 (92/93) [94.2, 100.0]	94.6 (87/92) [87.8, 98.2]
ACR50%改善率	48.1 (39/81) [36.9, 59.5]	57.9 (11/19) [33.5, 79.7]	87.1 (81/93) [78.5, 93.2]	88.0 (81/92) [79.6, 93.9]
ACR70%改善率	30.9 (25/81) [21.1, 42.1]	31.6 (6/19) [12.6, 56.6]	64.5 (60/93) [53.9, 74.2]	57.6 (53/92) [46.9, 67.9]

%（例数）[95%信頼区間]

有効性評価項目である投与後 52 週における mTSS の CDP870-041 試験投与開始前からの変化量は、表 16 のとおりであった。

表 16　投与後 52 週における mTSS の CDP870-041 試験のベースラインからの変化量（FAS、LE[a)]）

	I 200 mg/2 週 (67 例)	II 200 mg/2 週 (16 例)	III 200 mg/2 週 (87 例)	IV 400 mg/4 週 (83 例)
CDP870-041 試験のベースラインからの変化量	3.42±7.89 [1.50, 5.34]	2.44±4.69 [-0.06, 4.94]	2.41±7.89 [0.73, 4.09]	0.97±6.00 [-0.34, 2.29]

平均値±標準偏差 [95%信頼区間]

a) 中止例に対し linear extrapolation（LE）法により投与後 52 週における欠測値を補完。

投与後 52 週までの有害事象は、I 群 88.9%（72/81 例）、II 群 84.2%（16/19 例）、III群 89.2%（83/93 例）、IV群 89.1%（82/92 例）に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、I 群 11.1%（9/81 例）、II 群 15.8%（3/19 例）、III群 7.5%（7/93 例）、IV群 13.0%（12/92 例）に認められ、全群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、関節リウマチ 3 例（II群 1 例、IV群 2 例）、気管支炎 2 例（I 群 1 例、II群 1 例）、肝機能異常 2 例（I 群 1 例、IV群 1 例）、くも膜下出血（IV群 2 例）であった。投与中止に至った有害事象は、I 群 8.6%（7/81 例）、II群 5.3%（1/19 例）、III群 3.2%（3/93 例）、IV群 5.4%（5/92 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、I 群 44.4%（36/81 例）、II群 36.8%（7/19 例）、III群 46.2%（43/93 例）、IV群 47.8%（44/92 例）に認められた。

[34] CDP870-071 試験の投与 0 週は、CDP870-041 試験の投与後 16 週（I 群）もしくは投与後 28 週（II、III、IV群）に該当する。

表 17　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（投与後 52 週まで）

	I 200 mg/2 週 (81 例)	II 200 mg/2 週 (19 例)	III 200 mg/2 週 (93 例)	IV 400 mg/4 週 (92 例)
鉄欠乏性貧血	1 (1.2)	1 (5.3)	6 (6.5)	4 (4.3)
回転性めまい	2(2.5)	1(5.3)	0	1(1.1)
無排卵性周期	0	1(5.3)	0	0
白内障	3(3.7)	0	2(2.2)	1(1.1)
アレルギー性結膜炎	2 (2.5)	0	5 (5.4)	5 (5.4)
糖尿病性網膜症	0	1(5.3)	0	0
眼乾燥	1(1.2)	1(5.3)	1(1.1)	2(2.2)
下腹部痛	0	1(5.3)	0	0
上腹部痛	2(2.5)	1(5.3)	0	1(1.1)
便秘	4 (4.9)	2 (10.5)	2 (2.2)	2 (2.2)
齲歯	4 (4.9)	0	3 (3.2)	2 (2.2)
下痢	1 (1.2)	2 (10.5)	2 (2.2)	3 (3.3)
歯肉炎	0	2 (10.5)	0	2 (2.2)
歯周炎	2(2.5)	0	5(5.4)	1(1.1)
口内炎	1(1.2)	0	1(1.1)	3(3.3)
口の感覚鈍麻	0	1(5.3)	0	0
胸痛	0	1(5.3)	0	2(2.2)
注射部位反応	4 (4.9)	0	0	0
発熱	1(1.2)	1(5.3)	2(2.2)	1(1.1)
肝機能異常	4 (4.9)	1 (5.3)	4 (4.3)	4 (4.3)
季節性アレルギー	3 (3.7)	0	5 (5.4)	4 (4.3)
造影剤アレルギー	0	1(5.3)	0	0
気管支炎	4 (4.9)	2 (10.5)	6 (6.5)	2 (2.2)
膀胱炎	5 (6.2)	1 (5.3)	1 (1.1)	3 (3.3)
胃腸炎	3 (3.7)	1 (5.3)	5 (5.4)	2 (2.2)
単純ヘルペス	0	1(5.3)	0	3(3.3)
帯状疱疹	1 (1.2)	2 (10.5)	1 (1.1)	2 (2.2)
インフルエンザ	2(2.5)	1(5.3)	3(3.2)	1(1.1)
限局性感染	0	1(5.3)	0	0
鼻咽頭炎	20 (24.7)	7 (36.8)	28 (30.1)	28 (30.4)
咽頭炎	8 (9.9)	0	8 (8.6)	7 (7.6)
副鼻腔炎	4(4.9)	0	1(1.1)	4(4.3)
足部白癬	2 (2.5)	0	3 (3.2)	6 (6.5)
上気道感染	12 (14.8)	2 (10.5)	10 (10.8)	10 (10.9)
口腔ヘルペス	3(3.7)	0	3(3.2)	3(3.3)
凍瘡	1(1.2)	1(5.3)	1(1.1)	0
挫傷	7 (8.6)	0	7 (7.5)	2 (2.2)
医療機器不具合	1(1.2)	1(5.3)	0	0
歯牙破折	0	1(5.3)	0	0
血圧上昇	0	1(5.3)	1(1.1)	0
細胞マーカー増加	3(3.7)	0	3(3.2)	0
糖尿病	0	2 (10.5)	0	0
高コレステロール血症	5 (6.2)	0	4 (4.3)	2 (2.2)
背部痛	1(1.2)	0	1(1.1)	6(6.5)
関節リウマチ	3 (3.7)	3 (15.8)	4 (4.3)	7 (7.6)
変形性脊椎炎	1(1.2)	1(5.3)	2(2.2)	1(1.1)
滑膜炎	1(1.2)	1(5.3)	0	0
頭痛	0	1(5.3)	0	4(4.3)
感覚鈍麻	1(1.2)	0	3(3.2)	0
坐骨神経痛	0	1(5.3)	1(1.1)	0
心身症	0	1(5.3)	0	0
神経因性膀胱	0	1(5.3)	0	0
咳嗽	1(1.2)	0	1(1.1)	4(4.3)
アレルギー性鼻炎	0	0	5 (5.4)	5 (5.4)
上気道の炎症	1(1.2)	0	4(4.3)	2(2.2)
接触性皮膚炎	2(2.5)	0	4(4.3)	1(1.1)
湿疹	5 (6.2)	2 (10.5)	7 (7.5)	5 (5.4)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.2)	2 (10.5)	2 (2.2)	1 (1.1)
過角化	3(3.7)	1(5.3)	3(3.2)	1(1.1)

（次のページに続く）

表 17　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（投与後 52 週まで）

爪の障害	0	1(5.3)	0	0
光線過敏性反応	0	1(5.3)	0	0
発疹	4 (4.9)	1 (5.3)	3 (3.2)	0
高血圧	4 (4.9)	1 (5.3)	6 (6.5)	6 (6.5)

例数（%）

申請者は、本試験の結果、400 mg の 4 週間隔投与による長期の有効性の維持効果は、200 mg の 2 週間隔と比べ臨床的に意味のある差はないと考えたことから、通常用法・用量により臨床効果が得られた後の用法・用量として、「症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」と設定することが妥当と判断した旨を説明している。

4）日本人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（5.3.5.2.7：RA0007 試験＜2009 年 3 月～20[redacted]年[redacted]月カットオフ＞）

RA0006 試験を完了したRA患者[35]（目標症例数 130 例）を対象に、MTX非併用下での本剤の長期投与時の安全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、下表のとおり、RA0006 試験において ACR20%非改善例については本剤 200 mg を 2 週間隔（Ⅰ群及びⅡ群）、ACR20%改善例については本剤 200 mg を 2 週間隔又は本剤 400 mg を 4 週間隔に無作為に割り付け（Ⅲ群又はⅣ群）、皮下投与することと設定され、投与期間は本剤の製造販売承認日までとされた。

投与群	RA0006 試験からの移行時期・対象	RA0006 試験の ACR20%	用法・用量
Ⅰ	16 週早期中止例	非改善	200 mg を 2 週間に 1 回
Ⅱ	24 週完了例	非改善	200 mg を 2 週間に 1 回
Ⅲ[a)]	24 週完了例	改善	200 mg を 2 週間に 1 回
Ⅳ[a)]	24 週完了例	改善	400 mg を 4 週間に 1 回

a）RA0006 試験の完了例を対象に無作為化された。

総投与症例数 208 例（Ⅰ群 110 例、Ⅱ群 12 例、Ⅲ群 43 例、Ⅳ群 43 例）全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。中止例は 35 例であり、主な中止理由は有害事象 12 例、効果不十分 12 例、被験者からの申し出 9 例であった。

有効性評価項目である投与後 52 週[36]におけるACR20%、ACR50%、ACR70%改善率は、表 18 のとおりであった。

表 18　投与後 52 週における RA0006 試験のベースラインからの ACR20%、ACR50%、ACR70%改善率（FAS、LOCF）

	Ⅰ 200 mg/2 週 (110 例)	Ⅱ 200 mg/2 週 (12 例)	Ⅲ 200 mg/2 週 (43 例)	Ⅳ 400 mg/4 週 (43 例)
ACR20%改善率	70.0 (77/110) [60.5, 78.4]	83.3 (10/12) [51.6, 97.9]	76.7 (33/43) [61.4, 88.2]	90.7 (39/43) [77.9, 97.4]
ACR50%改善率	40.9 (45/110) [31.6, 50.7]	58.3 (7/12) [27.7, 84.8]	62.8 (27/43) [46.7, 77.0]	69.8 (30/43) [53.9, 82.8]
ACR70%改善率	22.7 (25/110) [15.3, 31.7]	16.7 (2/12) [2.1, 48.4]	58.1 (25/43) [42.1, 73.0]	46.5 (20/43) [31.2, 62.3]

%（例数）[95%信頼区間]

[35] RA0006試験に参加した活動性RA患者で、投与後16週に早期中止したACR20%非改善例及びRA0006試験完了例で、MTX、レフルノミド以外のDMARDを併用投与する場合、投与後52週まで継続可能な被験者。

[36] RA0007 試験の投与 0 週は、RA0006 試験の投与後 16 週（Ⅰ群）もしくは投与後 28 週（Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ群）に該当する。

有効性評価項目である投与後 52 週における mTSS の RA0006 試験投与開始前からの変化量は、表 19 のとおりであった。

表 19　投与後 52 週における mTSS の RA0006 試験のベースラインからの変化量（FAS、LE[a)]）

	I 200 mg/2 週 (89 例)	II 200 mg/2 週 (11 例)	III 200 mg/2 週 (38 例)	IV 400 mg/4 週 (37 例)
RA0006 試験の ベースラインからの変化量	4.67±9.11 [2.75, 6.59]	7.00±12.43 [-1.35, 15.35]	0.35±2.89 [-0.60, 1.30]	0.89±3.05 [-0.13, 1.91]

平均値±標準偏差 [95%信頼区間]

a）中止例に対し linear extrapolation（LE）法により投与後 52 週における欠測値を補完。

投与後 52 週までの有害事象は、I 群 85.5%（94/110 例）、II 群 91.7%（11/12 例）、III 群 83.7%（36/43 例）、IV群 88.4%（38/43 例）に認められ、主な事象は表 20 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、I 群 13.6%（15/110 例）、II 群 16.7%（2/12 例）、III 群 16.3%（7/43 例）、IV群 11.6%（5/43 例）に認められ、全群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、関節リウマチ 3 例（I 群 1 例、IV群 2 例）、関節障害 2 例（III群 1 例、IV群 1 例）、肺炎 2 例（II群 1 例、III群 1 例）、結腸ポリープ 2 例（II群 1 例、III群 1 例）であった。投与中止に至った有害事象は、I 群 5.5%（6/110 例）、II 群 8.3%（1/12 例）、III及び IV群 7.0%（3/43 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、I 群 47.3%（52/110 例）、II 群 41.7%（5/12 例）、III群 48.8%（21/43 例）、IV群 48.8%（21/43 例）に認められた。

表 20　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（投与後 52 週まで）

	I 200 mg/2 週 (110 例)	II 200 mg/2 週 (12 例)	III 200 mg/2 週 (43 例)	IV 400 mg/4 週 (43 例)
低色素性貧血	0	1 (8.3)	0	0
鉄欠乏性貧血	3 (2.7)	0	2 (4.7)	1 (2.3)
心房細動	0	1 (8.3)	0	0
回転性めまい	1 (0.9)	1 (8.3)	0	0
結膜炎	0	1 (8.3)	2 (4.7)	1 (2.3)
アレルギー性結膜炎	3 (2.7)	0	3 (7.0)	1 (2.3)
角膜炎	0	1 (8.3)	0	0
腹痛	0	0	2 (4.7)	0
口唇炎	0	0	0	2 (4.7)
結腸ポリープ	1 (0.9)	1 (8.3)	1 (2.3)	0
便秘	8 (7.3)	1 (8.3)	2 (4.7)	1 (2.3)
消化不良	0	1 (8.3)	0	1 (2.3)
腸炎	1 (0.9)	1 (8.3)	0	1 (2.3)
胃炎	5 (4.5)	1 (8.3)	1 (2.3)	0
歯周病	1 (0.9)	0	1 (2.3)	2 (4.7)
歯周炎	4 (3.6)	0	0	1 (2.3)
胃不快感	3 (2.7)	0	0	2 (4.7)
口内炎	1 (0.9)	0	1 (2.3)	2 (4.7)
注射部位反応	4 (3.6)	2 (16.7)	2 (4.7)	0
肝機能異常	5 (4.5)	2 (16.7)	0	2 (4.7)
胆嚢ポリープ	0	1 (8.3)	0	0
季節性アレルギー	3 (2.7)	0	2 (4.7)	1 (2.3)
気管支炎	7 (6.4)	0	3 (7.0)	2 (4.7)
膀胱炎	4 (3.6)	0	2 (4.7)	2 (4.7)
胃腸炎	3 (2.7)	1 (8.3)	0	0
帯状疱疹	7 (6.4)	0	2 (4.7)	2 (4.7)
インフルエンザ	2 (1.8)	0	2 (4.7)	0
鼻咽頭炎	21 (19.1)	2 (16.7)	11 (25.6)	13 (30.2)

（次のページに続く）

表 20　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（投与後 52 週まで）

食道カンジダ症	1 (0.9)	1 (8.3)	0	0
咽頭炎	8 (7.3)	0	3 (7.0)	3 (7.0)
肺炎	1 (0.9)	2 (16.7)	2 (4.7)	0
副鼻腔炎	4 (3.6)	0	1 (2.3)	1 (2.3)
足部白癬	6 (5.5)	0	1 (2.3)	1 (2.3)
上気道感染	7 (6.4)	0	5 (11.6)	4 (9.3)
白癬感染	1 (0.9)	1 (8.3)	2 (4.7)	0
口腔ヘルペス	4 (3.6)	0	2 (4.7)	1 (2.3)
節足動物刺傷	1 (0.9)	0	4 (9.3)	0
ワクチン接種合併症	0	1 (8.3)	0	0
挫傷	5 (4.5)	0	2 (4.7)	1 (2.3)
背部痛	1 (0.9)	0	3 (7.0)	1 (2.3)
関節リウマチ	8 (7.3)	2 (16.7)	4 (9.3)	6 (14.0)
変形性脊椎炎	1 (0.9)	0	2 (4.7)	2 (4.7)
リウマトイド結節	1 (0.9)	1 (8.3)	0	0
椎間板突出	1 (0.9)	0	0	2 (4.7)
結膜新生物	0	1 (8.3)	0	0
不眠症	5 (4.5)	0	3 (7.0)	1 (2.3)
睡眠障害	0	1 (8.3)	0	1 (2.3)
尿路結石	0	1 (8.3)	0	1 (2.3)
緊張性膀胱	1 (0.9)	0	1 (2.3)	2 (4.7)
間質性肺疾患	1 (0.9)	0	2 (4.7)	0
上気道の炎症	4 (3.6)	1 (8.3)	1 (2.3)	2 (4.7)
皮膚嚢腫	1 (0.9)	1 (8.3)	2 (4.7)	2 (4.7)
接触性皮膚炎	4 (3.6)	0	2 (4.7)	2 (4.7)
薬疹	0	0	2 (4.7)	0
湿疹	10 (9.1)	2 (16.7)	5 (11.6)	2 (4.7)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.9)	0	3 (7.0)	1 (2.3)
そう痒症	3 (2.7)	0	0	4 (9.3)
発疹	7 (6.4)	0	1 (2.3)	1 (2.3)
脂漏性皮膚炎	0	0	2 (4.7)	1 (2.3)
蕁麻疹	3 (2.7)	1 (8.3)	2 (4.7)	0
大動脈瘤	0	1 (8.3)	0	0
高血圧	6 (5.5)	1 (8.3)	1 (2.3)	1 (2.3)

例数（%）

申請者は、本試験の結果、400 mg の 4 週間隔投与による長期の有効性の維持効果は、200 mg の 2 週間隔と比べ臨床的に意味のある差はないと考えられたことから、MTX 非併用下においても、通常用法・用量により臨床効果が得られた後の用法・用量として、「症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。」と設定することが妥当と判断した旨を説明している。

（3）外国人 RA 患者を対象とした試験

1）海外第 I 相試験（5.3.3.4.1：PHA-001 試験＜20■ 年 ■月～20■ 年 ■月＞）

外国人RA患者[37]（目標症例数 18 例）を対象に、MTX併用下での本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。（薬物動態については「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）

用法・用量は、第 1 日に被験者ごとの用量で MTX（5～17.5 mg/週）を経口投与、第 2 日に本剤 400 mg を皮下投与、第 8 日に再び MTX を経口投与、第 3～9 週まで週 1 回 MTX を経口投与することと設定され、治験期間は 57 日間と設定された。

安全性について、治験薬が投与された 16 例全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象は、43.8%（7/16 例）に認められ、2 例以上に発現した事象は、下痢 12.5%（2/16 例）及び注射部位紅斑 12.5%（2/16 例）

[37] 米国リウマチ学会診断基準に基づきRAと診断され6ヵ月以上経過した成人被験者で、3ヵ月以上MTX（5～20 mg/週を隔週継続投与されている患者。

であった。死亡例又は重篤な有害事象、有害事象による中止例は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、18.8%（3/16 例）に認められた。

2）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1：CDP870-004 試験＜20■年 ■月～20■年 ■月＞）

1 種類以上の抗リウマチ薬（DMARD）に対して効果不十分又は不耐性である外国人活動性RA患者[38]を対象（目標症例数 200 例）に、本剤の用量反応関係を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験及び非盲検継続長期投与試験が実施された。

用法・用量は、パネル 1 では、盲検下で本剤 50 mg、100 mg、200 mg、400 mg又はプラセボを、4 週間隔で皮下投与することと設定され、投与期間は 12 週間と設定された（二重盲検期）。投与後 12 週以降は、非盲検下で本剤 200 mg[39]を 4 週間隔で皮下投与することと設定され、投与期間は最長 100 週間とされた（非盲検期）。パネル 2 では、盲検下で本剤 600 mg、800 mg又はプラセボを、4 週間隔で皮下投与することと設定され、投与期間は 12 週間と設定された（二重盲検期）。投与後 12 週以降は、非盲検下で、本剤 400 mg を 4 週間隔で皮下投与することと設定され、投与期間は最長 100 週間と設定された（非盲検期）。

パネル 1 では、無作為化された 204 例のうち、203 例が安全性解析対象集団、初回投与後の少なくとも 1 つ以上の有効性データを有する 202 例（プラセボ群 40 例、50 mg 群 39 例、100 mg 群 40 例、200 mg 群 41 例、400 mg 群 42 例）が Intent to Treat（ITT）集団とされ、有効性解析対象集団とされた。パネル 2 では、無作為化された 122 例のうち、初回投与後の少なくとも 1 つ以上の有効性データを有する 120 例（プラセボ群 44 例、600 mg 群 39 例、800 mg 群 39 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。パネル 1 の中止例は 38 例であり、主な中止理由は疾患進行 21 例、有害事象 12 例、臨床的判断 3 例であった。パネル 2 の中止例は 24 例であり、主な中止理由は疾患進行 11 例、有害事象 9 例、臨床的判断 2 例であった。

主要評価項目である投与後 12 週における ACR20%改善率は表 21 のとおりであり、パネル 1 においては本剤 400 mg 群のみ、パネル 2 においては本剤 600 mg 群及び 800 mg 群ともにプラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた。また、副次評価項目である投与後 12 週における ACR50%、ACR70%改善率は表 21 のとおりであった。

表 21　投与後 12 週における ACR20%（主要評価項目）、ACR50%、ACR70%改善率（ITT 集団、LOCF）

	パネル 1					パネル 2		
	プラセボ群	本剤				プラセボ群	本剤	
		50 mg 群	100 mg 群	200 mg 群	400 mg 群		600 mg 群	800 mg 群
ACR20%改善率 p 値 a)	15.0 (6/40) -	20.5 (8/39) p=0.522	20.0 (8/40) p=0.557	34.1 (14/41) p=0.050	59.5 (25/42) p<0.001	18.6 (8/43) -	64.1 (25/39) p<0.001	78.9 (30/38) p<0.001
ACR50%改善率	0 (0/40)	7.7 (3/39)	5.0 (2/40)	17.1 (7/41)	40.5 (17/42)	7.0 (3/43)	33.3 (13/39)	47.4 (18/38)
ACR70%改善率	0 (0/40)	5.1 (2/39)	2.5 (1/40)	7.3 (3/41)	28.6 (12/42)	0 (0/43)	20.5 (8/39)	21.1 (8/38)

%（例数）

a) プラセボ群との対比較、国を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、閉手順により多重性を調整。

パネル 1 では、200 mg 群及び 400 mg 群の併合群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な場合のみ各対比較を実施し、いずれも統計学的に有意な場合にのみ、100 mg 群とプラセボ群との対比較を実施し、統計学的に有意な場合にのみ 50 mg 群とプラセボ群との対比較を実施することが計画された。

パネル 2 では、600 mg 群及び 800 mg 群の併合群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な場合のみ各対比較を実施することが計画された。

[38] 米国リウマチ学会の診断基準でRAと診断され、1種類以上のDMARDに対して効果不十分又は不耐性であり、スクリーニング時に圧痛関節数及び腫脹関節数が6ヵ所以上、かつ朝のこわばりの持続時間の延長（45分以上）又はESR上昇（28 mm/hr以上）が認められるRA患者。

[39] 治験実施計画書の改定後は 400 mg が投与された。

パネル 1（二重盲検期）における有害事象は、プラセボ群 77.5%（31/40 例）、50 mg 群 82.1%（32/39 例）、100 mg 群 92.5%（37/40 例）、200 mg 群 75.6%（31/41 例）、400 mg 群 79.1%（34/43 例）に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。パネル 1 において死亡例は認められなかった。パネル 1 における重篤な有害事象は、プラセボ群 5.0%（2/40 例）、50 mg 群 17.9%（7/39 例）、100 mg 群 2.5%（1/40 例）、200 mg 群 9.8%（4/41 例）、400 mg 群 11.6%（5/43 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.0%（2/40 例）、50 mg 群 10.3%（4/39 例）、100 mg 群 2.5%（1/40 例）、200 mg 群 2.4%（1/41 例）、400 mg 群 7.0%（3/43 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）[40]は、プラセボ群 55.0%（22/40 例）、50 mg群 69.2%（27/39 例）、100 mg群 82.5%（33/40 例）、200 mg群 56.1%（23/41 例）、400 mg群 65.1%（28/43 例）に認められた。

表 22　パネル 1 のいずれかの群で 3 例以上の発現が認められた有害事象

	プラセボ群 (40 例)	50 mg 群 (39 例)	100 mg 群 (40 例)	200 mg 群 (41 例)	400 mg 群 (43 例)
嘔気	3 (7.5)	4 (10.3)	1 (2.5)	1 (2.4)	3 (7.0)
注射部位反応 NOS	1 (2.5)	0	0	3 (7.3)	2 (4.7)
浮腫 NOS	0	0	3 (7.5)	2 (4.9)	1 (2.3)
感染 NOS	1 (2.5)	2 (5.1)	1 (2.5)	1 (2.4)	3 (7.0)
鼻咽頭炎	3 (7.5)	6 (15.4)	7 (17.5)	1 (2.4)	3 (7.0)
咽頭炎 NOS	0	0	2 (5.0)	3 (7.3)	0
上気道感染 NOS	2 (5.0)	1 (2.6)	9 (22.5)	1 (2.4)	3 (7.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.5)	0	0	3 (7.3)	0
ベーカー嚢腫	3 (7.5)	2 (5.1)	0	0	1 (2.3)
筋骨格障害 NOS	3 (7.5)	3 (7.7)	2 (5.0)	1 (2.4)	1 (2.3)
関節リウマチ増悪	11 (27.5)	4 (10.3)	8 (20.0)	9 (22.0)	2 (4.7)
頭痛 NOS	3 (7.5)	3 (7.7)	8 (20.0)	3 (7.3)	8 (18.6)
咳嗽	3 (7.5)	1 (2.6)	7 (17.5)	1 (2.4)	0
鼻炎 NOS	1 (2.5)	3 (7.7)	4 (10.0)	2 (4.9)	2 (4.7)
紅斑 NEC	2 (5.0)	0	4 (10.0)	0	1 (2.3)
そう痒症 NOS	1 (2.5)	1 (2.6)	4 (10.0)	2 (4.9)	2 (4.7)

例数（%）

パネル 2（二重盲検期）における有害事象は、プラセボ群 81.4%（35/43 例）、600 mg 群 64.1%（25/39 例）、800 mg 群 78.9%（30/38 例）に認められ、主な事象は表 23 のとおりであった。パネル 2 において死亡例は認められなかった。パネル 2 における重篤な有害事象は、プラセボ群 4.7%（2/43 例）、600 mg 群 10.3%（4/39 例）、800 mg 群 2.6%（1/38 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、関節リウマチ増悪（プラセボ群 2 例）であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 11.6%（5/43 例）、600 mg 群 7.7%（3/39 例）、800 mg 群 2.6%（1/38 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、プラセボ群 58.1%（25/43 例）、600 mg 群 53.8%（21/39 例）、800 mg 群 68.4%（26/38 例）に認められた。

[40] 有害事象のうち治験薬との因果関係が否定出来ないもの（治験薬との因果関係が「関連なし」以外と評価された場合）

表 23　パネル 2 のいずれかの群で 3 例以上の発現が認められた有害事象

	プラセボ群 (43 例)	600 mg 群 (39 例)	800 mg 群 (38 例)
嘔気	4 (9.3)	3 (7.7)	2 (5.3)
注射部位紅斑	3 (7.0)	1 (2.6)	0
注射部位反応 NOS	5 (11.6)	3 (7.7)	4 (10.5)
鼻咽頭炎	2 (4.7)	5 (12.8)	0
咽頭炎 NOS	4 (9.3)	0	4 (10.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.0)	0	4 (10.5)
関節痛	3 (7.0)	5 (12.8)	4 (10.5)
関節リウマチ増悪	12 (27.9)	2 (5.1)	2 (5.3)
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	3 (7.0)	1 (2.6)	4 (10.5)
頭痛 NOS	3 (7.0)	5 (12.8)	4 (10.5)
皮膚炎 NOS	0	1 (2.6)	4 (10.5)

例数（%）

申請者は、本試験の結果、本剤 400 mg 4 週間隔投与時の有効性が示され、400 mg 以上に増量しても臨床上の利益は得られないことが示唆されたことから、第Ⅲ相試験（CDP870-011 試験及び CDP870-014 試験）の用法・用量として 400 mg 4 週間隔投与と設定することが妥当と判断した旨を説明している。

3）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2：CDP870-011 試験＜2003 年 6 月～2004 年 7 月＞）

1 種類以上のDMARDが無効であった外国人RA患者[41]（目標症例数 200 例）を対象に、MTX非併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、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 400 mg 又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与することと設定され、投与期間は 24 週間とされた。

無作為化された 220 例（プラセボ群 109 例、400 mg 群 111 例）全例が安全性解析対象集団及び modified ITT（mITT）集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 116 例であり、主な中止理由は効果不十分 99 例、有害事象 7 例、計画書違反 5 例であった。

主要評価項目である投与後 24 週における ACR20%改善率はプラセボ群 9.3%（10/108 例）、本剤 400 mg 群 45.5%（50/110 例）であり、プラセボ群と本剤 400 mg 群との対比較において、統計学的な有意差が認められ、プラセボに対する本剤 400 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与後 24 週における ACR50%、ACR70%改善率は表 24 のとおりであった。

表 24　投与後 24 週における ACR20%（主要評価項目）、ACR50%、ACR70%改善率（mITT 集団、NRI[a)]）

	プラセボ群	本剤 400 mg 群	p 値[b)]
ACR20%改善率	9.3 (10/108)	45.5 (50/110)	p<0.001
ACR50%改善率	3.7 (4/108)	22.7 (25/110)	
ACR70%改善率	0.0 (0/108)	5.5 (6/110)	

%（例数）

a）中止例を非改善例として扱う non-responder imputation（NRI）法により、投与後 24 週における欠測値を補完。

b）国を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。

有害事象は、プラセボ群 57.8%（63/109 例）、400 mg 群 75.7%（84/111 例）に認められ、主な事象は表 25 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 2.8%（3/109 例）、400 mg 群 7.2%（8/111 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、慢性関節リウ

[41] 米国リウマチ学会の診断基準でRAと診断され、圧痛関節数9ヵ所以上、腫脹関節数9ヵ所以上、朝のこわばりの持続時間の延長（45分以上）、かつESRが28 mm/hr以上又はCRPが10 mg/L超が認められ、これまでに1種類以上の抗リウマチ薬（DMARD）が無効であったRA患者。

マチ増悪（400 mg 群 2 例）であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.8%（2/109 例）、400 mg 群 4.5%（5/111 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、プラセボ群 22.0%（24/109 例）、400 mg 群 24.3%（27/111 例）に認められた。

表 25　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象

	プラセボ群 (109 例)	400 mg 群 (111 例)
下痢 NOS	3 (2.8)	8 (7.2)
消化不良	5 (4.6)	2 (1.8)
悪心	4 (3.7)	1 (0.9)
疲労	6 (5.5)	4 (3.6)
注射部位灼熱感	6 (5.5)	0
インフルエンザ	0	5 (4.5)
副鼻腔炎 NOS	4 (3.7)	6 (5.4)
上気道感染 NOS	6 (5.5)	10 (9.0)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	0	4 (3.6)
関節痛	4 (3.7)	2 (1.8)
頭痛	9 (8.3)	13 (11.7)
不眠症	4 (3.7)	2 (1.8)
生殖系および乳房障害	1 (0.9)	4 (3.6)
気管支炎 NOS	5 (4.6)	2 (1.8)
咳嗽	7 (6.4)	5 (4.5)
鼻咽頭炎	4 (3.7)	6 (5.4)
副鼻腔うっ血	1 (0.9)	4 (3.6)

例数（%）

4）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3：CDP870-014 試験＜2002 年 10 月～2004 年 1 月＞）

MTXで効果不十分な外国人活動性RA患者[42]（目標症例数 250 例）を対象に、MTX併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、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 400 mg 又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。なお、MTX について、治験薬投与開始後は用法・用量を変更しない（15～25 mg/週）こととと設定され、毒性がみられた場合は 10 mg/週まで減量可能とされた。

無作為化された 247 例のうち総投与症例 243 例（プラセボ群 119 例、400 mg 群 124 例）が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 84 例であり、主な中止理由は効果不十分 61 例、有害事象 13 例、患者の意思 5 例であった。

主要評価項目である投与後 24 週における ACR20%改善率は、プラセボ群 22.9%（27/118 例）、本剤 400 mg 群 45.9%（56/122 例）であり、プラセボ群と本剤 400 mg 群との対比較において、統計学的な有意差が認められ、プラセボに対する本剤 400 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与後 24 週における ACR50%、ACR70%改善率は表 26 のとおりであった。

[42] 米国リウマチ学会の診断基準でRAと診断され、圧痛関節数9ヵ所以上、腫脹関節数9ヵ所以上、朝のこわばりの持続時間の延長（45分以上）、かつESRが28 mm/hr以上又はCRPが10 mg/L超が認められ、MTXを6ヵ月以上投与され、治験薬初回投与前8週間以上15～25 mg/週（毒性がみられた場合は10 mg まで減量可能）の一定量で投与されているRA患者。

表 26　投与後 24 週における ACR20%（主要評価項目）、ACR50%、ACR70%改善率（mITT 集団、NRI[a)]）

	プラセボ群 （＋MTX）	本剤 400 mg 群 （＋MTX）	p 値 [b)]
ACR20%改善率	22.9 (27/118)	45.9 (56/122)	p<0.001
ACR50%改善率	5.9 (7/118)	18.0 (22/122)	
ACR70%改善率	1.7 (2/118)	0 (0/122)	

%（例数）
a）中止例を非改善例として扱う non-responder imputation（NRI）法により、投与後 24 週における欠測値を補完。
b）国を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。

有害事象は、プラセボ群 69.7%（83/119 例）、400 mg 群 78.2%（97/124 例）に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 10.1%（12/119 例）、400 mg 群 12.9%（16/124 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.0%（6/119 例）、400 mg 群 5.6%（7/124 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、プラセボ群 27.7%（33/119 例）、400 mg 群 25.0%（31/124 例）に認められた。

表 27　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象

	プラセボ群 (+MTX) (119 例)	本剤 400 mg 群 (+MTX) (124 例)
下痢 NOS	4 (3.4)	4 (3.2)
消化不良	2 (1.7)	4 (3.2)
胸痛	4 (3.4)	0
疲労	6 (5.0)	9 (7.3)
注射部位疼痛	4 (3.4)	0
単純ヘルペス	2 (1.7)	4 (3.2)
副鼻腔炎 NOS	1 (0.8)	4 (3.2)
上気道感染 NOS	4 (3.4)	4 (3.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	6 (4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (3.2)
背部痛	2 (1.7)	7 (5.6)
浮動性めまい	0	6 (4.8)
頭痛	9 (7.6)	12 (9.7)
錯感覚	1 (0.8)	4 (3.2)
鼻咽頭炎	8 (6.7)	15 (12.1)
咽頭炎	2 (1.7)	5 (4.0)
発疹 NOS	1 (0.8)	4 (3.2)
高血圧 NOS	3 (2.5)	4 (3.2)

例数（%）

申請者は、MTX 非併用で実施された CDP870-011 試験においては、ACR 改善率について、他の抗 TNF 製剤と同程度の臨床的意義のある有効性が示された一方で、MTX 併用下で実施された CDP870-014 試験においては、本剤+MTX 群のプラセボ+MTX 群に対する優越性は示されたものの、他の抗 TNF 製剤の成績を踏まえると、最大効果には到達していないと考えられたことから、臨床上の有効性を更に向上させるために、第Ⅲ相試験（CDP870-027 試験及び CDP870-050 試験）では、投与間隔を 4 週から 2 週に短縮し、また、血漿中本薬濃度を速やかに定常状態に到達させるために、投与開始から 4 週までは本剤 400 mg 2 週間隔の初期用量を設定することが妥当と判断した旨を説明している。

5）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4：CDP870-027 試験＜2005 年 2 月～2006 年 9 月＞）

MTXで効果不十分な外国人活動性RA患者[43]（目標症例数 950 例）を対象に、MTX併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、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 200 mg、400 mg 又はプラセボを 2 週間隔で皮下投与（初期用量として、投与 0、2、4 週において 200 mg 群には 400 mg を投与）することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。なお、MTX について、治験薬投与開始後は用法・用量を変更しない（最小 10 mg/週）こととされた。

無作為化された 992 例のうち、データの信頼性を失う重大な GCP 違反による 1 施設 10 例を除外した 982 例（プラセボ群 199 例、200 mg 群 393 例、400 mg 群 390 例）が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされ、980 例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 410 例であり、主な中止理由は効果不十分 313 例、有害事象 42 例、患者の意思 36 例であった。

主要評価項目[44]である投与後 24 週におけるACR20%改善率は、プラセボ群 13.6%（27/198 例）、本剤 200 mg群 58.8%（228/388 例）、本剤 400 mg群 60.8%（236/388 例）であり、プラセボ群と本剤 200 mg群及び本剤 400 mg群との対比較において、統計学的な有意差が認められた。また、副次評価項目である投与後 24 週におけるACR50%、ACR70%改善率は表 28 のとおりであった。

表 28　投与後 24 週における ACR20%（主要評価項目）、ACR50%、ACR70%改善率（ITT 集団、NRI[a]）

	プラセボ群（+MTX）	本剤+MTX		プラセボ群に対するオッズ比[b] [95%信頼区間]又は[97.5%信頼区間]	
		200 mg 群	400 mg 群	200 mg 群	400 mg 群
ACR20%改善率	13.6 (27/198)	58.8 (228/388)	60.8 (236/388)	9.2 [5.5, 15.6][d] p<0.001[c]	10.1 [6.0, 17.0][d] p<0.001[c]
ACR50%改善率	7.6 (15/198)	37.1 (144/388)	39.9 (155/388)	7.6 [4.3, 13.4][e]	8.5 [4.8, 15.1][e]
ACR70%改善率	3.0 (6/198)	21.4 (83/388)	20.6 (80/388)	9.2 [3.9, 21.7][e]	8.7 [3.7, 20.5][e]

%（例数）

a）24 週目までの中止例及びレスキュー薬使用例を非改善例として扱う NRI 法により、投与後 24 週における欠測値を補完。

b）投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル。

c）検定の多重性は Bonferroni 法に基づき調整（有意水準：両側 2.5%）。

d）97.5%信頼区間

e）95%信頼区間

もう一つの主要評価項目[44]である投与後 52 週における mTSS のベースラインからの変化量±標準偏差は、プラセボ群 2.8±7.8、本剤 200 mg 群 0.4±5.7、本剤 400 mg 群 0.2±4.8 であり、表 29 のとおりプラセボ群と本剤 200 mg 及び 400 mg 群との対比較において、統計学的な有意差が認められ、MTX に対する本剤 200 mg＋MTX 群及び本剤 400 mg＋MTX の優越性が検証された。

表 29　投与後 52 週における mTSS のベースラインからの変化量（ITT 集団、LE[a]）

	プラセボ群（+MTX）	本剤+MTX	
		200 mg 群	400 mg 群
ベースライン	39.0±44.5 (199)	38.4±49.4 (391)	38.3±47.1 (389)
ベースラインからの変化量	2.8±7.8 (181)	0.4±5.7 (364)	0.2±4.8 (363)
群間差 [97.5%信頼区間][b]	-	-0.5 [-1.5, 0.0]	-0.6 [-1.5, 0.0]
p 値[c]	-	p<0.001	p<0.001

平均値±標準偏差（例数）

a）中止例に対し linear extrapolation（LE）法により投与後 52 週における欠測値を補完。

b）Hodges-Lehmann の点推定値及び正確な信頼区間。

c）ベースラインからの mTSS 変化量（順位変換データ）を応答変数、投与群及び地域を因子、ベースライン値（順位変換データ）を説明変数とした共分散分析モデル。

[43] 米国リウマチ学会の診断基準でRAと診断され、圧痛関節数9ヵ所以上、腫脹関節数9ヵ所以上、かつESRが30 mm/hr以上（Westergren法による）又はCRPが15 mg/L超が認められ、ベースライン時の6ヵ月以上前からMTX（ベースライン時の2ヵ月以上前から一定で、最小用量は10 mg/週とする）の投与を受けているRA患者。

[44] 主要評価項目は、ACR20%改善率及びmTSSのベースラインからの変化量と設定された。検定の多重性については、プラセボ群と本剤各用量群（200 mg群及び400 mg群）との対比較においては、Bonferroni法で調整され、有意水準は両側2.5%と設定された。また、評価項目間における検定の多重性については、閉検定手順を用いて調整された。

有害事象は、プラセボ群 57.8%（115/199 例）、200 mg群 74.7%（293/392 例）、400 mg群 76.6%（298/389 例）に認められ、主な事象は表 30 のとおりであった。死亡例は 7 例[45]（プラセボ群 1 例＜心筋梗塞＞、200 mg群 2 例＜肝新生物、心停止＞、400 mg群 4 例＜脳血管発作、心筋梗塞/蓄膿/関節リウマチ、心停止/変形性脊椎症、心房細動/疲労＞）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、プラセボ群 5.5%（11/199 例）、200 mg群 11.5%（45/392 例）、400 mg群 12.3%（48/389 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎（200 mg群 3 例、400 mg群 3 例）、丹毒（プラセボ群 1 例、400 mg群 4 例）、細菌性関節炎（400 mg群 3 例）、関節リウマチ（プラセボ群 1 例、200 mg群 4 例、400 mg群 1 例）、蜂巣炎（200 mg群 1 例、400 mg群 2 例）、播種性結核（200 mg群 2 例、400 mg群 1 例）、急性腎盂腎炎（200 mg群 1 例、400 mg群 2 例）、皮下組織腫瘍（200 mg群 2 例）、基底細胞癌（200 mg群 2 例）、貧血（200 mg群 2 例）、胆石症（200 mg群 1 例、400 mg群 2 例）、肺浸潤（200 mg群 1 例、400 mg群 2 例）、胸膜炎（400 mg群 2 例）、脳血管発作（400 mg群 2 例）であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.5%（3/199 例）、200 mg群 4.3%（17/392 例）、400 mg群 5.7%（22/389 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、プラセボ群 25.1%（50/199 例）、200 mg 群 42.6%（167/392 例）、400 mg 群 42.7%（166/389 例）に認められた。

表 30　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象

	プラセボ群 (+MTX) (199 例)	本剤+MTX	
		200 mg 群 (392 例)	400 mg 群 (389 例)
尿路感染	13 (6.5)	23 (5.9)	33 (8.5)
鼻咽頭炎	3 (1.5)	21 (5.4)	30 (7.7)
上気道感染	5 (2.5)	24 (6.1)	21 (5.4)
咽頭炎	3 (1.5)	17 (4.3)	16 (4.1)
急性気管支炎	3 (1.5)	15 (3.8)	17 (4.4)
単純ヘルペス	1 (0.5)	12 (3.1)	13 (3.3)
インフルエンザ	6 (3.0)	15 (3.8)	6 (1.5)
背部痛	2 (1.0)	17 (4.3)	20 (5.1)
関節リウマチ	15 (7.5)	17 (4.3)	19 (4.9)
関節痛	5 (2.5)	12 (3.1)	7 (1.8)
発熱	4 (2.0)	14 (3.6)	17 (4.4)
疲労	5 (2.5)	18 (4.6)	12 (3.1)
末梢性浮腫	6 (3.0)	8 (2.0)	8 (2.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)	12 (3.1)	11 (2.8)
肝酵素上昇	2 (1.0)	10 (2.6)	13 (3.3)
消化不良	4 (2.0)	12 (3.1)	7 (1.8)
悪心	6 (3.0)	6 (1.5)	13 (3.3)
発疹	2 (1.0)	13 (3.3)	18 (4.6)
高血圧	2 (1.0)	25 (6.4)	32 (8.2)
頭痛	11 (5.5)	22 (5.6)	18 (4.6)
咳嗽	2 (1.0)	12 (3.1)	13 (3.3)
好酸球増加症	3 (1.5)	16 (4.1)	10 (2.6)
貧血	7 (3.5)	8 (2.0)	8 (2.1)

例数（%）

6) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5 : CDP870-050 試験＜2005 年 6 月～2006 年 9 月＞）（ブリッジング対象試験）

MTXで効果不十分な外国人活動性RA患者[46]（目標症例数 590 例）を対象に、MTX併用下での本剤の有

[45] 投与終了後（最終治験薬投与 84 日超）に 200 mg 群で 1 例（腹膜炎/肝硬変/全身健康状態低下）認められている。

[46] 米国リウマチ学会の診断基準で RA と診断され、圧痛関節数 9 ヵ所以上、腫脹関節数 9 ヵ所以上、かつ ESR が 30 mm/hr 以上（Westergren 法による）又は CRP が 15 mg/L 超が認められ、ベースライン時の 6 ヵ月以上前から MTX（ベースライン時の 2 ヵ月以上前から一定で、

効性及び安全性を検討するため、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 200 mg、400 mg 又はプラセボを 2 週間隔で皮下投与（初期用量として、投与 0、2、4 週において 200 mg 群には 400 mg を投与）することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。なお、MTX について、治験薬投与開始後は用法・用量を変更しない（最小 10 mg/週）ことと設定された。

無作為化された 619 例（プラセボ群 127 例、200 mg 群 246 例、400 mg 群 246 例）全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 247 例であり、主な中止理由は効果不十分 214 例、有害事象 19 例、患者の意思 8 例であった。

主要評価項目である投与後 24 週における ACR20%改善率は、プラセボ群 8.7 %（11/127 例）、本剤 200 mg 群 57.3%（141/246 例）、本剤 400 mg 群 57.6%（141/245 例）であり、プラセボ群と本剤 200 mg 群及び本剤 400 mg 群との対比較において、統計学的な有意差が認められ、MTX に対する本剤 200＋MTX 及び本剤 400 mg＋MTX の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与後 24 週における ACR50%、ACR70%改善率は表 31 のとおりであった。

表 31　投与後 24 週における ACR20%（主要評価項目）、ACR50%、ACR70%改善率（ITT 集団、NRI[a)]）

	プラセボ群（+MTX）	本剤+MTX		プラセボ群に対するオッズ比[b)] [95%信頼区間]又は[97.5%信頼区間]	
		200 mg 群	400 mg 群	200 mg 群	400 mg 群
ACR20%改善率	8.7 (11/127)	57.3 (141/246)	57.6 (141/245)	14.43 [6.71, 31.02][d)] p<0.001[c)]	14.33 [6.67, 30.80][d)] p<0.001[c)]
ACR50%改善率	3.1 (4/127)	32.5 (80/246)	33.1 (81/245)	14.83 [5.29, 41.58][e)]	15.30 [5.46, 42.92][e)]
ACR70%改善率	0.8 (1/127)	15.9 (39/246)	10.6 (26/245)	23.85 [3.23, 175.90][e)]	15.46 [2.07, 115.42][e)]

%（例数）

a）24 週目までの中止例及びレスキュー薬使用例を非改善例として扱う NRI 法により、投与後 24 週における欠測値を補完。

b）投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル。

c）検定の多重性は Bonferroni 法に基づき調整（有意水準：両側 2.5%）。

d）97.5%信頼区間

e）95%信頼区間

副次評価項目である投与後 24 週における mTSS のベースラインから変化量は表 32 のとおりであった。

表 32　投与後 24 週における mTSS のベースラインからの変化量（ITT 集団、LE[a)]）

	プラセボ群（+MTX）	本剤+MTX	
		200 mg 群	400 mg 群
ベースライン	46.5±58.6 (125)	39.6±50.1 (241)	46.7±56.0 (240)
ベースラインからの変化量	1.2±4.1 (112)	0.2±2.7 (214)	-0.4±2.1 (222)
群間差 [95%信頼区間][b)]	-	-0.3 [-0.8, 0.0]	-0.7 [-1.0, 0.0]

平均値±標準偏差（例数）

a）中止例に対し linear extrapolation（LE）法により投与後 24 週における欠測値を補完。

b）Hodges-Lehmann の点推定値及び正確な信頼区間。

有害事象は、プラセボ群 52.8%（66/125 例）、200 mg 群 56.0%（139/248 例）、400 mg 群 50.8%（125/246 例）に認められ、主な事象は表 33 のとおりであった。死亡例は 2 例（200 mg 群 1 例＜心筋梗塞＞、400 mg 群 1 例＜骨折/ショック＞）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、プラセボ群 3.2%（4/125 例）、200 mg 群 7.3%（18/248 例）、400 mg 群 7.3%（18/246 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、副鼻腔炎（400 mg 群 2 例）、結核（400 mg 群 2 例）、大腿骨骨折（400 mg 群 2 例）、急性心筋梗塞（200 mg 群 2 例、400 mg 群 1 例）であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.6%（2/125 例）、200 mg 群 4.8%（12/248 例）、400 mg 群 2.8%（7/246 例）に認められた。

最小用量は 10 mg/週とする）の投与を受けている RA 患者。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、プラセボ群 18.4%（23/125 例）、200 mg 群 24.6%（61/248 例）、400 mg 群 22.8%（56/246 例）に認められた。

表 33　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象

	プラセボ群 (+MTX) (125 例)	本剤+MTX	
		200 mg 群 (248 例)	400 mg 群 (246 例)
尿路感染	9 (7.2)	11 (4.4)	5 (2.0)
上気道感染	2 (1.6)	11 (4.4)	4 (1.6)
細菌尿	4 (3.2)	8 (3.2)	6 (2.4)
鼻咽頭炎	1 (0.8)	8 (3.2)	4 (1.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (1.6)	12 (4.8)	12 (4.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.8)	1 (0.4)	8 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (4.0)	2 (0.8)	6 (2.4)
肝酵素上昇	4 (3.2)	3 (1.2)	3 (1.2)
関節リウマチ	4 (3.2)	7 (2.8)	2 (0.8)
血尿	5 (4.0)	4 (1.6)	4 (1.6)
頭痛	1 (0.8)	9 (3.6)	8 (3.3)
高血圧	2 (1.6)	6 (2.4)	9 (3.7)

例数（%）

申請者は、CDP870-027 試験及びCDP870-050 試験の結果より、本剤 200 mg群と 400 mg群のACR20%改善率はほぼ同程度であり、いずれの投与群においても関節の構造的損傷の抑制効果に対する有効性が示されたこと、また、母集団薬物動態/薬力学解析（C87079 解析：5.3.3.5.2＜参考資料＞）より、投与開始から 4 週までは初期用量として本剤 400 mgを 2 週間隔で負荷投与し、以降 200 mgを 2 週間隔投与した場合、初期用量のない 200 mg 2 週間隔投与に比べて、12 週のACR20%改善率が 9%高いと予測されたことからも、外国人RA患者における本剤の通常の用法・用量として「1 回 400 mgを初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mgを 2 週間の間隔で皮下注射する」が妥当と判断した旨を説明している。さらに、同解析の結果、維持用量としての 200 mgの 2 週間隔投与と 400 mgの 4 週間隔投与の有効性には差がないと予測されたことから、症状安定後には、1 回 400 mgの 4 週間隔投与の用法・用量も選択可能であると判断した旨を説明している。[47]

7）海外第Ⅲb 相試験（5.3.5.1.6：CDP870-077 試験＜2008 年 1 月～2011 年 3 月＞）

MTXで効果不十分な外国人活動性RA患者[48]（目標症例数 335 例）を対象に、MTX併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、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、非盲検下で、投与 0、2、4 週に本剤 400 mgを、投与 6～16 週に本剤 200 mgを 2 週間隔で皮下投与することと設定され（非盲検期）、投与後 16 週においてACR20%改善例を対象に、投与後 18 週に無作為化され[49]、二重盲検下で、本剤 400 mgを 4 週間隔、200 mgを 2 週間隔又はプラセボを 16 週間皮下投与することと設定された（二重盲検期）。

投与後 18 週において無作為化された 209 例のうち、208 例（プラセボ群 69 例、200 mg/2 週群 70 例、400 mg/4 週群 69 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。非盲検期の総投与症例 333 例及び二重盲

[47] 欧州においては、1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射するとの用法・用量で承認されており、米国においては、維持用量として、200 mg の 2 週間隔に加え、400 mg の 4 週間隔も承認されている。

[48] 米国リウマチ学会の診断基準で RA と診断され、スクリーニング時及びベースライン時の圧痛関節数が 6 ヵ所以上、腫脹関節数が 4 ヵ所以上、スクリーニング時に CRP が 1.0 mg/dL 以上又は ESR が 28 mm/hr 超を満たし、ベースライン時の 3 ヵ月以上前から MTX（ベースライン時の 2 ヵ月以上前から一定で、最小用量は 10 mg/週とする）の投与を受けている RA 患者。

[49] 奏功しない被験者は治験終了とされた。

検期の 208 例が安全性解析対象集団とされた。二重盲検期の中止例は 31 例であり、主な中止理由は効果の消失 13 例、有害事象 8 例、患者の意思 5 例であった。

主要評価項目である投与後 34 週における ACR20%改善率は、プラセボ群 44.9% (31/69 例)、本剤 200 mg/2 週群 67.1% (47/70 例)、本剤 400 mg/4 週群 65.2% (45/69 例) であり、プラセボ群と本剤 200 mg/2 週群及び 400 mg/4 週群との対比較において、統計学的な有意差が認められ、MTX に対する本剤 200 mg/2 週＋MTX 及び本剤 400 mg/4 週＋MTX の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与後 34 週における ACR50%、ACR70%改善率は表 34 のとおりであった。

表 34　投与後 34 週における ACR20% (主要評価項目)、ACR50%、ACR70%改善率 (FAS、NRI[a])

	プラセボ群 (+MTX)	本剤+MTX		プラセボ群に対するオッズ比[b] [95%信頼区間]又は[97.5%信頼区間]	
		200 mg/2 週群	400 mg/4 週群	200 mg/2 週群	400 mg/4 週群
ACR20%改善率	44.9 (31/69)	67.1 (47/70)	65.2 (45/69)	2.50 [1.14, 5.50][d] p=0.009[c]	2.30 [1.05, 5.04][d] p=0.017[c]
ACR50%改善率	30.4 (21/69)	50.0 (35/70)	52.2 (36/69)	2.29 [1.14, 4.58][e]	2.49 [1.24, 5.01][e]
ACR70%改善率	15.9 (11/69)	30.0 (21/70)	37.7 (26/69)	2.26 [0.99, 5.14][e]	3.19 [1.42, 7.15][e]

%（例数）

a) 二重盲検期における中止例及びレスキュー薬使用例を非改善例として扱う non-responder imputation (NRI) 法により投与後 34 週における欠測値を補完。

b) 投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル。

c) 検定の多重性は Bonferroni 法に基づき調整 (有意水準：両側 2.5%)。

d) 97.5%信頼区間

e) 95%信頼区間

投与後 18 週までの非盲検期に認められた有害事象は、76.0% (253/333 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、5.4% (18/333 例) に認められ、2 例以上に発現した重篤な有害事象は、蜂巣炎 3 例、肺炎 2 例であった。投与中止に至った有害事象は、6.6% (22/333 例) に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、28.8% (96/333 例) に認められた。

表 35　3%以上の発現が認められた有害事象 (非盲検期)

	非盲検期 (333 例)
悪心	12 (3.6)
疲労	13 (3.9)
上気道感染	42 (12.6)
尿路感染	27 (8.1)
副鼻腔炎	11 (3.3)
気管支炎	10 (3.0)
背部痛	12 (3.6)
関節痛	10 (3.0)
頭痛	11 (3.3)
咳嗽	10 (3.0)
発疹	13 (3.9)
高血圧	12 (3.6)

例数 (%)

投与後 18 週から 34 週までの二重盲検期における有害事象は、プラセボ群 62.3% (43/69 例)、200 mg/2 週群 62.9% (44/70 例)、400 mg/4 週群 60.9% (42/69 例) に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 0% (0/69 例)、200 mg/2 週群 7.1% (5/70 例)、400 mg/4 週群 2.9% (2/69 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 0% (0/69 例)、200 mg/2 週群 5.7% (4/70 例)、400 mg/4 週群 1.4%

（1/69 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、プラセボ群 15.9%（11/69 例）、200 mg/2 週群 28.6%（20/70 例）、400 mg/4 週群 11.6%（8/69 例）に認められた。

表 36　いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（二重盲検期）

	プラセボ群 (+MTX) (69 例)	本剤+MTX	
		200 mg/2 週群 (70 例)	400 mg/4 週群 (69 例)
悪心	1 (1.4)	3 (4.3)	0
発熱	1 (1.4)	4 (5.7)	0
上気道感染	10 (14.5)	5 (7.1)	8 (11.6)
尿路感染	7 (10.1)	5 (7.1)	6 (8.7)
耳感染	0	0	3 (4.3)
鼻咽頭炎	4 (5.8)	1 (1.4)	1 (1.4)
関節痛	2 (2.9)	1 (1.4)	5 (7.2)
背部痛	1 (1.4)	3 (4.3)	0
関節リウマチ	6 (8.7)	1 (1.4)	2 (2.9)
四肢痛	3 (4.3)	2 (2.9)	0
浮動性めまい	1 (1.4)	3 (4.3)	0
咳嗽	3 (4.3)	0	0

例数（%）

申請者は、本試験の結果より、200 mg の 2 週間隔投与及び 400 mg の 4 週間隔投与の維持用量としての妥当性が確認できたと考える旨を説明している。

＜審査の概略＞

（1）海外臨床試験成績の外挿について

本申請は、ブリッジング戦略に基づく申請であり、申請者は、日本人 RA 患者への海外臨床試験成績の外挿の妥当性について以下のように説明している。

国内 CDP870-041 試験（ブリッジング試験）及び海外 CDP870-050 試験（ブリッジング対象試験）における ACR20%改善率は表 37 のとおりであり、ブリッジング成立条件として設定されていた「国内 CDP870-041 試験における主要評価項目である投与後 12 週の ACR20%改善率について、プラセボに対する本剤 200 mg 及び 400 mg の優越性が検証されること」が確認された。また、海外 CDP870-050 試験では、主要評価項目である投与後 24 週の ACR20%改善率について、プラセボに対する本剤 200 mg 及び 400 mg の優越性が検証されており、各試験における本剤 200 mg 及び本剤 400 mg 投与時の ACR20%改善率はほぼ同様であり、両試験の用量反応関係は類似していた。さらに、両試験で発現した有害事象の種類及び発現頻度等の安全性プロファイルについても類似していた（＜提出された資料の概略＞の項参照）。以上より、RA の関節痛等の症状について、海外臨床試験成績を日本人に外挿することは妥当であると判断した。

表 37　国内 CDP870-041 試験及び海外 CDP870-050 試験における ACR20%改善率

		国内 CDP870-041 試験				海外 CDP870-050 試験		
		プラセボ群 (+MTX) (77 例)	100 mg 群 (+MTX) (72 例)	200 mg 群 (+MTX) (82 例)	400 mg 群 (+MTX) (85 例)	プラセボ群 (+MTX) (127 例)	200 mg 群 (+MTX) (246 例)	400 mg 群 (+MTX) (246 例)
投与後 12 週	ACR20%改善率	28.6 (22/77)	62.5 (45/72)	76.8 (63/82)	77.6 (66/85)	12.7 (16/126)	62.7 (151/241)	60.4 (148/245)
	プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] p 値		4.17 [2.10, 8.28] p<0.0001	8.29 [4.07, 16.90] p<0.0001	8.68 [4.27, 17.67] p<0.0001		11.54 [6.42, 20.73] p<0.001	10.48 [5.85, 18.78] p<0.001
投与後 24 週	ACR20%改善率	24.7 (19/77)	61.1 (44/72)	73.2 (60/82)	71.8 (61/85)	8.7 (11/127)	57.3 (141/246)	57.6 (141/245)
	プラセボ群に対するオッズ比 [95%信頼区間] p 値		4.80 [2.38, 9.68] p<0.0001	8.33 [4.09, 16.97] p<0.0001	7.76 [3.85, 15.64] p<0.0001		14.43 [7.39, 28.18] p<0.001	14.33 [7.34, 27.98] p<0.001

%（例数）
国内 CDP870-041 試験：投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル。
海外 CDP870-050 試験：投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル。

機構は、国内 CDP870-041 試験における ACR 改善率が、海外 CDP870-050 試験よりも高い傾向が認められた要因について、考察するよう求めた。

申請者は、国内 CDP870-041 試験及び海外 CDP870-050 試験における試験対象集団の被験者背景について比較したところ、日本人集団において体重が低い（日本人：55.52±10.75 kg、外国人：72.54±14.98 kg）、BMI が低い（日本人：22.34±3.79、外国人：26.55±5.02）、65 歳以上の被験者が（わずかに）少ない（日本人：13.9%、外国人：14.4%）、リウマトイド因子陽性（14 IU/Ml 以上）が高い（日本人：88.0%、外国人：76.9%）、抗 TNF 製剤による前治療有りの割合が高い（日本人：13.6%、外国人：4.8%）、疼痛関節数及び腫脹関節数が低い（日本人：20.0±10.7 及び 17.2±9.1、外国人：30.15±14.01、20.97±9.84）、HAQ-DI スコアが低い（日本人：1.15±0.66、外国人：1.61±0.59）傾向が認められ、両試験における治験薬投与開始前の MTX の投与量は、国内外の承認用量の差異を反映して国内試験の方が明らかに低かったが（日本人：7.4～7.6 mg/週、外国人：12.2～12.6 mg/週＜各群の平均値＞）、部分集団解析の結果、表 38 のとおり、いずれの因子においても有効性への影響は認められなかったことから、両試験間で本剤の有効性に大きな影響を及ぼすような要因は特定できず、海外臨床試験成績を日本人に外挿する上で大きな問題はないと考える旨を説明した。

表 38　国内 CDP870-041 試験及び海外 CDP870-050 試験の投与後 24 週における ACR20%改善率の部分集団解析

被験者背景因子		国内 CDP870-041 試験				海外 CDP870-050 試験		
		プラセボ群 (+MTX)	100 mg 群 (+MTX)	200 mg 群 (+MTX)	400 mg 群 (+MTX)	プラセボ群 (+MTX)	200 mg 群 (+MTX)	400 mg 群 (+MTX)
年齢	< 65 歳	25.0 (17/68)	62.3 (38/61)	71.4 (55/77)	69.7 (46/66)	7.1 (8/112)	57.7 (123/213)	57.6 (117/203)
	≥ 65 歳	22.5 (2/9)	54.5 (6/11)	100 (5/5)	78.9 (15/19)	20.0 (3/15)	54.5 (18/33)	57.1 (24/42)
交互作用の p 値 [a)]		0.8334				0.243		
体重 (kg) 四分位点 (Q1～Q4)	<Q1	23.5 (4/17)	52.4 (11/21)	84.2 (16/19)	78.9 (15/19)	15.6 (5/32)	61.7 (37/60)	57.4 (35/61)
	Q1 - Q2	15.8 (3/19)	68.2 (15/22)	60.0 (12/20)	62.5 (10/16)	3.0 (1/33)	56.5 (35/62)	54.9 (28/51)
	Q2 - Q3	19.0 (4/21)	63.2 (12/19)	72.2 (13/18)	76.9 (20/26)	3.8 (1/26)	58.2 (39/67)	57.1 (40/70)
	≥Q4	40.0 (8/20)	60.0 (6/10)	76.0 (19/25)	66.7 (16/24)	11.1 (4/36)	52.6 (30/57)	60.3 (38/63)
交互作用の p 値 [a)]		0.5596				0.680		
BMI (kg/m^2)	< 18.5	14.3 (2/14)	80.0 (8/10)	100 (9/9)	80.0 (8/10)	0 (0/2)	40.0 (2/5)	75.0 (3/4)
	18.5 - <25	23.3 (10/43)	55.6 (30/54)	67.9 (38/56)	71.2 (37/52)	11.5 (6/52)	60.2 (65/108)	59.8 (55/92)
	25 - < 30	33.3 (4/12)	83.3 (5/6)	71.4 (10/14)	72.7 (16/22)	2.1 (1/48)	54.5 (42/77)	55.3 (52/94)
	≥ 30	37.5 (3/8)	50.0 (1/2)	100 (3/3)	0 (0/1)	16.0 (4/25)	57.1 (32/56)	56.4 (31/55)
交互作用の p 値 [a)]		0.9118				0.635		
リウマトイド因子	陽性	21.2 (14/66)	61.5 (40/65)	71.8 (51/71)	73.7 (56/76)	9.3 (9/97)	58.6 (109/186)	62.6 (112/179)
	陰性	45.5 (5/11)	57.1 (4/7)	81.8 (9/11)	55.6 (5/9)	7.4 (2/27)	55.6 (30/54)	44.8 (26/58)
交互作用の p 値 [a)]		0.2337				0.385		
抗 TNF 製剤の使用経験	あり	6.7 (1/15)	28.6 (2/7)	54.5 (6/11)	70.0 (7/10)	16.7 (1/6)	88.9 (8/9)	66.7 (10/15)
	なし	29.0 (18/62)	64.6 (42/65)	76.1 (54/71)	72.0 (54/75)	8.3 (10/121)	56.1 (133/237)	57.0 (131/230)
交互作用の p 値 [a)]		0.5102				0.452		
MTX 投与量	< 8 mg/週	22.7 (5/22)	65.0 (13/20)	94.4 (17/18)	63.6 (14/22)	-	-	-
	≥ 8 mg/週	25.5(14/55)	59.6 (31/52)	67.2 (43/64)	74.6 (47/63)	-	-	-
交互作用の p 値 [a)]		0.1613				-		
MTX 投与量	< 15 mg/週	-	-	-	-	7.7 (7/91)	60.8 (104/171)	60.6 (97/160)
	≥ 15 mg/週	-	-	-	-	11.1 (4/36)	49.3 (37/75)	51.8 (44/85)
交互作用の p 値 [a)]		-				0.488		
疼痛関節数	≤ 20 関節	24.5 (13/53)	68.9 (31/45)	73.7 (42/57)	71.7 (38/53)	5.6 (2/36)	57.5 (46/80)	60.8 (45/74)
	> 20 関節	25.0 (6/24)	48.1 (13/27)	72.0 (18/25)	71.9 (23/32)	9.9 (9/91)	57.2 (95/166)	56.1 (96/171)
交互作用の p 値 [a)]		0.5481				0.569		
腫脹関節数	≤ 15 関節	27.9 (12/43)	67.6 (25/37)	76.6 (36/47)	71.4 (35/49)	2.6 (1/38)	55.1 (54/98)	58.2 (57/98)
	> 15 関節	20.6 (7/34)	54.3 (19/35)	68.6 (24/35)	72.2 (26/36)	11.2 (10/89)	58.8 (87/148)	57.1 (84/147)
交互作用の p 値 [a)]		0.8406				0.325		
HAQ	≤ 1.2	27.9 (12/43)	65.9 (29/44)	80.0 (40/50)	73.5 (36/49)	10.5 (4/38)	52.0 (26/50)	50.0 (29/58)
	> 1.2	20.6 (7/34)	53.6 (15/28)	62.5 (20/32)	69.4 (25/36)	8.0 (7/88)	58.7 (115/196)	59.9 (112/187)
交互作用の p 値 [a)]		0.8091				0.643		

% (例数)、a) 投与群と因子の交互作用項に対する p 値

機構は、国内 CDP870-041 試験における ACR 改善率が、海外 CDP870-050 試験よりも高い傾向が認められたが、用量反応関係は両試験で類似していたこと、被験者背景の比較において、体重、MTX の投与量、疼痛関節・腫脹関節数等に相違が認められたが、これら因子による ACR 改善率への影響は示唆されなかったこと、また、本剤皮下投与時の血漿中本薬濃度は日本人において高い傾向が認められたが、当該差異が ACR 改善率に及ぼす影響は大きくないと考えられたこと（「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）等から、国内外試験成績に本質的な違いはないと考えられること、また 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おおむね示されていることも考慮し、本剤の海外試験成績を日本人 RA 患者に外挿して評価することは可能と判断した。

（2）有効性について

1）関節痛等の症状に対する軽減効果について

機構は、本申請における国内 CDP870-041 試験及び RA0006 試験成績から、既存治療で効果不十分な日本人 RA 患者における関節痛等の症状の軽減に対する本剤の MTX 併用投与及び非併用投与の有効性については示されているものと判断する。

2）関節の構造的損傷の抑制効果について

機構は、国内 CDP870-041 試験及び国内 RA0006 試験において認められた本剤群における投与後 24 週の mTSS 平均変化量について、本剤の関節の構造的損傷の抑制効果が臨床的意義を以て示されたと判断し得るのか、説明するよう求めた。

申請者は、MTX 併用下で実施された国内 CDP870-041 試験において、治験薬投与後 24 週のベースラインからの mTSS 変化量は表 39 のとおりであり、探索的な解析結果として、プラセボ群と本剤 200 mg 群及び 400 mg 群との対比較において、統計学的な有意差が認められており、より臨床的意義が高いと考えられる治験薬投与後 24 週の mTSS 変化量>0、>0.5 及び> smallest detectable change (SDC) の被験者の割合 (悪化率) を指標として集計した場合にも、表 39 のとおり、本剤 200 mg 群及び 400 mg 群における mTSS 悪化率は、いずれのカットオフ値においてもプラセボ群と比べ小さかったこと、同様に MTX 非併用下で実施された国内 RA0006 試験でも、本剤 200 mg 群の mTSS 悪化率は、いずれのカットオフ値においてもプラセボ群と比べ小さかったことから、日本人 RA 患者における、本剤の関節の構造的損傷の抑制効果は明らかなものと考えられる旨を説明した。

表 39　国内主要試験における mTSS 悪化率 (mTSS 変化量>0、>0.5、>SDC の割合)

		プラセボ群	本剤		
			100 mg 群	200 mg 群	400 mg 群
CDP870-041 試験 (MTX 併用) (投与後 24 週目)	mTSS 変化量	2.78 ± 5.15 (76 例)	1.05 ± 2.85 (70 例) p = 0.0624[a)]	0.21 ± 2.01 (81 例) p = 0.0006[a)]	0.65 ± 2.95 (84 例) p = 0.0030[a)]
	mTSS 変化量 >0	59.2 (45/76)	45.7 (32/70)	33.3 (27/81)	39.3 (33/84)
	オッズ比[95%信頼区間][b)]	-	0.580 [0.301, 1.118]	0.344 [0.180, 0.660]	0.307 [0.237, 0.840]
	mTSS 変化量 >0.5	52.6 (40/76)	37.1 (26/70)	25.9 (21/81)	29.8 (25/84)
	オッズ比[95%信頼区間][b)]	-	0.532 [0.274, 1.031]	0.315 [0.161, 0.616]	0.381 [0.199, 0.730]
	mTSS 変化量 >SDC(2.6)	32.9 (25/76)	17.1 (12/70)	7.4 (6/81)	14.3 (12/84)
	オッズ比[95%信頼区間][b)]	-	0.422 [0.193,0.925]	0.163 [0.063,0.426]	0.340 [0.156,0.739]
RA0006 試験 (MTX 非併用) (投与後 24 週目)	mTSS 変化量	2.49 ± 5.52 (114 例)	-	0.44 ± 1.83 (114 例) p < 0.0001[a)]	-
	mTSS 変化量>0	57.0 (65/114)		34.2 (39/114)	
	オッズ比[95%信頼区間][b)]	-		0.392 [0.229, 0.670]	
	mTSS 変化量>0.5	54.4 (62/114)		23.7 (27/114)	
	オッズ比[95%信頼区間][b)]	-		0.260 [0.148, 0.459]	
	mTSS 変化量>SDC(2.5)	25.4 (29/114)		7.9 (9/114)	
	オッズ比[95%信頼区間][b)]	-		0.251 [0.113, 0.560]	

平均値 ± 標準偏差、% (例数)
a) ベースラインからの mTSS 変化量 (順位変換データ) を応答変数、投与群及びベースライン値 (順位変換データ) を説明変数とした共分散分析モデル
b) オッズ比は投与群を説明変数としたロジスティック回帰分析により算出

機構は、国内 CDP870-041 試験及び国内 RA0006 試験では、投与後 12 及び 14 週のいずれにおいても ACR20%改善を達成できなかった被験者は、早期中止例として投与後 16 週から長期投与試験へ移行し、投与後 24 週時の mTSS について評価がなされておらず、中止例の補完方法が結果に大きな影響を及ぼすと考えられることから、国内 CDP870-041 試験及び国内 RA0006 試験における mTSS 変化量の評価に対する中止例の影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

リウマチ患者の関節破壊の進行に関しては、一定の割合で進行すると報告がされており (Wolfe F et al. *Arthritis Rheumatism.* 41: 1517-1582, 1998、Hulsmans HM et al. *Arthritis Rheumatism.* 43: 1927-1940, 2000) 、既に多くの生物製剤において、mTSS の欠測データの外挿方法として直線外挿法を用いて評価されている (Nishimoto N et al. *Ann Rheum Dis.* 66: 1162-1167, 2007、van der Heijde D et al. *Arthritis Rheumatism.* 56: 2698-2707, 2007、Emery P et al. *Arthritis Rheumatism.* 63: 1200–1210, 2011、Emery P et al. *Lancet.* 372: 375-382,

2008、Genant HK et al. *Ann Rheum Dis.* 67: 1084-1089, 2008）ことから、本剤の臨床試験における mTSS 変化量の評価に際しては、欠測値の補完方法として直線外挿法を用いており、国内 CDP870-041 試験及び国内 RA0006 試験について、直線外挿法を用いた場合の解析結果は表 10 及び表 13（＜提出された資料の概略＞の項参照）のとおりであった。一方、補完方法として LOCF 法を用いた場合の mTSS 変化量は、表 40 のとおりであり、関節破壊の進行は線形性を示す事が多く、また効果不十分な症例はより大きな進行度合いを示すと考えられるため、中止例については関節破壊がそれ以上進行しないと仮定する LOCF 法の適用は、プラセボ群に対して本剤群を不利な状況においた比較になると考えられるが（van der Heije D et al. *J Rheumatol.* 27: 261-263, 2000、van der Heije D et al. *Arthritis Rheumatism.* 47: 215-218, 2002、van der Heije D et al. *Arthritis Rheumatism.* 52: 49-60, 2005）、直線外挿法を適用した場合と同様に、プラセボ群と本剤 200 mg（CDP870-041 試験及び RA0006 両試験）と 400 mg 群（CDP870-041 試験）との対比較において、統計学的な有意差が認められた。

表 40　投与後 24 週における mTSS のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	プラセボ群 (+MTX)	本剤+MTX		
		100 mg 群	200 mg 群	400 mg 群
CDP870-041 試験（MTX 併用）				
ベースラインからの変化量	1.86±3.26 (76)	0.92±2.46 (69)	0.12±1.64 (81)	0.66±2.79 (83)
群間差 [95%信頼区間][a)]	-	-0.95 [-1.80, -0.09]	-1.74 [-2.56, -0.92]	-1.19 [-2.01, -0.38]
p 値 [b)]	-	p=0.1307	p=0.0009	p=0.0075
RA0006 試験（MTX 非併用）				
ベースラインからの変化量	1.65±3.62 (114)	-	0.32±1.52 (114)	-
群間差 [95%信頼区間][a)]	-		-1.28 [-2.00, -0.56]	
p 値 [b)]	-		p=0.0001	

平均値±標準偏差（例数）
a）投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル。
b）ベースラインからの mTSS 変化量（順位変換データ）を応答変数、投与群及びベースライン値（順位変換データ）を説明変数とした共分散分析。

また、線形混合効果モデルに基づく、投与後 24 週における mTSS の推定値（最小二乗平均）及びプラセボ群との群間比較の結果は、表 41 のとおりであり、直線外挿法や LOCF 法に基づき欠測値を補完した解析結果と同様に、両試験で本剤群のプラセボ群に対する統計学的に有意な差が認められた。

以上、これらの結果より、直線外挿法により得られた評価結果は妥当であると考える。

表 41　投与後 24 週における mTSS（FAS、線形混合モデル [a)]）

		プラセボ群	本剤		
			100 mg 群	200 mg 群	400 mg 群
CDP870-041 試験 (MTX 併用)	最小二乗平均±標準誤差	54.612±0.335	52.975±.0.335	52.102±0.306	52.636±0.307
	プラセボ群との差（p 値）	-	-1.637 (p=0.0006)	-2.510 (p<0.0001)	-1.977 (p<0.0001)
RA0006 試験 (MTX 非併用)	最小二乗平均±標準誤差	43.703±0.292	-	41.750±0.256	-
	プラセボ群との差（p 値）	-		-1.954 (p<0.0001)	

a）各時期の mTSS 値について、投与群、ベースライン値、時期及び時期と投与群の交互作用を固定効果、時期を変量効果（直線外挿法における直線の傾きに相当）とした線形混合効果モデル。

機構は、以上の回答及び海外臨床試験においては MTX 併用下での関節の構造的損傷の抑制効果が検証されていることも参考として、日本人における本剤の MTX 併用投与及び非併用投与での関節の構造的損傷の抑制効果は期待できるものと考える。

(3) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果について、既存治療効果不十分な RA 患者を対象とした臨床試験において、MTX 併用、非併用にかかわらず、臨床症状の改善効果を支持するデータが得られており、関節の構造的

損傷抑制効果についても一定の有効性を支持するデータが得られていることを踏まえると、本剤の効能・効果は申請のとおり「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」とすることで特段の問題はないと考える。

（4）用法・用量について

1）通常用法・用量について

機構は、初期用量を設定して負荷投与することにより血漿中本薬濃度を速やかに定常状態に到達させ、治療効果を速やかに発現させるとの考えは理解でき、国内外臨床試験において、初期用量を設定した用法・用量（0、2、4 週に 400 mg 投与、以降 200 mg 2 週間隔投与）により、ACR20%改善率についてプラセボに対する本剤 200 mg の優越性が検証され、ベースラインからの mTSS 変化量についても一定の有効性が示されていることから、当該用法・用量を日本人 RA 患者における通常の用法・用量と設定することは妥当であると判断した。

2）維持用法・用量について

申請者は、国内 CDP870-071 試験（MTX 併用）及び RA0007 試験（MTX 非併用）の成績に基づき、維持用法・用量としての 200 mg 2 週間隔投与と 400 mg 4 週間隔投与の比較について、以下のように説明している。

ACR20%、50%、ACR70%改善率は表 42 のとおりであり、CDP870-071 試験（MTX 併用）及び RA0007 試験（MTX 非併用）のいずれにおいても、200 mg 2 週間隔投与と 400 mg 4 週間隔投与で同程度の効果の維持が確認された。

mTSS スコア変化量及び悪化率は表 43 及び表 44 のとおりであり、CDP870-071 試験（MTX 併用）では、投与後 52 週における CDP870-041 試験のベースラインからの mTSS 変化量が 400 mg 4 週間隔投与と比較して 200 mg 2 週間隔投与で大きい傾向が認められたものの、CDP870-071 試験のベースライン（投与後 0 週）における CDP870-041 試験のベースラインからの mTSS 変化量は 200 mg 2 週間隔投与の方が 400 mg 4 週間隔投与と比べて大きく、CDP870-041 試験中に関節破壊の進行した被験者が 200 mg 2 週間隔投与群に多く割付けられたためと考えられ、投与後 0 週から投与後 52 週までの変化量並びに mTSS 悪化率には大きな差は認められなかった。また、RA0007 試験では、投与後 0 週から投与後 52 週までの mTSS 悪化率において、mTSS 変化量>0 及び>0.5 をカットオフ値とした場合、200 mg 2 週間隔投与より 400 mg 4 週間隔投与の悪化率が約 11～12 ポイント高い値であったものの、SDC（>4.2）をカットオフ値とした場合では同程度の悪化率であったことから臨床的に特別に意義のある差ではないと考えられ、いずれの用法・用量においても良好な関節の構造的損傷の進展防止効果が維持されていると考えられる。

表 42　国内長期投与試験における ACR20%、ACR50%、ACR70%改善率（FAS、LOCF）

			Ⅲ群 本剤 200 mg/2 週	Ⅳ群 本剤 400 mg/4 週
CDP870-071 試験 （MTX 併用）	ACR20%改善率	0 週	95.7 (89/93)	94.6 (87/92)
		24 週	96.8 (90/93)	97.8 (90/92)
		52 週	98.9 (92/93)	94.6 (87/92)
	ACR50%改善率	0 週	77.4 (72/93)	70.7 (65/92)
		24 週	83.9 (78/93)	82.6 (76/92)
		52 週	87.1 (81/93)	88.0 (81/92)
	ACR70%改善率	0 週	39.8 (37/93)	40.2 (37/92)
		24 週	60.2 (56/93)	47.8(44/92)
		52 週	64.5 (60/93)	57.6 (53/92)
RA0007 試験 （MTX 非併用）	ACR20%改善率	0 週	90.7 (39/43)	95.3 (41/43)
		24 週	90.7 (39/43)	90.7 (39/43)
		52 週	76.7 (33/43)	90.7 (39/43)
	ACR50%改善率	0 週	65.1 (28/43)	62.8 (27/43)
		24 週	69.8 (30/43)	74.4 (32/43)
		52 週	62.8 (27/43)	69.8 (30/43)
	ACR70%改善率	0 週	39.5 (17/43)	39.5 (17/43)
		24 週	46.5 (20/43)	48.8(21/43)
		52 週	58.1 (25/43)	46.5 (20/43)

%（例数）

表 43　国内長期投与試験における mTSS 変化量（FAS、LE）

		Ⅲ群 本剤 200 mg/2 週	Ⅳ群 本剤 400 mg/4 週
CDP870-071 試験 （MTX 併用）	ベースライン値（CDP870-041 試験のベースライン値）	65.16±65.65 (89)	61.59±54.14 (84)
	投与後 0 週のベースラインからの変化量	1.02±3.20 (89)	0.13±2.35 (84)
	投与後 52 週のベースラインからの変化量	2.41±7.89 (87)	0.97±6.00 (83)
RA0007 試験 （MTX 非併用）	ベースライン値（RA0006 試験のベースライン値）	37.62±51.78 (39)	43.08±57.86 (39)
	投与後 0 週のベースラインからの変化量	0.34±1.59 (39)	0.27±1.49 (39)
	投与後 52 週のベースラインからの変化量	0.35±2.89 (38)	0.89±3.05 (37)

平均値±標準偏差（例数）

表 44　国内長期投与試験における mTSS 悪化率*（mTSS 変化量>0、>0.5、>SDC の割合）

		CDP870-071 試験（MTX 併用）		RA0007 試験（MTX 非併用）	
		Ⅲ群 本剤 200 mg/2 週	Ⅳ群 本剤 400 mg/4 週	Ⅲ群 本剤 200 mg/2 週	Ⅳ群 本剤 400 mg/4 週
投与後 24 週	mTSS 変化量 >0	33.0 (30/91)	37.9 (33/87)	31.0 (13/42)	30.2 (13/43)
	mTSS 変化量 >0.5	20.9 (19/91)	25.3 (22/87)	14.3 (6/42)	18.6 (8/43)
	mTSS 変化量 >SDC[a)]	9.9 (9/91)	8.0 (7/87)	9.5 (4/42)	4.7 (2/43)
投与後 52 週	mTSS 変化量>0	36.8 (32/87)	39.8 (33/83)	23.7 (9/38)	35.1 (13/37)
	mTSS 変化量>0.5	31.0 (27/87)	32.5 (27/83)	21.1 (8/38)	32.4 (12/37)
	mTSS 変化量>SDC[b)]	13.8 (12/87)	12.0 (10/83)	7.9 (3/38)	8.1 (3/37)

%（例数）

*：CDP870-071 試験及び RA0007 試験のそれぞれの開始時からの悪化率

a）CDP870-071 試験では 2.7、RA0007 試験では 2.3 をカットオフ値として定義

b）CDP870-071 試験では 3.2、RA0007 試験では 4.2 をカットオフ値として定義

血漿中本薬濃度（トラフ値）について、CDP870-071 試験（MTX 併用）では、400 mg 4 週間隔投与のトラフ値（投与後 2 週～52 週の幾何平均 [95%信頼区間]）は 200 mg 2 週間隔投与の約 2/3（200 mg 2 週間隔投与：31.28[27.22, 35.95]～34.35[30.64, 38.52] μg/mL、400 mg 4 週間隔投与：20.60[16.59, 25.57]～26.04[23.03, 29.45] μg/mL）であり、RA0007 試験（MTX 非併用）では、400 mg 4 週間隔投与のトラフ値は 200 mg 2 週間隔投与の約 1/2（200 mg 2 週間隔投与：21.65[16.68, 28.11]～27.12[19.76, 37.23] μg/mL、400 mg 4 週間隔投

与：10.68[7.53, 15.14]～14.30[10.48, 19.53] μg/mL）であった。

抗本薬抗体発現について、CDP870-071 試験（MTX 併用）では、投与後 52 週までに 200 mg 2 週間隔投与で 6.6%（6/91 例）、400 mg 4 週間隔投与で 7.6%（7/92 例）の被験者で、RA0007 試験（MTX 非併用）では、投与後 52 週までに 200 mg 2 週間隔投与で 17.1%（7/41 例）、400 mg 4 週間隔投与で 31.0%（13/42 例）の被験者で、二重盲検期を含む試験期間中いずれかの時点で陽性であった。RA0007 試験では 400 mg 4 週間隔投与において 200 mg 2 週間隔投与と比較して抗本薬抗体陽性の割合が大きい傾向が認められた要因は不明であるものの、400 mg 4 週間隔投与では投与後 12 週及び 24 週において 200 mg 2 週間隔投与と比較して特に大きかったためと考えられ、以降は大きな差はないことから顕著な差ではないと考える。

有害事象等の発現について、CDP870-071 試験（MTX 併用）及び RA0007 試験（MTX 非併用）ともに、200 mg 2 週間隔投与と 400 mg 4 週間隔投与で大きな差は認められなかった。

さらに、海外第Ⅲb 相試験（CDP870-077 試験）においても、非盲検で本剤を投与（0、2 及び 4 週に 400 mg 投与、以降 200 mg 2 週間隔投与）後、投与後 16 週における ACR20%改善例をプラセボ、本剤 200 mg 2 週間隔投与又は 400 mg の 4 週間隔投与に無作為に割り付けたところ、本剤 200 mg 2 週間隔投与群と 400 mg 4 週間隔投与群ともに、投与後 34 週における ACR20%改善率についてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められ、ACR50%改善率及び ACR70%改善率もプラセボよりも大きかったことから、いずれの維持用量においても臨床効果の持続性があることが示されたと考える。また、有害事象等の発現についても、200 mg 2 週間隔投与群と 400 mg 4 週間隔投与群で大きな差は認められなかった。

以上より、維持用量として、本剤 200 mg 2 週間隔投与と 400 mg 4 週間隔投与に大きな差はないと考えられ、臨床効果が得られた後の用法・用量として、本剤 200 mg 2 週間隔投与に加え、400 mg 4 週間隔投与も選択可能であると考える。

機構は、維持用量としての本剤 400 mg 4 週間隔投与時の有効性及び安全性は、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施し、検討すべきであったと考えるものの、国内 CDP870-071 試験（MTX 併用）及び RA0007 試験（MTX 非併用）の両試験において、投与後 24 週の ACR20%改善率について、200 mg 2 週間隔投与と 400 mg 4 週間隔投与で大きな差は認められなかったこと、400 mg 4 週間隔投与時の血漿中本薬濃度（トラフ値）は 200 mg 2 週間隔投与の 1/2～2/3 程度であったが、血漿中本薬濃度と有効性の部分集団解析の結果より、有効性に大きな影響を及ぼす差ではないと考えられること（「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、有効性の低下に関連すると考えられる抗本薬抗体の発現率にも両用法・用量間で大きな差は認められていないこと、また海外第Ⅲb 相試験（CDP870-077 試験）において、200 mg 2 週間隔投与及び 400 mg 4 週間隔投与のいずれの用量においても ACR20%改善率の維持効果が示されていることも勘案すると、日本人 RA 患者においても 400 mg 4 週間隔投与により 200 mg 2 週間隔投与と同程度の維持効果が期待できると考えられる。また、ベースラインからの mTSS 変化量及び mTSS 悪化率についても、両用法・用量間で大きな差異はなく、関節の構造的損傷の抑制の維持効果にも大きな差異がないことが示唆されていると考えられる。以上より、本剤 400 mg 4 週間隔投与を維持用量の一つとして設定することは許容可能であると考える。

（5）安全性について

1）本剤と既承認の抗 TNF 製剤との安全性プロファイルの相違

機構は、PEG 化 Fab'である本剤の安全性プロファイルについて、既承認の抗 TNF 製剤との比較も踏ま

えて説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤と既承認の抗 TNF 製剤の安全性プロファイルについて、本剤並びにインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブの国内外臨床試験、国内外市販後安全性報告等に基づき、各事象の発現状況を比較した。なお、説明中の各薬剤での調査対象は表 45 のとおりである。

表 45　各抗 TNF 製剤の有害事象発現状況の調査対象

	国内臨床試験	海外臨床試験	国内製造販売後全例調査	海外市販後報告又は調査
セルトリズマブペゴル	プラセボ対照試験： CDP870-041 と RA0006 の併合結果 （プラセボ投与 191 例、本剤投与 355 例） プラセボ対照試験後の継続試験： CDP870-071 と RA0007 の併合結果 <カットオフ 52 週> （本剤投与 493 例）	2,367 例 （10 試験の併合結果） プラセボ対照試験は 10 試験のうち 8 試験の併合結果 （プラセボ投与 647 例、本剤投与 1,774 例）	－	88,106 例 (海外市販後自発報告集計：2007 年 9 月 7 日～2011 年 9 月 6 日)
インフリキシマブ [a]	381 例 （RA 234 例、クローン病 122 例及びベーチェット病 25 例）	5,706 例 （RA 2,363 例、クローン病 1,085 例及び潰瘍性大腸炎等の各種炎症性疾患 2,258 例）	RA 7,678 例	－
エタネルセプト [b]	145 例（202-2A、310-JA 試験） 132 例（310-JA 試験）	1,903 例（US+EU 試験） 714 例(16.0018 試験:5 年報告) 454 例(300-EU 試験)	13,894 例 （2005 年 3 月 30 日～2007 年 4 月 27 日）	374,898 例 （海外市販後での集計：1998 年 11 月 2 日～2004 年 2 月 2 日）
アダリムマブ [c]	382 例 265 例（M02-575 試験）	1,214 例 648 例(DE007、DE011 試験)	7,469 例 （2008 年 6 月 18 日～2010 年 12 月末日）	382,942 例 (海外市販後自発報告集計：2002 年 12 月 31 日～2007 年 6 月 30 日)
ゴリムマブ [d]	継続投与期間 562 例 （JNS012-JPN-01 試験、JNS012-JPN-02 試験、JNS012-JPN-03 試験（24-52 週）、JNS012-JPN-04 試験（16-52 週））	924 例 （C0524T05、C0524T06 試験(0-104 週)）	－	推計症例数 48,128 例 （2009 年 4 月 7 日～2010 年 10 月 6）

a）平成 18 年 11 月 8 日付け審査報告書より引用

b）承認審査報告書(一部 AS に係る申請資料含む)、RA に係る承認申請資料（一部 AS に係る申請資料含む）、平成 16 年 11 月 5 日付審査報告書、全例調査の文献報告（Koike.T et al. *Mod Rheumatol.* 21: 343-351, 2011）、Web:http://www.enbrel.jp/index.html より引用

c）RA に係る承認申請資料、平成 20 年 2 月 14 日付審査報告書及び適正使用情報(Vol.6)より引用

d）平成 23 年 4 月 13 日付審査報告書より引用

① 感染症について

i) 重篤な感染症

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における重篤な感染症の発現状況及び主な発現事象を表 46 に示す。

表 46　本剤の重篤な感染症の発現状況及び主な発現事象

		国内			海外			
		プラセボ対照試験		長期試験	プラセボ対照試験		全試験本剤（2367 例）	海外市販後自発報告
		プラセボ（191 例）	本剤（355 例）	本剤（493 例）	プラセボ（647 例）	本剤（1774 例）		推定患者数 88106 例
重篤な感染症		1(0.5)	8(2.3)	20(4.1)	4(0.6)	62(3.5)	211(8.9)	993 件
主な事象名（HLT）	主な事象名（PT）							重篤な主な事象名（PT）
下気道および肺感染	気管支炎	0	1(0.3)	2(0.4)	0	0	6（0.3）	
	気管支肺炎	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.0)	
	肺炎	0	0	2(0.4)	0	8(0.5)	38(1.6)	
細菌感染 NEC	細菌性関節炎	0	1(0.3)	0	0	3(0.2)	9(0.4)	
	蜂巣炎	1(0.5)	0	1(0.2)	0	5(0.3)	13(0.5)	
	細菌性肺炎	0	0	1(0.2)	0	0	0	
	化膿性筋炎	0	1(0.3)	0	0	0	0	
尿路感染	腎盂腎炎	0	1(0.3)	1(0.2)	0	2(0.1)	3(0.1)	肺炎（123 件）
	尿路感染	0	0	1(0.2)	0	1(0.1)	9(0.4)	
上気道感染	副鼻腔炎	0	0	1(0.2)	0	3(0.2)	4(0.2)	尿路感染（43 件）
皮膚組織および軟部組織感染	皮下組織膿瘍	0	1(0.3)	0	0	2(0.1)	6(0.3)	
感染 NEC	術後創感染	0	0	1(0.2)	0	1(0.1)	1(0.0)	感染（40 件）
	創傷感染	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	1(0.0)	
敗血症、菌血症、ウイルス血症、真菌血症 NEC	尿路性敗血症	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)	2(0.1)	敗血症(34 件)
	敗血症性ショック	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.0)	蜂巣炎(36 件)
レンサ球菌感染	肺炎球菌性肺炎	0	1(0.3)	0	0	0	0	膿瘍(33 件)
腹部および消化管感染	虫垂炎	0	0	1(0.2)	0	2(0.1)	2(0.1)	ブドウ球菌感染(31 件)
ヘルペスウイルス感染	帯状疱疹	0	1(0.3)	2(0.4)	0	2(0.1)	6(0.3)	
	耳帯状疱疹	0	0	1(0.2)	0	0	0	帯状疱疹(28 件)
アスペルギルス感染	アスペルギルス症	0	0	1(0.2)	0	0	0	
インフルエンザウイルス感染	インフルエンザ	1(0.5)	0	0	0	0	0	腹部膿瘍(21 件)
筋および軟部組織感染	感染性腱鞘炎	0	0	1(0.2)	0	0	0	
ニューモシスティス感染	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.0)	
ウイルス感染 NEC	ウイルス性腸炎	0	1(0.3)	0	0	0	0	

例数（%）
主な事象名は国内臨床試験で発現した全事象について記載
海外市販後自発報告は 20 件以上を記載

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%等）、海外臨床試験：4.0%（226/5706 例、肺炎 0.9%、膿瘍 0.6%、敗血症 0.3%等）、国内製造販売後全例調査：3.4%（264/7678 例、細菌性肺炎 1.3%、ニューモシスティス肺炎（疑い）0.5%等）であった。エタネルセプトでは、国内臨床試験：6.1%（8/132 例）、海外臨床試験：11.6%（83/714 例）、国内製造販売後全例調査：肺炎 0.8%、敗血症 0.2%、帯状疱疹 0.2%、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.2%、尿路感染 0.1%等であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：11.8%（45/382 例、肺炎 2.1%、気管支炎 1.8%、蜂巣炎 1.6%、帯状疱疹 1.3%等）、海外臨床試験 7.1%（86/1214 例、肺炎 1.0%、蜂巣炎 0.4%、気管支炎 0.2%、帯状疱疹 0.2%等）、国内製造販売後全例調査：2.2%（165/7469 例、肺炎 0.8%、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.3%）、海外市販後自発報告：0.57%（2196/382942 例、肺炎 0.2%、帯状疱疹 0.04%、蜂巣炎 0.04%、気管支炎 0.03%等）、ゴリムマブでは、国内臨床試験：2%（11/562 例、蜂巣炎 0.2%、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.2%、帯状疱疹 0.2%等）、海外臨床試験：6.2%（57/924 例、肺炎 1.0%、蜂巣炎 0.4%、気管支炎 0.3%、帯状疱疹 0.2%等）、海外市販後自発報告：55 件/48128 例（推定）（肺炎 10 件、敗血症 4 件、

帯状疱疹2件、蜂巣炎1件、気管支炎2件等）であった。以上より、本剤による重篤な感染症の発現頻度は、既承認の抗TNF製剤と比べて同程度と考えられる。

ii）結核

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における結核の発現状況を表47に示す。

表47　本剤の結核の発現状況

		国内			海外			
		プラセボ対照試験		長期試験	プラセボ対照試験		全試験	海外市販後自発報告
		プラセボ（191例）	本剤（355例）	本剤（493例）	プラセボ（647例）	本剤（1774例）	本剤（2367例）	推定患者数 88106例
すべての結核		0	0	0	0	9（0.5）	29[a)]（1.2）	38件
主な事象名（HLT）	主な事象名（PT）							発現事象名（PT）
結核感染	播種性結核	0	0	0	0	4(0.2)	5(0.2)	結核(14件) 肺結核(10件) 播種性結核(5件) 潜伏結核(3件) リンパ節結核、 中枢神経系結核(2件) 結核性髄膜炎、 消化器結核(1件)
	リンパ節結核	0	0	0	0	1(0.1)	3(0.1)	
	結核性腹膜炎	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.0)	
	肺結核	0	0	0	0	1(0.1)	14(0.6)	
	結核	0	0	0	0	2(0.1)	5(0.2)	
	結核性胸膜炎	0	0	0	0	0	2(0.1)	

例数（%）
a）肺結核と結核性胸膜炎の1例は同一症例のため29例とされた。

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）、海外臨床試験：0.3%（17/5706例、肺外結核を含む）、国内製造販売後全例調査：0.3%（22/7678例）であった。エタネルセプトでは、国内外臨床試験：0%、国内製造販売後全例調査：0.1%（12/13894例）であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：0.5%（2/382例）、海外臨床試験：0.7%（9/1214例、播腫性結核、リンパ節結核を含む）、国内製造販売後全例調査：0.07%（5/7469例）、海外市販後自発報告では0.07%（256/382942例、肺結核、肺外結核を含む）、ゴリムマブでは、国内臨床試験：0%、海外臨床試験：1.2%（11/924例）、海外市販後自発報告では2件/48128例（推定）であった。

本剤の海外試験における結核の発現率（1.2%）は、ゴリムマブ以外の抗TNF製剤と比べ高い傾向であった。本剤及びゴリムマブの共通点として、海外臨床試験では結核の罹患率が高いとされる東欧諸国の症例が多く組み入れられていた。本剤の海外臨床試験で本剤を投与された1774例中1004例は東欧諸国の症例が占め、実際に結核を発現した29例中26例は東欧諸国の症例であった。したがって、本剤の海外臨床試験で結核の発現率が高かった要因として、試験実施地域の結核発現率の程度が影響を及ぼした可能性が推察され、本剤による結核の発現リスクは他の既承認の抗TNF製剤と大きな差はないと考える。

機構は、本剤の海外臨床試験における結核発現率が比較的高かった一因として臨床試験実施国間における結核発現率の地域差があった可能性に加え、本剤と既承認の抗TNF製剤との作用の違いが結核発現リスクの差に影響した可能性も否定できないと考えられることから、本剤使用中における結核の発現に関しては、引き続き情報収集が必要であると考える。

なお、本剤投与中には、重篤な感染症や結核のみならず、他の抗TNF製剤と同様に、その他の日和見感染症やB型肝炎ウイルスによる肝炎も認められていることから、当該感染症に関する注意喚起も必要であると考える。

② 重篤なアレルギー反応

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における SOC 別の免疫系障害の発現状況を表 48 に示す。

表 48　本剤の免疫系障害の発現状況

		国内			海外			
		プラセボ対照試験		長期試験	プラセボ対照試験		全試験 本剤 (2367 例)	海外市販後自発報告
		プラセボ (191 例)	本剤 (355 例)	本剤 (493 例)	プラセボ (647 例)	本剤 (1774 例)		推定患者数 88106 例
重篤な免疫系障害(重篤なアレルギー)		0	0	0	0	1(0.1)	3(0.1)	60 件
すべての免疫系障害(すべてのアレルギー)		3(1.6)	0	19(3.9)	4(0.6)	20(1.1)	61(2.6)	172 件
主な事象名 (HLT)	主な事象名 (PT)							重篤な主な事象名 (PT)
アレルギー性疾患 NEC	過敏症	0	0	0	1(0.2)	4(0.2)	12(0.5)	過敏症 (23 件) アナフィラキシー反応 (15 件) 薬物過敏症 (6 件) アナフィラキシーショック、免疫抑制 (4 件) 血清病(3 件)
	節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0	1(0.1)	8(0.3)	
	植物アレルギー	1 (0.5)	0	0	0	0	1(0.0)	
	複合アレルギー	0	0	0	0	0	3(0.1)	
	血清病	0	0	0	0	0	1(0.0)	
	造影剤アレルギー	0	0	1(0.2)	0	0	0	
食物、食品添加物、薬剤およびその他の化学物質に対するアレルギー	薬物過敏症	0	0	0	1(0.2)	4(0.2)	7(0.3)	
	食物アレルギー	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.0)	
急性および慢性サルコイドーシス	サルコイドーシス	0	0	0	0	0	3(0.1)	
アトピー障害	季節性アレルギー	2 (1.0)	0	18(3.7)	2 (0.3)	8(0.5)	24(1.0)	
アミロイドーシス	アミロイドーシス	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.0)	
アナフィラキシー反応	アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	1(0.0)	
造血系の自己免疫障害	抗リン脂質抗体症候群	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.0)	

例数 (%)
海外市販後自発報告は 3 件以上を記載

一方、インフリキシマブにおける重篤なアレルギー反応の発現率は、国内臨床試験：0.5% (2/381 例、アナフィラキシー様反応及び肺水腫各 1 例)、海外臨床試験：0.5% (31/5706 例)、国内製造販売後全例調査：0.4% (30/7678 例) であった。エタネルセプトでは、国内臨床試験：0%、海外臨床試験：0.2% (1/454 例) であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：0.3% (1/382 例、アレルギー性皮膚炎)、海外臨床試験：0%、海外市販後自発報告：0.1% (386/382942 例) であった。ゴリムマブでは、国内臨床試験：1.4% (8/562 例)、海外臨床試験：1.3% (12/924 例)、海外市販後自発報告：1 件/48128 例 (推定) であった。

以上より、本剤によるアレルギー反応の発現率は、既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度と考えられる。

③ 間質性肺疾患

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における間質性肺疾患の発現状況を表 49 に示す。

表 49　本剤の間質性肺疾患の発現状況

	国内			海外			
	プラセボ対照試験		長期試験	プラセボ対照試験		全試験 本剤 (2367 例)	海外市販後自発報告
	プラセボ (191 例)	本剤 (355 例)	本剤 (493 例)	プラセボ (647 例)	本剤 (1774 例)		推定患者数 88106 例
間質性肺疾患	0	2(0.6)	4(0.8)	0	0	3(0.1)	4 件

例数 (%)

一方、重篤な間質性肺疾患の発現率は、インフリキシマブでは、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：0.4%（28/7678 例）、エタネルセプトでは、国内臨床試験：0.8%（1/132 例）、海外臨床試験：0%、国内製造販売後全例調査：0.6%（77/13894 例）であった。アダリムマブにおける間質性肺疾患の発現率は、国内臨床試験：1.0%（4/382 例）、海外臨床試験：0.2%（2/1214 例）、国内製造販売後全例調査：0.6%（48/7469 例）、海外市販後自発報告：0.02%（62/382942 例）であった。ゴリムマブでの間質性肺疾患の発現率は、国内臨床試験：0.2%（1/562 例）、海外臨床試験：0.1%（1/924 例）、海外市販後自発報告：0%であった。

以上より、本剤による間質性肺疾患の発現率は、既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度と考えられる。

④自己免疫疾患（ループス様症候群及び全身性エリテマトーデス）

本剤での自己免疫疾患（ループス様症候群及び全身性エリテマトーデス）の発現は、国内臨床試験では認められなかったが、海外臨床試験では、プラセボ対照試験において、プラセボ群で発現は認められず、本剤群では自己免疫疾患が 0.2%（3/1774 例、ループス様症候群 0.1%＜1/1774 例＞、全身性エリテマトーデス 0.1%＜1/1774 例＞、全身性エリテマトーデス様皮疹 0.1%＜1/1774 例＞）に認められ、全試験の本剤群では自己免疫疾患が 0.3%（6/2367 例、ループス様症候群 0.1%＜2/2367 例＞、全身性エリテマトーデス 0.04%＜1/2367 例＞、全身性エリテマトーデス様皮疹 0.1%＜2/2367 例＞、皮膚エリテマトーデス 0.04%＜1/2367 例＞）に認められた。海外市販後自発報告では、自己免疫疾患が 27 件/88106 例（ループス様症候群 15 件/88106 例、全身性エリテマトーデス 12 件/88106 例）に認められた。

一方、ループス様症候群及び全身性エリテマトーデスの発現率は、インフリキシマブでは、国内臨床試験：0.3%（1/381 例）、海外臨床試験：0.3%（17/5706 例）、国内製造販売後全例調査：0.03%（2/7678 例）であった。エタネルセプトでは（自己免疫疾患としての発現）、国内臨床試験 0%、海外臨床試験：0.8%（16/1903 例）、国内製造販売後全例調査：ループス様症候群が 0.04%（5/13894 例）であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：0.3%（1/382 例）、海外臨床試験：0.3%（4/1214 例）、海外市販後自発報告：0.01%（51/382942 例）であった。ゴリムマブでは、国内臨床試験：0%、海外臨床試験：0%、海外市販後自発報告：1 件/48128 例（推定）であった。

以上より、本剤による自己免疫疾患（ループス様症候群及び全身性エリテマトーデス）の発現率は、既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度と考えられる。

⑤ 脱髄性疾患

本剤における脱髄性疾患の発現は、国内臨床試験及び海外臨床試験において認められなかった。海外市販後自発報告では、脱髄性多発ニューロパチー3 件/88106 例、脱髄 2 件/88106 例、多発性硬化症再発 1 件/88106 例が認められた。

一方、既承認の抗 TNF 製剤での脱髄性疾患の発現率は、インフリキシマブでは、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：0.04%（3/7678 例）であった。エタネルセプトでは、国内外臨床試験及び国内製造販売後全例調査における脱髄性疾患の発現は認められなかったが、海外市販後調査では、0.03%（102/374898 例、多発性硬化症 45 件、視神経炎 22 件、脱髄 21 件等）に認められた。アダリムマブでは、国内外臨床試験の報告はなく、海外市販後自発報告では、中枢性脱髄性疾患が 0.02%（65/382942 例）、末梢性脱髄性疾患が 0.003%（11/382942 例）に認められた。ゴリムマブでは、

国内臨床試験：0%、海外臨床試験：0.1%（1/924 例）、海外市販後自発報告での報告はなかった。

以上より、本剤による脱髄性疾患の発現率は既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度であると考えられた。

⑥ 心不全

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における間質性肺疾患の発現状況を表 50 に示す。

表 50　本剤の心不全の発現状況

		国内			海外			
		プラセボ対照試験		長期試験	プラセボ対照試験		全試験本剤（2367 例）	海外市販後自発報告
		プラセボ（191 例）	本剤（355 例）	本剤（493 例）	プラセボ（647 例）	本剤（1774 例）		推定患者数 88106 例
すべての心不全		0	0	0	0	3（0.2）	16(0.7)	24 件
主な事象名（HLT）	主な事象名（PT）							発現事象名（PT）
心不全 NEC	心不全	0	0	0	0	2(0.1)	11(0.5)	心不全、うっ血性心不全(11 件)心原性ショック、心肺不全(1 件)
	慢性心不全	0	0	0	0	1(0.1)	2(0.1)	
	心原性ショック	0	0	0	0	0	1(0.0)	
	心肺不全	0	0	0	0	0	2(0.1)	

例数（%）

一方、インフリキ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：心血管事象 0.5%（31/5706 例）であった。エタネルセプトでは、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：0.1%（7/13894 例）であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：0.8%（3/382 例）、海外臨床試験：0.3%（4/1214 例）、海外市販後自発報告：0.05%（191/382942 例）であった。ゴリムマブでは、国内臨床試験：0%、海外臨床試験：0.2%（1/537 例）、海外市販後自発報告：3 件/48128 例（うっ血性心不全 2 件、心不全 1 件）であった。

以上より、本剤による心不全の発現率は、既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度と考えられる。

⑦ 悪性腫瘍

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における悪性腫瘍の発現状況及び主な発現事象を表 51 に示す。

表 51　本剤の悪性腫瘍の発現状況

		国内			海外			
		プラセボ対照試験		長期試験	プラセボ対照試験		全試験 本剤 (2367 例)	海外市販後自発報告
		プラセボ (191 例)	本剤 (355 例)	本剤 (493 例)	プラセボ (647 例)	本剤 (1774 例)		推定患者数 88106 例
すべての悪性腫瘍		1(0.5)	0	4(0.8)	1(0.2)	9(0.5)	32[a](1.4)	
悪性腫瘍	主な事象名（PT）							発現事象（PT）
リンパ腫	節外周辺帯 B 細胞リンパ腫	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.0)	乳癌(20 件) 基底細胞癌（15 件） 悪性黒色腫（8 件） 扁平上皮癌、悪性新生物(6 件) 肺腺癌、皮膚癌、子宮平滑筋腫(5 件)
	非ホジキンリンパ腫	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.0)	
	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	0	0	0	0	1(0.0)	
内分泌腺新生物	甲状腺癌	0	0	0	0	0	1(0.0)	
消化器新生物	扁桃癌	0	0	0	0	0	1(0.0)	
	腹膜の悪性新生物	0	0	0	0	0	1(0.0)	
	舌新生物	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.0)	
	食道癌	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.0)	
	胃癌	0	0	1(0.2)	0	0	0	
	結腸癌	0	0	1(0.2)	0	1(0.1)	2(0.1)	
	胃癌第 4 期	0	0	0	0	0	1(0.0)	
肝胆道系新生物	肝新生物	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.0)	
乳房新生物	乳癌	0	0	1(0.2)	0		3(0.1)	
	乳癌第 I 期	0	0	0	0	0	1(0.0)	
生殖器系新生物	卵巣癌	0	0	0	0	0	2(0.1)	
	子宮癌	0	0	0	0	1(0.1)	2(0.1)	
	子宮内膜癌	0	0	0	0	0	1(0.0)	
	前立腺癌	0	0	0	0	0	1(0.0)	
	精巣癌	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.0)	
腎尿路系新生物	腎細胞癌、病期不明	0	0	0	0	0	1(0.0)	
	膀胱癌	0	0	0	1(0.2)	0	0	
	皮膚新生物	0	0	0	0	0	0	
	表皮内悪性黒色腫	0	0	0	0	0	1(0.0)	
呼吸器系新生物	肺癌／扁平上皮癌	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.0)	
	転移性肺癌	0	0	0	0	0	1(0.0)	
	喉頭癌	0	0	0	0	0	1(0.0)	
	肺の悪性新生物	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.0)	
	肺癌	0	0	0	0	0	1(0.0)	
	肺新生物	0	0	0	0	0	1(0.0)	
不顕性癌	転移性新生物	0	0	0	0	0	1(0.0)	
転移	中枢神経系転移	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.0)	

例数（%）
a）びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と扁桃癌は同一症例のため 32 例とされた。
海外市販後自発報告は 5 件以上を記載

既承認の抗 TNF 製剤の悪性腫瘍発現状況を表 52 に示す。

表 52　他の抗 TNF 製剤の悪性腫瘍の発現状況

品目名	試験区分	例数	悪性腫瘍の発現頻度
インフリキシマブ	国内臨床試験	381 例	13 (3.4、追跡期間を含む)
	海外臨床試験	5706 例	107 (1.8、追跡期間を含む)
	国内製造販売後全例調査	7678 例	10 (0.1、悪性リンパ腫 5 例、その他の悪性腫瘍 5 例)
エタネルセプト	国内臨床試験	145 例	2 (1.38)
	海外臨床試験	1903 例	22 (1.16)
	国内製造販売後全例調査	13894 例	30 (0.2)
アダリムマブ	国内臨床試験	382 例	5 (1.3、悪性リンパ腫 2 例、リンパ腫を除く悪性腫瘍 3 例)
	海外臨床試験	1214 例	26 (2.1、悪性リンパ腫 1 例、リンパ腫を除く悪性腫瘍 25 例)
	海外市販後自発報告	382942 例（推定患者数）	773 (0.2、悪性リンパ腫 113 例、リンパ腫を除く悪性腫瘍 660 例)
ゴリムマブ	国内臨床試験	562 例（長期投与期間）	2 (0.4、長期投与期間)
	海外臨床試験	924 例	25 (2.7)
	海外市販後自発報告	48128 例（推定）	9 件

例数（%）

さらに、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫を除く）の 100 患者・年あたりの発現率 [95%信頼区間]は、本剤が 0.55 [0.33,0.89]、エタネルセプトが 0.6 [0.46, 0.74]、アダリムマブが 0.80 [0.55, 1.05]であった。また、本剤の悪性腫瘍に対する標準化発生比（SIR）は、WHO GLOBOCAN データベースを用いた場合は 1.06 [0.65, 1.61]、Surveillance Epidemiology and End Results（SEER）データベースを用いた場合は 0.88 [0.54, 1.34]であり、SEER データベースによるアダリムマブの SIR（非黒色腫皮膚癌を除く）は 1.01 [0.7, 1.3]であった。ゴリムマブの海外第臨床試験におけるプラセボ対照期間中の追跡期間 100 患者・年あたりの悪性腫瘍発現率は、非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫以外の悪性腫瘍：50 mg 群 0.43 [0.01, 2.40]、100 mg 群 0.23 [0.01, 1.30]、すべての悪性腫瘍：50 mg 群 0.86 [0.10, 3.12]、100 mg 群 1.40 [0.51, 3.05]であった。

リンパ腫について、本剤と既承認の抗 TNF 製剤の 100 患者・年あたりの発現率及び観察例数、SEER データベースによる予測数を比較した結果は表 53 のとおりであった。

表 53　各抗 TNF 製剤の 100 患者・年当たりのリンパ腫の発現率及び SEER データベースによるリンパ腫予測数

リンパ腫	本剤	インフリキシマブ [b)]	アダリムマブ [c)]	エタネルセプト [b)]	ゴリムマブ [d)]
100 患者年あたりの発現率 [95%信頼区間] [a)]	0.09 [0.02,0.27]	0.08 [データなし]	約 0.11 [データなし]	0.10 [データなし]	0.11 [0.04,0.25]
観察例数 [a)]	3	9	-	5	6
予測例数 [a)]	0.97	1.79	-	0.914	1.38

a) 他剤 TNF 製剤については国内添付文書、海外添付文書及び審査報告書（ゴリムマブ）より引用
b) インフリキシマブ、エタネルセプト：関節リウマチ患者対象
c) アダリムマブ：関節リウマチ、乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎及びクローン病患者対象
d) ゴリムマブ：関節リウマチ、強直性脊椎炎及び、乾癬性関節炎患者対象

以上より、本剤による悪性腫瘍の発現率は、既承認の抗 TNF 製剤と比較し同程度であると考えられる。なお、本剤群でのリンパ腫の発現率は既承認の抗 TNF 製剤と同様に SEER データベースによるリンパ腫の予測例数よりも高かったことについては、RA 患者ではリンパ腫の発現率が高いとされていること、また MTX をはじめとする免疫抑制療法が関与している可能性もあり、本剤投与との関連は明らかではないと考えるが、既承認の抗 TNF 製剤と同様に本剤投与後には悪性リンパ腫等に対する十分な観察が必要と考える。

機構は、RA に用いられる生物製剤において実施された観察期間が 24 週以上の 63 の無作為化臨床試験（29423 例）を用いた腫瘍発現のリスクに関するメタ解析（Lopez-Olivo MA et al. *JAMA*. 308: 898-908, 2012）

において、限定的な情報であるものの、すべての腫瘍における MTX 単独投与に対する本剤（MTX 併用）の Peto Odd Ratio [95%信頼区間]は、1.5 [0.44, 5.5]であり、インフリキシマブ（MTX 併用）では 1.8 [0.83, 3.7]、エタネルセプト（DMARD 併用）では 1.5 [0.53, 4.1]、アダリムマブ（MTX 併用）では 1.8 [0.61, 5.4]、ゴリムマブ（MTX 併用）では 0.83 [0.29, 2.4]、全抗 TNF 製剤（MTX 併用）では 1.5 [0.95, 2.3]と報告されていることからも、他の抗 TNF 製剤と比較して本剤の腫瘍発現のリスクが高くなる可能性は示唆されていないと考えるが、本剤を含む抗 TNF 製剤による悪性腫瘍の発現のリスクについては引き続き長期的な検討が必要と考える。

⑧ 注射部位反応

本剤の国内外臨床試験及び海外市販後安全性報告における注射部位反応の発現状況を表 54 に示す。

表 54　本剤の注射部位反応の発現状況

	国内			海外			
	プラセボ対照試験		長期試験	プラセボ対照試験		全試験 本剤 （2367 例）	海外市販後自発報告
	プラセボ a) （191 例）	本剤 （355 例）	本剤 （493 例）	プラセボ b) （647 例）	本剤 （1774 例）		推定患者数 88106 例
すべての注射部位反応（HLT）	1（0.5）	11（3.1）	14（2.8）	42（6.5）	113（6.4）	185（7.8）	1336 件

例数（%）
a）プラセボとして生理食塩水を使用
b）プラセボとしてソルビトール又は生理食塩水を使用

皮下注射の既承認の抗 TNF 製剤における注射部位反応の発現率は、エタネルセプトでは、国内臨床試験：32.6%（43/132 例）、国内製造販売後調査：4.4%（610/13894 例）であった。アダリムマブでは、国内臨床試験：32.4%（86/265 例）、海外臨床試験：9.9%（64/648 例）であった。ゴリムマブでは、国内臨床試験：14.2%（80/562 例）、海外臨床試験：8.2%（76/924 例）、海外市販後自発報告での報告はなかった。

以上より、本剤の皮下注射による注射部位反応の発現率は、既承認の皮下注射の抗 TNF 製剤と比較し低い傾向にあると考えられる。

機構は、提出された資料及び以上を踏まえれば、本剤の安全性プロファイルは既承認の抗 TNF 製剤と類似していると考えられ、現時点で本剤特有の安全性の懸念は示唆されていないと考える。しかしながら、本剤は PEG 化製剤である等、RA に対する既承認の生物製剤と異なる特徴も有していること、また既承認の抗 TNF 製剤で知られている重要な有害事象の多くは製造販売後に集積されており、現時点では、他の生物製剤と比べて本剤の使用経験は少ないことから、製造販売後調査等において更に情報を十分に集積した上で、本剤特有の問題の有無も含め、本剤の安全性プロファイルをさらに明確にしていく必要があると考える。

2）腎機能障害患者における安全性について

機構は、本剤は PEG 化製剤であり、PEG の主要排泄経路は腎臓とされていることから、腎機能障害患者における安全性について説明を求めた。

申請者は、国内外臨床試験では高度腎機能障害患者は対象から除外し、腎機能障害患者を対象とした薬物動態・安全性試験も実施していないことから、国内臨床試験における腎関連疾患の合併症を有する被験

者[50]12例について検討したところ、有害事象の種類及び発現頻度に特別な傾向は認められなかったことを説明した。また、海外臨床試験成績を含む海外市販後データ（PSUR）では、有害事象を発現した97例の腎障害合併例が認められており、それらの症例に発現した重篤な有害事象をSOC別にみると、「感染症および寄生虫症」25件、「胃腸障害」9件、「腎および尿路障害」8件、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」7件、「心臓障害」5件等の順で多くみられ、「腎および尿路障害」が比較的多くみられた点は腎障害を合併しているため、「感染症および寄生虫症」が最も多かった点は腎障害の有無によらず本剤の作用機序から予想されるものと考えられ、現時点で腎機能障害患者における特段の問題は認められていないと考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承するが、現時点では腎機能障害患者における安全性情報は限られており、RA患者においてはMTX等の腎機能に影響することが知られている薬剤も併用される可能性が高いことから、腎機能障害患者における安全性について製造販売後調査の中でさらに情報収集する必要があると考える。

3）高用量MTXと本剤の併用の安全性について

機構は、海外臨床試験に基づき、本剤と併用されるMTXの用量（特に8 mg/週超）が本剤の安全性に及ぼす影響について考察するように求めた。

申請者は、海外臨床試験ではMTXの投与量が10 mg/週より低い被験者のデータはほとんどなかったため、海外のMTX併用試験についてMTXの用量が15 mg/週未満と15 mg/週以上の被験者で部分集団解析を行ったところ、表55のとおり、全体の有害事象発現率はプラセボ群、本剤群ともにMTX 15 mg/週以上の高用量群で上昇したが、その上昇の程度は両群で同様であったこと、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、重篤な感染症は、プラセボ群のMTX高用量群で発現率が上昇したが、本剤群ではMTXの投与量の違いによる明らかな差は認められなかったことを説明した。

表55　海外試験におけるMTX投与量別の有害事象の概略

	MTX投与量<15 mg/週		MTX投与量≧15 mg/週	
	プラセボ（216例）	本剤（776例）	プラセボ（226例）	本剤（622例）
すべての有害事象	111 (51.4)	479 (61.7)	154 (68.1)	476 (76.5)
重症度				
軽度	77 (35.6)	390 (50.3)	122 (54.0)	391 (62.9)
中等度	58 (26.9)	264 (34.0)	89 (39.4)	278 (44.7)
高度	8 (3.7)	55 (7.1)	27 (11.9)	65 (10.5)
治験薬との因果関係あり	45 (20.8)	247 (31.8)	65 (28.8)	235 (37.8)
重篤な有害事象	5 (2.3)	78 (10.1)	27 (11.9)	71 (11.4)
重篤な感染症	0	32 (4.1)	4 (1.8)	24 (3.9)
中止に至った有害事象	4(1.9)	36 (4.6)	8 (3.5)	33 (5.3)

例数（%）

また、SOC別の有害事象、重篤な有害事象に関しても、各有害事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群のいずれもMTX 15 mg/週以上の高用量群で上昇する傾向であったが、本剤群に特徴的な変化を示す事象は認められなかったことから、本剤と併用されるMTXの用量が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明した。

[50] 国内CDP870-041試験（MTX併用）及びRA0006試験（MTX非併用）で本剤投与を受けた被験者のうち、投与開始時に腎疾患の合併症があった12例（腎結石症3例、腎嚢胞2例、及び腎炎症候群、間質性腎炎、糖尿病性腎症、腎障害、慢性腎不全、IgA腎症、腎機能障害各1例）。

機構は、国内臨床試験では 8 mg/週超の MTX は投与されておらず、2011 年 2 月から本邦で投与可能となった 16 mg/週までの高用量の MTX と本剤の併用における日本人での安全性は不明であり、MTX については本剤と同様に重要な副作用として感染症や感染症のリスクを増大させる骨髄抑制等の発現率の上昇が認められており、特に高用量の MTX との併用投与ではよりリスクが増大する可能性も否定できないことから、高用量の MTX との併用下における有害事象の発現状況については、製造販売後調査において情報収集して、引き続き慎重に検討し、医療現場に適宜情報提供する必要があると考える。

(6) 自己注射について

機構は、臨床試験における自己注射時の安全性及び有効性について説明した上で、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求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の自己投与に関して、MTX 併用時又は非併用時の長期継続投与試験(国内 CDP870-071 及び RA0007 試験) で 52 週投与を完了した被験者を対象に、本剤 200 mg を 2 週間隔で 24 週間以上自己注射した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検長期投与試験 (RA0075 試験 : 5.3.5.2.8) が実施された。総投与症例 86 例 (国内 CDP870-071 試験 52 例、RA0007 試験 34 例) が参加し、自己投与後 24 週までの中間解析において、投与後 12 週及び 24 週の ACR20%改善率はそれぞれ 94.0% (78/83 例) 及び 93.7% (74/79 例) であり、自己注射移行後も臨床症状の軽減効果は維持され、安全性に関しても自己投与移行後、発現率が上昇した有害事象及び副作用は認められなかったことから、本剤の自己注射について大きな問題はないと考える。

また、自己注射用の説明資材として、医療機関向けには、①医師向け投与ガイド、②自己注射確認チェックシート、③医療従事者用 Web サイト等、患者向けには①自己注射解説 DVD、②自己注射ガイドブック、③製品解説書、④投薬手帳、⑤患者用 Web サイト等を準備する予定であり、医師による投与から開始し、自己注射への移行は必ず症状安定後に考慮することを注意喚起するとともに、事前に自己注射のリスクと本剤のリスク及び自己注射の方法を説明し、患者がリスクについて理解し、すべての過程を問題なく実行できることが確認できた場合に、両者が確認書に署名し自己注射へ移行する予定である。

機構は、本剤の自己注射時の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題は示唆されていないと考えるが、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また、類薬の状況も参考としつつ自己注射移行時の管理体制を十分に整備しておく必要があると考える。

(7) 臨床的位置付けについて

機構は、抗 TNF 製剤に対して効果不十分な RA 患者に対する本剤の有効性について説明を求めた。

申請者は、他の抗 TNF 製剤の投与経験のある患者も含めて実施された海外第Ⅲb 試験 (CDP870-094 試験 : REALISTIC) の結果、主要評価項目である投与後 12 週の ACR20%改善率について、他の抗 TNF 製剤投与経験を有する患者集団 (プラセボ 27.5%＜22/80 例＞、本剤 47.2%＜151/320 例＞) と、抗 TNF 製剤投与経験の無い患者集団 (プラセボ 25.0%＜33/132 例＞、本剤 53.5%＜284/531 例＞) で大きな相違は認められず、抗 TNF 製剤投与経験を有する集団において安全性上特に問題となる事象も認められなかったこと、

また、表 56 のとおり、国内 CDP870-041 試験及び RA0006 試験における他の抗 TNF 製剤投与の有無での部分集団解析においても ACR20%改善率に大きな相違は認められず、抗 TNF 製剤投与経験を有する集団において安全性上特に問題となる事象も認められなかったことから、本剤は、他の抗 TNF 製剤と同様、MTX で効果不十分な患者に対して投与し得るとともに、他の抗 TNF 製剤に十分な有効性を示さない患者に対する治療の選択肢にもなると考える旨を説明した。

表 56　国内 CDP870-041 試験及び RA0006 試験の投与後 24 週における ACR20%改善率の部分集団解析

		国内 CDP870-041 試験				国内 RA0006 試験	
		プラセボ群 (+MTX) (77 例)	100 mg 群 (+MTX) (72 例)	200 mg 群 (+MTX) (82 例)	400 mg 群 (+MTX) (85 例)	プラセボ群 (114 例)	200 mg 群 (116 例)
抗 TNF 製剤の使用経験	あり	6.7 (1/15)	28.6 (2/7)	54.5 (6/11)	70.0 (7/10)	12.5 (2/16)	75.0 (6/8)
	なし	29.0 (18/62)	64.6 (42/65)	76.1 (54/71)	72.0 (54/75)	11.2 (11/98)	63.0 (68/108)
交互作用の p 値 a)		0.5102				0.7043	

%（例数）
a）投与群と因子の交互作用項に対する p 値

機構は、現時点までに得られている本剤の有効性・安全性プロファイルを踏まえれば、本剤の臨床的位置付けは DMARD で効果不十分な RA 患者を対象とする既存の生物製剤と大きく異なるものではないと考えるが、今後、更なる有効性・安全性情報を十分に集積し、既承認の抗 TNF 製剤やそれ以外の生物製剤と比較した本剤の特性及び臨床的位置付けを明らかにしていくことが望ましいと考える。なお、既承認の抗 TNF 製剤等の他の生物製剤で効果不十分な患者に対する本剤の有効性、逆に本剤で効果不十分な患者に対する他の生物製剤の有効性については、生物製剤の位置付けを明らかにする上で重要な情報と考えるが、現時点では情報が限られていることから、今後の検討課題と考える。

（8）製造販売後の安全対策について

機構は、国内では既承認の抗 TNF 製剤の使用経験が蓄積され、抗 TNF 製剤全般の有効性及び安全性に関する情報や各薬剤の特性に関する情報は蓄積されてきているものの、本剤は海外においても長期の使用経験が少なく、既承認の抗 TNF 製剤と同様に発現が懸念される重篤な感染症、日和見感染症、B 型肝炎を中心としたウイルス性肝炎、悪性腫瘍等の有害事象の長期的な発現状況、本剤の維持量の違い（200 mg を 2 週間隔投与、400 mg の 4 週間隔投与）、高用量 MTX との併用、自己投与に関連する安全性の評価のためにさらに情報収集が必要と考えられることから、使用成績調査及び悪性腫瘍、重篤な感染症の発現等についても適切にフォローする長期特定使用成績調査等を実施することが適切と考える。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。

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.5.1.7、5.3.5.1.8、5.3.5.2.4、5.3.5.2.5、5.3.5.2.6、5.3.5.2.7）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（治験薬の割り付けに係る規定の不遵守、中止基準の不遵守等）、説明文書に記載のない再検査の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった事例等が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、関節リウマチに対して新たな抗 TNF 製剤による治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。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、製造販売後には重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現をフォローできる使用成績調査等を実施し、得られた情報等を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないものと考える。

審査報告（2）

平成 24 年 11 月 19 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　シムジア皮下注 200 mg シリンジ
［一　般　名］　セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　ユーシービージャパン株式会社
［申請年月日］　平成 24 年 1 月 27 日

Ⅱ．審査内容

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

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）製造販売後調査等について

申請者は、本剤の製造販売後調査として、感染症（結核を含む）、アレルギー反応、間質性肺炎、自己免疫疾患、脱髄性疾患、心不全、悪性腫瘍、汎血球数減少、肝機能障害を重点調査項目とし、観察期間を 24 週とする使用成績調査を実施し、使用実態下での有効性及び安全性、維持用量別（200 mg を 2 週間隔投与、400 mg の 4 週間隔投与）の有効性及び安全性、MTX の用量（8 mg/週以下、8 mg 週超）別の安全性及び有効性、自己投与時の安全性及び有効性、他の生物製剤からの切替え前後の有効性及び安全性等について検討すること等を説明した。さらに、観察期間を 3 年間とする長期特定使用成績調査を別途実施し、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況について追跡調査を実施することを説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、適切に臨床現場に提供すべきと考える。

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］　既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
［用法・用量］　通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）として、1 回 400 mg を

初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200 mgを2週間の間隔で皮下注射する。
なお、症状安定後には、1回400 mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

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